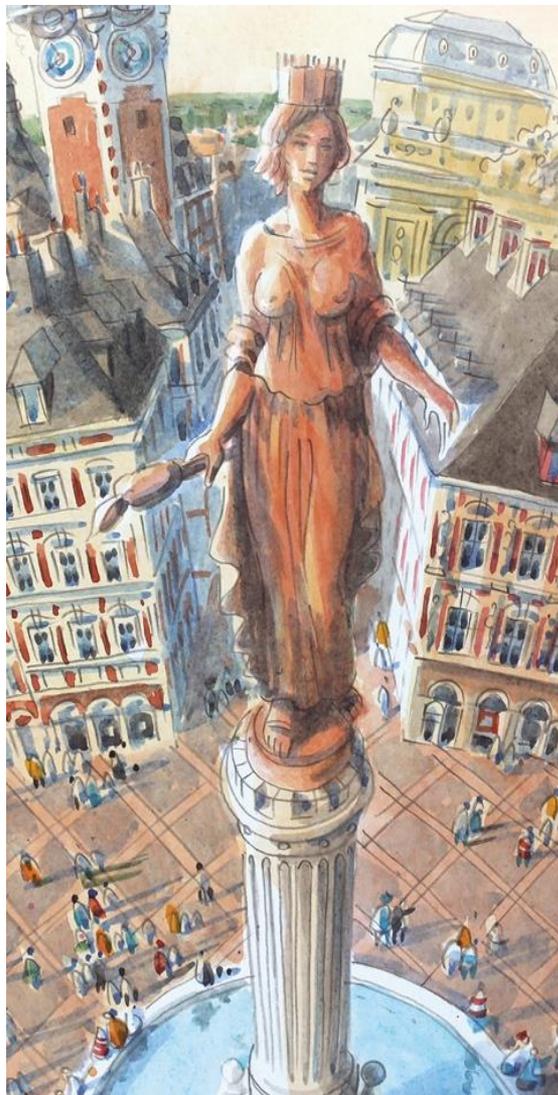


Idées reçues sur la prévention du cancer du sein

**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?

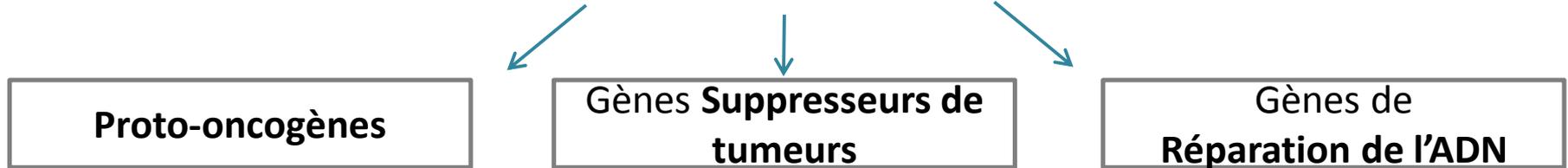
Place des facteurs environnementaux dans ce processus?

**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)**

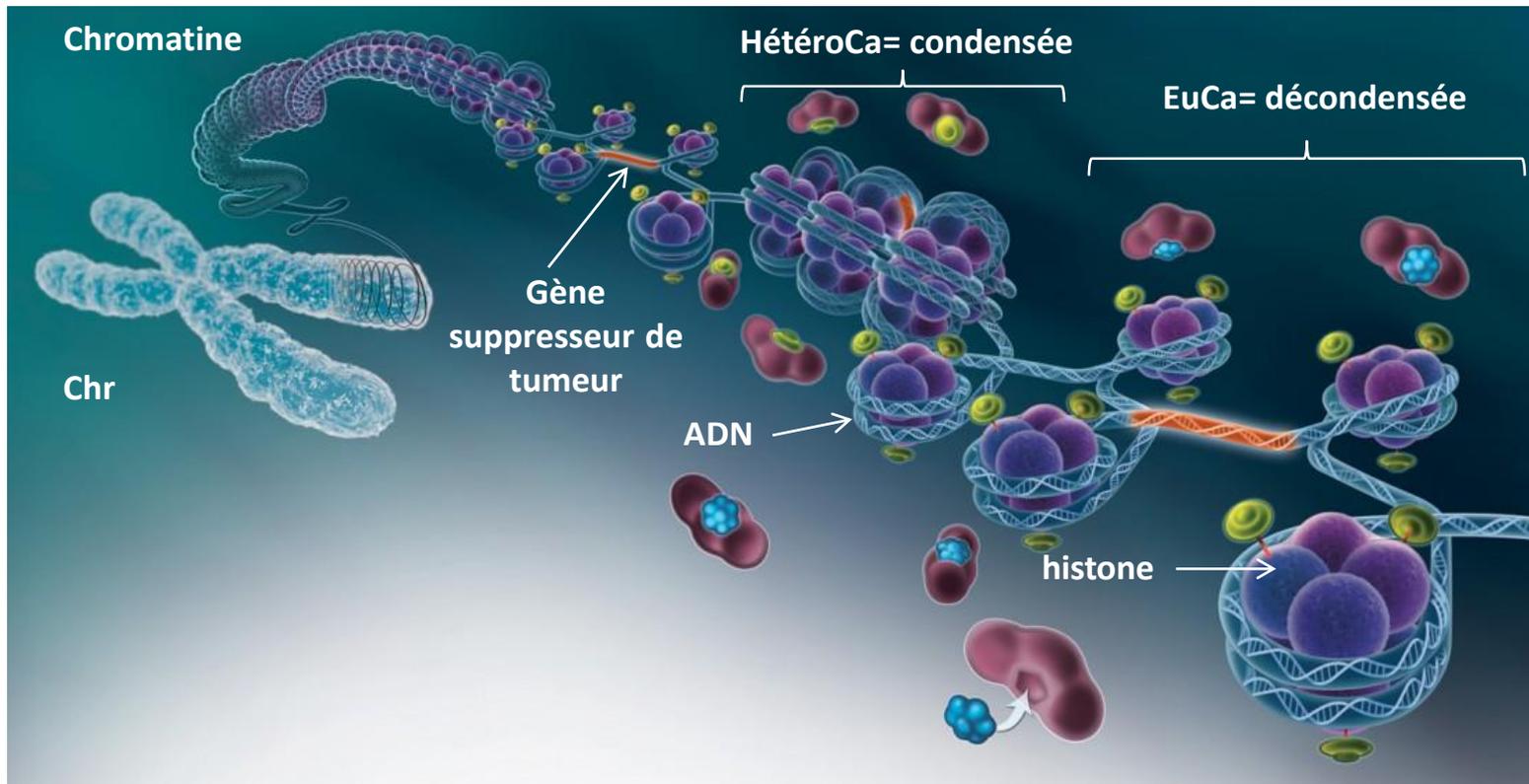


Pas de changement de la
séquence d'ADN

Mécanismes épigénétiques



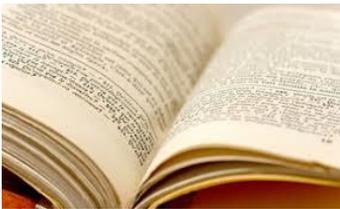
- **Epigénétique =**
 - Modification de l'**architecture de la chromatine (Ca)** => module l'accessibilité de l'ADN aux protéines qui régulent et contrôlent la transcription



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*



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

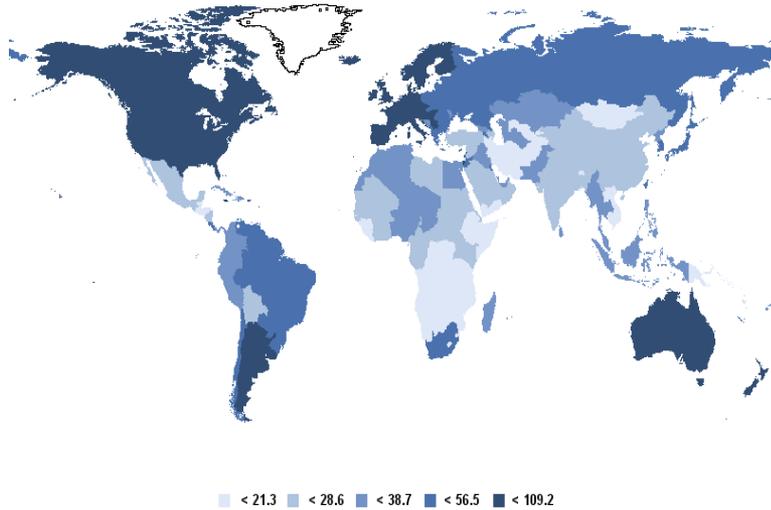
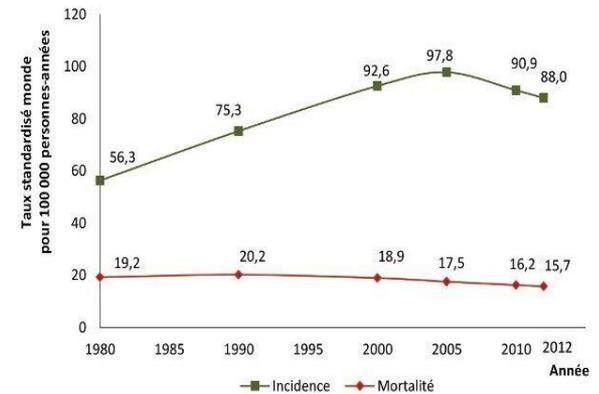


Figure 1 : Taux d'incidence standardisés des cancers du sein de la femme dans le monde (taux pour 100 000 personnes-années)

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

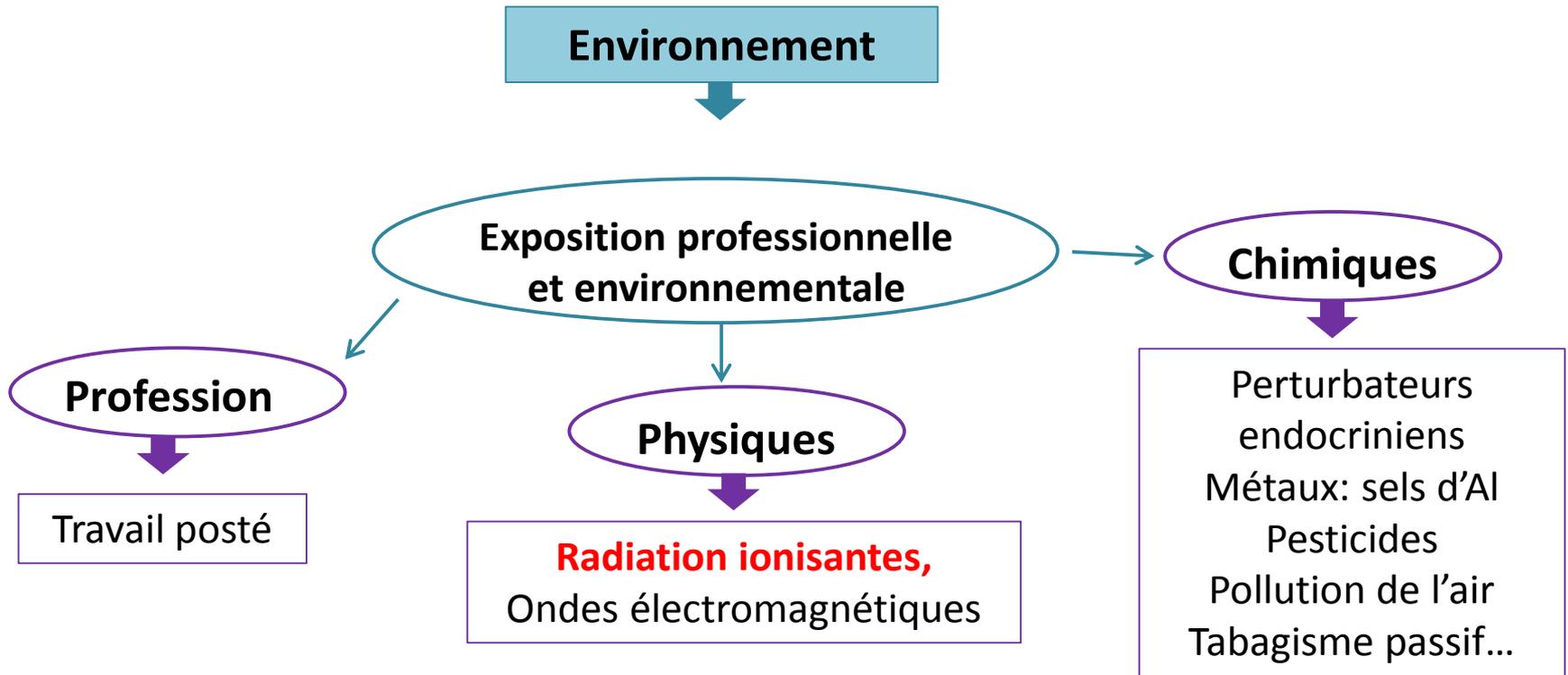


Source : Partenariat Francim/HCL/Santé publique France/INCa [Binder-Foucard F, 2013].
Traitement : INCa 2016

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.**

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

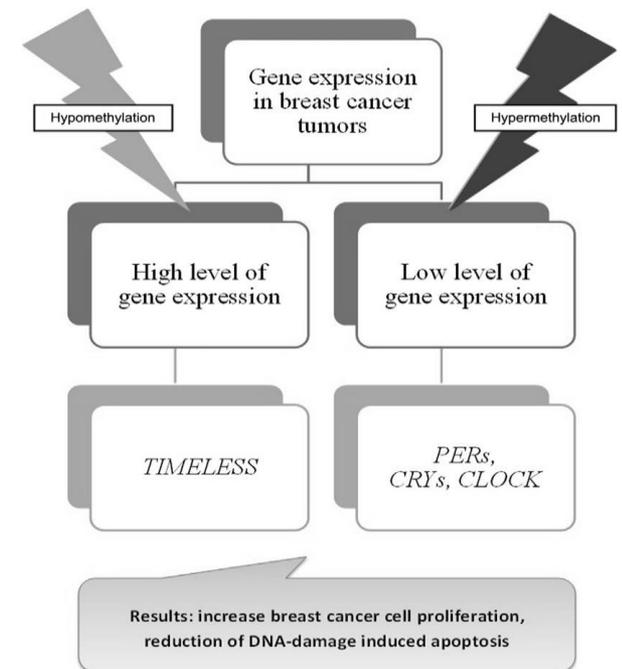
– Données sur cancer du sein et gènes du rythme circadien

- 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"> 6 hôteses 7 infirmières 		<ul style="list-style-type: none"> 1,44 1,51 1,48	1,26-1,65 1,36-1,68 1,36-1,61	
Jia	2013	13	<ul style="list-style-type: none"> 8 Cas-témoin 5 études de cohorte 		<ul style="list-style-type: none"> 1,32 1,08 1,20	1,17-1,50 0,97-1,21 1,08-1,33	
Wang	2013	10	<ul style="list-style-type: none"> 4 cas –témoin 6 études de cohorte 	Association dose-dépendante <ul style="list-style-type: none"> Durée 500nuits W Fréquence 3/mois 	<ul style="list-style-type: none"> 1,13 1,02 1,19	1,07-1,21 0,97-1,09 1,05-1,35	
Kamdar	2013	15	<ul style="list-style-type: none"> 10 cas-témoin 5 études de cohorte 	<ul style="list-style-type: none"> < 8 ans W nuit >8 ans W nuit 	<ul style="list-style-type: none"> 1,13 1,04 1,21	0,97-1,32 0,92-1,18 1-1,47	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 cancérogènes mammaires chez l'animal
(Rudel RA 2007, Reynolds 2004, David DL 1998, Safe S 2006, Macon M 2013)
- Peu ont un effet cancérogène 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

