

## **SUIVI DES CANCERS DE LA THYROÏDE DANS LA RÉGION DE TCHERNOBYL ET RÔLE DES FACTEURS GÉNÉTIQUES MODIFICATEURS**

**Fabienne LESUEUR<sup>1</sup>, Francesca DAMIOLA<sup>2</sup>, Christine LONJOU<sup>1</sup>, Monika MOISSONNIER<sup>3</sup>, Geoffroy DURAND<sup>4</sup>, Vanessa TENET<sup>5</sup>, Irina MALAKHOVA<sup>6</sup>, Vladimir MASYAKIN<sup>7</sup>, Florence LE CALVEZ-KELM<sup>4</sup>, Graham BYRNES<sup>8</sup>, Elisabeth CARDIS<sup>9</sup>, Ausrele KESMINIENE<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Inserm, U900, Institut Curie, PSL University, Mines ParisTech,  
26 rue d'Ulm – 75248 Paris cedex 05

[fabienne.lesueur@curie.fr](mailto:fabienne.lesueur@curie.fr)

<sup>2</sup>Biopathologie, Centre Léon Bérard, Lyon, France.

<sup>3</sup>Environment and Radiation, International Agency for Research on Cancer (IARC),  
69372 Lyon, France.

<sup>4</sup>Genetic Cancer Susceptibility, IARC, 69372 Lyon, France.

<sup>5</sup>Infections and Cancer Epidemiology, IARC, 69372 Lyon, France.

<sup>6</sup>Republican Scientific and Practical Center for Medical Technologies, Informatisation,  
Administration and Management of Health (RSPC MT), 220013 Minsk, Belarus.

<sup>7</sup>Republican Research Center of Radiation Medicine & Human Ecology, 246040  
Gomel, Belarus.

<sup>8</sup>Biostatistics, IARC, 69372 Lyon, France.

<sup>9</sup>Centre for Research in Environmental Epidemiology (CREAL), IMIM (Hospital del  
Mar Research Institute), CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), 08003  
Barcelona, Spain.

*Contexte.* Le carcinome papillaire de la thyroïde (CPT) est la forme la plus fréquente de cancer thyroïdien et représente jusqu'à 80% des cancers affectant cet organe. Son incidence, standardisée pour l'âge par rapport à la population mondiale, est de l'ordre de 0,5 à 5 pour 100.000 personnes avec un ratio femmes/hommes d'environ 1,5. On suppose depuis longtemps que des facteurs environnementaux et génétiques agissent sur le risque de développer un CPT. Les études épidémiologiques ont montré que le risque familial de cancer de la thyroïde est particulièrement élevé (RF=8,6), en comparaison à d'autres cancers [1]. Cependant, les formes héréditaires de CPT ne représenteraient que 3 à 10% de l'ensemble des tumeurs thyroïdiennes [2]. Par ailleurs, les rayonnements ionisants constituent un carcinogène connu de la thyroïde et induisent plus spécifiquement des CPTs [3]. Les cancers radio-induits se développent plusieurs années après l'exposition accidentelle à des sources nucléaires, avec une période de latence variable d'un individu à l'autre. On sait également que les enfants et les adolescents sont beaucoup plus sensibles à l'effet cancérigène de ce type d'irradiation que les adultes [4]. En avril 1986, l'accident du réacteur nucléaire de Tchernobyl a causé une contamination radioactive à l'iode <sup>131</sup>I dans les territoires de Biélorussie, de Russie et d'Ukraine. Dans ces régions, plusieurs centaines d'enfants exposés aux rayonnements ont développé une tumeur de la thyroïde dans les années qui ont suivi l'accident [5]. Trente ans après la catastrophe, il y a toujours peu de données sur la variabilité de la susceptibilité individuelle aux effets d'une exposition à l'iode <sup>131</sup>I dans la population.

**Objectifs.** En 1999, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a mis en place une étude de population sur le cancer de la thyroïde en Biélorussie et dans la Fédération de Russie afin d'évaluer le risque de cancer après l'exposition à l'iode radioactif au cours de l'enfance. L'étude vise à enquêter sur les facteurs environnementaux et les facteurs de l'hôte qui peuvent modifier ce risque. En particulier, nous avons émis l'hypothèse que des polymorphismes génétiques ou « SNPs » (*Single-Nucleotide Polymorphisms*) pourraient influencer le développement des cancers induits par une exposition aux rayonnements ionisants et expliquer la variabilité de la susceptibilité individuelle à ce type d'exposition. Les sujets jeunes étant plus à risque de développer ce type de tumeur, nous nous sommes intéressés en premier lieu aux SNPs situés dans les gènes impliqués dans la croissance des cellules de la thyroïde (thyrocytes) et dans le métabolisme de l'iode, ainsi qu'aux SNPs dans les gènes qui participent à la réparation des dommages de l'ADN.

**Sujets, matériel et méthodes.** L'étude épidémiologique a porté sur 1576 sujets (276 cas et 1300 témoins appariés aux cas selon l'âge) ayant été exposés pendant l'enfance aux rayonnements ionisants consécutifs à l'accident de Tchernobyl. L'analyse des facteurs génétiques a été réalisée sur un sous-groupe de cette population pour lequel des échantillons sanguins ont été prélevés (83 cas et 324 témoins).

L'information pour l'ensemble des participants a été recueillie à l'aide d'un questionnaire détaillé géré par un enquêteur au cours d'une entrevue personnelle. Au cours de l'entretien ont été pris en considération les facteurs sur le mode de vie du sujet au moment de l'accident et dans les jours et les deux premiers mois après l'accident, ainsi que la consommation de l'iode stable immédiatement après l'accident et au cours des années suivantes. D'autres questions sur les facteurs de risque de cancer de la thyroïde connus ou présumés ont également été incluses. Des informations sur l'histoire d'une maladie de la thyroïde (nodules, goitre, cancer) parmi les membres de la famille du premier ou second degré ont aussi été recueillies. Pour chaque sujet, les doses de radiation individuelle à la thyroïde ont été évaluées en tenant compte de la connaissance du lieu et des habitudes alimentaires. Les informations sur la contamination de l'environnement et les dates où les bovins étaient dans des pâturages et où résidait le sujet au cours de la période après l'accident jusqu'à l'entrevue ont également été considérées. La dose totale de rayonnements absorbée par la thyroïde a été estimée en additionnant les doses reçues des différents types de rayonnement [6] et a été prise en compte dans l'analyse génétique.

**Résultats.** L'étude épidémiologique a révélé une forte association dose-réponse entre le risque de cancer de la thyroïde et les radiations reçues durant l'enfance. Le risque associé à l'exposition à l'iode  $^{131}\text{I}$  est trois fois plus important dans les régions déficientes en iode ( $\text{RR}=3.2$  95%CI 0.1, 0.9). La déficience et la supplémentation en iode apparaissent comme jouant un rôle important sur le risque de développer un cancer de la thyroïde [6].

Par ailleurs l'analyse génétique a confirmé l'association entre le CPT et le SNP rs1867277 situé dans la région promotrice du gène *FOXO1* ( $\text{OR}=1.55$  95%CI 1.03, 2.34). Ce gène qui code le facteur de transcription TTF-2 exprimé spécifiquement dans les cellules thyroïdiennes et impliqué dans la différenciation de ces cellules a déjà été associé aux formes sporadiques et familiales de CPT dans d'autres populations. Nous avons également montré que des SNPs situés dans des gènes impliqués dans différents mécanismes de réparation des dommages de l'ADN, tels que le SNP rs1801516 (D1853N) dans le gène *ATM* impliqué dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN ( $\text{OR}=0.34$  95%CI 0.16, 0.73) et le SNP rs2296675 dans le gène *MGMT* codant une méthyltransférase ( $\text{OR}=2.54$  95%CI 1.50, 4.30). De plus, nous avons montré que les marqueurs génétiques étudiés et la dose de radiations agissent de façon indépendante mais selon un modèle multiplicatif sur le risque de CPT [7]. Ainsi les effets des rayonnements peuvent être plus importants pour les sujets prédisposés génétiquement.

*Conclusions et perspectives.* L'analyse des effets conjoints des variants génétiques, de la dose radioactive reçue et de l'âge de survenue du cancer de la thyroïde nous permettra de mieux appréhender les mécanismes biologiques impliqués dans l'apparition de ce type de tumeur. En pratique, cette étude pourrait permettre d'adapter la stratégie de surveillance médicale en cas d'accident nucléaire ; elle pourrait aboutir à des implications importantes dans le domaine de la prévention des tumeurs thyroïdiennes pouvant survenir des années après des accidents nucléaires, ou à la suite d'une exposition à d'autres types de rayonnements à faible dose tels que ceux émis lors de protocoles médicaux thérapeutiques ou de diagnostic. Du point de vue médical, les études génétiques permettront, par l'identification des marqueurs diagnostiques et des cibles thérapeutiques, de développer des médicaments issus de la pharmacogénétique et adaptés aux réponses individuelles. En outre, le diagnostic précoce pourrait être considérablement amélioré par ces recherches. En effet aujourd'hui les méthodes telles que l'échographie, l'IRM ou le CT-scan peuvent détecter des tumeurs de la thyroïde d'un diamètre inférieur à 2 mm dont seule une faible proportion connaîtra une évolution défavorable [8]. L'identification de marqueurs génétiques pourrait aider à prévenir le surdiagnostic des cancers de la thyroïde et à mettre en place un système de prévention efficace pour les personnes vulnérables.

## Références

1. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH: **Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands.** *Journal of the National Cancer Institute* 1994, **86**(21):1600-1608.
2. Kraimps JL, Bouin-Pineau MH, Amati P, Mothes D, Bonneau D, Marechaud R, Barbier J: **Familial papillary carcinoma of the thyroid.** *Surgery* 1997, **121**(6):715-718.
3. Shore RE: **Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer.** *Radiation research* 1992, **131**(1):98-111.
4. Balter M: **Children become the first victims of fallout.** *Science (New York, NY)* 1996, **272**(5260):357-360.
5. Kazakov VS, Demidchik EP, Astakhova LN: **Thyroid cancer after Chernobyl.** *Nature* 1992, **359**(6390):21.
6. Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, Malakhova I, Shibata Y, Khrouch V, Drozdovitch V, Maceika E, Zvonova I, Vlassov O *et al*: **Risk of thyroid cancer after exposure to 131I in childhood.** *Journal of the National Cancer Institute* 2005, **97**(10):724-732.
7. Damiola F, Byrnes G, Moissonnier M, Pertesi M, Deltour I, Fillon A, Le Calvez-Kelm F, Tenet V, McKay-Chopin S, McKay JD *et al*: **Contribution of ATM and FOXE1 (TTF2) to risk of papillary thyroid carcinoma in Belarusian children exposed to radiation.** *International journal of cancer* 2014, **134**(7):1659-1668.
8. Vaccarella S, Dal Maso L, Laversanne M, Bray F, Plummer M, Franceschi S: **The Impact of Diagnostic Changes on the Rise in Thyroid Cancer Incidence: A Population-Based Study in Selected High-Resource Countries.** *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2015, **25**(10):1127-1136.