

Cancer de l'ovaire et exposition à l'amiante

Barbara Charbotel

► **To cite this version:**

Barbara Charbotel. Cancer de l'ovaire et exposition à l'amiante: Cancer de l'ovaire et exposition à l'amiante: approches épidémiologique et mécanistique. Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail, ANSES, 2018, Cancer et environnement, pp.19-20. <https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche> . anses-01924647

HAL Id: anses-01924647

<https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/anses-01924647>

Submitted on 16 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Cancer de l'ovaire et exposition à l'amiante

Cancer de l'ovaire et exposition à l'amiante : approches épidémiologique et mécanistique

Barbara CHARBOTEL, UMRESTTE,
Université Claude Bernard Lyon 1

Béatrice Fervers, Centre Léon Bérard, Lyon / **Jiri Zavadil,** CIRC, Lyon

Étude en cours depuis 2016 – Financement : 200.000 € (Itmo Cancer) – Contact : barbara.charbotel@univ-lyon1.fr

Mots-clés : cancer, ovaire, exposition, amiante, femme, génome, mécanisme action, génotoxicité, mutagenèse, biomarqueur, épidémiologie, Rhône Alpes

Chez la femme, « *le cancer de l'ovaire n'est pas très fréquent en France mais il est d'une extrême gravité* »⁵⁰. Avec 4.615 nouveaux cas diagnostiqués en 2012, il se situe au 8ème rang des cancers féminins et au 4ème rang des décès par cancer chez la femme⁵¹. Dans 77% des cas, il survient principalement entre 50 et 84 ans ; il est diagnostiqué à un stade avancé, avec un âge médian de 66 ans au diagnostic. Le taux de survie à 5 ans est de 40% et à 10 ans de 32%.

La très grande majorité des cancers de l'ovaire sont des tumeurs épithéliales. Parmi les facteurs de risque suspectés, les facteurs génétiques seraient responsables de 5 à 10% des cancers de l'ovaire. Mais, les facteurs de risque environnementaux et professionnels des cancers de l'ovaire restent peu connus.

La prévalence de l'exposition à l'amiante

Le taux d'incidence du cancer de l'ovaire montre des variations géographiques importantes

⁵⁰ Barbara Charbotel. Exposition aux fibres d'amiante et cancer de l'ovaire : Évaluation de la fréquence de l'exposition aux fibres d'amiante chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire. *Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail*, ANSES, 2014, Cancer et environnement, pp.44-45. <https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche> . [anses-01718582](https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche)

⁵¹ Selon l'INCa, 3.140 décès recensés pour l'année 2012 in. *Les cancers en France*, Édition 2014.

suggérant un rôle des facteurs environnementaux dans les causes de la maladie elle-même. En effet, plusieurs études épidémiologiques réalisées dans différents pays industrialisés (ex. Norvège, Italie, Australie) ont conduit le CIRC à classer en 2009, les fibres d'amiante comme cancérigène certain pour l'ovaire.

En France, les évaluations disponibles sur la prévalence de l'exposition aux fibres d'amiante concernent généralement les retraités et se concentrent sur les hommes. Considérant le peu de données disponible chez la femme, l'étude descriptive EVAMOVAIRE⁵² (conduite entre 2010 et 2013) a permis de quantifier la prévalence de l'exposition à l'amiante chez les patientes atteintes d'un cancer ovarien. Ainsi, parmi les 162 patientes incluses dans l'étude, 132 avaient une tumeur épithéliale de l'ovaire. 18,9% d'entre elles ont été exposées professionnellement à l'amiante et 4,5% ont pu être exposées indirectement à l'amiante *via* un proche. La prévalence de l'exposition directe semble être plus élevée que dans la population générale. De plus, l'exposition à l'amiante paraît plus particulièrement associée aux tumeurs épithéliales séreuses – ce type histologique étant en effet surreprésenté chez les sujets exposés.

Les mécanismes moléculaires

De nombreux produits cancérigènes sont aussi mutagènes si bien qu'une exposition à un cancérigène peut être révélée par l'étude des mutations spécifiques de la tumeur (ou germinales), fournissant ainsi des indices sur l'origine possible des tumeurs. Les efforts récents de séquençage systématique d'un grand nombre de tumeurs ont permis d'identifier des signatures mutationnelles spécifiques de certains types de cancers ou d'expositions à des cancérigènes⁵³. Toutefois, l'origine de la majorité des signatures reste à découvrir.

⁵² Étude financée par l'INCa dans le cadre du PNR EST.

⁵³ Alexandrov et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013 Aug 22;500(7463):415-21
Hollstein M et al. Base changes in tumour DNA have the power to reveal the causes and evolution of cancer. *Oncogene*. 2017 Jan 12;36(2):158-167.

Ainsi, bien que l'amiante soit clairement identifié comme génotoxique, son impact sur le génome humain n'est pas documenté et nécessite donc des investigations. Une approche de séquençage du génome permettrait d'identifier une potentielle signature mutationnelle des fibres d'amiante, qui pourrait servir de biomarqueur d'exposition. Parmi les mécanismes moléculaires suspectés, figurent la génération de radicaux libres génotoxiques (ex. formation de cassures de l'ADN), l'interaction physique des fibres d'amiante avec le mécanisme de la division cellulaire (mitose) et des effets indirects produisant des dommages tissulaires et (épi)généétiques.

Le projet de recherche : EVAMOVAIRE 2

Au regard des connaissances épidémiologiques et mécanistiques qui restent incomplètes sur le lien entre l'exposition à l'amiante et le cancer de l'ovaire, l'étude EVAMOVAIRE 2 est une étude comprenant une composante épidémiologique et une composante mécanistique permettant :

- D'affiner les connaissances sur l'association entre l'exposition à l'amiante et un sous-type histologique de cancer ovarien ;
- D'étudier si l'exposition à l'amiante induit des signatures mutationnelles spécifiques au niveau du génome.

Méthodologie

Le volet épidémiologique portera sur 270 patientes atteintes d'une tumeur épithéliale de l'ovaire, dont 132 issues du projet EVAMOVAIRE et 138 nouvelles patientes⁵⁴.

Pour le volet mécanistique, des tumeurs de patientes exposées à l'amiante et des tumeurs de patientes non exposées à l'amiante seront analysées parmi les 270 patientes incluses dans le volet épidémiologique.

Les paires tumeurs/tissus normaux seront séquencées à haut débit pour identifier les mutations somatiques spécifiques de ces tumeurs (illustration 3, p. 7) et rechercher une

éventuelle signature mutationnelle spécifique d'une exposition à l'amiante.

Un modèle expérimental de mutagenèse in vitro est également utilisé pour établir, dans un système contrôlé, l'impact d'une exposition aux fibres d'amiante sur le génome. Ce modèle utilise des fibroblastes embryonnaires murins (MEFs) qui sont exposés à des fibres d'amiante de type chrysotile et cultivés jusqu'à obtention de clones immortalisés. Des clones issus de cellules exposées et non exposées (contrôles), ainsi que les cellules primaires seront séquencés pour identifier les signatures mutationnelles induites par les fibres d'amiante.



Etymologie

Du latin *cancer* qui signifie « crabe », le terme cancer désigne un ensemble de maladies qui se caractérise par la prolifération anarchique de cellules « anormales » ayant la capacité de détruire les tissus (ou organes) sains et de se disséminer dans l'organisme. Ce nom lui aurait été donné par Hippocrate (V^e siècle av. J.-C.) parce que le cancer « a des veines étendues de tous côtés, de même que le crabe a des pieds ». Selon d'autres sources, son nom lui vient du dernier grand médecin grec Paul d'Égine (VII^e siècle) « de ce que quand il s'est emparé d'un organe, il ne le lâche plus, de même que fait le crabe quand il est attaché à quelque chose ».

De fait, le cancer peut toucher tous les organes. Mais où qu'il soit localisé, il est toujours déterminé par son tissu d'origine :

- Les carcinomes : les cellules cancéreuses apparaissent dans un tissu épithélial (ex. peau, muqueuse)
- Les sarcomes : les cellules cancéreuses apparaissent dans un tissu conjonctif ou mou (ex. muscle, tissu osseux ou cartilagineux)
- Les cancers hématopoïétiques affectent le sang ou les organes lymphoïdes (ex. leucémies, lymphomes)

⁵⁴ À ce jour, 133 nouvelles patientes ont été incluses dans l'étude EVAMOVAIRE 2. Le recrutement se poursuit.