



Risque de cancer du sein et estrogènes : actualités Xéno-estrogènes et cancer du sein

Xeno-estrogens and breast cancer

Mots-clés : Cancer mammaire - Pesticides - Dioxines - Récepteur - Estradiol.

Keywords: *Mammary cancer - Pesticides - Dioxins - Receptor - Estradiol.*

R. Barouki*

Au cours de ces dernières années, de nombreuses études ont montré que des composés chimiques dont certains sont des médicaments ou des polluants de l'environnement, mais aussi des composés naturels présents dans les plantes, avaient la capacité de mimer les effets des hormones stéroïdes, principalement les estrogènes. Ces composés furent nommés xéno-estrogènes. Étant donnés les effets connus de ces hormones, en particulier sur le système reproducteur et la prolifération cellulaire, l'attention des chercheurs a été focalisée sur les conséquences possibles de l'accumulation de ces composés sur la physiologie hormonale et sur les pathologies hormonodépendantes.

Certaines études épidémiologiques ont montré une diminution de la fonction reproductrice mâle et une augmentation du nombre de cancers du testicule et du sein au cours des dernières décennies [1]. La coïncidence de ces évolutions et de la découverte des effets xéno-estrogéniques des polluants a poussé plusieurs chercheurs à émettre l'hypothèse d'une relation de cause à effet. D'autres chercheurs, dont B. Ames [2], critiquent vivement cette hypothèse et accordent peu de crédit aux conséquences toxicologiques de la pollution par des composés à activité xénohormonale. Ces auteurs relèvent l'absence de corrélation entre les concentrations pour lesquelles un effet xénohormonal est observé et celles qui sont effectivement détectées *in vivo*. Cette controverse n'est toujours pas totalement éclaircie.

* INSERM UMR-S 747, Université René-Descartes, Paris.

Les xéno-estrogènes

Divers mécanismes ont été proposés pour expliquer les effets des polluants sur la reproduction et la carcinogenèse. Le mode d'action le plus fréquemment proposé est l'activité xéno-estrogénique, à savoir les capacités de ces composés de mimer les effets de l'estradiol. Nous discuterons aussi d'autres mécanismes possibles.

La découverte des effets indésirables du traitement par le DES (diéthylstilbestrol) constitue la première mise en cause d'un xénobiotique pour ses effets de type hormonal, en l'occurrence estrogénique. Ce composé, utilisé il y a quelques dizaines d'années pour prévenir les risques d'avortement, s'est révélé toxique pour le fœtus, puisqu'il induisait l'apparition de cancers génitaux et de malformations génitales chez les filles des mères ayant reçu ce traitement.

Le mécanisme principal (mais pas unique) d'un effet xéno-estrogénique est l'activation du récepteur de l'estradiol. Le récepteur des estrogènes (RE) appartient à la famille des récepteurs nucléaires ; son ligand naturel est le 17- β estradiol. Quand l'hormone interagit avec son récepteur spécifique, ce dernier change de conformation, se libère des protéines chaperonnes, puis se dimérise. Le complexe hormone-récepteur dimérique se lie à une séquence d'ADN spécifique appelée "ERE" (Élément de réponse à l'estradiol), localisée dans un promoteur cible. Les pesticides organochlorés (endosulfan, toxaphène, o,p'DDT, dieldrine...) interagissent directement avec le RE, et déplacent le 17- β estradiol de son récepteur. Le complexe pesticide-RE peut donc transactiver des promoteurs contenant des EREs, et donc activer de façon illégitime des gènes sensibles à l'estradiol. Ces effets sont souvent observés à forte concentration et sont habituellement partiels. Par ailleurs, certains pesticides ont aussi un effet antagoniste.

Une nouvelle étape dans la compréhension des effets de l'estradiol a été franchie avec le clonage d'un deuxième récepteur à l'estradiol, le RE β [3]. Ce récepteur est homologue au récepteur RE α , mais sa répartition tissulaire est différente. Il a été montré que certains "anti-estrogènes" ont des effets agonistes ou antagonistes suivant qu'ils interagissent avec RE α ou RE β . Ainsi, l'interaction des xénohormones avec l'un ou l'autre de ces récepteurs pourrait avoir des effets très divers sur les organes suivant la distribution de ces deux récepteurs.

D'autres mécanismes d'activité xénohormonale ont été rapportés. Des polluants de l'environnement sont susceptibles d'induire l'aromatase et de modifier le métabolisme de l'estradiol. En effet, de nombreux pesticides organochlorés induisent de manière différentielle certains cytochromes P450, enzymes impliquées dans le métabolisme de l'estradiol. Or, certains métabolites de cette hormone ont une activité génotoxique reconnue qui pourrait jouer un rôle dans la cancérisation mammaire. Nous avons montré, il y a quelques années, que la combinaison de pesticides et de dioxine modifiait le profil des cytochromes P450 dans les cellules mammaires et pourrait favoriser l'apparition de métabolites génotoxiques [4, 5].

Certains composés comme le o,p' DDT, son métabolite le p,p' DDE ou la vinclozoline ont un effet antiandrogénique [6]. Ils se lient au récepteur des androgènes et bloquent sa fonction de manière similaire à celle d'un antagoniste comme l'acétate de cyprotérone. L'exposition à ces composés durant la puberté ou l'âge adulte pourrait entraîner des perturbations dans l'apparition du caractère sexuel mâle.

Le rôle de la dioxine est un peu particulier. Elle exerce l'essentiel de ses effets par l'intermédiaire d'un récepteur propre appelé AhR. Or, ce récepteur interagit avec le récepteur de l'estradiol et pourrait soit l'activer soit l'inhiber selon les modèles expérimentaux [7]. Cela explique la confusion sur le statut anti- ou pro-estrogénique de la dioxine et pourrait aussi rendre compte de résultats contradictoires concernant le tabac qui contient de nombreux composés de type dioxine.

Incidence sur le cancer du sein

Les lignées de tumeurs mammaires MCF-7 et T47D, sensibles à l'estradiol, prolifèrent en présence de ces pesticides. Cela pourrait avoir une incidence importante sur les cancers mammaires et utérins dont certains sont hormonodépendants. Cependant, une étude menée par Hunter et al. n'a pas montré de corrélation entre une exposition prolongée au DDT et une augmentation de l'incidence des cancers du sein [8]. Cette étude est controversée car d'autres auteurs ont suggéré que les composés organochlorés puissent être présents à faibles doses dans le sang, mais sont 250 à 1 000 fois plus concentrés au niveau du tissu adipeux du sein. Ces composés peuvent être relargués du tissu adipeux causant ainsi de fortes concentrations locales qui entraînent une activité biologique importante. D'autre part, le régime alimentaire peut influencer sur le risque de cancer du sein causé par les pesticides. En effet, l'ingestion d'aliments contenant des isoflavonoïdes (graines de soja) ou de la curcumine (épices) a un effet inhibiteur sur l'activité estrogénique des pesticides [9]. Ainsi, des femmes exposées à de fortes doses de DDT peuvent présenter des risques différents de cancers du sein en fonction de leurs habitudes alimentaires.

Une revue récente résume l'état des connaissances sur l'effet de l'environnement sur le cancer du sein [10]. Cette revue montre que, pour l'essentiel, la relation entre l'exposition à des composés xéno-estrogéniques et l'apparition d'un cancer du sein n'est pas fermement établie. De nombreuses études ont été réalisées et la plupart ne montrent pas de corrélation évidente.

Discussion

Malgré la quantité de données biologiques suggérant un rôle possible des polluants xéno-estrogéniques dans le cancer mammaire, les études épidémiologiques ne vont pas dans ce sens. Il est possible que les concentrations de ces composés chez la femme ne soient pas suffisantes pour déclencher un effet hormonal. Par ailleurs, le dosage de ces

composés se fait des dizaines d'années après la manifestation de leurs effets toxiques. Bien qu'ils soient très stables dans l'organisme, leur taux au moment du dosage est sans doute un mauvais reflet de leurs concentrations 20 ou 30 ans plus tôt. Par ailleurs, beaucoup de ces composés présentent un effet anti- ou pro-estrogénique selon les modalités expérimentales. Leur effet final serait la résultante de mécanismes contradictoires. Le cas de la dioxine est à ce titre éloquent. Il ne faut pas oublier que ces composés toxiques pourraient avoir des mécanismes d'action multiples qui ne sont pas nécessairement en rapport avec leurs effets xénohormonaux, et à nouveau, l'effet final résulterait de la combinaison de l'ensemble de ces mécanismes. Enfin, il existe de nombreux facteurs confondants, comme la contamination par d'autres polluants ; par exemple, il est apparu récemment que des métaux lourds comme le cadmium avaient un effet xéno-estrogénique [11]. Les effets des polluants pourraient être modifiés par l'alimentation, la consommation d'alcool, la prise de médicaments, la perturbation du cycle nyctéméral et le profil génétique de l'individu. Ainsi, malgré de fortes suspicions sur le rôle de l'environnement dans le cancer mammaire, il est difficile à ce jour de donner une conclusion simple à ce sujet.

Références bibliographiques

- [1] Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years [see comments]. *N Engl J Med* 1995;332:81-5.
- [2] Ames BN, Gold LS. Environmental pollution, pesticides, and the prevention of cancer: misconceptions [published erratum appears in *FASEB J* 1997;11(14):1330]. *Faseb J* 1997;11:1041-52.
- [3] Tremblay GB, Tremblay A, Copeland NG et al. Cloning, chromosomal localization, and functional analysis of the murine estrogen receptor beta. *Mol Endocrinol* 1997;11:353-65.
- [4] Coumoul X, Diry M, Robillot C, Barouki R. Differential regulation of CYP1A1 and CYP1B1 by a combination of dioxin and pesticides in the breast tumor cells MCF-7. *Cancer Res* 2001;61:3942-8.
- [5] Coumoul X, Barouki R. Estrogen metabolites as genotoxic agents. *Med Sci (Paris)* 2002;18:86-90.
- [6] Kelce WR, Wilson EM. Environmental antiandrogens: developmental effects, molecular mechanisms, and clinical implications. *J Mol Med* 1997;75:198-207.
- [7] Wormke M, Störner M, Saville B et al. The arylhydrocarbon receptor mediates degradation of the estrogen receptor through activation of the proteasomes. *Mol Cell Biol* 2003;23:1843-55.
- [8] Hunter DJ, Hankinson SE, Laden F et al. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer [see comments]. *N Engl J Med* 1997;337:1253-8.
- [9] Verma SP, Goldin BR, Lin PS. The inhibition of the estrogenic effects of pesticides and environmental chemicals by curcumin and isoflavonoids. *Environ Health Perspect* 1998;106:807-12.
- [10] Coyle YM. The effect of environment on breast cancer risk. *Breast cancer research and treatment*. 2004;84:273-88
- [11] Johnson MD, Kenney N, Stoica A et al. Cadmium mimics the in vivo effects of estrogen in the uterus and mammary gland. *Nature Medicine* 2003;9:1081-4.