FORMATION
CANCER & ENVIRONNEMENT

10 et 11 décembre 2020

LA LIGUE
CONTRE LE CANCER

Fenêtres de vulnérabilité aux risques chimiques et cancer

Pr. Xavier Coumoul - INSERM UMR-S 1124 - Université de Paris

Facteurs endogènes de vulnérabilité

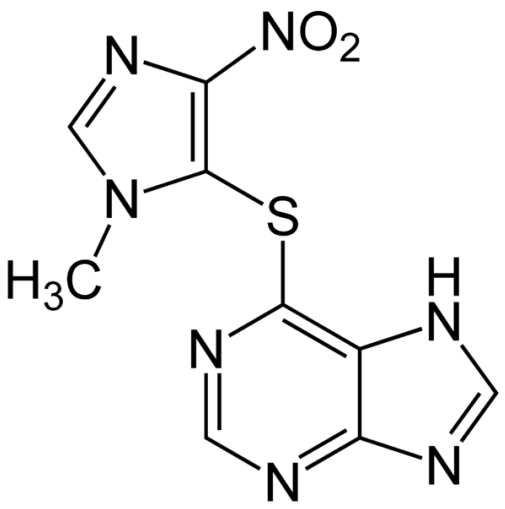
Facteurs exogènes de vulnérabilité

Un exemple d'interaction gènes environnement

Facteurs endogènes et vulnérabilité

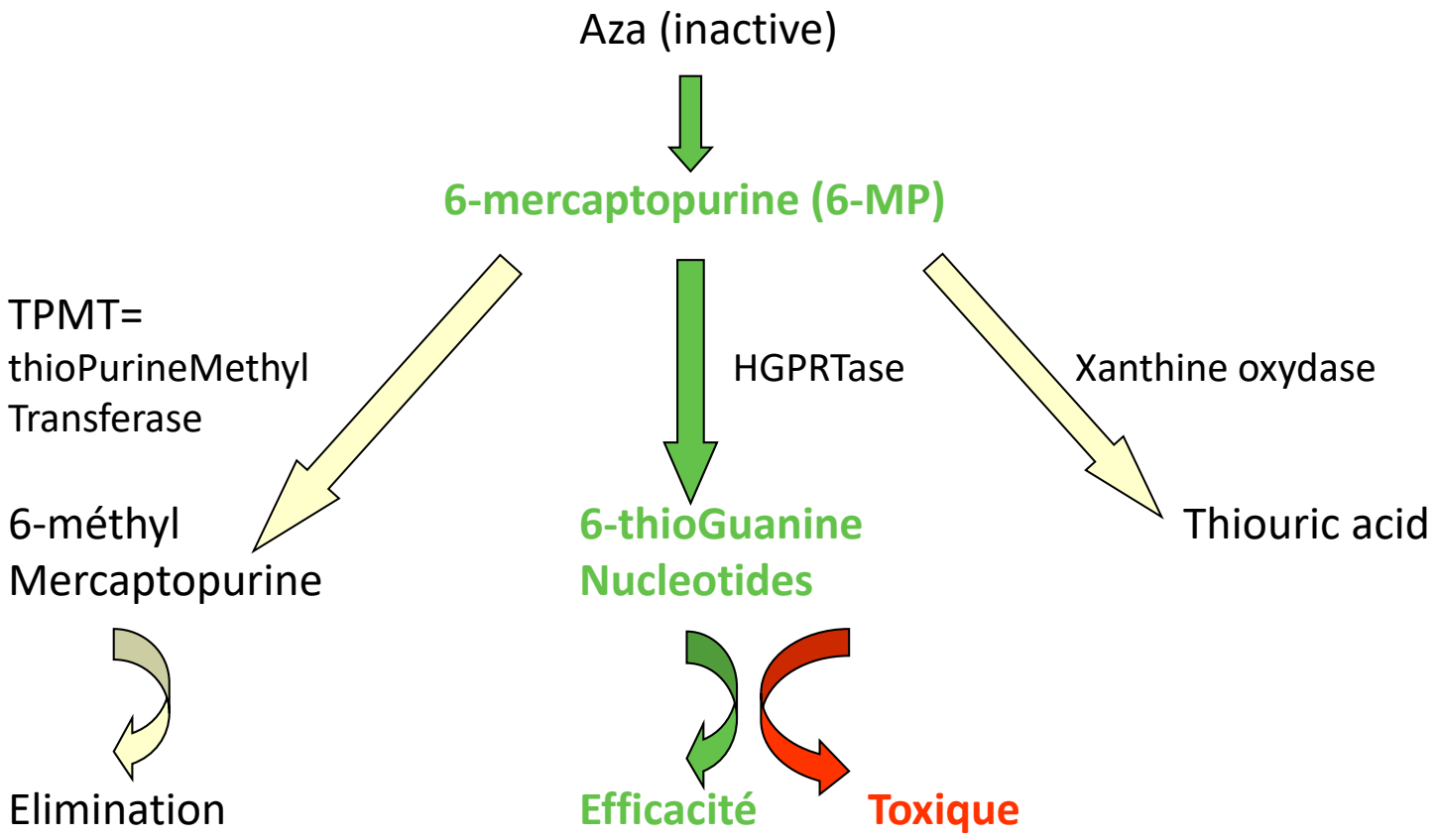
- **Facteurs génétiques (susceptibilité individuelle)**
-

Métabolisme de l'azathioprine



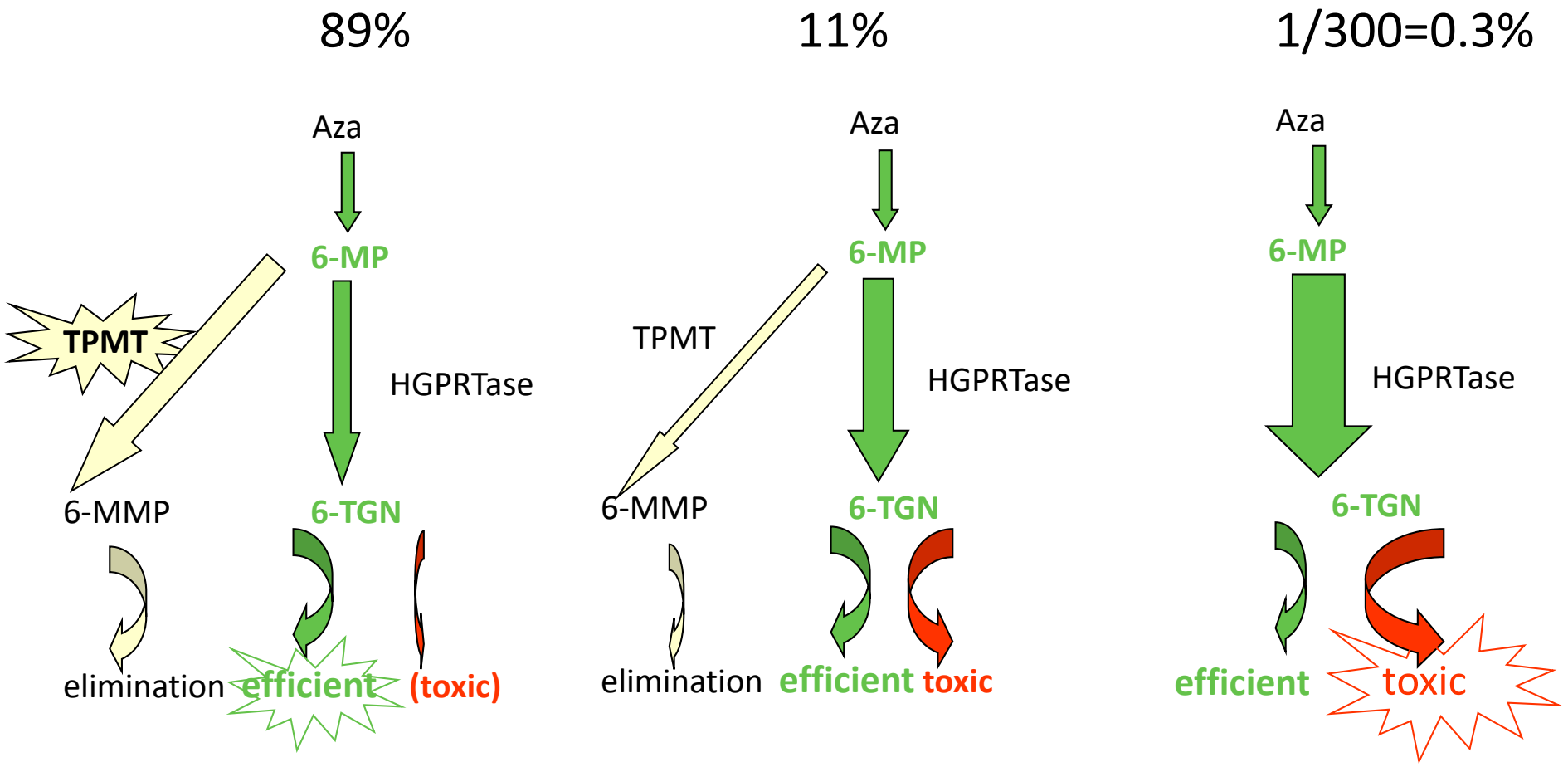
- Chimiothérapie (historiquement)
- Immunosuppresseur (ex: Crohn).

Métabolisme de l'azathioprine (Aza)



HGPRTase: Hypoxanthine Guanine PhosphoRibosyl Transferase

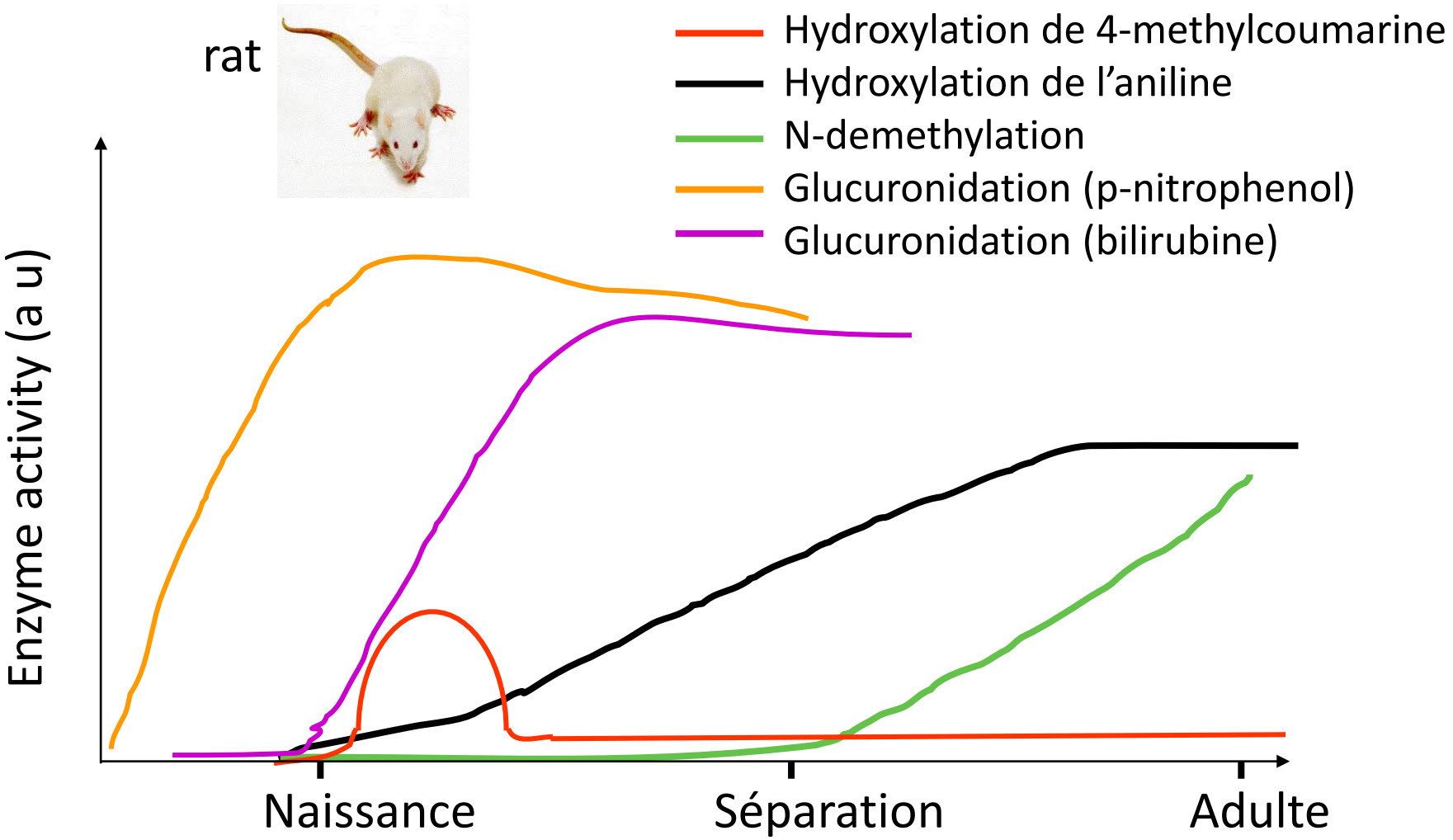
Population générale



Facteurs endogènes et vulnérabilité

- Facteurs génétiques (susceptibilité individuelle)
- **Age et développement**: fœtus, enfant, personne âgé

Expression d'enzymes de détoxication



Embryon / Fœtus

- **Métabolisme plus “faible”**
- Transport au travers du placenta (barrière)
- Prolifération cellulaire +++
- Différenciation & migration cellulaire +++

Enfant

- Métabolisme en maturation
- Comportement: augmentation de l'exposition (main-bouche)
- Prolifération cellulaire +++
- Différenciation cellulaire +++
- Période de développement cognitif

Un exemple de travail d'investigation sur ce sujet

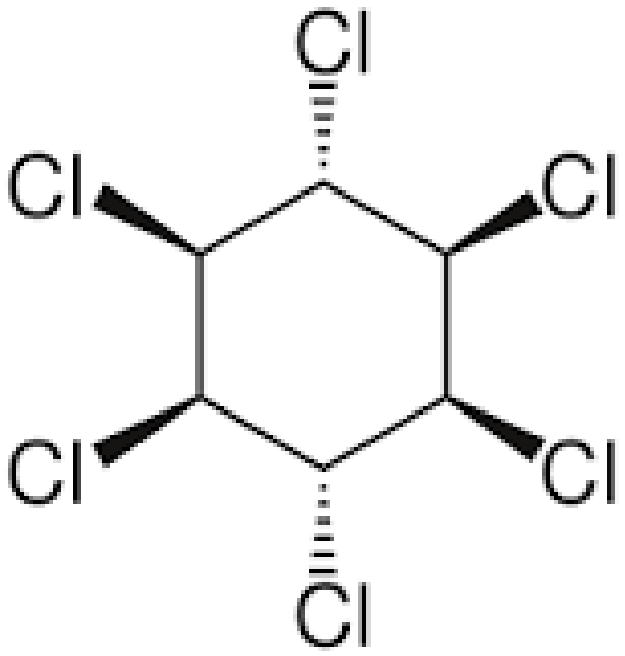
- Saint-Rogatien - commune de 2000 habitants
  - située en zone périurbaine de La Rochelle
  - jonchée entre une zone industrielle et la campagne
- Entre 2008 et 2016,
  - cinq jeunes de la commune ont développé des cancers (une adolescente de 15 ans, décédée, -> lymphome et leucémie)
  - A Périgny, commune avoisinante de Saint-Rogatien, ce sont 3 cas
- En juin 2019, une étude de l'INSERM subventionnée par le Comité Départemental de la Ligue de Charente-Maritime
  - A confirmé à "*un excès de risques dans la zone d'étude*"
  - "*Ne peut pas être écarté chez les sujets les plus jeunes (0-24 ans) pour la commune de Saint-Rogatien.* "
- En 2020, analyse atmosphérique par la société ATMO Nouvelle-Aquitaine
  - Mesure sur plusieurs sites

Résultats +/- surprenants sur Lindane et Trifluraline

Lindane

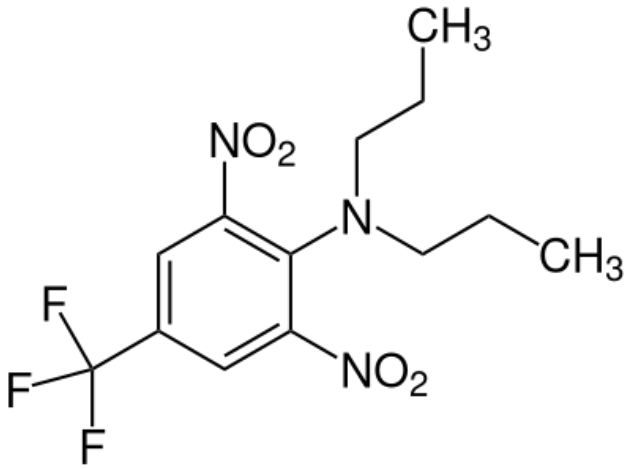
- Organochloré
- Insecticide neurotoxique utilisé en agriculture et dans les produits pharmaceutiques pour le traitement de la gale et l'élimination des poux.
- Très rémanent (en discussion pour l'inscrire sur la convention de Stockholm)
- Peu métabolisé, peu éliminé
- Interdit depuis 2007 en Europe

- Heureusement → quantification limite (probablement du fait de la persistance)



Trifluraline

- Dinitroaniline
- Herbicide utilisé en agriculture (ciblant les graminées)
- Toxique vis à vis de la faune
- Plus persistant dans les sols que le glyphosate mais
- N’est pas considéré comme persistant comparé aux OC.



Durées de demi-vie d'herbicides dans les sols

Tableau 3 : Durées de demi-vie (jours) au laboratoire des herbicides et de leurs principaux métabolites dans trois sols (Mamy *et al.*, 2005)

Herbicide / Sol	Calcaire	Argileux	Limoneux
Glyphosate	<<1	0.8	3.7
AMPA*	25	34	75
Trifluraline	25.2	24.2	14.2
Métazachlore	1.9	2.7	3.5
M4**	218	309	326
Métamitrone	8.1	2.3	25.4
Sulcotrione	2.1	2.0	2.5
CMBA***	71	46	55

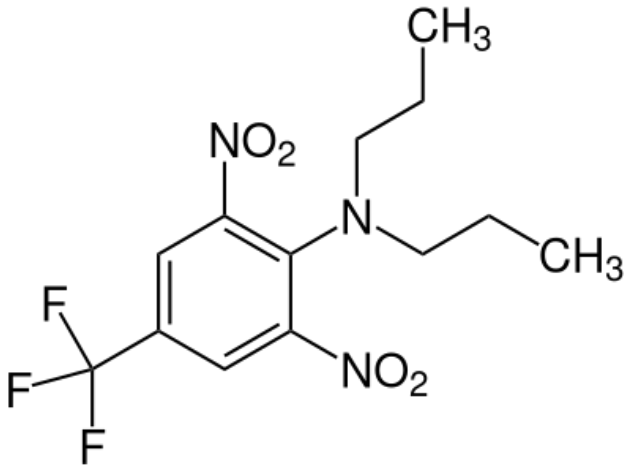
* Acide aminométhylphosphonique
** Métabolite non identifié
*** Acide 2-chloro-4-méthylsulfonylbenzoïque

Innovations Agronomiques (2008) 3, 121-143

Trifluraline

- Dinitroaniline
- Herbicide utilisé en agriculture (ciblant les graminées)
- Toxique vis à vis de la faune
- Plus persistant dans les sols que le glyphosate mais
- N'est pas considéré comme persistant comparé aux OC.

- Interdit depuis 2008 en Europe



Profil atypique : prosulfocarbe - Très détecté à Aunis (60%)

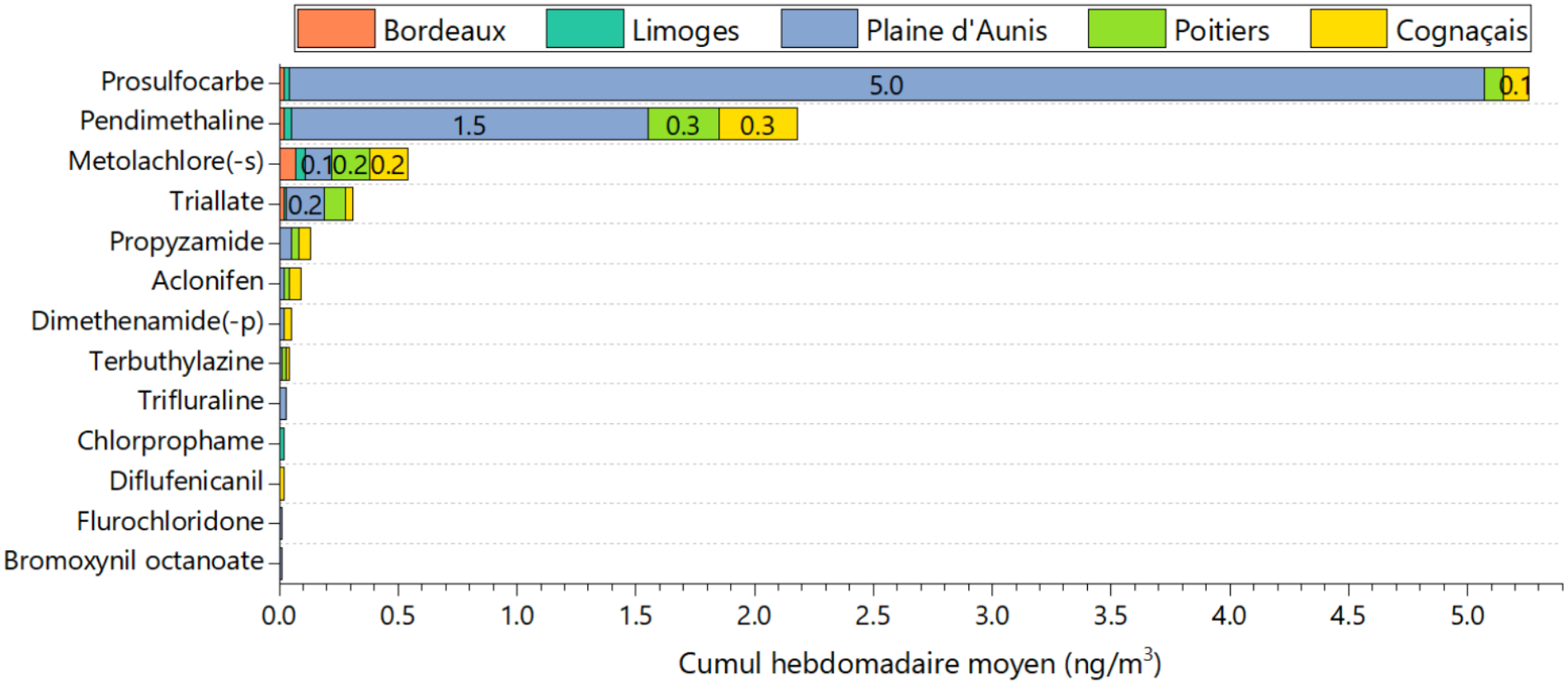


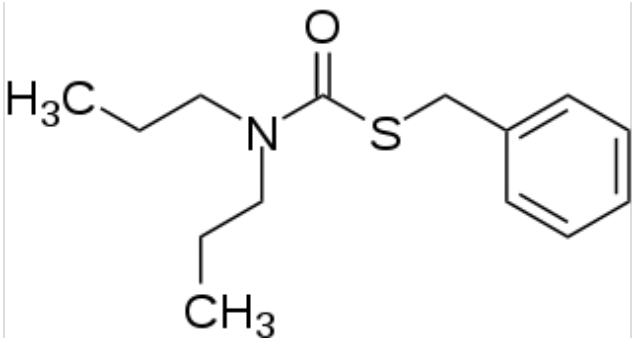
Figure 17 : Cumuls hebdomadaires moyens des concentrations en herbicides dans la Plaine d'Aunis et sur les quatre sites fixes de Nouvelle-Aquitaine en 2019

Rapport ATMO 2020

Prosulfocarbe

- Thiocarbamate
- Herbicide utilisé en agriculture (ciblant les graminées)
- Utilisation +++

- Pas d’interdiction



Profil atypique Aunis: herbicides / niveaux > 8x plus élevés

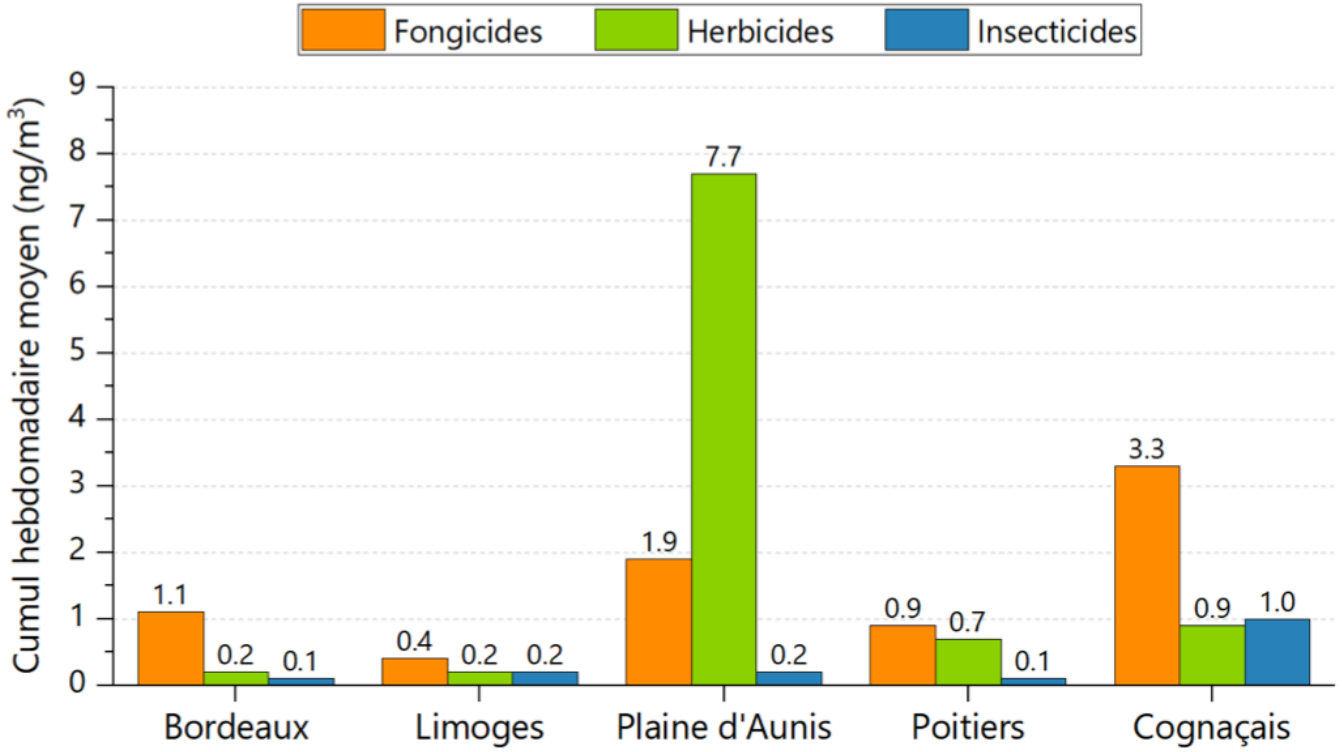


Figure 13 : Cumuls hebdomadaires moyens des concentrations dans la Plaine d'Aunis et sur les quatre sites fixes de Nouvelle-Aquitaine en 2019

Rapport ATMO 2020

Conclusion

- Remarques
  - Rien à redire sur la méthodologie
  - Rien sur le glyphosate ? Peu volatil
- Questions en suspens
  - Persistance de la trifluramine interdite depuis 2008 (plus logique pour le lindane)
  - Faire une recherche équivalente sur les pesticides interdits
    - Mécoprop, ioxynil octanoate, heptachlore et fénarimol.
  - Niveaux en herbicides très élevés !!!
    - Rapport mentionne un effet ‘grandes parcelles’
    - Effet de concentrations du fait des interdictions ?
    - Utilisation forte en fin d’année
  - A envisager
    - Discussion avec les auteurs du rapport ?
    - Réaliser des études expérimentales sur cellules lymphoïdes en intégrant l’ensemble de l’exposome ?
  - VOIR AUSSI EXPERTISE PESTICIDES INSERM 2013 (et à voir 2020)

Bilan des études sur l'association entre exposition aux pesticides et la grossesse, le développement de l'enfant

Effets	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
Grossesse et développement de l'enfant (exposition prénatale)		
Malformations congénitales, morts fœtales	Exposition professionnelle Exposition résidentielle (proximité, usages domestiques)	++ +
croissance fœtale	Exposition résidentielle	+
Neurodéveloppement	Exposition professionnelle Exposition résidentielle (proximité, usages domestiques, alimentation)	± ++
croissance pondérale	**Exposition par voie alimentaire**	++
Leucémies	Exposition professionnelle Exposition résidentielle	++ ++
Tumeurs cérébrales	Exposition professionnelle	++

- **Certaines familles chimiques de pesticides ont été plus particulièrement ciblées: organochlorés, organophosphorés, triazines**

Personne âgé

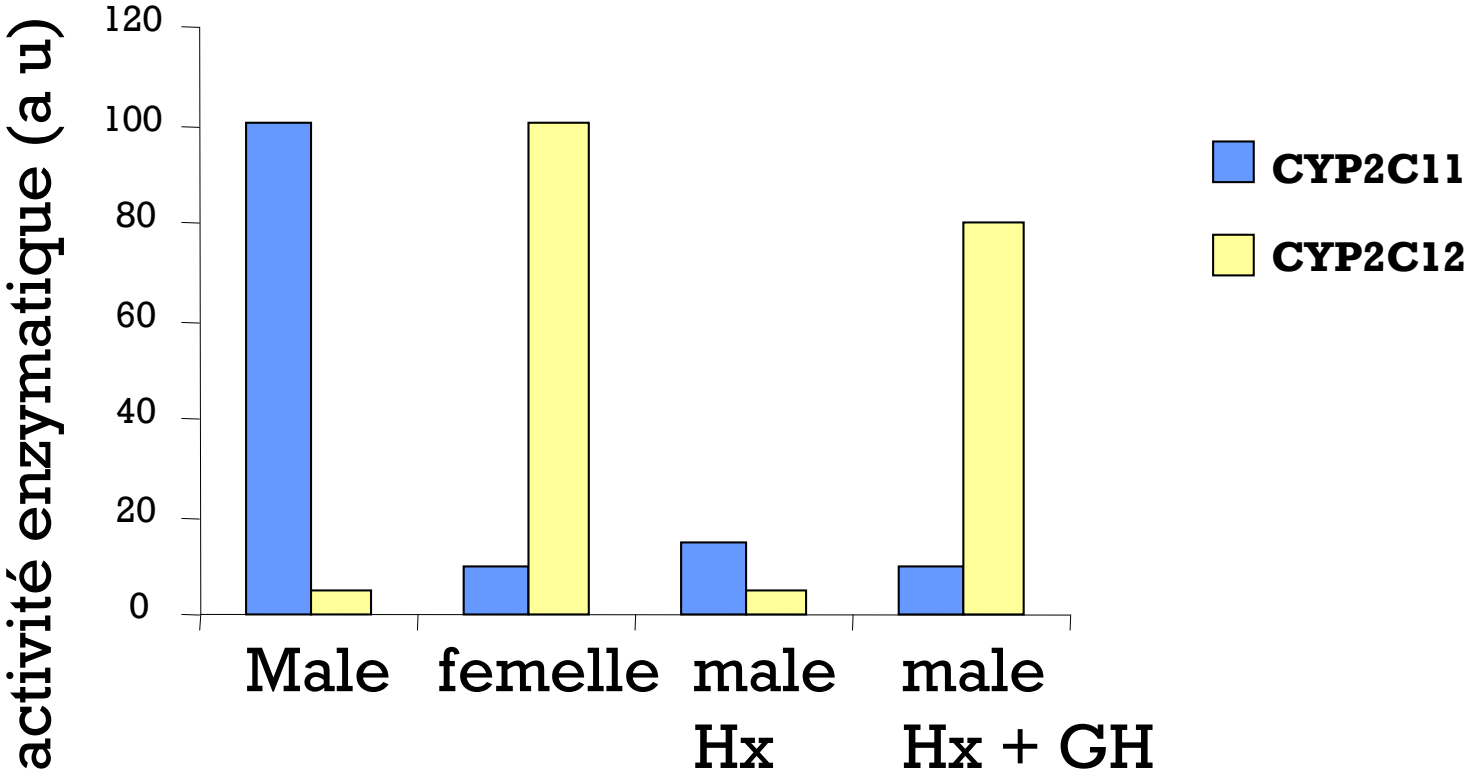
- Métabolisme plus faible
- Mécanismes de réparation altérés
- Plus de risques de
  - Pathologies
  - Malnutrition

Facteurs endogènes et vulnérabilité

- Facteurs génétiques (susceptibilité individuelle)
- Age et développement: fœtus, enfant, personne âgé
- **Etat physiologique**

rat

Hx : ablation de l'hypophyse
GH: Growth hormone



Facteurs endogènes et vulnérabilité

- Facteurs génétiques (susceptibilité individuelle)
- Age et développement: fœtus, enfant, personne agé
- Etat physiologique
- **Etat physiopathologique**

Etats physiopathologiques

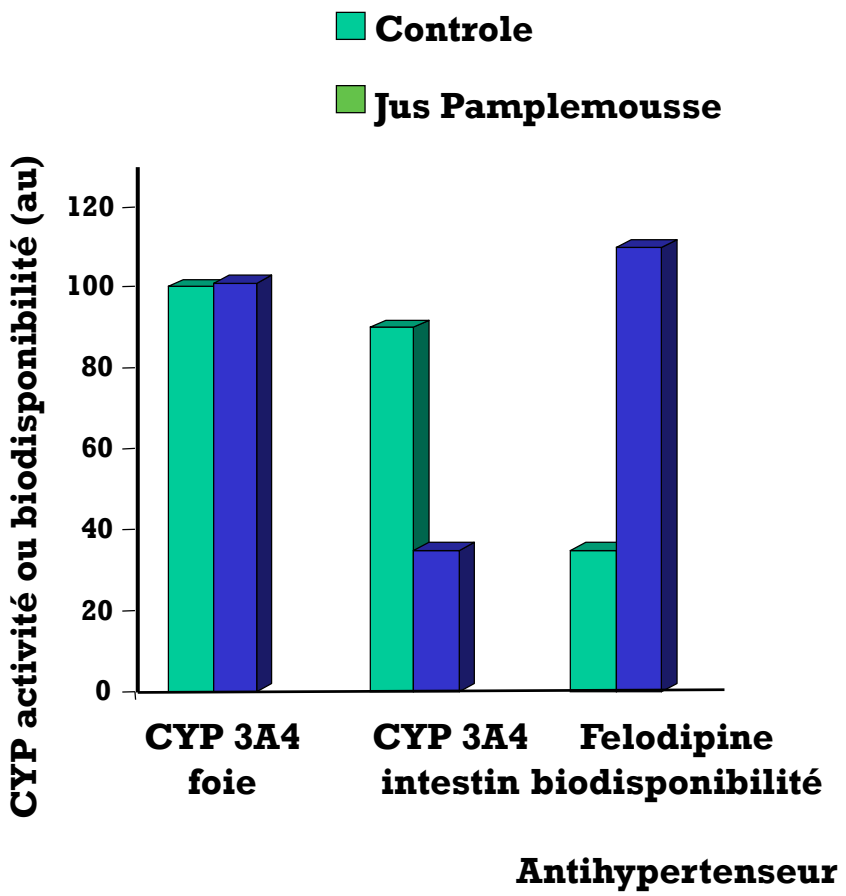
- La plupart des pathologies affecte le métabolisme hépatique
  - Insuffisance hépatique, inflammation
  - Flux sanguin hépatique diminué
  - Production d'albumine diminuée

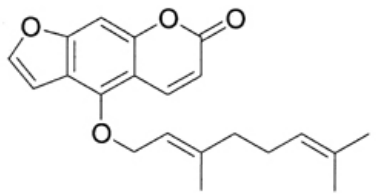
- Quelques cas spécifiques:
  - Alcoolisme: effet variable
  - Diabète: induit CYP2E1 -> impacte métabolisme
  - Cancer: effet variable

Facteurs exogènes et vulnérabilité

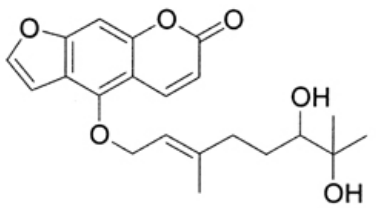
- Nutrition
- Comportement: tabagisme, consommation d'alcool
- Facteurs chimiques environnementaux

Inhibition du CYP3A4 par “le jus de pamplemousse”





Bergamottin



6',7'-Dihydroxybergamottin

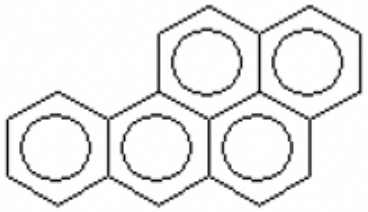
Goosen, CPT 2004

Un exemple d’interaction gènes – environnement

Endogène x Exogène

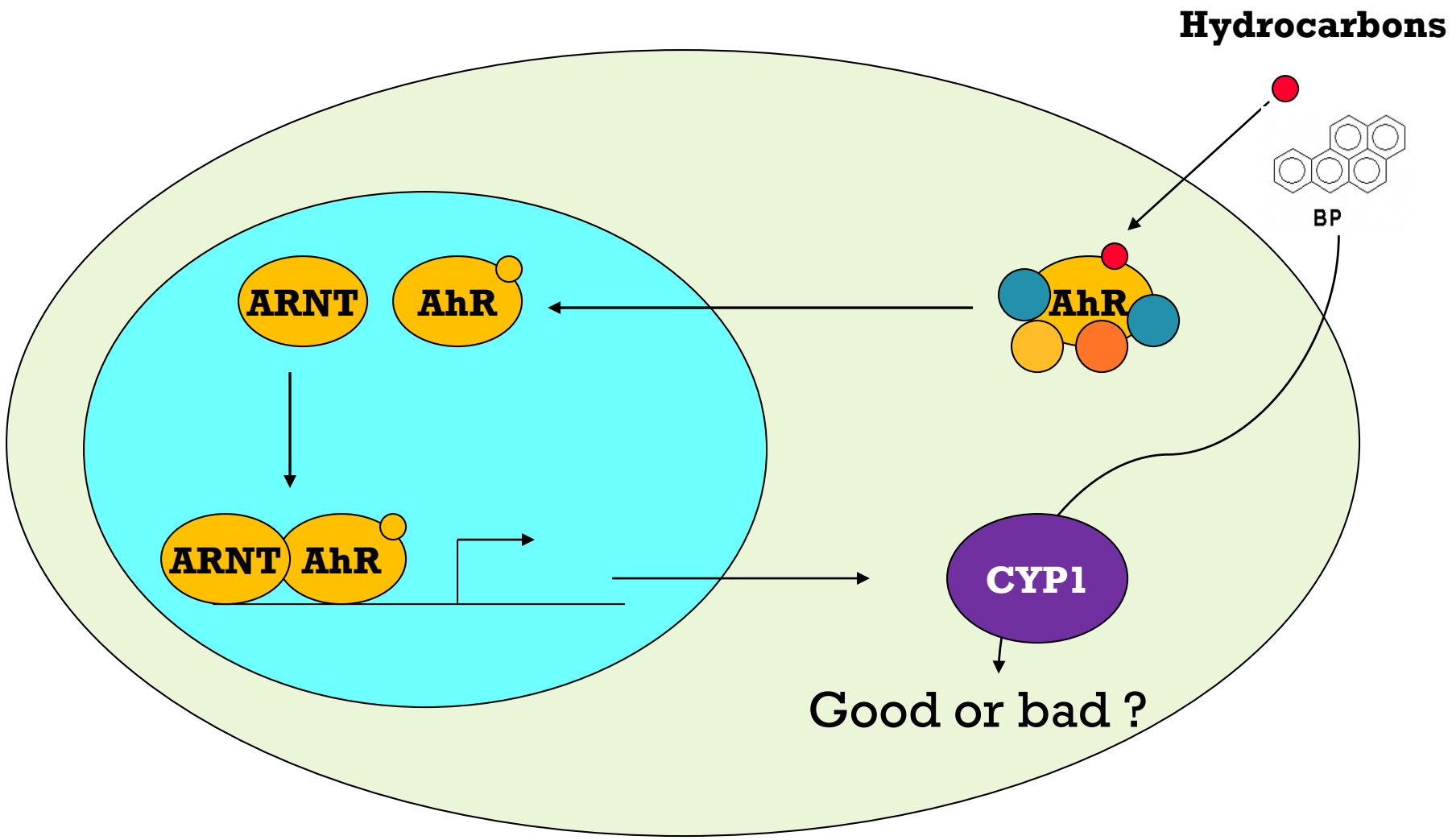
Tabac et cancer

- > 50 carcinogènes
- Quelques exemples:
  - **Hydrocarbures aromatiques polycycliques (ex: Benzo(a)pyrène)**
  - Nitrosamines
  - Autres composes organiques
  - Métaux

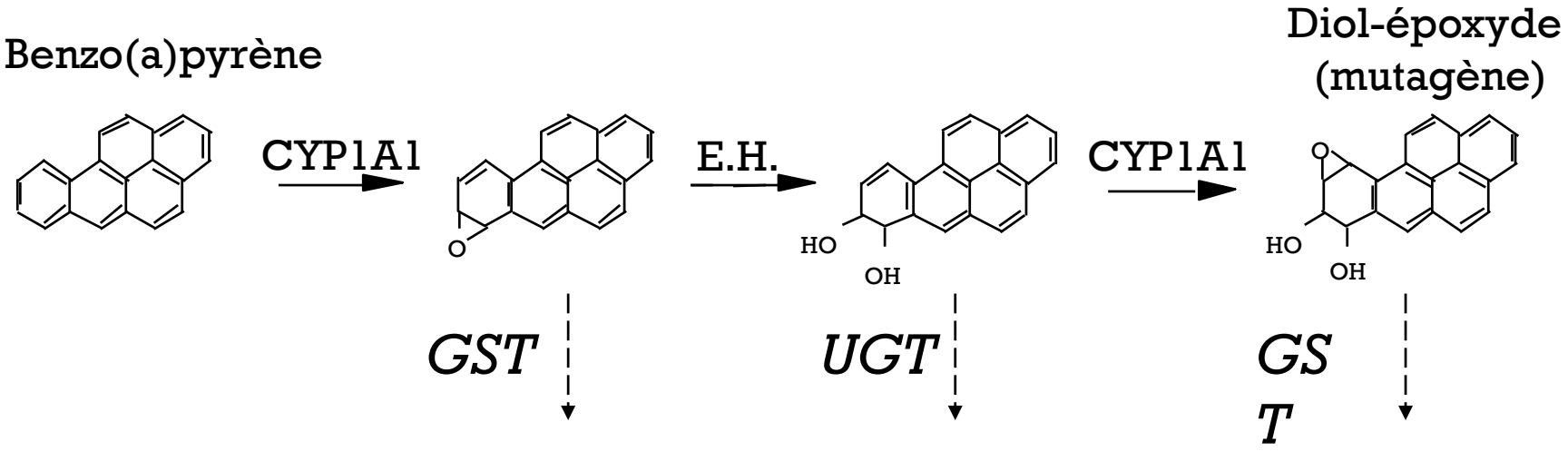


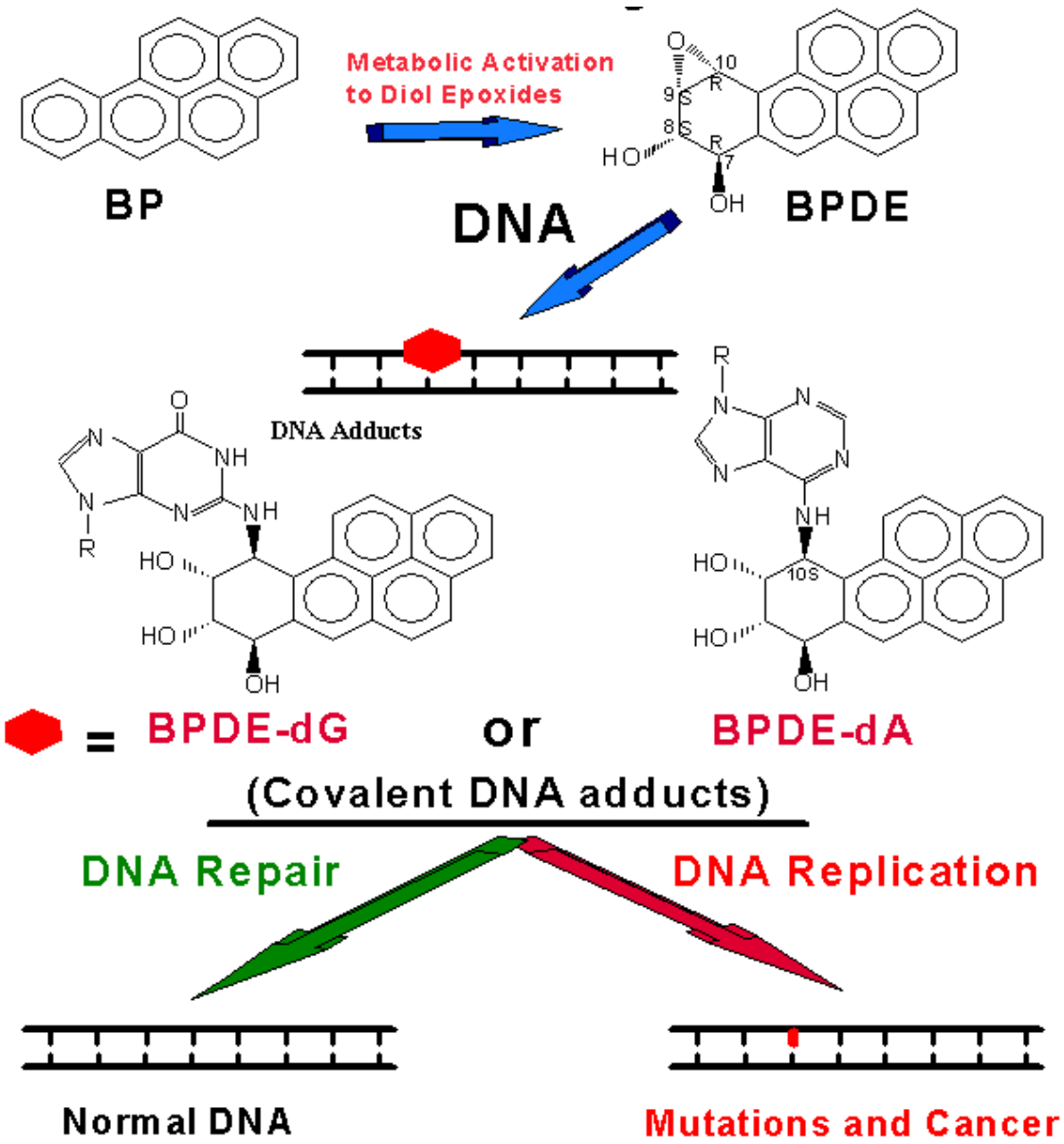
BP

Voie de signalisation AhR

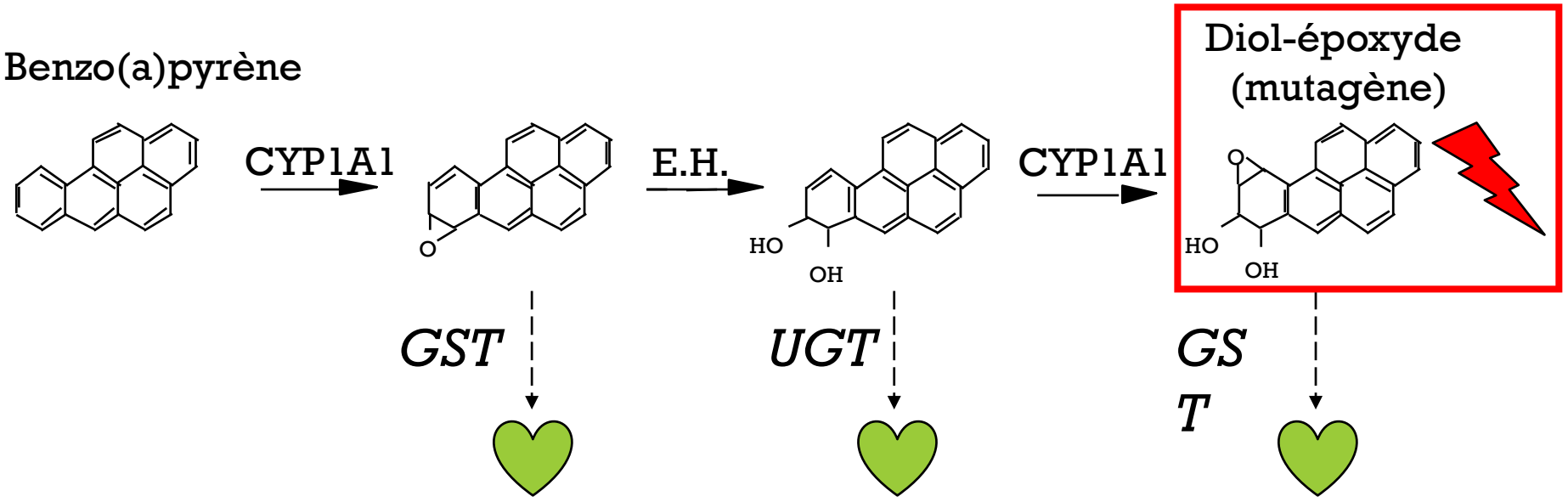


Métabolisme du BP




BP
Metabolic Activation
to Diol Epoxides
BPDE
DNA
DNA Adducts
BPDE-dG
or
BPDE-dA
(Covalent DNA adducts)
DNA Repair
DNA Replication
Normal DNA
Mutations and Cancer

Métabolisme du BP



Cancer du poumon / Interaction gènes environnement

CYP1A1 induction	faible	moyenne	forte
GSTM1 +/+	1	1,6	1,8
GSTM1 -/-	1,4	2,3	7,9

Odds ratio

Conclusions

- **La vulnérabilité d'une personne**
  - **Diminution des processus de "défense"**
    - Age
    - Physiologie
    - Pathologies
    - Génétique
  - **Interférence** entre polluants et certains processus comme
    - Développement
    - Action des hormones
    - Mécanismes épigénétiques
- **Premiers stades du développement : +++ Sensibles**
- **De nombreux mécanismes demeurent incompris**

Merci:
- Ligue
  - Francelyne
  - Yana
- équipe METATOX
- UP/INSERM