

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **30 septembre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Bérénice CHAVANEL**

Titre de la thèse : Evaluation expérimentale des effets mutagènes induits par l'éthanol et l'acétaldéhyde contribuant à la carcinogenèse de la cavité orale

Résumé



La consommation d'alcool est un facteur majeur de risque de cancer pour moins neuf types de cancer différents, dont ceux de la cavité buccale, du pharynx, du larynx, de l'œsophage, du foie, du sein, de l'estomac, du pancréas et du côlon-rectum. Collectivement, ces cancers ont contribué à environ 4,1 % de tous les nouveaux cas de cancer dans le monde en 2020. Malgré les preuves épidémiologiques solides de la relation entre la consommation d'alcool et le risque de cancer, les mécanismes précis de la cancérogénicité de l'éthanol restent inexpliqués, ce qui entrave notre capacité à élaborer des stratégies préventives efficaces et à relever efficacement les défis découlant de la consommation d'alcool globale mondiale. Le principal métabolite de l'éthanol, l'acétaldéhyde, jouerait un rôle crucial dans la cancérogenèse orale, cependant, les effets directs de l'éthanol et de l'acétaldéhyde sur l'ADN n'ont été que partiellement étudiés. Cette étude vise à caractériser expérimentalement les effets mutagènes de l'éthanol et de l'acétaldéhyde en utilisant des modèles de rongeurs in vivo et des systèmes d'exposition cellulaire in vitro, associés à des techniques avancées de séquençage génomique. Des signatures mutationnelles ont été analysées dans une collection unique d'échantillons de tumeurs provenant de rats exposés chroniquement à l'éthanol ou à l'acétaldéhyde. Une formation précoce de la signature mutationnelle SBS17, spécifique à l'exposition, a été observée dans les tumeurs de la tête et du cou impliquant la joue et la glande de Zymbal, une glande auditive de rongeur considérée comme un site direct d'exposition à l'éthanol. Nous proposons une relation potentielle entre la consommation d'alcool et la formation de SBS17, bien qu'elle se produise probablement de manière indirecte, impliquant l'augmentation du stress oxydatif induit par les voies métaboliques de l'éthanol et d'autres inductions indirectes de stress liées à l'exposition à l'éthanol et l'acétaldéhyde. Nous supposons que la formation de SBS17 est probablement dérivée de processus endogènes, potentiellement exacerbés chez les rongeurs en raison de l'affaiblissement de leurs mécanismes de réparation de l'ADN par rapport aux humains et renforcés dans des conditions de stress telles que l'exposition à l'éthanol ou l'acétaldéhyde lorsque

l'alcool est consommé. Parallèlement, une approche innovante de séquençage du génome à correction d'erreurs a été utilisée pour étudier les motifs mutationnels sur des kératinocytes oraux exposés à l'acétaldéhyde. Malgré un nombre de mutations globalement faible, nous avons systématiquement observé une augmentation, du nombre total de mutations simple base, double base et indel, liée à l'exposition, ainsi qu'un enrichissement de la signature DBS4. La relation entre ces modèles de mutation liés à l'exposition et les adduits à l'ADN induits par l'acétaldéhyde a été également étudiée par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS), en utilisant les mêmes systèmes cellulaires. Nos résultats suggèrent que le rôle de l'éthanol et de l'acétaldéhyde dans le développement du cancer peut impliquer une interaction complexe de mécanismes génotoxiques et non génotoxiques, dont les effets mutagènes peuvent ne pas être les seuls ou même les principaux acteurs de leur pouvoir cancérigènes. Nous supposons que les conséquences de l'exposition à l'éthanol et l'acétaldéhyde résultant de la consommation d'alcool sont probablement multiples, conduisant à une combinaison d'effets délétères, impliquant des conséquences plus larges que les seules mutations de l'ADN. À notre connaissance, cette étude fournit pour la première fois des informations mécanistiques sur les effets mutagènes spécifiques de l'éthanol et de l'acétaldéhyde à l'échelle du génome, offrant ainsi une base potentielle pour de nouvelles stratégies de détection et de prévention des cancers de la cavité orale liés à la consommation d'alcool.

Mots-clés : signature mutationnelle, cancer, ethanol, acetaldehyde, cavité orale, mutagénicité