



Études  
biologiques  
et génétiques



# La banque biologique et l'exploitation des données omiques

---



Gianluca Severi et Hélène Blanché

14 novembre 2024

Grand amphithéâtre MGEN

**Inserm**

**GUSTAVE  
ROUSSY**  
CANCER CAMPUS  
GRAND PARIS

université  
PARIS-SACLAY

mgen  
GROUPE vvv

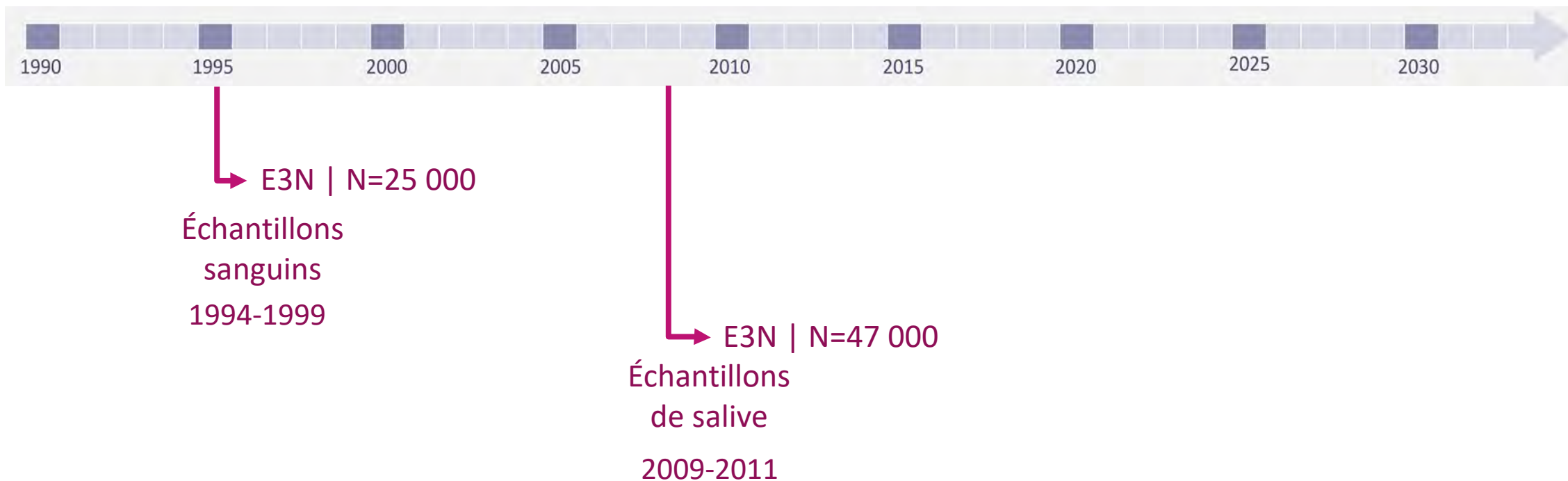
LA LIQUE  
CONTRE LE CANCER



  
**MINISTÈRE  
DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE**  
*Liberté  
Égalité  
Fraternité*

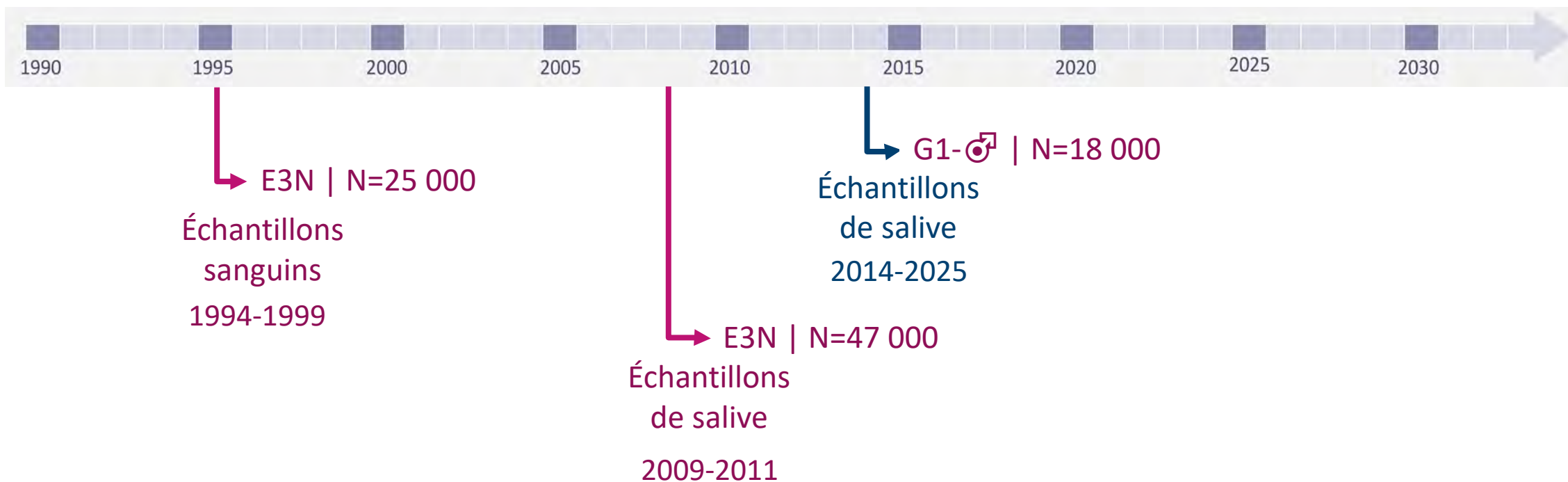


# Les collections biologiques de la cohorte E3N-Générations



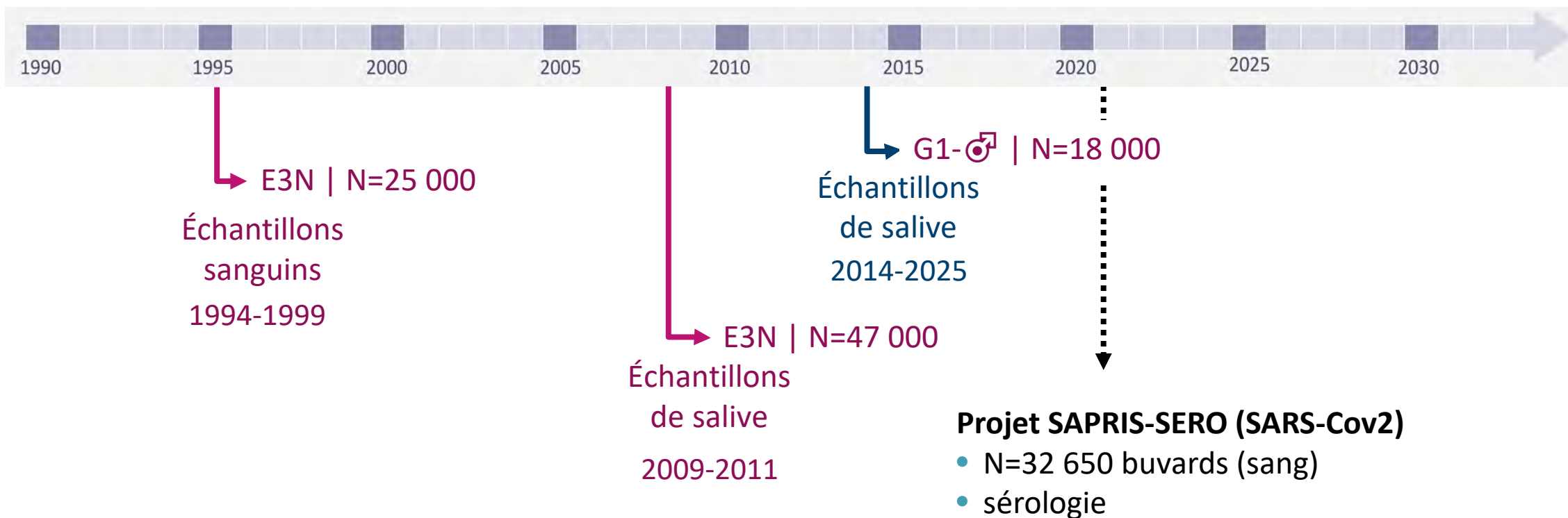


# La construction de la biobanque E3N-Générations



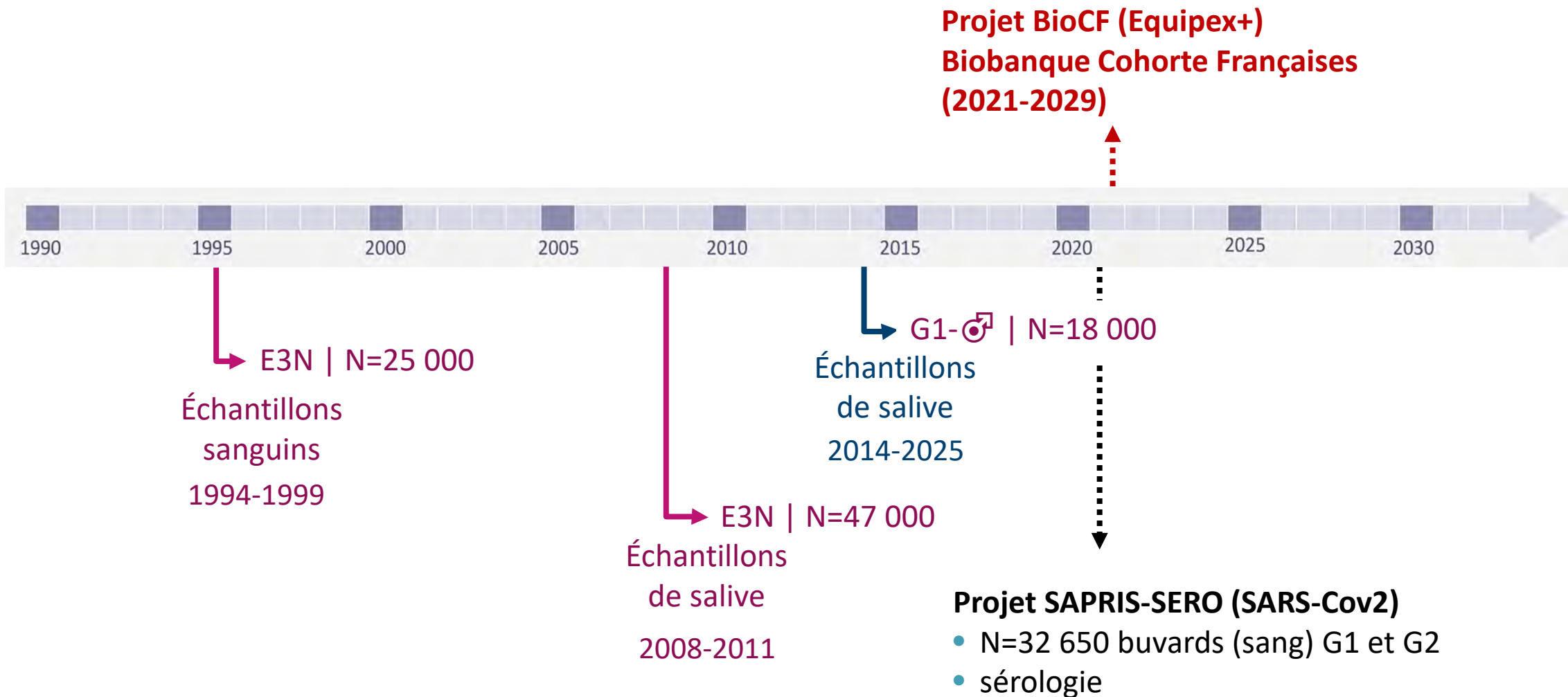


# Les collections biologiques de la cohorte E3N-Généralions



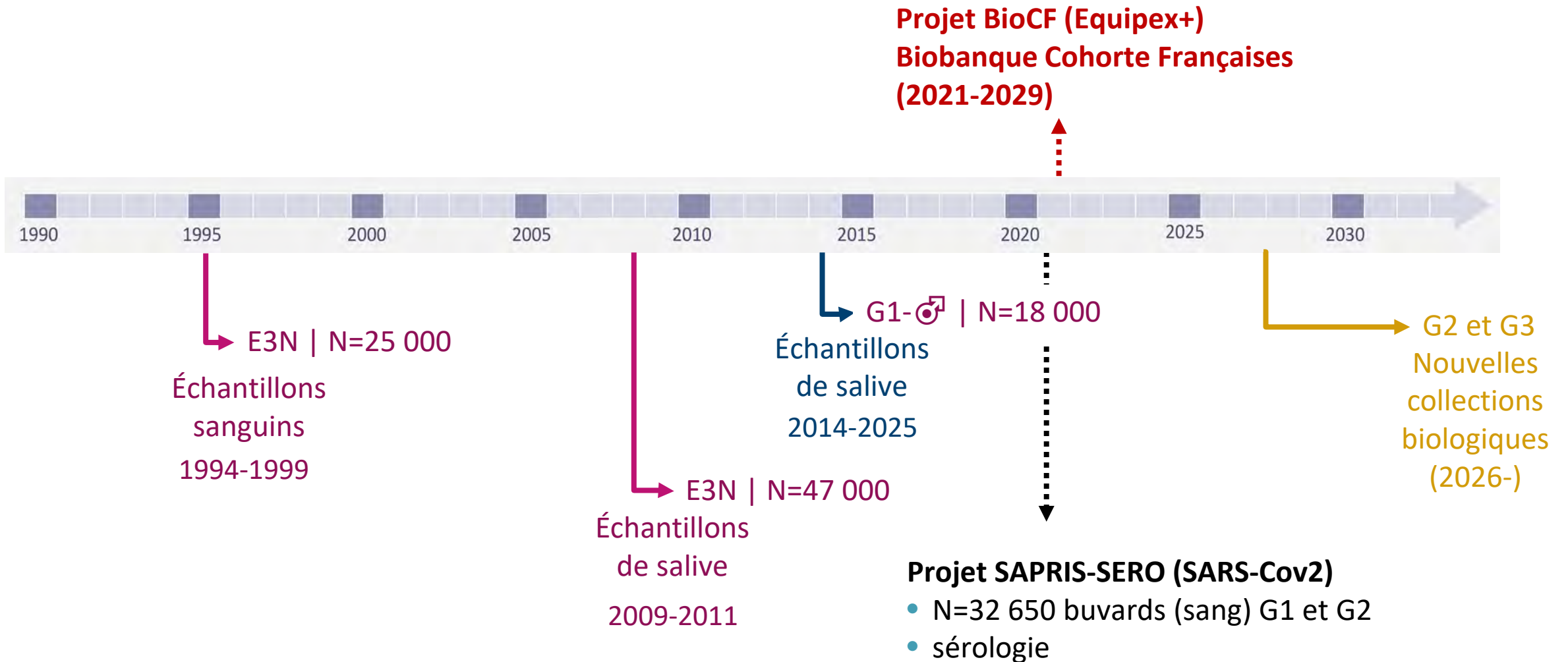


# Les collections biologiques de la cohorte E3N-Généralions



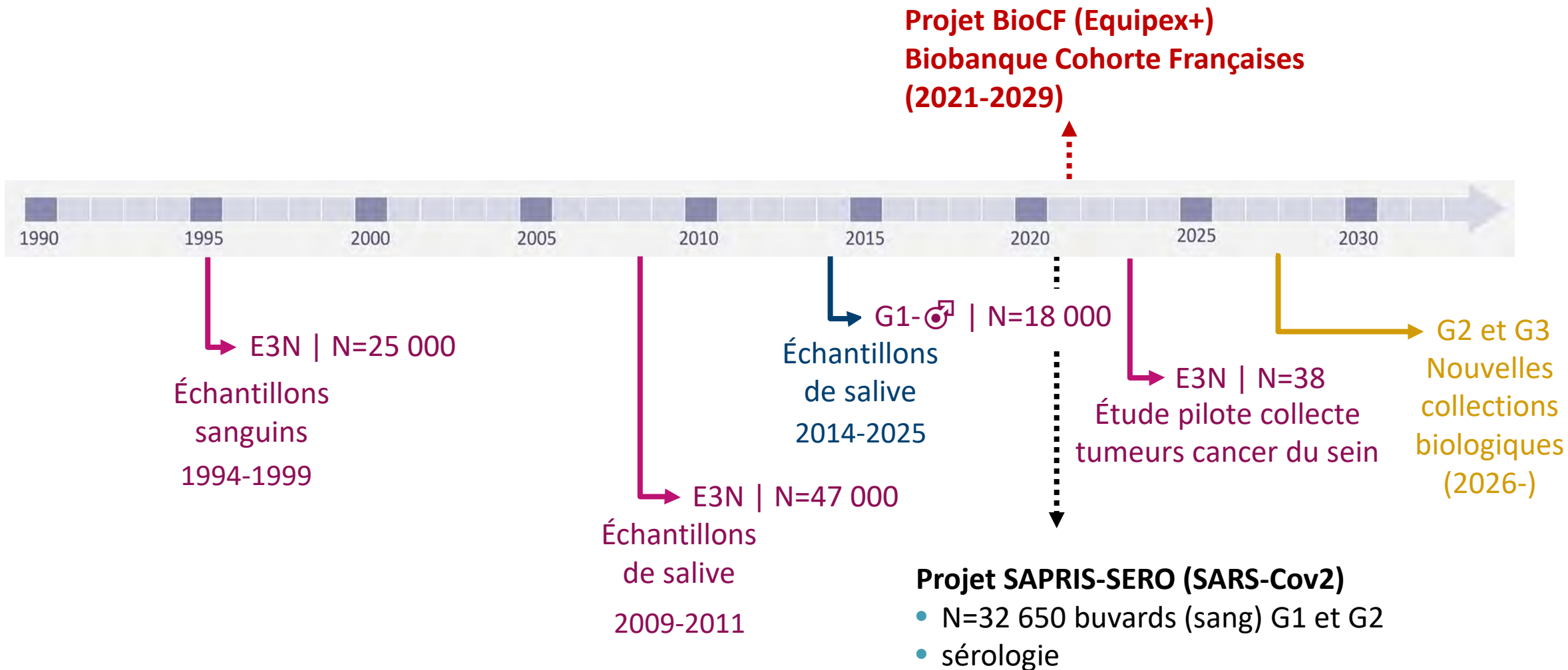


# Les collections biologiques de la cohorte E3N-Généralions





# Les collections biologiques de la cohorte E3N-Généralions

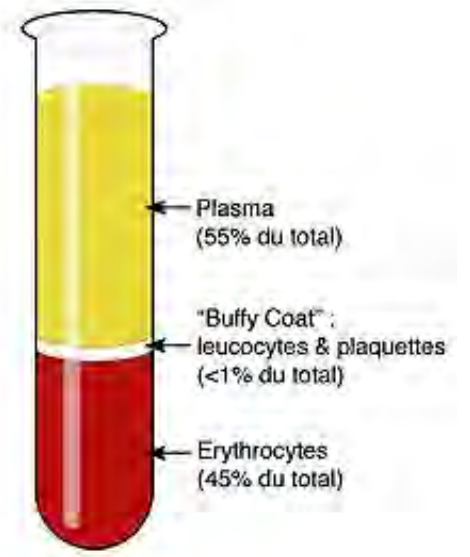






# La collection d'échantillons sanguins E3N

- Échantillon sanguin (30mL) collecté pour 25 000 femmes E3N en 1994-1999
- Participation : 40% des femmes E3N contactées
- 28 aliquots par échantillon sanguin
  - ✓ Sérum (N=8)
  - ✓ Plasma citraté (N=12)
  - ✓ Buffy coat (source d'ADN, N=4)
  - ✓ Erythrocytes (N=4)
- Stockage en paillettes de 0,5mL, gobelets et cuves azote (-190°)



- Stockage de la moitié des aliquots au CEPH-Fondation J. Dausset à Paris
- L'autre moitié est stockée au CIRC à Lyon pour les projets dans EPIC



# La collection d'échantillons de salive

- En 2009-2011, les femmes E3N pour lesquelles un échantillon sanguin n'était pas disponible ont été invitées à donner un échantillon de salive
- Kit Oragene (DNA Genotek) envoyé par la poste
- 47 000 femmes E3N ont participé (69% des femmes invitées)
  
- Stockage des échantillons de salive à -30° au CEPH à Paris
- Extraction de l'ADN salivaire pour :
  - réaliser des études de génotypage / séquençage de l'ADN humain
  - étudier la méthylation de l'ADN salivaire
  - étude du microbiome salivaire (collaboration avec le laboratoire MICALIS, INRAE)



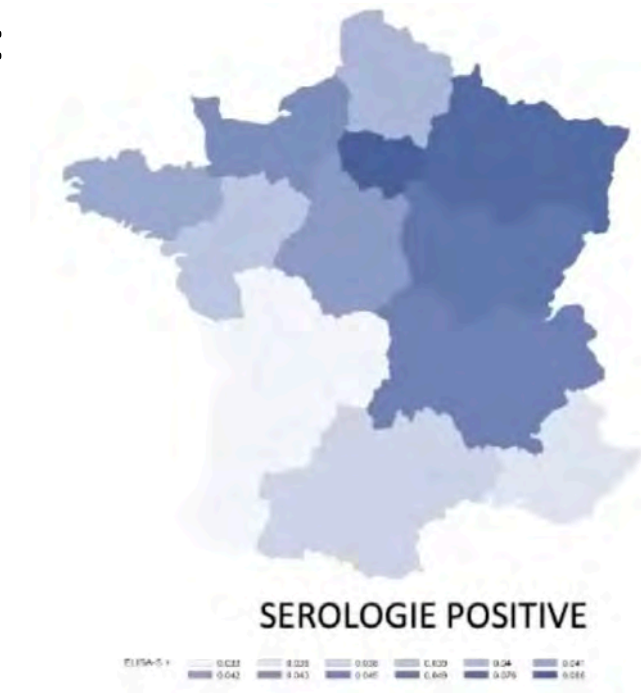
# Projet SAPRIS-SERO (Covid-19)

- Lancé en 2020 pour étudier l'infection par virus SARS-Cov-2 en France sous la coordination scientifique de Fabrice Carrat (iPLesp)
- Collaboration avec les cohortes Constances, NutriNet-Santé, Elfe/Epipage2 et le CEPH
- Plus de 80 000 participants dont 23 465 E3N-Génération (G1 et G2)
- Auto-prélèvements de sang sur buvard (envoyé par la poste)
- Trois vagues de collecte entre 2020 et 2022 (avec collectes répétées)
- Le CEPH a reçu >110 000 buvards dont 32 631 pour E3N-Génération
- Globalement 88 232 buvards exploitables pour la sérologie
- Tests de sérologie réalisés dans Unité des Virus Émergents du P. Xavier de Lamballerie à Marseille



# Quelques résultats du projet SAPRIS-SERO

- Prévalence redressée par âge et sexe de 5,2% mais avec d'importantes différences géographiques et selon certains facteurs :
- Prévalence plus élevée pour
  - Les régions du Grand-Est (9%) et IdF (10%)
  - Les adultes de 30-50 ans (7%-9%)
  - Les femmes
  - Avec au moins un mineur au domicile
  - Les professionnels de santé
- Prévalence plus faible pour
  - Les fumeurs et fumeuses
- Résultats ont permis d'estimer le risque d'hospitalisation après infection (3,2%) qui augmente avec l'âge:
  - 1% pour les 40-50 ans et 30% pour les 80 ans et +



Carrat et al. *Int J Epidemiol* 2021  
Lapidus et al. *Infect Dis Now* 2021

# Le projet Biobanques Cohortes Françaises (BioCF)

- Financement Equipex+ (€17m pour la période 2021-2029) pour créer une infrastructure centralisée au CEPH autour des biobanques de 5 cohortes en population :



- Objectifs :

- Création d'une biobanque centralisée au CEPH des collections biologiques des 5 cohortes
- Promotion des projets de recherche de qualité à travers la mise à disposition de données et d'échantillons biologiques et à travers une expertise en biobanking
- Extraction de l'ADN et génotypage avec la puce Illumina GSA v4 (>600 000 SNPs) pour tous les participants avec un échantillon d'ADN disponible (>150 000 participants)
- Réalisation de nouvelles collections biologiques pour E3N-Générations (aussi en lien avec le programme Plan Innovation Santé France 2030)

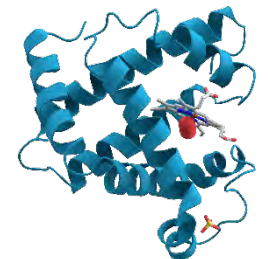
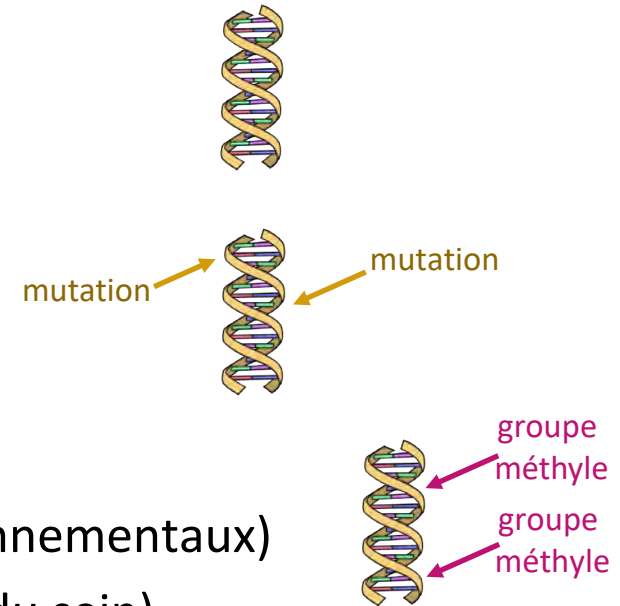
# Le CEPH Fondation Jean Dausset



- Le Centre d'Étude du Polymorphisme Humain (CEPH) créé par J. Dausset pour
  - Initier et coordonner la première carte du génome humain
  - Rechercher des gènes impliqués dans des pathologies multifactorielles (ex. diabète)
- Le CEPH Fondation J. Dausset est localisé à Paris dans le 10<sup>ème</sup>
- Le premier Centre de Ressources Biologiques européen certifié ISO20387 exclusivement consacrée à des programmes de recherche chez l'homme
- Le financement du projet BioCF a permis de :
  - Centraliser toutes les collections biologiques de la cohorte au CEPH
  - Aménager le CEPH pour pouvoir traiter, stocker et sortir +1 million d'échantillons biologiques des 5 cohortes (E3N-Génération, Constances, Gazel, Elfe et Epipage2)
  - Automatiser les extractions des ADNs (>30 000 réalisées et échantillons prêts à être génotypés au CNRGH)

# Exploitation des collections biologiques E3N-Génération

- Génomique constitutionnelle (génotypage / séquençage de l'ADN sanguins ou salivaire)
  - scores de risque polygéniques
  - interactions gène-environnement
- Génomique tumorale (en perspective)
  - signatures mutationnelles
- Méthylation de l'ADN (sang et, en perspective salive)
  - marqueurs d'exposition (e.g. tabac, alcool, polluants environnementaux)
  - profils de méthylation liés au risque de maladie (ex. cancer du sein)
- Autres "omiques"
  - métabolomique : métabolites liés au mode de vie, notamment l'alimentation, et à l'exposition à substances exogènes (ex. contaminants)
  - protéomique (en perspective) : biomarqueurs de risque et détection précoce



# Articles basés sur la biobanque E3N-Génération et EPIC



Risque de cancer du poumon  
augmenté en présence d'adduits  
de l'ADN liés à l'exposition à  
polluants atmosphériques chez les  
non fumeurs (EPIC)  
(Peluso et al. 2005)





# Articles basés sur la biobanque E3N-Génération et EPIC



Risque de cancer du poumon  
augmenté en présence d'adduits  
de l'ADN liés à l'exposition à  
polluants atmosphériques chez les  
non fumeurs (EPIC)  
(Peluso et al. 2005)

Taux sanguins des acides  
gras et risque de cancer du  
sein dans E3N  
(Chajès et al. 2008)

# Articles basés sur la biobanque E3N-Génération et EPIC

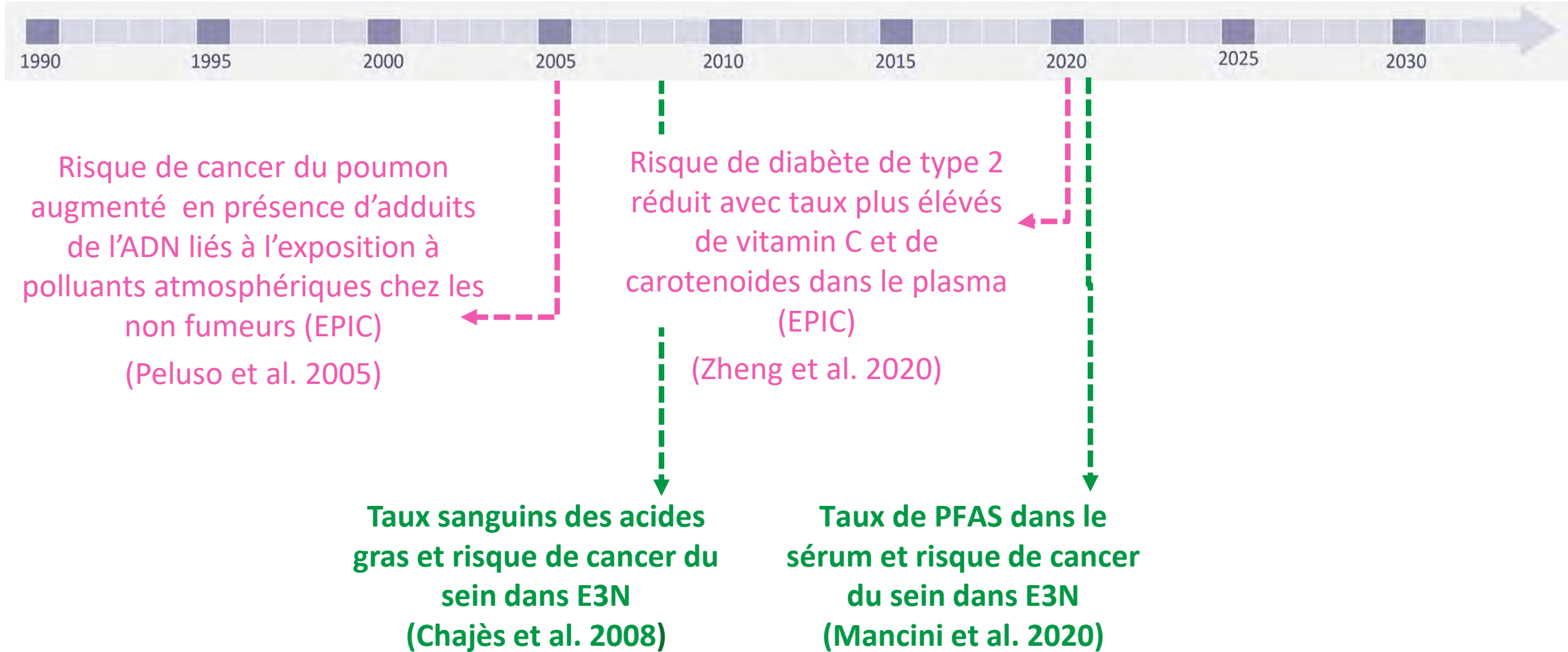


Risque de cancer du poumon  
augmenté en présence d'adduits  
de l'ADN liés à l'exposition à  
polluants atmosphériques chez les  
non fumeurs (EPIC)  
(Peluso et al. 2005)

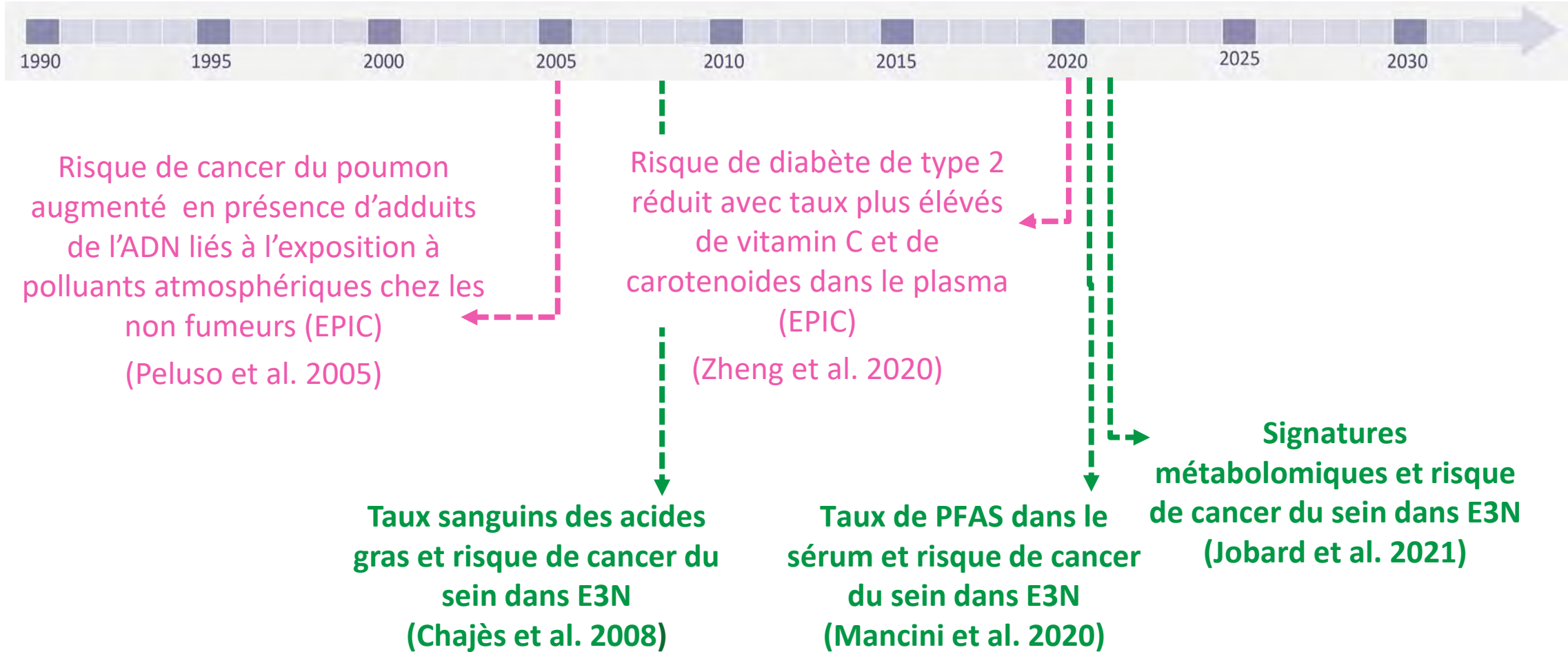
Risque de diabète de type 2  
réduit avec taux plus élevés de  
vitamin C et de caroténoïdes  
dans le plasma (EPIC)  
(Zheng et al. 2020)

Taux sanguins des acides  
gras et risque de cancer du  
sein dans E3N  
(Chajès et al. 2008)

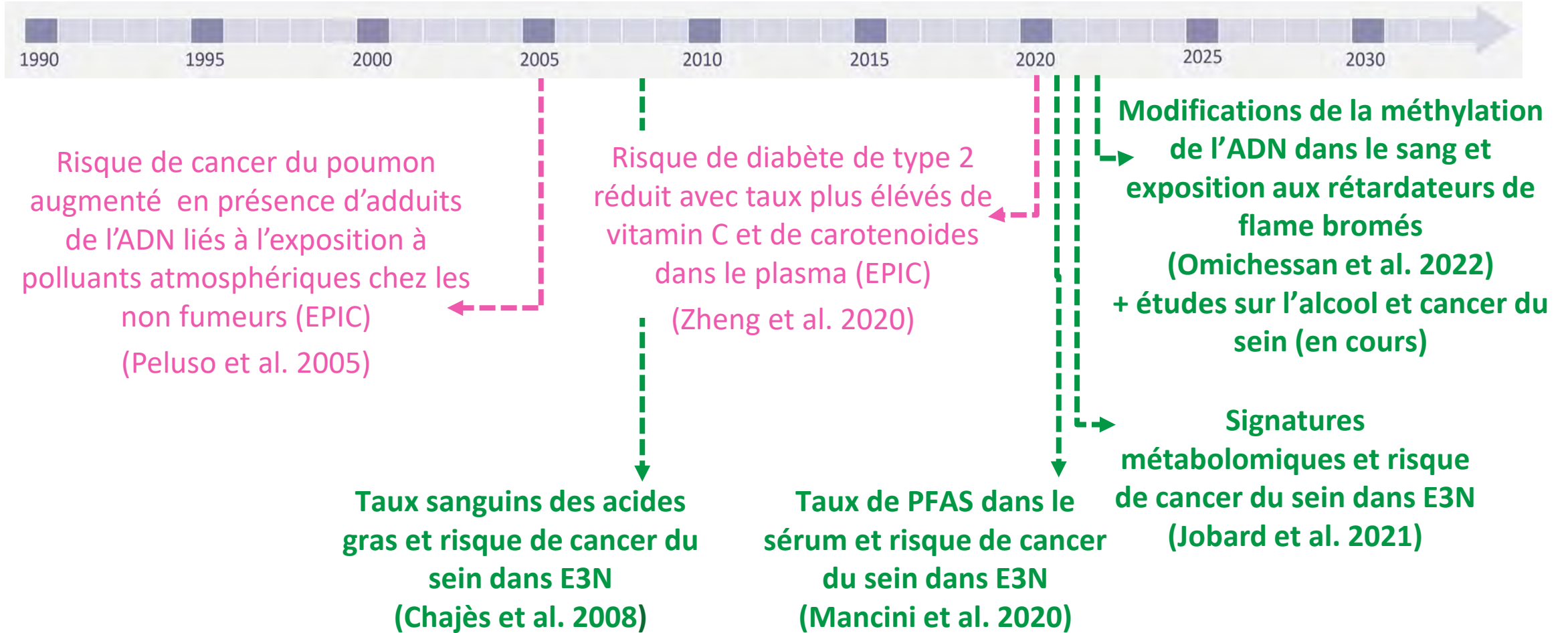
# Articles basés sur la biobanque E3N-Génération et EPIC



# Articles basés sur la biobanque E3N-Génération et EPIC



# Articles basés sur la biobanque E3N-Génération et EPIC



# La première étude basée sur la biobanque E3N



- Étude cas-témoin nichée dans E3N sur le cancer du sein
  - 363 cas et 702 témoins avec un échantillon de sang disponible
  - chromatographie en phase gazeuse pour mesurer les niveaux de 40 acides gras dans le sérum
- Résultats :
  - Un taux élevé d'acides gras *trans* dans le sérum associé à un risque de développer un cancer du sein presque double par rapport à un taux plus faible (V vs I quintile OR = 1,75 ; IC 95% = 1,08-2,83)
  - Pas d'association entre les taux d'oméga-3 et le risque de cancer du sein
- Acides gras *trans* sont liés à la consommation de produits alimentaires manufacturés d'origine industrielle
- Résultats dans E3N confirmés dans EPIC (association avec les acides gras *trans* limitée aux cancers du sein triple négatifs)

Chajès et al. Am J Epidemiol 2008  
Chajès et al. Ann Oncol 2017

# Perspectives

- Nouvelles collections biologiques à partir de 2026 pour G2 et G3 (financées par le projet BioCF et le Plan Innovation Santé France 2030) :
  - Collecte de salives, auto-prélèvements sur buvards envoyés par la poste, sang entier (pour un sous-échantillon)
  - Collecte d'ongles et cheveux (ex. pour mesurer l'exposition à des polluants)
  - Collecte de selles pour étudier le microbiome intestinal et le rôle du microbiome dans différentes maladies
- Tumorothèque de la cohorte (en lien avec l'IHU PRISM, Gustave Roussy)
  - Étude pilote dans le projet METABO\_3NEG (en collaboration avec L. Dossus et J. Zavadil, CIRC, Lyon) : collecte de 38 tumeurs (cancers du sein dans E3N) dont 27 avec ADN tumoral exploitable pour étudier les signatures mutationnelles.



# Remerciements

- L'équipe biobanque de la cohorte et tout le pôle opérationnel
- J.F. Deleuze, Hélène Blanché et toute l'équipe du CRB au CEPH
- Les tutelles et partenaires de la cohorte
- Les financeurs, en particulier le Ministère de la Recherche
- Et naturellement les participantes et participants E3N-Génération !!



Exposome, hérédité, cancer et santé (CESP U1018)



CESP



anr<sup>®</sup>  
agence nationale  
de la recherche  
AU SERVICE DE LA BIENNE



université  
PARIS-SACLAY

Inserm  
La science pour la santé  
From science to health

GUSTAVE  
ROUSSY  
CANCER CAMPUS  
GRAND PARIS







# Etude des facteurs de risque génétique des cancers de la thyroïde

---



Thérèse Truong

14 novembre 2024

Grand amphithéâtre MGEN

**Inserm**

**GUSTAVE  
ROUSSY**  
CANCER CAMPUS  
GRAND PARIS

université  
PARIS-SACLAY

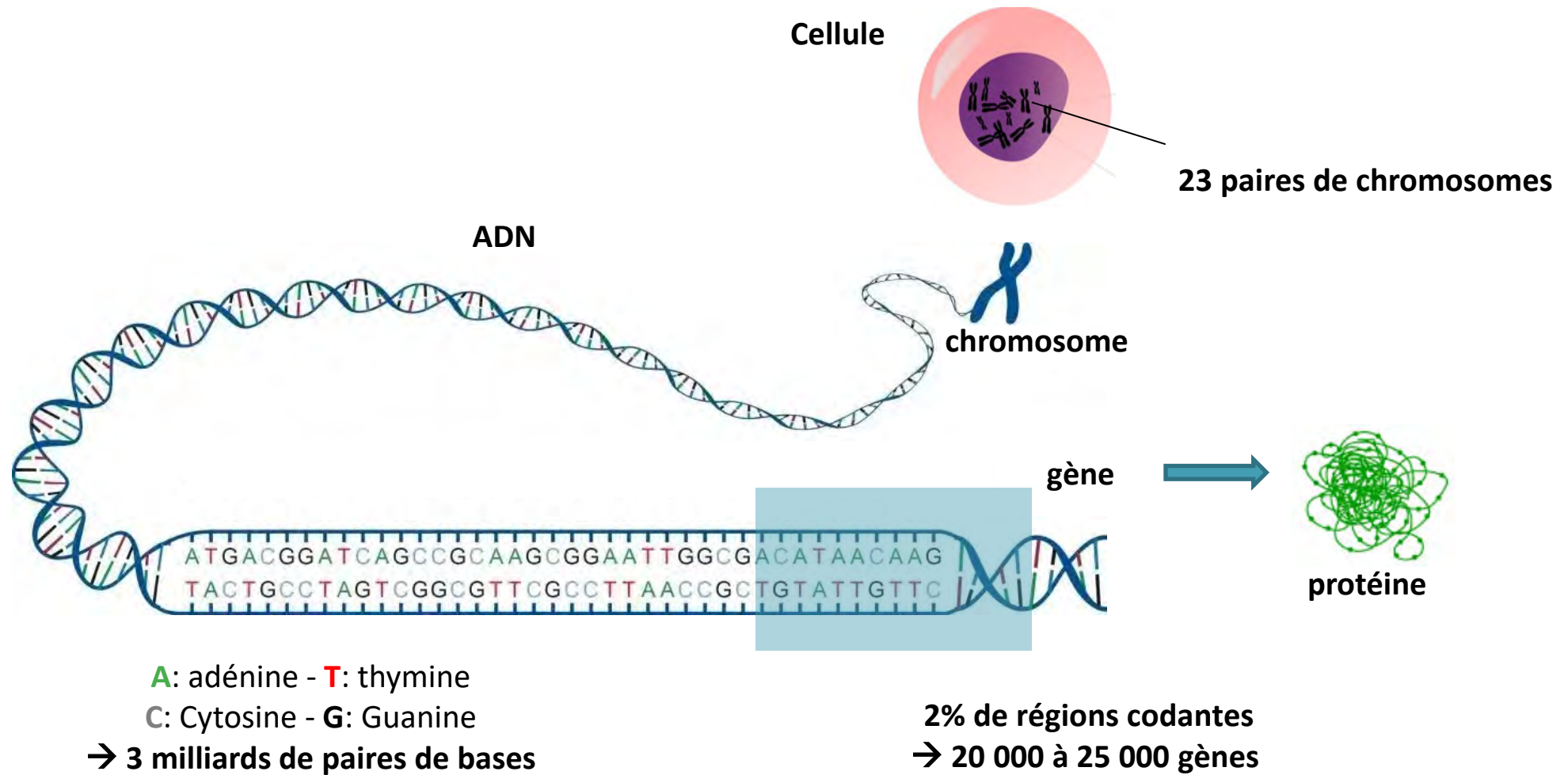
mgen  
GROUPE vvv

LA LIQUE  
CONTRE LE CANCER

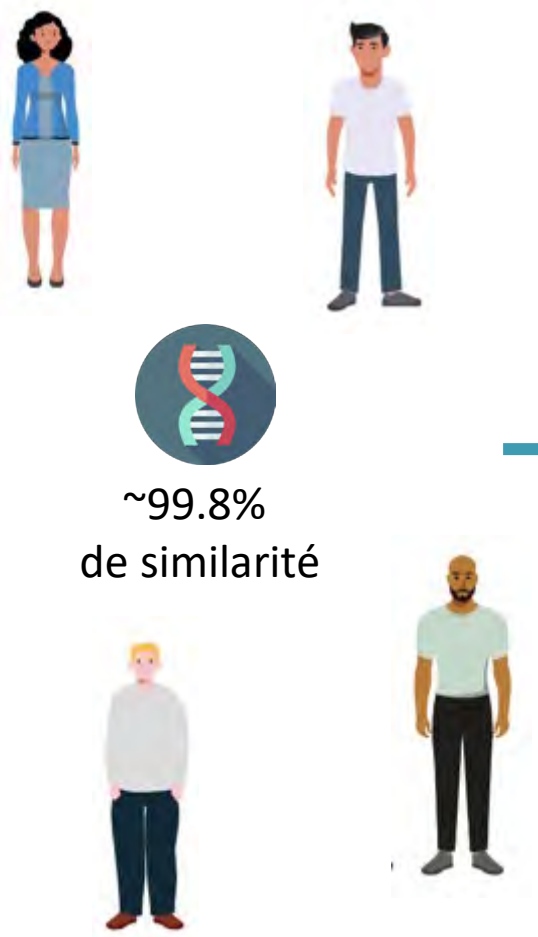


  
**MINISTÈRE  
DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE**  
*Liberté  
Égalité  
Fraternité*

# Génétique



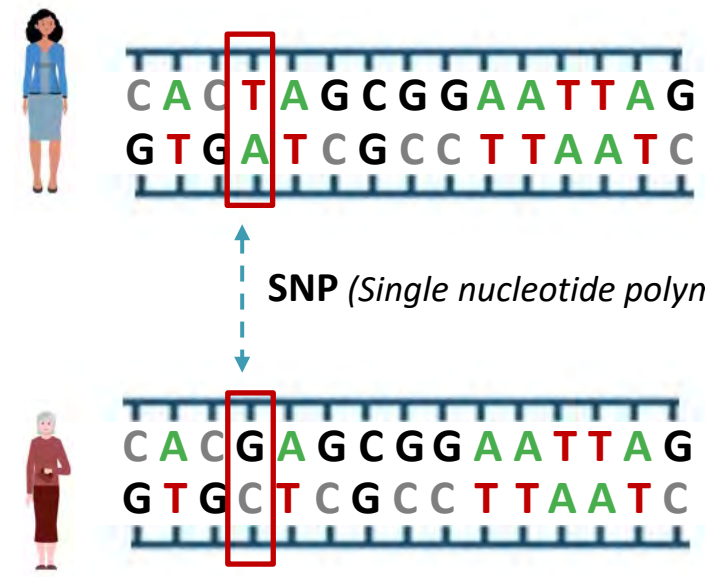
# Génétique



~99.8%  
de similarité



~5-6 millions de  
différence



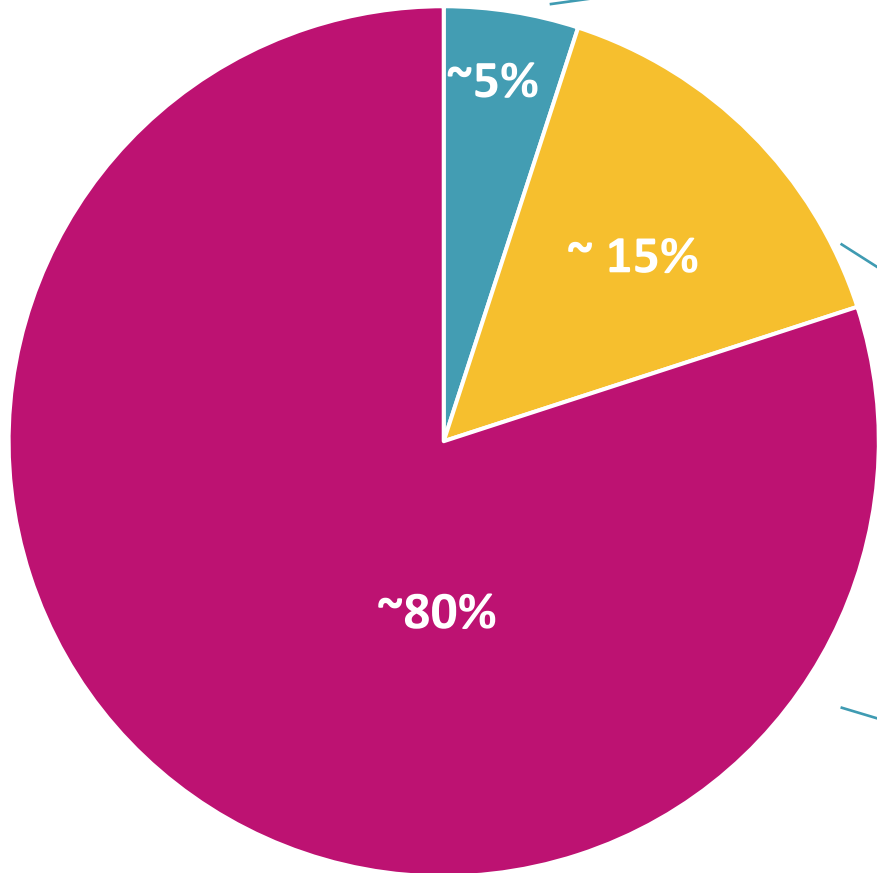
2 types d'allèles  
possibles: **T** ou **G**  
(ou sur le 2<sup>ème</sup> brin :  
**A** ou **C**)



→ Fréquence **T** = 40%

→ Recherche des allèles de prédisposition à une maladie

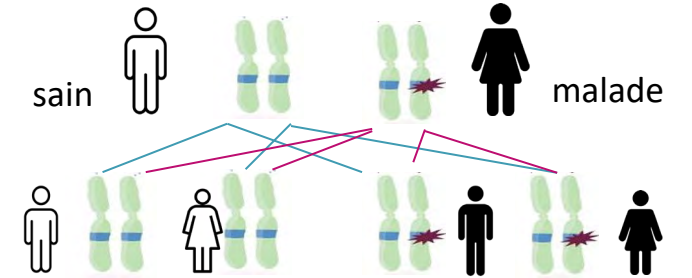
# Génétique du cancer



## Formes héréditaires

= Transmission **monogénique** (implication d'une mutation rare)

Exemples: BRCA2, BRCA1, CHECK2, ATM, ...



## Formes familiales

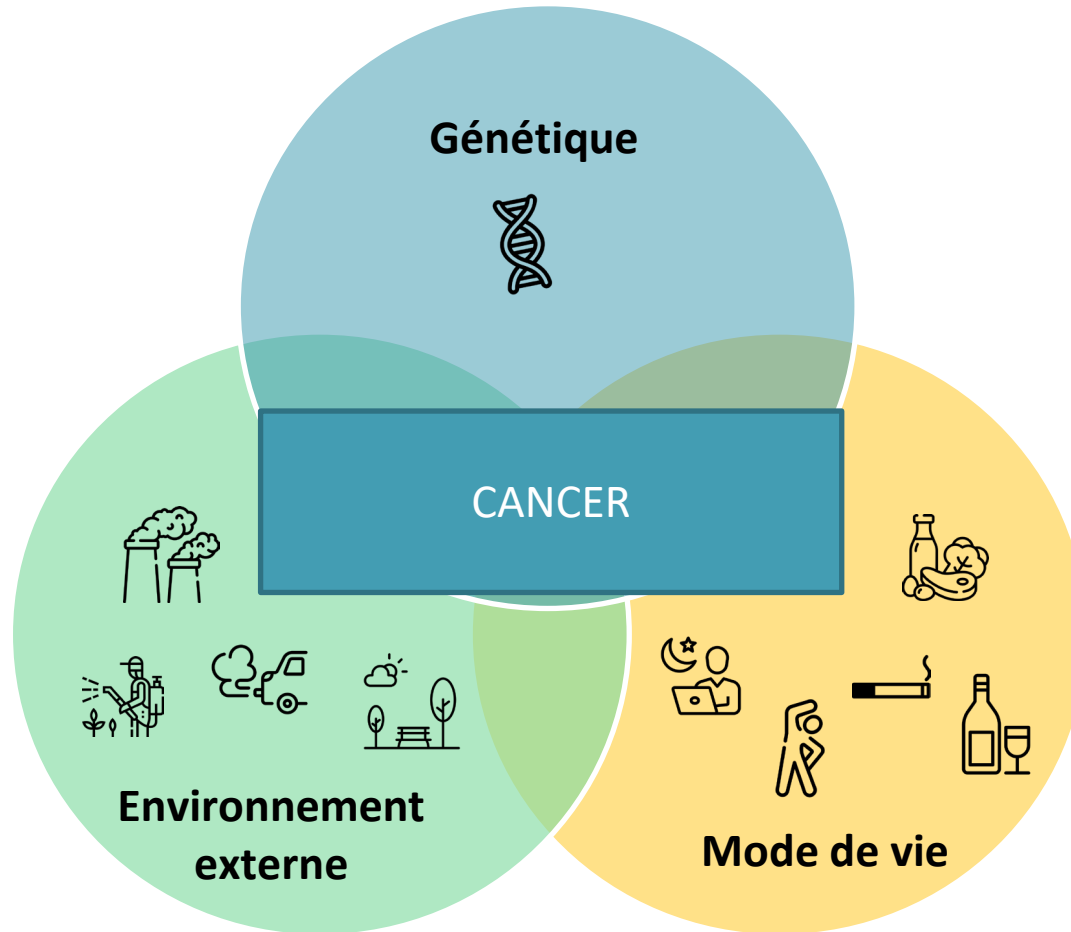
- Agrégation familiale (au moins 2 parents du 1<sup>er</sup> degré)
- Sans mutation génétique identifiée

## Formes sporadiques

Transmission **polygénique**

Implication de nombreux variants génétique plus fréquents

# Formes familiales et sporadiques = Maladie multifactorielle

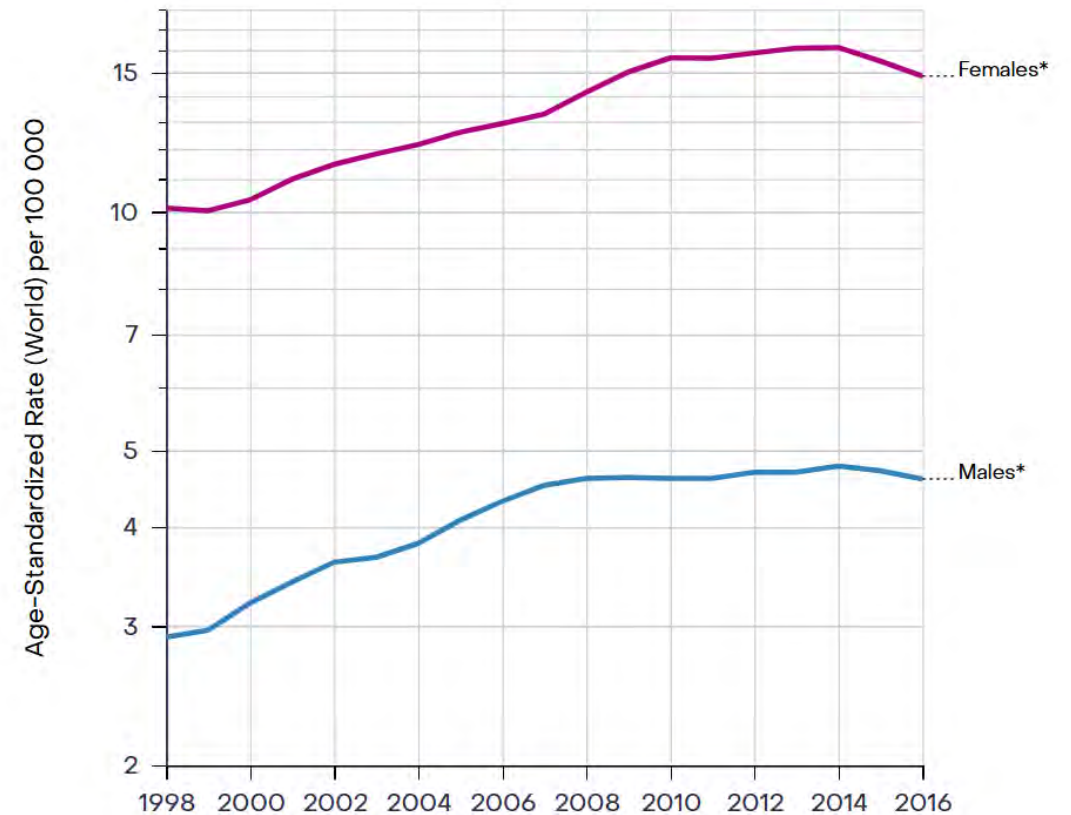


Part des facteurs variables  
selon les cancers

# Cancer de la thyroïde



- **En France (2022) : 9<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent (7700 cas/an)**  
4<sup>ème</sup> chez les femmes
- **3 fois plus élevé chez les femmes**
- **Disparités géographiques :**
  - Chypre, Corée du Sud, Chine
  - Polynésie Française et Nouvelle-Calédonie
- **Disparités ethniques**
  - Ex: + forte incidence chez les femmes mélanésiennes en Nouvelle-Calédonie
- **Incidence en augmentation ces dernières décennies**



Évolution de l'incidence en France

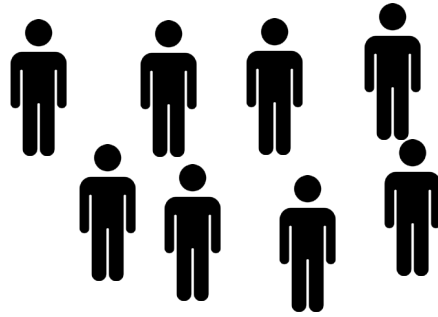
# Facteurs de risque des cancers différenciés de la thyroïde

---

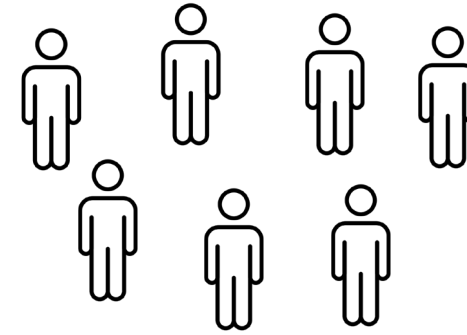
- **Evolution des pratiques de dépistage** → surdiagnostic
- **Facteurs de risque environnementaux ou liés au mode de vie**
  - Exposition aux radiations ionisantes durant l'enfance
  - Obésité
  - Autres facteurs suspectés : facteurs hormonaux, perturbateurs endocriniens, métaux lourds, ...
- **Facteurs de risque génétique**
  - Risque familial élevé par rapport à la plupart des cancers : RR ~ 5
  - Pas de gène de prédisposition majeur identifié

# Etude des facteurs de risque génétique

Groupe de sujets malades  
« cas »



Groupe de sujets non malades  
« témoins »



ADN salivaire  
ou sanguin



→ ~ 5 à 6M  
de SNPs

SNP 1 (T/G)  
.....  
SNP n (A/C)

freq(T)  
.....  
freq(A)



freq(T)  
.....  
freq(A)

→ Identification  
des allèles de prédisposition



# Données

## EPITHYR

- 1,552 cas
- 1,954 témoins



Truong T, et al. Multiethnic genome-wide association study of differentiated thyroid cancer in the EPITHYR consortium. *Int J Cancer*. 2021

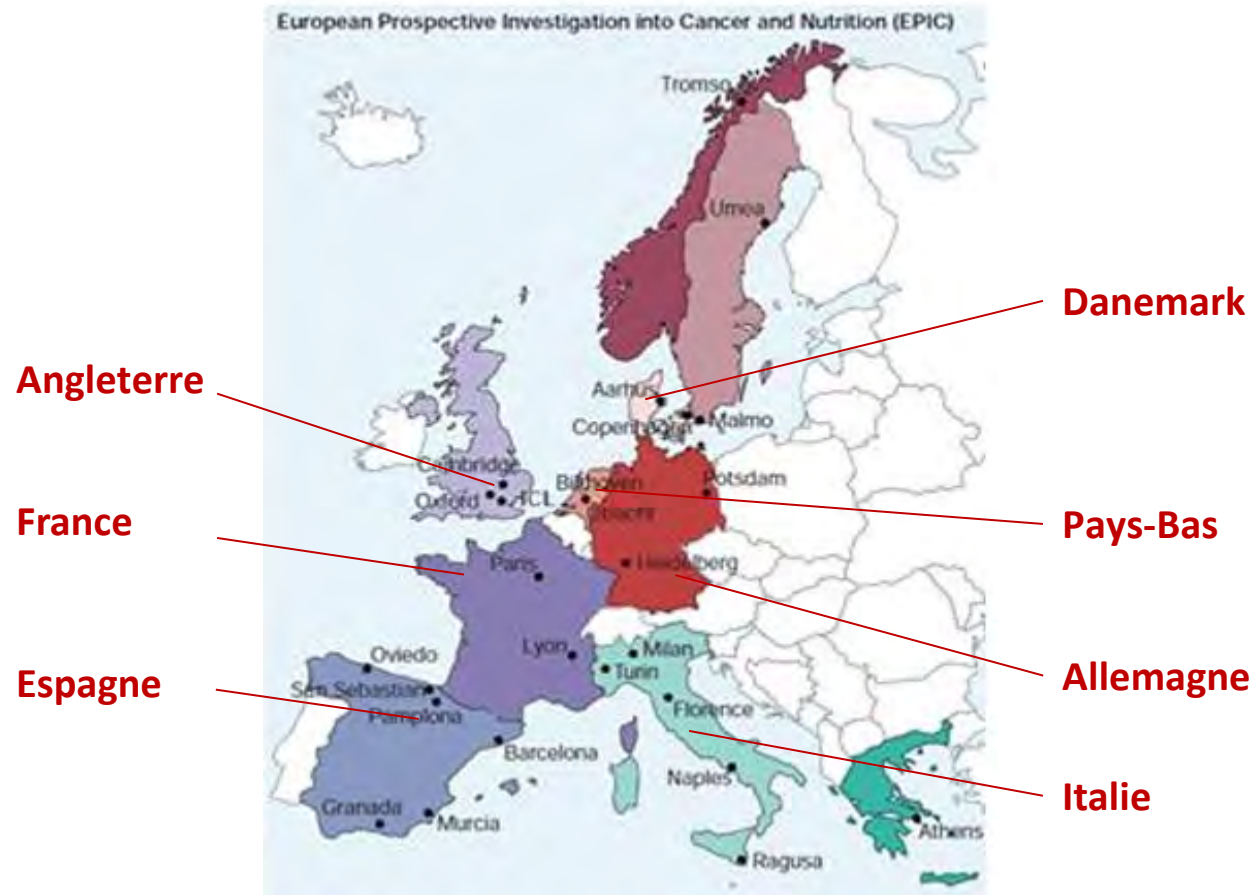
# Données

EPITHYR

- 1,552 cas
- 1,954 témoins

EPIC

- 369 cas
- 845 témoins



# Données



<b>EPITHYR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,552 cas</li> <li>• 1,954 témoins</li> </ul>
<b>EPIC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 369 cas</li> <li>• 845 témoins</li> </ul>
<b>deCODE genetics</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3,001 cas</li> <li>• 287,550 témoins</li> </ul>
<b>FinnGen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,633 cas</li> <li>• 314,193 témoins</li> </ul>
<b>UK Biobank</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 518 cas</li> <li>• 358,640 témoins</li> </ul>
<b>Italian Study</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 632 cas</li> <li>• 430 témoins</li> </ul>

# Données

**7 705 cas / 963 612 témoins d'origine européenne  
~5 millions de SNPs**

EPITHYR

- 1,552 cas
- 1,954 témoins

EPIC

- 369 cas
- 845 témoins

deCODE  
genetics

- 3,001 cas
- 287,550 témoins

FinnGen

- 1,633 cas
- 314,193 témoins

UK  
Biobank

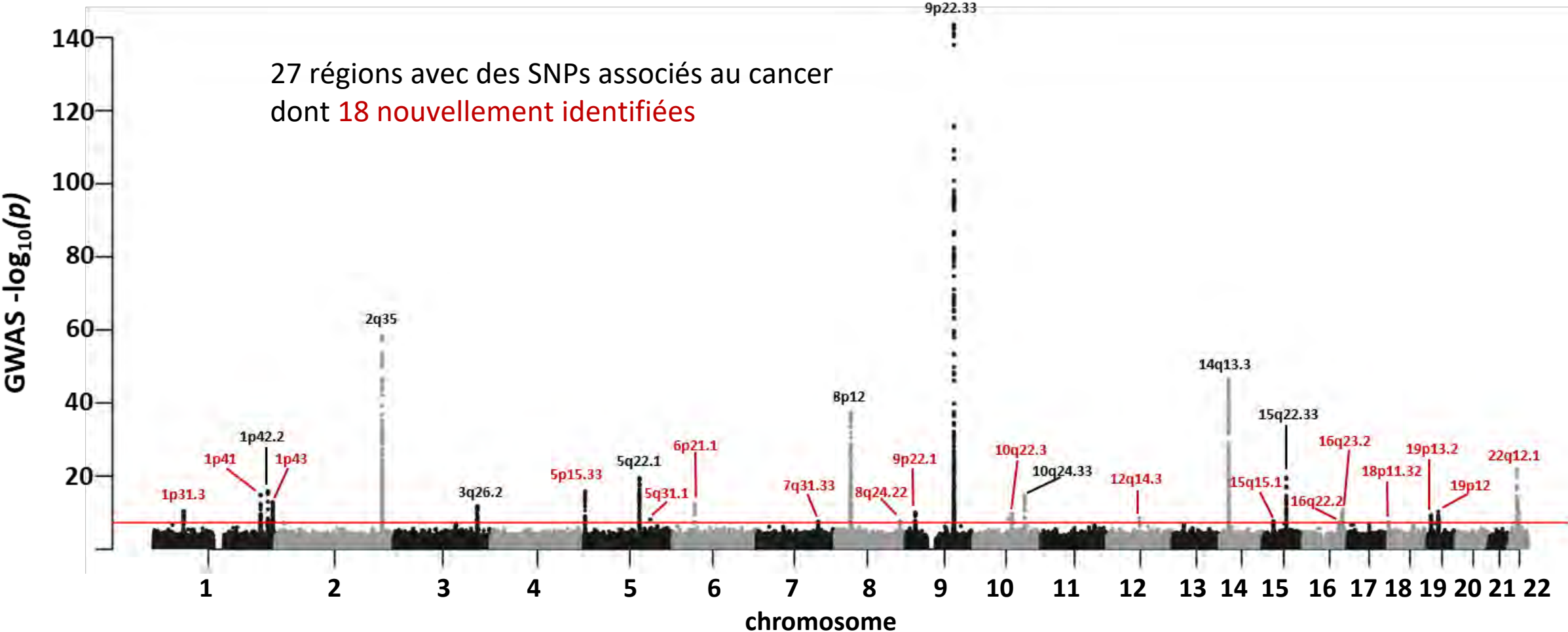
- 518 cas
- 358,640 témoins

Italian  
Study

- 632 cas
- 430 témoins

→ Régression logistique ajustées sur âge, sexe, études, composantes principales

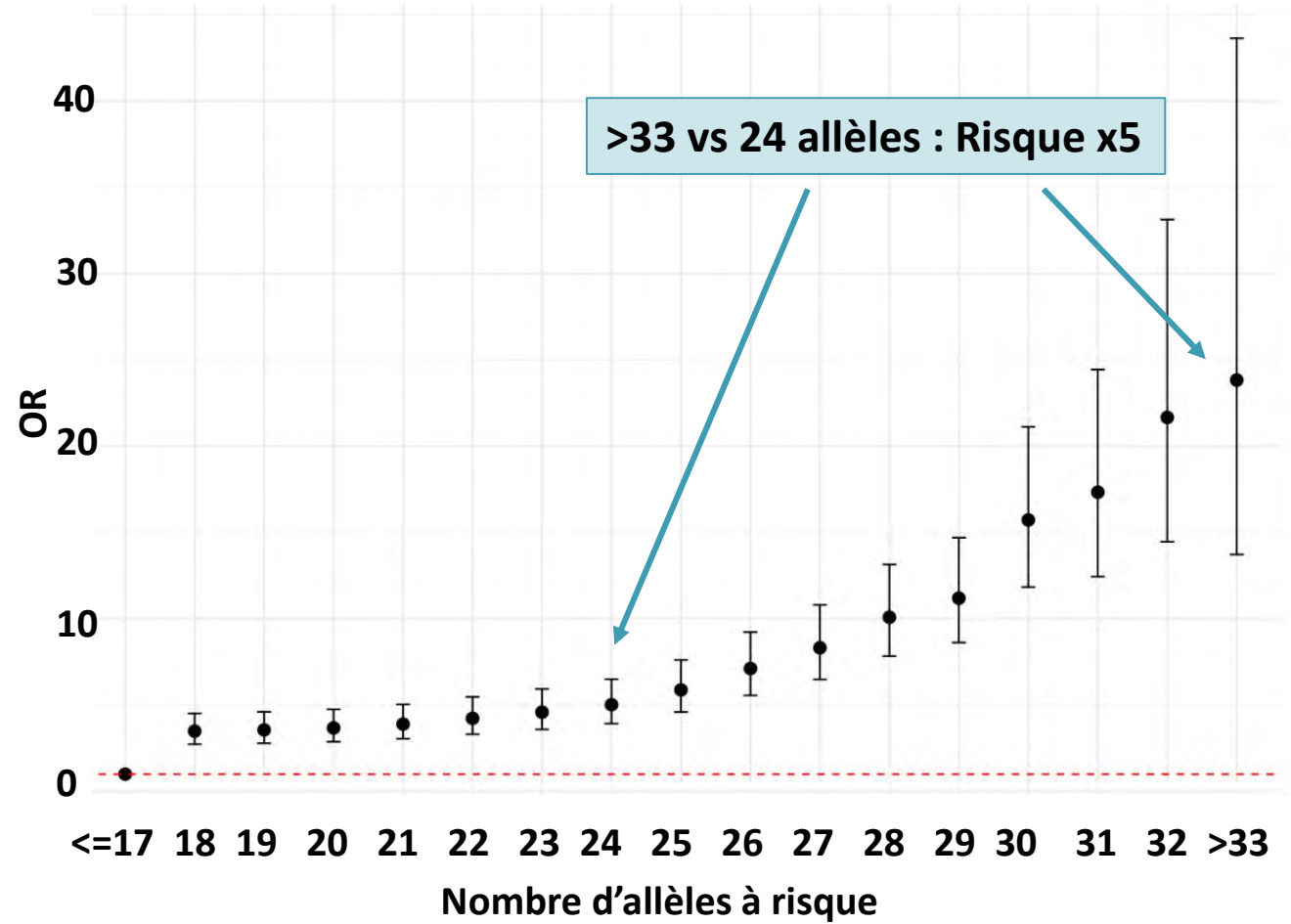
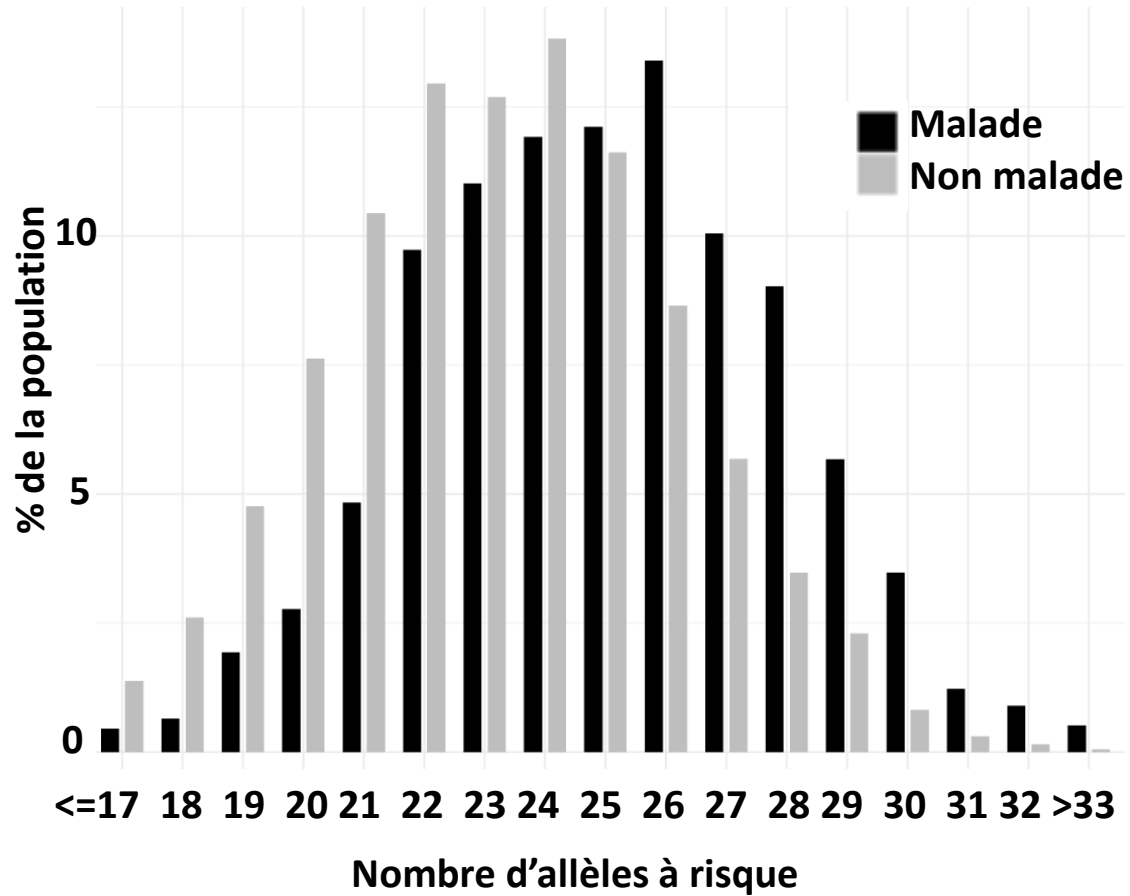
# SNPs associés au risque de cancer différencié de la thyroïde



→ Chaque SNP a un effet faible (OR ~ 1,1-1,3)

Park et al. Manuscrit en cours de préparation

# Risque cumulé de 27 SNPs



# Perspectives

- **Prédiction de risque – médecine personnalisée**

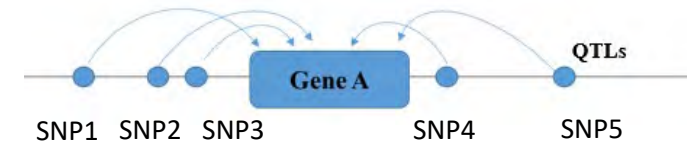
Score de risque polygénique → identification des personnes à risque et adaptation du suivi

- **Mieux comprendre les mécanismes moléculaires à l'origine de la maladie**

Ex : identification des gènes dont l'expression serait affectée par les SNPs identifiés dans chaque région

→ Mécanismes biologiques identifiés :

signalisation cellulaire, réponses immunitaires, réponse à l'insuline, régulation glucose, etc



- **Identification de potentiels nouveaux biomarqueurs pour le diagnostic précoce**

Ex: Identification des protéines dont le niveau prédit est affecté



SNPs



Niveau de protéine prédit

# Remerciements

## Equipe

Seehyun PARK  
Doctorant



Mojgan KARIMI  
Data manager –  
Bioinformaticienne



Pierre-Emmanuel SUGIER  
Maître de conférence



Yazdan ASGARI  
Bioinformaticien



Cloé DOMENIGHETTI  
Epidémiologiste



## Collaborateurs

EPIC study

- Thyroid Cancer Working Group
- Sabina Rinaldi

EPITHYR



- Pascal Guénel
- Florent de Vathaire
- Fabienne Lesueur
- Evgenia Ostroumova
- MC Boutron-Ruault

- Stefano Landi
- Asta Försti
- Hauke Thomsen



- JF Deleuze
- Anne Boland



## Participants des études

## Financement







# Méthylation de l'ADN et risque de cancer du sein

---



Dzevka DRAGIC, Post-doctorante

14 novembre 2024

Grand amphithéâtre MGEN

Inserm

GUSTAVE  
ROUSSY  
CANCER CAMPUS  
GRAND PARIS

université  
PARIS-SACLAY

mgen  
GROUPE vvv

LA LIQUE  
CONTRE LE CANCER



  
MINISTÈRE  
DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE  
*Liberté  
Égalité  
Fraternité*

# Cancer du sein

En France :

**61 214**

**nouveaux cas en 2023**

33 % de tous les cas de cancer incident

**Cancer le plus fréquent chez les femmes**

**12 600**

**décès attribuables en 2021**

18 % de tous les décès par cancer

**Principale cause de décès  
par cancer chez les femmes**

# Cancer du sein

---

## Facteurs de risque

### Non modifiables

Sexe

Age

Antécédents personnels de cancer

Antécédents familiaux de cancer

Menstruation précoce et  
ménopause tardive

Affections des seins

### Modifiables

Poids corporel

Activité physique

Consommation d'alcool

Tabagisme

Exposition aux hormones

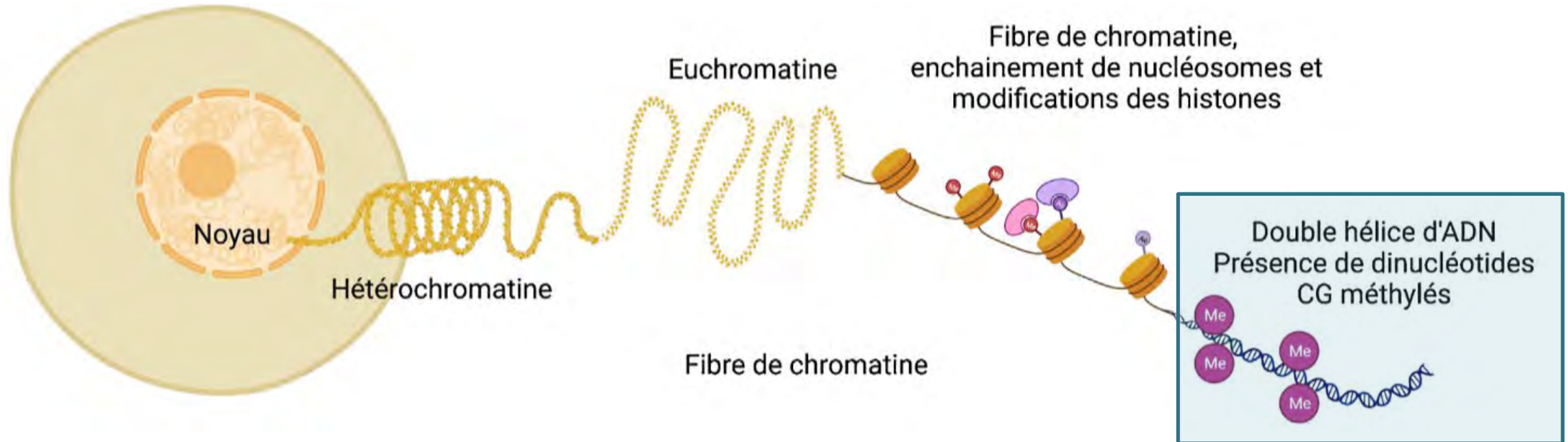
Grossesse et allaitement

# Hypothèse

---

La recherche sur la relation entre le cancer du sein et les facteurs de risque modifiables au **niveau épigénétique** est une potentielle source de découverte

# Méthylation de l'ADN

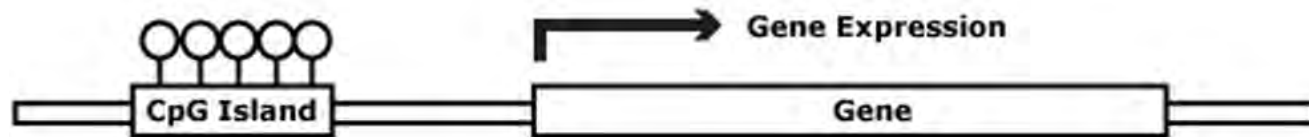


- **Mécanisme potentiellement réversible**, altère l'interprétation du génome sans changer la séquence d'ADN
- **Ajout d'un groupe méthyle** sur le 5<sup>ème</sup> carbone d'une **cytosine**, surtout dans les **dinucléotides CpG**
- Génome humain :  $\approx$ 28 millions de CpG, non répartis uniformément
- 7 % des CpG situés dans des régions enrichies en CpG, appelées îlots CpG

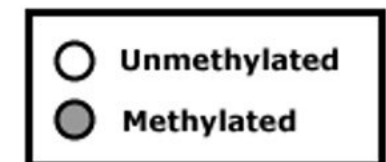
# Méthylation de l'ADN

## Mécanisme de contrôle de l'expression des gènes :

Non-méthylation de l'ADN au niveau des promoteurs : **activation** des gènes



Méthylation de l'ADN au niveau des promoteurs : **répression** des gènes



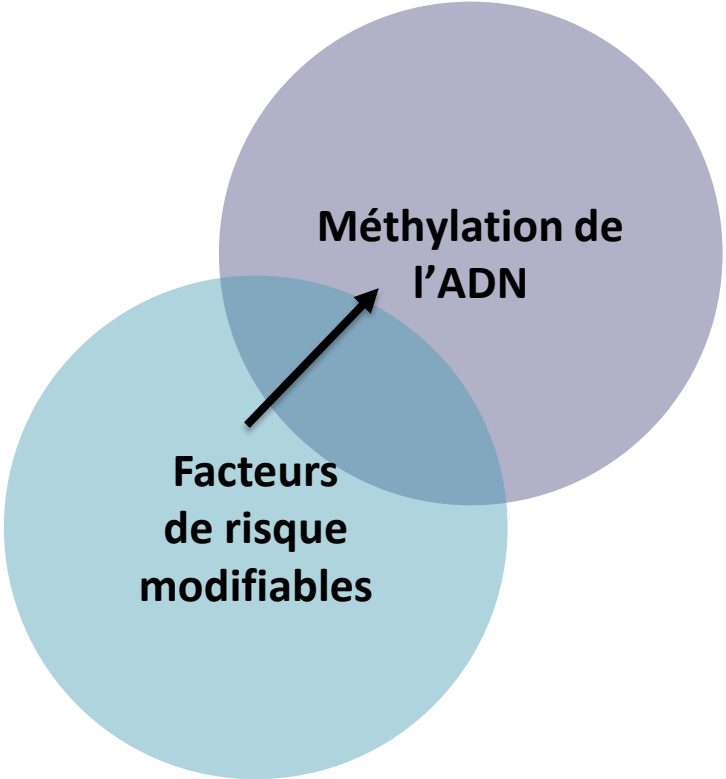
# Méthylation de l'ADN

---

- **Cellules cancéreuses** : hypométhylation globale et hyperméthylation des îlots CpG (inactivation des gènes suppresseurs de tumeur)
- **Influencée par la localisation sur le génome, le sexe, l'âge et l'ethnicité**
- **Modifiée par les facteurs du mode de vie et les expositions environnementales**

# Objectifs

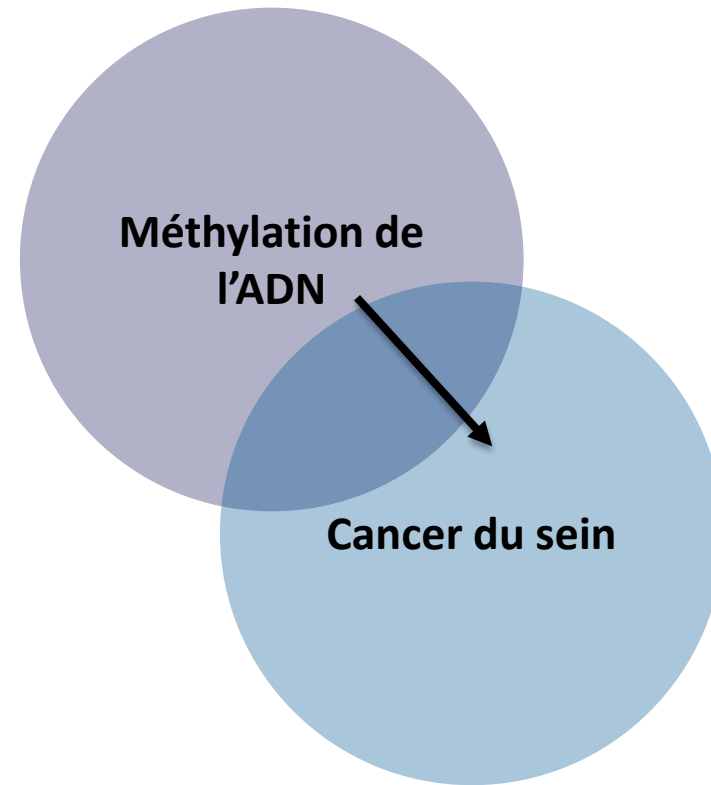
Etudier l'association entre chaque facteur de risque modifiable (en particulier **la consommation d'alcool, l'obésité et le tabac**) et la méthylation de l'ADN dans le sang





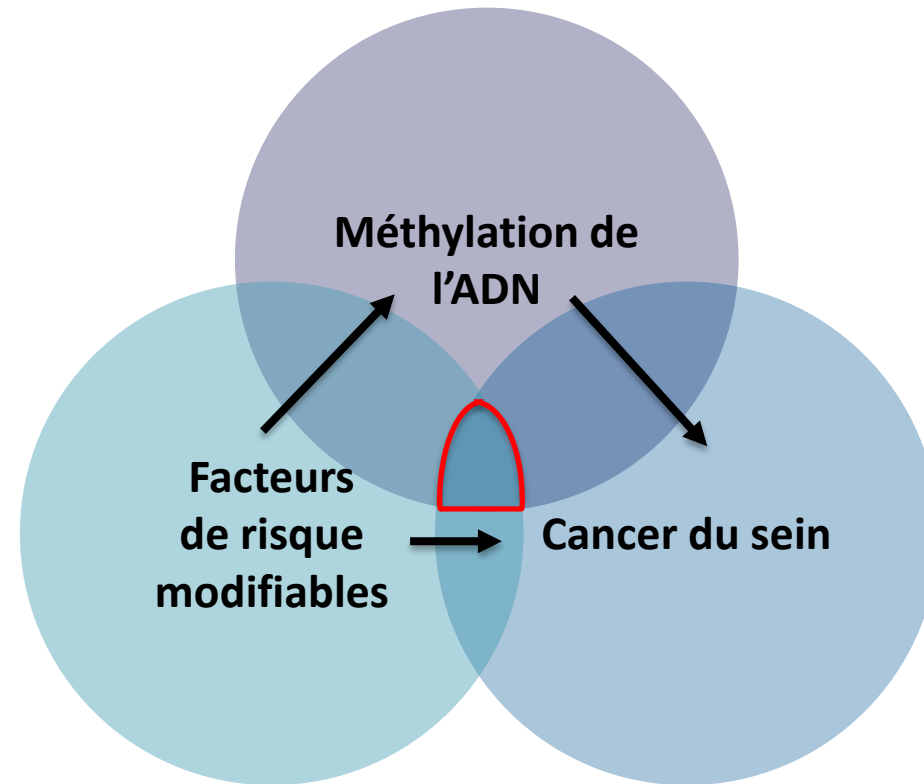
# Objectifs

**Etudier l'association entre la méthylation de l'ADN dans le sang et le risque de cancer du sein**



# Objectifs

**Etudier l'effet médiateur de la méthylation de l'ADN dans le sang sur l'association entre chaque facteur de risque et le risque de cancer du sein**



Biomarqueurs qui pourraient expliquer le mécanisme biologique

# Littérature

## Alcool et méthylation de l'ADN

- 0 à 5458 CpG (11 études) dont 15 CpG identifiés dans  $\geq 4$  études dans le sang

**BILAN :**

**Pas d'étude longitudinale**

**Hétérogénéité des résultats**

## Méthylation de l'ADN et cancer du sein

- Hypométhylation globale du génome
- 0 à 806 CpG (20 études), pas de chevauchement

**BILAN :**

**Peu d'études longitudinales**

**Hétérogénéité des résultats**

## Effet médiateur

- Pas d'effet médiateur des gènes *AHRR*, *SLC1A5* et *TXLNA* sur les associations entre des facteurs de risque du cancer du sein (IMC, tabac, alcool) et le risque de cancer du sein

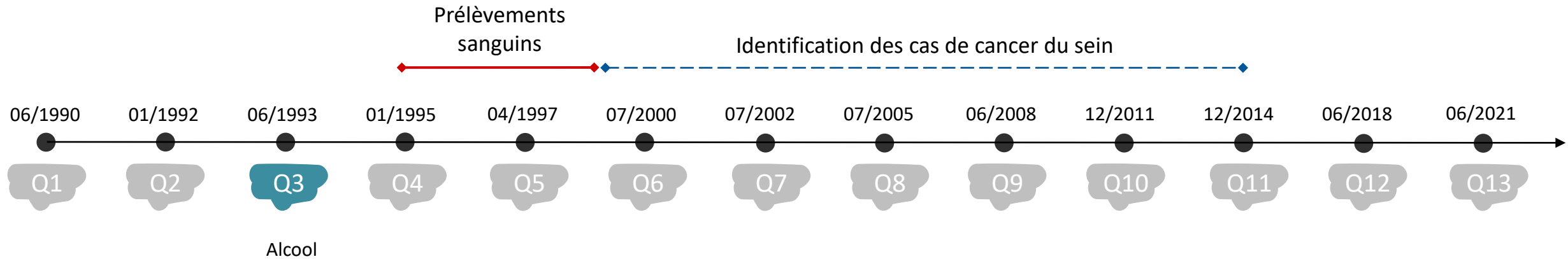
**BILAN :**

**Pas d'étude à l'échelle du génome**

# Méthodes

## Etude cas-cohorte (n=1760)

- 1059 cas de cancer du sein incident à la collecte de sang
- Sous-cohorte : 734 femmes, dont 33 cas de cancer du sein



**Consommation d'alcool** totale dans l'année précédente en g/jour (204 données manquantes)



**Méthylation de l'ADN** mesurée dans la couche leuco-plaquettaire par la puce Illumina EPIC Beadchip (>850 000 CpG)

# Résultats préliminaires

## EWAS sur la consommation d'alcool en catégorie

- 13 101 DMP ( $\geq 20$  g/jour)
- ↗ alcool associée majoritairement à ↘DNAm

## Comparaison avec la littérature :

225 CpG en commun → 10 CpG dans  $\geq 4$  études

Association entre la consommation d'alcool ( $\geq 20$  g/jour vs 0) et le risque de cancer du sein

Chez les femmes ménopausées :  
HR : 2,07 ; IC95% : 1,16-3,69

Associations entre les CpG associés à la consommation d'alcool (n=13 101) et le risque de cancer du sein

3522 sites CpG

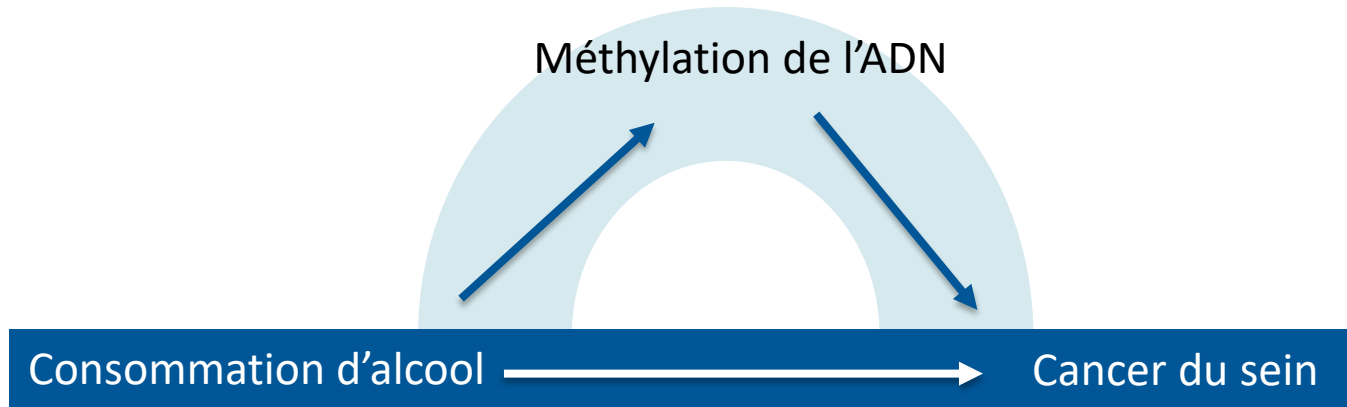
Analyses de médiation (en cours)

DMP : Differentially methylated positions ; DNAm : Méthylation de l'ADN ; EWAS : Epigenome-wide association study ;  
HR : Hazard ratio, IC95% : Intervalle de confiance à 95%

# Méthodes

## Effet indirect naturel total compare :

- Sujets exposés, médiateur à la valeur observée avec exposition
- Sujets exposés, médiateur à la valeur qu'on observerait sous l'intervention imposant l'absence d'exposition  
→ seule la valeur du médiateur change



## Effet direct naturel pur compare :

- Sujets exposés, médiateur à la valeur qu'on observerait sous l'intervention imposant l'absence d'exposition
  - Sujets non-exposés, médiateur à la valeur observée sans exposition  
→ seule la valeur de l'exposition change

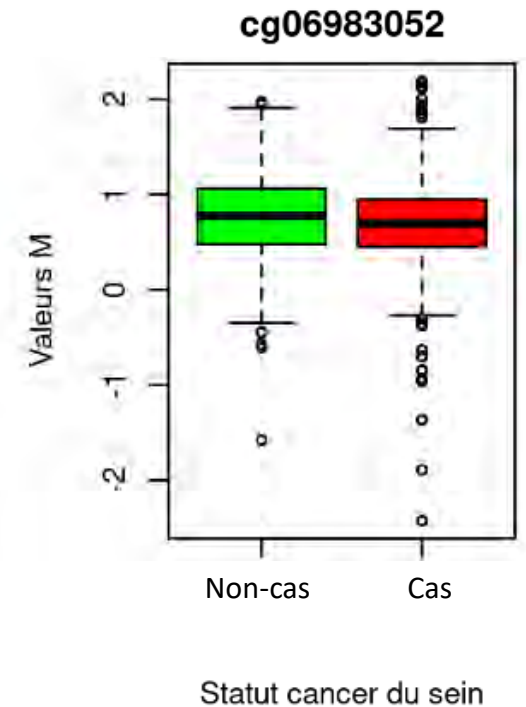
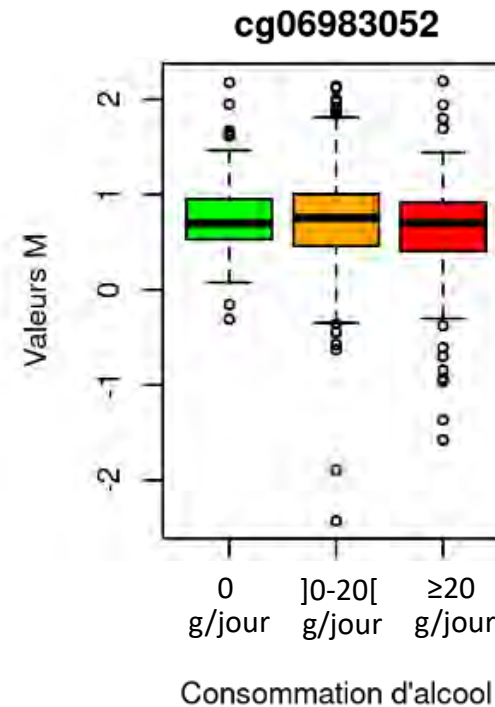
# Résultats préliminaires

CpG	Chromosome	Localisation îlot CpG	Gène	Localisation gène
cg06983052	1	S_Shore	<i>LRRC8D</i>	5'UTR

NIE = 0,78 ; IC95% : 0,26-1,44  
PM = 13% ; IC95% : 5%-25%



NDE = 5,0 ; IC95% : 2,9-7,1



**NDE** : Effet direct naturel ; **NIE** : Effet indirect naturel ; **PM** : Portion médiée ; Les résultats sont présentés sur l'échelle de la différence de risque et en point de pourcentage

# Perspectives

---

- Analyses de médiation en haute dimension
- EWAS sur le risque de cancer du sein
- Etudier d'autres facteurs de risque modifiables (obésité, tabagisme)

**EWAS : Epigenome-wide association study**



# Merci pour votre attention !

---

## **Directeur·ice de thèse :**

Gianluca Severi

Caroline Diorio

## **Co-auteur·ices :**

Fanny Artaud

Mojgan Karimi

Thérèse Truong

Laura Baglietto

Jean-François Deleuze

Sue-Ling Chang

Kaoutar Ennour-Idrissi

Francine Durocher

Participant·es de la cohorte E3N

Amandine Gelot

Equipe de data-managers

Centre national de recherche en  
génomique humaine (CNRGH)

Fondation Jean-Dausset-CEPH

## **Financements :**

MGEN

Institut GUSTAVE ROUSSY

Ligue contre le Cancer

Agence Nationale de la recherche

Ministère de l'enseignement supérieur,  
de la recherche et de l'innovation

BioCF, Equipex+

Fondation ARC pour la recherche sur le  
cancer

Institut National du Cancer

Centre de recherche en cancérologie de  
l'Université Laval

École doctorale de santé publique



# Biomarqueurs associés aux perturbateurs endocriniens

---



Francesca Romana MANCINI – PhD, HDR, CRCN

14 novembre 2024

Grand amphithéâtre MGEN

**Inserm**

**GUSTAVE  
ROUSSY**  
CANCER CAMPUS  
GRAND PARIS

université  
PARIS-SACLAY

mgen  
GROUPE vvv

LA LIQUE  
CONTRE LE CANCER



  
**MINISTÈRE  
DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE**  
*Liberté  
Égalité  
Fraternité*

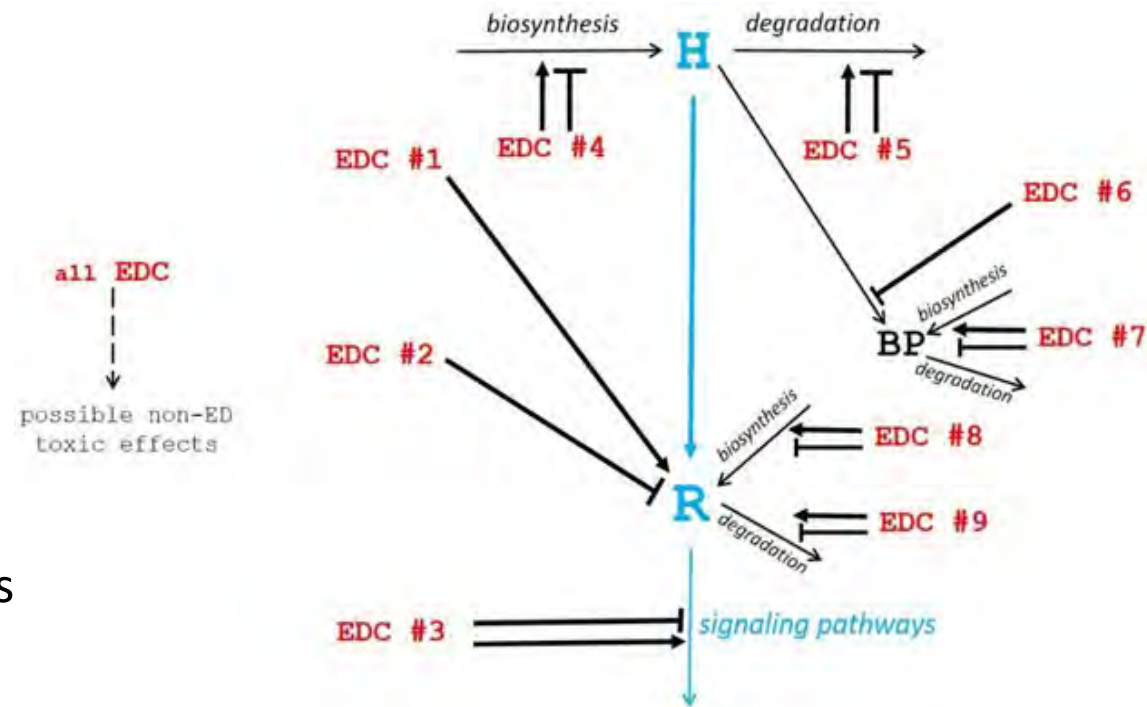
# Les perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des « substances exogènes ou mélanges de substances exogènes qui modifient les fonctions du système endocrinien, causant des effets néfastes sur la santé d'un organisme intact, de sa descendance ou de (sous-) populations » (définition WHO/IPCS )

Modes d'action :

- Activation ou blocage des récepteurs hormonaux
- Perturbation de la synthèse ou la dégradation des hormones
- Modification de la synthèse ou la dégradation des récepteurs
- ....

N'oubliez pas que des effets toxiques non-PE sont toujours possibles (e.g. épigénétiques)



# Les PFAS



- Certaines substances per- et polyfluoroalkyles (PFAS) sont classés comme **PE**.
- Les PFAS ont été **inventés** dans les années **1930**.
- **Résistants** à la chaleur, à l'eau, à l'huile et au temps.
- **Utilisés dans une variété de produits** industriels : mousses anti-incendie, revêtements antiadhésifs pour les poêles, emballages alimentaires, crèmes et cosmétiques, textiles pour les meubles et vêtements d'extérieur, peintures...
- Entre **140 000 et 310 000 tonnes de PFAS** ont été introduites en 2020 sur le marché européen.
- **~100 000 sites émetteurs** de PFAS en Europe.
- Le **nombre exact** de composés PFAS produits et utilisés en Europe **est inconnu** → OCDE a enregistré **4 730 PFAS** (OCDE, 2018)

## Interdictions

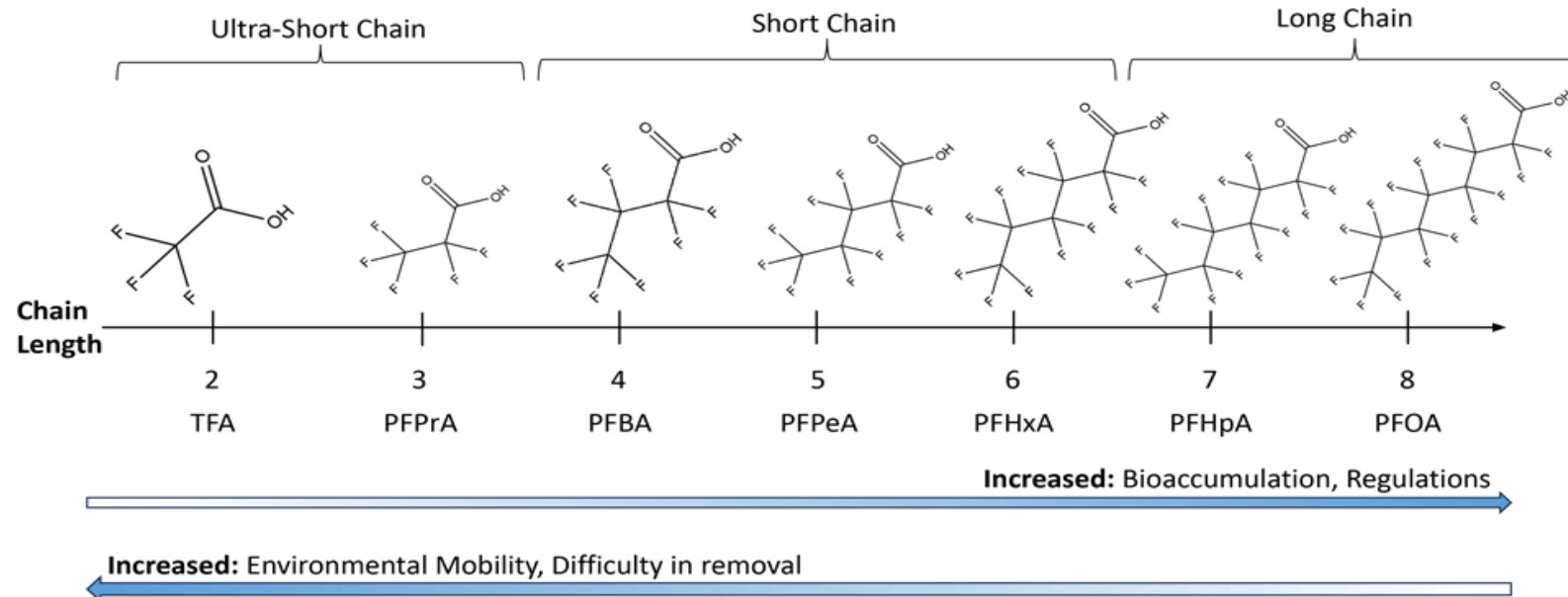
- PFOS depuis 2009
- PFOA depuis 2020
- PFHxS depuis 2022



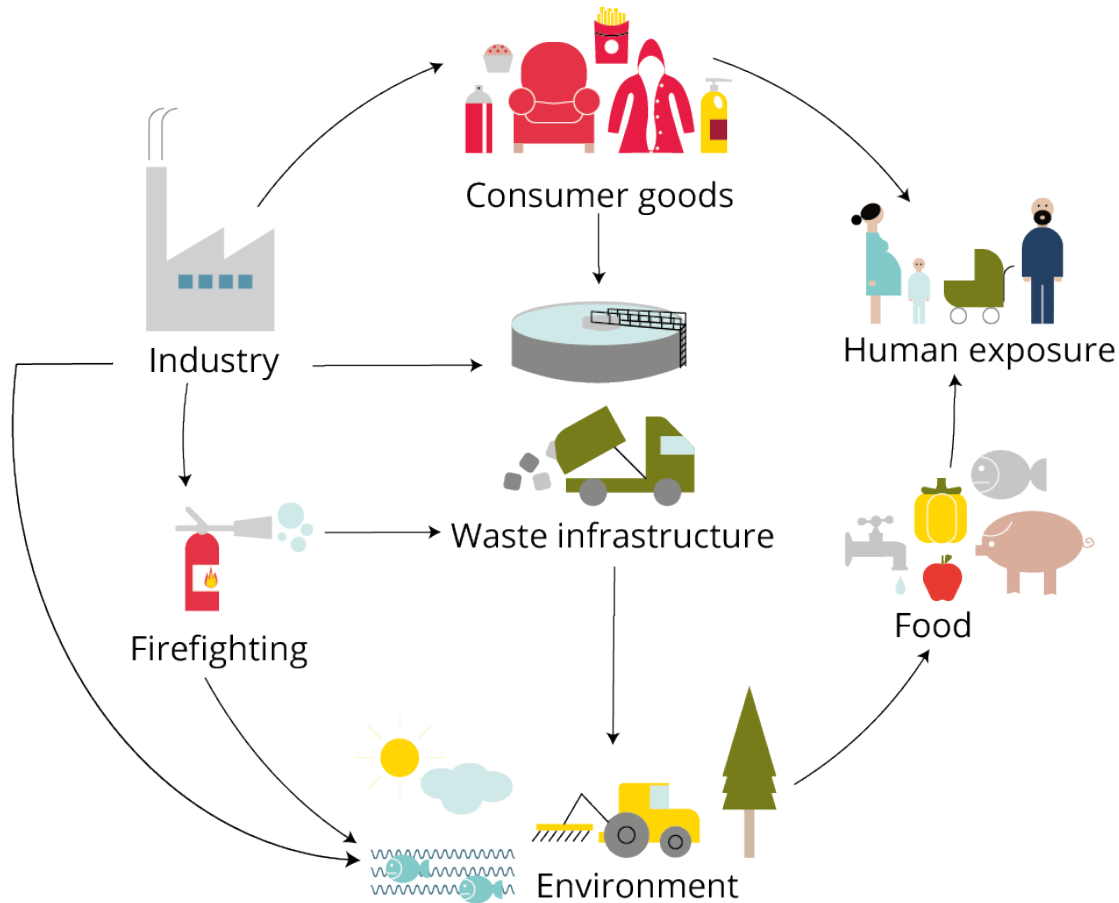
# Les PFAS

Les PFAS sont généralement divisés en deux groupes :

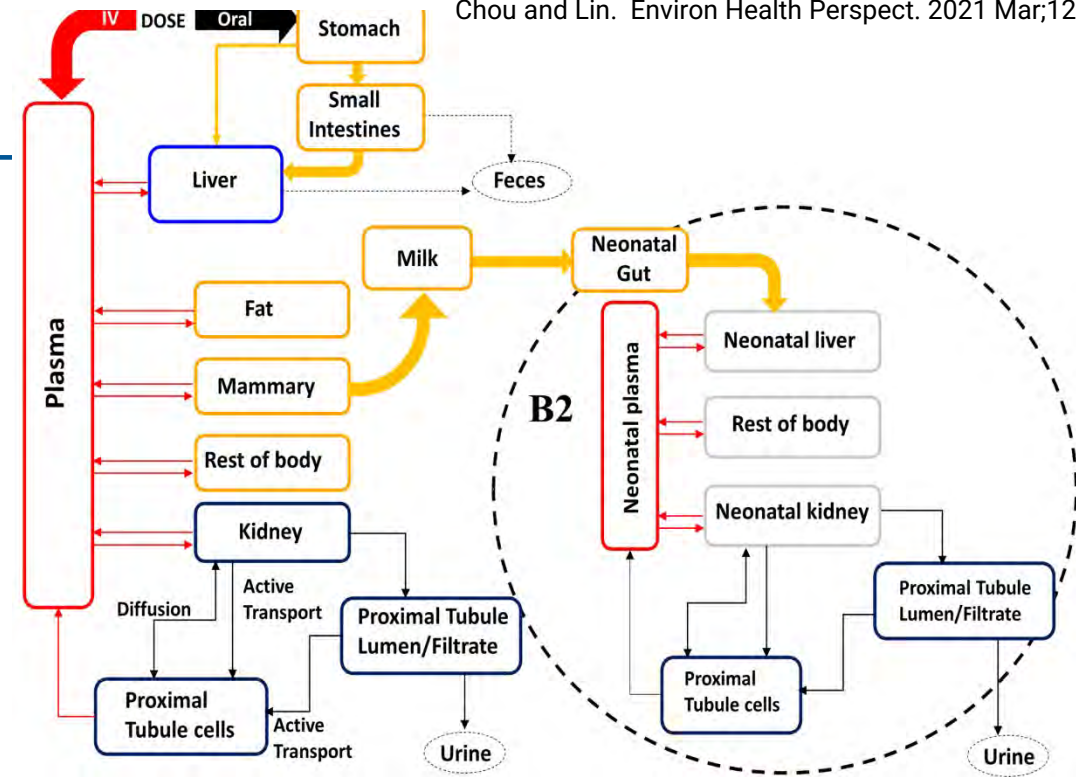
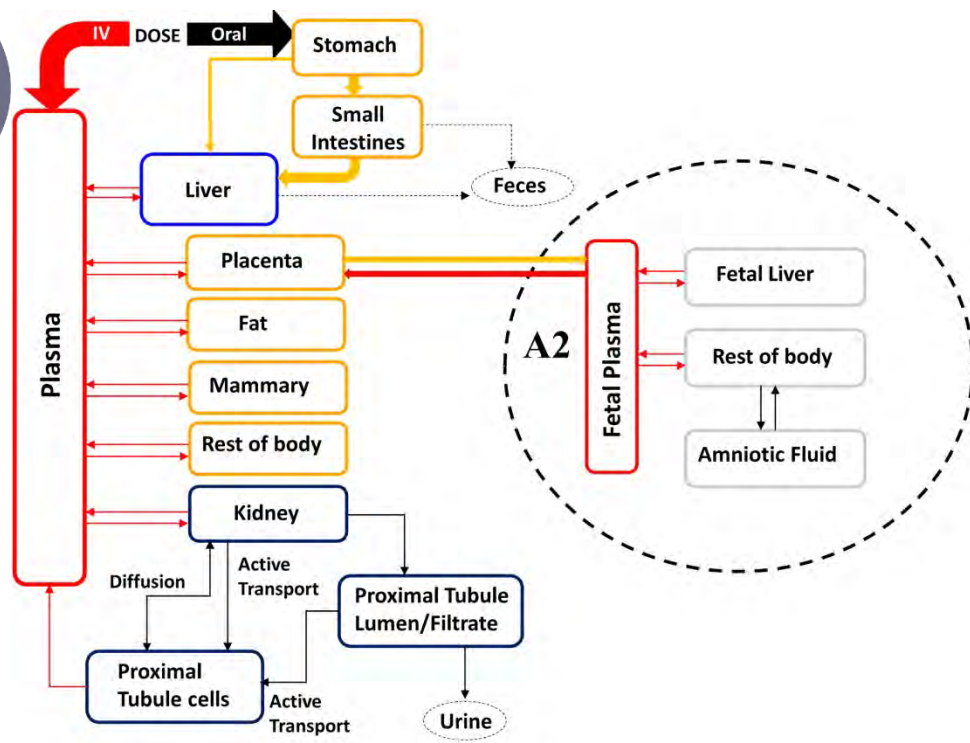
- **Chaîne courte et ultra-courte** : avec moins de 6 liaisons carbone-fluor
- Définis comme « **Emerging PFAS** »
- Ils ont été utilisés en remplacement de ceux à chaîne longue
- **Chaîne longue** : avec 6 liaisons carbone-fluor ou plus
- Définis comme « **Legacy PFAS** » et ils incluent le PFOA et le PFOS
- Ils ont été progressivement retirés de la production



# Les PFAS



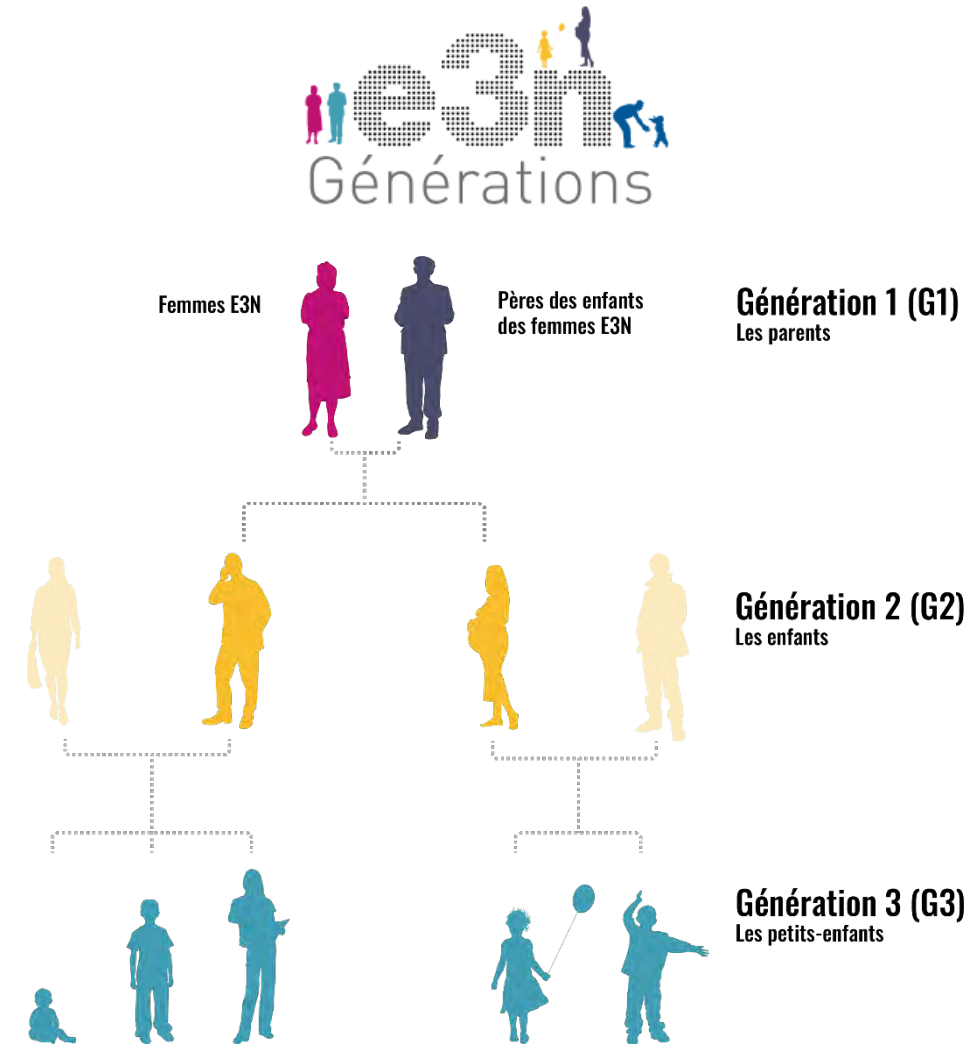
- Pour la population générale (non professionnellement exposée) **l'alimentation contribue à 67–84%** de l'exposition totale au **PFOA** et à **88–99%** au **PFOS**.
- La **contamination des aliments** est due à :  
1) la **bioaccumulation** dans les chaînes alimentaires ; 2) le transfert à partir des **matériaux de contact** utilisés dans la transformation et l'emballage des aliments.
- **Chez les travailleurs** exposés professionnellement, l'ingestion de **poussières contaminées** est la source principale d'exposition aux PFAS.



- PFOA et PFOS sont **largement absorbés** chez l'humain et distribués dans le plasma, le foie et les reins, **ne subissent pas de métabolisme** et sont éliminés dans l'urine et la bile.
- **Demi-vies** PFAS à longue chaîne : **2 ans - 6 ans**; demi-vies PFAS à chaîne courte : **2 jours – 1 mois**.
- Les longues demi-vies sont dues aux **processus de réabsorption** au niveau hépatique, intestinal et rénal.
- **Le transfert maternel** des PFAS à la progéniture se produit à la fois **avant la naissance *in utero*** et **après la naissance *via* l'allaitement**.

## Objectifs :

1. Mesurer et comparer le niveau **d'exposition interne au PFAS** chez **deux générations de femmes** entre 1995 et 2024 en France.
2. Étudier l'association entre les niveaux internes des PFAS et des **biomarqueurs précoces des effets** sur la santé.
3. Estimer la **corrélation** entre les **taux sériques de la mère et celui de la fille**, ainsi que l'association entre les taux sériques de la mère et les biomarqueurs d'effet de la fille.
4. Estimer la **fraction d'exposition attribuable aux différentes sources d'exposition**, ainsi que l'impact de plusieurs comportements et caractéristiques individuelles sur les niveaux internes des PFAS.





## Les mères (femmes G1)

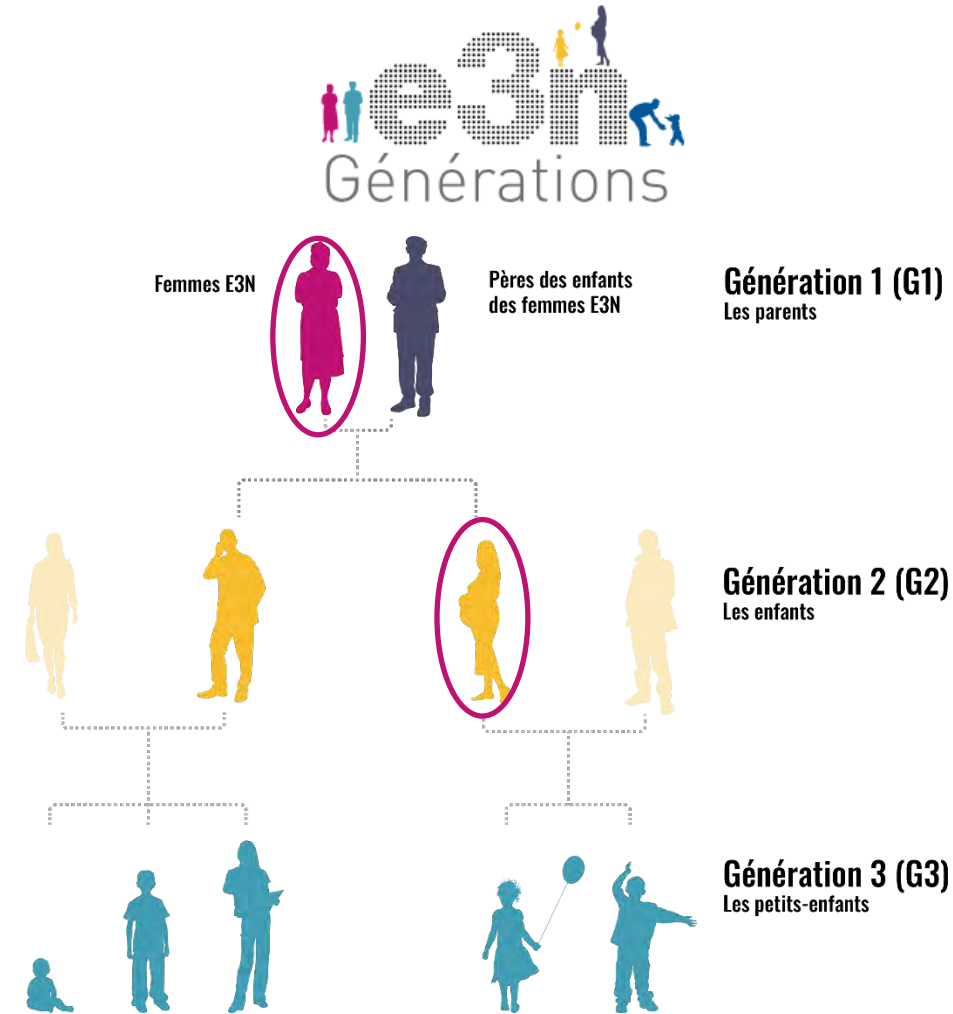
sélectionnées selon les critères suivants :

- ✓ disposer d'un échantillon de sang, pour lequel 3 paillettes de sérum, 1 plasma sont encore disponibles ;
- ✓ exemptes de cancer, de diabète et de maladies cardiovasculaires au moment du prélèvement sanguin ;
- ✓ mère d'une femme E3N-G2.

## Les filles (femmes G2)

sélectionnées selon les critères suivants :

- ✓ femmes dont la mère répond aux critères d'inclusion BETA
  - ✓ habiter actuellement en Ile-de-France ;
  - ✓ être affiliée a un régime de sécurité sociale ou être bénéficiaire d'un tel régime ;
  - ✓ avoir consenti à l'étude en complétant et signant le consentement ;
  - ✓ ne pas faire l'objet d'une mesure de protection juridique.
- Nombre de femmes éligibles en février 2024 : 852 femmes E3N-G2



**Population d'étude** : 263 filles (femmes G2) et 250 mères (femmes G1)

## *Biomarqueurs d'exposition*

Sub-Class	Substance
PFBA	perfluoro-n-butanoic acid
PFPA	perfluoro-n-pentanoic acid
PFHxA	perfluoro-n-hexanoic acid
PFHpA	perfluoro-n-heptanoic acid
PFOA	perfluoro-n-octanoic acid
PFNA	perfluoro-n-nonanoic acid
PFDA	perfluoro-n-decanoic acid
PFUnA	perfluoro-n-undecanoic acid
PFDoA	perfluoro-n-dodecanoic acid
PFBS	Potassium perfluoro-1-butanesulfonate
PFHxS	Potassium perfluoro-1-hexanesulfonate
PFHpS	Potassium perfluoro-1-heptanesulfonate
PFOS	Potassium perfluorooctanesulfonate
PFDS	Potassium perfluorodecanesulfonate
PFOSi	sodium perfluoro-1-octanesulfinate acid
PFOSa	perfluorooctane sulfonamide

## *Biomarqueurs d'effet*

Biomarkers of effect
Parathormone (PTH)
Thyroid-stimulating hormone (TSH)
Estradiol
Testosterone
Sex
Hormone-binding globulin (SHBG)
Glycaemia
Peptide C
Triglycerides
Cholesterol
HDL - cholesterol
LDL - cholesterol

Population d'étude : 263 filles (femmes G2) et 250 mères (femmes G1)

*Biomarqueurs d'exposition*



*Biomarqueurs d'effet*

Les résultats attendus contribuent à :

- 1) décrire l'évolution de l'exposition aux PFAS depuis environ 30 ans en France ;
- 2) étudier les effets des PFAS sur plusieurs générations dans la population humaine ;
- 3) détecter les changements précoces potentiellement induits par les PFAS et identifier les voies biologiques potentielles par lesquelles les PFAS affectent l'organisme humain ;
- 4) mettre en évidence l'impact de multiples variables et caractéristiques individuelles sur les niveaux internes de PFAS.



# Conclusion

## Perspectives de la cohorte E3N-Générations

Prochainement, vidéo disponible : <https://www.e3n-generations.fr/journee-scientifique>

# NOUS VOUS REMERCIONS



# POUR VOTRE PRÉSENCE ET VOTRE PARTICIPATION A LA RÉUSSITE DE CETTE JOURNÉE