



**HAL**  
open science

**Exposition pré et per-gravidique à des polluants organiques persistants à activité de perturbateur endocrinien et développement d'un cancer de sein dans les 15 années suivantes : étude prospective longitudinale nichée cas/témoin**

Charlotte Rougier

► **To cite this version:**

Charlotte Rougier. Exposition pré et per-gravidique à des polluants organiques persistants à activité de perturbateur endocrinien et développement d'un cancer de sein dans les 15 années suivantes : étude prospective longitudinale nichée cas/témoin. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01402336

**HAL Id: dumas-01402336**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01402336>**

Submitted on 24 Nov 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**THÈSE D'EXERCICE EN MÉDECINE**

**en vue de l'obtention du grade de Docteur en médecine**

Par

**Mlle Charlotte ROUGIER**

Née le 24/05/1988 à Grenoble

**Exposition pré et per-gravidique à des polluants  
organiques persistants à activité de perturbateur  
endocrinien et développement d'un cancer du sein dans  
les 15 années suivantes:  
Étude prospective longitudinale nichée cas / témoin.**

**Etude préliminaire de faisabilité**

Présentée et soutenue le vendredi 30 Septembre 2016

Président du jury: Monsieur le Professeur Patrick Fénichel

Directeur de thèse: Monsieur le Professeur Patrick Fénichel

Asseseurs: Monsieur le Professeur Emmanuel Barranger

Monsieur le Professeur Jérôme Delotte

Madame le Docteur Sylvie Hiéronimus

Monsieur le Docteur Laurent Bailly



UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

## FACULTÉ DE MÉDECINE

---

Liste des professeurs au **1er septembre 2015** à la Faculté de Médecine de Nice

<b>Doyen</b>	M. BAQUÉ Patrick
<b>Vice-Doyen</b>	M. BOILEAU Pascal
<b>Assesseurs</b>	M. ESNAULT Vincent M. CARLES Michel Mme BREUIL Véronique M. MARTY Pierre
<b>Conservateur de la bibliothèque</b>	Mme DE LEMOS Annelise
<b>Directrice administrative des services</b>	Mme CALLEA Isabelle
<b>Doyens Honoraires</b>	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel
<b>Professeurs Honoraires</b>	
M. BALAS Daniel	M. LALANNE Claude-Michel
M. BATT Michel	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BLAIVE Bruno	M. LAZDUNSKI Michel
M. BOQUET Patrice	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. BOURGEON André	M. LE BAS Pierre
M. BOUTTÉ Patrick	M. LE FICHOUX Yves
M. BRUNETON Jean-Noël	Mme LEBRETON Elisabeth
Mme BUSSIERE Françoise	M. LOUBIERE Robert
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
M. DAR COURT Guy	M. MOUIEL Jean
M. DELLAMONICA Pierre	Mme MYQUEL Martine
M. DELMONT Jean	M. OLLIER Amédée
M. DEMARD François	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DOLISI Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. FRANCO Alain	M. SCHNEIDER Maurice
M. FREYCHET Pierre	M. SERRES Jean-Jacques
M. GÉRARD Jean-Pierre	M. TOUBOL Jacques
M. GILLET Jean-Yves	M. TRAN Dinh Khiem
M. GRELLIER Patrick	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. HARTE MICHEL	M. ZIEGLER Gérard
M. INGLES AKIS Jean-André	

**M.C.A. Honoraire**

Mlle ALLINE Madeleine

**M.C.U. Honoraires**

M. ARNOLD Jacques  
 M. BASTERIS Bernard  
 Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie  
 Mme DONZEAU Michèle  
 M. EMILIOZZI Roméo  
 M. FRANKEN Philippe  
 M. GASTAUD Marcel  
 M. GIRARD-PIPAU Fernand  
 M. GIUDICELLI Jean  
 M. MAGNÉ Jacques  
 Mme MEMRAN Nadine  
 M. MENGUAL Raymond  
 M. POIRÉE Jean-Claude  
 Mme ROURE Marie-Claire

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M.	AMIÉL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	M.ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)

## PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

## PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)

### PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE (suite)

M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

### PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
----	-------------------	-------------------

### PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
Mme	ROSE Patricia	Anglais

### MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

### **PROFESSEURS ASSOCIÉS**

M	COYNE John	Anatomie et Cytologie (42.03)
M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme	PACZESNY Sophie	Hématologie (47.01)
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale

### **MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

M	BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale
M.	DARMON David	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

### **PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ**

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

## REMERCIEMENTS

---

### **Au Professeur P. Fenichel,**

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'être mon directeur de thèse et de présider ce jury. Votre aide et votre collaboration furent précieuses. Je suis aussi particulièrement honorée de vous connaître, en tant que Professeur mais également en tant que personne, vous m'avez beaucoup appris et c'est grâce à vous que cette passion pour la spécialité de gynécologie médicale est née.

Soyez assurée de toute mon estime et de ma reconnaissance.

### **Au Professeur J. Delotte,**

Merci de nous faire l'honneur de participer à ce jury. Vous avez toujours su être de bons conseils et avez beaucoup participé dans ma formation de gynécologue au fil de ces années.

Soyez assuré de l'expression de ma reconnaissance.

### **Au Professeur E. Barranger,**

Je vous remercie de nous faire l'honneur de participer à ce jury. Connaissant votre intérêt pour le cancer du sein et notamment sur le sujet actuel des perturbateurs endocriniens, j'espère que ce travail saura répondre à vos attentes.

Soyez assuré de mes sincères remerciements.

### **Au Docteur S. Hiéronimus,**

Merci de m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury. Je souhaite vous remercier pour ces semestres où vous m'avez tant appris. Vous avez été un pilier dans ma formation et j'espère, un jour, pouvoir être digne de vos compétences.

Soyez assuré de mes plus sincères remerciements et de ma reconnaissance.

### **Au Docteur L. Bailly,**

Merci de m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury. Vous avez été d'une aide précieuse dans la réalisation de ce travail.

Soyez assuré de mes sincères remerciements.

**A mes chers parents**, pour leur immense soutien de la première année de médecine à aujourd'hui. C'est grâce à vous si je suis arrivée jusqu'ici. Je vous aime énormément.

**A Jean-Luc**, pour cet amour qui nous unis, pour toutes ces années d'études et de soutien que nous avons partagées et pour toutes celles que nous allons construire ensemble.

**A mes grands-parents adorés**, Caline, JP, Minouche et Bedouche pour tous ces moments de joie et de bonheur partagés.

**A mes soeurs Maud et Juliette**, pour ces souvenirs d'enfance et ce lien qui nous unis.

**A toute ma famille**, et notamment à ma marraine Christel, Michel, tante Anne, Didier, mon parrain Pierre, Pascale, mon beau-frère Jérôme, les cousines et cousins.

**A ma deuxième famille**, Fanfan, Momo, Leuleu, Yvon, Raymonde, Jeff, Alex, Christel, Jean-Phi, Anthony et Alex.

**A mes fidèles ami(e)s**, Mandy, pour ces vingt-cinq ans d'amitié, Anne-Cha, Coco, Jade et Tanguy, pour tous ces souvenirs et ces futurs moments à passer ensemble.

**A mes ami(e)s niçois(es)**, Marc et Claire, Lavi et Max, Joe, PL, avec qui je connais les joies de vivre à Nice.

**A mes anciens et actuels co-internes de Gynéco**, et particulièrement à Tatiana, Solenne, Clélia, Sam, Chris, Fanny, Juju, Sarah, Audrey, Mél, Constance, Julie, Alexi et Louise, avec qui ces années sont passées trop vite.

**Au Pr Bongain A.**, que je remercie pour son enseignement et pour m'avoir permis d'accéder au DESC de médecine de la reproduction.

**Au service d'endocrinologie-diabétologie**, Pr Chevalier N., Pr Sadoul JL, Dr Brucker-Davis F., et une mention spéciale pour Madalina, Anne-gaëlle, Agnès, Alice, Solange, Jean-Louis et Céline.

**A mes anciens co-externes de Grenoble**, avec une pensée toute particulière pour **Elodie**.

**A Princesse et Haruna...**

**Et à tous ceux qui ont répondu présent le soir de ma thèse.**

# TABLE DES MATIÈRES

---

REMERCIEMENTS.....	7
TABLE DES MATIÈRES.....	9
LISTE DES TABLEAUX.....	10
LISTES DES FIGURES.....	11
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	12
<b>PREMIÈRE PARTIE</b>	
<b>I. CANCER DU SEIN: LES FACTEURS DE RISQUE.....</b>	<b>13</b>
1. DEVELOPPEMENT DE LA GLANDE MAMMAIRE.....	13
2. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE DU CANCER DU SEIN: INCIDENCE ET EVOLUTION.....	17
A. DONNÉES FRANÇAISES.....	17
B. DONNÉES MONDIALES.....	20
3. PRINCIPAUX TYPES HISTOLOGIQUES DU CANCER DU SEIN.....	22
4. CARCINOGENÈSE MAMMAIRE ET CONCEPT DES RÉCEPTEURS AUX OESTROGÈNES.....	25
5. FACTEURS DE RISQUE DU CANCER DU SEIN.....	29
<b>II. PERTURBATEURS ENDOCRINIENS.....</b>	<b>37</b>
1. DÉFINITION GÉNÉRALE.....	37
2. DÉFINITION DES COMPOSÉS ORGANIQUES PERSISTANTS.....	41
A. PESTICIDES ORGANOCHLORÉS.....	42
B. BISPHÉNYLS POLYCHLORÉS (PCB).....	45
C. DIOXINES.....	47
D. POLYBROMINATED DIPHENYL ETHERS (PBDE).....	50
E. COMPOSÉS PERFLUORÉS.....	53
<b>III. FENÊTRE CRITIQUE D'EXPOSITION AU COURS DE LA VIE.....</b>	<b>54</b>
<b>IV. DIFFICULTÉS MÉTHODOLOGIQUES.....</b>	<b>55</b>
<b>DEUXIÈME PARTIE</b>	
<b>I. PRÉSENTATION DU FUTUR PROJET.....</b>	<b>57</b>
<b>II. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....</b>	<b>61</b>
1. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE PRÉLIMINAIRE DE FAISABILITÉ.....	61
2. DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE PRÉLIMINAIRE.....	62
A. FINANCEMENT.....	62
B. MODALITÉS ADMINISTRATIVES.....	62
C. NOMBRE DE CANCERS ATTENDUS.....	63
D. CONTACT DES PATIENTES.....	64
E. RECHERCHE DE CAS DE CANCER DU SEIN PARMIS NOTRE POPULATION.....	64
F. RECUEIL DES DONNÉES.....	65
G. ANALYSE D'UN ÉCHANTILLON DE LA POPULATION.....	67
<b>III. RÉSULTATS.....</b>	<b>69</b>
1. RÉSULTATS CONCERNANT L'ÉTUDE DE FAISABILITÉ.....	69
2. CARACTÉRISTIQUES DE NOTRE ÉCHANTILLON.....	71
<b>IV. DISCUSSION.....</b>	<b>74</b>
1. ÉTUDE DE FAISABILITÉ.....	74
2. DISCUSSION SUR NOTRE ÉCHANTILLON.....	76
<b>V. CONCLUSION.....</b>	<b>78</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>79</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>90</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE.....</b>	<b>96</b>
<b>RÉSUMÉ.....</b>	<b>97</b>

## **LISTE DES TABLEAUX**

---

<b>Tableau N°1:</b> Classification et demie-vies de certains composés organiques persistants étudiés.....	52
<b>Tableau N°2:</b> Caractéristiques histologiques, statut des récepteurs hormonaux et de HER2 des cas de cancers du sein retrouvés dans notre population.....	70
<b>Tableau N°3:</b> Description des variables qualitatives de la population relatives aux facteurs de risque de cancer du sein.....	72
<b>Tableau N°4:</b> Description des variables quantitatives de la population relatives aux facteurs de risque de cancer du sein.....	73

## LISTE DES FIGURES

---

<b>Figure N°1:</b> Représentation schématique d'une unité terminale ducto-lobulaire du sein.....	14
<b>Figure N°2:</b> Représentation schématique du développement tubulo-alvéolaire au cours de la vie.....	16
<b>Figure N°3:</b> Evolution de l'incidence et de la mortalité (taux standardisé monde estimé) par cancer du sein entre 1980 et 2012.....	18
<b>Figure N°4:</b> Taux standardisé à la population mondiale (TSM) d'incidence du cancer du sein chez les femmes à l'échelle départementale en France métropolitaine en 2008-2010.....	19
<b>Figure N°5:</b> Taux de participation régionaux standardisé 2014-2015 (population de référence: France 2009).....	19
<b>Figure N°6:</b> Taux d'incidence standardisé sur la population mondiale des cancers du sein de la femme en 2012.....	20
<b>Figure N°7:</b> Classification histologique du cancer du sein, OMS 2012.....	24
<b>Figure N°8:</b> Action génomique et non génomique des œstrogènes.....	28
<b>Figure N°9:</b> Analogie structure structurale entre le DES, le DDT, la dioxine de Seveso et le PCB.....	52
<b>Figure N°10:</b> Taux de réponses aux courriers.....	69

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

---

Ahr: Aryl Hydrocarbure Receptor  
CCTIRS: Comité Consultatif sur le Traitement de l'Informatique en matière de Recherche  
CHR: Centre Hospitalo-Régional  
CHU: Centre Hospitalo-Universitaire  
CIRC: Centre International de Recherche pour le Cancer  
CNIL: Comité Nationale de l'Informatique et des Libertés  
CPP: Comité de Protection des Personnes  
CRISAP: Centre de Regroupement Informatique et Statistique en Anatomocytologie-Pathologie  
DDT: dichlorodiphényltrichloroéthane  
Déca-BDE: déca-bromodiphényléther  
DES: diéthylstilbestrol  
ERE: Eléments de Réponse aux Estrogènes  
ERRgamma: Estrogen Related Receptor gamma  
GPR30: G Protein-coupled Receptor 30  
HAP: Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques  
HCB: hexachlorocyclohexane  
HCH: hexachlorocyclohexane  
Octa-BDE: octa-bromodiphényléther  
OMS: Organisation Mondiale de la Santé  
PACA: Provence-Alpes-Côtes d'Azur  
PBDE: polybrominated diphényl éthers  
PCB: Bisphényles polychlorés  
PE: perturbateur endocrinien  
PFAS: polyfluoroalkyles et perfluoroalkyles  
PFOS: perfluorooctane sulfonate  
PFOA: acide de perfluorooctane  
Penta-BDE: penta-bromodiphényléther  
POP: polluant organique persistant  
RA: récepteur aux androgènes  
RE: récepteurs des œstrogènes  
RE $\alpha$ : récepteur des œstrogènes de type alpha  
RE $\beta$ : récepteur des œstrogènes de type bêta  
RP: récepteur à la progestérone  
TCDD: 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine  
TSM: Taux Standardisé à la population Mondiale  
HHG: hypothalamo-hypophyso-gonadique

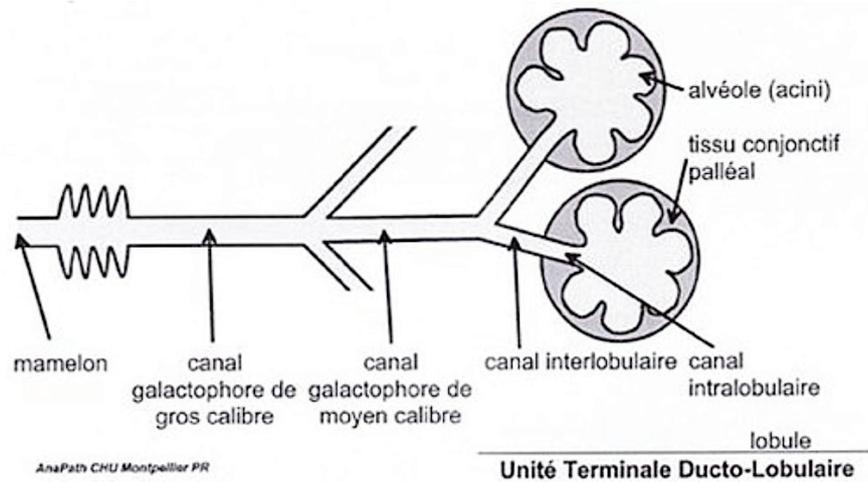
### I. CANCER DU SEIN: LES FACTEURS DE RISQUE

#### 1. DEVELOPPEMENT DE LA GLANDE MAMMAIRE

Le sein est une glande exocrine hormonodépendante qui assure la sécrétion du lait nécessaire à l'alimentation du nouveau-né. Il se situe de part et d'autre du sternum, en avant des muscles pectoraux, entre la deuxième et sixième côte ou la troisième et septième côte. Il est centré par le mamelon qui se positionne en regard de la neuvième vertèbre dorsale (1).

Cliniquement, le sein est divisé en quatre quadrants: supéro-externe, supéro-interne, inféro-externe et inféro-interne.

La glande mammaire est constituée d'une vingtaine de **lobes**, chacun étant composé de 20 à 40 **lobules** et se drainent séparément par un canal galactophore jusqu'au mamelon. Chaque lobule contient 10 à 100 **alvéoles** (ou acini). L'acinus se draine par un canal intralobulaire, le lobule par un canal interlobulaire jusqu'au canal galactophore. Cet ensemble forme l'unité terminale ducto-lobulaire (figue N°1)



**Figure N°1: Représentation schématique d'une unité terminale ducto-lobulaire du sein.**

Il existe plusieurs étapes dans le développement de la glande mammaire (1, 2, figure N°2). On peut distinguer:

- Etape embryonnaire et foetale:

A partir de la 4<sup>ème</sup> semaine de développement apparaît la crête mammaire, qui correspond à un épaississement ectodermique bilatérale et linéaire, depuis l'aisselle jusqu'à la région inguinale. Deux bourgeons mammaires apparaissent le long de cette crête, symétriques et situés au niveau pectoral.

A la fin de la 6<sup>ème</sup> semaine, la crête mammaire disparaît, les deux bourgeons persistent et forment l'aréole.

Au cours du 5<sup>ème</sup> mois, ces bourgeons s'invaginent dans le mésoderme sous-jacent en 15 à 20 prolongements cylindriques pleins, lesquels se dilatent à leurs extrémités.

Au 7<sup>ème</sup> mois, ces prolongements se creusent et forment l'ébauche des canaux galactophores.

Au 8<sup>ème</sup> mois, ces canaux s'ouvrent au niveau d'une dépression épithéliale située à l'emplacement du futur mamelon. En profondeur, les canaux se différencient en unités glandulaires.

Ce développement de la glande mammaire est induit par les hormones maternelles.

- Etape post-natale:

A la naissance, une crise génito-mammaire du nouveau-né survient liée aux hormones maternelles et placentaires. Cela se traduit par une turgescence des aréoles et saillie du mamelon. Durant les six premiers mois de vie environ, l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique (HHG) du nouveau-né est fonctionnel. Cette phase est appelée « mini-puberté ». Par la suite, les taux de gonadotrophines et d'estradiol sont faibles jusqu'à la puberté.

Ainsi, au cours de la première année, le tissu conjonctif se développe. Il apparaît du tissu adipeux et des manchons conjonctifs péri-glandulaires se différencient.

Durant l'enfance, la glande va rester quiescente, et sa croissance sera très lente.

- Etape pubertaire:

A la puberté, l'axe HHG se réactive: cela se traduit par une augmentation de l'amplitude et de la fréquence des pulses de GnRH hypothalamique, responsable de la sécrétion pulsatile des hormones hypophysaires et notamment de la LH. Sous cette influence, la maturation des follicules ovariens est accélérée avec production de quantités croissantes d'oestrogènes, en particulier d'estradiol. Ce sont ces oestrogènes qui sont responsables des transformations anatomiques pubertaires. Progressivement, les cycles ovariens se constituent et les premiers sont le plus souvent anovulatoires. Les oestrogènes stimulent la croissance et la multiplication des canaux galactophoriques. Le tissu glandulaire, les lobules et les alvéoles se développent sous l'action de la progestérone. La glande mammaire est ainsi soumise aux variations de concentrations plasmatiques d'oestrogènes et de progestérone.

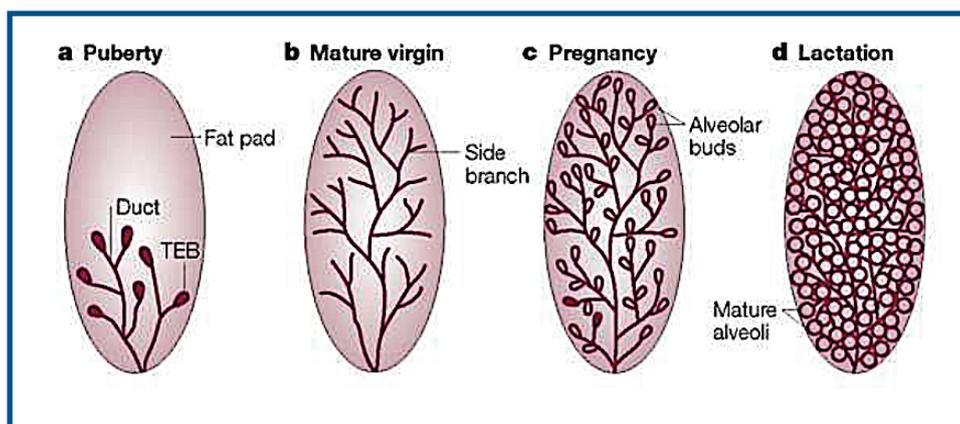
- En période de gestation et de lactation:

Lors de la grossesse, le sein augmente de volume, le mamelon devient saillant, l'aréole se pigmente et prend un aspect grenu (par projection des tubercules de Montgomery). La première

grossesse est une étape importante dans la différenciation du tissu mammaire: en effet, la glande mammaire est un organe en développement jusqu'à la fin de la première grossesse menée à terme et suivie d'allaitement (3). Cette différenciation complète induit une protection vis-à-vis du cancer du sein, alors que des structures indifférenciées à fort potentiel de prolifération favorisent la sensibilité aux agents carcinogènes.

Au premier trimestre de grossesse, le climat est principalement oestrogénique, permettant la multiplication des galactophores. Au deuxième et troisième trimestre, le climat devient prioritairement progestéronique et stimule la formation d'alvéoles entraînant une augmentation du volume du sein.

A l'accouchement, les taux de progestérone et d'oestradiol chutent. Le taux élevé de prolactine est maintenu ce qui entraîne la sécrétion lactée. Ce phénomène est par la suite entretenu par la succion du mamelon.



*Figure N°2: Représentation schématique du développement tubulo-alvéolaire au cours de la vie.  
Source: Hennighausen and Robinson, 2005*

## **2. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE DU CANCER DU SEIN: INCIDENCE ET EVOLUTION**

### **A. DONNÉES FRANÇAISES**

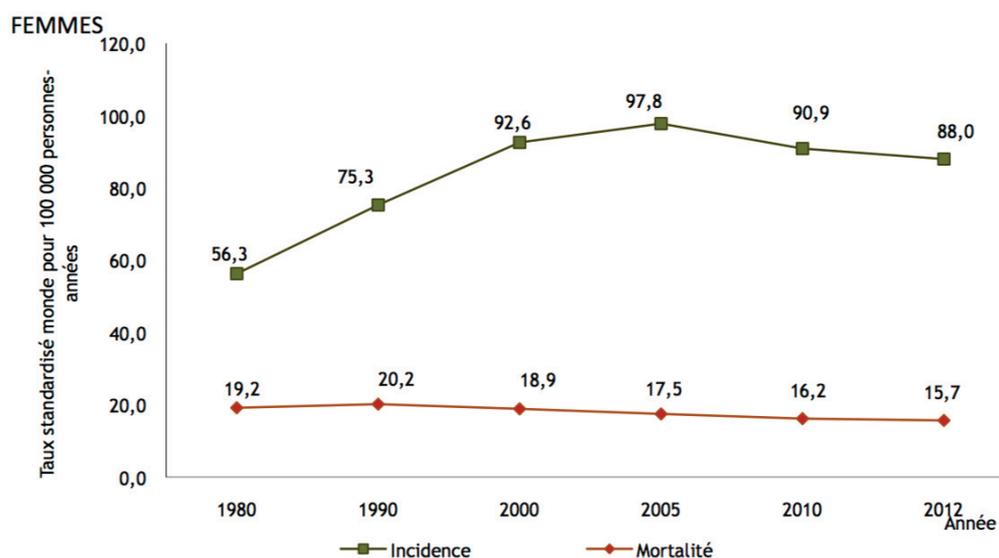
#### *Incidence*

Le cancer du sein se situe au 1<sup>er</sup> rang des cancers incidents chez la femme avec 48 763 nouveaux cas estimés en 2012, devant le cancer colo-rectal (18 926 cas) et pulmonaire (11 284 cas). Il représente 31.5% de l'ensemble des cancers incidents féminins et près de 14% de l'ensemble des cancers tous sexes confondus en 2012 (4). Plus d'un nouveau cas sur deux de cancer du sein (54%) survient chez des femmes âgées en moyennes de 50 à 74 ans, justifiant le dépistage organisé. L'âge moyen au diagnostic était estimé à 63 ans en 2012 (61 ans en 2005).

#### *Evolution de l'incidence*

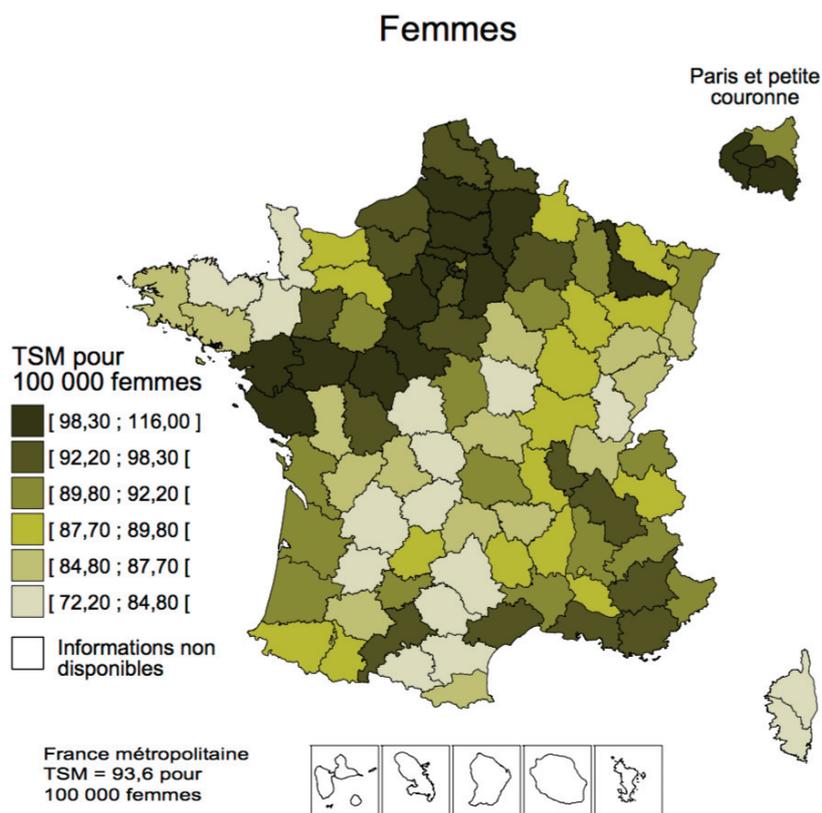
En France, l'incidence du cancer du sein a augmenté de façon constante entre 1980 et 2000, avec un taux d'incidence standardisé à la population mondiale (TSM) passant de 56,3 à 92,6 cas pour 100 000 personnes années. Ce taux s'est par la suite stabilisé avant de diminuer à partir de 2005. En 2012, le TSM se situait à 88,0, soit une baisse moyenne de -1,5% par an entre 2005 et 2012 (figure N°3). La diminution d'incidence concerne principalement les tumeurs diagnostiquées à un stade précoce (T1/T2-N0-M0), et est surtout observé chez des femmes âgées de 50 à 74 ans (5). Ce phénomène pourrait être expliqué par la diminution de prescription des traitements hormonaux substitutif de la ménopause, mais d'autres facteurs tels l'effet du dépistage organisé et individuel sont également mis en cause (5, 6). De 2004 à 2015, le taux de participation au dépistage organisé en France a effectivement augmenté, passant de 40,2% à 51,5%. Cependant, depuis 2008, on observe une stabilité des taux de participation. Concernant le

dépistage individuel, celui-ci est difficilement calculable de façon précise, mais serait estimé à environ 10%.

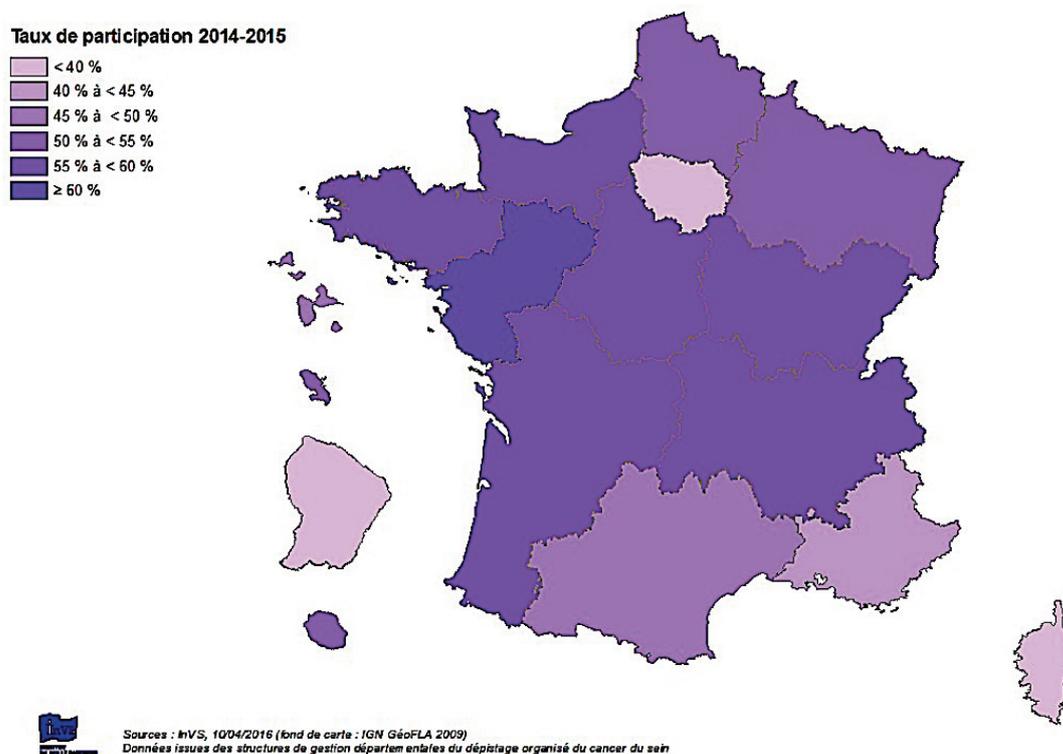


**Figure N°3: Evolution de l'incidence et de la mortalité (taux standardisé monde estimé) par cancer du sein entre 1980 et 2012.**  
*Source: Binder-Foucard F. 2013 (7).*

Au niveau régionale, la moitié des régions présente une incidence proche de la moyenne nationale, avec un TSM variant de 89,1 à 94/100000. Six régions ont une incidence supérieure, dont la région Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) (+ 4,7%) (figure N°4). Concernant le dépistage organisé, une hétérogénéité de participation entre les régions est constatée depuis plusieurs années variant de 35,1% en Corse à 63,3% en Pays-de-Loire en 2015 (InVS 2016). La région PACA fait partie des régions ayant les taux les plus bas avec moins de 40% de participantes (Figure N°5).



**Figure N° 4: Taux standardisé à la population mondiale d'incidence du cancer du sein chez les femmes à l'échelle départementale en France métropolitaine en 2008-2010.**  
*Source: Colonna M., InCa 2012*

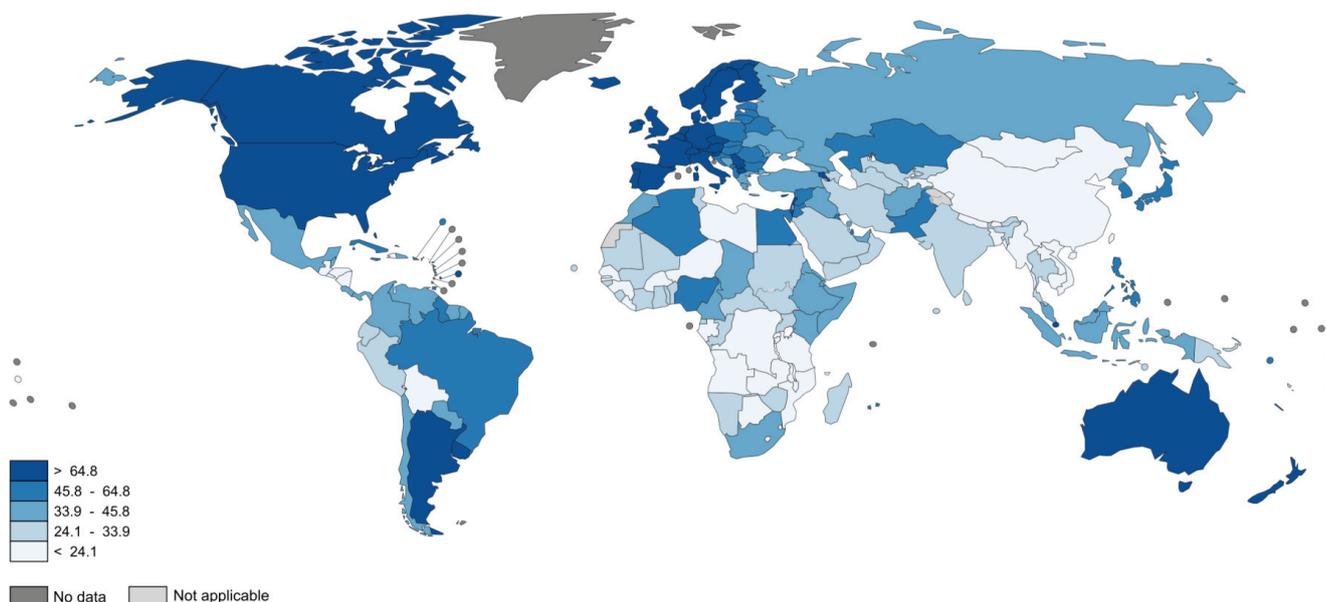


**Figure N°5: Taux de participation régionaux standardisé 2014-2015 (population de référence: France 2009).** *Source: InVS 1004/2016*

## B. DONNÉES MONDIALES

### *Incidence*

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde avec 1,7 millions de nouveaux cas diagnostiqués par an et représente ainsi 16% des cancers féminins (8). Les taux d'incidence varient énormément, les plus élevés étant observés dans les pays les plus développés, notamment en Amérique du Nord, dans le Nord et l'Ouest de l'Europe, ainsi qu'en Australie. L'Europe Orientale, l'Amérique du Sud, l'Afrique du Sud et l'Asie Occidentale ont des taux d'incidence modérés mais ceux-ci sont en hausse. Les taux les plus faibles sont constatés dans la majeure partie des pays africains (Figure N°6). Il existe également des variations géographiques au niveau européen avec des taux plus élevés en Europe de l'Ouest, notamment en France (9).



**Figure N°6: Taux d'incidence standardisé sur la population mondiale des cancers du sein de la femme en 2012.**

**Source : GLOBOCAN 2012 International Agency for Research on Cancer**

### ***Evolution de l'incidence***

L'incidence du cancer du sein dans le monde est en constante augmentation. Une hausse de 20 à 40 % entre 1973-1977 et 1993-1997 et de 20% depuis 2008 a ainsi été observée (9). L'augmentation d'incidence a été plus marquée dans les pays avec un taux d'incidence initial plus bas comme au Japon, en Finlande ou dans les pays en voie de développement, et est en grande partie attribuée à l'instauration du dépistage (10, 11, 12). Aux États-Unis, les taux d'incidences ont augmenté dans les années 1980, puis ont diminué dans les années 1990. Un déclin régulier a été observé entre 2006 et 2010 chez les femmes de plus de 50 ans, probablement due à la diminution d'utilisation des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause (13), suite à la publication des résultats de la Women's Health Initiative (14). Cette diminution de risque est également apparue dans d'autres pays (Canada, Ecosse) pour les femmes nées après 1945 (15). Ainsi, l'évolution de l'incidence en fonction de l'âge dépend simultanément de l'effet de la cohorte de naissance, lié aux évolutions du mode de vie des femmes, et de l'effet de la période, lié notamment aux modifications du mode de découverte des cancers. Un effet cohorte est mis en évidence systématiquement mais à des périodes différentes selon les pays (16).

### ***Evolution du risque chez les migrants***

Les femmes immigrantes en provenance de pays ayant des taux d'incidence faibles vers des pays industrialisés à taux d'incidence plus élevés, acquièrent rapidement les taux d'incidence du pays d'accueil. A titre d'exemple, les femmes asiatiques ayant immigrées aux États-Unis, ont connu une augmentation d'incidence de 80 % après avoir vécu aux États-Unis pendant plus de 10 ans (17). De plus, la descendance de femmes ayant migré d'un pays à faible incidence vers un pays à forte incidence de cancer du sein acquièrent le même taux de risque que le pays d'accueil, au bout de deux ou trois générations (18).

### 3. PRINCIPAUX TYPES HISTOLOGIQUES DU CANCER DU SEIN

Dans la glande mammaire, les canaux et les acini ont deux couches cellulaires (interne et externe) délimitées en dehors par une membrane basale. La couche interne est faite de cellules épithéliales mucosécrétantes et la couche externe de cellules myoépithéliales contractiles.

Les cancers du sein sont quasiment toujours des adénocarcinomes (dans 95% des cas), c'est à dire qu'ils se développent à partir des cellules épithéliales de la glande mammaire. Selon la dernière classification histologique de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2012 (figure N°7), on peut distinguer 22 entités dont les carcinomes de type non spécifiques (anciennement dénommés carcinomes canaux infiltrants) et spécifiques. Les autres histologies sont rares (moins de 1% des cancers) et ne seront pas abordées dans ce travail.

Les principaux types histologiques d'adénocarcinomes sont: le carcinome canalaire et le carcinome lobulaire. Parmi eux, on distingue les formes in situ et infiltrantes. La distinction repose sur l'absence d'envahissement de la membrane basale dans le cancer in situ, à la différence du cancer infiltrant, qui comme son nom l'indique, infiltre le tissu glandulaire et conjonctif et est à risque métastatique (19).

#### **Carcinomes in situ:**

- **Carcinomes canaux in situ:** il sont les plus fréquents et représentent 15 à 20% des cancers du sein. La prolifération intéresse des canaux de petit, moyen et grand calibre.
- **Carcinomes lobulaires in situ:** ils sont rares et représentent environ 0,5% des cancers. Ils se développent au niveau des lobules mammaires et sont plutôt considérés comme des facteurs de risque de survenue d'un cancer infiltrant, de type canalaire ou lobulaire, à part égale. Ce risque est estimé entre 20 et 30% dans les 10 à 25 ans suivant le diagnostic.

### **Carcinomes infiltrants:**

- **Carcinomes canauxiaux infiltrants:** ils correspondent à 80% des cancers infiltrants, représentant ainsi la forme histologique invasive la plus fréquente. Ils reproduisent l'architecture des acini mammaires.
- **Carcinomes lobulaires infiltrants:** ils sont plus rares et sont mis en évidence dans 5 à 15% des cas. Ils touchent l'unité terminale ducto-lobulaire.
- D'autres formes existent comme le carcinome médullaire, qui représente 1 à 5% des cancers du sein; il atteint souvent des femmes jeunes et est plutôt retrouvé en cas de mutation BRCA1. Les formes dites « de bon pronostic » correspondent au carcinome tubuleux, carcinome mucineux, carcinome adénoïde kystique et le carcinome cribriforme infiltrant.

**CARCINOME DE TYPE NON SPECIFIQUE (anciennement: carcinome canalaire infiltrant)**

**CARCINOME SPECIFIQUE**

**SOUS-TYPES PARTICULIERS**

- Carcinome lobulaire infiltrant
- carcinome tubuleux
- carcinome cribiforme infiltrant
- carcinome médullaire
- carcinome mucineux et autres tumeurs avec mucines abondantes

**TUMEURS NEUROENDOCRINES**

- carcinome papillaire infiltrant
- carcinome micropapillaire
- carcinome apocrine
- carcinome métaplasique

**AUTRES CARCINOMES PLUS RARES**

- carcinome adénoïde kystique
- carcinomes à cellules acineuses
- carcinome à cellules claires
- carcinome sébacé
- carcinome à cellules riches en lipides
- carcinome oncocytique
- carcinome inflammatoire
- carcinome sécrétant
- tumeur des glandes salivaires

**AUTRES HISTOLOGIES**

- lymphome
- sarcome
- mélanome

*Figure N°7: Classification histologique du cancer du sein, OMS 2012.  
Source: Lakhani SR et al., WHO classification of tumors of the breast, fourth revised edition, Juillet 2012 (20).*

#### 4. CARCINOGENÈSE MAMMAIRE ET CONCEPT DES RÉCEPTEURS AUX OESTROGÈNES

##### *Carcinogenèse mammaire*

La cancérogenèse mammaire est un processus progressif induisant la transformation de cellules saines en cellules malignes et qui se déroule en plusieurs étapes:

- **Une étape d'initiation**, prédisposant aux capacités de prolifération non contrôlée et indéfinie par dommages de l'ADN causés par différents facteurs;
- **Une étape de promotion tumorale**, correspondant à la multiplication clonale de cellules initiées.
- Enfin, **l'étape de progression tumorale**, au cours duquel un phénotype néoplasique est acquis via des mécanismes génétiques et épigénétiques. Cette phase se caractérise par l'irréversibilité, l'instabilité génétique, une croissance cellulaire très rapide, l'invasion et la capacité des cellules à métastaser.

Les modifications génétiques associées à cette transformation maligne sont liées à des mutations responsables d'une augmentation de la fonction du gène (oncogène) ou d'une perte de la fonction du gène (suppresseur tumoral). L'expression de ces gènes est modulée par des récepteurs hormonaux, en réponse aux stimulations hormonales dans les tissus sensibles. Au niveau moléculaire, les principales amplifications d'oncogènes concernent: c-erbB2 (protéine codant des récepteurs de l'EGF), c-myc (codant la protéine Myc qui intervient dans la régulation de l'apoptose) et ccndl (codant la cyclase D1 intervenant dans le cycle cellulaire). Les inactivations de gènes suppresseurs de tumeurs peuvent concerner: p53, P16, *BRCA1* et *BRCA2*.

Des modifications épigénétiques liées à l'environnement ont également été mises en évidence et sont de plus en plus étudiées ces dernières années (21). Il est reconnu que l'hyperméthylation du promoteur d'un gène sur des îlots CpG, réprime la transcription de ce gène. Il a ainsi été établi

que pour les 90% de femmes présentant un cancer du sein d'origine non familial, il existe dans plus de la moitié des cas, une répression de l'expression de BRCA1 par hyperméthylation du promoteur du gène participant vraisemblablement à l'initiation et/ou à la promotion tumorale (22, 23, 24).

### ***Concept des récepteurs aux œstrogènes classiques (RE $\alpha$ et RE $\beta$ ) et non classiques (GPR30)***

Le concept d'hormono-dépendance impliqué dans le développement du cancer du sein a été suggéré dès la fin du XIX<sup>ème</sup> par Beatson GT (1896) (25), puis argumenté par les études de Lacassagne (1936) (26), Huggins et al. (1952) (27) et Perrault et al. (1966) (28), qui ont démontré le rôle protecteur d'une ovariectomie bilatérale. Les œstrogènes, qui conditionnent la réponse progestative en induisant la production de récepteurs de la progestérone, sont les hormones les plus impliquées dans la croissance et la différenciation du tissu mammaire (29).

Les actions physiologique et physiopathologique des œstrogènes passent par leur interaction avec une famille de récepteurs nucléaires spécifiques, les récepteurs des œstrogènes (RE) dont il existe deux homologues structuraux RE $\alpha$  (alpha) et RE $\beta$  (bêta). C'est la voie génomique des œstrogènes.

Lorsqu'on évoque ces récepteurs classiques des œstrogènes, on fait le plus souvent référence à RE $\alpha$ , impliqué dans l'effet promoteur. RE $\alpha$  a été découvert en 1960 par Jensen et Jacobson (30) et cloné en 1986 (31) à partir de cellules tumorales MCF-7. Ce récepteur agit comme un facteur de transcription ligand-dépendant (32). Le complexe hormone-récepteur, après dimérisation au sein du cytoplasme, va gagner le noyau et se fixer sur des éléments de réponse aux œstrogènes (ERE) présents sur les sites promoteurs de gènes œstrogénodépendants (figure N°8). Cette liaison à l'ADN va conduire au recrutement, selon le tissu cible, de co-activateurs ou de co-répresseurs qui vont favoriser ou inhiber la transactivation et donc la transcription du gène. Par

cet effet nucléaire, les œstrogènes stimulent le cycle cellulaire donc la prolifération, la survie voire la dissémination métastatique.

En 1996, le récepteur bêta aux œstrogènes (RE $\beta$ ), a été isolé (33), mais celui-ci est retrouvé principalement au niveau de tissu mammaire sain, alors que RE $\alpha$  constitue la forme majoritaire dans les cancers du sein (33). Il serait impliqué dans la différenciation terminale de la glande mammaire et aurait plutôt un rôle de suppresseur tumoral en favorisant l'apoptose (34, 35, 36). Sa présence serait ainsi corrélée à un meilleur pronostic dans les cancers estrogéno-dépendants, alors que la perte de son expression est corrélée à un mauvais pronostic (37). Dans certaines tumeurs, il a été mis en évidence que la perte d'expression était liée à une modification épigénétique induite par hyperméthylation du promoteur, conduisant à l'extinction de l'expression de ce gène (38, 39, 40).

La connaissance de l'existence de ces récepteurs a permis le développement et l'utilisation de modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes ou SERMs (analogues des œstrogènes exerçant un effet agoniste ou antagoniste en fonction des corépresseurs et des coactivateurs présents dans la cellule), tel que le Tamoxifène, qui fût un des premiers traitements dans le cancer du sein RE $\alpha$  -positif, afin de diminuer le risque de récurrence et de survenue d'un cancer du sein controlatéral (41, 42), par une action antagoniste sur RE $\alpha$ .

Le concept d'effet membranaire non génomique des stéroïdes sexuels et en particulier des œstrogènes s'est développé depuis une quinzaine d'années (43). Ces effets membranaires ont été mis en évidence *in vivo* et *in vitro* sur de nombreuses cellules humaines normales ou cancéreuses (Figure N°8) en utilisant des œstrogènes qui ne traversent pas la membrane et en constatant des effets rapides conduisant à l'activation de différentes voies de transduction du signal (44). Ces effets rapides membranaires, dits non génomiques des œstrogènes, vont en fait de manière indirecte contribuer à une action génomique conduisant dans le cas du cancer du sein

au contrôle de la prolifération de la survie, de l'apoptose ou de la migration des cellules malignes. Parmi ce type de récepteur a été identifié le GPR30 (G Protein-coupled Receptor 30) qui a été décrit pour la première fois en 2000 (45). Ce récepteur membranaire couplé aux protéines G présente une affinité particulière aux œstrogènes et à différents xéno-œstrogènes dont les SERMs comme le tamoxifène. Il est exprimé dans de nombreuses cellules de l'organisme et est sur-exprimé dans plusieurs cancers hormono-dépendants (endomètre, ovaires, sein). Les œstrogènes, via GPR30, sont susceptibles d'induire la synthèse d'AMP cyclique, de flux calcique (46), de mobiliser différentes voies de transduction du signal mais sont aussi capables de transactiver le récepteur EGFR et d'induire une réponse proliférative (45, 47, 48). GPR30 serait impliqué pour induire la prolifération et la migration cellulaire des cellules cancéreuses mammaires in vitro (49). Ainsi, GPR30 a une action agoniste sur le tissu mammaire, ce qui explique l'effet délétère persistant des œstrogènes en l'absence d'expression de RE $\alpha$  (46). Dans les cancers du sein triple négatif (récepteurs hormonaux négatifs et HER2 non surexprimé) GPR30 y est prévalent (50). De la même façon, c'est GPR30 qui est responsable de l'effet prolifératif induit par le tamoxifène dans les cellules du cancer de l'endomètre à cause d'une action agoniste sur ce récepteur (51).

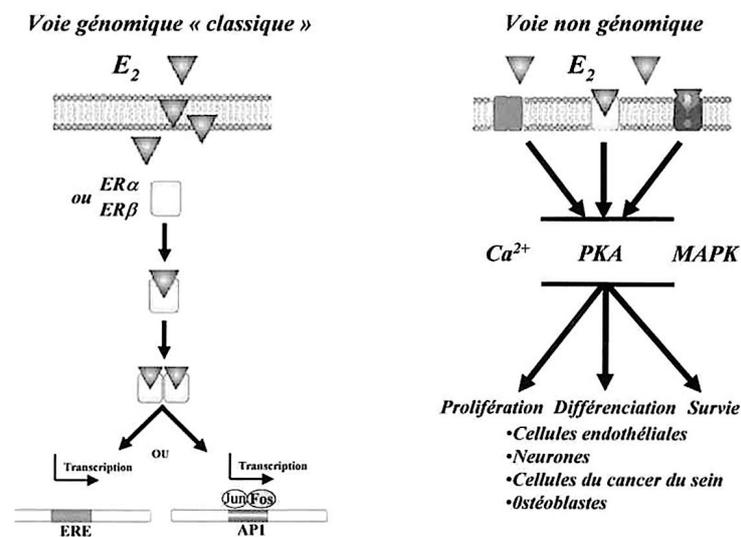


Figure N°8: Action génomique et non génomique des œstrogènes

## 5. FACTEURS DE RISQUE DU CANCER DU SEIN

Le cancer du sein est un cancer hormono-dépendant, ce qui est bien établi aujourd'hui. Différents facteurs de risque sont connus, certains étant modifiables, et peuvent être classés en cinq groupes: facteurs hormonaux, facteurs cliniques, facteurs génétiques, facteurs nutritionnels ou liés au mode de vie et facteurs environnementaux.

### *Facteurs de risque hormonaux:*

#### *Age de la ménarche*

L'apparition des premières règles marque le début d'exposition aux hormones endogènes ovariennes. Une survenue précoce, avant l'âge de 12 ans, augmente le risque de cancer du sein (51), lié à une exposition hormonale prolongée, alors qu'un âge de survenue plus tardif est protecteur (53).

#### *Ménopause tardive*

Un âge tardif à la ménopause est également un facteur de risque reconnu de cancer du sein (53). Les femmes qui ont eu leur ménopause après l'âge de 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles ayant eu une ménopause plus précoce, l'exposition aux hormones ovariennes étant plus prolongée. Ainsi, ce risque augmente d'environ 3% pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause (54).

#### *Parité et âge de la première maternité*

Les femmes ayant menées une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans, présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25% par rapport aux nullipares (55). De la même façon, la multiparité est un facteur protecteur et cet effet semble augmenter proportionnellement au

nombre d'accouchements (56). Les grossesses non menées à terme n'influencent pas ce risque (57). Ceci pourrait être lié à la différenciation accélérée du tissu mammaire lors de la première grossesse, accentuée lors des grossesses ultérieures.

### ***Allaitement maternel***

L'allaitement et la durée d'allaitement sont associés à une diminution de risque du cancer du sein. Les femmes ayant allaité pour une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit de cancer du sein d'environ 33% par rapport à celles n'ayant jamais allaité (58). Il est également admis que ce risque décroît de 4,3% par période d'allaitement de 12 mois (58). L'allaitement pourrait ainsi rendre les cellules plus résistantes aux cancérogènes du fait d'une différenciation complète des cellules épithéliales et pourrait réduire la durée d'exposition aux œstrogènes grâce à la prolongation de la période d'anovulation et au report du rétablissement des cycles menstruels.

### ***Utilisation d'hormones exogènes***

L'utilisation de contraceptif oraux augmente d'environ 25% le risque de cancer du sein. Cependant, 10 ans après l'arrêt, cet augmentation de risque n'est plus manifeste (59). De plus, le risque n'est pas lié de façon significative à la durée d'utilisation du contraceptif et est indépendant du type d'œstrogènes ou de la combinaison œstro-progestative (60). A contrario, les progestatifs seuls (microgestatifs/macrogestatifs per os, implant, stérilet), augmentent peu et de façon non significative le risque de cancer du sein, mais il est encore difficile de conclure devant le faible nombre des études et les effectifs réduits (61, 62, 63). Il faut cependant souligner, que plus les contraceptifs hormonaux sont utilisés tardivement, plus le risque de développer un cancer du sein est important (59).

Le traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause, prescrit en cas de symptômes climatiques invalidants et en cas d'ostéoporose, est lui aussi associé à une augmentation du risque de cancer du sein (54). Une utilisation supérieure aux recommandations actuelles, pendant plus de cinq ans, expose à une augmentation de risque de l'ordre de 26 à 35% (54, 64). Il a ainsi été démontré qu'une exposition au THS durant 5, 10 et 15 ans, était responsable d'un accroissement de risque de 2, 6 et 12 cas pour 1000 respectivement (54). Par ailleurs, le risque relatif est de 2 chez des femmes utilisant une association oestro-progestative, tandis qu'il n'est augmenté que de 30% en cas de traitement oestrogénique seul chez les femmes ayant eu une hystérectomie (65).

### **Facteurs de risque cliniques:**

#### ***Age***

Il représente le facteur de risque le plus important dans le cancer du sein (66). Cette pathologie est rare avant l'âge de 30 ans. Le risque augmente principalement entre 50 et 74 ans (plus d'un cas sur deux de cancers du sein). Au delà, on observe une décroissance du risque.

#### ***Antécédent personnels de cancer du sein***

Le risque de récurrence sur le sein homolatéral, après traitement conservateur, est en moyenne de 1% par an, et ce risque est d'autant plus important que le cancer du sein est survenue avant l'âge de 40 ans (67). De même, le risque de récurrence sur le sein controlatéral varie entre 0,5 et 1% par an (68).

#### ***Maladies bénignes du sein***

Elles représentent également un facteur de risque de néoplasie mammaire. Elles sont divisées histologiquement en lésions prolifératives et non prolifératives, avec ou sans atypies. Les

mastopathies de type prolifératives multiplient le risque de cancer du sein par 2, voire 4 si l'hyperplasie est atypique (69). Au contraire, les lésions non prolifératives ne majorent pas ce risque (70).

### ***Densité mammographique***

Le risque de cancer du sein augmente avec le niveau de densité mammaire en mammographie: il est multiplié de deux à six fois en cas de seins denses (71, 72). On estime ainsi que 30% des cas de néoplasie mammaire sont associés à une densité mammaire supérieure à 50% par rapport à la moyenne.

### ***Facteurs anthropométriques***

Une grande taille à l'âge adulte est associée à une augmentation du risque de cancer du sein. Ainsi, le risque augmente de 10% par tranche de 10 cm supérieure à la taille moyenne, chez les femmes ménopausées (54, 73). Cette relation pourrait refléter l'apport énergétique nutritionnel pendant l'enfance et l'adolescence (74) et l'exposition aux facteurs de croissance.

L'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>) et l'adiposité viscérale sont des facteurs de risque reconnus de cancer du sein (75).

### **Facteurs génétiques:**

#### ***Antécédents familiaux:***

Les femmes ayant un, deux ou trois parents du premier degré atteints d'un cancer du sein ont un risque multiplié respectivement par 2, 3 ou 4 par rapport aux femmes sans antécédents familiaux (76). Cet excès de risque est d'autant plus marqué lorsque le cancer s'est développé chez un parent proche avant l'âge de 50 ans (77).

### ***Mutations à haut risque***

Environ 5 à 10% des cancers du sein seraient liés à une prédisposition génétique (78). Deux gènes de susceptibilité à transmission autosomique dominante et à forte pénétrante ont été identifiés : il s'agit de la mutation du gène suppresseur tumoral BRCA1 sur le chromosome 17q et BRCA2 sur le chromosome 13q, tous deux impliqués dans la réparation de l'ADN. Les mutations du gène BRCA1 sont associées à un risque élevé de cancer du sein (65%) et de l'ovaire (45%) tandis que les mutations de BRCA2 sont davantage spécifiques du cancer du sein (45% et 11% de risque de cancer de l'ovaire) (79).

D'autres gènes de prédisposition, plus rares, ont également été identifiés: par exemple les mutations germinales du gène de la protéine p53 dans le syndrome de Li-Fraumeni, de la phosphatase PTEN dans le syndrome de Cowden ou du gène ATM associé à l'ataxie-télangiectasie (80).

### **Facteurs nutritionnels:**

#### ***Alcool***

L'alcool est le seul facteur nutritionnel clairement associé au risque de cancer du sein. Ce risque augmente de 7% pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolisée par jour (81), et cette association serait proportionnelle au nombre de verres d'alcool consommés. De plus, ce risque serait d'autant plus important chez les femmes ayant consommé de l'alcool avant la première grossesse (82). Ceci serait expliqué en partie par le fait que l'alcool entraîne une production accrue de facteurs de croissance IGF (insulin-like growth factor), qui ont une action mitotique et anti-apoptotique, notamment sur la voie des oestrogènes (83), ainsi que des anomalies au niveau hépatique avec une altération du métabolisme des cytochromes P450 qui interviennent dans le catabolisme des œstrogènes. L'alcool a été classé cancérigène (groupe 1) par le CIRC depuis 1988.

### ***Activité physique***

Une activité physique régulière, de 30 à 60 minutes par jour, diminue le risque de cancer du sein d'environ 35% (52). Cet effet est « dose-dépendant », c'est à dire que plus l'activité physique est intense, plus le risque diminue, en particulier chez les femmes ménopausées (84). De plus, une activité physique régulière permettrait de diminuer le risque de récurrence de 50 à 60% ainsi que la mortalité chez les patientes ayant été atteintes du cancer du sein (85).

### ***Tabac***

La fumée de tabac est une importante source de carcinogènes et une cause bien établie de cancer du poumon, ainsi que près d'un tiers de tous les décès par cancer. Jusqu'en 2002, la plupart des études sur le lien entre la consommation de tabac et le risque de cancer du sein ne montraient pas de réelles associations significatives. Depuis, des études ont suggéré une augmentation du risque chez les fumeuses, en particulier si l'exposition est longue ou débute avant la première grossesse (86, 87, 88). Le tabagisme passif est également incriminé, en multipliant le risque par 3 chez les femmes pré-ménopausées (87). La difficulté pour les études observationnelles à mesurer l'effet du tabac sur le risque de cancer du sein pourrait être dû au fait que la consommation de tabac est souvent associée à celle des boissons alcoolisées, et que plusieurs actions biologiques du tabac s'opposent (86, 89). Le tabac est classé cancérigène pour l'Homme (groupe 1) par le CIRC.

### ***Nutrition***

L'association entre le cancer du sein et les principales composantes de l'alimentation humaine (incluant fruits, légumes, produits laitiers, viande, vitamines, fibres et phyto-oestrogènes), a fait l'objet de nombreuses études (52). Un intérêt particulier a été porté sur les graisses alimentaires, mais les résultats sont discordants et difficiles à établir en raison de leurs associations avec la prise énergétique, l'activité physique et les difficultés inhérentes à l'enquête alimentaire (52, 90).

Cependant, il est admis que la consommation excessive en viandes rouges (85), aliments grillés ou fumés (sources d'hydrocarbures aromatiques polycycliques) (91), acides gras saturés (92), en particulier pour les femmes post-ménopausées, est associée à une augmentation du risque de cancer du sein, alors qu'une alimentation équilibrée, riche en fibres, fruits, légumes et supplémentée en vitamine D serait protectrice (93).

### **Environnementaux:**

#### ***Radiations ionisantes***

Le sein est l'un des organes du corps humain les plus radio-sensibles. L'exposition aux radiations ionisantes, avant l'âge de 40 ans, surtout en période péri-pubertaire, est susceptible d'augmenter le risque de cancer du sein dans les années ultérieures (94). Ce risque est similaire pour une exposition unique ou multiple à intensité totale égale (95), avec une relation dose-effet linéaire. D'une manière générale, la radiothérapie pour pathologie maligne, ainsi que les examens radiodiagnostiques répétés peuvent conduire à une augmentation du risque de cancer du sein, que ce soit dans l'enfance ou à l'âge adulte, notamment avant 40 ans. Les radiations ionisantes sont classés facteurs cancérigènes avérés par le CIRC (groupe 1).

#### ***Travail de nuit***

Il existe un risque démontré de cancer du sein chez les femmes travaillant de nuit (96), avec un risque relatif estimé à 1,20. Le travail de nuit provoquerait des perturbations de l'horloge biologique interne, à l'origine notamment, de la sécrétion de mélatonine, hormone impliquée dans le rythme veille-sommeil, et favoriserait l'augmentation de synthèse d'œstrogènes. Ces perturbations auraient des répercussions sur la différenciation cellulaire et les mécanismes d'apoptose et pourraient entraîner un risque accru de cancer. Ce facteur a été classé cancérigène probable (groupe 2A) par le CIRC en 2007. L'étude française cas-témoins CECILE (97), a

constaté que 13% des cas de cancer du sein versus 11% des témoins, avaient déjà travaillé de nuit (OR : 1,27, IC95% [0,99;1,64]). Le risque augmentait de 35% pour les femmes ayant travaillé en équipe de nuit, de 40% pour celles ayant travaillé de nuit plus de 4,5 ans et de 43% pour celles ayant travaillé plus de 3 nuits ou moins par semaine.

### ***Perturbateurs endocriniens***

Les perturbateurs endocriniens sont constitués d'une grande variété de composés chimiques pouvant interférer avec la fonction endocrinienne normale et sont discutés ces dernières années comme nouveaux facteurs de risque dans le cancer du sein. Ces polluants environnementaux font l'objet du deuxième chapitre de cette première partie.

## II. PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

### 1. DÉFINITION GÉNÉRALE

#### *Définition*

Selon l’OMS (2002), les perturbateurs endocriniens (PE) sont des « substances chimiques d’origine naturelles ou artificielles étrangères à l’organisme, qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme ou sur ces descendants en interférant avec la production, la sécrétion, le transport, le métabolisme, la liaison, l’action ou l’élimination des hormones naturelles ».

#### *Historique*

En 1960, des biologistes américains rapportaient à la communauté scientifique des observations inquiétantes sur la faune sauvage avec des anomalies de l’appareil génital, des troubles de reproduction ou des états intersexués, qu’ils avaient déjà liés aux polluants chimiques (98).

Par la suite, la mise en évidence d’une relation causale entre l’exposition des femmes enceintes au Distilbène (ou diéthylstilbestrol (DES), un œstrogène de synthèse puissant, prescrit dans les années 1940 à 1970 en prévention de fausses couches), et la survenue d’adénocarcinomes du vagin, de malformations utérines, ou encore l’augmentation du risque de cancer du sein, a permis de suggérer l’hypothèse d’une perturbation hormonale (99, 100). On peut également citer la catastrophe de Sévésio, survenue en 1976 en Italie, avec le rejet dans l’atmosphère d’une dioxine hautement cancérigène la 2,3,7,8-Tétrachlorodibenzo-p-dioxine, responsable notamment de cancers hématopoïétiques (101, 102).

De nombreuses études épidémiologiques humaines ont par la suite été réalisées, cherchant à démontrer les effets délétères des PE sur la santé humaine et notamment sur le risque cancérigène. Cependant, de part les difficultés méthodologiques inhérentes à ce genre d'études, leurs effets sont encore controversés, même si certaines ont permis d'imposer une réglementation précise sur certains composés chimiques, voire l'interdiction de leurs productions et utilisations.

### ***Sources d'exposition***

Les substances concernées peuvent être d'origine naturelles, tels que les phytoestrogènes (soja, lentilles, pois chiches, fèves), synthétiques, comme les oestrogènes médicamenteux (DES, contraception hormonale), ou encore d'origine chimiques comme les pesticides (dichlorodiphényltrichloroethane ou DDT, lindane), les dioxines (produits de dégradation des combustions industrielles et urbaines), les bisphényles polychlorés (PCB, utilisés comme isolants électriques), les polybrominated diphenyl éthers (PBDE, utilisés comme retardateurs de flamme), les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), ou des plastifiants (bisphénol A, phtalates). Ces composés industriels, à la différence des composés d'origine naturelles, sont liposolubles et s'accumulent dans le tissu adipeux des différentes espèces. Ils sont retrouvés de façon ubiquitaire dans l'eau, le sol, l'air et la chaîne alimentaire. L'alimentation représente la principale voie d'exposition (103). Les populations sont, par conséquent, rarement exposées à une seule classe de polluant. Les effets des PE peuvent en fait s'additionner ou se potentialiser; c'est ce que l'on appelle l'« effet cocktail » (104, 105, 106, 107).

### ***Mécanismes d'action: récepteurs impliqués***

Les PE interfèrent avec le fonctionnement cellulaire en mimant l'action des hormones naturelles, notamment via des récepteurs nucléaires, par une action agoniste ou antagoniste (103).

Cinq types de récepteurs pourraient être impliqués dans l'action des PE estrogénomimétiques au niveau de la glande mammaire, par lequel ils exercent des effets délétères sur la santé humaine: il s'agit des récepteurs classiques aux oestrogènes RE $\alpha$  et RE $\beta$ , du récepteur des hydrocarbures aromatiques (Aryl Hydrocarbure Receptor ou Ahr), du récepteur aux androgènes (RA), de GPR30 et de ERRgamma (Estrogen Related Receptor Gamma).

- **RE $\alpha$** , comme explicité plus haut, est un récepteur nucléaire. Il a pour ligand les oestrogènes qui agissent comme facteurs de croissance dans les voies de signalisation contrôlant la prolifération cellulaire. Ce récepteur a ainsi un rôle de promoteur tumoral. Certains PE, comme le DDT, peuvent se lier à ce récepteur et induire une réponse similaire aux oestrogènes (103). Le tamoxifène exerce un effet antagoniste sur ce récepteur dans le tissu mammaire (108).
- **RE $\beta$** , autre récepteur nucléaire classique des œstrogènes, a plutôt un rôle de suppresseur tumoral. Il peut cependant exercer un effet tumoral par l'action de certains PE, tels que le bisphenol A ou les PBDE (193).
- **Ahr**, dont le ligand naturel est inconnu, également nommé « récepteur des dioxines », a été cloné en 1993 par Dolwick et al (109). Ce récepteur nucléaire a pour principal agoniste la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD). En fait, la plupart des polluants dioxines-like activent Ahr, tels que certains PCB et les HAP. Ces xénobiotiques se lient au récepteur et induisent l'expression de certaines enzymes, notamment la famille des cytochromes P450 impliquée dans le catabolisme des œstrogènes, et dont les deux principales cibles dans le tissu mammaire sont le CYP 1A1 (qui induit la conversion du 17-bêta-estradiol en 2-hydroxyestradiol), et le CYP 1B1 (qui induit la conversion du 17-bêta-estradiol en 4-hydroxyestradiol) (110). Le 4-hydroxyestradiol est le principal métabolite estrogénique génotoxique ayant un effet délétère direct et indirect sur l'ADN par la production de composés oxygénés actifs responsable d'altérations génomiques (111, 112). Nous savons aujourd'hui que l'activité d'RE $\alpha$  et d'Ahr sont liées (113): RE $\alpha$  réprime l'expression du gène

de CYP 1A1 mais ne réprime pas la transcription du gène de CYP 1B1. Ce rapport CYP 1B1/CYP 1A1 altéré constitue ainsi un risque carcinogène par le biais du stress oxydatif (110). De plus, la liaison de Ahr à son ligand entraîne la formation d'un complexe Ahr-RE qui stimule la transcription des gènes cibles de RE (114). Il a également été démontré que l'exposition à des perturbateurs endocriniens sur les cellules mammaires cancéreuses, est capable d'induire, via Ahr, une méthylation du promoteur du gène BRCA1 et donc de réprimer l'expression de ce gène suppresseur de tumeur (115, 116, 117). Enfin, Ahr serait responsable d'une résistance à l'apoptose (118).

- **Le gène du récepteur aux androgènes** a été cloné en 1988 à partir de cellules T47D (119). Ses principaux agonistes sont la dihydrotestostérone et la testostérone. L'activité de ce récepteur a des effets protecteurs sur la carcinogenèse mammaire en contrôlant notamment la prolifération des cellules mammaires (120). Parmi les PE, on peut citer le p,p'DDE et le bisphénol A comme antagoniste du RA, expliquant leur principal effet anti-androgénique.
- **GPR30/GPER**, récepteur membranaire non classique des œstrogènes, dont nous avons précédemment vu les principales caractéristiques et son affinité à certains xénoestrogènes comme le tamoxifène. On peut également citer le bisphénol A qui se lie à RE $\alpha$  et RE $\beta$  de façon similaire à l'œstradiol mais avec une affinité est 10 000 fois plus faible, ne permettant pas d'expliquer ses effets délétères à faibles concentrations, notamment dans la survenue du cancer du sein. Certaines équipes ont ainsi démontré le rôle de GPR30 dans l'activation de la prolifération et migration cellulaire des cellules cancéreuses mammaires (51, 121) à des doses faibles de bisphénol A, comme cela avait été montré sur les cellules séminomateuses testiculaires humaines (122, 123).
- **ERRgamma**: est un récepteur nucléaire orphelin appartenant à la superfamille des récepteurs stéroïdiens. Il se lierait sur les mêmes promoteurs de gènes que les récepteur aux œstrogènes et aurait ainsi un rôle dans la signalisation oestrogénique. Aucun ligand d'activation physiologique n'est connu pour ce récepteur orphelin, mais le 4-hydroxytamoxifène

(métabolite actif du tamoxifène) et le diéthylstilbestrol agissent comme des antagonistes et le désactive. Le bisphénol A semble être, à l'inverse, un agoniste de ce récepteur (124).

Certains PE peuvent être responsable d'une augmentation de la fréquence de certains facteurs de risque des cancers hormono-dépendants, tels que le syndrome métabolique associant un diabète de type 2 et une obésité. Le bisphénol A a ainsi été décrit comme diabétogène et obésogène, mais d'autres PE sont également mis en cause aujourd'hui (125).

Par conséquent, ces xénobiotiques vont « perturber » le système endocrinien et notamment l'équilibre hormonal estrogénique féminin, par une activité estrogénique, antiestrogénique, androgénique ou anti-androgénique selon le type de substance. Un intérêt croissant est ainsi porté depuis plusieurs années sur l'impact des perturbateurs endocriniens dans la survenue du cancer du sein.

## **2. DÉFINITION DES COMPOSÉS ORGANIQUES PERSISTANTS**

Nous nous sommes intéressés à certains composés organiques de synthèse de type chlorés, bromés et perfluorés. Ces polluants sont ubiquitaires et persistants dans l'environnement (polluants organiques persistants ou POP), leurs demi-vies pouvant atteindre plusieurs années (tableau N°1). Comme nous l'avons évoqué précédemment, ces composés sont surtout lipophiles et s'accumulent dans le tissu graisseux qui constituent le principal lieu de stockage chez l'homme. Ils sont également détectés dans le sang, le sperme, l'urine, le liquide amniotique, le sang de cordon et le lait maternel (126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133). La forte corrélation

entre les niveaux mesurés dans chacun de ces compartiments permet d'utiliser les dosages sanguins comme mesures d'exposition de l'organisme.

Nous nous sommes intéressés plus particulièrement à certains xénoestrogènes pour lesquels la littérature scientifique a déjà mis en évidence un potentiel lien avec le cancer du sein: les pesticides organochlorés (tels que le DDT, lindane, hexachlorocyclohexane), les PBDE, les PCB et les dioxines. La figure N°8 montre l'analogie structurale entre le DES et plusieurs d'entre eux. Nous évoquerons également les composés perfluorés, pour lesquels aucun lien formel de causalité avec le cancer du sein n'a encore été mis en évidence.

## A. PESTICIDES ORGANOCHLORÉS

### *Définition et voie d'exposition*

Les pesticides sont largement utilisés dans les milieux agricoles. Ce sont généralement des insecticides, qui, du fait de leurs caractères persistants, bioaccumulables et toxiques, sont l'objet d'évaluation de leurs toxicité pour la santé humaine.

**Le DDT ou dichlorodiphényltrichloroéthane** est un insecticide utilisé à partir des années 1940 dans la lutte contre le paludisme. Il fût aussi le premier pesticide à être produit en quantité industrielle et créa une véritable révolution dans la production agricole. Bien que son utilisation ait été bénéfique à une certaine époque, elle est proscrite depuis 1971 dans les pays industrialisés à cause de ses effets délétères sur la santé humaine et l'environnement (134, 135).

Le DDT correspond à un mélange de différents isomères: 85% de p,p'-DDT (principal biomarqueur d'exposition au DDT utilisé dans les études biologiques), 15% de o,p'-DDT et traces de o,o'-DDT. Le principal métabolite est le p,p'-DDE. Bien que la persistance du DDT soit non négligeable (environ 5 ans), la demi-vie du p,p'-DDE dans le plasma est évaluée à plus de 10 ans (136) et à plus de 45 ans dans le sol (137).

L'alimentation est la voie majeure d'absorption du DDT et de ses métabolites dans l'organisme. Ils sont distribués via le sang et la lymphe et stockés dans le tissu adipeux. L'excrétion se fait principalement par les urines, mais elle peut aussi avoir lieu par les fèces et le lait maternel (138).

Les taux du DDT et du DDE augmentent avec l'âge, mais leurs concentrations sont inférieures aujourd'hui à celles qui existaient dans les années 1960, époque à laquelle le DDT était fortement utilisé (139).

Le DDT et ses composés ont été classés par le CIRC (Centre International de Recherche pour le Cancer) en 1991 comme « potentiellement cancérigène » pour l'Homme (groupe 2B), sur la base de preuves insuffisantes chez l'homme mais suffisantes chez l'animal.

**L'hexachlorocyclohexane (HCH)** est une substance de synthèse, dont la fabrication produit un mélange d'isomères, constitué entre autres de 67-70 % d' $\alpha$ -HCH, de 13 % de  $\gamma$ -HCH et de 5-6 % de  $\beta$ -HCH. Le  $\beta$ -HCH est l'isomère le plus stocké dans l'organisme, car il est le plus persistant et le plus stable d'un point de vue métabolique (140). Les propriétés insecticides du HCH étant dues à l'isomère  $\gamma$ , le mélange technique est enrichi en cet isomère et prend alors le nom de lindane ( $\geq 99$  %  $\gamma$ -HCH). Absorbé par voie orale, l'HCH peut être stocké dans l'organisme, préférentiellement dans le tissu adipeux et dans le sang. Il peut aussi être absorbé par voie cutanée et par inhalation. L'élimination se fait via le système urinaire et reproducteur, mais également par le lait maternel, qui constitue une des voies principales d'élimination des pesticides organochlorés chez les femmes (141). La demi-vie estimée de l'HCH varie de 4 jours à plus de 40 ans.

L'HCH ainsi que ses métabolites sont classés dans le groupe 2B selon le CIRC depuis 1987.

**L'HCB (hexachlorocyclobenzène)** a surtout été utilisé comme fongicide en agriculture, ainsi que dans le traitement du bois et dans plusieurs procédés industriels. Il peut être produit de façon involontaire dans l'industrie du chlore ou lors de l'incinération des déchets. L'HCB peut être absorbé par inhalation et par voie orale. Après absorption, il est rapidement distribué dans tout l'organisme, préférentiellement dans le tissu adipeux et le lait maternel. Sa demi-vie est estimée entre 4 et 8 ans. L'excrétion de l'HCB est lente et se fait principalement via les fèces (142).

### ***Liens avec le cancer du sein***

La première étude prospective ayant révélé une association entre le DDT ou le DDE avec le cancer du sein a été menée par Wolff et al. en 1993 (143). Depuis, de nombreuses études ont recherché à mettre en évidence cette association. Les études menées par Cohn BA méritent une particulière attention, car les prélèvements sanguins ont été effectués chez des patientes américaines avant l'interdiction du DDT. Elle a ainsi montré qu'une exposition à des niveaux élevés de p,p'-DDT multipliait par 5 le risque de cancer du sein à l'âge adulte chez des femmes ayant été exposées avant l'âge de 14 ans, durant la période pendant laquelle l'utilisation de ce polluant aux Etats-Unis étaient intensives (144). Cohn BA avait également démontré qu'une exposition lors d'une période critique de vulnérabilité, tel que la période foetale, l'adolescence ou la période de gestation augmentait de façon significative le risque de cancer du sein (145, 146, 147). Cette relation pourrait être en partie expliquée par l'affinité existant entre le DDT et les récepteurs aux œstrogènes d'une part et de l'affinité du DDE aux récepteurs aux androgènes d'autre part (148, 149).

Le lindane et l'HCB seraient également associés à une augmentation du risque de cancer du sein, notamment par leurs propriétés estrogénomimétique via les récepteurs aux œstrogènes (150, 151).

### *Réglementations françaises*

L'utilisation du DDT est interdite depuis 1971 dans les pays industrialisés comme la France et les Etats Unis, mais est encore acceptée dans les pays en voie de développement, notamment en Afrique et en Asie.

L'HCH technique est interdit d'utilisation en France depuis 1988 et le lindane depuis 1998 pour ses applications agricoles. Le lindane est toujours autorisé dans le traitement du bois et les produits antiparasitaires (140).

La production et la commercialisation de l'hexachlorobenzène sont interdites en France depuis 1988.

## **B. BISPHÉNYLS POLYCHLORÉS (PCB)**

### *Définition et voie d'exposition*

Les PCB sont des composés aromatiques chlorés utilisées dans l'industrie pour leur propriété isolante, leur stabilité chimique et physique dans les plastifiants, revêtements de surface, encres, adhésifs, huiles de coupe, peintures, papiers duplicateurs et fluides diélectriques dans les transformateurs et condensateurs. La famille des PCB regroupe 209 congénères, parmi lesquels on distingue les PCB « dioxin-like » ou PCB-DL, capables de se lier au même récepteur que les dioxines (Ahr) et les PCB « non dioxin-like » ou PCB-NDL, qui agissent via un mécanisme d'action différent de celui des dioxines. Certains PCB particulièrement rémanents, nommés « PCB indicateurs » sont utilisés comme traceurs des PCB (EFSA (European Food Safety Agency) 2005).

La pollution environnementale par les PCB est diffuse et d'origine strictement anthropique. Ces molécules s'accumulent progressivement dans l'environnement, en particulier dans certains réservoirs tels que les sédiments marins ou de rivières, et sont lipophiles, ce qui leur permet de

se concentrer dans les tissu adipeux des êtres vivants. Leur demi-vie est de plusieurs décennies (152). Chez l'être humain, les taux de concentration de PCB dépendent de l'âge (bioaccumulation avec l'âge), de l'index de masse corporelle (IMC), des habitudes alimentaires et du lieu de résidence (153, 154). L'IMC serait positivement associé au taux de PCB dans le tissu adipeux mais négativement associé au taux de PCB dans le sérum. Une perte de poids serait au contraire corrélé à un taux de PCB plus élevé dans le sérum et inversement corrélé au taux dans le tissu adipeux (155). L'alimentation est la principale voie de contamination de la population générale (68). Leur élimination se fait par les selles, les urines, mais aussi par le lait maternel (156).

Les PCB sont considérés comme « carcinogène pour l'homme » (groupe 1) selon le CIRC.

### ***Liens avec le cancer du sein***

Les PCB, selon le type de congénère examiné, peuvent être dirigés soit contre le RE $\alpha$  soit contre le Ahr (157, 158). Ils potentialisent l'effet prolifératif et antiapoptotique des cellules cancéreuses mammaires par différents mécanismes, notamment celui du stress oxydatif (159). Des associations positives avec le cancer du sein ont été mises en évidence dans des sous-populations chez lesquels ont été détectés, dans le sérum ou le tissu adipeux, des congénères spécifiques (160, 161, 162) ou une combinaison de certains congénères (160, 163). Le PCB 203, comme démontré dans une étude de Cohn, serait 6 fois plus à risque de cancer du sein que d'autres congénères (164). Une association positive a également été décrite chez les femmes qui n'avaient jamais allaité, avec une concentration en PCB significativement plus élevée (156). Un travail récent (165) réalisé par une équipe de l'Ecole Vétérinaire de Nantes a montré chez le chien, une relation significative entre l'exposition de certaines dioxines like de la famille des PCB et la présence d'un adénocarcinome mammaire. Enfin, certaines études démontrent une association entre le risque de cancer du sein et les taux de PCB chez les femmes porteuses d'un

polymorphisme du gène codant le cytochrome CYP1A1, enzyme impliquée dans le métabolisme des PCB et d'autres xénobiotiques (156, 166, 167, 168).

Cependant, la plupart des études prospectives et rétrospectives n'ont pas trouvé d'association entre les niveaux de PCB et le risque de cancer du sein, expliqué notamment par le fait que les dosages étaient réalisés lors de la découverte du cancer sans prendre en compte, d'une part l'exposition chronique à ces polluants et d'autre part, les périodes de susceptibilité du sein (169, 170, 171, 172, 173).

### ***Prévention et réglementation***

Depuis 1987, la production industrielle des PCB a cessé en France. Cependant, l'utilisation de certains appareils mis en service avant cette date restent autorisés.

Concernant l'alimentation, des mesures de gestion du risque reposent sur la fixation de teneurs maximales dans les denrées alimentaires. Celles dépassant les valeurs maximales sont considérées comme impropre à la consommation et à la vente.

## **C. DIOXINES**

### ***Définition et voie d'exposition***

Les dioxines sont des hydrocarbures halogénés caractérisées par leur importante stabilité chimique due à la présence d'atomes de chlore. On identifie 419 congénères dont 30 d'entre eux ont une toxicité marquée, la plus toxique étant la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD, dite « dioxine de Sévéso ») dont les effets ont été mis en évidence après l'explosion accidentelle d'une usine chimique en Italie en 1976, responsable de la formation d'un nuage toxique ayant contaminé une zone de 18 km<sup>2</sup> et ses 37000 habitants (174).

Les dioxines sont principalement issues de processus industriels mais peuvent aussi être secondaire à des phénomènes naturels, comme les éruptions volcaniques ou les feux de forêts. L'émission de dioxines dans l'air est principalement dû aux incinérateurs de déchets ménagers en raison d'une combustion incomplète. Ces polluants se dispersent sur la totalité du globe, bien que produites au niveau local, et se retrouvent dans tous les milieux (175). Les concentrations les plus élevées sont observées dans certains sols, sédiments et aliments (notamment les produits laitiers, viandes, poissons et crustacés); les concentrations sont, en revanche, faibles dans les plantes, l'eau et l'air. Ces molécules se concentrent dans le tissu adipeux et peuvent ainsi être retrouvées tout le long de la chaîne alimentaire, voie principale d'exposition aux dioxines (176). Leur élimination se fait via la bile et le lait maternel en cas d'allaitement.

A cause de leur stabilité chimique et leur liposolubilité, les dioxines ont une demi-vie longue pouvant aller de 7 à 10 ans (152, 177).

Les études menées par le CIRC sur la molécule TCDD en 1997 et 2012 ont démontré un effet estrogénique de cette molécule, et sur la base de données épidémiologiques sur l'Homme et l'animal (101, 102, 178, 179, 180, 181), à classé le TCDD comme molécule « cancérogène pour l'Homme » (groupe 1). Cette molécule est enfin utilisée comme référence pour déterminer l'activité toxique des autres dioxines (OMS 2014).

### ***Liens avec le cancer du sein***

Différentes études ont démontré un sur-risque de cancer du sein chez les populations exposées aux fortes doses de TCDD suite à l'explosion de l'usine de Sévès, après vingt ans de suivi (101, 102, 179). D'autres études ont par la suite démontré une augmentation significative du risque de cancer du sein chez des populations exposées aux dioxines et dioxines-like dans les milieux professionnels ou résidentiels (158, 182, 183, 184). Les mécanismes décrits sont notamment le fait d'une liaison de ces molécules au récepteur Ahr, promoteur tumoral

interférant avec la signalisation estrogénique comme décrit précédemment (185). Enfin, certaines études ont démontré que l'exposition prénatale aux dioxines était responsable d'une multiplication par 2 du risque de cancer mammaire chez le rat et la souris à l'âge adulte suggérant l'implication d'une altération de l'ADN (186, 187). Par ailleurs, il a été établi que pour les 90% de femmes présentant un cancer du sein d'origine non familial, il existe dans plus de la moitié des cas, une répression de l'expression de BRCA1 par hyperméthylation du promoteur du gène (116, 117). Or, il a été démontré, sur des lignées de cellules de cancer du sein humaines, que l'exposition à des perturbateurs endocriniens dont les dioxines, était capable d'induire une telle méthylation et donc de réprimer ce gène suppresseur (24)

### ***Réglementations françaises***

Depuis le 1er Juillet 2000, la valeur limite à l'émission de dioxines imposées aux installations d'incinération et de co-incinération de déchets industriels dangereux est de 0,1 ng/m<sup>3</sup>, et depuis le 28 Décembre 2005 pour les autres incubateurs de déchets non dangereux. Les émissions de dioxines auraient ainsi été divisées par 100 entre 1995 et 2006. De plus, la commission du Codex Alimentaires a adopté en 2001 un code d'usage en matière de mesures prises à la source pour réduire la contamination des denrées alimentaires par les substances chimiques (CAC/RCP 49-2001), et, en 2006, un code d'usages pour la prévention et la réduction de la contamination des aliments par les dioxines et les PCB de type dioxine (CAC/RCP 52-2006).

## D. POLYBROMINATED DIPHENYL ETHERS (PBDE)

### *Définition et voie d'exposition*

Les retardateurs de flamme bromés (PBDE) sont représentés par 209 produits chimiques, et sont généralement commercialisés sous forme de mélanges de congénères. Parmi eux, trois PBDE ont connu un usage commercial: il s'agit du pentabromodiphényléther (penta-BDE), de l'octabromodiphényléther (octa-BDE) et du décabromodiphényléther (déca-BDE). Ce sont des additifs ignifuges qu'on ajoute aux matériaux pour diminuer le risque de démarrage d'un feu et de sa propagation. On peut notamment les détecter dans les matériaux électriques, les matelas, tapis, textiles ou jouets. Ils sont ainsi utilisés dans plus de 70% de nos objets du quotidien.

La principale voie de contamination est alimentaire, par accumulation dans le tissu adipeux, notamment des organismes aquatiques (188). Cette liposolubilité augmente avec le degré de bromisation. La voie respiratoire, notamment par inhalation de fumée provenant des usines d'incinération de déchets ou par l'air intérieur domestique, constitue une autre voie d'exposition (189). Contrairement aux PCB qui se bio-accumulent avec l'âge, les PBDE sont retrouvés à des taux supérieurs chez les enfants (190). Les PBDE peuvent être détectés dans le sang, le sperme, l'urine, le liquide amniotique, le sang de cordon et le lait maternel (127, 128, 129, 131, 132).

L'excrétion chez l'Homme semble se faire via la bile, les fécès, mais également par le lait maternel (129, 131). Leur demi-vie moyenne varie de quelques mois à plusieurs années, en fonction du congénère et des conditions écologiques et de la température (191, 192).

Enfin, les PBDE ont été classés par le CIRC en 2013 comme probablement carcinogène pour l'homme (groupe 2A).

### ***Lien avec le cancer du sein***

Les études concernant le PBDE dans le cancer du sein sont peu nombreuses. Ces polluants ont une activité estrogénique, en lien avec un effet agoniste sur les récepteurs alpha et bêta des oestrogènes et agonistes partiels de l'Ahr (193, 194). Ils ont également une activité anti-androgénique par inhibition du CYP 17, enzyme intervenant dans la synthèse du déhydroépiandrostérone (DHEA) et de l'androsténédione (195). Certains PBDE ont un effet prolifératif et antiapoptotique sur les cellules MCF-7 comme le déca-BDE (196), mais il existe aussi sur ces cellules cancéreuses, un effet combiné et amplifié entre certains congénères et le 17-bêta-estradiol (197).

### ***Prévention et réglementations françaises actuelles***

Depuis Août 2004, deux types de PBDE sont interdits en Europe: il s'agit du penta-BDE et de l'octa-BDE. De plus, la directive RoHS de 2004 sur la restriction des substances chimiques dangereuses dans les équipements électriques et électroniques limite la concentration maximale des PBDE. Ce règlement a fait l'objet d'un amendement spécifique en 2005, limitant la concentration des PBDE à 0,1% du poids total de l'équipement (décision 2005/747/CE). Seul le déca-BDE reste à ce jour autorisé.

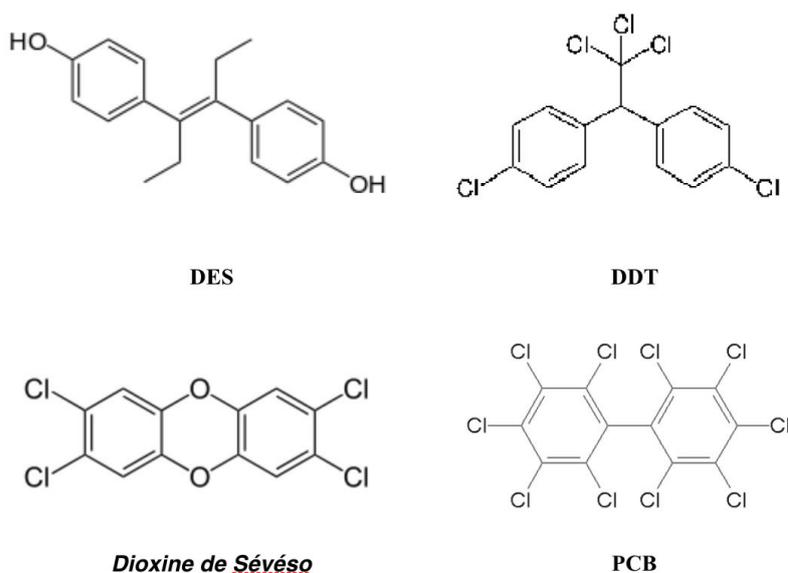


Figure N°9: Analogie structure structurale entre le DES, le DDT, la dioxine de Sévés et le PCB.

Tableau N° 1: Classification et demie-vies de certains composés organiques persistants étudiés

Perturbateur endocrinien	Classe	Voie d'exposition principale	Demi-vie	Références
DDT	pesticides	alimentaire	5 ans	(136)
DDE	pesticides	alimentaire	plasma: > 10 ans sol: > 45 ans	(136, 137)
HCH	pesticides	alimentaire	4 à 42 ans	(141)
HCB	fongicides	alimentaire	4 à 8 ans	(142)
PBDE	retardateurs de flamme	alimentaire	Plusieurs mois à années selon le congénère	(191, 192)
PCB	isolants électriques	alimentaire	> 10 ans	(152)
Dioxine	produits de combustion	alimentaire	7 à 10 ans	(152, 177)

## E. COMPOSÉS PERFLUORÉS

Les polyfluoroalkyles et perfluoroalkyles (PFAS) sont des produits chimiques synthétiques utilisés pour leurs propriétés hydrophobes et lipophobes. On les retrouve notamment dans le revêtement textile, le papier, le carton, les produits nettoyants ou encore le revêtement anti-adhésif des poêles. La population des pays industrialisés est ainsi tous les jours exposée à ces produits chimiques. La différence entre les membres de la famille des composés perfluorés réside dans le nombre d'atomes de carbone qui détermine la chaîne perfluorée. Ils sont majoritairement représentés par le perfluorooctane sulfonate (PFOS) et l'acide de perfluorooctane (PFOA), composés de 8 atomes de carbone. Ils se bioaccumulent et sont très persistants dans l'environnement. La principale voie d'exposition est l'alimentation et plus particulièrement la consommation de poissons (208); l'air intérieur et la poussière représentent également des voies non négligeable d'exposition, surtout pour les enfants. Différentes études ont rapporté des observations inquiétantes sur la santé humaine et notamment sur les fonctions reproductives lors d'une exposition durant les périodes critiques de développement, tel que la période périnatale (207). Une étude récente, à partir de prélèvements de sérum, sang de cordon et lait maternel, avait ainsi révélé que ces substances passaient à travers la barrière placentaire et dans le lait maternel, exposant de façon précoce le fœtus et le nouveau-né à ces produits chimiques (208).

Les études chez les animaux de laboratoire suggèrent que le PFOS et le PFOA peuvent favoriser certains cancers, notamment hépatique, testiculaire et pancréatique (210, 211). Cependant, chez l'Homme, les données sont contradictoires et aucun lien formel entre l'exposition à ces composés et la survenue d'un cancer n'a été démontré (209).

Le CIRC a classé le PFOA comme «peut-être cancérigène pour l'homme» (groupe 2B), alors que le PFOS n'est pas encore classé.

### III. FENÊTRE CRITIQUE D'EXPOSITION AU COURS DE LA VIE

Il existe des fenêtres de susceptibilité correspondant aux périodes foetales, péri-pubertaires et gestationnelles, durant lesquels la glande mammaire est vulnérable et présente une sensibilité accrue aux hormones.

L'importance de la fenêtre d'exposition, en particulier la période foetale, dans la programmation de pathologies à l'âge adulte et même dans les générations suivantes, est aujourd'hui bien connue. Une étude expérimentale chez la souris ou le rat exposés à de faibles doses de bisphénol A durant la période foetale, avait montré dès la période pubertaire et à l'âge adulte une altération du développement de l'architecture mammaire et un risque plus important de survenue du cancer mammaire, suggérant des altérations épigénétiques (198, 199).

Chez l'Homme, l'exemple du Distilbène (DES) nous a appris qu'une exposition durant la période gestationnelle augmente faiblement le risque de survenue d'un cancer du sein, mais que ce risque est fortement majoré lors d'une exposition in utero (100, 200), avec un risque multiplié de 2 à 3. Nous pouvons aussi citer les études de Cohn et collaborateurs, qui, de part leurs travaux, ont pu démontrer un risque relatif significativement majorée de présenter un cancer du sein avant l'âge de 50 ans lorsque les taux maternels (in utero pour la fille) de DDT ou de certains congénères de PCBs, étaient situés dans le quartile supérieur (144, 146, 164).

Les PE peuvent ainsi agir comme agents initiateurs de tumeur en modifiant le développement normal des tissu cibles, surtout lorsque l'exposition survient lors de périodes de vulnérabilité: une exposition précoce dans la vie, sera ainsi responsable d'une altération du développement et de la survenue plus tardive d'un effet cancérigène, parfois après 40 ans d'exposition, ce risque pouvant persister sur plusieurs générations.

#### IV. DIFFICULTÉS MÉTHODOLOGIQUES

L'estimation des effets des PE sur la santé humaine fait face à plusieurs difficultés méthodologiques :

- **Les faibles doses:** en dehors des expositions à forte dose (distilbène, dioxine de Sévésou, ou expositions professionnelles), l'exposition aux PE existe à très faibles doses pour la population générale et est continue et prolongée. Ainsi, en raison du phénomène de bioaccumulation, les taux augmentent avec l'âge. On peut donc les retrouver à des taux non négligeables dans l'organisme.
- **La nature chronique de l'exposition :** les PE sont présents dans plusieurs compartiments de l'environnement (air, eau, sol) et la demi-vie de certains polluants peut être estimée à plusieurs décennies; l'organisme est ainsi exposé chaque jour durant toute la vie à ces contaminants, par inhalation, ingestion, ou contact. C'est donc un effet à long terme qu'il faut tenter d'évaluer, ce qui est difficile en raison de l'absence de biomarqueurs caractérisés à ce jour.
- **L'effet « cocktail » :** il existe une multiplicité de molécules perturbatrices endocriniennes et les effets biologiques de ces substances peuvent interagir entre elles mais aussi présenter une synergie d'action. Une même substance peut avoir des effets multiples voire interdépendants.

Aussi, concernant le cancer du sein, les études restent controversées dans la corrélation avec une exposition aux PE. L'hypothèse d'un lien causal est difficile à démontrer formellement dans la population générale car:

- **Un seul produit à la fois est généralement évalué** alors que l'exposition chronique concerne de nombreux produits organiques persistants, dont l'action peut se potentialiser par un effet cocktail (107).

- La quasi totalité des études épidémiologiques sont des **études transversales cas / témoin**, dosant la concentration des perturbateurs endocriniens au moment de la découverte du cancer du sein (103, 158), alors que l'exposition est ancienne et prolongée, et qu'il existe surtout des fenêtres spécifiques de susceptibilité au cours du développement (périodes fœtale, péri-pubertaire et gravidique) (201). De plus, certaines de ces études ne sont pas dénuées de critiques (taille de l'échantillon insuffisant, groupe contrôle également exposé).
- **Les facteurs confondants** de cancer du sein ne sont pas suffisamment pris en compte.

Par conséquent, il est important de renforcer les arguments épidémiologiques reliant la survenue du cancer du sein chez la femme et l'exposition dans des périodes critiques, comme la grossesse, à des produits organiques persistants, par la réalisation d'études prospectives longitudinales.

## DEUXIÈME PARTIE

---

### I. PRÉSENTATION DU FUTUR PROJET

L'incidence du cancer du sein étant en augmentation dans le monde, de nombreuses études se sont intéressées à l'impact des POPs dans la survenue de ce cancer. La plupart sont des enquêtes cas témoins transversales. Ces études ont recherché à mettre en évidence une différence significative sur le taux sanguin de certains PE au moment de la découverte du cancer (103, 107, 158) en ne s'intéressant souvent qu'à une seule molécule, alors qu'il existe un effet cocktail de ces polluants par accumulation dans l'environnement. Cohn et ses collaborateurs, à partir d'une banque de sérum constituée plusieurs décennies avant la survenue du cancer du sein, ont pu démontrer une relation significative entre l'exposition au DDT et aux PCB en péri-pubertaire et la survenue de ce cancer montrant ainsi l'importance de la période d'exposition (144, 146, 164). Les périodes de vulnérabilité dans le cancer du sein sont: la période foetale, péri-pubertaire et gestationnelle (103). Bien qu'il existe des arguments expérimentaux chez l'animal *in vivo* et *in vitro* (198, 199) et que sur des lignées cellulaires humaines des mécanismes moléculaires d'action des POPs aient été identifiés (30, 45, 100, 103, 109, 119), il existe encore peu d'arguments épidémiologiques solides permettant d'affirmer que l'exposition précoce à des polluants chimiques à activité de perturbateurs endocriniens soit impliquée dans l'augmentation de l'incidence du cancer du sein chez la femme. Il est par conséquent particulièrement important de l'évaluer.

Le futur projet a ainsi pour objectif d'évaluer le risque lié à une exposition pré- et per-gravidique à un ou plusieurs produits organiques persistants (tels que les dioxines, PCB dioxine-like et non-dioxine-like, pesticides organochlorés, PBDE et dérivés perfluorés) dans la survenue du cancer

du sein, dans les 15 ans suivant l'accouchement, en tenant compte des facteurs de risque connus favorisant ce cancer.

Ce projet bénéficie d'une bio-banque de sang du cordon, reflet indirect de l'exposition maternelle (car la plupart des PE traversent la barrière hémato-placentaire comme bien démontré pour les dérivés perfluorés) (103, 208), constituée entre 2002 et 2005 (6242 prélèvements) dans les maternités du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Nice et du centre hospitalo-régional (CHR) de Grasse au cours d'un PHRC portant sur les cryptorchidies et les perturbateurs endocriniens (103, 202). Ces prélèvements ont été réalisés systématiquement pour toutes les femmes accouchant d'un garçon né à un terme supérieur à 35 semaines d'aménorrhée durant ces trois années, après information et consentement oral. Les prélèvements ont été aliquotés par tube de 1 ml et congelés le jour même à -80° puis stockés dans le laboratoire de biochimie (Dr. Patricia Ferrari) du CHU de Nice soumis à toutes les réglementations et accréditations en vigueur et bénéficiant de méthodes de sécurité pour la conservation de prélèvements humains.

Les patientes ayant développé un cancer du sein entre 2005 et 2017 seront recherchées grâce à l'association de l'observatoire des cancers avec le CRISAP PACA (Centre de regroupement informatique et statistique en anatomo- cytopathologie de la région PACA/Corse/ Monaco). Cet observatoire établi depuis 2005, avec une exhaustivité très fiable, l'incidence et la prévalence annuelle des cancers survenant dans cette région. Concernant le cancer du sein, en 2008, cette exhaustivité s'élevait à 92,2% (203). Les cas seront également identifiés par courrier à partir d'un questionnaire. Ceci permettra de rechercher l'ensemble des cancers du sein survenus chez les femmes ayant participé à la collection de la banque et toujours domiciliés, lors de la survenue du cancer, dans la région PACA/Corse. Seront exclues de fait celles qui auront déménagées hors de PACA/Corse avant de développer un cancer ou celles qui auront envoyé un refus de participation.

Les contrôles ou témoins seront obtenus par appariement selon l'âge (date de naissance de la femme), la date d'accouchement et la parité au moment du prélèvement au cordon, choisies par tirage au sort parmi les femmes ayant répondu ou non au courrier et dont le questionnaire indique qu'elles n'ont pas développé de cancer du sein ni ne s'opposent à leur participation.

La caractérisation des niveaux d'exposition interne sera réalisée par le LABERCA à Nantes, Laboratoire National de Référence pour la mesure de différentes classes de contaminants chimiques dans les matrices alimentaires et acteur aux côtés des Agences Sanitaires françaises ANSES et INVS dans le domaine de la bio-surveillance. Ces dosages seront réalisés après purification, par un couplage chromatographie en phase gazeuse/ spectrométrie de masse haute résolution. Les concentrations rapportées ou non aux lipides sanguins seront exprimées selon la distribution du groupe contrôle, soit en variables continues, soit en quartiles et analysées isolément, associées pour les congénères d'une même famille ou à l'aide d'un score cumulé, en comparaison à un groupe contrôle, en normalisant si nécessaire pour les facteurs de risque confondant du cancer du sein et/ou d'exposition aux POPs.

Ces conditions devraient permettre de renforcer l'hypothèse d'une causalité entre l'exposition à des produits organiques persistants lors des périodes critiques pré- et per- gravidique et le risque de survenue du cancer du sein.

Cependant, une telle étude ayant un coût important et demandant des moyens concrets de réalisation, plusieurs questions doivent être posées:

- Est-il possible de contacter les 6242 femmes sur le plan réglementaire et éthique?
- Comment peut-on les retrouver, sachant que le prélèvement a été fait il y a plus de 10 ans (changement de domicile)?

- Existe t-il des cas de cancer du sein parmi cette population et quelle est l'importance de cette cohorte?
- Peux t-on réutiliser la banque de sang de cordon sur le plan réglementaire?
- Comment préciser le type d'exposition aux polluants organiques persistants de cette population?

Au total, peut-on envisager cette étude sur le plan pratique et par conséquent convaincre de sa faisabilité?

Afin de répondre à cette question, une étude préliminaire de faisabilité a été menée, constituant l'objet de cette thèse.

## **II. MATÉRIELS ET MÉTHODES**

### **1. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE PRÉLIMINAIRE DE FAISABILITÉ**

Les objectifs étaient de:

- Vérifier et rendre possible sur le plan réglementaire et éthique l'utilisation de la banque de sang de cordon ainsi que les données administratives et médicales des 6242 mères.
- Estimer le nombre théorique de cas de cancer du sein attendus dans cette population relativement jeune.
- Rechercher le nombre de cas réel de cancer du sein dans cette population.
- Déterminer l'exhaustivité des éléments présents dans les dossiers de maternité d'une part et cancers du sein d'autre part, permettant de renseigner les caractéristiques gynécologiques carcinologiques et facteurs confondants de cancer du sein.
- Obtenir le consentement de participation à l'étude ou de non opposition de la part des cas et des témoins appariés.
- Compléter les informations (facteurs de risque classiques du cancer du sein et facteurs d'exposition aux PE) par l'envoi simultané d'un questionnaire.
- Apprécier l'exhaustivité des réponses.
- Enfin, analyser à titre illustratif un échantillon de cette population.

## **2. DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE PRÉLIMINAIRE**

### **A. FINANCEMENT**

Cette étude préliminaire de faisabilité a pu être réalisée grâce à un financement du CHU de Nice, obtenu en Mars 2016 dans le cadre d'un Appel d'Offre Interne. Une demande de subvention à la Fondation de France Santé et Environnement a également été déposée, afin de pouvoir, par la suite, débiter le projet proprement dit.

### **B. MODALITÉS ADMINISTRATIVES**

Afin de concevoir le projet, des accords réglementaires et éthiques ont été demandés. L'accord du comité national de l'informatique et des libertés (CNIL) a été obtenu en 2014. Il permettait d'analyser le registre du sang de cordon et d'avoir accès aux renseignements administratifs des patientes. Ces données ont été colligées dans un fichier informatisé de type Excell et correspondaient au: lieu d'accouchement (CHU de Nice ou CHR de Grasse), nom marital et nom de jeune fille, prénom, date de naissance, date d'accouchement, nom et prénom du nouveau-né, adresse postale, numéro de téléphone, numéro IPP et de dossier de la mère et du nouveau-né. Cependant, certaines données étant absentes (tel que l'adresse ou le numéro de téléphone), il nous a fallu compléter ces informations sur internet (via les pages blanches) ou à partir de la base de données de l'hôpital (Clinicom).

Les accords du comité de protection des personnes (CPP) et du comité consultatif sur le traitement de l'informatique en matière de recherche (CCTIRS) ont eu lieu courant Mars-Avril 2016, afin de pouvoir contacter les femmes de notre population (par courrier et/ou par

téléphone), accéder à leurs données médicales et, en cas de non opposition à participer à l'étude, réaliser de nouveaux dosages sur le sang de cordon.

### **C. NOMBRE DE CANCERS ATTENDUS**

Le nombre de cancers attendus repose sur une estimation théorique.

Entre 2005 et 2014, environ 10 000 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués (données CRISAP PACA Avril 2016), parmi les résidentes des Alpes -Maritimes. Les taux spécifiques par âge montrent que l'incidence du cancer du sein augmente considérablement après 40 ans pour atteindre un maximum à l'âge de 65 ans (4). Avec un âge médian lors de la grossesse à 34 ans dans nos deux maternités (CHU Nice, CHR Grasse) et une période d'inclusion de 2002 à 2005, cette génération sera concernée fortement à partir de 2008. Ainsi, selon les taux d'incidence par tranche d'âge observé en PACA depuis 2005, l'estimation pour 6242 femmes indique pour 2017, soit au moment du démarrage de l'étude proprement dite, 120 cas de cancers théoriques (cancer du sein avant la ménopause pour la plupart), soit environ 10 cas de cancer par an. Or, en considérant à 30% le taux de perdus de vue, c'est-à-dire de femmes ayant présenté un cancer du sein mais ayant déménagé hors région PACA/Corse, ainsi que les femmes s'étant opposées à l'utilisation de leurs données médicales et du sang du cordon, le nombre attendu serait de 84 cas. Deux témoins seront appariés à un cas. En conséquence, le nombre total de sujets attendus dans ce projet serait de 252 (84 cas et 168 témoins).

Sur le plan statistique, le nombre de sujets à inclure serait de 85 cas de cancers du sein et 170 contrôles appariés pour garantir une puissance de 80% avec un risque alpha à 5% et pour un test bilatéral avec un odd-ratio égal à 3, en considérant que la plupart des polluants recherchés sont

présents dans la population générale à un taux détectable aussi bien dans le sang maternel que dans le sang du cordon (208).

Le nombre de sujets à inclure selon les estimation théoriques et statistiques étant semblable, ce projet nous paraît donc faisable.

#### **D. CONTACT DES PATIENTES**

A partir de Juin 2016, nous avons contacté une partie des 6242 femmes par courrier à partir des adresses inscrites dans le registre et celles retrouvées sur Clinicom ou sur les pages blanches. Ce courrier (voir annexes N°1, 2 et 3), élaboré par nos soins, contenait une note d'information sur le projet, le consentement de non opposition à participer à l'étude, un questionnaire simplifié composé de 30 questions sur les données gynéco-obstétricales et éléments en faveur d'une exposition à certains perturbateurs endocriniens et une enveloppe pré-timbrée afin de nous renvoyer le consentement et le questionnaire rempli. Il était également souligné qu'en l'absence de réponse du sujet au bout d'un mois, il nous était possible d'utiliser les données collectées lors du séjour de la patiente. La seconde partie de la population sera contactée dès que nous aurons en notre possession toutes les données administratives manquantes.

#### **E. RECHERCHE DE CAS DE CANCER DU SEIN PARMIS NOTRE POPULATION**

Pour ce travail de thèse, la détermination des cas de cancer du sein a été réalisée en 2014 à partir d'un croisement entre le registre de la banque de sang de cordon préservé et le registre CRISAP PACA, sur la période 2005-2014.

## F. RECUEIL DES DONNÉES

L'analyse des dossiers et des questionnaires sera réalisée lors de l'étude proprement dite et nous permettra de collecter des informations sur les facteurs hormonaux et reproductifs, les antécédents personnels et familiaux, les données anthropométriques, les facteurs nutritionnels et liés au mode de vie, ainsi que les facteurs environnementaux. Le questionnaire (annexe N°3) aidera également à dépister les cas de cancer du sein non révélés par le croisement des registres. Ces informations seront incluses dans un fichier informatisé de type Excell et se subdiviseront comme suit:

### *Variables relatives aux facteurs de risque reconnus de cancer du sein*

- Âge (années)
- Âge de la ménarche (avant ou après 12 ans)
- Recours à la contraception oestro-progestative (oui/non)
- Durée d'utilisation de la pilule oestro-progestative (années)
- Âge de la première grossesse (avant ou après 30 ans)
- Parité: nombre de grossesse de plus de 3 mois
- Nombre d'enfant allaité plus de 3 mois
- Antécédent personnel de cancer du sein (oui/non) et type de lésion (in situ ou invasif si connu)
- Antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire apparenté au premier degré (mère, fille, soeur) (oui/non)
- Dépistage d'une mutation génétique à risque de cancer du sein/ovaire (oui/non)
- Antécédent de radiothérapie avant l'âge de 40 ans (oui/non)

- Indice de masse corporelle (IMC, kg/m<sup>2</sup>) avant la grossesse concernée et actuel : basé sur l'évaluation de la taille (cm) et du poids (kg)
- Tabagisme actif ou sevré (oui/non) et quantifié (moins de 10 cigarettes par jour, entre 10 et 20 cigarettes par jour, plus de 20 cigarettes par jour)
- Âge de début et d'arrêt du tabac (années)
- Durée totale du tabagisme (années)
- Tabagisme passif (entourage familial proche) (oui/non)
- Consommation d'alcool (quotidienne, plus d'une fois par semaine, moins d'une fois par semaine, jamais)
- Suivi mammographique régulier: au moins annuelle (oui/non)
- Activité physique régulière: au moins 30 minutes par jour
- Niveau d'éducation: collège ou BEP, 1ère ou 2ème année de lycée, baccalauréat, études supérieures
- Profession (et nombre d'années de pratique)
- Travail posté de nuit (oui/non)

***Variables relatives au risque d'exposition aux composés organiques persistants***

Nous nous sommes notamment basés sur les variables classiquement rapportées dans de précédentes études (139, 154, 184):

- Habitudes alimentaires: consommations (moins de 3 fois par semaine, plus de 3 fois par semaine, quotidienne) de soja, viandes, poissons, produits laitiers et canettes de soda.
- Avoir vécu ou être domicilié près d'un incinérateur de déchets: seul l'incinérateur de Nice situé dans le quartier de l'Ariane est concerné (oui/non). Nombre d'années de vécu.
- Avoir vécu ou être domicilié près de secteurs agricoles ou viticoles: la région du Var est surtout concernée. (oui/non). Nombre d'années de vécu.

### *Autres variables*

- Âge lors de l'accouchement (années)
- Date d'accouchement
- Maternité (CHR Grasse/CHU Nice)
- Adresse actuelle, numéro de téléphone, email
- Pays de naissance
- Profession du conjoint (et nombre d'années de pratique)

Pour ce travail de thèse, nous avons analysés les dossiers de maternité et de cancérologie des cas de cancer du sein que nous avons retrouvé dans cette étude préliminaire afin de vérifier leur exhaustivité.

Les dossiers de maternités ont été étudiés au CHU de Nice et du CHR de Grasse.

Les dossiers de cancérologie ont été étudiés au Centre Antoine Lacassagne et au CHR de Grasse.

La lecture du dossier nous permettait de rechercher des informations concernant l'âge de diagnostique du cancer du sein, le type histologique, le statut des récepteurs hormonaux et l'expression de HER2 notamment.

## **G. ANALYSE D'UN ÉCHANTILLON DE LA POPULATION**

Pour répondre à un des objectifs de cette thèse, nous avons constitué un échantillon de la population à partir d'un croisement entre le registre de la banque de sang de cordon préservé et le registre CRISAP PACA sur la période 2005-2014. A partir de cette analyse, nous avons pu élaborer deux groupes: un groupe de patientes atteintes du cancer du sein (« cas ») et un groupe de patientes indemnes de la maladie (« témoins »).

Les critères d'exclusion des cas étaient: d'avoir refusé de participer à l'étude ou ne pas avoir pu être contacté (numéro de téléphone et adresse inconnue, absence de réponse).

Deux témoins ont été appariés pour chaque cas sur les variables « âge » et « date d'accouchement » au moment du prélèvement au cordon, choisies par tirage au sort, parmi les femmes résidant toujours dans la région et dont le questionnaire indique qu'elles n'ont pas développé de cancer du sein ni ne s'opposent à leur participation.

Les sujets des groupes « cas » et « témoins » ont été inclus définitivement en Juin 2016.

Les sujets de l'échantillon ont été contactés par téléphone, afin d'être le plus rapidement exhaustif, à partir des numéros retrouvés sur le registre, clinicom et les pages blanches. Tous les appels ont été effectués par le même médecin. Les cas ont d'abord été contactés, puis les témoins, en fonction du nombre de réponses positives de ces premiers. Il s'agissait de vérifier tout d'abord, par orale, la non opposition de ces femmes à participer à l'étude, après leur avoir délivrer une information claire sur le projet, puis de les interroger à l'aide du questionnaire. Ces mères seront également contacté par courrier.

Nous avons analysé les caractéristiques et variables relatives aux facteurs de risques connus de cancer du sein dans cet échantillon. Pour les variables quantitatives, les résultats ont été exprimés sous forme de moyennes et d'écart-types. Pour les variables qualitatives, les résultats ont été exprimés sous forme d'effectifs et de pourcentages. Les comparaisons de pourcentages ont été effectuées par les test du Chi<sup>2</sup> de Pearson et du test exact de Fisher selon les conditions d'application.

### III. RÉSULTATS

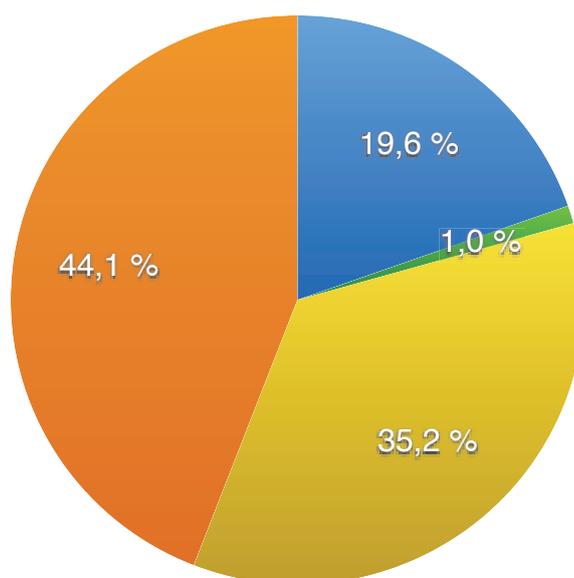
#### 1. RÉSULTATS CONCERNANT L'ÉTUDE DE FAISABILITÉ

Nous avons obtenu les autorisations réglementaires et éthiques nécessaires à l'utilisation des données médicales et administratives des 6242 femmes ainsi qu'à l'utilisation de la banque de sang de cordon préservée (CPP, CNIL et CCTIRS).

Nous avons, dans un premier temps, envoyé les courriers aux femmes qui avaient accouché au CHR de Grasse, soit **3056 envoies (48.9%)**.

Lors de la rédaction de cette thèse, nous avons reçu **1979 retours (64.7%)**: **600 réponses étaient positives (soit 19.6%)**, **31 refusaient de participer (1.0%)** et **1348 correspondaient à des destinataires inconnus (44.1%)**. Ainsi, **1077 courriers ne nous avaient pas été retournés (35.2%)**.

● Réponses positives      ● Refus      ● Absence de réponse  
● Destinataires inconnus



*Figure N°10: Taux de réponses aux courriers*

Le croisement entre le registre de la banque de sang de cordon préservé et le registre CRISAP PACA sur la période 2005-2014, a dévoilé **53 cas de cancer du sein** dans notre population.

L'analyse des dossiers de maternité était pour la plupart exhaustive sur les antécédents gynécologiques et obstétricaux. Cependant, des données manquaient, notamment sur l'âge de la ménarche, l'utilisation antérieure d'une contraception estro-progestative, la durée d'allaitement pour les précédentes grossesses, la consommation de toxique comme le tabac ou l'alcool.

Les dossiers de cancérologie ont été retrouvés pour **26 cas**. L'âge moyen au diagnostique du cancer était de **40,3 ans**. D'après le tableau N°2, notre échantillon comptait **88.4%** de carcinomes infiltrants (22 carcinomes canaux infiltrants et 1 carcinome lobulaire infiltrant) et **11.5%** de carcinomes canaux in situ. La plupart de ces cancers avaient des récepteurs hormonaux positifs (aux estrogènes (RE) et à la progestérone (RP)) et ne surexprimaient pas HER2.

**Tableau N°2: Caractéristiques histologiques, statut des récepteurs hormonaux et de HER2 des cas de cancer du sein retrouvés dans notre population**

		Cas (n= 26)	Effectifs (%)
Type histologique	Infiltrant	23	(88.4)
	In situ	3	(11.5)
Récepteurs hormonaux (RE, RP)	Présents	22	(84.6)
	Absents	4	(15.3)
HER2	Surexprimé	6	(23)
	Non surexprimé	20	(76.9)
Triple négatif (RH-, HER2-)		2	(7.7)

## 2. CARACTÉRISTIQUES DE NOTRE ÉCHANTILLON

Parmi les 53 cas de cancer révélé par le croisement des registres, **23 (43.0%)** ont pu être contactées par téléphone: **22 femmes (41.5%)** ont donné leur accord pour participer à l'étude et ont répondu au questionnaire; **1 cas (1.9%)** a refusé de participer. **Treize cas (24.5%)** n'ont pas répondu après trois appels effectués à plusieurs jours d'intervalle et pour **17 cas (32.0%)**, il s'agissait d'un numéro erroné. Par la suite, **44 témoins** ont été contactées selon les variables d'appariements précisées au chapitre « méthode ».

Au final, notre échantillon était constitué de **66 femmes (22 cas et 44 témoins)**. Les femmes étaient âgées en moyenne de **46,9 ans (4,0)**. **Soixante-seize pour cent** avaient accouché au CHR Grasse et **24.0%** au CHU de Nice. Les cas étaient divisés, à part égale, entre les deux maternités (50.0% versus 50.0%); les témoins avaient accouché en majorité sur Grasse (89.0% versus 11.0%). L'âge moyen à l'accouchement était de **33,8 ans (3,6)**.

L'âge de survenu du cancer du sein était en moyenne de **39,3 ans (5,7)**.

Le tableau N°3 décrit les variables qualitatives associées aux facteurs de risque reconnus du cancer du sein dans notre population. La recherche génétique du cancer ou un antécédent de radiothérapie avant 40 ans, étaient uniquement représentés dans le groupe des cas ( 27.3% versus 0%, **p= 0,0003** et 40.9% versus 0%, **p<0,0001** respectivement). Le suivi mammographique régulier étaient plus fréquent chez les cas que chez les témoins de façon statistiquement significative (77.3% versus 50.0%, **p= 0,034**). Concernant le tabac, on observait que plus de la moitié des sujets (**56.1%** de la population) étaient fumeurs ou anciens fumeurs, sans différence entre les deux groupes (54.5% des cas et 56.8% des témoins, **p=0,86**), et ce, même en raisonnant en terme de paquets-année. Cependant, les femmes du groupe « cas » étaient plus exposées au tabagisme passif que celles du groupe « témoin » (45.4% versus 18.2%, **p=0,019**).

Les autres variables ne présentaient pas de différences significatives entre les deux groupes.

**Tableau N°3: Description des variables qualitatives de la population relatives aux facteurs de risque de cancer du sein.**

	Population totale (N= 66) N (%)	Cas (N= 22) N (%)	Témoin (N= 44) N (%)	p <sup>(1)</sup>
<b>Ménarche</b>				
> 12 ans	21 (31.8)	7 (31.8)	14 (31.8)	1,00
< 12 ans	45 (68.2)	15 (68.2)	30 (68.2)	
<b>Contraception hormonale</b>				
Oui	58 (87.8)	18 (81.8)	40 (90.9)	0,43
Non	8 (12.1)	4 (18.2)	4 (9.1)	
<b>Première grossesse</b>				
> 30 ans	31 (46.9)	11 (50.0)	20 (45.5)	0,73
< 30 ans	35 (53.0)	11 (50.0)	24 (54.5)	
<b>Antécédent familial de cancer du sein</b>				
Oui	5 (7.5)	2 (9.1)	3 (6.8)	1,00
Non	61 (92.4)	20 (90.9)	41 (93.2)	
<b>Antécédent familial de cancer de l'ovaire</b>				
Oui	1 (1.5)	0	1 (2.3)	1,00
Non	65 (98.5)	22 (100.0)	43 (97.7)	
<b>Recherche génétique (BRCA1, BRCA2)</b>				
Oui	6 (9.1)	6 (27.3)	0	<0,001
Non	60 (90.9)	16 (72.7)	44 (100.0)	
<b>Antécédent de radiothérapie</b>				
Oui	9 (13.6)	9 (40.9)	0	<0,001
Non	57 (86.4)	13 (59.0)	44 (100.0)	
<b>Suivi mammographique régulier</b>				
Oui	39 (59.1)	17 (77.3)	22 (50.0)	0,034
Non	27 (40.9)	5 (22.7)	22 (50.0)	
<b>Tabac actif ou sévré</b>				
Oui	37 (56.1)	12 (54.5)	25 (56.8)	0,86
Non	29 (43.9)	10 (45.4)	19 (43.2)	
<b>Consommation de tabac <sup>(2)</sup></b>				
> 20 cigarettes /j	5 (13.5)	2 (16.6)	3 (12.0)	1,00
10-20 cigarettes/j	14 (37.8)	6 (50.0)	8 (32.0)	0,52
< 10 cigarettes/j	18 (48.6)	4 (33.3)	14 (56.0)	0,24
<b>Tabagisme passif</b>				
Oui	18 (27.2)	10 (45.4)	8 (18.2)	0,019
Non	48 (72.7)	12 (54.5)	36 (81.8)	
<b>Consommation quotidienne d'alcool</b>				
Oui	6 (9.1)	2 (9.1)	4 (9.1)	1,00
Non	60 (90.9)	20 (90.9)	40 (90.9)	
<b>Activité physique régulière</b>				
Oui	32 (48.5)	12 (54.5)	20 (45.5)	0,49
Non	34 (51.5)	10 (45.4)	24 (54.5)	
<b>Education</b>				
Collège < 3° ou BEP	18 (27.2)	5 (22.7)	13 (30.0)	0,56
Lycée 1° ou 2°	3 (4.5)	1 (4.5)	2 (5.0)	1,00
BAC	10 (15.1)	5 (22.7)	5 (11.0)	0,28
Etudes supérieures	35 (53.0)	11 (50.0)	24 (55.0)	0,73
<b>Travail de nuit</b>				
Oui	5 (7.5)	0	5 (11.0)	0,16
Non	61 (92.4)	22 (100.0)	39 (88.6)	

(1): p-value associée au test du  $\chi^2$  si effectif > 5, ou test exact de fisher sinon. (2): N= 37 fumeuses parmi la population totale, N= 12 parmi les cas, N= 25 parmi les témoins.

Le tableau N°4 présente les variables quantitatives de notre population relatives aux facteurs de risque connus de cancer du sein (tableau N°3). Il n’y avait pas de différences significatives entre les deux groupes, notamment pour l’IMC (les femmes de notre population avaient, en moyenne, un IMC normal avant la première grossesse ou actuellement, entre 20,3 et 23,1 kg/m<sup>2</sup>), la parité, le nombre d’enfants allaités et la durée d’utilisation d’une pilule oestro-progestative.

**Tableau N°4: Description des variables quantitatives de la population relatives aux facteurs de risque de cancer du sein.**

	Cas (N=22)					Témoïn (N=44)				
	Moy <sup>(1)</sup>	DS <sup>(2)</sup>	Méd <sup>(3)</sup>	Q1	Q3 <sup>(4)</sup>	Moy	DS	Méd	Q1	Q3
Âge (ans)	46,9	4,0	48,0	44,0	50,0	46,9	4,0	48,0	44,0	50,0
Âge à l'accouchement (ans)	33,9	3,5	34,0	31,0	36,0	33,8	3,8	34,5	31,0	36,0
Durée de contraception (ans)	9,2	5,2	10,0	5,0	12,0	8,7	5,9	8,0	4,5	12,5
Parité	2,4	1,1	2,0	2,0	3,0	2,2	0,7	2,0	2,0	3,0
Nombre d'enfants allaités plus de 3 mois	1,0	1,6	0,0	0,0	2,0	0,9	1,0	0,0	0,0	2,0
IMC antérieur (kg/m <sup>2</sup> )	20,3	2,8	20,1	18,8	22,0	20,6	2,0	20,4	10,1	21,8
IMC actuel (kg/m <sup>2</sup> )	23,1	2,2	22,6	21,6	24,9	22,7	3,2	22,3	20,6	24,7

(1): Moyenne. (2): Dérivation Standard ou écart-type. (3): Médiane. (4): Intervalles interquartiles Q1-Q3.

## **IV. DISCUSSION**

### **1. ETUDE DE FAISABILITÉ**

Ce travail de thèse avait pour objectif de réaliser une étude préliminaire de faisabilité d'un projet intitulé « Exposition pré et per-gravidique à des polluants organiques persistants à activité de perturbateur endocrinien et développement d'un cancer du sein dans les 15 années suivantes: Étude prospective longitudinale nichée cas / témoin ». Le but de ce projet sera de rechercher si l'exposition à des POPs (de type dioxines, PCBs dioxines-like et non dioxines-like, pesticides organochlorés, retardateurs de flammes polybromés et composés perfluorés) en per-gravidique, une des périodes de susceptibilité du sein, évaluée indirectement au sang du cordon, était associé à un risque majoré de développer un cancer du sein, tout en tenant compte des facteurs de risque classiques du cancer.

Nous devons donc envisager ses possibilités de réalisation.

Nous avons obtenu les accords réglementaires et éthiques (CNIL, CPP, CCTIRS) nécessaires à la réalisation du projet, afin de pouvoir contacter les 6242 femmes concernées, utiliser leurs données médicales et administratives mais aussi pouvoir réutiliser la banque de sang de cordon. Seules les femmes ayant accouché au CHR de Grasse ont pour le moment été contactées par courriers (soit 48.9% de la population) car il nous manquait de nombreuses données pour celles ayant accouché au CHU de Nice. Nous souhaitons, en effet, avoir un maximum de retour de courrier à communiquer dans les résultats de cette thèse. Dans un second temps, nous compléterons les adresses et numéro de téléphone manquants et les courriers restants seront envoyés.

Nous avons déjà reçu de nombreuses réponses, ce qui nous confirme que le sujet semble intéresser cette population. Ainsi, 19.6% des réponses étaient positives et les refus étaient exceptionnels (1.0%). Cependant, nous avons pu observer que 44.1% des retours étaient liés à une erreur d'adresse, à cause semble-t-il d'un déménagement depuis l'accouchement. Toutes ces adresses seront modifiées en les recherchant sur clinicom et les pages blanches afin de pouvoir faire parvenir ces courriers à leurs destinataires et notamment aux femmes ayant eu un cancer du sein.

Concernant l'absence de réponse de 1077 courriers et considérant qu'il nous est possible d'utiliser les données médicales (et le sang de cordon) à compter d'un mois après l'envoi, nous pouvons déjà envisager la possibilité d'utiliser environ 54.8% des données parmi notre recrutement du CHR de Grasse.

Une première détermination du nombre de cancer du sein dans cette population nous a permis d'identifier 53 cas. Le projet devant débuter en 2017, il nous paraît effectivement possible d'atteindre les 84 cas estimés lors du croisement des registres, d'autant plus que ces femmes vont atteindre progressivement l'âge de 40 ans, à partir duquel l'incidence du cancer du sein augmente.

L'analyse des dossiers de maternité s'est avérée exhaustive pour la plupart bien que certaines données étaient manquantes. Or, les dossiers de maternité présentaient les caractéristiques gynécologiques et obstétricales de ces femmes l'année du prélèvement du sang de cordon, soit il y a plus de 10 ans. De plus, de nombreuses informations étaient absentes de ces dossiers, notamment sur les facteurs environnementaux, nutritionnel et liés au mode de vie, ou encore sur les données anthropométriques actuelles. L'ajout d'un questionnaire semblait donc indispensable afin de compléter et d'actualiser les données.

Nous n'avons pas eu accès à tous les dossiers de cancérologie, car certains cas ont été pris en charge en dehors du CHR de Grasse et du Centre Antoine Lacassagne. Ces informations pourront être récupérées après avoir fait la demande auprès de la patiente et de son centre référent. Les données retrouvées ont cependant été exhaustives en majorité. On observait que la plupart des cancers étaient des carcinomes infiltrants (88.4%) qui exprimaient les récepteurs hormonaux mais ne surexprimaient pas l'oncoprotéine HER2.

Devant ces résultats, il nous paraît ainsi raisonnable d'entreprendre la phase active du projet.

## **2. DISCUSSION SUR NOTRE ÉCHANTILLON**

Notre échantillon comptait 22 cas et 44 témoins, âgés en moyenne de 46,9 ans, soit pré-ménopausées.

Les cas comme les témoins semblaient intéressées par le sujet de l'étude. Cependant, seulement 22 cas des 53 initialement prévu ont été inclus. De nombreux appels sont, en effet, restés sans réponses, liés aux heures d'appels effectués pendant les heures de travail et aux numéro incorrects. Les témoins avaient en majorité accouchés au CHR de Grasse. Cela était principalement lié au fait que la plupart des numéro de téléphone étaient connus pour ces femmes alors qu'il nous en manquait une grand partie pour celles ayant accouché au CHU de Nice.

Le tabagisme passif était associé au risque de cancer du sein, comme ce qui a déjà été évoquée dans de précédentes études chez des femmes pré-ménopausées (87, 204). Cependant, aucune association n'a été trouvée avec le tabagisme, que celui-ci soit actuel, ancien, ou même en

prenant en compte le nombre de paquet année, contrairement à ce qui a été décrit dans la littérature (86, 87, 88). Une précédente étude cas-témoins semblable, réalisée en 2007, chez des femmes âgées de 36 à 45 ans n'avaient pas non plus retrouvé d'association (205).

Nous n'avons pas retrouvé d'association significative avec une consommation quotidienne d'alcool, pourtant considéré comme le facteur toxique le plus reconnu dans le cancer du sein (81, 82). Nous n'avons cependant pas étudié le risque chez les femmes qui consommaient moins fréquemment de boissons alcoolisées. Une méta-analyse récente (206) suggère en effet qu'il existe, même pour une consommation faible d'alcool, une relation de risque forte avec le cancer du sein. Cette analyse sera prise en compte lors du futur projet.

Des associations ont été mises en évidence dans le groupe « cas » concernant l'antécédent de radiothérapie avant l'âge de 40 ans ou la recherche d'une mutation à risque. Ces résultats étaient liés au fait que les femmes du groupe « cas » avaient eu, en moyenne, un cancer du sein avant l'âge de 40 ans (39,3 ans en moyenne) et avaient ainsi, pour la plupart, bénéficié de ces examens ou traitements. Ces résultats n'étaient donc pas informatifs. De même, le suivi mammographique régulier était plus fréquent chez les cas. On remarque cependant que 50.0% des témoins bénéficiaient de ce suivi, ce qui soulève des questions quant à l'impact du dépistage individuel.

Enfin, l'âge de diagnostique du cancer du sein dans notre échantillon était en moyenne de 39,3 ans (5,7), soit 23,7 ans de moins que dans les dernières données françaises. Ce chiffre surprenant nous a ainsi laissé penser, au vu des résultats peu concluant sur les facteurs de risques « classiques » du cancer du sein entre nos deux groupes, qu'un facteur environnemental semblait en cause et qu'il existe vraisemblablement un impact dans la survenue de ce cancer.

Nous n'avons pas étudié l'exposition aux composés organiques persistants, le nombre d'effectif étant trop faible.

## V. CONCLUSION

Cette étude préliminaire de faisabilité permet d'envisager raisonnablement la réalisation du projet tant sur le plan réglementaire et éthique que sur le plan de sa conduite pratique. Nous avons en effet obtenu tous les accords administratifs et éthiques exigibles, mis en évidence dans notre population un nombre conséquent de cancer du sein dont les effectifs annuels vont augmenter en raison de l'âge moyen des femmes et disposons des moyens nécessaires pour contacter les 6242 mères dont le sang de cordon a été conservé il y a plus de 12 ans.

De plus, devant l'âge de diagnostic précoce des cas de cancer du sein retrouvés dans notre population et les associations peu concluantes sur les facteurs de risque « classiques » de ce cancer dans notre échantillon, il semble intéressant de rechercher d'autres facteurs en cause, d'autant que l'incidence du cancer du sein dans la région PACA compte parmi les plus élevée de France.

Ce projet, dont l'intérêt réside dans l'évaluation de plusieurs familles de POP bien avant la survenue du cancer, permettra en les cumulant, de se rapprocher de la réalité des expositions aux molécules présentes dans l'environnement domestique quotidien et de tenir compte de l'importance de l'exposition précoce lors des fenêtres de susceptibilité comme la grossesse.

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Anatomie de la glande mammaire, Université Médicale Virtuelle Francophone, 2011.
2. La glande mammaire, Histologie-Embryologie, 2007.
3. Russo J et al., The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2005; 7(3): 131–142.
4. Epidémiologie des cancers, INCa - Les Cancers en France en 2014.
5. Daubisse-Marliac L. et al., Breast cancer incidence and time trend in France from 1990 to 2007: a population-based study from two French cancer registries. *Ann Oncol.* 2011 Feb; 22(2):329-34
6. Weedon-Fekjaer H. et al., Understanding recent trends in incidence of invasive breast cancer in Norway: age-period-cohort analysis based on registry data on mammography screening and hormone treatment use. *BMJ.* 2012 Jan 30;344:e299
7. Binder-Foucard F et al., Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides / p. 55
8. CIRC: Dernières statistiques mondiales sur le cancer, Communiqué de presse N°223, Décembre 2013
9. Ferlay J. et al., Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*, 2013
10. Seow A et al., Breast cancer in Singapore: trends in incidence 1968-1992. *Int J Cancer.* 1996 Feb;25(1):40-5
11. Jin F. et al., Cancer incidence trends in urban shanghai, 1972-1994: an update. *Int J Cancer.* 1999 Nov 12;83(4):435-51
12. Althuis MD et al., Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *Int J Epidemiol* 2005 Apr;34(2):405-12
13. DeSantis C. et al., Breast cancer statistics, 2013 American Cancer Society, Inc
14. Rossouw JE et al., Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321-333
15. Tarone RE et al., Breast cancer trends among young women in the United States. *Epidemiology* 2006 Sep;17(5):588-90
16. Esteve J et al., Incidence of breast cancer in France and other industrialized countries. *Presse Med* 2007 Feb;36(é Pt 2):315-21
17. Ziegler JB et al., Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Nov 17;85(22):1819-27
18. Buell P et al., Changing incidence of breast cancer in Japanese-American women. *J Natl Cancer Inst.* 1973;51(5):1479-83
19. Ipubli-Inserm chapitre 31
20. Lakhani SR et al., IARC WHO Classification of Tumours, No 4
21. Feinberg AP et al., The history of cancer epigenetics. *Nat Rev Cancer* 2004, 4(2):143-153
22. Tapia T et al., Promoter hypermethylation of BRCA1 correlates with absence of expression in hereditary breast cancer. *Epigenetics* 2008 May-Jun;3(3):157-63
23. Yan L et al., A seven-gene CPG-island methylation panel predicts breast cancer progression. *BMC Cancer* 2015;15:417
24. Papoutsis AJ et al., BRCA-1 promoter hypermethylation and silencing induced by the aromatic hydrocarbon receptor-ligand TCDD are prevented by resveratrol in MCF-7 cells. *J Nutr Biochem* 2012 Oct;23(10):1324-32

25. Beatson GT, On the treatment of inoperable cases of the carcinoma of the mamma. Suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896 2:104-7
26. Lacassagne A, Hormonal pathogenesis of adenocarcinoma of the breast. *Am J Cancer* 1936;2:217-25
27. Huggins C et al., Inhibition of human mammary and prostatic cancers by adrenalectomy. *Cancer Res* 1952;12:134-41
28. Perrault M et al., Total hypophysectomy in the treatment of breast cancer; first French case; future of the method. *Therapie* 1952;7:290- 300
29. Horwitz KB et al., Estrogen control of progesterone receptor in human breast cancer. Correlation with nuclear processing of estrogen receptor. *J Biol Chem* 1978 253:2223-8
30. Jensen EV, Jacobson HI, Basic guides to the mechanism of estrogen action. *Recent Prog Horm Res* 1960;18:387-414
31. Greene GL et al., Sequence and expression of human estrogen receptor complementary DNA. *Science* 1986; 231:1150-4
32. O'Malley B, The steroid receptor superfamily: more excitement predicted for the future. *Mol Endocrinol* 1990; 4:363-9
33. Mosselman S et al., ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996;392:49-53
34. Foster C et al., Involvement of estrogen receptor beta in terminal differentiation of mammary gland epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002;99(24):15578-83
35. Lattrich C et al., Estrogen receptor  $\beta$  agonists affect growth and gene expression of human breast cancer cell lines. *Steroids*, 2013 Feb;78(2):195-202
36. Roger P et al., Decreased expression of estrogen receptor beta protein in proliferative pre invasive mammary tumors. *Cancer Res* 2001 Mar;61(56):2537-41
37. Järvinen TA, Pelto-Huikko M, Holli K, Isola J. Estrogen receptor beta is coexpressed with ERalpha and PR and associated with nodal status, grade, and proliferation rate in breast cancer. *Am J Pathol* 2000;156:29-35
38. Sharma V et al., Disulfiram and its novel derivative sensitize prostate cancer cells to the growth regulatory mechanisms of the cell by re-expressing the epigenetically repressed tumor suppressor-estrogen receptor  $\beta$ . *Mol Carcinog*. 2015 Nov 24
39. Zhai RL et al., Transcriptional inactivation of ERbeta gene is mediated by the induction of promoter hypermethylation in a rat colonic epithelial cell model. *J Surg Res*. 2009 Aug; 155(2):306-10
40. Zhu X et al., Dynamic regulation of estrogen receptor-beta expression by DNA methylation during prostate cancer development and metastasis. Albanito L et al., G protein-coupled receptor 30 (GPR30) mediates gene expression changes and growth response to 17beta-estradiol and selective GPR30 ligand G-1 in ovarian cancer cells. *Am J Pathol*. 2004 Jun; 164(6):2003-12
41. Davies C et al., Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011 Aug 27;378(9793):771-84
42. Vogel VG et al., Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010 Jun;3(6):696-706
43. Falkenstein E et al., Non genomically initiated steroid actions. *Eur J Clin Invest* 2000;30(3):51-4
44. Levin ER, Bidirectional signaling between the estrogen receptor and the epidermal growth factor receptor. *Mol Endocrinol* 2003; 17:309-17

45. Filardo EJ et al., Distribution of GPR30, a seven membrane-spanning estrogen receptor, in primary breast cancer and its association with clinicopathologic determinants of tumor progression. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006; 12 (21):6359–6366
46. Vivacqua A, Bonofiglio D, Recchia AG, Musti AM, Picard D, Andò S, Maggiolini M. The G protein-coupled receptor GPR30 mediates the proliferative effects induced by 17beta-estradiol and hydroxytamoxifen in endometrial cancer cells. *Mol Endocrinol* 2006;20:631-46
47. Filardo EJ. Epidermal growth factor receptor (EGFR) transactivation by estrogen via the G-protein-coupled receptor, GPR30: a novel signaling pathway with potential significance for breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002;80:231-8.
48. Pandey DP et al., Estrogenic GPR30 signalling induces proliferation and migration of breast cancer cells through CTGF. *The EMBO journal*. 2009; 28 (5):523–532
49. Liu X et al., Distinction of the binding modes for human nuclear receptor ERRgamma between bisphenol A and 4-hydroxytamoxifen. *J Biochem*. 2010 Aug;148(2):247-54
50. Steiman J et al., Biology of the estrogen receptor, GPR30, in triple negative breast cancer. *Am J Surg* . 2013;206:698-703
51. Lappano R et al., GPER function in breast cancer: an overview. *Health and Nutritional Sciences*, 2014 May 6;5:66
52. World Cancer research Fund/American Institute for Cancer Research. Expert Report. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 1997
53. Kelsey JL et al., Reproductive factors and breast cancer. *Epidemic Rev*. 1993;15(1):256-63
54. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. breast cancer and hormonal replacement therapy: collaborative reanalysis of individual data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59
55. Laide PM et al., The indépendant associations of parturition, âge at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. cancer and steroid hormone study group. *J Clin Epidemiol* 1989;42:963-73
56. Hinkula M et al., Grand multiparité and the risk of breast cancer: population-based study in Finland. *Cancer Causes Control* 2001;12:491-500
57. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83 000 women with breast cancer from 16 countries. *Lancet*. 2004; 363:10071016
58. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and Breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease. *Lancet* 2002;360:187-95
59. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*. 1996; 347:17131727
60. Gierisch JM et al., Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22(11):1931-43
61. Collaborative group on hormonal Factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives. further results. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. *Contraception* 1996;54(suppl3):1S-106S

62. Strom BL et al., Absence of an effect of injectable and implantable progestin-only contraceptives on subsequent risk of breast cancer. *Contraception* 2004;69(5):353-60
63. Dinger J et al., Levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices and the risk of breast cancer. *Contraception* 2011;83(3):211-7
64. Fournier A et al., Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 107:103111
65. Beral V et Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone: replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27
66. Kelsey JL et al., Epidemiology and prevention of breast cancer. *Anna Rev Publ Health* 1996;17:47-67
67. Freedman GM, Anderson PR, Hanlon AL et al. Pattern of local recurrence after conservative surgery and whole-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1328-36
68. De la Rochefordiere A, Mouret-Fourme E, Asselain B et al. Metachronous contralateral breast cancer as first event of relapse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36(3):615-21
69. Key TJ et al., Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001;2:133-40
70. Hartmann LC et al., Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(3):229-37
71. Boyd NF et al., Mammographic densities and breast cancer risk. *cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:1133-44
72. Pettersson A et al., Mammographic density phenotypes and risk of breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014 May 10;106(5)
73. Green J et al., Height and cancer incidence in the Million Women study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *Lancet Oncol* 2011;12(8):785-94
74. De Waard F, Risk factors for breast cancer at various age. *Our J Cancer* 1980;16:1627-32
75. Friedenreich cm. Review of anthropometric factors and breast cancer risk. *European Journal of Cancer Prevention.* 2001; 10:1532
76. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *Lancet.* 2001; 358:13891399
77. Pharoah PD et al., Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hum Genet* 1998;62:676-89
78. Arveux P et al., Epidemiology of breast cancer, *Rev Prat* 2013 Dec;63(10):1362-6
79. Antoniou A et al., Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA 1 or BRCA 2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003 May;72(5):1117-30
80. Martin AM et al., Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. *J Nat Cancer Institute.* 2000; 92:11261135
81. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 64 epidemiological studies, including 64,534 women with breast cancer and 13,348 women without breast cancer. *Br J Cancer* 2002;87:1234-45
82. Jayasekara H et al., Is breast cancer risk associated with alcohol intake before first full-term pregnancy? *Cancer Causes Control.* 2016 Jul 20
83. Yu H, Alcohol consumption and breast cancer risk. *JAMA* 1998;280:1138-9

84. Lynch BM et al., Associations of objectively physical activity and sedentary time with biomarkers of breast cancer risk in postmenopausal women: findings from NHANES (2003-2006). *Breast Cancer Res Treat* 2011 Nov;130(1):183-94
85. Guo J et al., Red and processed meat intake and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 May;151(1):191-8
86. Reynolds P, Smoking and breast cancer, *J Mammary Glnad Biol Neoplasia* 2013 Mar; 18(1):15-23
87. Johnson KC et al., Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-1997. The Canadian Cancer registries Epidemiology Research Group. *Cancer Causes Control* 2009;11:211-21
88. Cui Y et al., Cigarette smoking and breast cancer risk: update of a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2006 Dec;100(3):293-9
89. Egan KM et al., Active and passive smoking in breast cancer: prospective results from the nurses' Health Study. *Epidemiology* 2002;13(2):138-45
90. Sieri S et al., Dietary fat and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2008;88(5):1304-12
91. White AJ et al., Exposure to multiple sources of polycyclic aromatic hydrocarbons and breast cancer incidence, *Environ Int.* 2016 Apr-May;89-90:185-92
92. Xia H et al., Meta-Analysis of Saturated Fatty Acid Intake and Breast Cancer Risk. *Medicine (Baltimore).* 2015 Dec;94(52):e2391
93. Rossi RE et al., The role of dietary factors in prevention and progression of breast cancer. *Anticancer Res.* 2014 Dec;34(12):6861-75
94. Boice JD et al., Cancer following irradiation in childhood and adolescence. *Med Pediatric Oncol* 1996;1(suppl):29-34
95. Little MP et al., Relative risks of relation-associated cancer: comparison of second cancer in therapeutically irradiated populations with the Japanese atomic bomb survivors. *radiat Environ Biophys* 1999;38:267-83
96. Jia Y et al., Does night work increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Epidemiol* 2013;37(3):197-206
97. Menegaux F et al., Night work and breast cancer: a population-based case-control study in France (the CECILE study). *Int J Cancer.* 2013 Feb 15;132(4):924-31
98. Colborn T et al., Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect* 1993;101:3378-84
99. Palmer J R et al., Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,* 2006;15(8)
100. Adami HO et al., Breast cancer following diethylstilbestrol exposure in utero: insights from a tragedy. *Our J epidemiol* 2012;27:1-3
101. Warner M et al., Serum dioxin concentrations and breast cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environ Health Perspect,* 2002 Jul;110(7):625-8
102. Pesatori AC et al., Cancer incidence in the population exposed to dioxin after the "Seveso accident": twenty years of follow-up. *Environ Health,* 2009 Sep 15;8:39
103. Fenichel P et Brucker-Davis F., Breast cancer risk and environmental endocrine disruptors. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité,* 2008, 969-977
104. Diamanti-Kandarakis E et al., Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endoc Rev,* 2009 Jun;30(4):293-342
105. Van Meeuwen JA et al., Mixture effects of estrogenic compounds on proliferation and pS2 expression of MCF-7 human breast cancer cells. *Food Chem Toxicol.* 2007 Nov;45(11): 2319-30

106. Coumoul X et al., Differential regulation of cytochrome P450 1A1 and 1B1 by a combination of dioxin and pesticides in the breast tumor cell line MCF-7. *Cancer Res.* 2001 May 15;61(10):3942-8
107. Lee DH et al., Methodological issues in human studies of endocrine disrupting chemicals. *Rev Endocr Metab Disord.* 2015 Dec;16(4):289-97
108. Davies C et al., relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomized trials. early breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2011;378:771-84
109. Dolwick KM et al., In vitro analysis of Ah receptor domains involved in ligand-activated DNA recognition, *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993 Sep 15;90(18):8566-70
110. L'Heritier F et al., Defining molecular sensors to assess long-term effects of pesticides on carcinogenesis, *Int J Mol Sci*, 2014 Sep;15(9):17148-17161
111. Saintot M et al., Interaction between genetic polymorphism of cytochrome P450-1B1 and environmental pollutants in breast cancer risk. *European Journal of cancer Prevention*, 2004;13:83-86
112. Cavalieri AL et al., molecular origin of cancer: catechol estrogen-3,4-quinones as endogenous tumor initiators. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997;94(20):10937-42
113. Matthews J et al., Aryl hydrocarbon receptor-mediated transcription: ligand-dependent recruitment of estrogen receptor alpha to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-responsive promoters. *Mol Cell Biol* 2005 Jul;25(13):5317-28
114. Ohura T et al., Differential action of chlorinated polycyclic aromatic hydrocarbons on aryl hydrocarbon receptor-mediated signaling in breast cancer cells. *Environ Toxicol* 2010 Apr; 25(2):180-7
115. Romagnolo DF et al., Constitutive expression of AhR and BRCA-1 promoter CpG hypermethylation as biomarkers of ER $\alpha$ -negative breast tumorigenesis. *BMC Cancer*, 2015 Dec;29;15:1026
116. Papoutsis AJ et al., Gestational exposure to the AhR agonist 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin induces BRCA-1 promoter hypermethylation and reduces BRCA-1 expression in mammary tissue of rat offspring: preventive effects of resveratrol. *Mol Carcinog* 2015 Apr; 54(4):261-9
117. Alvarez S et al., A predictor based on the somatic genomic changes of the BRCA1/BRCA2 breast cancer tumors identifies the non-BRCA1/BRCA2 tumors with BRCA1 promoter hypermethylation. *Clin Cancer Res.* 2005 Feb 1;11(3):1146-53
118. Bekki K et al., The aryl hydrocarbon receptor (AhR) mediates resistance to apoptosis induced in breast cancer cells. *Pestic Biochem Physiol.* 2015 May;120:5-13
119. Trapman J et al., Cloning, structure and expression of a cDNA encoding the human androgen receptor, *Biochem Biophys Res Commun*, 1988 May;153(1):241-8
120. Zhu A et al., Antiproliferative effect of androgen receptor inhibition in mesenchymal stem-like triple-negative breast cancer. *Cell Physiol Biochem*, 2016;38(3):1003-14
121. Pupo M et al., Bisphenol A induces gene expression changes and proliferative effects through GPER in breast cancer cells and cancer-associated fibroblasts. *Environ Health Perspect.* 2012;120:1177-82
122. Bouskine A et al., Estrogens promote human testicular germ cell cancer through a membrane-mediated activation of extracellular regulated kinase and protein kinase A. *Endocrinology* 2008, 149 : 565-573
123. Filardo EJ et al., Estrogen-induced activation of Erk-1 and Erk-2 requires the G protein-coupled receptor homolog, GPR30, and occurs via trans-activation of the epidermal growth factor receptor through release of HB-EGF. *Mol Endocrinol.* 2000; 14 (10):1649-1660
124. Xue FWW et al., Cigarette smoking and the incidence of breast cancer. *Arch Intern Med.* 2011;171(2):125-33

125. Chevalier N., Fenichel P., [Endocrine disruptors: A missing link in the pandemy of type 2 diabetes and obesity?]. *Presse Med.* 2016 Jan;45(1):88-97
126. Rusiecki JA et al., A correlation study of organochlorine levels in serum, breast adipose tissue, and gluteal adipose tissue among breast cancer in India. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Jan;113(1):49-54
127. Frederiksen M et al., Human internal and external exposure to PBDE. A review of levels and sources. *Int J Hyg Environ Health* 212, 2009;109-134
128. Cantón RF et al., Inhibition of human placental aromatase activity by hydroxylated polybrominated diphenyl ethers (OH-PBDEs). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2008 févr 15;227(1):68-75.
129. Chao H-R et al., Levels of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in breast milk from central Taiwan and their relation to infant birth outcome and maternal menstruation effects. *Environment International.* 2007;33:239-45
130. Fürst P. , Dioxins, polychlorinated biphenyls and other organohalogen compounds in human milk. Levels, correlations, trends and exposure through breastfeeding. *Mol Nutr Food Res.* 2006 oct;50(10):922-33
131. Jacobson JL et al., The transfer of polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated biphenyls (PBBs) across the human placenta and into maternal milk. *Am J Public Health.* 1984 avr;74(4):378-9.
132. Mazdai A et al., Polybrominated Diphenyl Ethers in Maternal and Fetal Blood Samples. *Environmental Health Perspectives.* 2003 mars 10;111(9):1249-52
133. Smith D., Worldwide trends in DDT levels in human breast milk, *Int J Epidemiol* 1999 Apr;28(2):179-88
134. Torres-Sanches L et al., Prenatal p,p'-DDE exposure and neurodevelopment among children 3.5-5 years of age. *Environ Health Perspect.* 2013 Feb;121(2):263-8
135. Crivelli AJ et al., Trace elements and chlorinated hydrocarbons in eggs of *Pelecanus crispus*, a world endangered bird species nesting at Lake Mikri Prespa, North-western Greece. *Environ Pollut.* 1989;61(3):235-47
136. Turusov V et al., Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT): ubiquity, persistence, and risks. *Environ Health Perspect.* 2002 Feb;110(2):125-8
137. Nelson Beyer W et al., Persistence and Changes in Bioavailability of Dieldrin, DDE, and Heptachlor Epoxide in Earthworms Over 45 Years. *Ambio.* 2013 Feb; 42(1): 83–89
138. ATSDR, 2002. Toxicological profile for DDT, DDE, and DDD, 497 p.
139. Saoudi A et al., Serum levels of organochlorine pesticides in the French adult population: the French National Nutrition and Health Study (ENNS), 2006-2007. *Sci Total Environ.* 2014 Feb 15;472:1089-99
140. Fabre B et al., Les isomères de l'hexachlorocyclohexane. Propriétés physico-chimiques, niveaux de contamination, toxicité, techniques de dosage, sites pollués et techniques de traitement, aspects juridiques. Université de Haute Alsace – ADEME, 2005, 126 p.
141. ATSDR, 2005. Toxicological profile for alpha-, beta-, gamma-, and delta-hexachlorocyclohexane, 377 p.
142. ATSDR, 2002. Toxicological profile for hexachlorobenzene, 403 p.
143. Wolff M.S et al., Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Apr;85(8):648–652
144. Cohn BA et al., DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. *Environ Health Perspect.* 2007 Oct;115(10):1406-14
145. Cohn BA, Developmental and environmental origins of breast cancer: DDT as a case study. *Reprod Toxicol.* 2011 Apr;31(3):302-11

146. Cohn BA et al., DDT Exposure in Utero and Breast Cancer, *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Aug;100(8):2865-72
147. Soto AM et al., Endocrine disruptors: DDT, endocrine disruption and breast cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2015 Sep;11(9):507-8
148. Mussy P et al. Activation of brain estrogen receptors in mice lactating from mothers exposed to DDT.,*Brain Res Bull.* 2005 Apr 15;65(3):241-7
149. Aubé M et al., 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (p,p'-DDE) disrupts the estrogen-androgen balance regulating the growth of hormone-dependent breast cancer cells. *Breast Cancer Res.* 2008;10(1):R16
150. Briz V et al., Differential estrogenic effects of the persistent organochlorine pesticides dieldrin, endosulfan, and lindane in primary neuronal cultures. *Toxicol Sci.* 2011 Apr; 120(2):413-27
151. Garcia MA et al., Hexachlorobenzene induces cell proliferation and IGF-I signaling pathway in an estrogen receptor alpha-dependent manner in MCF-7 breast cancer cell line. *Toxicol Lett.* 2010 Feb 1;192(2):195-205
152. Milbrath MO et al., Apparent half-lives of dioxins, furans, and polychlorinated biphenyls as a function of age, body fat, smoking status, and breast-feeding. *Environ Health Perspect,* 2009 Mar;117(3):417-25
153. Agudo A et al., Polychlorinated biphenyls in Spanish adults: determinants of serum concentrations. *Environ Res* 2009 Jul;109(5):620-8
154. Bachelet D et al., Determinants of serum concentrations of 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and polychlorinated biphenyls among French women in the CECILE study. *Environ Res,* 2011 Aug;111(6):861-70
155. Artacho-Cordon F et al., Serum and adipose tissue as matrices for assessment of exposure to persistent organic pollutants in breast cancer patients. *Environmental Research,* 2015 Oct;142:633-643
156. Li Y 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):R12-8
157. Safe SH et al., Organochlorine exposure and risk for breast cancer. *Prog Clin Biol Res,* 1997;396:133-45
158. Brody JG, Moysich KB, Humblet O, Attfield KR, Beehler GP, Rudel RA. Environmental pollutants and breast cancer: epidemiologic studies. *Cancer.* 2007;109:2667–2711
159. Karami-Mohajeri S et al., Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates: a systematic review. *Hum Exp Toxicol,* 2011 Sep;30(9):1119-40
160. Leng L et al., Polychlorinated biphenyls and breast cancer: A congener-specific meta-analysis. *Environment International* 2016 Mar;88:133-141
161. Aronson KJ et al., Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000 Janv;9(1):55-63
162. Demers A et al., Plasma concentrations of polychlorinated biphenyls and the risk of breast cancer: a congener-specific analysis. *Am J Epidemiol* 2002 Apr;155(7):629-35
163. Ptak A et al., Comparison of combinatory effects of PCBs (118, 138, 153 and 180) with 17 beta-estradiol on proliferation and apoptosis in MCF-7 breast cancer cells. *Toxicol Ind Health,* 2011 May;27(4):315-21
164. Cohn BA et al., Exposure to polychlorinated biphenyl (PCB) congeners measured shortly after giving birth and subsequent risk of maternal breast cancer before age 50. *Breast cancer Res Treat,* 2012 Nov;136(1):267-75

165. Severe S et al., Pollutants in pet dogs: a model for environmental links to breast cancer. *Springer Plus* 2015;4:27
166. Zhang Y et al., Serum polychlorinated biphenyls, cytochrome P-450 1A1 polymorphisms, and risk of breast cancer in Connecticut women. *Am J Epidemiol*, 2004 Dec;160(12): 1177-83
167. Ptak A et al., Induction of cytochrome P450 1A1 in MCF-7 human breast cancer cells by 4-chlorobiphenyl (PCB3) and the effects of its hydroxylated metabolites on cellular apoptosis. *Environ Int*, 2010 Nov;36(8):935-41
168. Laden F et al., Polychlorinated biphenyls, cytochrome P450 1A1, and breast cancer risk in the Nurses' Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002 Dec;11(12):1560-5
169. Negri E et al., Environmental exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and breast cancer: a systematic review of the epidemiological evidence. *Eur J Cancer Prev*. 2003 Dec; 12(6):509-16
170. Moysich KB et al., Exposures associated with serum organochlorine levels among postmenopausal women from western New York State. *Am J Ind Med*. 2002.;102–110
171. Gatto N Met al., Serum organochlorines and breast cancer: a case-control study among African-American women. *Cancer Causes Control*. 2007;18: 29-39
172. Wolff MS et al., Risk of breast cancer and organochlorine exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9: 271-277
173. Rusiecki JA et al., Polychlorinated biphenyls and breast cancer risk by combined estrogen and progesterone receptor status. *Eur J Epidemiol*. 2004;19: 793-801
174. Di Domenico A et al., Accidental release of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) at Sèveso, Italy. VI. TCDD levels in atmospheric particles. *Ecotoxicol Environ Saf*, 1980 Sep;4(3):346-56
175. Birnbaum LS et al., The mechanism of dioxin toxicity: relationship to risk assessment. *Environ Health Perspect*, 1994 Nov;102 Suppl 9:157-67
176. Danjou A MN et al., Estimated dietary dioxin exposure and breast cancer risk among women from the French E3N prospective cohort. *Breast Cancer Res*. 2015; 17(1): 39
177. Les dioxines et leurs effets sur la santé, OMS, aide-mémoire n°225, Mai 2014
178. Kociba RJ et al., Results of a two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats. *Toxic Appl Pharmacy*, 1978 Nov;46(2):279-303
179. Warner M et al., Dioxin exposure and cancer risk in Seveso Women's Health Study. *Environ Health Perspect*, 2011 Dec;119(12):1700-1705
180. Consonni D et al., Mortality in a population exposed to dioxin after the Seveso, Italy, accident in 1976: 25 years of follow-up. *Am J Epidemiol*, 2008 Apr 1;167(7):847-58
181. Bertazzi A et al., Cancer incidence in a population accidentally exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin. *Epidemiology*. 1993 Sep;4(5):398-406
182. Manuwald U, Velasco GM, Berger J, Manz A, Baur X. Mortality study of chemical workers exposed to dioxins: follow-up 23 years after chemical plant closure. *Occup Environ Med*. 2012;69:636–642
183. Fabre P, Daniau C, Gorla S, de Crouy-Chanel P, Empereur-Bissonnet P. Etude d'incidence des cancers à proximité des usines d'incinération d'ordures ménagères [in French]. In: Rapport d'étude et synthèse. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2008. p. 136
184. Viel JF, Clement MC, Hagi M, Grandjean S, Challier B, Danzon A. Dioxin emissions from a municipal solid waste incinerator and risk of invasive breast cancer: a population-based case-control study with GIS-derived exposure. *Int J Health Geogr*. 2008;7:4
185. Landi MT et al., TCDD-mediated alterations in the Ahr-dependant pathway in Seveso, Italy, 20 years after the accident, *Carcinogenesis*, vol.24 N04 pp.673-680, 2003

186. Brown NM et al., Prenatal TCDD and predisposition to mammary cancer in the rat. *carcinogenesis* 1998;19:1623-1629
187. La Merrill M et al., Maternal dioxin exposure combined with a diet high in fat increases mammary cancer incidence in mice. *Environ Health Perspect* 2002;11:625-628
188. Hites RA et al., Global assessment of polybrominated diphenyl ethers in farmed and wild salmon. *Environ. Sci. Technol.* 2004 oct 1;38(19):4945-9
189. Fromme H et al., Human exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDE), as evidenced by data from a duplicate diet study, indoor air, house dust, and biomonitoring in Germany. *Environ Int.* 2009 nov;35(8):1125-35.
190. Fischer D et al., Children show highest levels of polybrominated diphenyl ethers in a California family of four: a case study. *Environ. Health Perspect.* 2006 oct;114(10):1581-4
191. Makey C.M et al., Temporal Variability of Polybrominated Diphenyl Ether (PBDE) Serum Concentrations over One Year. *Environ Sci Technol.* 2014 Dec 16; 48(24): 14642–14649
192. Birnbaum LS et al., Polybrominated diphenyl ethers: a case study for using biomonitoring data to address risk assessment questions. *Environ Health Perspect.* 2006 Nov; 114(11): 1770-5
193. Peters AK et al., Effects of polybrominated diphenyl ethers on basal and TCDD-induced ethoxyresorufin activity and cytochrome P450-1A1 expression in MCF-7, HepG2, and H4IIE cells. *Toxicol Sci.* 2004 Dec;82(2):488-96
194. Meerts IA et al., In vitro estrogenicity of polybrominated diphenyl ethers, hydroxylated PDBEs, and polybrominated bisphenol A compounds. *Environ Health Perspect*,2001 Apr; 109(4):399-407
195. Canton RF et al., In vitro effects of brominated flame retardants and metabolites on CYP17 catalytic activity: a novel mechanism of action? *Toxicol Appl Pharmacol*, 2006 Oct 15;216(2):274-81
196. Li ZH et al., Effects of decabrominated diphenyl ether (PBDE-209) in regulation of growth and apoptosis of breast, ovarian, and cervical cancer cells. *Environ Health Perspect.* 2012 Apr;120(4):541-6
197. Kwiecinska P et al., Combinatory effects of PBDEs and 17 $\beta$ -estradiol on MCF-7 cell proliferation and apoptosis. *Pharmacol Rep.* 2011;63(1):189-94
198. Markey CM et al., Long-term effects of fetal exposure to low doses of the xenoestrogen bisphenol-A in the female mouse genital tract. *Biol Reprod.* 2005 Jun;72(6):1344-51
199. Munoz de Toro M et al., Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology.* 2005 Sep;146(9):4138-47
200. Tournaire M et al., Cancer Risk in Women Exposed to Diethylstilbestrol in Utero. *Therapie.* 2015 Sep-Oct;70(5):433-41
201. Fenton S et al., Timing of environmental exposures as a critical element in breast cancer risk. *J Clin Endocrinol metab* 2015 Sep;100(9):3245-3250
202. Fenichel P et al., Unconjugated bisphenol A cord blood levels inboxes with descended or undescended testes. *Hum Reprod* 2012 Apr;27(4):983-90
203. Bailly L et al., Investigating the completeness of a histopathological cancer registry: estimation by capture-recapture analysis in a French geographical unit Alpes-Maritimes, 2008. *Cancer Epidemiol* 2011 Dec;35(6):e62-8
204. Luo J et al., Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. *BMJ.* 2011;342:d1016
205. Roddam AW, et al., Active and passive smoking and the risk of breast cancer in women aged 36–45 years: a population based case–control study in the UK. *Br J Cancer.* 2007;97(3):434–9

206. Shield KD et al., Alcohol Use and Breast Cancer: A Critical Review. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016 Jun;40(6):1166-81
207. Lau C et al., Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse. *Toxicol Sci.* 2006 Apr;90(2):510-8
208. Cariou R et al., Perfluoroalkyl acid (PFAA) levels and profiles in breast milk, maternal and cord serum of French women and their newborns. *Environ Int.* 2015 Nov;84:71-81
209. Chang ET et al. A critical review of perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate exposure and cancer risk in humans. *Crit Rev Toxicol.* 2014 May;44 Suppl 1:1-81
210. Klaunig JE et al. Mode of action analysis of perfluorooctanoic acid (PFOA) tumorigenicity and human relevance. *Reprod Toxicol*, 2012;33, 410–8
211. Butenhoff JL et al, Chronic dietary toxicity and carcinogenicity study with potassium perfluorooctanesulfonate in Sprague Dawley rats. *Toxicology*, 2012;293, 1–15

Annexe N°1: Information des sujets



**Chef de Service :**  
Pr. P. FENICHEL  
Secrétariat : 04.92.03.55.19  
Télécopie : 04.92.03.54.25  
tranquille.c@chu-nice.fr

**Professeurs des Universités Médecins des Hôpitaux**  
Pr. Patrick FENICHEL  
fenichel.p@chu-nice.fr  
Pr. Jean-Louis SADOUL  
sadoul.jl@chu-nice.fr

**Médecins des Hôpitaux**  
Dr. Françoise BRUCKER-DAVIS  
brucker-davis.f@chu-nice.fr  
Dr. Nicolas CHEVALIER  
chevalier.n@chu-nice.fr  
Dr. Sylvie HIERONIMUS  
hieronimus.s@chu-nice.fr  
Dr. Stéphanie PALLE-DEFILLE  
palle-defille.s@chu-nice.fr

**Chef de Clinique – Assistant**  
Dr. Madalina MUNTIANU  
muntianu.m@chu-nice.fr

**Médecins Attachés**  
Dr. Mireille BODA  
Dr. Martine BONELLO-FARAILL  
Dr. Yassine HADJALI  
Dr. Catherine SOSSET

**Hospitalisation à Temps Complet (1<sup>er</sup>)**  
Cadre de Santé : Mme C. BORJA  
04.92.03.80.33 - borja.claude@chu-nice.fr

Secrétariat : 04.92.03.54.11 - 04.92.03.96.14  
Infirmières : 04.92.03.54.02 - 04.92.03.54.20  
Télécopie : 04.92.03.58.31

**Hospitalisation de Jour/Soins Externes/Explorations Fonctionnelles**  
Cadre de Santé : Mme P. RAY  
04.92.03.54.18 - ray.p@chu-nice.fr  
Secrétariat : 04.92.03.54.01  
Infirmières : 04.92.03.54.21  
Télécopie : 04.92.03.96.66

**Consultations (RDC)**  
Rendez-vous : 04.92.03.96.41  
Fax : 04.92.03.54.25  
endocrinologie-secretariat@chu-nice.fr  
Accueil : 04.92.03.96.40  
Infirmières : 04.92.03.54.05

**Consultation Itinérante**  
Secrétariat : 04.92.03.77.20  
Fax : 04.92.03.54.25  
diabeto-endocrino-consult-itinerante@chu-nice.fr

**Unité d'Éducation Thérapeutique (RDC)**  
Secrétariat : 04.92.03.77.20  
pittola.j@chu-nice.fr

**Unité de Recherche Clinique(RDC)**  
Secrétariat : 04.92.03.77.20  
pittola.j@chu-nice.fr

**Pôle Cardio-Vasculaire - Thoracique et Métabolique**  
**Département d'Endocrinologie,**  
**Diabétologie et Reproduction**  
**Hôpital de l'Archet 2**

Madame,

Vous avez accouché à la maternité de L'archet au CHU de Nice ou de l'hôpital de Grasse entre 2002 et 2005.

Lors de l'accouchement, un prélèvement de sang a été réalisé sur le cordon, avec votre accord, dans le cadre d'une étude que nous menions à l'époque sur l'influence des polluants chimiques environnementaux sur la descente des organes génitaux masculins et stockés dans une banque de sérum avec strict respect de la confidentialité et impossibilité d'utiliser ce prélèvement en dehors de cette étude. Cette étude est aujourd'hui terminée et publiée (Brucker-davis et al, 2008 Human Reproduction).

Nous menons aujourd'hui une nouvelle étude sur l'évaluation du risque lié à l'exposition à des produits en particulier les dioxines, les bisphénols polychlorés (PCBs), les retardateurs de flamme (PBDE) et les pesticides organochlorés (OCP), et le développement à long terme d'un cancer du sein.

Les taux mesurés dans cet échantillon de sang de cordon est susceptible de donner des informations sur le niveau d'exposition à ces produits environnementaux qui a été la vôtre pendant la gestation.

Dans ce cadre, nous vous serions reconnaissants de bien vouloir nous indiquer si vous acceptez de participer à cette nouvelle étude en nous retournant le questionnaire ci-joint et le formulaire d'autorisation d'utilisation des données médicale grâce à l'enveloppe ci-jointe. Le prélèvement qui a été conservé sera utilisé pour doser ces produits et vous serez recontactée par la suite pour compléter certains renseignements utiles au projet.

Dans le cas où vous ne souhaitez pas être recontactée, il suffira de nous le signaler en nous retournant ce courrier complété.

Sans réponse de votre part dans le mois suivant l'envoi de ce courrier, nous considéreront pouvoir utiliser uniquement les données collectées lors de votre séjour.

En restant à votre disposition pour toute information complémentaire veuillez recevoir, Madame, nos meilleures salutations

Pr Patrick FENICHEL - Dr ROUGIER Charlotte  
Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Gynécologie Médicale  
Hôpital Archet II  
151 route St Antoine de Ginestière  
06200 Nice – Tel : 04 92 03 55 10

<b>A remplir par la patiente :</b>		Nom :	Prénom :
<input type="checkbox"/> J'accepte d'être recontactée pour une étude sur le sang de cordon et je vous confirme mes coordonnées : Mme ..... Adresse : ..... ..... Téléphone (facultatif) : .....			
<input type="checkbox"/> Je ne souhaite pas être recontactée pour une nouvelle recherche.			
Date :		Signature :	

## Annexe N°2: Consentement de non opposition à participer au projet

<b>Centre Hospitalier Universitaire de Nice</b> Service d'endocrinologie et de Gynécologie Médicale Dr Rougier Charlotte / Pr Fenichel Patrick Téléphone : 04 92 03 55 19
<b>Utilisation des données à des fins de recherche</b>

A l'attention des patientes

Madame,

Veuillez lire attentivement ces informations.

Vous avez accouché à la maternité de L'archet au CHU de Nice ou de l'hôpital de Grasse entre 2002 et 2005. Dans le cadre de la prise en charge de votre accouchement, des données cliniques sont colligées dans votre dossier médical et un prélèvement de sang de cordon a été réalisé et conservé au CHU de Nice.

Les informations recueillies vont pouvoir faire l'objet d'un traitement informatique à des fins de recherche.

Ces recherches placées sous la responsabilité du Pr Fénichel du Service d'endocrinologie du CHU de Nice, visent à étudier « l'exposition pré- et per-gravidique à des polluants organiques persistants dioxin-like à activité de perturbateur endocrinien et risque de développement de cancer du sein dans les 15 années suivantes »

Ainsi, nous vous demandons de bien vouloir compléter le questionnaire joint à ce courrier et nous le retourner grâce à l'enveloppe préimprimée.

Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en vous adressant au Pr Fénichel ou à Mme Rougier du service d'endocrinologie et de Gynécologie médicale du CHU de Nice.

Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant et à l'utilisation du sang de cordon.

Pour toute question, les médecins du CHU de Nice se tiennent à votre disposition.

<b>A remplir par la patiente</b>	
Nom :	Prénom :
<input type="checkbox"/> Je m'oppose à l'utilisation de mes données cliniques et du sang de cordon à des fins de recherche	
<input type="checkbox"/> Je ne m'oppose pas à l'utilisation de mes données cliniques et du sang de cordon à des fins de recherche	
Date :	Signature :

*Pr Patrick FENICHEL  
Dr ROUGIER Charlotte  
Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Gynécologie Médicale  
Hôpital Archet II  
151 route St Antoine de Ginestière  
06200 Nice*

## Annexe N°3: Questionnaire

### Questionnaire à remplir si vous acceptez de participer à l'étude:

**« Exposition pré- et per-gravidique à des polluants organiques persistants  
à activité de perturbateur endocrinien  
et risque de développement de cancer du sein dans les 15 années suivantes »**

Nom / prénom / date de naissance:

Adresse actuelle:

Téléphone:

Email:

1. A quel âge avez-vous eu vos premières règles?

Avant l'âge de 12 ans

après l'âge de 12 ans

2. Avez-vous déjà utilisé la pilule estro-progestative comme moyen contraceptif avant votre première grossesse?. *Si non, passez directement à la question 4.*

Oui.

Non

3. *Si oui*, préciser le nombre d'année d'utilisation de la pilule:

4. Quel âge aviez-vous lors de votre première grossesse?

Moins de 30 ans

Plus de 30 ans

5. Nombre de grossesses de plus de 3 mois?

6. Combien d'enfant(s) avez-vous allaité(s) plus de 3 mois?

7. Quel est votre taille actuelle? (*en centimètre*)

8. Quel était votre poids avant votre première grossesse? (*en kilogramme*)

9. Quel est votre poids actuel? (*en kilogramme*)

10. Avez-vous eu un cancer du sein? (*préciser le type de lésion si connue*)

Oui Type de lésion in situ ou invasif:

Non

11. Avez-vous des antécédents familiaux de cancer du sein au premier degré? (*préciser: mère ou soeur*)

Oui

Non

12. Avez-vous des antécédents familiaux de cancer de l'ovaire au premier degré? (*préciser: mère ou soeur*)

Oui

Non

13. Avez-vous eu une recherche génétique d'une mutation à risque du cancer du sein?

Oui

Non

14. Avez-vous eu de la radiothérapie avant l'âge de 40 ans?

Oui. Précisez la localisation:

Non

15. Etes-vous surveillée régulièrement par des mammographies?

Oui. Fréquence (*exemple: tous les ans*):

Non

16. Fumez-vous ou avez-vous fumé?

Oui

Non

17. Âge de début?

18. Âge d'arrêt?

19. Combien de cigarettes fumez-vous ou avez-vous fumé par jour?

- Plus de 20
- Entre 10 et 20
- Moins de 10

20. Depuis combien d'années fumez-vous ou combien d'années avez-vous fumé?

21. Une personne de votre entourage fume-t-elle régulièrement à vos côtés (tabagisme passif)?

- Oui
- Non

22. Consommez-vous de l'alcool (au moins un verre d'alcool: bière, vin, alcool fort)?

- Tous les jours
- Plus d'une fois par semaine
- Moins d'une fois par semaine
- Jamais

23. Pratiquez-vous une activité sportive?

	Nombre d'heure par semaine
Marche	
Maison (entretien, enfants)	
Sports (dont jogging)	

24. Quel est votre niveau d'étude?

- < 3° ou BEP
- 1ère ou 2ème année de lycée
- Baccalauréat
- Etudes supérieures

25. Quelle est votre profession? depuis combien d'années?

26. Quelle est la profession de votre conjoint? depuis combien d'années?

27. Travaillez-vous de nuit?

Oui

Non

28. Dans quel pays êtes-vous née?

29. Vivez-vous ou avez-vous vécu en:

Campagne

Date de début:

Date de fin:

Proche d'une agriculture

Proche de viticulture

Ville

Date de début:

Date de fin:

Jardin

Utilisation de pesticides

Proche d'un incinérateur de déchets

30. Consommez-vous régulièrement (*précisez le nombre de fois par semaine*):

Soja

Poisson

Produits laitiers

Viande

Canettes de soda

Aucun

## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

## RÉSUMÉ

---

Le cancer du sein représente le premier cancer féminin dans le monde. L'augmentation et la répartition inégale de sa prévalence ne peut s'expliquer complètement par l'augmentation de l'espérance de vie, les facteurs génétiques, le dépistage précoce ou encore l'utilisation de traitements hormonaux. Des arguments expérimentaux et épidémiologiques suggèrent la participation de facteurs environnementaux, tels que les polluants chimiques qui agissent en tant que perturbateurs endocriniens. Cependant, la démonstration formelle du rôle physiopathologique d'une telle exposition se heurte à des difficultés méthodologiques tel que l'« effet cocktail » et l'importance des fenêtres de susceptibilité du sein, comme la grossesse. Ainsi, il existe encore trop peu d'arguments solides permettant d'affirmer que l'exposition à ces polluants soit impliquée dans l'augmentation de l'incidence du cancer du sein.

Ce travail de thèse avait pour objectif de réaliser une étude préliminaire de faisabilité d'un projet qui, à partir d'une banque de sang de cordon constituée lors de l'accouchement de 6242 femmes il y a plus de 12 ans, envisage d'analyser les niveaux d'exposition à plusieurs familles de polluants organiques persistants (POPs) avant la survenue du cancer du sein. L'objectif final serait de vérifier l'hypothèse d'une relation entre l'exposition à ces POPs lors des périodes critiques pré- et per- gravidique et le risque de survenue du cancer.

Grâce à cette étude préliminaire, nous avons obtenu tous les accords administratifs et éthiques exigibles, mis en évidence dans notre population 53 cas de cancer du sein jusqu'en 2014, déterminé l'exhaustivité des dossiers de maternité et de cancérologie et vérifié que nous disposons des moyens nécessaires pour contacter et compléter les informations des 6242 femmes dont le sang de cordon a été conservé. A ce jour, nous avons envoyé un courrier à la moitié de notre population. Parmi les retours, 44.1% des courriers ont été retournés par la poste à cause d'un changement d'adresse, 19.6% des réponses étaient positives et les refus de participation étaient exceptionnels (1.0%). Trente-cinq pour cent des courriers n'ont pas été renvoyés et peuvent être considérés comme une non opposition à participer à l'étude. Ainsi, nous pouvons déjà envisager la possibilité d'utiliser 54.8% des données parmi notre recrutement.

Cette étude préliminaire de faisabilité permet donc d'envisager raisonnablement la réalisation du projet tant sur le plan réglementaire et éthique que sur le plan de sa conduite pratique.