

Environnement chimique et Cancers gastriques Esto-POP.

Mme Martine Applanat / Mr Marc Pocard / UMR 1275 INSERM P7

Résumé grand public.

Le cancer de l'estomac devient moins fréquent en France, à l'exception d'une forme particulière, qui augmente et touche les adultes jeunes, de moins de 40 ans, l'ADCI, pour adénocarcinome à cellules indépendantes. Les cellules tumorales sont disjointes les unes des autres et envahissent ainsi très vite les tissus. L'ADCI est d'une très grande agressivité car il tue la plus part des patients qui en sont atteints, même si le chirurgien élargit l'ablation à tout l'estomac et même si le chimiothérapeute prolonge et intensifie la chimiothérapie.

Puisque ce cancer augmente, alors que souvent les parents sont encore vivants, il doit être en rapport avec une infection ou un polluant. Or aucune association avec des infections n'a été retrouvé dans les ADCI.

Nous proposons de tester l'hypothèse d'un lien entre ces cancers ADCI et l'exposition à des polluant organiques persistants (POPs) qui sont des polluants chimiques qui s'accumulent dans l'environnement et dans nos corps. Pour les détecter, nous avons imaginé deux nouvelles stratégies. La première est d'analyser un tissu graisseux de l'abdomen, l'épiploon, pour évaluer si celui-ci a stocké des polluants. Ce tissu adipeux est très peu étudié en recherche, oublié des laboratoire mais facile a obtenir car retiré par le chirurgien en cas de cancer de l'estomac. Nous allons, bien sûr, comparer avec d'autres épiploons chez des patients opérés pour de pathologie bénigne, ou d'autres cancers. La seconde stratégie est de rechercher dans les cancers de l'estomac classique et dans les ADCI, l'activation d'un récepteur biologique particulier (le récepteur AhR) qui est lié avec ces polluants. Nous savons depuis peu que ce récepteur ouvre la porte de la cellule aux polluants.

Si dans les tumeurs de type ADCI nous trouvons plus de récepteur activé nous aurons un deuxième argument pour suspecter le rôle des polluants dans l'augmentation des cancers de l'estomac de type ADCI. Nos tous premiers résultats sur un petit nombre d'échantillons sont concordants, avec le taux d'un polluant le PCDDs, élevé dans l'épiploon des patients opérés d'ADCI par rapport aux autres patients. Nous devons vérifier cette découverte et voulons impliquer un groupe national de chirurgiens, le groupe FREGAT dans la collecte des épiploons, et de démontrer sur une population nationale le lien entre des polluants et certains cancers de l'estomac.

Résumé scientifique.

L'adénocarcinome gastrique à cellules indépendantes (ou ADCI) est le seul cancer digestif dont l'incidence est actuellement en augmentation *en France*, bien que l'incidence globale des cancers de l'estomac soit en diminution. Ces patients ne présentent pas d'antécédents familiaux, ou une infection par *Helicobacter Pylori* à l'origine d'adénocarcinome gastrique ADK (forme dite intestinale). Ce cancer touche principalement les femmes jeunes et il est de très mauvais pronostic (50 % mortalité à 18 mois, survie à 5 ans inférieure à 5%.)

De manière surprenante les cancers de type ADCI sont peu étudiés, et les données génétiques quasi-absentes (en dehors d'une mutation de CDH1). Les chimiothérapies cytotoxiques habituellement efficaces dans les cancers gastriques n'améliorent pas la survie des patients et pourraient même être délétères, ce qui justifie la recherche de nouvelles pistes et de *cibles thérapeutiques dans ce type très particulier de cancer, les ADCI*. L'influence des facteurs environnementaux sur les cancers gastriques est totalement inconnue. Seul un modèle expérimental (expression constitutive du récepteur de la dioxine AhR) reproduit certaines caractéristiques de ce cancer ADCI. En raison de leur caractère lipophile, les polluants persistants environnementaux (POPs, qui sont des ligands du récepteurs AhR) s'accumulent préférentiellement dans le tissu adipeux. Les demi-vies biologiques des composés organochlorés les plus persistants (tels PCBs et dioxines-like) sont de l'ordre de plusieurs années chez l'homme.

Nous proposons d'utiliser l'épiploon comme tissu adipeux de référence pour les patients. Nous proposons également une hypothèse novatrice d'une association favorisant des POPs sur la survenue ou la progression de l'ADCI. Nos résultats préliminaires ont porté sur 23 épiploons (10 d'ADCI et 13 autres (9 cancers et 4 bénins) qui confirment que les POPs s'accumulent dans l'épiploon et que parmi ceux-ci les PCDDs sont à un taux près du double dans l'épiploon des patients porteur d'ACI ($p < 0.05$).

Nous projetons donc d'étudier cette influence : 1) en mesurant les niveaux de concentration des PCDDs dans l'épiploon de patients présentant une tumeur gastrique de type ADCI (groupe 1) ou de témoins (groupe 2) dans quatre régions française différentes (groupe FREGAT); 2) Identifier une association possible entre un/des polluants environnementaux et la survenue d'ADCI chez les mêmes patients. Dans la mesure où l'exposition aux dioxines et PCB serait à l'origine d'une augmentation de cancer(s) gastrique(s), identifier des bio marqueurs tumoraux liés à l'un ou l'autre de ces cancers. 3) Déterminer le taux d'expression des récepteurs AhR dans une série de cancers gastriques humains (ADCI et ADK), et mettre en évidence des corrélations avec les gènes connus pour être impliqués dans les voies de signalisation de ce récepteur. Ainsi, le but de cette étude est de caractériser la relation entre POPs et progression mais aussi d'identifier des bio-marqueurs d'exposition.