

LA FONDATION CANCER SOUTIENT LA RECHERCHE

# Les effets des pesticides dans le cancer colorectal

La Fondation Cancer soutient un projet de recherche du Prof. Dr Serge Haan, de l'Université du Luxembourg intitulé *Effects of pesticides on the gut and their role in cancer development* qui a pour but d'investiguer les effets des pesticides dans le cancer colorectal.



## BIOGRAPHIE

**NOM :** Serge Haan

**DATE DE NAISSANCE :** 03.01.1971

**NATIONALITÉ :** luxembourgeoise

**TITRE :** Prof., Dr

### ETUDES :

Doctorat en Sciences (Dr. rer. nat. , 2000, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule, Aachen) ; Habilitation en Biochimie et Biologie Moléculaire (Venia Legendii; 2006, RWTH-Aachen)

### EMPLOI :

Professeur, Life Sciences Research Unit (Molecular Disease Mechanisms group), Université du Luxembourg

Les pesticides sont des produits destinés à lutter contre des organismes considérés comme nuisibles. Ces composés regroupent plus de 1 000 substances différentes qui sont vendues en tant qu'insecticides, fongicides, herbicides et parasitocides. L'utilisation importante de pesticides dans différents secteurs d'activité (agriculture, préservation des denrées, entretien des infrastructures...) conduit à une exposition constante de l'humain aux substances utilisées aujourd'hui mais également à celles utilisées par le passé mais toujours rémanentes dans l'environnement. Cette exposition constante à ces substances toxiques par nature conduit à la nécessité de mieux comprendre leur impact sur la santé humaine.

De larges études épidémiologiques suggèrent que l'exposition aux pesticides pourrait être liée au développement de maladies chroniques tels différents types de cancer<sup>1,2,3</sup>. En plus, il est reconnu que certains pesticides peuvent induire la transformation maligne des cellules. En effet, certaines études sur des cellules humaines et sur des souris montrent que ces substances peuvent engendrer des dégâts dans notre ADN (qui regroupe toutes les informations nécessaires au fonctionnement normal de nos cellules), des modifications épigénétiques (des modifications de l'ADN sans altération du code génétique), des changements endocriniens, des dysfonctionnements des mécanismes d'énergie cellulaire ainsi que du stress oxydatif<sup>4</sup>.

Cependant, les mécanismes cellulaires ne sont pour le moment que trop peu étudiés et compris.

Le cancer colorectal est aujourd'hui encore un des cancers les plus fréquents et mortels au monde, avec plus de 1,2 million de nouveaux cas diagnostiqués ainsi que 600 000 décès par an<sup>5</sup>. Au Luxembourg, le cancer colorectal est le deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes et les hommes. Chaque année, plus de 300 patients sont diagnostiqués avec un cancer colorectal au Luxembourg (<http://globocan.iarc.fr> ; <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/442-luxembourg-fact-sheets.pdf>).

La majorité des cancers colorectaux sont d'origine sporadique (85 %), ce qui signifie qu'ils ne sont pas liés à une prédisposition génétique d'origine familiale. Depuis quelques années, notre alimentation ainsi que des agents environnementaux sont suspectés de participer aux événements qui favorisent le développement d'un cancer. C'est pour cette raison que les substances chimiques présentes dans nos aliments pourraient être liées au développement du cancer colorectal. Des études épidémiologiques ont par exemple montré que deux pesticides, les insecticides

hautement critiqué par la communauté internationale et certains pays, parmi eux la France, qui ont pris l'initiative de le bannir dans les trois années à venir. L'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer (AIRC) a récemment classé le *Roundup* comme carcinogène potentiel. Un autre exemple est le dichlorodiphényltrichloroéthane ou DDT, qui a été banni dans les pays développés dans les années 70 mais que l'on retrouve encore chez la majorité des individus testés. Une bonne stabilité du composé dans les sols ainsi que sa présence dans les aliments importés de pays non-industrialisés qui utilisent encore ce pesticide sont responsables de cette exposition au DDT. De nouvelles études sont nécessaires afin de mieux comprendre l'effet de ces substances sur la santé humaine. Dans le cadre de ce projet de recherche, il est prévu d'analyser en premier lieu les effets de l'exposition aux insecticides DDT, fipronil, chlorpyrifos, permetrin et endosulfan. Comprendre les mécanismes moléculaires initiés et modulés par ces substances permettra de mieux intervenir et prévenir leurs actions néfastes. Au niveau sociétal, de telles informations permettront de documenter d'éventuelles mesures de restriction d'utilisation ou de mettre en lumière la nécessité de contrôles spécifiques sur la qualité des aliments et notamment des denrées importées.

Notre projet de recherche a pour but de mieux comprendre l'influence des pesticides sur l'initiation et la progression du cancer colorectal. Nous avons assemblé un consortium interdisciplinaire de différents chercheurs qui grâce à leur expertise diverse vont pouvoir adresser des questions complexes sur l'impact des pesticides dans la cancérogenèse. Les chercheurs qui vont participer au projet ont de l'expérience dans des domaines variés allant de la biochimie et de la signalisation cellulaire à la chimie analytique, au biobanking et à la recherche contre le cancer. Le projet sera réalisé en étroite coopération avec le Dr Brice Appenzeller du *Luxembourg Institute of Health* (LIH) qui va s'occuper du « biomonitoring de l'exposition aux pesticides », notamment par la recherche de pesticides et de leurs produits de transformation dans différentes matrices biologiques (fluides, tissus, cheveux). Une première partie du projet vise à étudier l'effet des pesticides sur le côlon. En coopération avec le Dr Mahesh Desai (LIH), on va étudier l'influence de certains pesticides sur les bactéries du côlon pouvant conduire à une perturbation de l'équilibre existant entre les différentes populations bactériennes. De tels déséquilibres pourraient réduire l'effet protecteur de la muqueuse du côlon contre ces toxines et augmenter leur absorption et stockage par l'organisme. Ces



#### BIOGRAPHIE

**NOM :** Elisabeth Letellier

**DATE DE NAISSANCE :** 20.10.1979

**NATIONALITÉ :** luxembourgeoise/française

**TITRE :** Dr

**ETUDES :**

Doctorat en Sciences (Dr. rer. nat., 2008, Université de Heidelberg, German Cancer Research Center)

**EMPLOI :**

Chercheur, Life Sciences Research Unit (Molecular Disease Mechanisms group), Université du Luxembourg

chlorpyrifos et aldicarb utilisés dans l'agriculture, sont associés à un risque plus élevé de cancer colorectal<sup>1</sup>. Le glyphosate, un des herbicides le plus utilisé en ce moment et connu sous le nom de *Roundup*, est

essais seront réalisés en laboratoire, à l'aide de systèmes permettant d'évaluer l'effet sur la muqueuse et l'absorption de toxines. Il est à noter que les effets étudiés pourraient être encore plus prononcés chez les enfants chez qui l'exposition aux pesticides est associée au développement de certaines leucémies. Dans cet optique, le projet prévoit de mesurer les taux de certains pesticides dans une cohorte d'enfants afin d'obtenir une information réaliste sur leurs niveaux d'exposition. Cette partie de l'étude est également soutenue par la *Fondatioun Kriibskrank Kanner*.

Une seconde partie du projet est focalisée sur l'effet des pesticides dans le contexte du cancer colorectal. Le point de départ de ce projet sera une cohorte de patients atteints du cancer colorectal, à partir de laquelle a été établie une collection d'échantillons biologiques dans le cadre d'une collaboration avec la *Biobanque du Luxembourg* (IBBL), différents hôpitaux, notamment le *Centre Hospitalier Emile Mayrisch* (CHEM) ainsi que le *Laboratoire National de Santé* (LNS) et le *Centre d'investigation clinique et épidémiologique* du LIH (CIEC). Nous allons analyser l'exposition aux pesticides des patients atteints d'un cancer colorectal en déterminant les taux de certains pesticides dans le plasma, le tissu de la biopsie ainsi que dans les cheveux de ces mêmes patients. Les analyses du Dr Brice Appenzeller devraient fournir des informations sur l'exposition préalable ainsi que les taux actuels de pesticides

auxquels les patients ont pu être exposés. Ces mesures d'exposition pourront être réalisées à partir de prélèvements de cheveux, permettant d'obtenir une information sur l'exposition chronique antérieure, et représentatives de périodes pouvant couvrir plusieurs mois voire plusieurs années. Cette matrice permet ainsi d'apporter une information complémentaire de celle fournies par les analyses de sang, qui renseigne sur les taux de polluants circulants et dont les concentrations peuvent être fortement variables sur le court terme. Une partie considérable du projet sera également dédiée à l'établissement d'une procédure analytique afin de détecter la concentration de pesticides dans les tissus intestinaux et tumoraux, également utile à de futurs projets de recherche. Les taux de pesticides identifiés dans les tumeurs pourront en plus être comparés à ceux trouvés dans les cheveux et le sang afin de déterminer la relation entre les taux dans les différents tissus, comprendre le transfert des pesticides dans les différents tissus et leur accumulation dans le temps.



## BIOGRAPHIE

**NOM :** Brice Appenzeller

**DATE DE NAISSANCE :** 03.12.1974

**NATIONALITÉ :** française

**TITRE :** Dr

**ETUDES :**

Doctorat en Sciences (Biologie-Santé-Environnement ; Faculté de Pharmacie Nancy)

**EMPLOI :**

Responsable d'unité, *Human Biomonitoring Research Unit, Department of Population Health – Luxembourg Institute of Health*



(d.g.à d.) Lucienne Thommes, directrice de la Fondation Cancer, Prof. Dr Serge Haan, Dr Elisabeth Letellier et Dr Carlo Bock, président de la Fondation Cancer.



En parallèle, le groupe *Molecular Disease Mechanisms* à l'Université de Luxembourg dirigé par le Prof. Serge Haan, va se focaliser sur les mécanismes moléculaires et cascades de signalisation induits par les pesticides. Nous avons établi des cultures cellulaires normales et tumorales provenant de différents patients. Ces cellules primaires sont un atout considérable pour mieux comprendre l'effet des pesticides. Leur utilisation permet en outre de générer *in vitro* des « petits côlons » à partir des tissus sains et cancéreux, permettant ainsi d'étudier l'effet des pesticides à la fois sur les cellules épithéliales saines et cancéreuses. Ceci nous donne la possibilité d'étudier l'impact des pesticides sur l'initiation et la progression du cancer. Notre but sera d'identifier des molécules et gènes induits et modifiés ainsi que transformés par les pesticides. Ainsi, nous pourrions essayer de cibler ces molécules afin de prévenir et/ou de ralentir la progression du cancer.

Nous allons également nous intéresser à l'influence des pesticides sur la résistance des tumeurs face à certaines thérapies. Il

est par exemple probable que les pesticides influencent l'équilibre des différentes bactéries (microbiote) en place dans le côlon<sup>6</sup>, avec pour conséquence de diminuer l'efficacité de certaines thérapies telles que la chimiothérapie. Récemment, deux études ont effectivement pu démontrer qu'un microbiote intact est indispensable à l'efficacité de la chimiothérapie chez les patients<sup>7,8</sup>. Les pesticides, en tant que principes biologiquement actifs, pourraient ainsi indirectement influencer la résistance aux thérapies en créant une dysbiose i. e. un changement dans la composition initiale et normale du microbiote. Cependant, les pesticides pourraient également exercer un effet direct sur les cellules souches cancéreuses. Ce type de cellules tumorales est en effet très agressif et peut être insensible aux traitements tels que la chimiothérapie.

Ce projet va permettre non seulement de comprendre l'impact des pesticides dans la cancérogenèse mais également de renforcer les collaborations nationales et internationales. ●

- 1 Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides: an update of human exposure and toxicity. *Arch Toxicol* 2017;91:549–599.
- 2 Kim K-H, Kabir E, Jahan SA. Exposure to pesticides and the associated human health effects. *Sci Total Environ* 2017;575:525–535.
- 3 Gangemi S, Miozzi E, Teodoro M, et al. Occupational exposure to pesticides as a possible risk factor for the development of chronic diseases in humans: a Review. *Mol Med Rep* 2016;14:4475–4488.
- 4 Vakonaki E, Androutsopoulos VP, Liesivuori J, et al. Pesticides and oncogenic modulation. *Toxicology* 2013;307:42–45.
- 5 Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal Cancer Statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:104–17.
- 6 Nasuti C, Coman MM, Olek RA, et al. Changes on fecal microbiota in rats exposed to permethrin during postnatal development. *Environ Sci Pollut Res Int* 2016;23:10930–7.
- 7 Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, et al. Commensal Bacteria Control Cancer Response to Therapy by Modulating the Tumor Microenvironment. *Science* (80- ) 2013;342:967–970.
- 8 Viaud S, Saccheri F, Mignot G, et al. The Intestinal Microbiota Modulates the Anticancer Immune Effects of Cyclophosphamide. *Science* (80- ) 2013;342:971–976.

**Figure:** hypothèse de travail. L'exposition aux pesticides peut influencer différents paramètres tels que les cellules immunitaires et le microbiote, et ainsi participer à l'initiation et la progression du cancer colorectal. Après formation d'une tumeur, les pesticides peuvent infiltrer la tumeur et continuer d'influencer le comportement des cellules cancéreuses, notamment des cellules souches cancéreuses.

