

Oestrogènes Environnementaux et Cancer du Sein

Pascal Guénel

Inserm U 754 – Villejuif

Épidémiologie Environnementale des Cancers

Facteurs de risque environnementaux dans les cancers du sein ?

- Cancer du sein = premier cancer chez la femme
 - ~ 50 000 nouveaux cas et
 - ~ 11 000 décès par an en France
- **Rôle étiologique possible des expositions environnementales :**
 - Taux d'incidence en augmentation (+2,1 % par an en France)
 - Non expliqué par le dépistage systématique
 - Variations géographiques importantes à travers le monde
 - Les femmes immigrées des pays à taux d'incidence bas acquièrent l'incidence du pays d'accueil
 - Seulement 25-50 % des cancers du sein expliqués par facteurs de risque connus

Expositions environnementales suspectées

1. Xénoestrogènes

Perturbateurs endocriniens

Composés chimiques interférant avec la production, le transport, le métabolisme des hormones stéroïdiennes ou avec leurs récepteurs

→ nombreuses molécules identifiées par des tests in vitro (Soto, 1995)

2. Cancérogènes mammaires chez l'animal

→ 216 composés chimiques identifiés (Rudel et al. 2007)

- Solvants chlorés
- Produits chimiques industriels
- ...

3. Facteurs physiques

- Radiations ionisantes (facteur reconnu)
- Champs électromagnétiques
- Dérèglement rythme circadien et travail de nuit
- ...

Principaux perturbateurs endocriniens (Brody 2003)

Pesticides

Atrazine
Chlordane
Chlorpyrifos
Cyperméthrine
2,4-Dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D)
DDT (et produits associés)
Dieldrin, aldrin, endrin
Lindane
Malathion
Methoxychlor
Pentachlorophenol
Permethrine, sumithrine
Toxaphène
Tributyl
Vinclozolin

herbicide
Insecticide, acaricide
Insecticide, acaricide
insecticide
herbicide
insecticide
insecticide
Insecticide
Insecticide
Insecticide
Insecticide anti-termite, traitement du bois
Insecticide
Insecticide
Biocide, raticide
Fongicide

Organochlorés persistants non pesticides

Polychlorobiphényles (PCB)
Dioxines et furanes
Biphényles polybromés (PBB)

transformateurs électriques et autres équipements électriques ; papier de photocopie, etc.
Produits d'incinération, fabrication pâte à papier, production composés aromatiques polychlorés, impureté dans certains herbicides
Retardateurs de flamme

Hydrocarbures polycycliques aromatiques

polluant industriel, gaz d'échappement, produits de combustion, tabac, alimentation etc.

Phénols et alkylphénols

Bisphénol A
4-*tert*-Butylphénol
Nonylphénol polyéthoxylate, 4-nonylphénol,
4-octylphénol
0-Phénylphénol

Polycarbonate et polyester – styrène
Production de laques et vernis, résines, antioxydant
Surfactant, détergent, agent anti-mousse, certains pesticides, antioxydant dans certains plastiques

Phtalates

bis(2-Ethylhexyl) phtalate, butyl benzyl phtalate
Di-*n*-butyl phthalate, diethyl phthalate

Fongicide désinfectant, industrie du caoutchouc

Plastifiants usuels des polymères de chlorure de vinyle (PVC)
Produits de beauté, vernis à ongle, parfum, laques, plastiques, encres, adhésifs, autres...

Parabènes

Butyl, ethyl, methyl, propyl parabène

Antifongique pharmaceutique, conservateur alimentaire, crèmes, lotions, autres cosmétiques

Autres composés organiques

Acide amsonique
Styrène
Acétate de vinyle

production de teintures, agent de blanchissement, optique, produits fluorescents
Production de plastique, de caoutchouc synthétiques, résines
Production d'un grand nombre de polymères, adhésifs, peintures, emballages

Métaux

Cadmium, plomb
Mercure

Batteries, stabilisant des plastiques, pigments
Thermomètres, produits dentaires, pharmaceutiques

Phytoestrogènes

Génistein, coumestrol, zearalenone

Soja, autres légumes

Périodes critiques de vulnérabilité de la glande m a m m a i r e

La différenciation des cellules m a m m a i r e s :

- Est incomplète à la naissance
- Se poursuit jusqu'à la première grossesse et la lactation

→ Vulnérabilité accrue aux cancérogènes
environnementaux à certaines périodes clés du
développement

- *In utero*
- A la puberté
- Avant la première grossesse

Les pesticides organochlorés persistants (P O P)

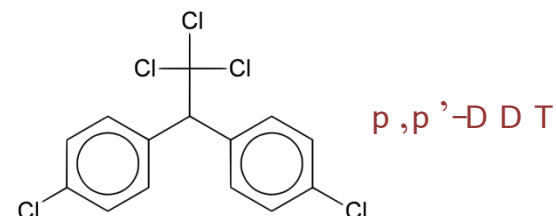
• Type : DDT (Dichlorodiphényltrichloroéthane)

- Insecticide utilisé dans les années 1940-50 pour éradiquer le typhus et la malaria
- Largement utilisé en agriculture après la seconde guerre mondiale
- Interdit dans la plupart des pays dans les années 1970-80 pour ses effets sur l'environnement

• DDE : principal métabolite du DDT

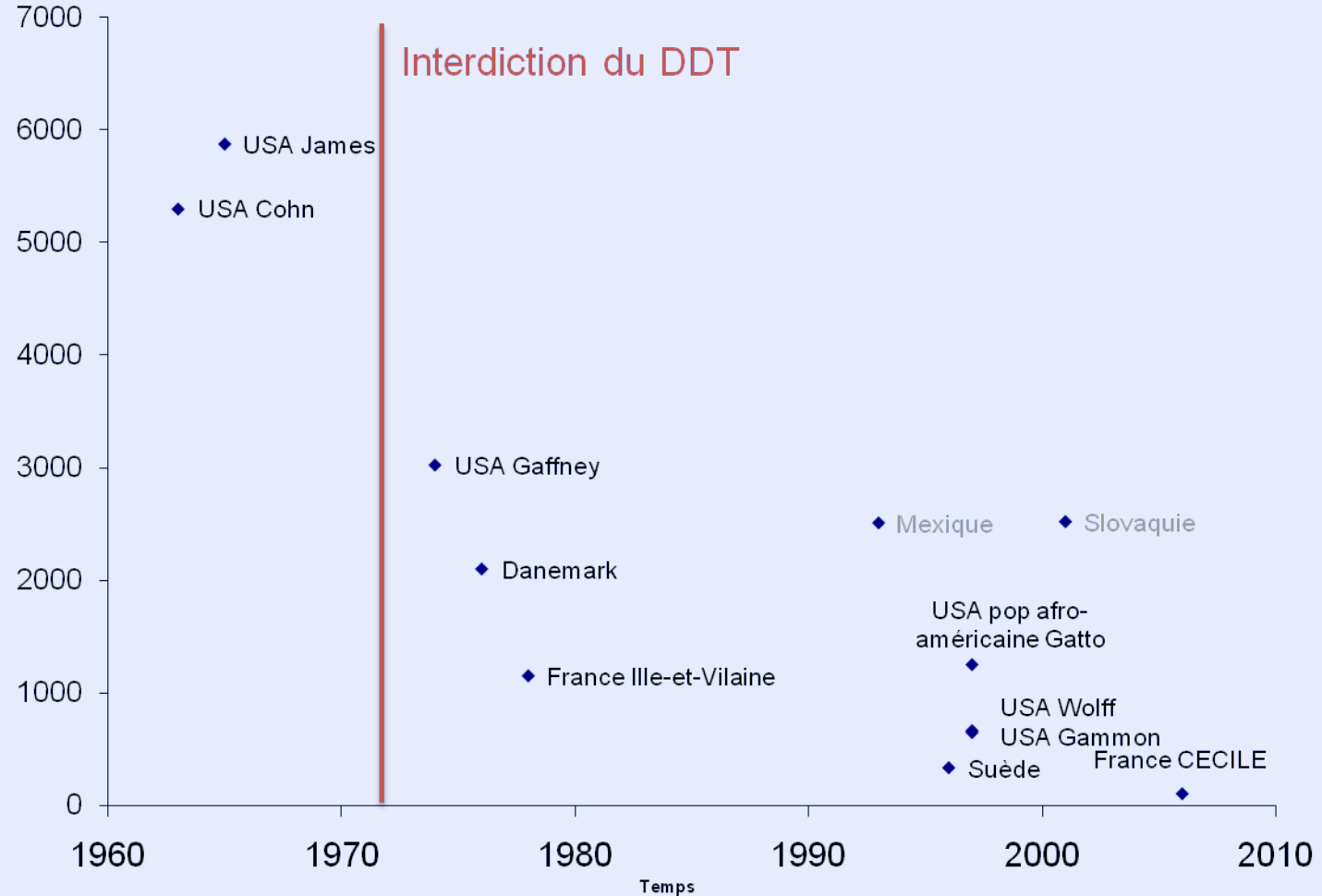
• Propriétés

- Perturbateur endocrinien
- Contaminant de la chaîne alimentaire
- Biopersistant



DDE : concentrations sanguines observées au cours du temps en Europe et aux USA

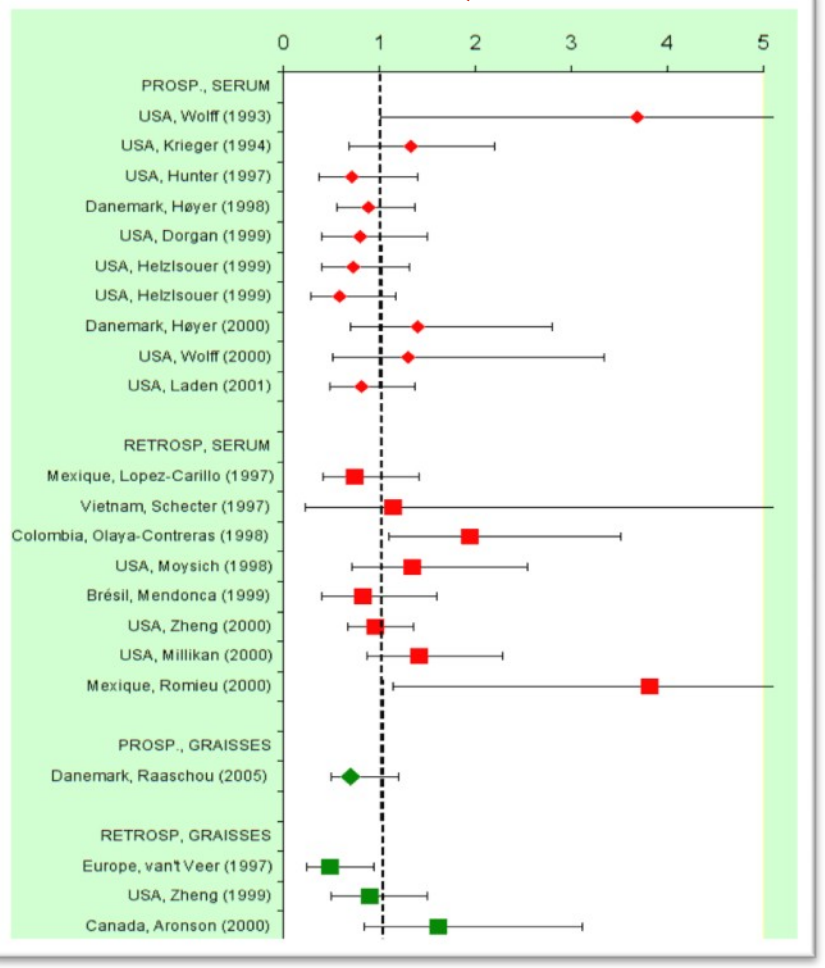
DDE
(ng/g lipides)



Risque Relatif de cancer du sein selon le niveau de DDT mesuré dans le sang ou dans les graisses

Etudes initiales

RR « niveau haut » / « niveau bas »



- Méta-analyse (*Lopez-Cervantes 2004*)
de 22 études publiées de 1993 à 2001 :

p,p'-DDE : RR = 0.97 [0.87-1.09]

- Interprétation des résultats ?

Études USA et Europe :
Niveaux de DDT /DDE très bas
par rapport aux niveaux antérieurs

Pertinence des résultats
basés sur ces dosages tardifs ?

Mesures du DDE dans le sang :

études prospectives

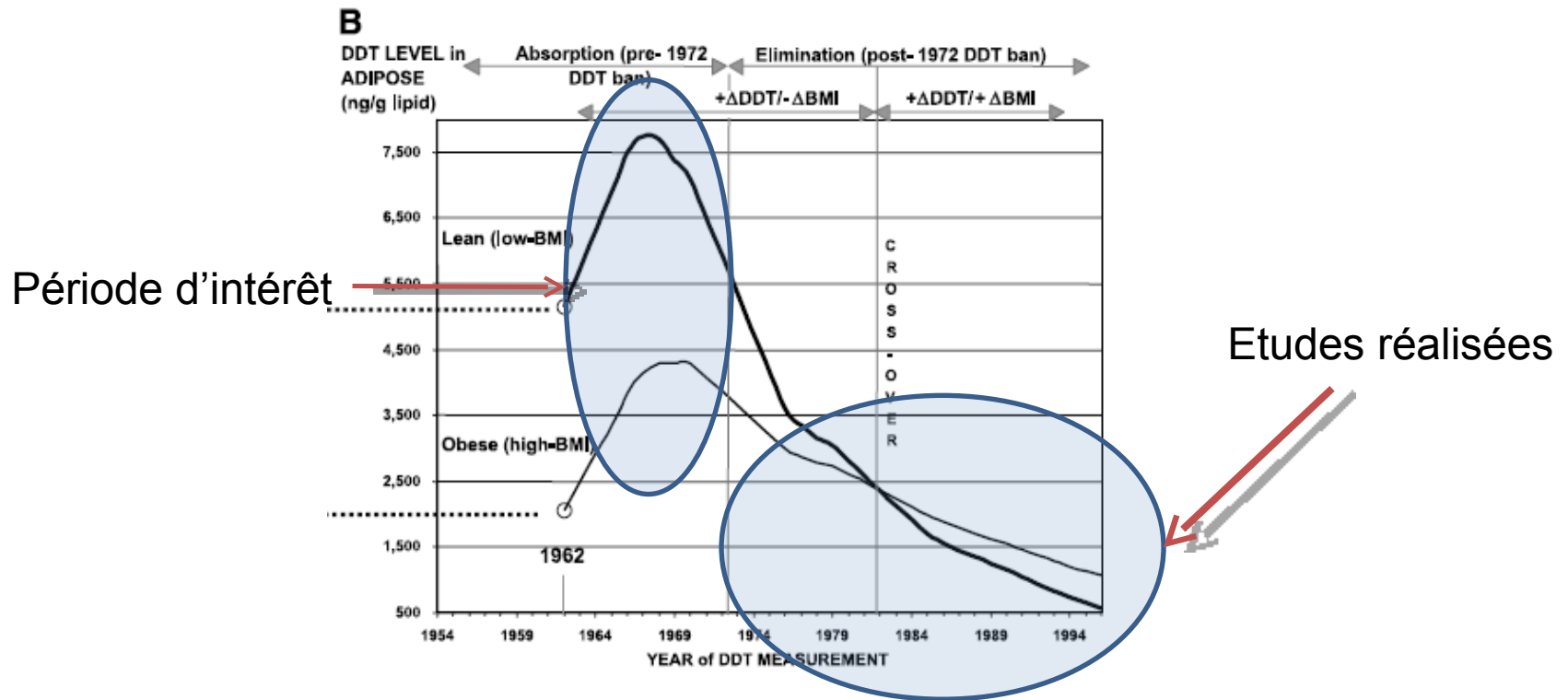
études rétrospectives

études prospectives

études rétrospectives

études prospectives

Toxicocinétique du DDT



- Erreurs de classement sur l'exposition dans les études basées sur des mesures récentes de DDT/DDE → RR diminués
- L'exposition n'est pas mesurée lors des périodes critiques d'intérêt (puberté)

Risque Relatif de cancer du sein selon le niveau sanguin de DDT existant dans les années 1960

- Etude de cohorte « historique » (*Cohn et al. EHP 2007*)
- Prélèvement sanguin réalisé entre 1959 et 1967 à l'inclusion, puis congelé
 - Possibilité de dosage du DDT au cours de la période d'intérêt
- 129 cas de cancer du sein avant 50 ans au cours du suivi de la cohorte
- Analyse tenant compte des périodes critiques de vulnérabilité

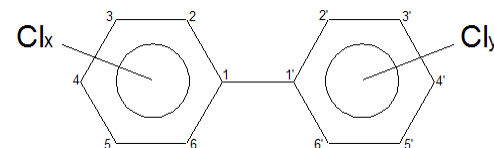
OR par classe d'âge en 1945

DDT	Toutes		>= 14 ans en 1945		<14 ans en 1945	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Tertile 1	1.0	–	1.0	–	1.0	–
Tertile 2	1.9	0.9 – 4.0	0.7	0.1 – 3.3	2.8	1.1 – 6.8
Tertile 3	2.8	1.2 – 6.7	0.6	0.1 – 3.3	5.4	1.7 – 17.1

P C B (P o l y c h l o r o b i p h é n y l e s)

- Propriétés chimiques

- 209 congénères toxicité variée
- Lipophiles
- Très peu biodégradables



- Utilisations massives entre 1930 et 1970

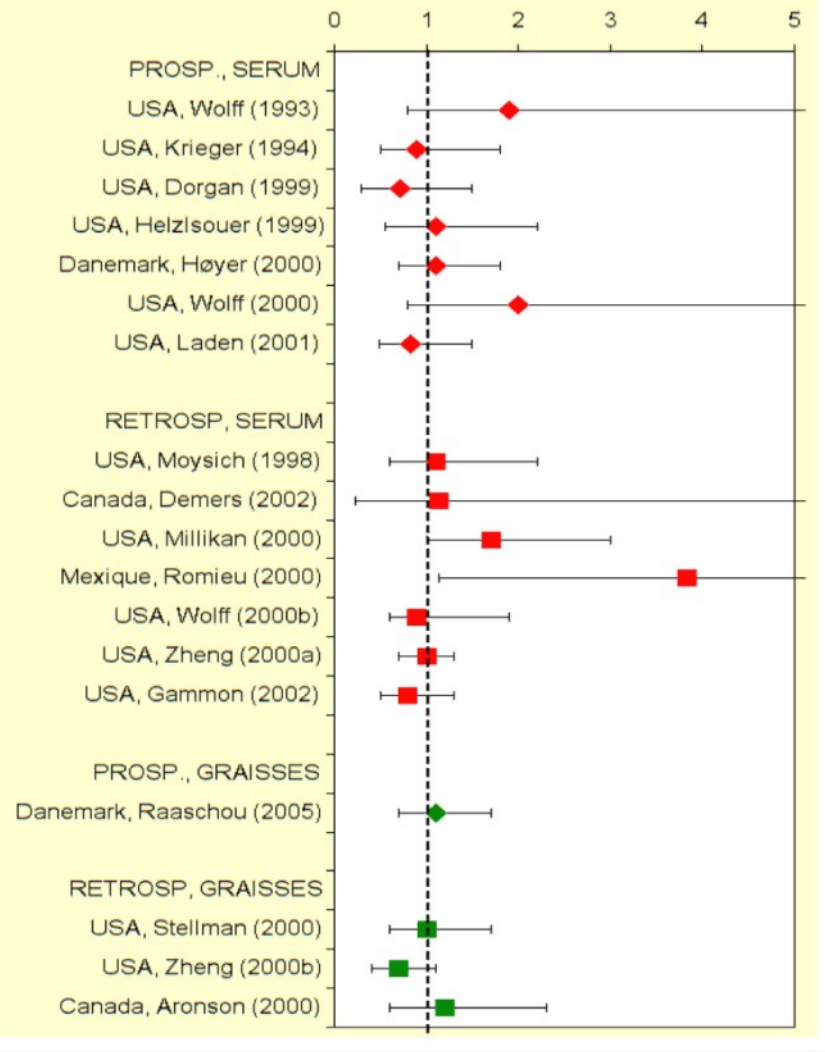
- Transformateurs électriques, condensateurs, isolant électrique
- Lubrifiant
- Fluides hydrauliques
- Adhésifs, peintures, papiers autocopiants...

- Effets environnementaux

- Accumulation dans l'environnement
- Pollution des fleuves et des estuaires
- Contaminant de la chaîne alimentaire

Risque Relatif de cancer du sein selon le niveau de PCB mesuré dans le sang ou dans les graisses

RR « niveau haut » / « niveau bas »



- Méta-analyse (*Laden 2001*)

5 études US PCB :

RR = 0.94 IC 95% [0.73-1.21]

- Interprétation des résultats

- Pertinence des mesures de PCB à un point dans le temps ?

→ modèles toxicocinétiques
(*Verner et al. 2008*)

PCB : exemple d'interaction gène - environnement

Etude cas-témoins Moysich, 1999 (USA)

- Niveaux sériques de PCB
PCB élevé / bas RR=1,3 [0,8 - 2,1]
- Variant m2 du gène CYP1A1 (*enzyme du métabolisme des xénobiotiques phase 1*)
m2 / normal RR = 1,8 [~~0,9~~ 3,6]
- Interaction PCB x CYP1A1
- Résultat similaire observé dans 4 études. A confirmer dans d'autres populations

RR cancer du sein lié à la fois aux PCB et au variant CYP1A1

	Gène CYP1A1 normal	Gène CYP1A1 variant (m2)
PCB niveau bas	1,0 (réf)	0,9 (0,3-2,7)
PCB niveau haut	1,1 (0,6-1,9)	2,9 (1,2-7,4)

Autres perturbateurs endocriniens

- Dioxines
 - Produits d'incinération formés lors de combustions incomplètes
 - Cohorte de femmes exposées au TCDD lors de l'accident de Seveso en 1978 (*Warner et al. 2002*)
 - Dosage à partir de prélèvements sanguins effectués dans l'année suivant l'accident
 - RR cancer du sein = 2,1 [1,0-4,6] pour TCDD x 10
 - Résultat doit être répliqué
- Autres xénoestrogènes
 - Autres pesticides; phtalates; bisphénol A; alkylphénols
 - Très petit nombre d'études
 - Méthodes indirectes d'évaluation des expositions (questionnaires; expertise)
- Rôle des expositions conjointes à plusieurs xénoestrogènes ?

Etude « C E C I L E »

**ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE
SUR LES FACTEURS
ENVIRONNEMENTAUX DANS
LES CANCERS DU SEIN EN**

Etude CÉCILE

Méthodes

- Étude cas-témoins en population générale
- Cas
 - Cas incidents en Ille-et-Vilaine et Côte d'Or
 - Diagnostiqués entre 2005 et 2007
 - Moins de 75 ans au diagnostic
- Témoins
 - Recrutés par téléphone (Institut CSA)
 - Appariement sur l'âge
 - Méthode de quotas (CSP)
- Entretien avec les cas et les témoins en face à face par enquêtrice
 - Questionnaire général /reproduction /poids – taille /mode de vie /histoire résidentielle / historique professionnel /alimentation /antécédents médicaux personnels /antécédents familiaux
- Prélèvement sanguin
 - Dosages de pesticides organochlorés et de PCB
 - Banque d'ADN
- Fin du recrutement : 31 mars 2008
 - 1 250 cas inclus
 - 1 350 témoins inclus

- **Pesticides**

- Pesticides organochlorés persistants : dosages sanguins

- p,p'-DDT ; o,p'-DDT
 - p,p'-DDE ; o,p'-DDE
 - γ - hexachlorocyclohexane (Lindane)
 - Hexachlorobenzène
 - Heptachlore ; Heptachlore-époxy
 - Aldrine ; Dieldrine

- Autres familles de pesticides : expertise à partir du questionnaire

- Expositions professionnelles : type de culture ; surfaces traitées ; périodes ; tâches
 - Expositions environnementales : Lieux de résidence ; Alimentation

- **Autres expositions**

- Polychlorobiphényles (PCB : 7 congénères) : dosages sanguins

- Expertise ; matrices emplois-expositions ; Systèmes d'Information Géographique :

- Perturbateurs endocriniens : dioxines (incinérateurs ; alimentation) ; phtalates ; alkylphénols
 - solvants pétroliers ; solvants chlorés ; HPA ; champs électromagnétiques ; travail de nuit

Étude CÉCILE

Facteurs de risque reconnus des cancers du sein : Résultats

		Cas /	Témoins	OR (IC 95%)*
Âge aux premières règles	<12 ans	195 /	178	1.07 [0.85-1.35]
	12-14	701 /	678	1.00 (réf)
	15+	169 /	189	0.85 [0.67-1.08]
Parité	Nullipares	118 /	73	1.00 (réf)
	1	166 /	126	0.83 [0.57-1.20]
	2	430 /	372	0.71 [0.51-0.98]
	3	257 /	324	0.47 [0.34-0.66]
	4+	108 /	160	0.39 [0.27-0.58]
Âge au premier enfant	<22 ans	183 /	228	1.00 (réf)
	22-24	257 /	276	1.15 [0.89-1.49]
	25-27	170 /	194	1.11 [0.83-1.47]
	>27 ans	320 /	257	1.56 [1.21-2.02]
IMC chez les moins de 50 ans	Maigres	23 /	8	2.73 [1.19-6.25]
	Normales	249 /	232	1.00 (réf)
	Surpoids	53 /	80	0.62 [0.42-0.92]
	Obésité	19 /	36	0.49 [0.27-0.89]
IMC chez les plus de 50 ans	Maigres	14 /	16	0.86 [0.41-1.80]
	Normales	394 /	358	1.00 (réf)
	Surpoids	214 /	217	0.93 [0.73-1.18]
	Obésité	110 /	106	0.97 [0.71-1.31]

*OR ajusté sur l'âge et le département

Étude CÉCILE

DDT et de PCB : Résultats préliminaires

Femmes de plus de 50 ans :

	µg/ml	cas/tém	OR	IC 95%	Ptendance
DDE	<0.51	301 /266	1.00	réf	0.45
	0.51 -0.89	148 /147	0.98	(0.72, 1.33)	
	0.90-2.08	181 /199	0.79	(0.59, 1.06)	
	>=2.09	106/86	1.01	(0.70, 1.46)	
PCB totaux	<1.65	290/194	1.00	réf	0.07
	1.65-2.00	161 /137	1.07	(0.78, 1.48)	
	2.01-2.68	174/174	0.94	(0.68, 1.29)	
	>=2.69	161 /193	0.73	(0.53, 1.02)	

- Pas d'association significative entre biomarqueurs d'exposition et cancer du sein
- Cohérent avec les études basées sur des données d'exposition ponctuelles

Prédicteurs des niveaux mesurés de DDT/DDE et de PCB

- Âge /cohorte de naissance
- Indice de masse corporelle
- Variations de poids au cours du temps
- Allaitement
- Alimentation
- Métabolisme

DDE : Moyenne Géométrique en fonction de l'âge (cohorte de naissance)

AGE (ans)	<35	35-45	45-55	55-65	65-75
Date naiss	>1970	1960-70	1950-60	1940-50	1930-40
DDE (ng/g lip)	32.58	62.29	81.80	91.89	133.71
sd	(3.15)	(3.06)	(3.15)	(3.54)	(3.18)

Prédicteurs des niveaux mesurés de DDT/DDE et de PCB

- Âge /cohorte de naissance
- **Indice de masse corporelle**
- Variations de poids au cours du temps
- Allaitement
- Alimentation
- Métabolisme

DDE : Moyenne géométrique selon l'Indice de Masse Corporelle actuel
FEMMES > 50 ans

IMC Kg/m ²	<18.5	18.5-25	25-30	30+
DDE	63.70	97.81	110.38	116.44
(sd)	(2.98)	(3.58)	(3.50)	(2.97)

Prédicteurs des niveaux mesurés de DDT/DDE et de PCB

- Âge /cohorte de naissance
- Indice de masse corporelle
- Variations de poids au cours du temps
- Allaitement
- Alimentation
- Métabolisme

Développement de modèles toxicocinétiques tenant compte de ces paramètres



« Prédiction » des niveaux de DDT/DDE et de PCB au cours des périodes critiques de vulnérabilité aux cancérogènes (puberté)

Conclusions

Association xénoestrogènes - cancer du sein ?

DDT et PCB

Études antérieures globalement négatives mais critiquables
Susceptibilité accrue aux PCB en présence de certains variants génétiques. Réplication nécessaire.

Autres xénoestrogènes (dioxines, plastifiants, HPA, etc.)

Études insuffisantes
Effet des expositions conjointes à plusieurs xénoestrogènes mal connu

Besoins de recherche

Développement de modèles toxicocinétiques pour les POP
Développement de méthodes indirectes d'évaluation des expositions

Poursuivre les recherches sur les interactions gène -

Etude CECILE

- Participants

- **Inserm Unité 754**
Delphine Bachelet ; Sara Villeneuve; Souad Mahboub; Antoinette Anger
- **Laboratoire de toxicologie CHU Sart-Tilman Liège (Belgique)**
Pr Corinne Charlier
- **Université du Québec à Montréal – Dép. des sciences biologiques**
Marc-André Verner
- **Institut de Veille Sanitaire (Dép. Santé Travail)**
Joëlle Févotte; Ellen Imbernon
- **Centre de Ressources Biologiques des Saints-Pères – Inserm U775**
Pr Pierre Laurent-Puig; Claire Mulot
- **Centre Eugène Marquis – Rennes**
Pr Pierre Kerbrat
- **Centre Georges François Leclerc – Dijon**
Dr Patrick Arveux; Pr Pierre Fumoleau
- **Clinique Saint-Gregoire – Hôpital de Saint-Malo**
Dr Raoul Weyl

Financements

ANR; Fondation de France; ARC; INCa; AFSSET; InVS; Inserm; Ligue contre le Cancer Grand Ouest

Facteurs de risque connus

- Facteurs hormonaux et reproductifs
 - Âge précoce aux premières règles
 - Âge tardif à la première grossesse
 - Faible parité
 - Faible durée de l'allaitement
 - Âge tardif à la ménopause
 - Traitements substitutifs de la ménopause
- Autres facteurs augmentant le taux d'œstrogènes
 - Poids
 - Manque d'activité physique
 - Consommation d'alcool

- Facteurs génétiques
 - Gènes à pénétrance élevée : BRCA1 et BRCA2
 - Gènes de susceptibilité à pénétrance faible
- Maladies bénignes du sein
- Radiations ionisantes

Exposition des femmes aux pesticides

- Expositions en milieu agricole : généralement plus faibles que chez les hommes, mais...
 - travaux dans les champs après l'épandage, parfois sans protection
 - Nettoyage du matériel ou des vêtements contaminés
 - Utilisation des pesticides pour des petits travaux (potager...)
 - Pays en développement : fortes expositions des femmes
- Fabrication de pesticides
- Sources environnementales : alimentation; lieu de résidence

Polymorphismes génétiques et pesticides

- L'association entre DDT et cancer du sein ne varie pas significativement en fonction des SNPs étudiés
 - Helzlsouer et al. CEBP 1999 (étude cas-témoins dans cohorte, USA)
 - *GSTM1, GSTT1, GSTP1, COMT, et CYP17*
 - McCready et al. 2004 (étude cas-témoins hospitalière, Canada)
 - CYP1A1-M1, CYP1A1-M2, CYP1A1-M4, CYP1A2, CYP3A4, GSTM1, GSTT1
 - Null-GSTM1 : OR = 3.70 (IC 95% 1.10-12.41)
- Interactions gène-environnement/pesticides dans les cancers du sein
 - Etudes très insuffisantes en nombre
 - Puissance statistique faible

Modèles toxicocinétiques

- **Verner** et al. (*Envir. Health Perspect.* 2008)

