

Cancer et environnement

Comprendre où en est la recherche

Octobre 2023



anses

Editorial

On peut reprendre l'expression « un défi exceptionnel ! », utilisée par l'épidémiologiste et autrefois directeur du Centre de recherche international sur le Cancer, Christopher Wild, pour décrire ce que reste l'étude des relations entre le cancer et l'environnement depuis la mise en place en France en 2003 du premier Plan national concernant cette pathologie. Outre la nécessité de renforcer la lutte contre les cancers professionnels et environnementaux, la lutte contre le cancer implique aujourd'hui de mieux prendre en compte la complexité des interactions dynamiques de l'ensemble des expositions auxquelles une personne est sujette tout au long de sa vie - ce que la Loi de Santé de 2016 a introduite comme étant « l'exposome » interagissant avec le « génome » et le modifiant potentiellement. Cette évolution paradigmatique nécessite le développement de recherches multidisciplinaires, d'avancées techniques ainsi que de nouvelles approches et innovations méthodologiques. Ainsi la toxicologie environnementale ne peut plus se « contenter » d'approches substance par substance mais doit analyser, grâce à l'apport de la spectrométrie de masse de haute définition notamment, la possible présence simultanée de plusieurs centaines de substances dans un seul échantillon biologique (ex. sang, urine, salive, cheveu...) témoignant de l'exposition simultanée, chez la personne échantillonnée, à de multiples sources environnementales de substances imprégnant l'organisme, que ce soit des microplastiques, des métaux lourds, des molécules chimiques émergentes, ou des composés et produits de dégradation encore récemment inconnus.

L'homme vit dans un contexte global avec de nombreuses interactions. S'il est devenu banal de le dire, il reste complexe de l'étudier pour trouver les clés permettant de prévenir ou guérir le cancer. Il est également considéré aujourd'hui que la toxicité des mélanges impliqués dans les mécanismes de cancérogenèse pourrait être amplifiée, par exemple, par l'impact des stress psychologiques ou sociaux. S'en préoccuper devient nécessaire pour mieux comprendre la somme des expositions réelles qui s'appliquent à la personne et en comprendre leurs implications épidémiologiques. L'effet de ces interactions pourrait ainsi être approché par l'étude du croisement entre données massives de santé et données massives d'exposition. Ainsi, deux des projets présentés dans ce nouveau numéro des *Cahiers de la Recherche* s'appuient sur la cohorte « Constances », qui suit le devenir de plus de 200.000 adultes en France, et qui croise données de santé et données environnementales afin de donner du sens aux effets des expositions sur l'émergence de pathologies humaines.

Alors que les rapprochements entre épidémiologie et toxicologie doivent être encouragés, le Programme National de Recherche Environnement Santé Travail (PNR EST) incite les chercheurs à concentrer leurs travaux autour de six pistes principales : les substances potentiellement cancérogènes, leurs effets sur l'homme et l'environnement (notamment à faibles doses ou lors de cumuls d'exposition), les facteurs de risques, les interactions gènes/environnement/comportement, le développement de méthodes appliquées à la prévention et la prise en charge des cancers, sans oublier l'identification de biomarqueurs pour évaluer les risques sanitaires. Avec un objectif unique : approfondir la connaissance des

liens entre cancer et expositions environnementales afin de mieux protéger à terme la santé humaine.

Pr Benoit Vallet

Directeur général, Anses

Cahiers de la Recherche CANCER ET ENVIRONNEMENT		# 22
10	30	1,65
Projets valorisés	Équipes de recherche impliquées	Millions d'euros alloués

Sommaire

Editorial.....	1
Sommaire	3
Introduction générale.....	5
Le cancer du poumon chez les femmes non-fumeuses	12
L'exposition au cadmium et ses effets sur le cancer du pancréas.....	14
L'émergence de l'aflatoxine B1 en France	16
Perturbation endocrinienne et risque de cancer du sein.....	19
Exposition professionnelle aux HAP : recherche de biomarqueurs	21
L'implication dans la croissance tumorale des dérivés halogénés du BPA et des parabènes	24
Les cancers de la thyroïde et l'exposition aux facteurs environnementaux.....	26
Risque de tumeur cérébrale chez les professionnels médicaux exposés aux rayonnements ionisants	28
Risques de cancers : reconstitution de co-expositions sur la vie entière	29
Cancer et contamination des eaux de boisson.....	32
Abréviations utilisées.....	34
Table des illustrations	36
Mentions légales.....	37
Archives ouvertes.....	38

Avertissement à l'attention des lecteurs

Les présentations des projets de recherche reflètent les points de vue des équipes scientifiques partenaires et n'engagent ni les Ministères de tutelles ou l'Anses et les partenaires associés. Pour toute question, les contacts sont indiqués en tête de chaque article.

Introduction générale

En France, les cancers représentent la première cause de mortalité chez les hommes et la deuxième chez les femmes. Pour 2023, le nombre de nouveaux cas est estimé à 433136, toutes localisations confondues, ce qui correspond à plus de 1100 personnes par jour. Si le taux d'incidence s'est stabilisé chez les hommes pour les cancers les plus fréquents, il a par contre augmenté de manière significative chez les femmes : + 0,9 % par an, depuis 1990¹. Selon l'Institut national du cancer (INCa), cette augmentation « est due dans une large mesure à l'évolution démographique de notre pays (accroissement et vieillissement de la population²), mais aussi à l'augmentation du risque lié à nos comportements et à nos modes de vie. » Ainsi, 30 à 50 % des cancers pourraient être évités en limitant ou supprimant des facteurs de risque dont certains sont bien connus.



Illustration 1 : Panorama des cancers en France (INCa, 2023)



Illustration 2 : Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030

Comment les cancers se développent-ils ?

Les cancers solides constituent un ensemble de maladies, qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. Ils se caractérisent par la multiplication anarchique de cellules anormales, qui finissent par former une tumeur. Lorsque celle-ci grossit, les cellules cancéreuses peuvent pénétrer dans le sang, envahir les parties voisines de l'organisme et se propager ensuite à d'autres parties du corps (métastases).

Ces mutations résultent d'interactions entre différents facteurs de risques :

- Internes (mutations génétiques, dérèglement hormonal, déficience immunitaire...);
- Externes (comportements et modes de vie, facteurs environnementaux...).

Il faut se souvenir que notre corps est composé de milliers de milliards de cellules diverses, nécessaires pour former les tissus et les organes (muscles, os, poumons...) et les maintenir en bonne santé. Lorsque les gènes présents dans le noyau de chaque cellule sont modifiés ou endommagés, cela peut troubler le fonctionnement normal de la cellule et mener à l'apparition d'un cancer. Dans la plupart des cas, ces modifications sont corrigées par des mécanismes réparateurs. Mais dans d'autres

¹ INCa, Panorama des cancers en France, édition 2023.

² L'âge médian au diagnostic est de 70 ans chez les hommes et de 68 ans chez les femmes.

cas plus rares, la cellule ciblée (ayant subi une ou plusieurs modifications) peut acquérir un avantage sélectif sur les autres cellules et se transformer en cellule pré-cancéreuse puis, de manière de plus en plus « maligne », en cellule cancéreuse.

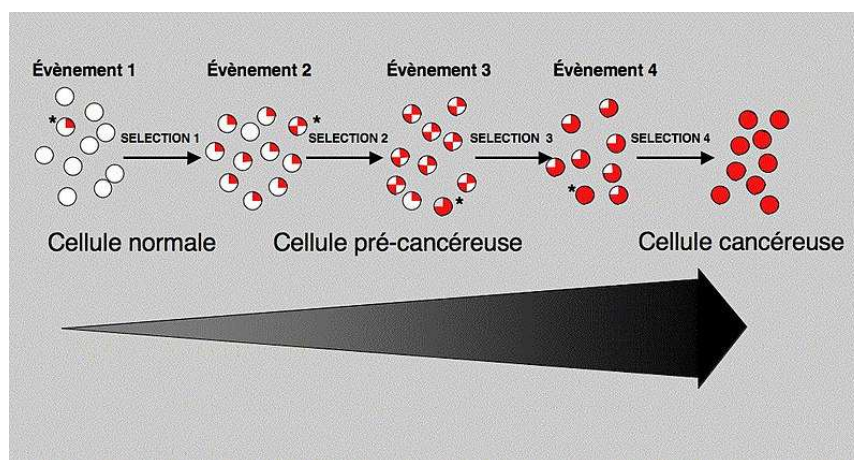


Illustration 3 : La progression tumorale (Auteur : Thierry Soussi)

Mais alors, pourquoi des personnes développent-elles un cancer et d'autres non ? Qu'est-ce qui augmente les risques ? Et comment les prévenir ?

Si certains facteurs liés aux comportements et modes de vie sont connus et avérés (alcoolisme, tabagisme, déséquilibre de régimes alimentaires, inactivité physique...), ils ne suffisent pas à expliquer la hausse importante de certains types de cancers comme, par exemple, le cancer du poumon chez les femmes. Cette hausse « pose d'autant plus question – s'étonne Lorédana Radoi – que ce cancer apparaît aussi chez les femmes non-fumeuses. Outre le tabagisme (actif et passif), quels sont les autres facteurs de risque ? »³.

Les facteurs environnementaux

Évaluer le lien entre environnement et cancer est complexe. D'une part, la notion d'environnement elle-même est difficile à définir car elle varie selon les pays, les personnes, voire même selon les organisations concernées. D'autre part, les cancers sont des maladies multifactorielles ; il n'y a jamais une seule cause à l'origine de la maladie mais, un ensemble d'interactions entre l'organisme, sa prédisposition (susceptibilité) génétique et l'exposition à différents facteurs de risque. De surcroît, il peut s'écouler des dizaines d'années entre l'exposition et la survenue de la maladie : entre 20 et 40 ans, par exemple, entre l'exposition à l'amiante et l'apparition d'un mésothéliome ou cancer de la plèvre⁴. Il est donc difficile de déterminer avec certitude l'influence de telle ou telle substance, ce qui favorise l'émergence de controverses pour certaines d'entre elles.

Dans son acception large, la notion d'environnement (retenue par l'Anses) désigne tous les agents physiques, biologiques et chimiques, auxquels nous sommes exposés volontairement ou non dans nos milieux de vie⁵ et milieux professionnels à tous les âges et moments de la vie.

³ Lorédana Radoi, *Le cancer du poumon chez les femmes non-fumeuses*, pp. 13-15.

⁴ Karen Leffondré. L'aspect temporel de la relation entre exposition et cancer : Analyse de l'aspect temporel de la relation entre exposition professionnelle ou environnementale et cancer : application au mésothéliome, cancer broncho-pulmonaire et tumeurs du système nerveux central. *Les cahiers de la Recherche : Santé, Environnement, Travail*, 2014, Cancer et environnement, 5, pp.48-50. (anses-01726911)

⁵ Air, eau, sol, domicile...

Pour identifier les priorités parmi les substances ou les agents suspectés d'être cancérogènes, le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) a initié en 1971 le programme des *Monographies*⁶. Il évalue « le danger cancérogène (ou potentiel qu'a une exposition à provoquer le cancer chez l'homme) »⁷ associé aux niveaux ou aux circonstances d'exposition ; il indique aussi les organes cibles pour lesquels les substances ou agents sont classés comme cancérogènes. Lorsqu'un lien est identifié, le poids des preuves scientifiques conduit à qualifier le lien : par exemple, le lien est avéré entre l'exposition à l'amiante et le mésothéliome. A contrario, le lien de causalité est beaucoup plus difficile à établir pour les cancers coliques⁸. Ainsi, l'Anses concluait en juillet 2021 sur la base de la revue de la littérature scientifique que « les données des études épidémiologiques ayant évalué le risque de cancer lié à l'ingestion d'eau contaminée par l'amiante sont insuffisantes pour établir un lien formel entre la consommation de cette eau et un risque accru de cancer digestif »⁹.



Illustration 4 : Caractérisation du danger lié à l'ingestion d'amiante (Anses, juillet 2021)

De même, si le cadmium est classé comme un cancérogène certain associé au cancer du poumon, le lien de cause à effet est plus difficile à établir pour d'autres organes cibles : par exemple, le cadmium est considéré comme un cancérogène certain, associé au cancer du poumon et suspecté d'être cancérogène pour la prostate et le rein.

Très peu de données sont disponibles sur d'autres cancers comme le cancer du pancréas. Or, « ses propriétés physico-chimiques lui permettent de traverser les barrières biologiques »¹⁰. Dans le cadre d'une étude de faisabilité, Mathieu Gautier et ses partenaires testent les effets d'une exposition au cadmium sur l'activation des cellules stellaires pancréatiques et l'apparition de lésions inflammatoires précancéreuses.

Parmi les cancérogènes avérés pour l'homme, l'aflatoxine B1 (AFB1) est la seule toxine classée à ce jour par le CIRC. C'est même l'un des cancérogènes naturels les plus puissants. Alors que l'AFB1 « est très fréquente dans les régions chaudes, où le climat est favorable au développement de

⁶ <https://monographs.iarc.who.int/fr/agents-classes-par-les-monographies-du-circ/>

⁷ Monographies du CIRC sur l'identification des dangers cancérogènes pour l'Homme, Questions-Réponses, trad. 26 mars 2021, p. 3.

⁸ Christophe Paris. Cancer colique et amiante. *Les cahiers de la Recherche : Santé, Environnement, Travail*, 2016, Regards sur 10 ans de recherche, le PNR EST de 2006 à 2015, 8, pp.148-149. (anses-01783626)

⁹ Anses, *Caractérisation du danger lié à l'ingestion d'amiante*, Avis et rapport d'expertise collective, juillet 2021.

¹⁰ Mathieu Gautier, *L'exposition au cadmium et ses effets sur le cancer du pancréas*, pp. 15-17.

moisissures dans les céréales destinées à l'alimentation humaine et animale », son émergence dans les productions agricoles françaises pourrait devenir un enjeu majeur de santé publique. Elle inquiète d'autant plus Jean-Denis Bailly et ses partenaires qu'elle apparaît « en lien direct avec les modifications climatiques globales »¹¹ suscitant de nouvelles questions à la recherche.

« Pour un monde où le cancer régresse »¹², la liste des classifications est régulièrement réévaluée par le CIRC. Lors de la dernière mise à jour (14 juillet 2023), 127 agents¹³ ont été considérés comme « cancérigène pour l'homme » et donc classés « groupe 1 ».

Groupe 1	L'agent est <i>cancérigène pour l'Homme</i>	127 agents
Groupe 2A	L'agent est <i>probablement cancérigène pour l'Homme</i>	95 agents
Groupe 2B	L'agent est <i>peut-être cancérigène pour l'Homme</i>	323 agents
Groupe 3	L'agent est <i>inclassable quant à sa cancérigénicité pour l'Homme</i>	500 agents

Illustration 5 : Agents classés par les monographies du CIRC, vol. 1-134 (mise à jour : 27 juillet 2023)

Néanmoins, la mise en évidence d'un effet cancérigène n'est pas suffisant pour élucider les mécanismes d'action aboutissant à cet effet. Comment les cellules réagissent-elles la pollution environnementale ?

Les mécanismes d'action

Durant toute la vie cellulaire, notre patrimoine génétique (ADN) est soumis à des agressions. Pour détecter des substances étrangères comme les polluants environnementaux, les cellules ont développé différentes voies de signalisation qui permettent d'activer, de moduler ou de réprimer l'expression des gènes. Pour la plupart, ce sont des facteurs de transcription (protéines) qui exercent une sorte de contrôle dans chaque cellule et éliminent ces xénobiotiques¹⁴. Ceci constitue une capacité d'auto-régulation qui a néanmoins ses limites. Parmi ces facteurs de transcription, des études récentes suggèrent l'importance des récepteurs AhR¹⁵ impliqués dans la reconnaissance de nombreux polluants (dioxines, PCB, hydrocarbures aromatiques polycycliques...).

Chez la souris, l'analyse des tissus a révélé la capacité du DPHP (dérivé des esters organophosphorés) à « augmenter l'expression du récepteur AhR » au niveau de la glande mammaire et créer ainsi un déséquilibre. Des effets synergiques ayant été observés avec un HAP expérimental, Arnaud Vigneron propose de caractériser « les mécanismes d'interaction fonctionnelle entre les esters organophosphorés, différentes classes d'hydrocarbures aromatiques polycycliques et les récepteurs AhR » et le risque de développer un cancer du sein¹⁶.

¹¹ Jean-Denis Bailly, *L'émergence de l'aflatoxine B1 en France*, pp. 17-19.

¹² CIRC (OMS) : <https://www.iarc.who.int/fr/branches-env/>

¹³ Ces agents comportent : des substances chimiques (ex. formaldéhyde) et groupes de substances chimiques, des mélanges complexes de diverses substances (ex. pollution atmosphérique), des expositions professionnelles (ex. production de coke), des composants de l'alimentation, des organismes biologiques (ex. virus de l'hépatite B ou VHB), des agents physiques (ex. rayonnement solaire) et des médicaments (ex. diéthylstilbestrol ou DES).

¹⁴ Du grec ancien *xéno* qui signifie « étranger » et « bios » qui signifie « vie ».

¹⁵ De l'anglais, « *Aryl hydrocarbon Receptor* » (récepteur d'aryl d'hydrocarbure).

¹⁶ Arnaud Vigneron, *Perturbation endocrinienne et risque de cancer du sein*, pp. 20-22.

Identifier et évaluer certains mécanismes d'action encore peu connus permettra :

- D'améliorer la connaissance des relations entre l'exposition aux mélanges d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et les effets « cocktail » au niveau moléculaire, métabolique et génotoxique dans des populations exposées, notamment en milieu professionnel ;
- D'identifier des biomarqueurs d'effets précoces permettant la définition de nouvelles valeurs limites biologiques.

Ainsi, le projet « PAH-ProMetGen » présenté par Christine Demeilliers est « la première étude en milieu professionnel visant à mesurer simultanément l'exposition aux HAP et ses effets, tant en termes de génotoxicité que de dérégulations métaboliques ou protéomiques »¹⁷. Il s'inscrit dans la volonté de mieux protéger les travailleurs de la toxicité des HAP en utilisant des méthodes de surveillance biologique (biomonitoring) novatrices.

Les cancers hormono-dépendants

Il existe différents types de cancer : mieux les caractériser, des points de vue cellulaire et moléculaire, permet d'améliorer non seulement la prise en charge de la pathologie, mais aussi la prévention. Un cancer est dit « hormono-dépendant » lorsque les hormones¹⁸ jouent un rôle dans la progression tumorale :

- Chez les hommes, la plupart des cancers de la prostate sont hormono-dépendants, stimulés par la testostérone (hormone produite par les testicules) ;
- Chez les femmes, près de 75 % des cancers du sein sont hormono-dépendants, stimulés par certaines hormones sexuelles comme les œstrogènes et les progestérones (produites par les ovaires).

Comment les cellules développent-elles une « hypersensibilité » aux hormones ? Les hormones sexuelles peuvent exercer une action cancérogène si les cellules (cibles) présentent à leur surface une quantité anormale de récepteurs nucléaires spécifiques tels que les récepteurs des œstrogènes (ER) ou les récepteurs des hormones thyroïdiennes (TR). Une fois fixées, les hormones peuvent se multiplier et favoriser la croissance d'une tumeur.

L'évolution récente des technologies permet de déterminer l'activité de ces récepteurs nucléaires. Ainsi, Pascal Carato et ses partenaires ont choisi de s'appuyer sur une plateforme de biologie cellulaire pour explorer plusieurs propriétés de la cellule de manière longitudinale (division, adhésion et migration), en temps réel et en continu 24h/24. Ils pourront ainsi tester l'activité de perturbateurs endocriniens (dérivés du bisphénol A et des parabènes) sur plusieurs récepteurs : ER α , ER β , TR α , TR β ... Leur projet est d'autant plus original qu'« il n'existe à ce jour, aucune étude criblant les composés et dérivés [du BPA et des parabènes] qu'ils soient bromés ou chlorés »¹⁹. Ce qui pourrait bousculer les connaissances, suggérant par exemple que les dérivés du BPA pourraient avoir des propriétés œstrogéniques supérieures à celles de leur précurseur chimique, en l'occurrence le BPA.

Outre les cancers du sein et de la prostate, d'autres cancers peuvent dépendre des hormones comme les tumeurs gynécologiques (endomètre, ovaires, utérus), les tumeurs neuroendocrines ou le cancer de la thyroïde.

¹⁷ Christine Demeilliers, *L'exposition professionnelle à des mélanges d'HAP et ses conséquences*, pp. 22-24.

¹⁸ Etymologie : du grec *hormè*, « impulsion ».

¹⁹ Pascal Carato, *L'implication dans la croissance tumorale des dérivés halogénés du BPA et des parabènes*, pp. 25-26.

Les faibles doses

Concernant le cancer de la thyroïde, « chacun se souvient des interrogations sociétales suite à la catastrophe nucléaire de Tchernobyl et ses effets en Europe de l'ouest. » Or, rappelle Catherine Ory, « l'augmentation des cancers de la thyroïde a été observée partout dans le monde et en particulier en France, avant cet accident »²⁰. Dès lors, comment expliquer cette augmentation ? Est-elle directement liée aux rayonnements naturels (ex. radon) ou à l'utilisation croissante des rayonnements ionisants à des fins d'imagerie médicale ? À des doses aussi faibles, aucune étude épidémiologique ne permet de conclure avec certitude.

D'autres études suggèrent que cette augmentation de risque pourrait être liée à d'autres facteurs environnementaux comme les substances chimiques. Pour comprendre les mécanismes mis en jeu, Catherine Ory propose donc de développer des modèles 3D *in vitro* pour étudier les spécificités de la glande thyroïde en réponse aux rayonnements ionisants à faibles doses, mais aussi aux perturbateurs endocriniens (seuls ou en mélange) et déterminer l'effet (s'il existe) de ces perturbateurs sur la radiosensibilité du tissu thyroïdien humain.

« Si l'exposition des professionnels médicaux a globalement baissé au fil du temps, constate Marie-Odile Bernier, certains personnels (...) restent cependant soumis à des expositions répétées à de faibles doses de rayonnements ionisants »²¹. Son projet s'inscrit dans une étude conjointe incluant trois cohortes nationales de professionnels médicaux exposés aux rayonnements ionisants, en France, en Corée et aux États-Unis. Il prévoit une analyse cas-témoins avec une reconstitution dosimétrique en tenant compte des incertitudes liées aux méthodes de collecte.

Les multi-expositions et le concept d'exposome

Incertitudes, faibles doses, expositions répétées ou chroniques, expositions multiples, effets « cocktail », effets différés ou à long terme... Toutes ces problématiques révèlent la complexité de la thématique « cancer et environnement ». Si nous savons très bien, par exemple, que certaines substances chimiques sont « cancérogènes pour l'homme », il en reste beaucoup dont le potentiel cancérogène est source de débats et d'autres que nous connaissons très mal, soit parce qu'il s'agit de métabolites (ex. dérivés ou sous-produits du BPA), soit parce qu'il s'agit de substances émergentes auxquelles nous sommes exposés à des doses très faibles. Mais, de par leur utilisation, elles sont toutes libérées dans l'environnement, sous la forme de rejets agricoles, domestiques, industriels, hospitaliers... Les chiffres seuls donnent le vertige :

- 120000 substances sont mises sur le marché européen, selon l'ECHA ;
- 20000 sont enregistrées dans REACH – les autres, soit parce qu'elles sont considérées comme sûres²², soit parce qu'elles sont produites et importées à moins d'une tonne par an, sont exemptées d'enregistrement ;
- 1087 agents²³ évalués depuis 1971²⁴ par le CIRC, qu'ils s'agissent d'agents physiques, biologiques, chimiques ou de mélanges complexes comme la pollution atmosphérique.

²⁰ Catherine Ory, *Les cancers de la thyroïde et l'exposition aux facteurs environnementaux*, pp. 27-28.

²¹ Marie-Odile Bernier, *Risque de tumeur cérébrale chez les professionnels médicaux exposés aux rayonnements ionisants*, pp. 29-30

²² Ou déjà enregistrées dans d'autres réglementations.

²³ *Liste des classifications*, volumes 1-129 (mise à jour : mars 2021).

²⁴ Mise en place du programme des *Monographies* du CIRC.

C'est dire si la tâche des experts scientifiques et des représentants des agences sanitaires (nationales et internationales) s'apparente à celle de Sisyphe, d'autant plus que le cancer est une maladie multifactorielle.

Un défi exceptionnel

L'exposome désigne « la totalité des expositions auxquelles un individu est soumis de la conception à la mort. C'est une représentation complexe et dynamique des expositions auxquelles une personne est sujette tout au long de sa vie, intégrant l'environnement chimique, microbiologique, physique, récréatif, médicamenteux, le style de vie, l'alimentation, ainsi que les infections ».

De fait, nous sommes confrontés tout au long de notre vie à des expositions multiples. Comment évaluer l'effet de ces expositions ? Au-delà de l'approche par substances (ou agents), se pose la question des mélanges, qui agite le monde de la toxicologie environnementale. En ce qui concerne, par exemple, les contaminants présents dans l'eau, Cristina Villanueva remarque que « des associations ont été observées entre l'exposition à long terme au nitrate et aux trihalométhanés²⁵ à des niveaux inférieurs aux limites réglementaires et le risque de cancers du sein et du côlon »²⁶. Outre la corrélation, elle vise avec ses partenaires à chercher « de nouveaux éléments de preuve » c'est-à-dire à caractériser le lien de causalité. Ce qui reste très difficile. Comment reconstituer l'ensemble des expositions sur une « vie entière » ?

Pour mieux comprendre l'influence sur notre santé de toutes les expositions auxquelles nous sommes soumis durant notre vie entière, l'épidémiologiste Christopher Wild a formulé en 2005 le concept d'exposome. « Ce concept, affirment Olivier Laurent et Corinne Mandin, bien qu'il soit difficile à traduire, permet l'accélération de convergences entre différents champs thématiques présentant de nombreuses synergies potentielles »²⁷. Ainsi, pour voir s'il existe des effets combinés entre polluants chimiques et rayonnements ionisants, ils proposent d'utiliser des outils de modélisation pour tenter de croiser les données disponibles dans différentes bases environnementales et étudier en priorité les relations avec les risques de cancers les plus fréquents (poumon, sein, côlon, prostate). Cette nouvelle approche repose ici sur plus de 76000 participants de la cohorte Constances²⁸ ayant documenté leur historique résidentiel depuis la naissance.

²⁵ Sous-produits de désinfection de l'eau.

²⁶ Cristina Villanueva, *Cancer et contamination des eaux de boisson*, pp. 33-34.

²⁷ Olivier Laurent et Corinne Mandin, *Risques de cancers : reconstitution de co-expositions sur la vie entière*, pp. 30-32.

²⁸ Site internet : <https://www.constances.fr>

Le cancer du poumon chez les femmes non-fumeuses

Approche Exposome pour l'identification de causes environnementales du Cancer du Poumon chez les femmes non-fumeuses

Loredana RADOI, CESP, Inserm U1018, Villejuif

Équipes partenaires : **Sonia Dagnino**, Imperial College, Londres, Royaume-Uni (co-porteur du projet) – **Yann Guiton**, Inrae, Oniris-Laberca, Nantes

Projet de recherche en cours depuis 2022 (durée : 36 mois) – Financement Itmo Cancer : 199.884 € – Contact : loredana.radoi@inserm.fr

Mots-clés : cancer, poumon, femme, non fumeur, cohorte, facteur risque, marqueur, signalisation, épigénétique, métabolomique, carcinogénèse

Selon les dernières statistiques de l'INCa, le cancer du poumon se situe au 3^{ème} rang des cancers les plus fréquents chez la femme et représente la 2^{ème} cause de décès par cancer²⁹. Alors que son incidence a légèrement diminué chez l'homme, entre 2010 et 2023, elle a fortement augmenté chez la femme : + 4,3% par an. Cette évolution du cancer du poumon s'explique en partie par l'augmentation du tabagisme dans la population féminine, mais pose d'autant plus question que ce cancer est en nette augmentation chez les non-fumeurs depuis quelques décennies, notamment les femmes non-fumeuses. Outre le tabagisme (actif et passif), quels sont les autres facteurs de risque ?

Les facteurs de risque

La pollution de l'air extérieur par les particules (PM_{2,5} et PM₁₀) a été classée comme cancérigène certain pour l'homme par le CIRC (groupe 1) en octobre 2013. Mais, il existe aussi des polluants de l'air intérieur comme le radon, les produits d'entretien et les fumées de

cuisine et de chauffage susceptibles de contribuer à la carcinogénèse. À côté des activités domestiques, Claire Marant-Micallef estime que 2,6% des cancers du poumon chez les femmes sont attribuables à des expositions professionnelles aux agents reconnus comme cancérigènes par le CIRC (chimiques ou non). Cependant, les études portant sur les expositions professionnelles dans les métiers prédominants chez les femmes sont rares dans la littérature. Un excès de risque de cancer du poumon a été associé au travail dans le secteur de la coiffure ou du ménage, où la population professionnelle est composée principalement de femmes.

Certains facteurs hormonaux, spécifiquement féminins, ont aussi été évoqués comme des facteurs de risque du cancer du poumon en raison de la prédominance de l'adénocarcinome chez les femmes³⁰ : liens entre les facteurs menstruels et reproductifs, la prise de traitements hormonaux, la ménopause...

Suite aux résultats contradictoires obtenus par différentes études épidémiologiques, l'ensemble de ces facteurs mérite des investigations complémentaires.

Les « Omics »

Étant donnée l'origine multifactorielle du cancer, une approche globale de type « exposome » est d'autant plus appropriée qu'elle permet d'intégrer tous les facteurs de risque et leurs interactions (effets synergique, cumulatif, antagoniste). Associé au « big data », le développement des technologies de pointe et des « Omics » a permis des avancées significatives, au cours des dix dernières

³⁰ Même chez les hommes, l'adénocarcinome est devenu le type histologique majoritaire, surplissant les carcinomes épidermoïdes, mais il reste plus fréquent chez les femmes.

Réf « *Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018* », rapport de mars 2019 de SPF, Francim et INCa.

²⁹ INCa, *Panorama des cancers en France*, édition 2023.

années, dans la compréhension de la carcinogénèse.

- **Des modifications épigénétiques**³¹ majeures sont associées au tabagisme et au cancer du poumon, notamment les méthylation de l'ADN, qui se produisent sur les cytosines (molécules constitutives des dinucléotides CpG³²). De telles signatures comprennent aussi les changements liés à l'inflammation, à la désintoxication des xénobiotiques (substances étrangères à un organisme) ou à la prolifération cellulaire. Or, la contribution potentielle des modifications épigénétiques indépendantes du tabagisme dans la cancérogenèse pulmonaire a été jusqu'à présent négligée.
- **La métabolomique** représente une autre approche émergente qui étudie l'ensemble des métabolites³³ présents dans un organe ou une cellule. Suite à des analyses comparées entre patients atteints de cancer du poumon et témoins (sujets sans cancer du poumon), elle a montré principalement des altérations dans les acides aminés (glutamine), les acides gras et les lipides, mais ces études étaient à petite échelle.

À partir des différentes signatures moléculaires recueillies, il est possible de développer une approche systémique qui intègre toutes ces informations avec des données globales (caractéristiques socio-économiques, mode de vie, expositions environnementales et professionnelles, cadre clinique, éléments de diagnostic (type histologique, stade...)) et permette ainsi de comprendre comment les expositions influencent le processus de formation d'une tumeur.

Le projet de recherche : EXPOL

La hausse du cancer du poumon chez les femmes non-fumeuses suggère que d'autres facteurs de risque (notamment d'exposition environnementale) jouent un rôle dans l'étiologie de cette maladie non transmissible. Étant donné le manque d'études centrées spécifiquement sur ce groupe de femmes, nous proposons une analyse intégrée incluant des données biologiques de plusieurs types (multi-omique) pour évaluer le risque de cancer du poumon, identifier les signatures d'exposition et de carcinogénèse précoce et, par conséquent, contribuer à mieux guider les futures stratégies de prévention.

Nous visons deux objectifs spécifiques :

1. Étudier et valider l'ensemble des facteurs de risque (exposition seule ou multiple, modes de vie, habitudes alimentaires, expositions environnementales et professionnelles, facteurs socio-économiques...) qui peuvent contribuer au développement du cancer du poumon chez les femmes non-fumeuses ;
2. Explorer les signatures moléculaires métaboliques et épigénétiques engendrées par ces expositions et le rôle de ces perturbations dans la cancérogenèse pulmonaire.

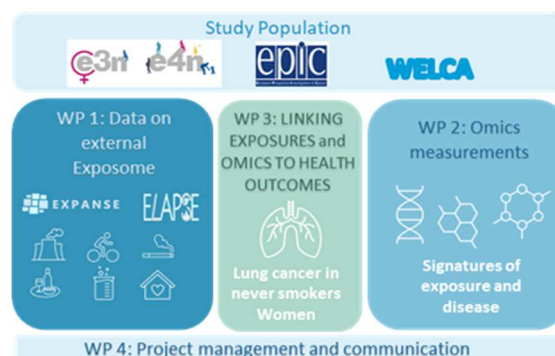


Illustration 6 : Structuration du projet EXPOL

³¹ Processus moléculaires permettant de moduler l'expression des gènes.

³² Cytosine-phosphate-Guanine.

³³ Petites molécules intermédiaires issues du métabolisme.

Méthodologie

Pour atteindre ces objectifs, nous utiliserons les données issues de la première grande étude de cohorte française sur la santé des femmes « E3n »³⁴, de l'étude cas-témoins WELCA³⁵ et de la cohorte prospective EPIC (European Investigation in Cancer and Nutrition), combinant un total de 339 femmes non-fumeuses atteintes d'un cancer du poumon et 720 femmes non-fumeuses témoins.

Nous allons acquérir des nouvelles données d'exposition externe (pollution atmosphérique, exposition aux xénobiotiques (dioxine, cadmium...), habitudes de vie et alimentaires, statut socio-économique...) et des mesures omiques (métabolomiques et épigénétiques) au sein des études E3N et WELCA et nous utiliserons les données déjà disponibles de la cohorte EPIC, obtenues dans le cadre d'autres projets.

Les données d'exposition seront obtenues grâce aux questionnaires remplis par les participantes et les mesures omiques seront effectuées sur des échantillons sanguins prélevés à l'inclusion dans les études.

Une analyse statistique approfondie sera effectuée pour établir des liens potentiels entre les expositions mesurées, la perturbation des voies de la cancérogenèse et le cancer du poumon.

Nous explorerons les voies et mécanismes moléculaires impliqués dans la réponse physiologique aux expositions externes en utilisant des approches d'intégration multi-omique et en évaluant comment les expositions et leurs empreintes physiologiques contribuent au cours de la vie au risque individuel de cancer du poumon chez les femmes non-fumeuses.

³⁴ Site internet : <https://www.e3n.fr/>

³⁵ De l'anglais, « Women epidemiology lung cancer ».

L'exposition au cadmium et ses effets sur le cancer du pancréas

Effet d'une exposition au cadmium sur l'activation des cellules stellaires pancréatiques humaines

Mathieu GAUTIER, Université Picardie Jules Verne, UFR Sciences, LPCM UR UPJV 4667, Amiens

Équipes partenaires : **Nicolas Jonckheere**, Institut Oncolille, CANTHER, Inserm UMR-S 1277 CNRS UMR 9020, Lille – **Bertrand Brassart**, Université de Reims Champagne-Ardenne, Faculté de médecine, UMR CNRS 7369 MEDyC, Reims

Étude de faisabilité (en cours depuis 2020) – Financement ITMO Cancer : 49.920 € – Contact : mathieu.gautier@u-picardie.fr

Mots-clés : cadmium, pancréas, cancer, exposition chronique, in vivo, étude faisabilité, carcinogène, adénocarcinome, stroma, remodelage, mélanome desmoplasique, pancréatite chronique, cellule épithéliale, biomarqueur, phénotype, souris

Le cadmium (Cd) est un métal dit « de transition » ; il n'existe pas à l'état natif, mais est obtenu lors de l'extraction du zinc, du plomb et du cuivre. De couleur blanc argenté, il est utilisé dans de nombreux procédés industriels comme, par exemple, la fabrication de batteries électriques ou d'accumulateurs, d'écrans de télévision, la composition de peintures ou encore la production de cellules photovoltaïques.

Depuis 1993, le cadmium est considéré comme cancérigène avéré (certain) pour l'Homme. Les cancers associés sont les cancers respiratoires, dont le cancer du poumon. Il est aussi suspecté d'être cancérigène pour le rein, le foie ou la prostate. Ses propriétés physico-chimiques lui permettent de traverser les barrières biologiques. Il est actif dans l'organisme sous la forme d'un ion positif (cation) bivalent symbolisé par le diminutif Cd²⁺ et son élimination se fait par voie urinaire. Toutefois, une étude récente a montré

un lien entre la concentration plasmatique de Cd et l'incidence du cancer de pancréas : d'où de nouvelles questions posées à la recherche.

Le cancer du pancréas

Pour l'année 2018, on a dénombré 14.184 nouveaux cas de cancer du pancréas en France métropolitaine³⁶ (contre 6.000 en 2006 et 12.000 en 2012). Ils se présentent majoritairement sous la forme d'un adénocarcinome canalaire pancréatique (ACP), qui touche les cellules exocrines de l'organe. Son pronostic est défavorable avec un taux de survie à 5 ans inférieur à 5% dû à une détection trop tardive de la maladie. Lorsque celle-ci est diagnostiquée, elle présente une résistance élevée aux traitements et produit de nombreuses métastases.

Bien que les facteurs de risque favorisant l'ACP soient méconnus, la consommation de tabac, le diabète de type 2 et la pancréatite chronique sont responsables de 25 à 33% des cas diagnostiqués.

Les cellules stellaires pancréatiques

Les cellules stellaires pancréatiques (CSP) sont à l'état quiescent (en repos) dans le pancréas et ne représentent que 4 à 7% des cellules du pancréas. Leur principale propriété est de stocker la vitamine A. Ces cellules sont activées à la suite d'une inflammation aigüe ou chronique ; elles vont alors changer leur morphologie, perdre la capacité de stocker la vitamine A, proliférer et migrer. Elles sont capables de quitter le pancréas pour coloniser des tissus distants et ainsi participer à la formation de métastases.

³⁶ *Survie des personnes atteintes de cancer En France métropolitaine 1989-2018 Pancréas*, Étude collaborative partenariale entre le réseau français des registres des cancers (FRANCIM), le service de Biostatistique-Bioinformatique des Hospices civils de Lyon (HCL), Santé Publique France et l'Institut national du cancer (INCa), sept. 2020.

L'activation des CSP est un mécanisme précoce de la pancréatite chronique et de l'ACP.

La protéine TRPM7

La protéine TRPM7³⁷ fait partie de la grande famille des canaux ioniques ou « TRP »³⁸. Elle est perméable au calcium, au magnésium et au zinc, mais elle permet aussi le passage des ions positifs bivalents Cd²⁺. Lors de précédents travaux, nous avons montré que :

- La protéine TRPM7 est surexprimée dans l'ACP où elle régule les mécanismes de migration et d'invasion cellulaires propices à la formation de métastases.
- Cette même protéine est également exprimée dans les CSP où elle régule leur prolifération.

Ce qui suggère fortement que cette protéine pourrait être considérée comme un marqueur d'activation dans les CSP.

Le projet de recherche : CadPaSte

Nous émettons l'hypothèse que le Cd²⁺ pourrait induire la surexpression de la protéine TRPM7 et l'activation des CSP, favorisant ainsi le risque d'adénocarcinome canalaire pancréatique. La mise en évidence de l'activation des CSP consécutive à l'exposition au Cd²⁺ pourrait en partie expliquer l'augmentation de l'incidence de l'ACP et établir un lien entre ce cancer et la pollution par les métaux lourds.

Ce projet de recherche consiste donc à tester les effets d'une exposition au cadmium sur l'activation des CSP et l'apparition de lésions inflammatoires précancéreuses en utilisant un modèle *in vitro* et deux modèles *in vivo*.

³⁷ De l'anglais, « *Transient Receptor Potential Melastatin-related 7* ».

³⁸ De l'anglais, « *Transient Receptor Potential* ».

Méthodologie

Le modèle cellulaire utilisé *in vitro* est la lignée stellaire pancréatique PS-1³⁹, modèle de référence provenant de l'équipe du Pr. Hermant Kocher de l'Université Queen Mary de Londres.

Les deux modèles *in vivo* sont des souris C57BL/6J pour tester l'effet du Cd²⁺ sur l'apparition spontanée de lésions pancréatiques à l'intérieur de l'épithélium et le modèle préclinique de cancer pancréatique (appelé Pdx1-Cre et Kras-G12D). L'histologie des pancréas sera analysée par des anatomopathologistes experts de l'appareil gastro-intestinal.

Publications :

Auwercx, J.; Kischel, P.; Lefebvre, T.; Jonckheere, N.; Vanlaeys, A.; Guénin, S.; Radoslavova, S.; Van Seuningen, I.; Ouadid-Ahidouch, H.; Kocher, H.M.; Dhennin-Duthille, I.; Gautier, M. TRPM7 Modulates Human Pancreatic Stellate Cell Activation. *Cells* 2022, *11*, 2255. <https://doi.org/10.3390/cells11142255>

L'émergence de l'aflatoxine B1 en France

Emergence des aflatoxines en France dans un contexte de changements climatiques

Jean-Denis BAILLY, École nationale vétérinaire de Toulouse, UMR 1010 LCA INRA/INPT, Toulouse

Équipes partenaires : **Béatrice Orlando**, ARVALIS, Institut du végétal, Boigneville – **Cécile Levasseur-Garcia**, École d'ingénieurs de Purpan, Agro-physiologie Agro-molécule, UMR 1010 LCA INRA/INPT, Toulouse

Projet de recherche (en cours depuis 2019) – Financement : 199.193 € – Contact : jean-denis.bailly@envt.fr

Mots-clés : aflatoxine, *Aspergillus flavus*, mycotoxine, métabolite, cancer, cancérigène, changement climatique, émergence, moisissure, maïs, agriculture, produit agroalimentaire

La présence de mycotoxines dans les céréales est liée au développement de moisissures. Ce sont des métabolites secondaires toxiques, dont la production est étroitement liée aux conditions environnementales dans lesquelles se trouve la souche fongique.

L'importance de la température et de l'humidité dans la synthèse des mycotoxines explique que la nature des toxines observées dans les aliments soit variable en fonction des zones géographiques.

L'aflatoxine B1 (AFB1)

À ce jour, l'aflatoxine B1 (AFB1) est la seule toxine classée par le CIRC dans le groupe 1 des cancérigènes avérés pour l'homme. C'est l'un des cancérigènes naturels les plus puissants. L'AFB1 est très fréquente dans les régions chaudes, où le climat est favorable au développement de moisissures dans différentes matières premières destinées à l'alimentation humaine et animale (céréales, arachides,

³⁹ Lignée dérivée de cellules stellaires isolées à partir d'un pancréas humain.

épices...). Elle est produite par des espèces fongiques appartenant au genre *Aspergillus* et regroupées pour la plupart dans la section *Flavi*. Son organe cible est le foie où elle entraîne l'apparition de tumeurs ; l'exposition des consommateurs dans les zones tropicales et subtropicales participe ainsi à la forte prévalence des hépato-carcinomes dans ces régions.

Pendant longtemps, l'Europe a été considérée comme indemne de ce contaminant en raison de son climat tempéré. Cependant, depuis quelques années, les alertes se multiplient signalant une contamination de productions européennes par les aflatoxines : contamination récurrente du maïs produit en Roumanie depuis 2009, puis contaminations rapportées dans d'autres pays (Italie, Espagne, Portugal, Grèce, Croatie...). En France, depuis quelques années, *Aspergillus flavus* s'est installé sur la majeure partie du territoire.

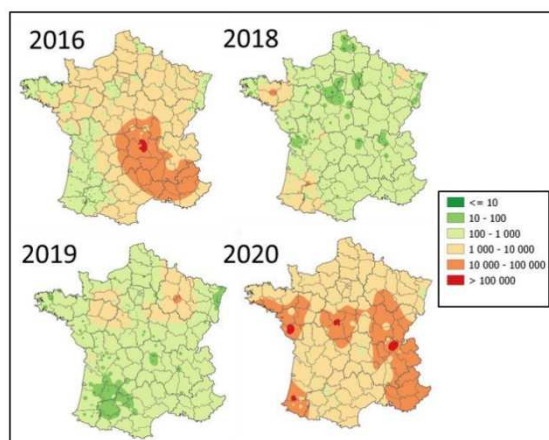


Illustration 7 : Dénombrement *Aspergillus* section *Flavi* (Source : Arvalis, enquêtes au champs maïs grain sur 797 parcelles)

Le changement climatique

Cette émergence des espèces aflatoxinogènes et de l'AFB1 dans les productions européennes est en lien direct avec les modifications climatiques globales. En effet, compte tenu du rôle prépondérant de la température et de l'humidité dans la production des mycotoxines, il est établi que les changements climatiques

globaux ont un impact sur la répartition de ces contaminants.

En France, la présence de l'AFB1 dans les productions de maïs grain est associée à des conditions climatiques particulières. Ainsi, l'été 2015 a été marqué par deux vagues de chaleurs en juillet, au moment de la floraison du maïs. Dans de nombreux départements, la température a dépassé les 33°C, faisant de l'été 2015 le plus chaud en France derrière 2003⁴⁰. Or, il convient de souligner que ces conditions climatiques jugées « exceptionnelles » en 2015 se répètent régulièrement depuis (2016, 2018, 2019, 2020, 2022...).

Le projet de recherche : AFLAFrance

Dans ce contexte, l'émergence de l'AFB1 dans les productions agricoles françaises devient un enjeu majeur de santé publique d'autant plus que la présence durable de ce contaminant aura des conséquences importantes en termes de gestion du risque et de nécessité de contrôle des productions. L'analyse des relations entre conditions climatiques, pratiques agricoles, nature des souches fongiques présentes et contamination mycotoxique permettra de mettre en évidence des pratiques à promouvoir pour limiter le développement des souches toxigènes ou favoriser l'implantation de souches non toxigènes et diminuer ainsi le risque de contamination des productions par l'AFB1.

Méthodologie

Pour atteindre ces objectifs, le projet est divisé en trois tâches :

- Suivi de l'émergence des aflatoxines en France, de 2018 à 2020, en lien avec les changements climatiques⁴¹ ;

⁴⁰ Température moyenne +1,5° C au-dessus de la normale.

⁴¹ 200 échantillons de maïs issus de parcelles agriculteurs réparties dans les principaux bassins de production français et produits dans des conditions agronomiques et climatiques suivies et enregistrées chaque année.

- Caractérisation (morphologique, moléculaire et métabolique) des espèces d'*Aspergillus* de la section *Flavi* présentes au cours de la chaîne de production/stockage des grains⁴² ;
- Impact des pratiques agricoles sur la nature de la contamination fongique et mycotoxique, du champ au stockage.

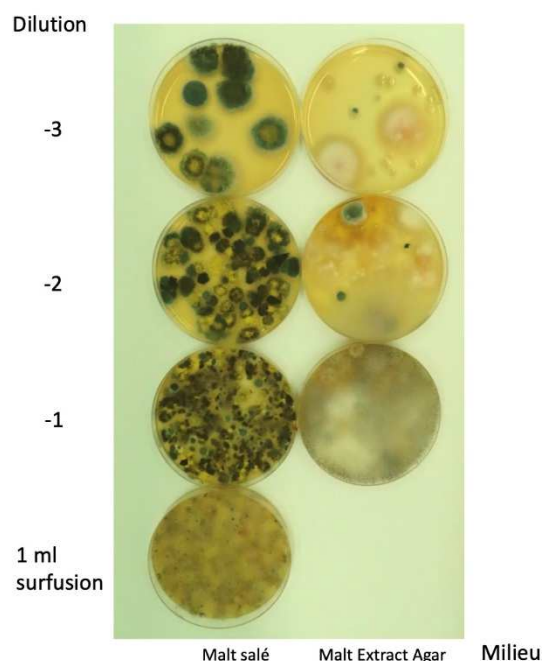


Illustration 8 : Examen mycologique d'un échantillon de maïs (Auteur : S. Bailly)

Premiers résultats

Au cours des trois années de suivi de la contamination du maïs par des espèces aflatoxinogènes, nous avons pu mettre en évidence une augmentation sensible de la présence de ces espèces. Ainsi, en 2018, environ 50% des échantillons contenaient au moins une souche d'*Aspergillus* de la section *Flavi*, cette contamination n'ayant que peu d'impact sur la contamination en aflatoxines (3% des échantillons contaminés par les toxines). Ces résultats ont été comparables en 2019. Par contre, en 2020, il semble y avoir eu un phénomène de bascule avec près de 80% des échantillons contaminés par des souches de la section *Flavi* et environ 15% des

échantillons contaminés par les toxines. Ainsi, il semble qu'après plusieurs années d'implantation discrète sur le territoire français, les espèces aflatoxinogènes soient désormais bien présentes dans les parcelles et puisse contaminer de façon fréquente les productions, si les conditions climatiques sont favorables, ce qui est de plus en plus fréquemment le cas... Des souches aflatoxinogènes ont été retrouvées sur l'ensemble du territoire national et il ne semble pas y avoir de localisation préférentielle.

Ces résultats démontrent l'importance de surveiller la flore fongique des aliments, en amont de la contamination mycotoxique. En effet, une telle surveillance peut permettre d'identifier les dangers émergents et d'anticiper les mesures de contrôle nécessaires à mettre en place, là où la simple surveillance des toxines ne mettra en évidence le problème qu'une fois qu'il est déjà présent.

Publications :

Caceres, I., Khoury, A. A., Khoury, R. E., Lorber, S., Oswald, I. P., Khoury, A. E., Atoui, A., Puel, O., Bailly, J. D. (2020). Aflatoxin Biosynthesis and Genetic Regulation: A Review. *Toxins*, 12(3). doi: 10.3390/toxins12030150

Hernandez, C., Cadenillas, L., Maghubi, A. E., Caceres, I., Durrieu, V., Mathieu, C., Bailly, J. D. (2021). Mimosa tenuiflora Aqueous Extract: Role of Condensed Tannins in Anti-Aflatoxin B1 Activity in *Aspergillus flavus*. *Toxins*, 13(6). doi: 10.3390/toxins13060391

⁴² 34 espèces dont 19 sont aflatoxinogènes.

Perturbation endocrinienne et risque de cancer du sein

Perturbation de la hiérarchie mammaire et tumorigénèse, un nouvel effet cocktail associé aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs) et aux esters organophosphorés (OPEs)

Arnaud VIGNERON, Centre de recherche en cancérologie Léon Bérard, Lyon

Équipes partenaires : **Emmanuelle Vuliet**, Institut des sciences analytiques, UMR 5280, Villeurbanne – **Léa Payen**, Hospices civils de Lyon, Laboratoire de biologie médicale sud, Pierre Bénites

Projet de recherche en cours depuis 2021 (durée : 40 mois) – Financement Itmo cancer : 199.992 € – Contact : arnaud.vigneron@lyon.unicancer.fr

Mots-clés : hydrocarbures aromatiques polycycliques, hydrocarbure aromatique, esters, organophosphoré, organophosphate, phosphate, perturbateur endocrinien, cancer du sein, cancer, sein, métabolisme, environnement, foie, tumeur, marqueur, exposition, interaction, synergie, mécanisme action, cancérigène, dose faible, biomarqueur, dégradation, génotoxicité, tumeur mammaire, métabolisme lipidique

En France métropolitaine, le cancer du sein se situe au premier rang des cancers incidents chez la femme, devant le cancer du côlon-rectum et le cancer du poumon. Entre 1990 et 2018, le nombre annuel de nouveaux cas a presque doublé, passant de 29.970 à 58.400⁴³. Cette hausse s'explique non seulement par des dépistages précoces de mieux en mieux organisés mais aussi par une augmentation du risque. Cette évolution pourrait impliquer des expositions environnementales et/ou professionnelles à des substances chimiques, dont des perturbateurs endocriniens. Mieux identifier les facteurs de risque est d'autant plus difficile que ces molécules sont capables d'agir en synergie sur nos cellules par un effet dit « cocktail ».

⁴³ INCa, *Panorama des cancers en France*, édition 2023.

Les esters organophosphorés (OPE)

Introduits pour remplacer progressivement les retardateurs de flamme halogénés⁴⁴, les esters organophosphorés (OPE) sont largement utilisés dans la conception de produits de consommation courante (meubles, textiles, téléviseurs, objets électroniques, ...) pour les rendre moins inflammables. Ils sont aussi utilisés comme plastifiant dans les colles, peintures, revêtements textiles, emballages alimentaires et sont, de ce fait, très présents dans l'environnement⁴⁵. Or, de récentes études ont dévoilé des effets délétères à partir de modèles animaux, dont de potentiels effets de perturbation endocrinienne.

Chez la souris, par exemple, le phosphate de diphényle (DPhP)⁴⁶ a des effets, même à faibles doses, sur les fonctions endocriniennes aux niveaux hépatique et mammaire. Il modifie ainsi le métabolisme lipidique hépatique en perturbant deux types de récepteurs :

- AhR⁴⁷, récepteur de xénobiotiques qui détecte notamment plusieurs familles d'hydrocarbures ;
- PPAR α ⁴⁸, récepteur impliqué dans le contrôle du métabolisme (ex. oxydation des acides gras ou inflammation) et l'homéostasie lipidique.

Au niveau de la glande mammaire, l'analyse des tissus a révélé la capacité du DPhP à augmenter l'expression du récepteur AhR dans le stroma et l'épithélium de cette glande. Des effets synergiques ont aussi été observés avec un HAP expérimental, le 3-méthylcholanthrène (3-MC), induisant le développement spontané de tumeurs mammaires métaplasiques. D'où un grand nombre d'interrogations.

⁴⁴ Ex. brome, chlore, fluor, iode.

⁴⁵ Les OPE ne sont pas liés de façon covalente aux polymères (issus du raffinage du pétrole) et peuvent facilement être libérés dans l'environnement.

⁴⁶ Issu en grande partie de la dégradation d'OPE.

⁴⁷ De l'anglais, «Aryl hydrocarbon Receptor ».

⁴⁸ De l'anglais, «Peroxisome Proliferator-Activated Receptor » alpha.

La co-exposition avec les HAP

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) proviennent de la combustion incomplète de matières organiques (bois, charbon, pétrole, tabac...). Ils sont composés d'atomes de carbone et d'hydrogène et peuvent être classés suivant leurs nombres de cycles aromatiques, en HAP légers (jusqu'à trois cycles) ou HAP lourds (au-delà de trois cycles). Les plus légers sont de mauvais activateurs du récepteur AhR et sont considérés comme moins toxiques, au regard de la molécule, que les HAP lourds⁴⁹. Cependant, les résultats obtenus avec le DPhP (décrits ci-dessus) nous incitent à considérer que des effets similaires pourraient être observés avec des HAP légers.



Illustration 9 : L'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques © Mike Kilcoyne/unsplash

D'autre part, des combinaisons entre les OPE et les HAP légers semblent probables, en raison de la capacité de ces cycles aromatiques à entrer en interaction par superposition connu sous le nom d'empilement π ⁵⁰. D'une manière générale, il semble particulièrement important d'étudier ces mécanismes afin d'obtenir une image réelle de la dangerosité que représentent les OPE et HAP légers de par leur co-exposition plus que probable.

⁴⁹ Cancérogènes avérés ou suspectés.

⁵⁰ Interactions attractives et non-covalentes entre les cycles aromatiques.

Le projet de recherche : MAM-HOPES

Le projet MAM-HOPES vise à comprendre les conséquences moléculaires d'une exposition multiple OPE/HAP sur la physiologie de la glande mammaire et le risque de développer une tumeur.

Méthodologie

À partir d'une analyse *in vitro* de combinaisons, nous caractériserons pour les plus pertinentes :

1. Les mécanismes d'interaction fonctionnelle entre les OPE (comme le DPhP), différentes classes d'HAP et les récepteurs AhR ;
2. Les mécanismes génétiques et physiologiques perturbés dans la glande mammaire de souris exposées à ces mélanges de molécules ;
3. Le rôle de ces molécules dans la croissance tumorale induite de façon spontanée ou en coopération avec une lésion génétique pertinente (en terme épidémiologique).

Chacun de ces trois points permettra d'établir un bond conceptuel important dans la compréhension des mécanismes de co-exposition à ces deux familles de molécules et de leurs risques pour la santé, en particulier concernant le développement de tumeurs mammaires.

Résultats préliminaires

L'analyse fine des effets du DPhP dans un premier modèle mammaire *in vitro* a permis de mettre à jour les mécanismes engagés par la perturbation des récepteurs cibles AhR. Deux éléments fondateurs à la poursuite de l'étude peuvent ainsi être mis en avant. Tout d'abord, il a pu être mis en évidence une altération profonde du métabolisme du tryptophane par le DPhP. En effet, les récepteurs AhR sont normalement contrôlés de façon endogène par des dérivés du tryptophane et ces récepteurs

agissent en retour sur ce métabolisme. On parle de boucle de régulation. Le DPhP perturbe ces boucles et modifie les procédés de dégradation du tryptophane. Cette dégradation anormale semble être à l'origine du second processus mis à jour, à savoir la perturbation de processus épigénétiques contrôlant normalement les mécanismes de différenciation mammaire. Ces perturbations empêchent ainsi les cellules d'acquies leur identité mammaire terminale, et tendent à les ramener vers des stades plus progéniteurs, ces stades étant fortement impliqués dans le développement de tumeurs mammaires agressives tel qu'observé chez la souris.

Ces résultats soulèvent de nouvelles questions importantes, à savoir notamment la mesure du rôle précis du tryptophane dans ces perturbations. Les effets délétères liés à l'exposition à des molécules comme le DPhP pourrait donc être fortement impacté par le régime nutritionnel de l'individu et ses apports en tryptophane. Aussi la suite du projet se concentrera sur cet aspect et visera à déterminer si des molécules telles que les HAPs légers peuvent agir de façon similaire en validant ces effets *in vivo* chez la souris.

Exposition professionnelle aux HAP : recherche de biomarqueurs

Signatures biologiques (protéomique, métabolomique et génotoxique) associées à l'exposition professionnelle à des mélanges d'Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques et liens avec les biomarqueurs d'exposition : aide à l'élaboration de valeurs limites biologiques

Christine DEMEILLIERS, Université Grenoble Alpes, Laboratoire TIMC-IMAG, CNRS 5525, La Tronche

Équipes partenaires : **Renaud Persoons**, investigateur principal du projet, CHU Grenoble Alpes, Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, La Tronche – **Nancy Hopf**, Centre universitaire de médecine générale et santé publique (Unisanté), DSTE, Lausanne, Suisse

Projet de recherche en cours depuis 2021 (durée : 40 mois) – Financement : 199.845 € – Contact : christine.demeilliers@univ-grenoble-alpes.fr

Mots-clés : expositions professionnelles, hydrocarbures aromatiques polycycliques, toxicité, signatures biologiques, expositions multiples, biomarqueurs, protéomique, métabolomique, génotoxicité, valeur limite, mécanisme d'action, effet mélange

En France, plus de trois millions de salariés sont exposés à des mélanges complexes d'Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) dans les aciéries, cokeries, raffineries de pétrole, usines métallurgiques⁵¹. Ces mélanges sont constitués de centaines de composés plus ou moins préoccupants. Parmi eux, le benzo(a)pyrène (BaP) est classé par le Centre International de Recherche sur le Cancer comme cancérigène avéré pour l'Homme du fait d'un excès de risque de cancers broncho-pulmonaires, vésicaux et cutanés. De plus, des effets non cancérigènes sont également décrits comme des pathologies cardiovasculaires (angine de poitrine, coronaropathie, infarctus du myocarde), un risque accru de diabète, des effets immunotoxiques, des troubles de la fertilité

⁵¹ Statistiques DARES, 2020.

masculine et féminine... Mais, ces études n'apportent que peu d'éléments sur les mécanismes toxicologiques qui sous-tendent ces effets.

La surveillance des expositions

Afin de prévenir ces pathologies, la surveillance de l'exposition aux HAP est réalisée en milieu professionnel par des mesures de la qualité de l'air (métrologies atmosphériques) ou par une surveillance biologique. Cette dernière permet la prise en compte de toutes les voies d'absorption mais aussi de l'efficacité des protections individuelles. L'analyse des métabolites urinaires des HAP est privilégiée dans la biosurveillance car les HAP nécessitent une activation métabolique pour exercer leur toxicité⁵².

La complexité de la composition des mélanges et la possibilité de synergies ou d'antagonismes entre composés imposent d'analyser différents métabolites pour refléter au mieux le profil d'exposition des travailleurs. Parmi les biomarqueurs analysés, le 1-hydroxypyrene (1-OHP) utilisé depuis les années 1980⁵³ reste considéré comme un bon biomarqueur d'exposition aux HAP même s'il ne reflète directement que l'exposition à un seul HAP (Pyrene). Parmi les HAP avérés ou suspectés cancérigènes, seuls le BaP et le chrysène (Chr) ont réellement fait l'objet d'études en milieu professionnel. Ainsi, l'exposition au BaP est évaluée :

- Le plus souvent par l'analyse urinaire du 3-OHBP⁵⁴, qui représente la voie de détoxification du BaP ;
- Plus rarement par le dosage du TétrahydroxyBaP⁵⁵, qui reflète la voie de génotoxicité du BaP.

⁵² Vorkamp et al., 2021.

⁵³ Jongeneelen et al., 1988 ; Hansen et al., 2008.

⁵⁴ 3-hydroxybenzo(a)pyrene, principal métabolite monohydroxylé du BaP.

Leur étude combinée est importante afin d'étudier la susceptibilité individuelle à la cancérogenèse. Enfin, l'étude simultanée des métabolites des autres HAP suspectés cancérigènes est quasiment inexistante en milieu professionnel, alors que leur prise en compte est désormais préconisée dans les études de cohorte⁵⁶. Le dosage des métabolites mono et dihydroxylés de ces HAP a été notamment développé chez l'homme par notre équipe⁵⁷.

Les valeurs de référence

Malgré les divers effets sanitaires avérés ou suspectés des HAP et l'existence de marqueurs d'exposition, très peu de relation dose-effet et de seuils de toxicité ont été définis en milieu professionnel. En France, seul le naphtalène classé cancérogène possible par le CIRC⁵⁸ dispose d'une valeur limite d'exposition professionnelle réglementaire, mais celle-ci est très élevée⁵⁹ et très ancienne (1983). Le BaP, quant à lui, bénéficie d'une valeur maximale recommandée par la CNAM⁶⁰, issue d'études animales réalisées au début des années 1980. En ce qui concerne les valeurs limites biologiques (VLB), il n'existe actuellement aucune valeur réglementaire. Les seules valeurs recommandées en milieu professionnel concernent le 1-OHP et le 3-OHBP⁶¹. La valeur guide du 1-OHP est peu pertinente dans la mesure où elle est basée sur l'absence d'effets génotoxiques associés aux concentrations urinaires du métabolite d'un HAP non cancérogène.

⁵⁵ Trans-anti-7,8,9,10-tetrahydroxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo(a)pyrene, métabolite du benzo(a)pyrène diépoxyde (BPDE).

⁵⁶ Vorkamp et al., 2021.

⁵⁷ Marques et al., 2021.

⁵⁸ Classé par le CIRC dans le groupe 2B : peut-être cancérogène (ou cancérogène possible) pour l'homme.

⁵⁹ 50 mg/m³.

⁶⁰ 150 ng/m³.

⁶¹ Nikolova-Pavageau and Pilliere, 2018.

Le projet de recherche : PAH-ProMetGen

L'originalité du projet réside dans :

1. L'amélioration des connaissances sur l'impact biologique d'une multi-exposition à des mélanges complexes de HAP (cancérogènes et non cancérogènes) issus du terrain
2. L'identification de biomarqueurs d'exposition et d'effets précoces. Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude en milieu professionnel visant à mesurer simultanément l'exposition aux HAP et ses effets génotoxiques et métaboliques.

Ainsi, nous poursuivons trois objectifs :

- Caractériser les réponses biologiques (protéomiques, métabolomiques et génotoxiques) d'une exposition professionnelle à des mélanges complexes de HAP en fonction des niveaux des différents métabolites urinaires des HAP
- Étudier l'influence des voies de métabolisation du BaP⁶² sur l'expression du protéome/métabolome et sur les effets génotoxiques, afin de disposer de données humaines permettant de dériver de nouvelles VLB ;
- Identifier des liens entre les dérégulations (protéiques, métabolomiques) dues aux HAP et les voies métaboliques activées afin de définir des biomarqueurs d'effet précoces

Méthodologie

Une centaine de sujets exposés professionnellement aux HAP seront recrutés au sein d'entreprises françaises de différents secteurs d'activité⁶³. Les informations relatives

aux expositions extra-professionnelles seront systématiquement collectées.

Des échantillons de sang, de salive et d'urine seront récupérés après plusieurs semaines d'exposition professionnelle et au retour des congés dans le but de (1) mesurer les HAP et leurs métabolites par l'étude des biomarqueurs urinaire, (2) faire des analyses sanguines de protéomique et de métabolomique et (3) mesurer la fréquence des micronoyaux sur les cellules buccales.

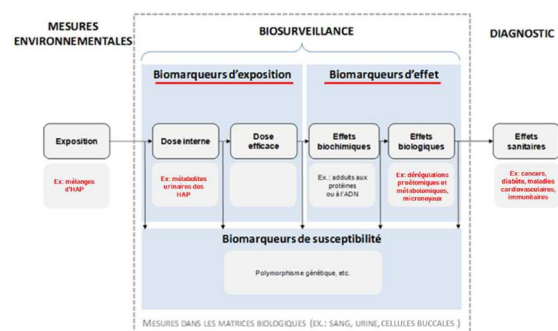


Illustration 10 : Biosurveillance et continuum d'exposition-effet (d'après les recommandations de bonnes pratiques de la Société Française de Médecine du Travail, mai 2016)

À l'issue de ce travail, l'expression ou la dérégulation du protéome/métabolome ainsi que la fréquence des micronoyaux dans les cellules buccales seront étudiées en fonction du ratio des deux voies de métabolisation du BaP (3-OHBP versus TetraolBP). Ces données permettront de déterminer de(s) biomarqueur(s) pertinent(s) et de définir des relations entre l'exposition et les effets biologiques précoces issues de cette exposition servant de base à l'élaboration de nouvelles VLB pour les HAP. Au-delà du BaP, cette démarche pourra aussi être réalisée pour les autres métabolites des HAP dans le but de définir les biomarqueurs utiles à la surveillance de l'exposition des populations aux HAP, tant en milieu professionnel qu'environnemental.

⁶² Voie d'activation métabolique du BaP à travers l'analyse du TetraolBP *versus* voie de détoxification à travers l'analyse du 3-OHBP.

⁶³ Depuis des faibles expositions jusqu'à des expositions autour de la valeur maximale préconisée par la CNAM pour le BaP.

L'implication dans la croissance tumorale des dérivés halogénés du BPA et des parabènes

Évaluation de l'activité sur différents récepteurs nucléaires de dérivés halogénés du bisphénol A, des parabènes et de leur implication dans la croissance tumorale

Pascal CARATO, Université de Poitiers, UFR de médecine et de pharmacie

Équipes partenaires : **Patrick Balaguer**, IRCM-Inserm U1194-ICM, Montpellier – **Xavier Coumoul**, Université Paris Cité, Inserm T3S UMR-S 1124, Paris

Projet de recherche en cours depuis 2020 (durée : 40 mois) – Financement ITMO Cancer : 200.000 € – Contact : pascal.carato@univ-poitiers.fr

Mots-clés : tumeur, cancer, in vitro, sein, prostate, foie, colon, métabolisme, récepteur nucléaire, bisphénol A, perturbateur endocrinien, composé halogéné, prolifération, multiplication cellulaire, métabolite, ligand, criblage, luciférase, phénotype

Depuis 2016, le bisphénol A (BPA) est considéré par l'Agence européenne des produits chimiques (EFSA) comme une « substance extrêmement préoccupante ». Auparavant utilisé massivement, il est aujourd'hui interdit dans la fabrication de certains produits (ex. plastiques alimentaires ou non alimentaires) en raison de ses propriétés reprotoxiques. Il est suspecté d'entraîner des effets non seulement sur la fertilité, mais aussi sur le risque de cancers hormono-dépendants.

Comme d'autres perturbateurs endocriniens, tels les parabènes, le BPA possède des activités œstrogéniques et anti-androgéniques. Sur le plan moléculaire, ces substances peuvent interagir avec les récepteurs nucléaires, protéines qui transmettent pour la plupart des signaux hormonaux dans les cellules. Or, des études récentes suggèrent que les métabolites

ou dérivés⁶⁴ de ces substances pourraient également jouer un rôle, notamment dans la croissance tumorale.

L'ubiquité des perturbateurs endocriniens

L'ubiquité du BPA et des parabènes est bien réelle dans l'environnement. Par exemple, ces molécules sont difficiles à éliminer complètement au niveau des stations de traitement des eaux usées. Lors de la désinfection de l'eau par le chlore, elles se transforment chimiquement en dérivés chlorés. Or, à ce stade du traitement des eaux, le milieu contient aussi des ions hypobromites, qui réagissent avec le BPA ou les parabènes en produisant des dérivés bromés. De ce fait, après retraitement, l'eau devient « contaminée » par un ensemble de composés incluant non seulement des bisphénols et des parabènes, mais aussi leurs dérivés chlorés et bromés. Bien que peu étudiée, l'apparition de ces dérivés est loin d'être anodine sur les plans environnemental et sanitaire, si l'on prend en compte les propriétés de leurs précurseurs chimiques.

Les BPA et ses dérivés

Les dérivés partiellement chlorés du Bisphénol A (mono et dichloro-BPA) ont des activités œstrogéniques comparables à celles du BPA. Ils favorisent la prolifération des cellules épithéliales (incluant celles des cellules cancéreuses) en interagissant avec le récepteur ER α . Les dérivés tri- et tétra-chlorés du Bisphénol A (ClxBPA) sont des activateurs du récepteur PPAR γ (contrairement au BPA) ce qui pourrait favoriser l'obésité et le diabète de type 2.

Les dérivés mono- et di-bromés du Bisphénol A (BrxBPA) montrent également des activités œstrogéniques et la bromation a pour conséquence, un gain de lipophilie. En résumé, la réaction chimique d'halogénéation des bisphénols aboutit à une « double peine » caractérisée par un potentiel œstrogénique et

⁶⁴ Considérés *a priori* comme « inactifs ».

une concentration potentielle péri-tumorale liée au microenvironnement adipocytaire des tumeurs. Les dérivés tri- et tétra-bromés du Bisphénol A (BrxBPA) sont des activateurs du récepteur PPAR γ (contrairement au BPA).

Le projet de recherche : Halocomendis

Concernant les perturbateurs endocriniens, la très grande majorité des études biologiques sont centrées sur les effets phénotypiques⁶⁵ et pharmacologiques des molécules originelles et non sur leurs métabolites. Il n'existe, à ce jour, aucune étude criblant leurs composés et dérivés qu'ils soient bromés ou chlorés.

Dans ce projet, la synthèse des dérivés chlorés et bromés du BPA ainsi que des parabènes⁶⁶ permettra de comparer leurs activités sur plusieurs cibles potentielles⁶⁷ afin de déterminer leurs activités cancérogènes.

Méthodologie

Le projet Halocomendis se découpe donc en trois parties :

1. La synthèse chimique des composés halogénés du BPA, des parabènes et des dérivés conjugués chlorés du BPA ;
2. L'évaluation biologique *in vitro* de ces molécules sur les récepteurs des estrogènes (ER α et ER β), le récepteur des androgènes (AR), les récepteurs des xénobiotiques (PXR et CAR) et le récepteur activé par les proliférateurs des peroxyosomes γ (PPAR γ) ;
3. La détermination de l'effet de ces molécules sur deux étapes clés de la tumorigénèse (apparition et progression).

La synthèse de molécules a permis de préparer environ 60 molécules avec les dérivés chlorés, bromés du BPA et des parabènes.

Résultats préliminaires

Certains dérivés conjugués des BrxBPA présentent des effets agonistes vis à vis du récepteur PPAR γ , ainsi les conjugués (glucuro et sulfo) des composés chlorés du BPA ont également été synthétisés. Tous ces composés ont été évalués par l'équipe de Patrick Balaguer sur des récepteurs nucléaires.

Les parabènes (propyls) ont présenté de faibles activités œstrogéniques et anti-androgéniques. Leur halogénéation a dans l'ensemble diminué ces activités.

Le BPA présente des activités œstrogéniques et anti-androgéniques. C'est aussi un activateur des récepteurs PXR et CAR mais sans effet sur le récepteur PPAR γ .

Nos résultats préliminaires ont montré que l'halogénéation a des effets variables sur l'activation des différents récepteurs nucléaires cibles du BPA. L'halogénéation partielle (formes mono- et di-halogénées) diminue (CAR), maintient (ER α , ER β) ou augmente légèrement (PXR) l'activité du BPA sur différents récepteurs nucléaires. Au contraire, cette halogénéation diminue l'activation du récepteur CAR et est sans effet sur le récepteur PPAR γ . L'halogénéation forte (formes tri et tétra-halogénées) annule (CAR), diminue (ER α , ER β , AR, PXR) ou augmente l'activité du BPA (PPAR γ).

Ces premiers résultats illustrent bien l'importance de prendre en compte le métabolisme des substances comme le BPA notamment sur le long terme de par les activités différentielles que peuvent présenter ces métabolites (parfois présentés comme des produits inactivés).

⁶⁵ Cytotoxique et génotoxique.

⁶⁶ Avec des puretés supérieures à 98%.

⁶⁷ Récepteurs nucléaires ER α , ER β , ERR γ , AR, TR α , TR β , PXR, CAR et PPAR γ .

Les cancers de la thyroïde et l'exposition aux facteurs environnementaux

Modèles *in vitro* 3D humains pour l'évaluation des risques de carcinogenèse thyroïdienne après exposition à des facteurs environnementaux

Catherine ORY, CEA Fontenay-aux-Roses

Étude de faisabilité (en cours depuis 2019) –
Financement : 49.972 € – Contact :
catherine.ory@cea.fr

Mots-clés : thyroïde humaine normale, organoïdes, rayonnement ionisant, perturbateur endocrinien, dose-effet, faibles doses, cancers et pathologies thyroïdiennes

Les cancers de la thyroïde sont à 80% des carcinomes papillaires ou PTC⁶⁸ dont la fréquence augmente dans le monde depuis une quarantaine d'années⁶⁹. Cette augmentation s'explique majoritairement par l'évolution des pratiques de diagnostic (échographie à ultrasons, biopsie à l'aiguille fine et techniques d'analyse histologique) qui permet la détection de cancers de petites tailles (quelques millimètres à 1 centimètre). Néanmoins, depuis une quinzaine d'années des études épidémiologiques rapportent également une augmentation de la fréquence des PTC de taille supérieure au cm, qui ne peut pas être expliquée par le sur-diagnostic et suggérerait l'effet de facteurs environnementaux favorisant le développement de ces cancers.

Les rayonnements ionisants

L'exposition aux rayonnements ionisants (RI) pendant l'enfance à une dose reçue à la thyroïde d'au moins 50 milligray (mGy)⁷⁰ est le seul facteur de risque avéré pour les cancers de la thyroïde. L'exposition de la thyroïde peut

se produire lors d'une radiothérapie ou d'un diagnostic par imagerie médicale, ou par contamination par les iodes radioactifs suite à un accident nucléaire (Tchernobyl, Fukushima). Les doses varient de quelques mGy à plusieurs dizaines de Gy en fonction du contexte d'exposition. Les lésions de l'ADN à l'origine des cancers sont induites proportionnellement à la dose. Aux faibles doses si des cancers radioinduits se développent, leur fréquence est trop faible pour se distinguer significativement, par des approches statistiques d'épidémiologie, du bruit de fond des cancers spontanés qui augmentent quand la population vieillit. Il n'est pas possible à ce jour de répondre aux interrogations sociétales concernant l'effet des faibles doses de RI sur la santé publique.

Les perturbateurs endocriniens

La contribution d'une substance chimique pour le développement de pathologies dans un contexte d'exposition environnementale peut être difficile à évaluer notamment en raison de l'exposition simultanée à plusieurs substances. Une littérature croissante décrit les effets de pesticides, plastifiants ou retardateurs de flamme sur la physiologie thyroïdienne et suggèrent qu'ils pourraient être associés au développement de pathologies. Aucune étude n'a permis pour l'instant de confirmer une augmentation du risque de cancers de la thyroïde associée à l'exposition à des perturbateurs endocriniens (PE).

Le projet de recherche : NormThyr3D

L'objectif du projet est de valider des modèles *in vitro* 3D de tissu thyroïdien humain normal mimant au mieux la physiologie du tissu. Comme la physiologie et la carcinogenèse thyroïdienne sont différentes chez l'homme et les rongeurs, ces modèles sont indispensables pour analyser les effets de stress suspectés d'être associés au développement de pathologies thyroïdiennes chez l'homme. Dans un premier temps ces

⁶⁸ De l'anglais, « *Papillary Thyroid Carcinoma* ».

⁶⁹ *Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study*, Miranda-Filho A et al., Lancet Diabetes Endocrinol.

⁷⁰ Le Gray (Gy) est l'unité de dose de rayonnement absorbée par la matière. 1Gy = 1 joule d'énergie absorbée par kilogramme de matière (1 J/kg).

modèles seront utilisés pour comparer la réponse cellulaire à des doses de RI connues pour induire des cancers, à la réponse aux faibles doses.

Méthodologie

Les modèles sont développés en collaboration avec les anathomopathologistes A. Al Ghuzlan (Institut Gustave Roussy, Villejuif) et S. Lassale (Hopital Pasteur, Nice). Le tissu normal est prélevé si possible après une thyroïdectomie pour un cancer. Un premier modèle consiste à maintenir en culture des fragments de tissu thyroïdien (cultures organotypiques). Le deuxième modèle est dérivé des thyrocytes, les cellules majoritaires de la thyroïde à l'origine des PTC qui sont alors isolés du tissu et ensemencés dans du matrigel (Corning). En s'aggrégeant et en proliférant, ils s'organisent en follicule thyroïdien (thyrosphères), une structure sphérique creuse contenant de la thyroglobuline (TG), le précurseur des hormones thyroïdiennes.

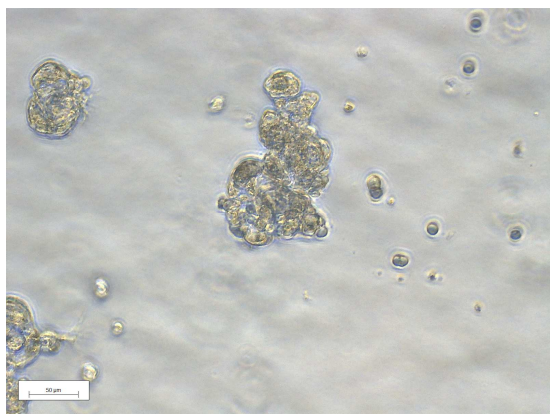


Illustration 11 : Thyrosphères, 15 jours de culture (microscopie photonique)

L'optimisation des conditions de culture consiste à faire varier des paramètres comme la concentration des facteurs de croissance dans le milieu de culture, la densité cellulaire et le pourcentage de gel pour les thyrosphères, et à favoriser l'oxygénation du tissu pour les cultures organotypiques.

La validation des modèles repose sur le maintien de l'organisation tissulaire (culture organotypique) ou folliculaire (thyrosphères) au cours du temps (microscopie photonique, techniques d'histologie et immunomarquages). Les modèles doivent également garder la capacité à synthétiser comme *in vivo* la Thyroxine (T4) en réponse à la Thyroïdostimuline (dosage et immunomarquage).

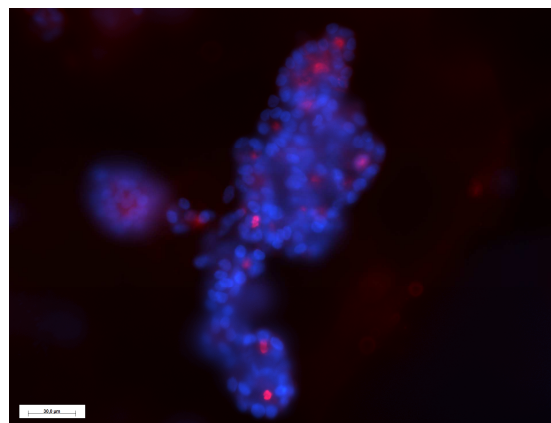


Illustration 12 : Thyrosphères analysées par immunomarquage, après 15 jours de culture (Bleu : noyaux des thyrocytes – Rouge : T4 dans les lumens des follicules)

Résultats préliminaires

Nous devons encore valider l'oxygénation des cultures organotypiques par ajout d'HEMOXCell (Hemarina), une hémoglobine de vers marins, dans le milieu de culture. Nous disposons maintenant d'un protocole permettant d'obtenir des thyrosphères qui expriment notamment la TG et synthétisent de la T4 après trois semaines de culture. Ce modèle est maintenant utilisé pour tester la réponse des thyrocytes à une exposition aux RI. L'évaluation du maintien des thyrosphères sur des temps plus longs est en cours.

Risque de tumeur cérébrale chez les professionnels médicaux exposés aux rayonnements ionisants

Analyse du risque de décès par tumeur cérébrale chez des professionnels médicaux exposés professionnellement aux rayonnements ionisants à faible dose

Marie-Odile BERNIER, IRSN, LEPID/SESANE/PRP-SANTE, Fontenay-aux-Roses

Équipes partenaires : **Hervé Roy**, équipe BASEP, IRSN, Fontenay-aux-Roses – **Lee Won Jin**, Korea University, College of Medicine, Dept. Preventive Med., Seoul, Corée – **Cari Kitahara**, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, États-Unis – **Isabelle Thierry Chef**, ISGlobal, Barcelone, Espagne

Étude cas-témoins, en cours depuis 2022 (durée : 28 mois) – Financement Itmo Cancer : 155.985 € – Contact : marie-odile.bernier@irsn.fr

Mots-clés : tumeur, cerveau, cancer, exposition professionnelle, rayonnement ionisant, enquête cas témoin, système nerveux central, cohorte, France, Corée, États-Unis, mortalité, cancer du cerveau, dose faible

Le risque de cancer radio-induit est bien établi pour des doses de rayonnements ionisants supérieures à 100 milligrays, mais reste discuté pour des doses plus faibles. En France, plus de 395.000 travailleurs sont exposés aux rayonnements ionisants dans le cadre de leur activité professionnelle, dont 220.000 professionnels de santé⁷¹. Dans le milieu médical et vétérinaire, la dose individuelle moyenne est inférieure ou égale à 0,30 millisievert (mSv) par an. Si l'exposition des professionnels médicaux a globalement baissé au fil du temps, certains personnels (radiologues, manipulateurs en électroradiologie, travailleurs des services de

médecine nucléaire...) restent cependant soumis à des expositions répétées à de faibles doses de rayonnements ionisants.

Les professionnels médicaux exposés aux rayonnements ionisants

Pour les personnels médicaux, des risques de cancer associés aux expositions reçues dans les années les plus anciennes, lorsque les doses étaient plus élevées, ont été mis en évidence grâce au suivi de nombreuses cohortes professionnelles dans différents pays (Canada, Chine, Danemark, Japon, Royaume-Uni...). De plus, des excès de risque de cataracte ont été observés chez certains professionnels qui interviennent au plus près des patients (ex. fluoroscopie).



Illustration 13 : Radiothérapie © Acurray/unsplash

Certaines études ont également rapporté des cas de tumeur cérébrale chez des cardiologues interventionnels sans qu'un lien formel ait pu être mis en évidence dans les études publiées à ce jour. Mais, ces études sont peu documentées en termes d'évaluation dosimétrique avec, le plus souvent, une reconstitution rétrospective basée en partie sur l'historique professionnel.

Le projet de recherche : BECOME

Le projet BECOME (Brain cancer risk in joint COhort of MEDical workers exposed to ionizing radiation) vise à étudier le risque de décès par tumeur cérébrale dans une étude conjointe incluant trois cohortes nationales de professionnels médicaux exposés aux

⁷¹ IRSN, *La radioprotection des travailleurs, Exposition professionnelle aux rayonnements ionisants en France*, Bilan 2019.

rayonnements ionisants, en France, en Corée et aux États-Unis.

Méthodologie

Les trois cohortes sont :

1. La cohorte française O'RICAMs⁷² qui suit 167.000 individus depuis 2002
2. La cohorte coréenne qui suit 94.000 travailleurs médicaux depuis 1996 (mise en place en 2017 par l'agence KDCA⁷³)
3. La cohorte américaine USRT⁷⁴ qui comprend environ 110.000 manipulateurs-radio exposés de 1920 à 2010 (mise en place en 1983 par le National Cancer Institute)

Le projet prévoit une analyse cas-témoins conjointe nichée dans ces trois cohortes, avec près de 300 décès par tumeur du système nerveux central. Cinq témoins seront appariés de manière aléatoire à chaque cas dans leur propre cohorte afin de prendre en compte la diversité des populations étudiées (âge, modes de vie, facteurs environnementaux...).

Une reconstitution dosimétrique sera réalisée pour estimer les doses cumulées au cerveau, en tenant compte des incertitudes liées aux méthodes de collecte et aux différents types d'instruments de mesures dans chaque cohorte.

⁷² En savoir plus :

<https://www.irs-n.fr/recherche/cohorte-oricams-etude-risque-cancer-radio-induit-chef-professionnels-sante>

⁷³ Agence coréenne de contrôle et de prévention des maladies : <https://www.kdca.go.kr/index.es?sid=a3>

⁷⁴ En savoir plus :

<https://dceg.cancer.gov/research/who-we-study/cohorts/us-radiologic-technologists>

Risques de cancers : reconstitution de co-expositions sur la vie entière

COmposante Radiologique de l'EXposome, poly-expositions et risques de Cancers dans la cohorte Constances

Olivier LAURENT et Corinne MANDIN, IRSN, PSE-SANTE/SESANE/LEPID, Fontenay-aux-Roses

Équipes partenaires : **Sabine Guérin**, Ineris, Verneuil-en-Halatte – **Marie Zins, Marcel Goldberg** et **Emeline Lequy** Hôpital Paul Brousse, Inserm UMS 11, Villejuif

Projet de recherche en cours depuis 2021 (durée : 40 mois) – Financement Itmo cancer : 198.953 € – Contact : olivier.laurent@irs-n.fr

Mots-clés : exposition multiple, cancer, cohorte, radiologie, rayonnement ionisant, tabac, radon, interaction, alcool, produit chimique, poumon, côlon, prostate, dose, surcharge pondérale, substance active

L'ensemble de la population est exposé tout au long de sa vie, à des niveaux variables, aux rayonnements ionisants et aux polluants chimiques *via* de multiples sources naturelles et anthropiques, que ce soit dans le cadre de l'environnement résidentiel ou de différentes activités (professionnelles ou autres). Si les effets cancérigènes des rayonnements ionisants et de certains polluants chimiques (nickel, chrome, cadmium, par exemple) sont bien établis, les effets d'expositions à de faibles doses demandent à être mieux documentés, ainsi que les relations entre expositions à différents stades de la vie, notamment l'enfance et la puberté, et les risques de cancers à l'âge adulte.

C'est le cas, par exemple, des associations potentielles entre faibles doses de polluants chimiques et de rayonnements ionisants (seuls ou en mélanges susceptibles de produire des effets « cocktail ») et des pathologies cancéreuses.

Le concept d'exposome

Le concept d'exposome consiste à appréhender l'ensemble des expositions environnementales sur la vie entière ; il a été formulé en 2005, par Christopher Wild, afin d'éclairer les causes des cancers et de les prévenir.

Ce concept, bien qu'il soit difficile à traduire en pratique, permet l'accélération de convergences entre différents champs thématiques présentant de nombreuses synergies potentielles. Il s'agit, par exemple, de recherches conjointes sur les estimations d'expositions environnementales à différents agents dangereux susceptibles de générer des effets biologiques et sanitaires communs. Ces efforts de recherche conjoints peuvent notamment favoriser l'harmonisation de méthodologies et la rationalisation de moyens associés. Les rapprochements provoqués permettent aussi de mieux exploiter certaines complémentarités (équipes, sources de données...) pour parvenir à une reconstitution mieux intégrée des expositions et à une plus grande richesse de description d'expositions multiples.

Toutefois, les opportunités concrètes de reconstitution de co-expositions à des polluants chimiques et rayonnements ionisants durant la vie entière demeurent très rares, en particulier au sein de larges cohortes d'adultes, dans lesquelles les risques de maladies chroniques peuvent être étudiés car disposant du recul temporel nécessaire. Or, une telle reconstitution est essentielle pour l'étude des effets cocktails et des effets sur la santé à long terme.

Le projet de recherche : COREXCA

Le projet COREXCA répond à deux objectifs majeurs :

1. Réaliser, pour environ 76 000 participants de la cohorte Constances ayant documenté leur historique résidentiel depuis la

naissance, la reconstitution des expositions la plus exhaustive possible :

- a. Aux rayonnements ionisants d'origines environnementales (radon, alimentation, rayonnements telluriques et cosmiques...) et professionnelles (travailleurs du secteur nucléaire, professionnels de santé...) en tenant compte également de possibles expositions médicales (procédures diagnostiques, radiothérapies...);
- b. Aux polluants chimiques avec un focus sur des éléments traces métalliques (ETM) dont trois sont des cancérigènes certains (cadmium, nickel et chrome) et un (le plomb) possiblement cancérigène.

Ces reconstitutions d'exposition tiendront compte de l'ensemble des voies d'exposition (inhalation, ingestion et contact cutané), en intégrant expositions environnementales et professionnelles.

2. Étudier les relations entre co-expositions aux rayonnements ionisants et polluants chimiques et les risques de cancers les plus fréquents (poumon, sein, côlon, prostate).

Ainsi, le projet COREXCA s'inscrit dans un programme de recherche plus large à long terme, qui intégrera d'autres cancers et des maladies chroniques telles que pathologies de l'appareil respiratoire, neurodégénératives, thyroïdiennes, ainsi que l'étude de biomarqueurs de risque grâce à la banque biologique de la cohorte Constances.

Méthodologie

Afin de reconstituer les doses annuelles d'exposition aux rayonnements ionisants reçues par chacun des participants de la cohorte Constances depuis leur naissance, un grand nombre de sources naturelles et artificielles est à considérer. Le projet pourra notamment s'appuyer sur les codes de calculs

développés dans le cadre de l’outil Expop développé par l’IRSN⁷⁵.

De nombreuses bases de données environnementales existent pour les polluants chimiques présents dans l’air, le sol et l’eau et permettent de produire, au moins localement, des cartes à partir desquelles l’exposition de la population générale à ces polluants sera estimée. Dans le cadre de COREXCA, la reconstitution des expositions à quatre ETM sera réalisée par l’INERIS en prenant appui sur la réalisation d’atlas régionaux.

Résultats préliminaires

De premiers croisements de données ont été effectués entre les historiques résidentiels des 76 693 volontaires de Constances inclus dans COREXCA et deux types d’expositions environnementales aux rayonnements ionisants : les rayonnements gamma telluriques et le radon.

Des travaux de modélisation ont par ailleurs été menés. Ainsi, l’exposition de la population française aux retombées des essais nucléaires atmosphériques menés dans le monde de 1945 à 1996 a été modélisée : doses annuelles à 6 organes (poumon, sein, prostate, côlon, cerveau, thyroïde) reçues par la population française de 1945 à 2020, en fonction de l’âge des personnes et de leurs lieux de résidence pour les trois principales voies d’exposition : l’inhalation des radionucléides dans l’air, l’exposition externe aux dépôts radioactifs et l’ingestion de denrées alimentaires contaminées. Des vérifications de cette modélisation sont en cours. Des modélisations de même nature portant sur les retombées radioactives issues de l’accident de Tchernobyl sur la période 1986-2020 ont également été réalisées et sont également en cours de vérification.

Les reconstitutions d’expositions environnementales aux substances chimiques

ont également été initiées par l’Ineris, et le cadre de collaboration pour accéder aux données de la matrice emploi-exposition CANJEM documentant des expositions professionnelles aux substances chimiques étudiées a pu être défini. Enfin, un questionnaire commun aux projets COREXCA et CORALE⁷⁶ (traitant d’autres pathologies que le cancer) a été élaboré et envoyé début septembre 2023 à environ 43 000 volontaires de Constances inclus dans COREXCA. L’ensemble des volontaires ciblés recevra le questionnaire d’ici la fin de l’année 2023.

⁷⁵ <https://expop.irsn.fr/>

⁷⁶ COmposante RAdioLogique de l’Exposome, multi-expositions, risques de cancers et d’autres pathologies chroniques dans la cohorte Constances.

Cancer et contamination des eaux de boisson

Association entre exposition aux polluants dans l'eau de boisson et cancers du sein et du côlon

Cristina VILLANUEVA, ISGlobal, Équipe Maladies non transmissibles et environnement

Équipes partenaires : **Bénédicte JACQUEMIN**, Inserm, Irset UMRS 1085 Rennes – **Marcel GOLDBERG**, Inserm, UMS 11, Villejuif

Projet de recherche (en cours depuis 2019, durée : 56 mois) – Financement : 199.996 € – Contact : cristina.villanueva@isglobal.org

Mots-clés : exposition, polluant, eau consommation humaine, cancer, sein, côlon, eau boisson

Le cancer du sein et le cancer colorectal se classent au 1er rang et au 4ème rang des cancers les plus incidents en France métropolitaine⁷⁷. Une partie de la charge de morbidité demeure inexplicée par les facteurs étiologiques connus tandis que certains produits chimiques présents dans l'eau de consommation sont suspectés d'être des facteurs de risque accru.

Les produits de désinfection de l'eau et le nitrat

Le nitrate et les sous-produits de désinfection (DBP⁷⁸) sont répandus dans l'eau potable :

- Le nitrate provient des engrais utilisés dans l'agriculture intensive et des déchets des exploitations agricoles ;
- Les DBP forment un mélange complexe de sous-produits issu du traitement de l'eau. Parmi ces sous-produits indésirables, les trihalométhanes (THM)

⁷⁷ Bénédicte Lapôtre-Ledoux et al., *Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990*, BEH 12-13, 4 juil. 2023

⁷⁸ De l'anglais, « désinfection by products ».

sont couramment utilisés comme marqueurs de l'exposition aux DBP dans les études épidémiologiques ; nous y sommes tous exposés par ingestion, inhalation ou absorption cutanée dans les douches ou les bains car les THM sont volatils et perméables à la peau. D'autres désinfectants produisent d'autres sous-produits comme le bromate, le chlorate, le chlorite...



Illustration 14 : L'eau potable © Jacek Dylag/unsplash

Des associations ont été observées entre l'exposition à long terme au nitrate et aux THM à des niveaux inférieurs aux limites réglementaires et le risque de cancers du sein et du côlon. Mais, les études ne sont pas concluantes en ce qui concerne la co-exposition au nitrate à plusieurs DBP. Beaucoup se sont focalisées, soit sur le nitrate, soit sur les THM et peu sur les expositions multiples. Nous proposons la première évaluation basée sur une large cohorte prospective : en l'occurrence la cohorte Constances⁷⁹, représentative de la population française.

⁷⁹ Site internet : <https://www.constances.fr/>

Le projet de recherche : Cancer-Watch

Le projet Cancer-Watch vise de nouveaux éléments de preuve sur l'association entre les sous-produits de désinfection et le nitrate dans l'eau potable avec un risque de cancer du sein et du côlon. Plus particulièrement, nous allons :

1. Évaluer la qualité de l'eau potable et le traitement dans les zones résidentielles mentionnées durant la période 2000-2020 ;
2. Modéliser le niveau des trihalométhanes, bromate, chlorate, chlorite et nitrate dans l'eau potable ;
3. Valider nos propres mesures avec les données de surveillance actuelles (obtenues en routine) ;
4. Estimer l'exposition de la population étudiée à long terme aux THM, nitrate et autres sous-produits de désinfection ;
5. Évaluer le risque de cancer du sein et du côlon associé à une exposition à long terme à ces produits en tenant compte des facteurs de confusion.

autres contaminants pertinents dans l'eau (ex. pesticides). Puis, nous modéliserons ces niveaux dans le temps.

La concentration moyenne à vie sera estimée et les habitudes personnelles de consommation d'eau (robinet, bouteille) seront prises en compte pour estimer l'exposition par ingestion.

Méthodologie

La cohorte Constances est constituée d'un échantillon représentatif de 220.000 personnes volontaires « pour améliorer la santé de demain »⁸⁰. Parmi les données disponibles, nous utiliserons l'historique résidentiel, l'incidence du cancer et les co-variables pertinentes.

Nous collecterons les données de surveillance de la qualité de l'eau potable dans les zones concernées par le biais de bases de données centralisées et de contacts avec les compagnies des eaux et les autorités locales. Les informations collectées comprendront la source d'eau (% de la surface par rapport au sol), l'historique du traitement, les mesures du nitrate, des THM, bromate, chlorate, chlorite et

⁸⁰ 54% des volontaires sont des femmes et plus de 25% des volontaires sont âgés de plus de 60 ans.

Abréviations utilisées

ACP, Adénocarcinome canalaire pancréatique

ADN, Acide désoxyribonucléique

AhR, De l'anglais, « *Aryl hydrocarbon Receptor* » (récepteur d'aryl d'hydrocarbure)

Aviesan, Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé

Anses, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

BaP, Benzo(a)pyrène

CAR, De l'anglais, « *Constitutive Androstane Receptor* »

Cd, Cadmium

CIRC, Centre international de recherche sur le cancer

CNAM, Caisse nationale de l'Assurance Maladie

CNRS, Centre national de la recherche scientifique

DARES, Direction de l'Animation de la Recherche, des Études et des Statistiques (ministère du Travail)

DBP, De l'anglais, « *Disinfection by Products* » (sous-produits de désinfection)

ECHA, De l'anglais, « *European Chemicals Agency* » (Agence européenne des produits chimiques)

ETM, Élément traces métalliques

Francim, Réseau français des registres des cancers

HAP, Hydrocarbures aromatiques polycycliques

HCL, Hospices civils de Lyon

INCa, Institut national du cancer

Inserm, Institut national de la santé et de la recherche médicale

ISGlobal, Institut de santé globale (Barcelone)

Itmo, Institut thématique multi-organismes

Irset, Institut de recherche en santé, environnement et travail

IRSN, Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire

KDCA, De l'anglais, "*Korea Disease Control and Prevention Agency*"

LNT, De l'anglais, « *linear nonthreshold* » (modèle linéaire sans seuil)

mGy, Miligray

OMS, Organisation mondiale de la santé

OPE, Ester organophosphoré

PCB, Polychlorobiphényles

PE, Perturbateur endocrinien

PM, De l'anglais "*Particulate Matter*" (particules atmosphériques)

PNR EST, Programme national de recherche en Environnement-Santé-Travail

PPAR α , De l'anglais, « *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* » alpha

PTC, De l'anglais, « *Papillary Thyroid Carcinoma* » (carcinome papillaire)

PTH, Hormone parathyroïdienne ou parathormone

PXR, De l'anglais, « *Pregnane X Receptor* »

SISERI, Système d'Information de la Surveillance de l'Exposition aux Rayonnements Ionisants

SNC, Système nerveux central

SPF, Santé Publique France

SVHC, De l'anglais, « *Substances of Very High Concern* » (substances extrêmement préoccupantes)

THM, Trihalométhanes

UNSCEAR, De l'anglais, "*Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation*" (Comité scientifique des Nations unies pour l'étude des effets des rayonnements ionisants)

USRT, De l'anglais, "*U.S. radiological technologists*" (cohorte)

VLB, Valeur limite biologique

VLEP, Valeur limite d'exposition professionnelle

Table des illustrations

Illustration 1 : Panorama des cancers en France (INCa, 2023).....	5
Illustration 2 : Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030	5
Illustration 3 : La progression tumorale (Auteur : Thierry Soussi)	6
Illustration 4 : Caractérisation du danger lié à l’ingestion d’amiante (Anses, juillet 2021)	7
Illustration 5 : Agents classés par les monographies du CIRC, vol. 1-134 (mise à jour : 27 juillet 2023) 8	
Illustration 6 : Structuration du projet EXPOL.....	13
Illustration 7 : Dénombrement <i>Aspergillus</i> section <i>Flavi</i> (Source : Arvalis, enquêtes au champs maïs grain sur 797 parcelles)	17
Illustration 8 : Examen mycologique d’un échantillon de maïs (Auteur : S. Bailly).....	18
Illustration 9 : L’exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques © Mike Kilcoyne/unsplash	20
Illustration 10 : Biosurveillance et continuum d’exposition-effet (d’après les recommandations de bonnes pratiques de la Société Française de Médecine du Travail, mai 2016)	23
Illustration 11 : Thyrosphères, 15 jours de culture (microscopie photonique)	27
Illustration 12 : Thyrosphères analysées par immunomarquage, après 15 jours de culture (Bleu : noyaux des thyrocytes – Rouge : T4 dans les lumens des follicules)	27
Illustration 13 : Radiothérapie © Acurray/unsplash	28
Illustration 14 : L’eau potable © Jacek Dylag/unsplash	32

Mentions légales

Ce numéro des *Cahiers de la Recherche* a été réalisé par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) dans le cadre de l'animation et de la valorisation du Programme National de Recherche en Environnement-Santé-Travail (PNR EST).

Ont contribué à ce numéro

Jean-Denis Bailly, UMR 1010, Toulouse – **Marie-Odile Bernier**, IRSN, Fontenay-aux-Roses – **Pascal Carato**, UFR de médecine et de pharmacie, Univ. de Poitiers – **Christine Demeilliers**, Univ. Grenoble Alpes, La Tronche – **Mathieu Gautier**, Univ. de Picardie, Amiens – **Olivier Laurent**, IRSN, Fontenay-aux-Roses – **Corinne Mandin**, IRSN, Fontenay-aux-Roses - **Catherine Ory**, CEA, Fontenay-aux-Roses - **Loredana Radoi**, Inserm U1018, Villejuif – **Arnaud Vigneron**, Centre de recherche en cancérologie Léon Bérard, Lyon – **Cristina Villanueva**, ISGlobal, Barcelone

Remerciements

Nous remercions l'ensemble des contributeurs, et plus particulièrement Fabrice Coutureau-Vicaire, Aurélie Desbrée, Christine De Sousa, Isabelle Domain, Christine Druesne, Laëtitia Dubois, Thomas Eychenne, Céline Fernandes, Sophie Guitton, Delphine Lascar, Ivan Le Gallo, Sophie Le Quellec, Flore Mathurin, Lucie Moreels, Anne-Laure Moriaux, Frieda Ngoué, Virginie Sadé, Matthieu Schuler

Directeur de la publication :

Pr Benoit Vallet (Directeur général, Anses)

Conception et réalisation :

Nathalie Ruaux (Direction financement Recherche et Veille, Anses)

Suivez l'actualité de l'Agence sur les réseaux sociaux



@Anses_fr



<https://www.linkedin.com/company/french-agency-for-food-environmental-and-occupational-health-&-safety-anses->

Archives ouvertes

HAL-Anses est la plateforme d'auto-archivage permettant le dépôt et la consultation de l'ensemble de la production scientifique des chercheurs et des évaluateurs scientifiques de l'Anses (hors avis).

Découvrez la collection des *Cahiers de la Recherche* sur la plateforme d'archive ouverte HAL-Anses !



https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/CAHIERS_DE_LA_RECHERCHE

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



