RÉSULTATS

- Pollution de l'air et cancer
- P. 2-3
- Le génome des volontaires Gazel



JOURNAL D'INFORMATION DE LA COHORTE GAZEL - JUILLET 2018. N°58



20 000 volontaires pour la recherche médicale

.... NOUVEAU PROJET

Comme vous avez pu le remarquer, le questionnaire 2018 que vous avez reçu au mois de mai comportait de nombreuses questions sur les facteurs de risque et les maladies de la peau. En effet, les études de cohorte en population générale - que sont Gazel et Constances sont susceptibles d'apporter des connaissances nouvelles et précieuses sur plusieurs maladies inflammatoires de la peau comme le psoriasis, le vitiligo, la pelade, la maladie de Verneuil, ou la dermatite atopique (eczéma de l'enfance).

De nouvelles questions sur

les maladies de peau

es maladies de peau sont assez fréquentes dans la population française et affectent de 1 à 8 % de la population, en étant parfois associées. On a par exemple plus de risque d'avoir une pelade lorsque l'on a un vitiligo. Au contraire d'autres maladies (cardiaques par exemple), les maladies de la peau ont un impact majeur sur le quotidien car elles se voient et peuvent donc affecter les relations avec les autres. Par ailleurs, ces maladies peuvent s'associer à d'autres : ainsi, les patients souffrant d'un psoriasis souffrent plus souvent d'obésité et de problèmes cardiaques que les patients qui n'en ont pas.

Pour toutes les maladies inflammatoires de la peau, il est important de perfectionner la

connaissance que nous avons de leurs associations avec d'autres maladies graves, afin de mieux prévenir les risques qui peuvent être liés

Tout d'abord, nous devons améliorer les estimations de la fréquence de ces maladies dans la population et du nombre de nouveaux cas qui surviennent chaque année. Il nous faut aussi comprendre et quantifier (pour mieux le réduire) leur impact sur la vie quotidienne des malades, et apprendre à identifier les différents modes de présentation de ces maladies : toutes les maladies de la peau ne se ressemblent pas et les mécanismes biologiques en cause ne sont pas identiques ; or, les repérer est crucial pour développer

















des traitements efficaces. Enfin, en raison de la difficulté de cacher les maladies de la peau, celles-ci peuvent être stigmati-

santes et affecter le rapport de la personne avec son environnement. Ainsi, lorsque l'on souffre d'hypertension, cela peut passer inaperçu alors que lorsqu'on souffre de psoriasis, parce que la peau s'affiche, il est difficile de le cacher. Cette difficulté à masquer les mala-

dies de peau peut constituer un handicap qu'il est important de bien comprendre. Enfin, les maladies de peau peuvent coexister chez un même malade et être elles-mêmes associées à d'autres maladies comme le diabète ou les maladies du cœur. L'association de plusieurs affections chroniques chez une même personne se fait de plus en plus fréquente au fur et à mesure du vieillissement et peut affecter de manière

Il est important

de connaître l'impact

de ces maladies

chroniques

sur le auotidien

des personnes

atteintes

importante le quotidien. Il est donc important de bien comprendre les interactions entre ces différentes maladies chroniques afin d'améliorer leur prise en charge globale et personnalisée.

Un autre point majeur est la prévention des cancers de la peau, qui passe nécessairement par la connaissance des facteurs de risque et par la capacité de la peau à réagir à l'exposition solaire. C'est pourquoi il est primordial de connaître la sensibilité individuelle au soleil des participants de Gazel. Pour cela, une série de ques-

tions sur la couleur de la peau et les coups de soleil vous ont été posées cette année. Elles vont nous permettre de mieux quantifier le risque de développer un cancer de la peau. Par exemple, le fait de travailler ou d'avoir travaillé à l'extérieur peut constituer pour certaines personnes un risque important et d'autres facteurs liés au comportement (utilisation ou non de crème solaire et fréquence des coups de soleil par exemple) peuvent augmenter ce risque.

Il nous reste enfin des lacunes à combler en termes de connaissances sur d'autres paramètres : l'influence des facteurs socio-économiques, le rôle de l'activité physique et de l'alimentation sur le développement de ces maladies, ainsi que leur impact et leur évolution restent à étudier plus précisément •

··· RÉSULTATS

Pollution de l'air et cancer :

Plusieurs

composants

de la pollution

de l'air sont associés

à un risque accru

de cancer

les premiers résultats du projet OCAPOL

Voici un nouvel article du journal de Gazel consacré à la pollution de l'air. Peut-être vous souvenez-vous du projet OCAPOL* que nous vous avions présenté il y a quelques numéros ? Cet ambitieux projet vise à mieux comprendre les relations entre l'exposition à la pollution de l'air et la survenue de cancers.

que la pollution de l'air est cancérigène dans son ensemble.

Or, la pollution est un ensemble complexe de différents composés qui varient dans l'espace et dans le temps. Parmi ces composés, les particules fines ont récemment fait la une des journaux car on sait maintenant qu'elles provoquent des problèmes de santé à court et long terme : lorsque nous les respirons, elles peuvent pénétrer dans l'organisme et y causer de l'inflammation et du stress oxydatif, ce qui endommagerait

les cellules et, à terme, provoquerait les maladies cardio-vasculaires et respiratoires associées aux particules. De plus, on n'a toujours pas trouvé de seuil en dessous duquel la pollution est inoffensive! Il faut à présent mieux identifier les effets des polluants, séparément d'une part et en association ('effet cocktail') d'autre part.

Dans le cadre d'OCAPOL, les chercheurs étudient quatre polluants : les particules fines, le dioxyde d'azote (un produit du trafic routier), l'ozone, et le 'black carbon' ou suie, composé des particules issues de la combustion de matières organiques et souvent corrélé au dioxyde d'azote. Les données proviennent de cartes de la pollution en France, modélisée par nos collaborateurs suisses de Bâle (The Swiss Tropical and Public Health Institute). Ils ont utilisé des simulations complexes, basées sur des mesures ponctuelles de polluants par des capteurs au sol et par satellite, sur l'utilisation du territoire (zones urbaines et agricoles, tissu routier, etc.), et la topographie. Ils

ont aussi réussi à interpoler ces cartes jusqu'en 1989, année de naissance de Gazel!

Grâce à ces données et à votre historique résidentiel (l'ensemble de vos adresses successives), les chercheurs ont pu évaluer votre exposition à ces polluants atmosphériques au cours d'une grande partie de votre

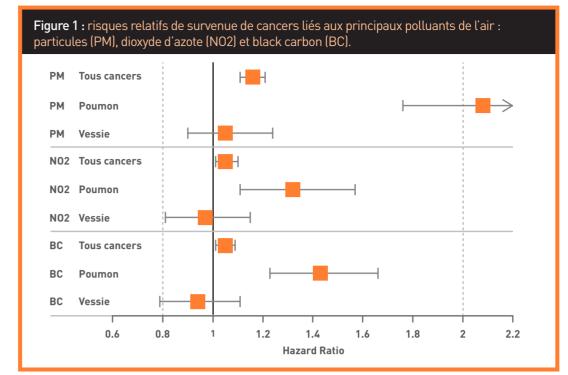
vie. Ils ont construit un indicateur d'exposition intégrant toutes les données disponibles, ainsi qu'un délai de 10 ans avant la survenue d'un cancer, pour tenir compte de la durée de développement des cancers auxquels nous nous intéressons plus particulièrement : poumon et vessie. Ces cancers sont les principaux cancers liés au

a recherche scientifique a montré depuis quelques années

^{*} Observatoire longitudinal des effets sur le CAncer de l'exposition chronique à la POLlution de l'air extérieur

tabagisme. En effet, l'une des principales hypothèses est que les effets de la pollution de l'air sont similaires à ceux du tabac. Mais les chercheurs se sont également intéressés à la survenue de cancer en général, toutes localisations confondues.

Les résultats indiquent qu'une plus forte exposition aux particules fines, au dioxyde d'azote et au black carbon est associée à davantage de risque de cancer « toutes localisations confondues » et à un risque accru de cancer du poumon en particulier. Ces premiers résultats doivent être confirmés et affinés, par exemple en intégrant plusieurs polluants en même temps dans nos analyses, ce qui nous permettra de comprendre l'interaction de ces polluants sur la survenue des cancers •



NB. Les analyses tiennent compte de l'âge des participants, du sexe, de la consommation de tabac et d'alcool, du diplôme, de la situation maritale, de l'indice de masse corporelle, des expositions professionnelles aux cancérigènes et de la consommation de fruits et légumes.

Le « hazard ratio » (HR), représente le risque relatif de survenue de cancers pour les

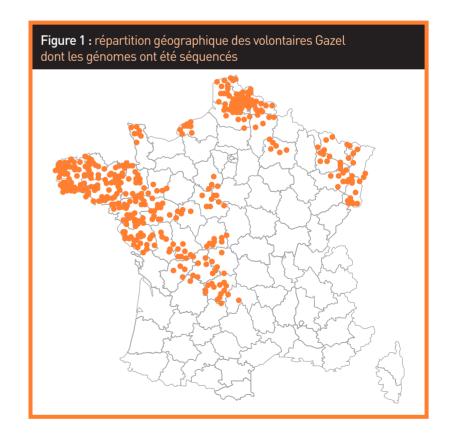
zones où les niveaux de polluants sont forts par rapport aux zones où les niveaux de pollutions sont moindres. Sa valeur est représentée par un carré de couleur, assortie d'un « intervalle de confiance » (en gris). Lorsque l'intervalle de confiance est entièrement contenu dans la partie droite de la figure (HR > 1), le risque est significativement plus élevé.

RÉSULTATS

Étude du génome des volontaires Gazel :

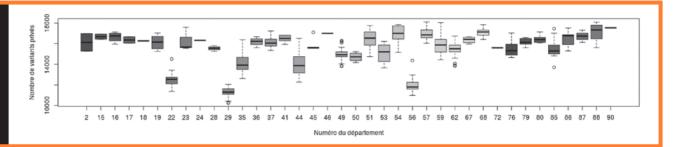
les premiers résultats

En décembre 2014, nous vous avions sollicités pour remplir un questionnaire sur les lieux de naissance de vos parents et grands-parents. Puis, fin 2015, 458 d'entre vous ont été informés que nous allions réaliser un séquençage* de leur génome* à partir des prélèvements conservés dans la biobanque. Ce travail de séquençage a été réalisé au Centre National de Recherche en Génomique Humaine à Evry. Il est maintenant en cours d'analyse par les chercheurs de l'Institut du Thorax à Nantes et de l'unité Inserm de Génétique, Génomique fonctionnelle et Biotechnologies de Brest. Nous vous livrons ici les tout premiers résultats de l'analyse de ces 458 génomes répartis sur différentes régions françaises, avec une majorité sur l'ouest de la France où nous avions le plus de volontaires répondant aux critères sur les lieux de naissance des grands-parents à des distances de moins de 30 km (Figure 1).



^{*} Voir définitions page 4

Figure 2: nombre de variants génétiques privés sur les différents génomes en fonction des départements de naissance des grands-parents



our analyser les données de séquence, une première étape a consisté à rechercher toutes les bases de l'ADN* qui diffèrent par rapport à une séquence d'ADN humaine dite « de référence ». Sur les 458 génomes analysés, nous avons ainsi pu mettre en évidence près de 20 millions de positions sur le génome où de telles variations étaient observées. Une grande partie des ces changements avaient déjà été décrits et répertoriés dans des bases de données, mais environ 8 millions sont de nouveaux variants qui ont été trouvés pour la première fois sur vos génomes. Il s'agit, dans une grande majorité, de variants très rares voire privés, c'est-à-dire portés par une seule personne.

Si on s'intéresse maintenant aux statistiques individuelles, on trouve en moyenne chez un volontaire 4,5 millions de variants par rapport à la séquence de référence, parmi lesquels près de 15 000 sont des variants privés que nous ne retrouvons que chez lui. Ces chiffres sont très proches de ceux qui sont

retrouvés en général dans de telles études et soulignent bien la complexité de l'analyse des données issues du séquençage.

LES VARIANTS PRIVÉS, REFLETS DE MOUVEMENTS DE POPULATION

Un résultat plus original est le fait que ces chiffres montrent des variations selon les régions géographiques (Figure 2). Ainsi, dans les départements bretons, on trouve significativement moins de variants privés, ce qui pourrait s'expliquer par des mouvements de population moins importants dans ces départements du fait d'un isolement géographique plus marqué et qui irait en augmentant plus on s'approche de la pointe bretonne et du Finistère.

Des analyses plus fines vont devoir être réalisées pour expliquer ces différences et les mettre en relation avec des données sur l'histoire des populations régionales. Le projet va également se prolonger dans le cadre du plan France Médecine Génomique 2025, en invitant des volontaires de la cohorte Constances originaires de régions françaises non couvertes dans cette première étude.

* Définitions :

L'ADN (Acide Désoxyribo-Nucléique) est le support de notre information génétique. Il est composé de deux chaines hélicoïdales reliées entre elles, chacune étant composée de l'enchainement de petites molécules ou « nucléotides » : Adénine, Cytosine, Thymine, Guanine (représentées classiquement par leurs initiales A, T, C, G). La succession de plusieurs nucléotides représente une « séquence ».

Le génome est l'ensemble des séquences d'ADN réparties sur les 23 paires de chromosomes. Certaines séquences codent pour la fabrication de protéines (ce sont en quelque sorte les « plans de construction » de protéines qui vont avoir différentes fonctions dans l'organisme), d'autres séquences sont dites « non codantes ». Le génome comporte au total 3,3 milliards de paires de nucléotides.

Le séquençage de l'ADN consiste à déterminer l'ordre des nucléotides, soit pour un fragment d'ADN donné (par exemple, un ou plusieurs gènes d'un chromosome), soit pour la totalité de l'ADN (génome entier)

DROIT DE REFUS

Il peut arriver que vous ne souhaitiez pas, pour des raisons diverses, que vos données soient utilisées pour une étude particulière. Pour que vous puissiez exercer votre droit de refus de façon éclairée, les nouveaux projets sont présentés dans le Journal de la cohorte Gazel. Si vous ne souhaitez pas que vos données personnelles soient utilisées pour un projet spécifique, il suffit d'écrire à : Dr Marie Zins ou Pr Marcel Goldberg, UMS 11, 16 avenue Paul Vaillant-Couturier 94800 Villejuif.



Toute l'équipe de la cohorte

vous souhaite un bel été!







JOURNAL GAZEL N°58 ont participé à la rédaction de ce numéro : UMS 011 Inserm-UVSQ Equipe Gazel Sébastien Bonenfant Sophie Bonnaud Mireille Cœuret-Pellicer Marcel Goldberg Annette Leclerc Sylvie Lemonnier Emeline Lequy-Flahault Anna Ozguler Ariane Quesnot Angel Serrano Marie Zins Inserm UMR 1078 Emmanuelle Génin

Hôpital Henri Mondor, AP-HP Khaled Ezzedine

Secrétariat de Gazel Sophie Launay Conception Graphique www.ateliermaupoux.com

Impression Atelier IMS

Crédit photographique EDF-GDF Courrier des lecteurs UMS 011 Inserm/UVSQ 3 bis passage de la Fontaine 94800 Villejuif

ISSN : 1771 - 3307 www.gazel.inserm.fr