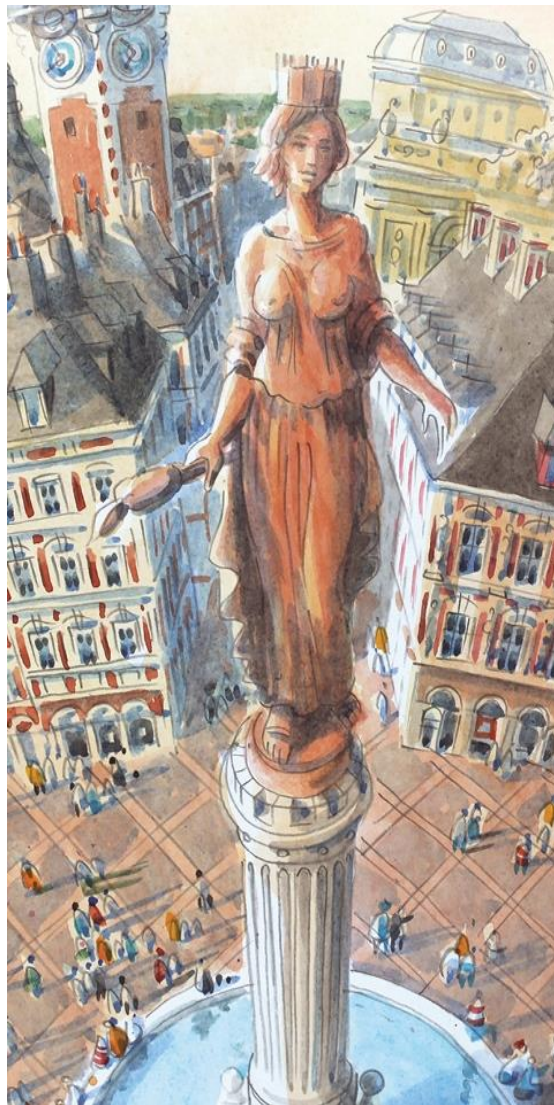


# *Idées reçues sur la prévention du cancer du sein*

**Importance des facteurs  
environnementaux sur les  
modifications épigénétiques**



# *Importance des facteurs environnementaux dans la prévention du cancer du sein?*

---

**Importance des mécanismes épigénétiques dans le processus de cancérisation?**

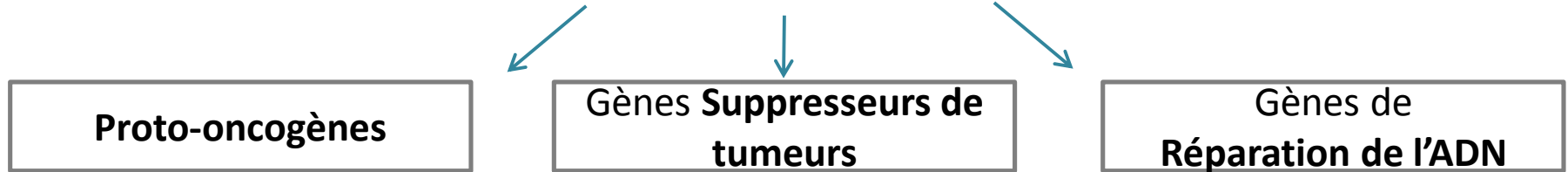
**Place des facteurs environnementaux dans ce processus?**

**Quels facteurs environnementaux sont reconnus dans le cancer du sein?  
Par quels mécanismes d'action?**

# Epigénétique et Cancer



## Modification d'expression des gènes



### Anomalies génétiques:

Lésion de l'ADN



Altérations génétiques  
**acquises** des cellules  
somatiques



Modification de la  
**séquence d'ADN**

### Epigénétique:

Modification de  
l'**architecture de la  
chromatine (Ca)**

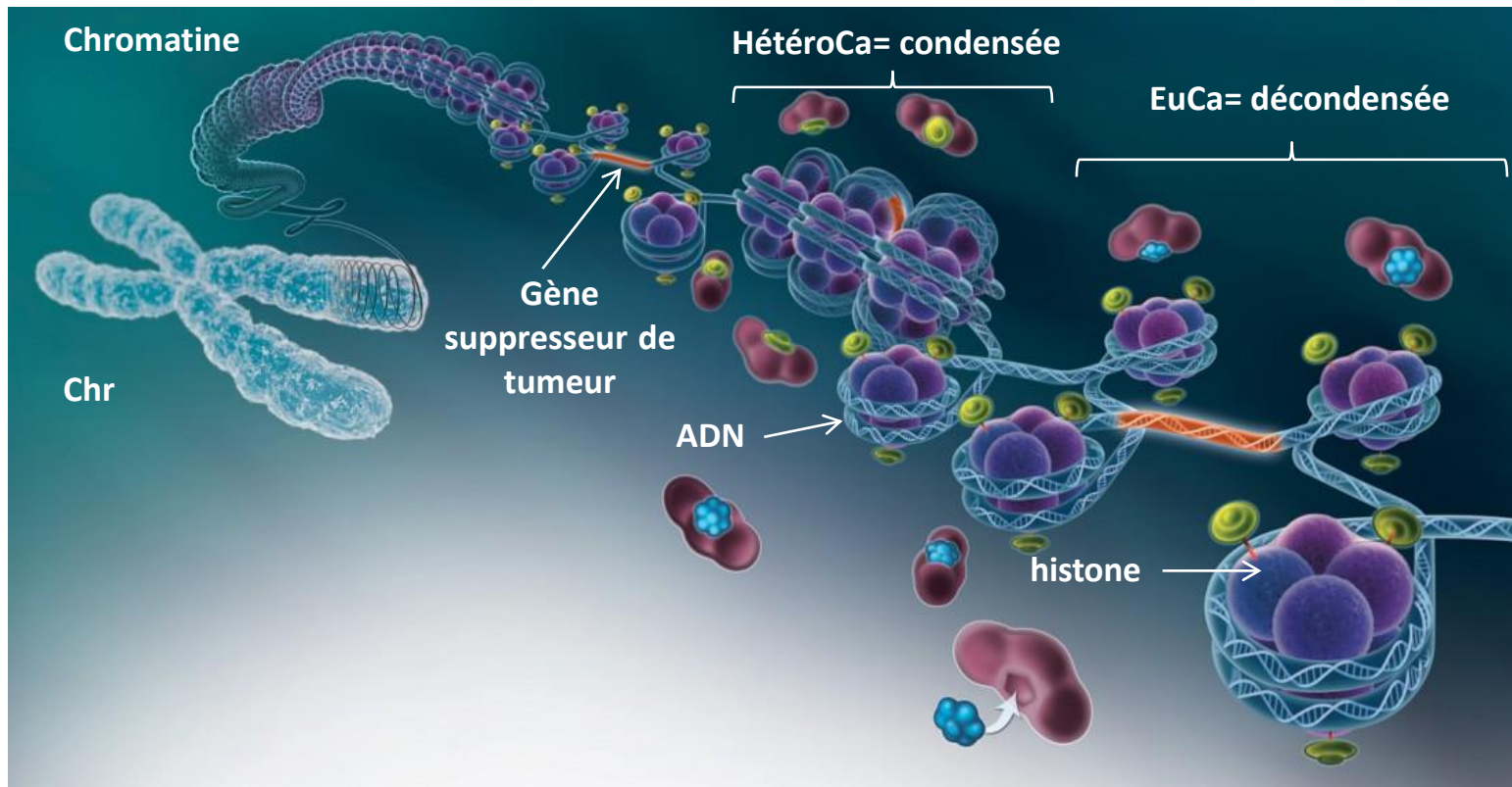


Pas de changement de la  
séquence d'ADN

# Mécanismes épigénétiques



- **Epigénétique =**
  - Modification de l'**architecture de la chromatine (Ca)** => module l'accessibilité de l'ADN aux protéines qui régulent et contrôlent la transcription



# Epigénétique et Cancer



- Epigénétique et cancer: mécanismes de découverte **plus récentes : années 90**
- Modifications:
  - **Transmissibles** au cours des divisions cellulaires
  - **Réversibles**, conditionnent le **phénotype cellulaire**
  - **Lien** entre **génome** ⇔ **Environnement**

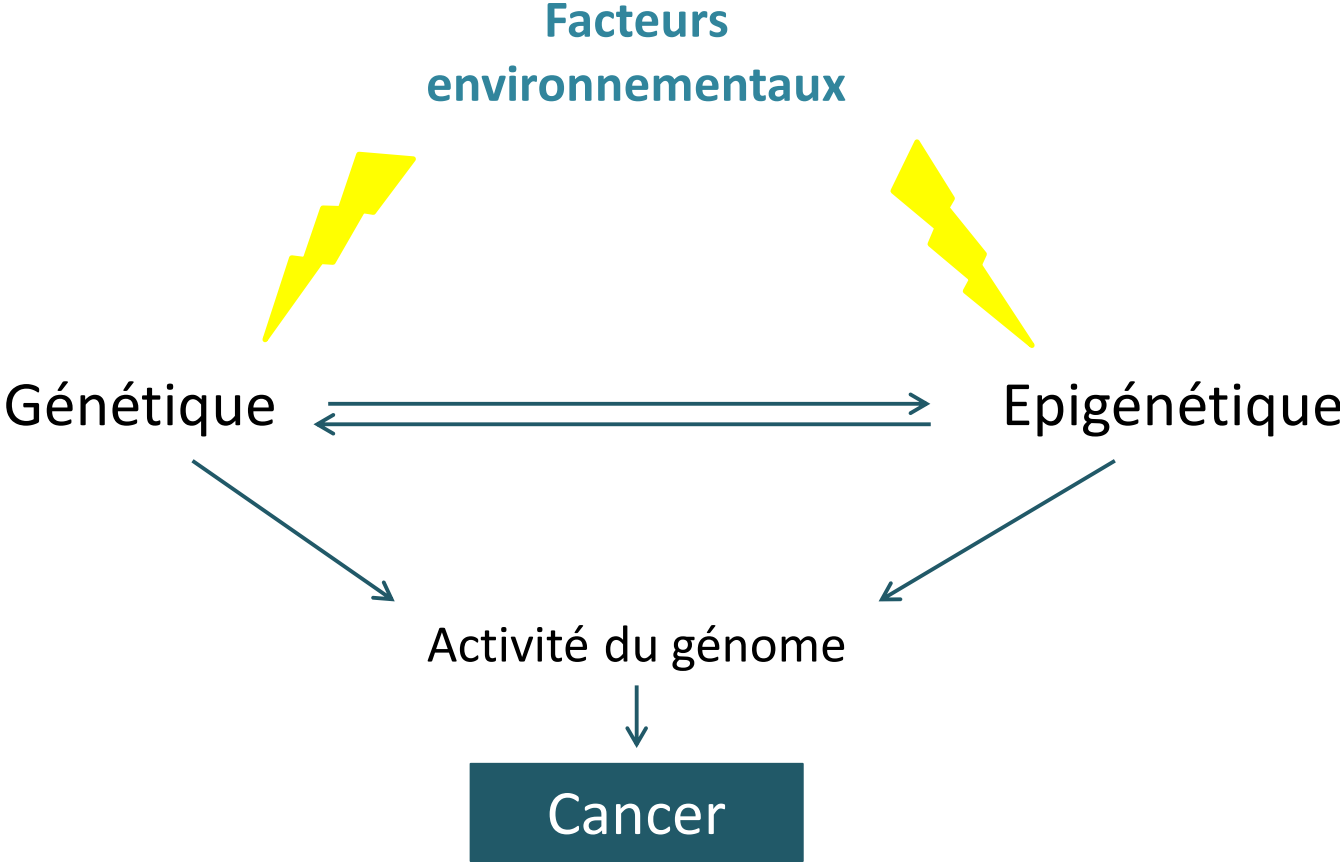


Génétique:  
séquence ADN=  
*écriture livre*



Epigénétique:  
*interprétation qu'en  
fait le lecteur*





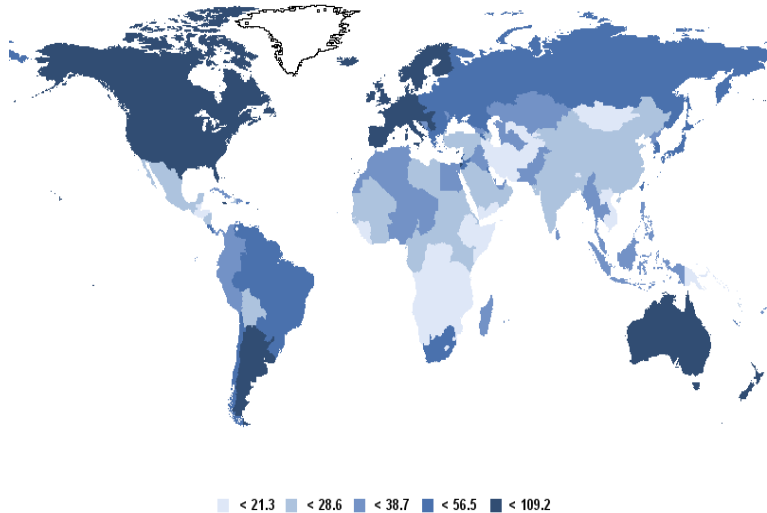


- L'impact de l'environnement sur la survenue des cancers ne fait pas de doute
- Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC):
  - Plus de 400 substances dans l'environnement = Cancérogènes avérés ou probables chez l'homme
- La proportion de cancers attribuable aux expositions environnementales est variable:
  - OMS: 19% cancers liées aux expositions environnementales
  - INVS: 5-10% cancers



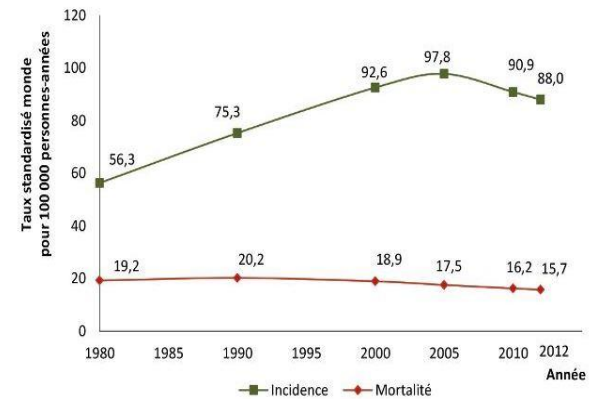
# Epidémiologie du cancer du sein

- Fréquence
- Taux d'incidence variables selon les pays
- Augmentation des taux d'incidence entre 1980 -2005
  - Généralisation dépistage, vieillissement population, mode de vie, FDR connus



**Figure 1** : Taux d'incidence standardisés des cancers du sein de la femme dans le monde (taux pour 100 000 personnes-années)

**[Figure 24]** Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein de 1980 à 2012 en France métropolitaine



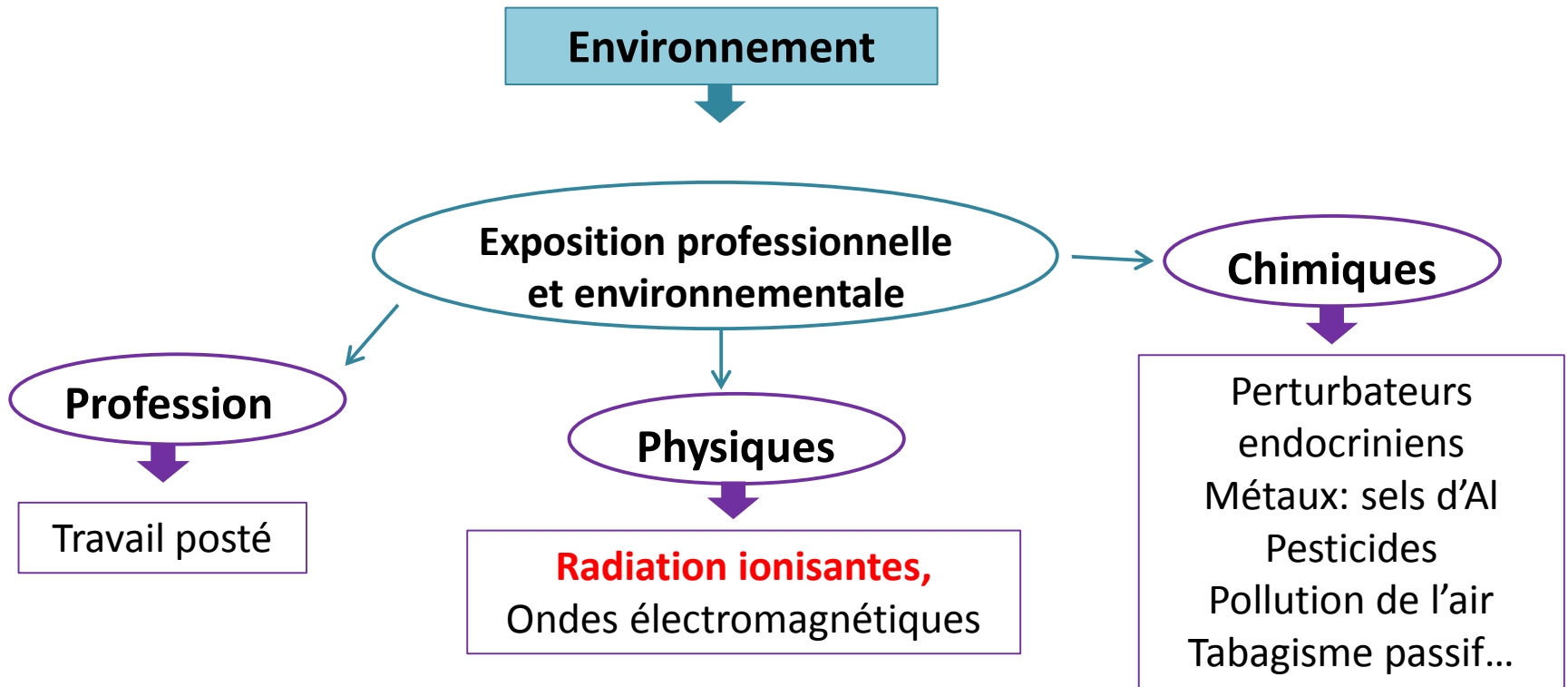
Source : Partenariat Francim/HCL/Santé publique France/INCa [Binder-Foucard F, 2013].  
Traitement : INCa 2016

**Cancer du sein: maladie environnementale?**



# Facteurs environnementaux

Agents physiques , chimiques ou biologiques présents dans le sol, l'eau, l'atmosphère ou l'alimentation dont l'exposition est subie



# Facteur environnemental reconnu comme cancérigène dans le cancer du sein

(Groupe 1 CIRC, 2017)



## Radiations ionisantes

- Nombreuses études épidémiologiques sur:
  - **Les survivants d'Hiroshima et Nagasaki** (*Tokunaga M et al., 1994, Land CE et al., 2003*)
  - **Catégories professionnelles:**
    - Radiologues et techniciennes radiologistes (*Mohanet al., 2002, Wang et al., 2002*),
    - Personnel navigant (*Buja A et al., 2006*),
    - Travailleurs de l'industrie nucléaire (*Cardis et al., 2006*).
  - **Patients ayant reçu différentes formes de radiations médicales:**
    - Irradiations thérapeutiques au niveau thoracique: maladie de Hodgkin (*Cutuli et al., 2011*)
    - Irradiations diagnostiques ou thérapeutiques pendant enfance et adolescence: tuberculose (*Howe et al., 1996*), scoliose (*Doody et al., 2000*)

### Conclusion des études/ méta analyses:

- **Relation dose-effet linéaire des radiations, effet cumulatif des doses,**
- **Pas d'effet du fractionnement pour la même dose**
- **Effet plus important si exposition avant âge de 40 ans: âge à l'exposition +++**
- **Risque induction à long terme de cancer du sein lié à irradiation par mammographies de dépistage chez les femmes de < 40 ans.**

# Facteurs environnementaux probablement cancérigènes dans le cancer du sein



- Facteurs de risque avec indications limitées:
  - Profession: **travail posté**
  - **Perturbateurs endocriniens**: PCB (polychlorobiphényles) et dieldrine (pesticides organochlorés)
  - Tabagisme passif
  - Oxyde d'éthylène (agent de stérilisation)
- Relation causale a été établie entre agent et le cancer du sein
  - => mais on ne peut pas écarter le fait que cette relation puisse être expliquée par le hasard ou les biais.

# Travail posté avec perturbation du rythme circadien



## • Données expérimentales

- **Mécanismes d'action:** Perturbation du rythme circadien (RC)
  - ⇒ perte du pic de mélatonine (production cyclique avec un pic nocturne vers 2-4h)
  - ⇒ augmentation du taux d'E2, altération fonction RE,
  - ⇒ modification de régulation des gènes contrôlant le rythme circadien (CLOCK, PER, TIMELESS...)
    - ✓ Contrôle cycle cellulaire, réparation ADN et apoptose

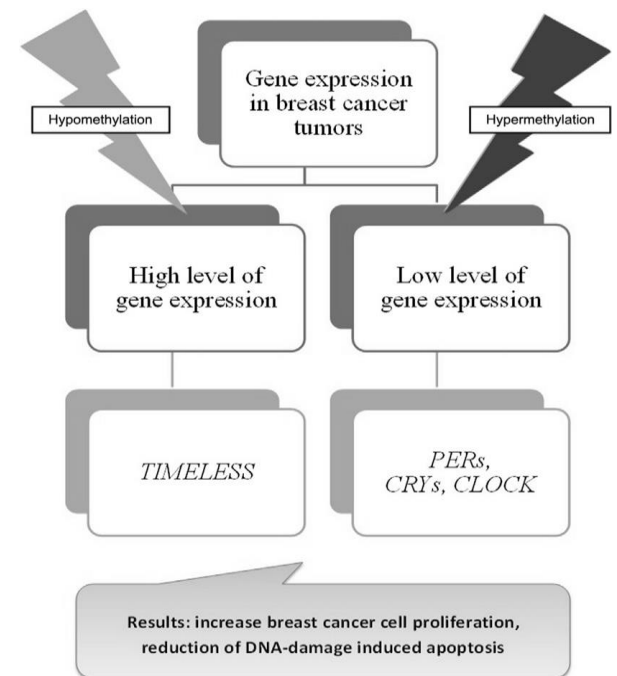
## – Données sur cancer du sein et gènes du rythme circadien

- Baisse expression : PER, CRY, CLOCK
- Sur expression : TIMELESS
- Mécanismes épigénétiques :
  - Hyper méthylation des promoteurs CRY, PER, CLOK
  - Hypo méthylation promoteur TIMELESS

## – Mécanismes épigénétiques en cas de travail posté:

- Peu d'études
- Hypo méthylation CLOCK
- Hyper méthylation CRY

(Stevens RG et al., 1996, 2001, 2005)



(Reszka E et al., 2016)



# Travail posté avec perturbation du rythme circadien

## Données épidémiologiques:

- 4 méta-analyses:

Auteur	Année	Nbre études	Types études	Population	RR	IC (95%)	
Medgdal	2005	13	<ul style="list-style-type: none"> <li>6 hôteses</li> <li>7 infirmières</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>1,44</li> <li>1,51</li> </ul> <b>1,48</b>	1,26-1,65 1,36-1,68 <b>1,36-1,61</b>	
Jia	2013	13	<ul style="list-style-type: none"> <li>8 Cas-témoin</li> <li>5 études de cohorte</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>1,32</li> <li>1,08</li> </ul> <b>1,20</b>	1,17-1,50 0,97-1,21 <b>1,08-1,33</b>	
Wang	2013	10	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 cas –témoin</li> <li>6 études de cohorte</li> </ul>	Association dose-dépendante <ul style="list-style-type: none"> <li>Durée 500nuits W</li> <li>Fréquence 3/mois</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1,13</li> <li>1,02</li> </ul> <b>1,19</b>	1,07-1,21 0,97-1,09 <b>1,05-1,35</b>	
Kamdar	2013	15	<ul style="list-style-type: none"> <li>10 cas-témoin</li> <li>5 études de cohorte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 8 ans W nuit</li> <li>&gt;8 ans W nuit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1,13</li> <li>1,04</li> </ul> <b>1,21</b>	0,97-1,32 0,92-1,18 <b>1-1,47</b>	NS

- Revue de littérature:

- *Kolstad, 2008*: 13 études,
- *Hansen, 2017*: 26 études entre 2010-2017
  - Tendence à augmentation du RR pour des durées d'exposition > 20-30 ans



### Hétérogénéité des études:

- RR faible, rétrospectives, définition du travail de nuit,
- durée exposition, suivi, FDR connus du cancer
- **Données parfois contradictoires**

# *Travail posté avec perturbation du rythme circadien*



- => Données suffisantes chez l'animal (*carcinogénèse chez la souris*)
- => Manque de données chez homme

**➔ Facteur probablement cancérigène: Groupe 2A (CIRC)**

*(Straif 2011)*



# Perturbateurs endocriniens

- **Définition:**

- Substance chimique d'origine naturelle ou artificielle
- étrangère à l'organisme
- pouvant interférer avec le fonctionnement du système endocrinien
- et induire des effets délétères

(OMS, 2002)

- **Données expérimentales**

- **Mécanismes:**

- **Fixation sur RE:** action agoniste ou antagoniste
- **Mécanismes épigénétiques (DES, BPA)**
  - Fixation RE => activation de voie de signalisation (voie PIK3, MAPK)
  - => activation EZH2 => modification des histones, méthylation ADN dans cancer du sein  
(*Sher Singh et al. 2012, Trevino S et al., 2015*)
- **Fixation sur AhR (R Hydrocarbures Aromatiques):** métabolisme des xénobiotiques
- **Domage de l'ADN**

# Perturbateurs endocriniens



- 200 produits chimiques ont des effets cancérigènes mammaires chez l'animal  
*(Rudel RA 2007, Reynolds 2004, David DL 1998, Safe S 2006, Macon M 2013)*
- Peu ont un effet cancérigène mammaire démontré chez l'homme
- **Probablement cancérigènes:**
  - PCB: *composés organochlorés*
  - Dieldrine: *pesticides organochlorés*
- **Le lien reste à établir pour**
  - Dioxine: *composés organochlorés (processus de combustion)*
  - DDT/DDE: *pesticides organochlorés*
  - Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP)
- **Pas d'effet actuellement démontré:**
  - Phtalates,
  - Parabène,
  - Bisphénol A

*Cosmétiques, plastiques*





# Perturbateurs endocriniens et cancer du sein

- Difficulté d'évaluer le lien de causalité entre:  
Exposition aux perturbateurs endocriniens  $\Leftrightarrow$  effets sur le cancer du sein
- Causes: problèmes méthodologiques:
  - *RR faible ou modéré*
  - *Exposition à de faibles doses* mais notion de *bioaccumulation*
  - *Période chronique d'exposition*
  - *Polymorphisme génétique* => effets différents du perturbateur endocrinien pour chaque individu
  - *Fenêtre d'exposition +++: pré ou périnatale*, puberté, post ménopausique...
  - *Multiplicité des facteurs environnementaux (« mixture »)*: effet **potentialisateur, additionnel**
  - *Période de latence* entre exposition et survenue du cancer : cancer peut être le résultat d'expositions simultanées, successives ou cumulées de plusieurs facteurs.

# Conclusion



Importance des facteurs environnementaux sur les mécanismes épigénétiques?

**OUI**

Importance des facteurs environnementaux dans la prévention du cancer du sein?



- La proportion de cancer du sein liée aux expositions professionnelles est actuellement **non connue, en cours d'évaluation**
- **Seul facteur reconnu: radiations ionisantes**
- Effet cancérigène démontré dans études expérimentales
- Relation de causalité difficile à mettre en évidence dans études épidémiologiques
- **Mesures préventives** déjà existantes pour certains facteurs, pour d'autres pathologies que cancer du sein
  - Tabagisme passif, PE: interdiction PCB, DDT, Bisphénol A...



# Merci de votre attention



LES  NDES  
ELECTROMAGNETIQUES

