

Cancer du sein et Environnement : Les preuves épidémiologiques

Une présentation du CIRC, il y a plus de 20 ans, portait sur des études menées auprès de populations asiatiques migrantes aux États-Unis. Après trois générations, la prévalence du cancer du sein chez les petites-filles atteignait le niveau constaté chez les Américaines natives. Cette observation remet en question l'origine purement génétique du cancer du sein et suggère une forte influence environnementale. Le changement de civilisation, d'environnement et d'alimentation semble ainsi avoir un impact significatif sur la prévalence de la maladie.

Les cancérologues se sont longtemps demandé si le cancer du sein était d'origine génétique ou environnementale. Seulement 5 à 10 % des cancers du sein sont liés à des mutations héréditaires. L'idée que l'augmentation des cas soit due au vieillissement de la population est également erronée. On observe en effet une hausse du cancer du sein chez les femmes plus jeunes et une diminution après 65 ans.

Parmi les facteurs environnementaux, l'accent est mis sur l'alcool, le tabac, l'obésité, la sédentarité, la nutrition, la pollution de l'air et la pollution chimique. Tous mettent en jeu des perturbateurs endocriniens.

Le tissu graisseux autour de la glande mammaire séquestre des perturbateurs endocriniens, favorisant la carcinogenèse. Les hormones, notamment les stéroïdes, agissent à très faible dose sur les récepteurs, ce qui explique pourquoi les perturbateurs endocriniens peuvent être toxiques même à des concentrations minimales.

Plusieurs substances comme le DDT, les PCB (bisphényles polychlorés), le bisphénol A et les détergents sont des perturbateurs endocriniens œstrogéno-mimétiques pouvant influencer le développement du cancer du sein. La problématique des mycotoxines dans les céréales, notamment la zéaralénone, préoccupe l'industrie agroalimentaire qui n'arrive pas à s'en débarrasser alors que c'est une substance œstrogéno-mimétique.

Les études épidémiologiques sur le lien entre perturbateurs endocriniens (DDT/DDE, PCB) et cancer du sein rencontrent des difficultés méthodologiques. Les principaux obstacles sont l'exposition universelle de la population et la prise en compte insuffisante d'autres facteurs de risque. Les toxicologues ont longtemps contesté l'effet des faibles doses de perturbateurs, en raison de leur faible affinité pour les récepteurs aux œstrogènes classiques. La compréhension des mécanismes moléculaires est cruciale pour établir un lien causal. Aujourd'hui, l'exposition aux perturbateurs endocriniens est acceptée comme ayant un lien probable avec le cancer du sein.

La sensibilité particulière de la glande mammaire aux perturbateurs endocriniens, notamment durant certaines périodes (vie fœtale, périnatalité, puberté et grossesse) doit être prise en compte. Par exemple, à la suite de l'explosion d'une usine classée Seveso en Italie ayant entraîné la formation d'un nuage de dioxine, seules les filles en période péri-pubertaire, ont connu une augmentation du risque de cancer du sein.

Une étude menée par Shawna Palmer du *National Cancer Institute* portait sur 4 800 femmes dont la mère avait été traitée par le distilbène (DES) un œstrogène de synthèse pendant la grossesse, comparées à 2 000 femmes témoins. Les résultats révèlent un risque de cancer du sein deux fois plus élevé après 40 ans et trois fois plus élevé après 50 ans. Ainsi, le cancer du sein pourrait se préparer dès la vie fœtale.

Une autre étude sur le DDT, utilisant des banques de sang congelé, révèle que les femmes dont la mère avait les taux les plus élevés de DDT pendant la grossesse ont quatre fois plus de risques de développer un cancer du sein.

Concernant les PCB (polychlorobiphényles), les taux pendant la grossesse sont prédictifs du risque de cancer du sein dans les 30 ans qui suivent. Pour certains congénères de PCB, le risque de cancer du sein est six fois plus élevé, tandis que d'autres congénères semblent avoir un effet protecteur dû à leurs propriétés anti-œstrogènes.

Une étude menée à Nice entre 2002 et 2005 portait sur 6 100 échantillons de sang de cordons ombilicaux, qui donnaient le reflet de l'exposition de la mère aux perturbateurs endocriniens pendant la grossesse. Les résultats, à la limite de la significativité statistique pour le

PCB 118 en 2000 sont récemment devenus significatifs avec 20 cas supplémentaires de cancer du sein. Plus le PCB 118 était élevé pendant la grossesse, plus la femme avait un risque de développer un cancer du sein.

Une étude menée à l'Ecole vétérinaire de Nantes sur les chiennes a montré une corrélation entre les niveaux élevés de PCB 118 et la malignité des tumeurs mammaires, renforçant les observations faites chez l'humain.

Une étude porte spécifiquement sur le polymorphisme d'un cytochrome hépatique, le cytochrome P450 1A1 qui intervient dans la détoxification des polluants lipophiles. Globalement, les individus avec un variant moins actif présentent un risque accru de cancer du sein, en présence de taux élevés de PCB. Cela signifie que si tout le monde est exposé, les susceptibilités génétiques varient.

Une étude française a suivi 900 000 femmes enseignantes depuis 1993. L'étude a examiné 194 cas de cancer du sein sur 15 ans, en se concentrant sur l'exposition aux perfluorés, un polluant éternel présent dans de nombreux produits du quotidien. Il a été remarqué qu'une exposition à des taux élevés occasionnait deux fois plus de cancer du sein.

Concernant l'effet cocktail des perturbateurs endocriniens, une étude en Andalousie a révélé que les femmes exposées à des niveaux élevés de 16 pesticides combinés avaient six fois plus de risques de développer un cancer du sein, suggérant une synergie entre ces substances.

Nous avons par ailleurs mené à Nice des travaux sur le cancer du testicule, utilisant des doses nanomolaires de perturbateurs endocriniens. Malgré un scepticisme initial, les recherches ont montré que ces faibles doses stimulaient la prolifération des cellules cancéreuses. Des doses correspondant à l'exposition réelle des enfants et des femmes enceintes au bisphénol A ont été utilisées. Les travaux ont démontré que le bisphénol n'agissait pas via le récepteur classique des œstrogènes, mais par un récepteur différent.

Une étude américaine démontre que l'ajout de bisphénol A à faible dose aux cellules cancéreuses du sein en culture entrave l'action des chimiothérapies. Le bisphénol A présent dans de nombreux dispositifs médicaux hospitaliers, freine donc potentiellement l'efficacité des traitements.

Le gène suppresseur de tumeur BRCA1 joue un rôle dans le développement du cancer du sein. Les recherches ont révélé que dans 50 % des cas de cancer du sein sans mutation BRCA1, « l'habillage » épigénétique du gène était perturbé. Des études sur des cellules cancéreuses mammaires ont démontré que certains polluants peuvent modifier l'expression du gène BRCA1, augmentant ainsi le risque de cancer du sein. Cette modification épigénétique peut se produire même sans mutation génétique.

Pour réduire l'exposition aux perturbateurs endocriniens, plusieurs pistes sont identifiées, dont les suivantes :

- Identifier des marqueurs d'exposition précoce ;
- Dépister les modifications épigénétiques chez les femmes à risque ;
- Réduire l'exposition aux polluants, notamment pendant la grossesse et l'allaitement ;
- Adapter les pratiques en chimiothérapie, en utilisant des matériaux sans bisphénol A.

Une étude française publiée dans *JAMA* a suivi 68 000 femmes pendant 16 ans. Elle a montré que celles consommant des aliments biologiques avaient 34 % de risque en moins de développer un cancer du sein post-ménopausique.

Une autre étude, parisienne, a établi un lien entre la présence de dioxine et de PCB dans les tumeurs et le risque de métastases, soulignant l'importance de limiter l'exposition aux perturbateurs endocriniens même après un diagnostic de cancer.

Plusieurs recommandations peuvent aider à réduire l'exposition aux perturbateurs endocriniens, incluant l'évitement du tabac, la limitation de l'alcool, la consommation d'aliments biologiques, la diminution des emballages ou les contenants alimentaires en plastique et le renouvellement de l'air intérieur.

