

Peut-on modifier le risque hormonal ? Œstrogènes environnementaux et cancer du sein : existe-t-il un lien ?

Environmental estrogens and breast cancer: is there a link?

Mots-clés : Cancer du sein – Épidémiologie – Facteurs de risque – Environnement – Xénoœstrogènes.

Keywords: *Breast cancer – Epidemiology – Risk factors – Environment – Xenoestrogens.*

P. Guénel*

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers de la femme, avec près de 50 000 nouveaux cas en France en 2005 [1]. L'incidence de ce cancer a augmenté régulièrement au cours des dernières décennies [1, 2], bien que l'on note une diminution récente dans certains pays [3]. Le développement des pratiques de dépistage ne peut expliquer à lui seul cette augmentation de l'incidence de cancer du sein [4]. De même, les facteurs génétiques et les autres facteurs de risque connus, principalement liés à la vie hormonale et reproductive (âge précoce aux premières règles, parité, âge tardif à la première grossesse...), la prise de contraceptifs oraux ou les traitements hormonaux substitutifs, qui entraînent globalement une exposition accrue aux œstrogènes, ne permettent pas de rendre compte de l'ensemble des cas diagnostiqués [5]. Ces éléments suggèrent que d'autres facteurs ont un rôle à jouer dans l'étiologie des cancers du sein [6]. Il s'agit notamment d'expositions environnementales, qui pourraient jouer un rôle isolément ou interagir avec les facteurs hormonaux ou génétiques.

Les facteurs de risque environnementaux dans les cancers du sein ont été relativement peu explorés. De nombreux solvants, pesticides, produits de combustion ou teintures sont des cancérigènes mammaires reconnus chez l'animal [7], mais leur rôle n'est pas démontré dans les cancers du sein chez la femme. Nous discuterons ici

* Inserm U754 et université Paris XI, Villejuif.

plus particulièrement des études portant sur les composés chimiques suspectés de jouer un rôle dans le cancer du sein du fait de leurs propriétés œstrogéno-mimétiques, c'est-à-dire de leur capacité à reproduire ou à altérer l'activité des œstrogènes d'origine endogène. Des expérimentations *in vitro* ont en effet permis d'identifier de nombreux œstrogènes environnementaux ou xœstrogènes [8] (*tableau*). Il s'agit notamment de pesticides organochlorés comme le DDT, d'organochlorés non pesticides comme les dioxines et les PCB, de plastifiants (phtalates) ou de composés retrouvés dans les détergents, les peintures et les plastiques (alkylphénols). Ces substances sont présentes dans l'environnement général, professionnel ou domestique. Malgré l'interdiction d'utilisation de certains composés comme le DDT ou les PCB depuis de nombreuses années, ceux-ci sont toujours présents dans l'environnement et dans les tissus biologiques, notamment dans les tissus graisseux, qui constituent leur principal lieu de stockage du fait de leur longue demie-vie et de leur présence dans la chaîne alimentaire.

TABLEAU. Liste des principaux composés perturbateurs de la fonction endocrinienne (d'après [21]).

COMPOSÉS	UTILISATION
Pesticides	
Atrazine	Herbicide
Chlordane	Insecticide, acaricide
Chlorpyrifos	Insecticide, acaricide
Cyperméthrine	Insecticide
Acide 2,4-dichlorophénoxyacétique	Herbicide
DDT et produits associés	Insecticide
Dieldrine, aldrine, endrine	Insecticide
Lindane	Insecticide
Malathion	Insecticide
Méthoxychlore	Insecticide
Pentachlorophénol	Insecticide antitermites, traitement du bois
Perméthrine, sumithrine	Insecticide
Toxaphène	Insecticide
Tributyle	Biocide, raticide
Vinclozoline	Fongicide

.../...

Organochlorés persistants non pesticides	
Polychlorobiphényles (PCB)	Transformateurs électriques et autres équipements électriques, papier de photocopie, etc.
Dioxines et furanes	Produits d'incinération, fabrication de pâte à papier, production de composés aromatiques polychlorés, impureté dans certains herbicides
Biphényles polybromés (PBB)	Retardateurs de flamme
Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)	Polluant industriel, gaz d'échappement, produits de combustion, tabac, alimentation...
Phénols et alkylphénols	
Bisphénol A	Polycarbonate et polyester-styrène
4-tert-Butylphénol	Production de laques et vernis, résines, antioxydant
Nonylphénol polyéthoxylate, 4-nonylphénol, 4-octylphénol	Surfactant, détergent, agent antimousse, certains pesticides, antioxydant dans certains plastiques
<i>o</i> -Phénylphénol	Fongicide désinfectant, industrie du caoutchouc
Phtalates	
Bis (2-éthylhexyl) phtalate, butyl benzyl phtalate (BBP)	Plastifiants usuels des polymères de chlorure de vinyle (PVC)
Di- <i>n</i> -butyl phtalate, diéthyl phtalate	Produits de beauté, vernis à ongle, parfum, laques, plastiques, encres, adhésifs, autres...
Parabènes	
Butyl, éthyl, méthyl, propylparabène	Antifongique pharmaceutique, conservateur alimentaire, crèmes, lotions, autres cosmétiques
Autres composés organiques	
Acide amsonique	Production de teintures, agent de blanchissement, optique, produits fluorescents
Styrène	Production de plastique, de caoutchouc synthétique, résines
Acétate de vinyle	Production d'un grand nombre de polymères, adhésifs, peintures, emballages
Métaux	
Cadmium, plomb	Batteries, stabilisant des plastiques, pigments
Mercure	Thermomètres, produits dentaires, produits pharmaceutiques

Contexte scientifique

Si les effets de certains xœnoœstrogènes sur la reproduction de certaines espèces animales ont été bien établis, leurs effets cancérogènes sur l'espèce humaine sont controversés. L'étude du lien entre expositions environnementales et cancer dans les populations humaines est complexe du fait des difficultés à mesurer les expositions d'intérêt : elles sont en effet multiples, peuvent interagir et ont pu survenir de nombreuses années avant le diagnostic. Les études épidémiologiques sont cependant indispensables pour établir l'existence d'une relation entre une exposition et une pathologie, les données de l'expérimentation animale n'étant pas directement extrapolables à l'espèce humaine. Cependant, les études réalisées chez la femme ne sont pas toujours concordantes et l'interprétation des résultats est souvent difficile, comme nous le montrons à propos de quelques exemples.

La période de la vie au cours de laquelle survient l'exposition constitue l'une des clés de l'étude du rôle des xœnoœstrogènes dans le cancer du sein. Les modèles de cancérogenèse prédisent en effet l'existence de périodes de vulnérabilité des cellules mammaires aux hormones et aux toxiques environnementaux, allant de la période prénatale à la puberté et jusqu'à la première grossesse à terme [9]. Ces phases de vulnérabilité accrue sont liées aux périodes de maturation des cellules mammaires, dont la différenciation complète ne survient qu'à l'issue de la première grossesse. La période de survenue des expositions apparaît donc comme un élément essentiel à prendre en compte dans les études épidémiologiques. Or, cet aspect n'a pas été pris pleinement en considération dans la plupart des études effectuées jusque-là.

Synthèse de l'état des connaissances pour les principaux xœnoœstrogènes

Composés organochlorés persistants : DDT/DDE et polychlorobiphényles (PCB)

L'insecticide DDT et son métabolite le DDE ainsi que les PCB sont les composés organochlorés le plus souvent étudiés à partir de dosages dans le sang ou dans les graisses. Leur utilisation est interdite dans les pays occidentaux depuis les années 1970, mais ils sont persistants dans l'environnement et dans les tissus biologiques. L'alimentation constitue la voie d'exposition principale, mais les expositions d'origine professionnelle ont pu être importantes dans certaines branches d'activité (fabrication ou épandage de pesticides, par exemple) [10].

DDT/DDE

Le DDT a été le premier pesticide utilisé à grande échelle, tout d'abord pour l'éradication de la malaria, puis comme insecticide en agriculture. Si des risques accrus de cancer du sein ont été rapportés chez les femmes dont les niveaux sanguins sont les

plus élevés [11], la plupart des études épidémiologiques ne rapportent aucune association significative entre niveaux de DDT ou de DDE et cancer du sein. Ce résultat est confirmé par des méta-analyses [12].

Toutefois, ces résultats ne permettent pas de conclure définitivement à l'absence d'effet cancérigène : dans quasiment toutes les études, le DDT ou le DDE ont en effet été mesurés dans des échantillons biologiques prélevés de nombreuses années après l'interdiction de ces composés, alors que la plus grande partie du DDT stocké dans l'organisme avait été éliminé [13]. Par ailleurs, les dosages de DDT ou de DDE ont été pratiqués chez des femmes adultes, c'est-à-dire à distance des périodes clés de vulnérabilité des cellules mammaires aux cancérigènes. Une étude de cohorte américaine publiée récemment [14] tranche avec les études antérieures ; elle a été réalisée chez des femmes pour lesquelles un échantillon sanguin a été obtenu entre 1959 et 1967, c'est-à-dire lors de la période d'utilisation massive de l'insecticide. Parmi les femmes de moins de 14 ans lors de l'introduction du DDT en 1945, celles dont les niveaux de DDT étaient les plus élevés avaient un risque de cancer du sein augmenté d'un facteur 5 par rapport aux femmes ayant l'exposition la plus faible. Cette étude montre l'importance de disposer d'indicateurs d'exposition pertinents par rapport aux périodes critiques de développement de la glande mammaire, et permet de relancer le débat sur les effets du DDT et des autres organochlorés dans le cancer du sein.

PCB

Les PCB représentent une famille de composés dont on dénombre plus de 200 congénères ayant des propriétés chimiques différentes. On les retrouve le plus souvent sous forme de mélanges, ce qui complique l'étude de chaque congénère pris individuellement. Globalement, les données épidémiologiques ne confirment pas l'hypothèse d'une association entre exposition environnementale aux PCB et risque de cancer du sein, même s'il persiste certaines incertitudes pour certains congénères pris individuellement [15]. Certains sous-groupes pourraient également présenter une susceptibilité accrue aux effets cancérigènes des PCB du fait de caractéristiques génétiques particulières. Plusieurs études ont ainsi mis en évidence un risque augmenté de cancer du sein en lien avec des taux élevés de PCB totaux chez les femmes présentant un polymorphisme génétique sur le gène CYP1A1, codant pour des enzymes intervenant dans le métabolisme de ces composés [16-19]. Ces résultats très intéressants doivent être confirmés par des études complémentaires.

Dioxines

Les dioxines (PCDD et PCDF) sont des résidus formés en présence de chlore à haute température ou lors de combustions incomplètes. Les principales sources de dioxine dans l'environnement sont les incinérateurs de déchets ménagers, l'industrie chimique et la combustion des carburants. La principale dioxine (2,3,7,8-TCDD) est classée par le Centre international de recherche contre le cancer comme cancérigène

reconnu. Il existe très peu d'études épidémiologiques portant sur les dioxines en rapport avec le cancer du sein, la plupart ne portant que sur un petit nombre de sujets. La cohorte des femmes de Seveso en Italie, où des expositions aux dioxines sont survenues lors de l'explosion d'une usine chimique, constitue l'une des principales sources d'information. Les taux de dioxines mesurés dans les prélèvements sanguins pratiqués au moment de l'explosion ont été corrélés au risque de cancer du sein développé ultérieurement. Les résultats montrent qu'une augmentation de facteur 10 de la dioxine TCDD était associée avec un doublement du risque [20]. Du fait du très petit nombre d'études, le lien entre cancer du sein et exposition aux dioxines reste toutefois à établir.

Autres xénoœstrogènes

Les autres pesticides organochlorés ou les autres perturbateurs endocriniens utilisés dans l'industrie chimique pour la fabrication de plastiques, de cosmétiques, de produits de nettoyage ou de peintures (phthalates, bisphénol A, alkylphénols) [8, 10, 21] ont été peu ou pas étudiés en rapport avec le cancer du sein. Les données sont largement insuffisantes pour en tirer des conclusions. Récemment, certains indicateurs biologiques mesurant la charge totale en xénoœstrogènes ont été associés à un risque accru chez les femmes de poids faible [22].

Apport de l'étude CECILE

L'étude CECILE (Cancer du sein : étude en Côte-d'Or et en Ille-et-Vilaine sur l'environnement) est la première étude d'envergure menée en France sur les facteurs environnementaux des cancers du sein. Il s'agit d'une large étude épidémiologique cas-témoins menée dans les départements d'Ille-et-Vilaine et de Côte-d'Or. Tous les nouveaux cas de cancer diagnostiqués durant une période de 24 mois étaient éligibles. Le recrutement des cas a été pratiqué par l'intermédiaire des centres anticancéreux (centre Eugène-Marquis à Rennes, centre Georges-François-Leclerc à Dijon) et des autres centres de traitement d'importance dans les deux départements. Les témoins sont des femmes en bonne santé appariés sur l'âge aux cas de cancer et résidant dans les mêmes départements. Cette étude inclut plus de 1 200 cas de cancer du sein et plus de 1 200 témoins. Chacun des sujets a été interrogé par une enquêtrice spécialement formée à l'aide d'un questionnaire détaillé portant sur la vie reproductive, l'alimentation, les facteurs anthropométriques, le mode de vie, les résidences successives, les professions exercées, etc. Un prélèvement sanguin a été effectué afin de pratiquer des dosages de composés organochlorés (pesticides dont le DDT et plusieurs PCB). Des scores d'exposition aux dioxines pourront également être déterminés à partir de l'historique résidentiel des sujets en considérant les zones exposées aux rejets d'incinérateurs et en utilisant les informations obtenues sur le mode de consommation alimentaire. Les expositions professionnelles à certains composés seront également déterminées par expertise à partir des questionnaires portant sur les tâches de

travail. L'originalité de cette étude sera de prendre en compte la période de survenue des expositions aux composés d'intérêt durant la vie des femmes par rapport aux différentes phases clés du développement mammaire. Par exemple, les niveaux de DDT lors de la puberté pourront être évalués à partir des dosages pratiqués au moment du diagnostic sur la base de modèles pharmacocinétiques. Grâce à la banque ADN, cette étude permettra également de pratiquer des génotypages à grande échelle et d'étudier les interactions entre gènes et environnement. Le recrutement des sujets s'est achevé en avril 2008 ; les analyses sont en cours.

Conclusion

Les recherches sur le rôle des œstrogènes environnementaux ne permettent pas d'apporter à l'heure actuelle une réponse claire sur le rôle de ces composés dans l'apparition de tumeurs mammaires, mais plusieurs éléments semblent indiquer un lien possible. Le regain d'intérêt actuel pour les recherches dans ce domaine permettra de faire avancer les connaissances dans les années à venir. Le développement de méthodes permettant d'évaluer les expositions d'intérêt à différentes phases de la vie des sujets constitue vraisemblablement un défi majeur à relever. Les efforts à réaliser pourront être récompensés à terme, si l'on considère qu'une meilleure connaissance des expositions environnementales à l'origine du cancer du sein permettra de fournir un moyen de prévention efficace.

Références bibliographiques

- [1] Belot A, Grosclaude P, Bossard N et al. *Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005*. *Rev Epidemiol Santé Publ* 2008;56(3):159-75.
- [2] Remontet L, Buemi A, Velten M et al. *Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000*. Institut de veille sanitaire, 2003.
- [3] Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N et al. *The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States*. *N Engl J Med* 2007;356(16):1670-4.
- [4] Johnson A, Shekhdar J. *Breast cancer incidence: what do the figures mean?* *J Eval Clin Pract* 2005;11(1):27-31.
- [5] Madigan MP, Ziegler RG, Benichou J et al. *Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors*. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(22):1681-5.
- [6] Brody JG, Moysich KB, Humblet O et al. *Environmental pollutants and breast cancer: epidemiologic studies*. *Cancer* 2007;109(Suppl 12):2667-711.
- [7] Rudel RA, Attfield KR, Schifano JN et al. *Chemicals causing mammary gland tumors in animals signal new directions for epidemiology, chemicals testing, and risk assessment for breast cancer prevention*. *Cancer* 2007;109(Suppl 12):2635-66.
- [8] Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL et al. *The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants*. *Environ Health Perspect* 1995;103(Suppl 7):113-22.
- [9] Russo J, Hu YF, Silva ID et al. *Cancer risk related to mammary gland structure and development*. *Microsc Res Tech* 2001;52(2):204-23.

- [10] De Bruin LS, Josephy PD. *Perspectives on the chemical etiology of breast cancer. Environ Health Perspect* 2002;110(Suppl 1):119-28.
- [11] Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW et al. *Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst* 1993;85(8):648-52.
- [12] Lopez-Cervantes M, Torres-Sanchez L, Tobias A et al. *Dichlorodiphenyldichloroethane burden and breast cancer risk: a meta-analysis of the epidemiologic evidence. Environ Health Perspect* 2004;112(2):207-14.
- [13] Wolff MS, Britton JA, Teitelbaum SL et al. *Improving organochlorine biomarker models for cancer research. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(9):2224-36.
- [14] Cohn BA, Wolff MS, Cirillo PM et al. *DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. Environ Health Perspect* 2007;115(10):1406-14.
- [15] Negri E, Bosetti C, Fattore E et al. *Environmental exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and breast cancer: a systematic review of the epidemiological evidence. Eur J Cancer Prev* 2003;12(6):509-16.
- [16] Laden F, Ishibe N, Hankinson SE et al. *Polychlorinated biphenyls, cytochrome P450 1A1, and breast cancer risk in the Nurses' Health Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(12):1560-5.
- [17] Moysich KB, Shields PG, Freudenheim JL et al. *Polychlorinated biphenyls, cytochrome P4501A1 polymorphism and postmenopausal breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8(1):41-4.
- [18] Zhang Y, Wise JP, Holford TR et al. *Serum polychlorinated biphenyls, cytochrome P-450 1A1 polymorphisms and risk of breast cancer in Connecticut women. Am J Epidemiol* 2004;160(12):1177-83.
- [19] Li Y, Millikan RC, Bell DA et al. *Polychlorinated biphenyls, cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) polymorphisms and breast cancer risk among african american women and white women in North Carolina: a population-based case-control study. Breast Cancer Res* 2005;7(1):R12-R18.
- [20] Warner M, Eskenazi B, Mocarelli P et al. *Serum dioxin concentrations and breast cancer risk in the Seveso Women's Health Study. Environ Health Perspect* 2002;110(7):625-8.
- [21] Brody JG, Rudel RA. *Environmental pollutants and breast cancer. Environ Health Perspect* 2003;111(8):1007-19.
- [22] Ibarluzea JJ, Fernandez MF, Santa-Marina L et al. *Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. Cancer Causes Control* 2004;15(6):591-600.