



**HAL**  
open science

**Exposition pré et per-gravidique à des polluants organiques persistants à activité de perturbateur endocrinien et développement de cancer du sein dans les 15 années suivantes : étude cas-témoins**

Geoffrey Goulipian

► **To cite this version:**

Geoffrey Goulipian. Exposition pré et per-gravidique à des polluants organiques persistants à activité de perturbateur endocrinien et développement de cancer du sein dans les 15 années suivantes : étude cas-témoins. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03472630

**HAL Id: dumas-03472630**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03472630>**

Submitted on 9 Dec 2021

**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.



UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NICE  
Année universitaire 2020-2021

**THÈSE D'EXERCICE EN MÉDECINE**

**En vue de l'obtention du Titre de Docteur en Médecine**

**Exposition pré et per-gravidique à des polluants organiques persistants à  
activité de perturbateur endocrinien et développement de cancer du  
sein dans les 15 années suivantes : Etude cas-témoins**

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 20 octobre 2021

A la Faculté de Médecine de Nice

**Par Geoffrey GOULPIAN**

**Né le 1er avril 1994 à Paris**

**Membres du jury :**

**Monsieur le Professeur Jérôme DELOTTE**

**Président du Jury**

**Monsieur le Professeur Nicolas CHEVALIER**

**Assesseur**

**Madame le Docteur Inès BRAHAM**

**Directrice de thèse**

**Liste des enseignants au 1<sup>er</sup> septembre 2021 à la Faculté de Médecine de Nice**

Doyen

**Pr. BAQUÉ Patrick**

**Vice-doyens**

<b>Pédagogie</b>	<b>Pr. ALUNNI Véronique</b>
<b>Recherche</b>	<b>Pr. DELLAMONICA Jean</b>
<b>Étudiants</b>	<b>M. JOUAN Robin</b>

<b>Chargé de mission projet Campus</b>	<b>Pr. PAQUIS Philippe</b>
--	----------------------------

Conservateur de la bibliothèque	Mme AMSELLE Danièle
---------------------------------	---------------------

Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
--	---------------------

Doyens Honoraires	M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel
-------------------	--

Liste des enseignants au 1<sup>er</sup> septembre 2021 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie–Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

## Liste des enseignants au 1<sup>er</sup> septembre 2021 à la Faculté de Médecine de Nice

### PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

## Liste des enseignants au 1<sup>er</sup> septembre 2021 à la Faculté de Médecine de Nice

### PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CARLES Michel	Maladies infectieuses – maladies tropicales (45.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	Réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
Mme	ESTRAN-POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUEVARA Nicolas	Oto-Rhino-laryngologie (55.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	ORBAN Jean-Christophe	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine péri-opératoire (48.01)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
Mme	SEITZ-POLSKI Barbara	Immunologie (47.03)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

## Liste des enseignants au 1<sup>er</sup> septembre 2021 à la Faculté de Médecine de Nice

### MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence ( 48-04)
M.	COURJON Johan	Maladie infectieuses – maladies tropicales (45.03)
Mme.	DADONE-MONTAUDIE Bérangère	Cancérologie-radiothérapie (47.02)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	JOZWIACK Mathieur	Médecine intensive-Réanimation (48.02)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie ( 45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	LOTTE Romain	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale ( 52-02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	MARTIS Nihal	Méd interne-gériatrie et biologie du vieillissement (53.01)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie ( 49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)

## Liste des enseignants au 1<sup>er</sup> septembre 2021 à la Faculté de Médecine de Nice

### PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

### MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

### PROFESSEURS AGREGES

Mme LANDI Rebecca Anglais

### PRACTICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)  
M. SICARD Antoine Néphrologie (52-03)

### PROFESSEURS ASSOCIÉS

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

### MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)  
M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)  
M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)  
Mme RAQUIN-POUILLON Maud Médecine Générale (53.03)

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M.AMIEL Jean	M. GÉRARD Jean-Pierre
M.ALBERTINI Marc	M. GIBELIN Pierre
M.BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M.BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BERARD Etienne	M. GRIMAUD Dominique
M.BLAIVE Bruno	M. HOFLIGER Philippe
M.BOQUET Patrice	M. JOURDAN Jacques
M.BOURGEON André	M. LACOUR Jean-Philippe
M.BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M.BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M.CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M.CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M.CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M.CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M.COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M.DARCOURT Guy	M. MOUROUX Jérôme
M. DE PERETTI Fernand	Mme MYQUEL Martine
M.DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M.DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M.DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean-Baptiste
M.DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
M.FENICHEL Patrick	M. THYSS Antoine
M.FUZIBET Jean-Gabriel	M. TOUBOL Jacques
M.FRANCO Alain	M. TRAN Dinh Khiem
M. FREYCHET Pierre	M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. GASTAUD Pierre	

## Liste des enseignants au 1er septembre 2021 à la Faculté de Médecine de Nice

### M.C.U Honoraires

M.ARNOLD Jacques  
M.BASTERIS Bernard  
M.BENOLIEL José  
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie  
Mme DONZEAU Michèle  
M.EMILIOZZI Roméo  
M. FOSSE Thierry  
M.FRANKEN Philippe  
M. TESTA Jean

M. GASTAUD Marcel  
M. GIUDICELLI Jean  
M. MAGNE Jacques  
Mme MEMRAN Nadine  
M. MENGUAL Raymond  
M. PHILIP Patrick  
M. POIREE Jean-Claude  
Mme ROURE Marie-Claire

## Liste des enseignants au 1er septembre 2021 à la Faculté de Médecine de Nice

### PROFESSEURS CONVENTIONNES DE L'UNIVERSITE

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.	LEBOEUF Mathieu	Gynécologie- obstétrique
Mme	NADEAU Geneviève	Uro-gynécologie
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

## **REMERCIEMENTS :**

### **Aux membres du Jury :**

A **Monsieur le Professeur Jérôme Delotte**, je vous remercie sincèrement de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Au cours de ces nombreux semestres d'internat, j'ai eu la chance de profiter de votre enseignement et de votre pédagogie. Soyez assuré de tout mon respect et de ma plus profonde gratitude.

A **Monsieur le Professeur Nicolas Chevalier**, merci de me faire l'honneur d'avoir corrigé cette thèse. Votre réactivité, votre bienveillance et votre expertise m'ont permis de m'aiguiller au mieux dans la rédaction de ce travail. Soyez assuré de mes plus sincères remerciements.

Au **Docteur Inès Braham**, presque voisins en région parisienne, nos chemins ont fini par se croiser à Nice. Merci d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse, de m'avoir guidé, soutenu et encouragé dans ce travail. Tu es un médecin dévouée, perfectionniste, compétente et consciencieuse et j'essaye de m'imprégner de tes qualités professionnelles pour progresser.

## A ma famille :

A **mes parents**, l'amour que je vous porte est à la hauteur de vos sacrifices.

Vous avez toujours su me tirer vers le haut et me soutenir dans mes projets, et je n'en serais pas là sans vous aujourd'hui.

Merci pour tout l'amour que j'ai reçu et pour toutes ces belles valeurs inculquées depuis l'enfance, merci pour tout.

A **Anthony**, mon grand frère, fidèle compagnon de voyage et partenaire de tennis, merci pour tous ces moments passés ensemble. Malgré tes critiques parfois acérées sur le monde qui nous entoure, je sais que je peux compter sur toi en toutes circonstances.

A **Sako Parrain**, mon maître-nageur particulier, merci de m'avoir transmis l'amour de la mer et le respect de la nature. Tes conseils de vie philosophiques m'accompagnent au quotidien.

A **Sylva Mokour**, la tante que tout le monde rêve d'avoir : d'une gentillesse infinie, d'une générosité sans limite et dotée de talents culinaires incroyables.

Merci de m'avoir nourri, logé et blanchi durant ces semaines de formation à l'hôpital Nord.

A **tous mes oncles et tantes, cousins et cousines**, pour ces moments de partage si précieux.

A **la famille Der Sarkissian**, ces jours d'été passés en votre compagnie figurent parmi mes plus beaux souvenirs d'enfance. Vous êtes une famille en or et connaissez mieux que quiconque le sens des mots hospitalité et partage.

A **Stéphane**, tu es comme un 2ème grand frère pour moi et un modèle. Toujours disponible et à l'écoute, tu as toujours répondu présent pour les différentes étapes de ma vie.

A **Anne-Marie**, la première personne qui m'a appelé "cher confrère", c'est toi ! Un grand merci pour avoir cru en moi, pour tes précieux conseils et ton soutien sans faille durant toutes ces années d'études, je te dois beaucoup.

A **Jay-Jay**, que de bons moments passés en ta compagnie, que ce soit lors de la réalisation des "inventions alchimiques" ou lors des nuits blanches à geeker ! Je te souhaite le meilleur.

A tous ceux qui ne sont plus là et que j'aurais aimé avoir à mes côtés en ce jour si important..

## A l'équipe de gynécologie-obstétrique du CHU de Nice :

Au **Professeur André Bongain**, merci pour votre enseignement et pour m'avoir permis d'accéder à la FST de médecine et biologie de la reproduction.

Au **Docteur Cynthia Trastour**, ton humilité malgré ta large étendue de connaissances force le respect. Merci pour tout ce que tu as pu me transmettre. Tous les internes te doivent beaucoup.

Au **Docteur Mélanie Frigenza**, tu es une chirurgienne hors pair douée d'une humanité impressionnante. Tu as toujours su trouver les mots justes pour me tirer vers le haut. Merci pour tout cela et merci de m'avoir offert un toit en 3ème semestre ! Je te souhaite une bonne continuation dans ta nouvelle vie professionnelle et beaucoup de bonheur avec Drew et tes 2 filles.

Au **Docteur Caroline Adrados**, pour ces discussions intéressantes en staff et en RMM et pour ton humour parfois douteux !

Au **Docteur Maxence Dorez**, pour tes cours magistraux au bloc opératoire et ton compagnonnage dans le monde de la chirurgie.

Au **Docteur Julie Antomarchi**, ta maîtrise de l'obstétrique et ton savoir-faire m'impressionneront toujours. Merci pour ta formation en salle de naissance comme en grossesses patho, merci de nous aider à vider les urgences quand elles débordent, et merci de nous reconforter avec des mochi-mochi ni trop fondus, ni trop glacés ! J'espère un jour pouvoir être digne de tes compétences.

Au **Docteur Alexis Jordan**, tes exigences sont à la hauteur de tes compétences. Merci pour ton enseignement plein de pédagogie et d'humour, pour ton apprentissage dans le maniement de la ventouse et plus globalement pour m'avoir donné confiance en moi.

Au **Docteur Jellila Tahiri alias Jellilou**, ton esprit assuré et rigoureux fait de toi une obstétricienne d'une compétence rare avec qui il est très enrichissant de travailler. Merci pour tout ce que tu m'as appris, depuis mon premier semestre à Cannes jusqu'à mon dernier à l'Archet.

Au **Docteur Justine Lesca**, c'est un réel plaisir de t'avoir connue en tant que co-interne puis en tant que chef. Ton parcours professionnel est guidé par ton profond attachement aux valeurs humaines. Merci pour tous tes encouragements et tes conseils très justes qui m'ont fait progresser.

Au **Docteur Vincent Tessier**, incarnation du flegme et de la gentillesse. Merci pour la confiance que tu accordes à tes internes et pour toutes ces gardes passées à tes côtés où je me suis amélioré et où je ne t'ai jamais entendu râler.

Au **Docteur Pauline Sivet**, *La Jojoterie* te remercie sincèrement pour la transmission de ton savoir et de ta rigueur, toujours au service des patientes et ayant pour objectif leur prise en charge optimale.

Au **Docteur Mathilde Layet**, à l'image de la fois où j'ai réussi ma première version grande extraction à tes côtés, j'espère m'imprégner de tes compétences encore longtemps.

Aux **sages-femmes de l'Archet** (que je ne citerai pas de peur d'en oublier) : merci pour tout ce que vous m'avez apporté, de jour comme de nuit, dans le calme ou plus souvent dans le tumulte de la salle de naissance. Je vous dois énormément et vous allez me manquer pendant 1 an !

Aux **infirmières de gynéco : Laura, Camille, Lysa, Mélanie, Romy** ... merci pour votre empathie, votre implication et vos compétences.

### **A l'équipe du service de gynécologie-obstétrique du CH Cannes :**

C'est chez vous que j'ai fait mes premiers pas d'interne, et je ne vous remercierai jamais assez pour votre accueil, votre patience, votre gentillesse et votre disponibilité.

Merci **aux Docteurs Olivier Toullalan, Floriane Schneider, Amélie Grouin, Jean-Paul Bouiller et Stefano Landolfi** de m'avoir guidé et de m'avoir enseigné les bases de la chirurgie et de l'obstétrique, dans une ambiance toujours la plus décontractée possible.

Aux sages-femmes (**Cathy, Alizée, les Stéphanies, Christine, Fabienne, Kathleen, Pierre, Florent ...**) avec qui j'ai fait mes premiers accouchements physio.

### **Au personnel du CH Grasse :**

Aux **Docteurs Pierre Bornet, Sid-Ali Medjoubi, Didier Vandebossche et Benjamin Bénichou** : Merci de m'avoir appris les bases de la chirurgie viscérale et de m'avoir fait progresser.

Aux **Docteurs Pierre & Anne-Sophie Azuar, Ghislaine Achor, Françoise Vergnet, Alain Reboul, Bernard Tiberghien, Nicolas Fontanarosa**, avec qui j'ai eu la chance de partager quelques gardes.

Au **Docteur Marion Merello alias Mémère**, quel bonheur de t'avoir eue en tant que chef à l'Archet et d'avoir pu évoluer à tes côtés. C'est probablement avec toi que j'ai le plus pratiqué le pack [utérus bicicat - test au bleu - PDS boucle - pansement compressif] ! Ta phrase culte "Tu fais ce que tu veux mais tu fais vite" reflète toute la confiance que tu nous portais, malgré le stress que peut éprouver un jeune assistant en obstétrique. Merci pour tout cela et hâte de retravailler avec toi à Grasse.

Au **Docteur Fanny Alazet**, c'est à Cannes que nous avons commencé à travailler ensemble, au détour entre autres de nombreuses hémorragies de la délivrance... justifiant ton surnom de "panthère noire" ! Puis au CAL où tu faisais preuve d'une disponibilité sans faille... justifiant ton surnom de "maman chat" ! Merci pour tout ce que tu m'as appris. Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites dans ta vie personnelle.

Au **Docteur Louise Boyer**, merci d'avoir su m'éclairer et me protéger lorsque j'ai débarqué au CHU. Hâte de refaire un bout de chemin avec toi à Grasse.

A **tous les IBODES et IADES**, ce fut un réel plaisir de vous connaître et de travailler avec vous. Vous brillez par votre professionnalisme et par l'esprit convivial que vous faites régner au bloc opératoire.

### **A toute l'équipe du Centre Antoine Lacassagne :**

Au **Professeur Emmanuel Barranger, aux Docteurs Yann Delpech, Yves Fouché, Magali Dejode et Jean-Christophe Machiavello**, un grand merci pour tout ce que vous m'avez enseigné durant ce semestre très enrichissant passé à vos côtés. Je retiendrai particulièrement votre implication indéfectible dans la prise en charge de vos patientes.

### Au service de PMA du CHU de Nice :

**Au Docteur Samir Boukaidi**, *Spasiba Bolchoï* pour ta transmission approfondie et passionnée de cette surspécialité. Mention spéciale à toutes ces consultations très enrichissantes du jeudi après-midi, à toutes ces discussions métaphysiques et à tout ce temps passé à refaire le monde !

**Au Docteur Véronique Isnard**, merci de m'avoir enseigné une partie de vos connaissances et de votre expérience.

**Au Docteur Sarah Dupuis**, discrète, compétente, modeste et réfléchie sont les qualificatifs qui me viennent pour te décrire. Merci pour ta gentillesse, ton accompagnement et ton implication dans la formation des internes.

**Au Docteur Mauricette Sebaoun**, merci pour mettre l'ambiance au staff du mardi après-midi !

**Au Docteur Clélia Fouques**, tu es un modèle de bienveillance et de loyauté aussi bien envers tes collègues qu'envers tes patientes.

**Au Docteur Mathilde Villecroze alias Mathénou**, la petite étoile qui scintille dans le Cosmos CECOS ! Merci pour tous ces fous rires et pour cette complicité qui s'est créée au cours de ces 2 semestres. Les spermatozoïdes, les embryons et les vidéos TikTok n'ont plus aucun secret pour toi !

#### **Aux sages-femmes:**

**Cathy et Coco** : Vous êtes des femmes et des sages-femmes exceptionnelles, pleines de patience, de bienveillance et de dévotion pour ce service, qui mesure chaque jour la chance de vous avoir.

**Claire** : Un grand Merci pour cette préparation mentale et pour avoir su trouver les mots justes.

**A Fifi**, pour la bonne humeur que tu répands dans ce service et pour toutes ces expressions typiquement niçoises que tu m'as apprises.

**Aux secrétaires Laure, Céline, Séverine et Esperance**, merci pour votre efficacité, votre professionnalisme et votre joie de vivre au quotidien.

### A mes amis et co-internes :

**Aux membres de la "Konfersassion" : Jonathan, Benjamin et Boris** : cela fait maintenant presque 10 ans que nos chemins se sont croisés et ne se sont pas quittés malgré la distance. Les épreuves que nous avons traversées m'ont prouvé que vous êtes 3 piliers sur lesquels je peux me reposer et je vous en remercie. Hâte de repartir en vadrouille avec vous les coolos !

**A mes colloqs de l'internat de Cannes : Elise, Margot(te), Mona, Margaux, Arnaud, Seb, Jean-Nini** : Mes premiers bons souvenirs d'internat sont avec vous ; merci pour ces moments passés ensemble à comparer nos premiers mois d'internes et à découvrir cette belle région.

**Aux "Grass'ouillets" : Camille (pingouin grimpeur), Anaïs (lapin sportif), Océane (Océtennis), Andy (Chasseur de MacDo), Rémy (cœur brisé) et Manon (Moumoune)** :

Ce premier confinement restera probablement grâce à vous la meilleure période de mon internat. Les tournois de babyfoot, les barbecues, les sessions de karaoké arrosées, les séances de jacuzzi, les parties de Uno et les Olympiades dans cette villa de Grasse sont autant de souvenirs gravés dans ma mémoire et dans mon cœur. Merci à tous pour ce que vous êtes !

A **Hélène alias HH ou frontulome**, probablement une de mes plus belles rencontres niçoises. Ton tempérament à première vue offensif et frontal cache en réalité une femme sensible et extrêmement fidèle. Tu as toujours été là dans les bons moments comme dans les plus difficiles et je t'en serai éternellement reconnaissant. Merci pour ces soirées The Voice/pizzas et pour ton (gros) grain de folie qui te caractérise et qui fait de toi une femme et une amie hors du commun.

A **Marévouille**, tu sais déjà tout le bien que je pense de toi. Merci pour toutes ces heures de stage passées ensemble où tu as su faire preuve de beaucoup d'humanité et d'entraide (notamment lorsqu'on nous ordonnait "tu te débrouilles !"). Je regrette le fait que tu n'aies pas pu assister à ma thèse et je te souhaite plein de bonheur pour la suite de ta carrière de chirurgienne.

A **Camille, Miss zéro déchet** : Merci pour ces conseils et ces discussions intéressantes dans le bureau du CAL, souvent sur le thème du zéro déchet : une conscience écologique que tu transmettras sans doute à bébé Green ! Je te souhaite beaucoup de bonheur à toi, Jo et à Galien.

A **Anne-Laure**, le rayon de soleil tout droit venu de La Réunion. Merci pour ta bonne humeur au quotidien qui a rendu ce semestre en PMA inoubliable. Merci également d'avoir largement participé à l'enrichissement de ma culture générale concernant la mode, les sacs à mains, les manucures et autres rouges à lèvres permanents !

A **Doudou**, pour avoir toujours le mot pour rire et toujours la main tendue pour aider tes co-internes.

A **Gary(chou)**, pour ta solidarité et pour le partage de ton ouverture d'esprit parisien + lyonnais.

A **Dédé**, au cours de cet unique semestre (malheureusement) passé à tes côtés, j'ai découvert une co-interne pleine de bonté, avec qui j'ai adoré travailler. Je te souhaite d'être une mère épanouie.

A **PA**, tu connais parfaitement le sens du mot compagnonnage, et je te remercie pour tes bons conseils distillés tout au long de mon internat.

A **Antoine**, c'est un honneur de t'accompagner dans cette dernière étape et de partager ce pot de thèse avec toi !

A **Carole**, la seule gynéco capable de dilater des cols à l'aide de ses cordes vocales !

A **Ilana**, merci de nous communiquer ta joie de vivre au quotidien.

A **Marie C.**, tu es une belle personne qui croque la vie à pleine dents. J'espère avoir la chance de continuer à travailler avec toi et te souhaiter "BOOONDOUR" !

A **Alix**, je saurais dorénavant vers qui me tourner si le couteau de cuisine dérape sur ma main !

A **Caroline**, au moment de rédiger ces lignes, je ne sais toujours pas si tu attends un garçon ou une fille, petite cachotière ! Je te souhaite en tous cas plein de bonheur à toi et ton mari pour cette nouvelle aventure.

A **Christopher**, Mister césarienne code orange voire hystérectomie d'hémostase, ces surnoms te poursuivront à vie !

A **Claire**, pour avoir dignement repris le flambeau de la gestion de tes co-internes. Merci pour ton implication.

A **Marion**, pour ton esprit grognon/mignon !

A Samantha, Estelle, Victoria, Maëlys, Camille L. & Camille B, MC, Marianne, Marie B., Clémence, Ségolène.

A tous ceux qui ont croisé mon chemin et qui m'ont fait grandir.

## **TABLE DES MATIERES :**

<b>ABREVIATIONS .....</b>	<b>18</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>19</b>
<b>MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>21</b>
<b>RESULTATS .....</b>	<b>22</b>
1) Flow chart .....	22
2) Caractéristiques de la population d'étude .....	23
A) Données cliniques .....	23
B) Données obstétricales .....	25
C) Données carcinologiques .....	25
3) Comparaison des PCBs un à un .....	27
4) Comparaison par groupes de PCBs .....	29
5) Comparaison des 6 PCBs les plus fréquents .....	30
6) Comparaison des PCBs à l'aide du score de Barbara Cohn .....	30
7) Comparaison des pesticides organochlorés .....	31
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>32</b>
<b>REFERENCES .....</b>	<b>35</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>39</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE .....</b>	<b>40</b>

## **ABREVIATIONS :**

**BRCA : BReast CAncergene**

**PTEN : Phosphatase and TENsin homolog gene**

**ATM : Ataxia-Telangiesctasia Mutated gene**

**POPs : Polluants Organiques Persistants**

**PCBs : PolyChloroBiphényles**

**PBDEs : PolyBromoDiphénylEthers**

**TCDD : 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine**

**AhR : ArylhydrocarbonReceptor**

**DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane**

**CHU : Centre Hospitalier Universitaire**

**CH : Centre Hospitalier**

**CPP : Comité de Protection des Personnes**

**CCTIRS : Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche**

**CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés**

**SA : Semaine d'Aménorrhée**

**IMC : Indice de Masse Corporelle**

**Pillule OP : Pillule Oestro-Progestative**

**DDE : Dichlorodiphényldichloroéthylène**

**PCDD : Polychlorodibenzo-p-dioxine**

**PCDF : Polychlorodibenzofurane**

**HCH : Hexachlorocyclohexane**

**HCB : Hexachlorobenzène**

**PeCBz : Pentachlorobenzène**

## **Introduction :**

Le cancer du sein est un problème majeur de santé publique. Premier cancer féminin, il touche environ une femme sur huit au cours de sa vie, soit une incidence d'environ 58 000 cas en France en 2019 (1). Cette incidence est plus élevée dans les pays développés et continue de croître dans la plupart des pays (2,3).

Le cancer du sein est un cancer hormono-dépendant, dont de nombreux facteurs de risques sont connus. On distingue les facteurs hormonaux avec l'âge précoce de la ménarche (4), l'âge tardif de la ménopause (5), la nulliparité, l'âge tardif de conception du premier enfant (6), l'absence d'allaitement maternel (7), l'utilisation de contraceptifs oestro-progestatifs (8) et de traitements hormonaux substitutifs (9).

Des facteurs de risque génétiques ont également été mis en évidence : des antécédents familiaux de cancer du sein engendrent un sur-risque pour la descendance d'en développer un, d'autant plus si les cas sont nombreux (risque relatif de 1.80 ; 2.93 et 3.90 respectivement pour un, deux et au moins trois cas d'antécédents familiaux au 1er degré) (10). Il existe également des mutations à haut risque de cancer du sein dont les plus connus sont les gènes suppresseurs de tumeur BRCA1 et BRCA2 (11). Il y a également les mutations des gènes p53, PTEN et ATM (12) qui sont rares mais qui peuvent être à l'origine de cancer du sein.

L'environnement semblerait jouer également un rôle important dans la survenue des cancers du sein. En effet, il a été démontré, notamment aux Etats-Unis, que les femmes immigrantes en provenance de pays à faible taux d'incidence vers des pays industrialisés à taux d'incidence plus élevés, acquièrent rapidement le taux d'incidence du pays d'accueil. De plus, la descendance de femmes ayant migré d'un pays à faible incidence vers un pays à forte incidence de cancer du sein acquière le même taux de risque que le pays d'accueil en deux à trois générations (13).

Parmi les facteurs environnementaux, certains sont déjà connus comme favorisant la survenue d'un cancer du sein. Il s'agit notamment de l'obésité (14), de la consommation d'alcool (15) et de tabac notamment avant une première grossesse (16), ainsi que du travail de nuit (17).

Certains de ces facteurs environnementaux agissent comme des perturbateurs endocriniens (18).

Les perturbateurs endocriniens sont définis comme des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle, étrangères à l'organisme, qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire des effets délétères sur l'organisme ou ses descendants (19, 20).

Il existe deux grandes familles de perturbateurs endocriniens : les polluants organiques persistants (POPs) qui sont définis comme étant des produits chimiques ayant des demi-vies de plusieurs années et qui ont la particularité de se concentrer dans la chaîne alimentaire compte tenu de leur caractère majoritairement lipophile; et les polluants organiques non persistants (non POPs). Dans la famille des POPs on retrouve les pesticides organochlorés qui sont largement utilisés dans le milieu agricole, les dioxines, les PCBs employés pour leurs propriétés isolante et lubrifiante, les PBDEs retrouvés dans 70% de nos objets domestiques pour leur activité ignifuge et les composés perfluorés que l'on retrouve notamment dans les produits ménagers.

Certains ont une activité œstrogéno-mimétique reconnue. C'est le cas des dioxines, qui sont des produits organiques de dégradation, issus de la combustion incomplète d'activités d'origine humaine (incinérateur, métallurgie, industrie du bois et du papier) ou naturelle (feux de forêt, éruptions volcaniques) (21).

Différentes études ont démontré un sur-risque de cancer du sein chez les populations exposées aux fortes doses de TCDD, perturbateur endocrinien de la famille des dioxines, suite à l'explosion de l'usine de Seveso, après vingt ans de suivi (22).

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 (23).

Les dérivés dioxines-like ou les PCBs non dioxine-like ont la particularité d'interférer avec les récepteurs des œstrogènes et le métabolisme des œstrogènes. En effet, ils peuvent agir comme des ligands pour le récepteur ArylhydrocarbonReceptor (AhR), récepteur nucléaire capable de réguler, via l'expression des cytochromes P450 CYP1A1 et CYP1B1, le métabolisme des œstrogènes générant les dérivés 2 ou 4 hydroxylés. Le rapport élevé du dérivé 2 hydroxylé de l'œstradiol sur le dérivé 4 constitue, en soi, un risque carcinogène par le biais d'une activation du stress oxydatif (24, 25).

De plus, il a été démontré sur des cellules de cancer du sein humaines, que l'exposition à des perturbateurs endocriniens, dont les dioxines, était capable d'induire *in vitro* une méthylation du gène BRCA 1, gène suppresseur de tumeur (26).

Or, il a été établi que dans plus de la moitié des cas de cancer du sein d'origine non familial, il existait une répression de l'expression du gène BRCA1 par hyperméthylation du promoteur, participant vraisemblablement à l'initiation et/ou à la promotion tumorale (27, 28).

Il existe donc de nombreux arguments scientifiques pour penser que les perturbateurs endocriniens, et notamment les dioxines, jouent un rôle majeur dans l'apparition d'un cancer du sein.

Or, nous savons également qu'il existe des fenêtres de susceptibilité correspondant aux périodes fœtale, péri-pubertaire et gestationnelle, durant lesquels la glande mammaire est vulnérable et présente une sensibilité accrue aux hormones (29, 30).

Cohn et al. (31) ont démontré, dans une longue étude prospective de 54 ans, que les filles dont les mères avaient les concentrations les plus élevées de DDT au moment de l'accouchement étaient celles qui avaient le plus de risque de développer un cancer du sein.

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 de la famille des dioxines ou dioxine-like.

L'objectif principal de notre étude est de démontrer que les femmes qui ont accouché entre les années 2002 et 2005 à la maternité du CHU de Nice et à la maternité du CH de Grasse et qui ont développé dans les 15 ans suivant un cancer du sein, avaient un score d'exposition aux perturbateurs endocriniens persistants de type dioxines ou dioxines-like plus élevé que celles qui n'ont pas développé un tel cancer, tout en tenant compte des principaux facteurs de risque connus du cancer du sein (événement de la vie reproductive, parité, allaitement, âge, obésité, tabac, alcool).

## **Matériels et méthodes :**

Nous avons conduit une étude nichée cas-témoins, multicentrique, prospective en ce qui concerne le dosage de POPs et la survenue du cancer du sein, et rétrospective en ce qui concerne l'obtention des données d'exposition.

Nous avons croisé deux cohortes :

- Une banque de 6246 prélèvements de sang de cordon réalisés chez toutes les parturientes de garçons nés au CHU de Nice et au CH de Grasse entre les années 2002 et 2005, et conservés dans le cadre d'un PHRC sur la cryptorchidie (CRYPTOR) - Wagner et al. (32). Les échantillons de sang de cordon ont été congelés à -80 °C et stockés au laboratoire de biochimie-hormonologie du CHU de Nice ;
- Le registre de l'observation des cancers des Alpes-Maritimes de 2005 à 2016 inclus.

Les autorisations réglementaires et éthiques nécessaires à l'utilisation des données médicales et administratives ainsi qu'à l'utilisation de la banque de sang de cordon préservée ont été obtenues auprès du CPP, du CCTIRS et de la CNIL (N° d'autorisation : 2018-A00186-49 ; dossier 2-18-22).

Un courrier d'information et de demande de consentement a été envoyé aux patientes. Une absence de réponse était considérée comme un accord.

Les données cliniques ont été obtenues en récupérant les dossiers obstétricaux ainsi qu'en réalisant un appel téléphonique pour chaque patiente. Ce recueil de données avait pour but de tenir compte de l'éventuelle participation de facteurs confondants représentés par les principaux facteurs de risque de cancers du sein. Les données carcinologiques ont quant à elles été obtenues en récupérant le compte rendu anatomopathologique de la biopsie ayant permis le diagnostic du cancer du sein.

Les dosages de POPs (PCBs, déchloranes, pesticides organochlorés, composés perfluorés) ont été effectués sur matrices congelées au Laboratoire d'Etude des Résidus et Contaminants dans les Aliments « LABERCA » à Nantes, par un couplage chromatographique en phase gazeuse et spectrométrie de masse haute résolution.

Les concentrations des POPs rapportées par gramme de lipide ont été analysées isolément et associées à l'aide de scores cumulés, comme décrit par Fénichel et al. (33)

Nous avons d'abord comparé les PCBs un à un, puis les groupes de PCBs, puis la somme des PCBs les plus fréquents, et enfin nous avons comparé les 2 groupes en fonction du score établi par Barbara Cohn (34)

Les analyses statistiques ont été réalisées par l'équipe du département de Santé Publique du CHU de Nice. Pour comparer les variables normales des deux populations, le test de Student ou le test de Chi2 ont été utilisés, ou le test de Mantel-Haenszel pour les petits effectifs.

Pour comparer les dosages des perturbateurs endocriniens entre les deux groupes, nous avons utilisé le test de rang de Wilcoxon. Le logiciel SAS Enterprise Guide 7.1.a été employé et le niveau de significativité statistique retenu était un  $p < 0.05$ .

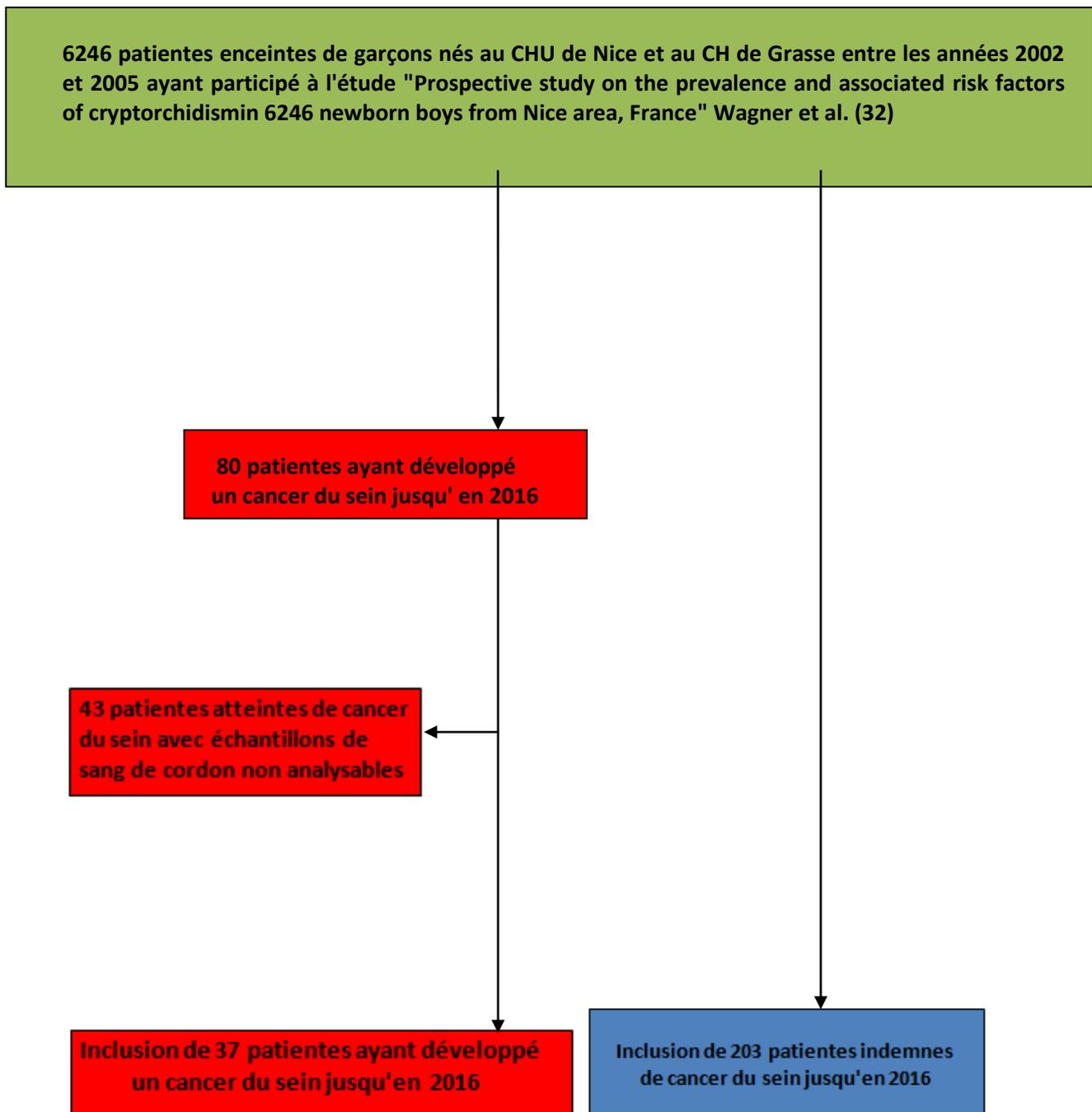
Les résultats présentés ici font partie d'un plus vaste projet financé par la Ligue contre le Cancer (Appel à projets : Épidémiologie des cancers) et par la promotion interne du CHU de Nice (DRCI, API2016).

## Résultats :

### 1) Flow chart :

80 patientes ayant participé à l'étude initiale ont développé un cancer du sein jusqu'à 2016, mais seuls les deux tiers des échantillons de sang de cordon étaient exploitables (quantité de sérum adéquate pour les analyses effectuées au LABERCA et/ou prélèvement présent dans son intégralité) et nous avons obtenus les résultats des dosages de 37 patientes au moment de la réalisation de cette étude.

Les 37 patientes atteintes de cancer du sein ont donc été appariées à 203 patientes témoins pour améliorer la puissance de l'étude, issues de la même cohorte (PHRC CRYPTOR).



## 2) Caractéristiques de la population d'étude :

### A) Données cliniques

Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 1.

Pour chacune des caractéristiques étudiées, l'analyse a été faite sur les données présentes dont le nombre est mentionné (n). En effet, nous n'avons malheureusement pas réussi à récupérer tous les dossiers obstétricaux ni à appeler toutes les patientes. De plus, au moment de la réalisation de l'étude, quatre patientes étaient décédées : trois d'entre elles appartenaient au groupe cas et une appartenait au groupe témoin.

	n	Cas	n	Témoins	n	Population totale	p value
<b>Age (années)</b>							
Moyenne (écart type)	37	<b>51,3 (4,1)</b>	203	<b>51,1 (4,0)</b>	240	<b>51,1 (4,1)</b>	<b>0,81</b>
Intervalle		42-61		40-61		40-61	
<b>Age à l'accouchement (années)</b>							
Moyenne (écart type)	37	<b>33,5 (4,2)</b>	203	<b>33,4 (4,0)</b>	240	<b>33,4 (4,0)</b>	<b>0,9</b>
Intervalle		23,4-42,6		20,7-43,8		20,7-43,8	
<b>Age de la ménarche (années)</b>							
Moyenne (écart type)	33	<b>12,5 (1,6)</b>	153	<b>13,1 (1,8)</b>	186	<b>13 (1,8)</b>	<b>0,02</b>
Intervalle		10_16		9_18		9_18	
<b>Terme d'accouchement (en SA)</b>							
Moyenne (écart type)	37	<b>39,9 (1,4)</b>	196	<b>39,5 (1,6)</b>	233	<b>39,6 (1,6)</b>	<b>0,11</b>
Intervalle		35,7 - 42		33-42		33-42	
<b>Parité</b>							
<b>1</b>							
pourcentage	12	<b>32,40%</b>	72	<b>36,70%</b>	84	<b>36%</b>	<b>0,8</b>
<b>2</b>							
pourcentage	15	<b>40,50%</b>	80	<b>40,80%</b>	95	<b>40,80%</b>	
<b>&gt; ou = 3</b>							
pourcentage	10	<b>27,10%</b>	44	<b>22,50%</b>	54	<b>23,20%</b>	
<b>Durée d'allaitement (mois)</b>							
Moyenne (écart type)	31	<b>8,3 (10,5)</b>	142	<b>7,9 (10,9)</b>	173	<b>8,0 (10,8)</b>	<b>0,8</b>
Intervalle		0-50		0-85		0-85	
<b>IMC avant grossesse (kg/m<sup>2</sup>)</b>							
Moyenne (écart type)	37	<b>21,4 (2,8)</b>	197	<b>22,2 (4,3)</b>	234	<b>22 (4,1)</b>	<b>0,3</b>
Intervalle		18,1 - 29,9		16,2 - 53,9		16,2 - 53,9	
<b>Nombre d'année d'utilisation de pillule OP</b>							
Moyenne (écart type)	27	<b>8,4 (5,4)</b>	97	<b>9,5 (6,4)</b>	124	<b>9,3 (6,2)</b>	<b>0,11</b>
Intervalle		1_21		1_35		1_35	
<b>Nombre de paquets années avant grossesse</b>							
Moyenne (écart type)	11	<b>9,4 (5,4)</b>	64	<b>9,0 (6,8)</b>	75	<b>9,1 (6,6)</b>	<b>0,87</b>
Intervalle		1_20		1_30		1_30	
<b>Exposition professionnelle à des produits chimiques</b>							
oui	4	<b>12,90%</b>	21	<b>16,50%</b>	25	<b>15,82%</b>	<b>0,2</b>
non	27	<b>87,1</b>	106	<b>83,50%</b>	133	<b>84,18%</b>	
<b>Travail de nuit</b>							
oui	3	<b>9,70%</b>	11	<b>8,70%</b>	14	<b>8,86%</b>	<b>0,26</b>
non	28	<b>90,30%</b>	116	<b>91,30%</b>	144	<b>91,14%</b>	
<b>Lieu d'habitation</b>							
Ville	20	<b>64,50%</b>	77	<b>60,60%</b>	97	<b>61,40%</b>	<b>0,15</b>
Campagne	11	<b>35,50%</b>	50	<b>39,40%</b>	61	<b>38,60%</b>	
<b>Lieu d'habitation proche d'une agriculture ou viticulture</b>							
oui	3	<b>27,30%</b>	11	<b>22,40%</b>	14	<b>23,30%</b>	<b>0,27</b>
non	8	<b>72,70%</b>	38	<b>77,60%</b>	46	<b>76,70%</b>	
<b>Lieu d'habitation proche d'un incinérateur à déchet</b>							
oui	2	<b>10,00%</b>	3	<b>3,80%</b>	5	<b>5,10%</b>	<b>0,21</b>
non	18	<b>90,00%</b>	75	<b>94,20%</b>	93	<b>94,90%</b>	
<b>Alimentation végan</b>							
oui	2	<b>6,70%</b>	9	<b>7,10%</b>	11	<b>7,05%</b>	<b>0,31</b>
non	28	<b>93,30%</b>	117	<b>92,90%</b>	145	<b>92,95%</b>	

**Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de la population d'étude**

L'âge moyen des patientes était de 51,1 ans, avec un âge moyen à l'accouchement à 33.4 ans, sans différence significative entre les deux groupes ( $p = 0.81$  et  $0.90$  respectivement).

Les patientes ayant développé un cancer du sein ont un âge moyen à la ménarche plus faible (12.5 ans vs 13.1 ans ;  $p = 0.02$ ).

Les patientes primipares représentaient 36% de la population d'étude, les deuxième pare représentaient environ 41%, et enfin 23% de la population était constitué par des patientes troisième pare ou plus. Les deux groupes étaient comparables sur le critère de la parité ( $p = 0.80$ ).

La durée totale moyenne d'allaitement était de 8 mois, comparable entre les deux groupes ( $p = 0.80$ ).

L'indice de masse corporelle moyen était de  $22.2 \text{ kg/m}^2$ , également comparable dans les deux groupes ( $p = 0.30$ ).

Il n'y avait pas de différence significative concernant le nombre d'années d'utilisation de pilule œstro-progestative ( $p = 0.11$ ), ni sur l'intoxication tabagique évaluée en nombre de paquets-années ( $p = 0.87$ ).

16.5% des patientes du groupe témoin ont déclaré avoir été exposées à des produits chimiques dans leur milieu professionnel. Ce pourcentage était de 12.9% dans le groupe cas ( $p = 0.20$ ).

La proportion de patientes travaillant ou ayant travaillé de nuit n'était pas significativement différente entre les deux groupes : 8.7% dans le groupe témoin et 9.7% dans le groupe cas ( $p = 0.26$ ).

Il n'a pas été retrouvé de différence par rapport au lieu d'habitation. En effet, dans le groupe témoin, 60.6 % des patientes habitaient en ville et 39.4% habitaient à la campagne. Ces pourcentages dans le groupe cas étaient respectivement de 64.5% et de 35.5% ( $p = 0.15$ ).

Environ 23.3% des patientes ont déclaré habiter proche d'un champ cultivé ou de vignobles. Cette proportion était de 22.4% dans le groupe témoin et de 27.3% dans le groupe cas ( $p = 0.27$ ).

3.8% des patientes du groupe témoin habitaient proche d'un incinérateur à déchet contre 10% des patientes du groupe cas, sans différence significative ( $p = 0.21$ ).

Enfin, 7.1% des patientes du groupe témoin et 6.7% des patientes du groupe cas déclaraient avoir une alimentation végan ( $p = 0.31$ ).

B) Données obstétricales :

Les données obstétricales sont résumées dans le tableau 2.

	n	Cas	n	Témoins	n	Population totale	p value
<b>Mode d'accouchement</b>							<b>0,11</b>
<b>Voie basse spontanée</b>							
pourcentage	33	<b>89,20%</b>	146	<b>74,10%</b>	179	<b>76,50%</b>	
<b>Voie basse instrumentale</b>							
pourcentage	3	<b>8,10%</b>	21	<b>10,70%</b>	24	<b>10,30%</b>	
<b>Césarienne</b>							
pourcentage	1	<b>2,70%</b>	30	<b>15,20%</b>	31	<b>13,20%</b>	
<b>Poids de naissance (en grammes)</b>							<b>0,62</b>
Moyenne (écart type)	37	<b>3410,7 (470,7)</b>	195	<b>3366,3 (502,9)</b>	232	<b>3373,4 (497,2)</b>	
Intervalle		2250 - 4540		1970 - 4900		1970 - 4900	
<b>Taille de naissance (en cm)</b>							<b>0,47</b>
Moyenne (écart type)	37	<b>50,1 (1,8)</b>	194	<b>49,8 (2,2)</b>	231	<b>49,9 (2,1)</b>	
Intervalle		46,5 - 54		43 - 55		43 - 55	

**Tableau 2 : Caractéristiques obstétricales de la population d'étude**

Concernant la voie d'accouchement, les données sont comparables dans les deux groupes : environ 77% des patientes ont accouché par voie basse spontanée, environ 10% par voie basse instrumentale et environ 13% par césarienne.

Le poids moyen de naissance était de 3373g (3366g dans le groupe témoin et 3410g dans le groupe cas ; p= 0.62).

La taille moyenne de naissance était de 49.9 cm (49.8 cm dans le groupe témoin et 50.1 cm dans le groupe cas ; p = 0.47).

### C) Données carcinologiques :

Les données carcinologiques sont résumées dans le tableau 3.

	n	
<b>Age au diagnostic de cancer du sein (années)</b>		
Moyenne (écart type)	37	<b>42,8 (5,7)</b>
Intervalle		27 - 58,1
<b>Histologie</b>		
Canalaire infiltrant	30	<b>81,10%</b>
Lobulaire infiltrant	2	<b>5,40%</b>
Mucineux infiltrant	1	<b>2,70%</b>
Canalaire in situ	2	<b>5,40%</b>
Lobulaire in situ	2	<b>5,40%</b>
<b>Statut récepteurs aux oestrogènes</b>		
positifs (> 10%)	24	<b>72,70%</b>
Négatifs (< 10%)	9	<b>27,30%</b>
<b>Statut récepteurs à la progestérone</b>		
positifs (> 10%)	22	<b>66,70%</b>
Négatifs (< 10%)	11	<b>33,30%</b>
<b>Grade histopronostic de Scarff-Bloom-Richardson</b>		
1	6	<b>17,10%</b>
2	14	<b>40,00%</b>
3	15	<b>42,90%</b>

**Tableau 3 : Caractéristiques carcinologiques de la population d'étude**

L'âge moyen au diagnostic du cancer du sein était de 42.8 ans, avec des extrêmes allant de 27 à 58 ans.

Concernant l'histologie, 81.1% des cancers étaient des carcinomes canaux infiltrants. Deux cas étaient des carcinomes lobulaires infiltrants, deux cas étaient des carcinomes canaux *in situ* et autant étaient des carcinomes lobulaires *in situ* (soit 5.4% pour chacun de ces deux types). Enfin 1 cas de cancer était représenté par un carcinome lobulaire infiltrant (soit 2.7 %).

72.7% des tumeurs étaient positives aux récepteurs aux œstrogènes.  
66.7% des tumeurs étaient positives aux récepteurs à la progestérone.

Enfin, la biopsie ayant affirmé le diagnostic de cancer du sein retrouvait un grade histopronostic à 1 dans 17.1% des cas, à 2 dans 40% des cas et à 3 dans 42.9% des cas.

### **3) Comparaison des PCBs un à un (dosages exprimés en ng/g de lipide):**

Le tableau 4 représente le dosage moyen, l'écart type, le quartile inférieur et supérieur de chaque PCB pris un à un en ng/mL de lipide, chez les cas et chez les témoins.

Nous constatons premièrement que tous les PCBs ont été retrouvés chez toutes les patientes ayant participé à l'étude, mais à des dosages très variables d'une patiente à l'autre.

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux groupes, lorsque nous avons comparé les dosages des PCBs individuellement.

	Cas (N= 37)				Témoins (N=203)				Population totale (N=240)				p value
	Moyenne	Ecart-Type	Quartile inférieur	Quartile supérieur	Moyenne	Ecart-Type	Quartile inférieur	Quartile supérieur	Moyenne	Ecart-Type	Quartile inférieur	Quartile supérieur	
PCB 18	713	385	432	926	704	483	358	981	706	468	371	969	0,59
PCB 28	1604	533	1265	1842	1643	796	1135	1884	1637	760	1148	1868	0,5
PCB 44	409	198	281	533	407	241	243	505	408	234	247	508	0,58
PCB 49	241	125	158	362	257	160	156	330	255	155	157	330	0,71
PCB 52	868	333	711	1087	890	503	545	1117	886	481	561	1117	0,63
PCB 66	1335	660	949	1522	1388	936	795	1697	1380	898	853	1635	0,63
PCB 74	8821	6049	5366	10930	8246	5988	4290	10419	8335	5988	4324	10434	0,52
PCB 87	432	206	316	515	446	273	266	541	444	263	270	538	0,74
PCB 99	5845	3230	3208	7123	6203	3850	3321	7622	6148	3757	3294	7576	0,87
PCB 101	1157	411	822	1497	1264	935	813	1497	1248	876	816	1497	0,97
PCB 105	2144	1113	1426	2564	2227	1412	1235	2641	2214	1368	1270	2627	0,75
PCB 110	709	325	484	908	772	479	481	948	763	459	483	939	0,7
PCB 114	495	322	287	583	522	381	247	708	518	372	254	693	0,9
PCB 118	11887	5087	8007	14975	11954	6511	6934	15108	11944	6303	7386	15027	0,59
PCB 123	112	72	48	166	111	88	46	150	111	86	46	155	0,52
PCB 128	313	220	162	390	393	559	164	476	380	522	164	461	0,74
PCB 138	37883	18606	25378	48551	39598	21863	24092	50739	39334	21367	24449	50296	0,83
PCB 146	5385	2930	3260	7172	5369	3111	3342	6752	5372	3078	3306	6753	0,95
PCB 151	797	361	499	967	1007	1582	521	1017	975	1463	516	1014	0,65
PCB 153	87182	43932	51008	1060804	90349	49019	54707	115138	89861	48197	54258	114137	0,82
PCB 156	5993	3003	3699	7231	6189	3653	3367	8210	6158	3556	3417	7992	0,98
PCB 157	1039	588	694	1184	1031	646	546	1355	1032	636	557	1312	0,75
PCB 158	1019	529	682	1170	1168	766	699	1456	1145	735	690	1376	0,29
PCB 167	2053	1080	1261	2602	2063	1166	1169	2704	2062	1151	1193	2701	0,9
PCB 170	19155	10566	10693	24186	19280	10840	10733	24876	19261	10777	10713	24787	0,88
PCB 172	1786	994	1022	2242	1758	966	1021	2258	1762	968	1022	2253	0,96
PCB 177	2210	1223	1439	2751	2320	1506	1342	2816	2303	1464	1373	2792	0,79
PCB 178	2082	1232	1346	2549	2121	1247	1236	2763	2115	1243	1256	2661	0,72
PCB 180	74268	42127	42431	93891	75590	43631	41416	97007	75386	43318	41924	96434	0,82
PCB 183	4474	2254	2662	5759	4992	3003	2810	6279	4912	2902	2808	6155	0,52
PCB 187	8728	4915	5345	11243	8820	5229	5371	10827	8806	5172	5362	10880	0,89
PCB 189	705	441	403	921	706	454	374	961	706	451	384	958	0,93
PCB 194	5452	3050	3254	6795	5585	3310	2993	7286	5565	3266	3004	7259	0,82
PCB 195	1451	872	849	1782	1495	912	858	1901	1488	905	856	1898	0,58
PCB 196	2551	1357	1603	3488	2384	1375	1317	3187	2409	1371	1359	3213	0,46
PCB 199	35	24	17	49	30	24	17	36	31	24	17	37	0,25
PCB 201	3302	1841	1968	4212	3620	2240	2153	4594	3571	2182	2144	4444	0,41
PCB 203	2485	1514	1274	3094	2745	1667	1480	3661	2705	1644	1465	3608	0,35
PCB 206	566	291	349	735	616	556	312	792	608	524	326	776	0,89
PCB 209	353	217	201	464	347	239	171	474	348	236	179	464	0,72

**Tableau 4 : Comparaison entre le groupe cas et le groupe témoin des dosages de PCBs de manière individuelle**

#### 4) Comparaison par Groupe de PCBs (dosages exprimés en ng/g de lipide) :

Nous avons ensuite regroupé les PCBs en 5 groupes comme proposé par Wolff (35). Les résultats sont rapportés dans le tableau 5. Là encore, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes.

		Moyenne	Ecart-Type	Quartile inférieur	Quartile supérieur	p value
Somme des PCBs du Groupe 1A (44, 49 et 52)	Cas (N=37)	1518	588	1192	1983	0,71
	Témoins (N=203)	1555	831	979	1967	
	Population totale (N=240)	1549	798	1023	1975	
Somme des PCBs du Groupe 1B (101, 177, 187, 199 et 201)	Cas (N=37)	15432	8001	9562	19420	0,63
	Témoins (N=203)	16054	9049	10119	19439	
	Population totale (N=240)	15958	8883	9945	19429	
Somme des PCBs du Groupe 2A (66, 74, 105, 118, 156, 167)	Cas (N=37)	32233	15163	21827	44425	0,74
	Témoins (N=203)	32068	16977	18872	40430	
	Population totale (N=240)	32093	16680	19972	40476	
Somme des PCBs du Groupe 2B (128, 138 et 170)	Cas (N=37)	57350	28502	36120	69559	0,87
	Témoins (N=203)	59271	31863	36103	78337	
	Population totale (N=240)	58975	31320	36112	75915	
Somme des PCBs du Groupe 3 (99, 153, 180, 183, 196 et 203)	Cas (N=37)	176805	91097	104432	223978	0,82
	Témoins (N=203)	182263	99487	108584	235431	
	Population totale (N=240)	181421	98078	105146	230179	

**Tableau 5 : Comparaison des dosages en fonction des groupes de PCBs établis par Wolff**

**5) Comparaison des 6 PCBs les plus fréquents (dosages exprimés en ng/g de lipide) :**

Nous avons par la suite comparé la moyenne de la somme des 6 PCBs les plus fréquents, à savoir les PCBs 28, 52, 101, 138, 153 et 180. Les résultats sont rapportés dans le tableau 6.

Nous n'avons mis en évidence aucune différence significative entre les deux groupes ( $p = 0.79$ ).

		Moyenne	Ecart-Type	Quartile inférieur	Quartile supérieur	p value
Somme des 6 PCBs les plus fréquents (PCB 28, 52, 101, 138, 153 et 180)	Cas (N=37)	202962	102469	122153	251943	0,79
	Témoins (N=203)	209334	112259	125804	269362	
	Population totale (N=240)	208352	110626	124596	262473	

**Tableau 6 : Comparaison de la somme des dosages des 6 PCBs les plus fréquents**

**6) Comparaison des PCBs à l'aide du score de Barbara Cohn :**

Nous avons finalement analysé les dosages en réalisant le score que Barbara Cohn avait proposé dans une de ses publications (34), à savoir le dosage du PCB 203 divisé par la somme des dosages de PCBs 167 et 187. Les résultats sont rapportés dans le tableau 7.

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre le groupe des patientes ayant développé un cancer du sein et le groupe des patientes témoins ( $p = 0.08$ ).

		Moyenne	Ecart-Type	Quartile inférieur	Quartile supérieur	p value
Score de Barbara Cohn (PCB 203 divisé par la somme des PCB 167 et 187)	Cas (N=37)	0,233	0,088	0,175	0,285	0,08
	Témoins (N=203)	0,255	0,088	0,194	0,309	
	Population totale (N=240)	0,251	0,088	0,191	0,306	

**Tableau 7 : Comparaison des dosages de PCBs 167, 187 et 203 selon le score établi par Cohn et al. (34)**

### 7) Comparaison des pesticides organochlorés (dosages exprimés en ng/g de lipide) :

Nous avons également réalisé le dosage de nombreux pesticides organochlorés dans le sang de cordon de nos patientes. Les résultats sont rapportés dans le tableau 8.

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les 2 groupes.

		<b>Moyenne</b>	<b>Ecart-Type</b>	<b>Quartile inférieur</b>	<b>Quartile supérieur</b>	<b>p value</b>
<b>p,p'-DDE</b>	<b>Cas (N=37)</b>	<b>150,8</b>	95,4	91,7	204,2	<b>0,34</b>
	<b>Témoins (N=194)</b>	<b>168,2</b>	183	68,8	177,5	
	<b>Population totale (N=231)</b>	<b>165,4</b>	171,9	71	188,7	
<b>o,p'-DDE</b>	<b>Cas (N=37)</b>	<b>0,1</b>	0,1	0,1	0,2	<b>0,8</b>
	<b>Témoins (N=198)</b>	<b>0,1</b>	0,1	0,1	0,2	
	<b>Population totale (N=235)</b>	<b>0,1</b>	0,1	0,1	0,2	
<b>p,p'-DDT</b>	<b>Cas (N=36)</b>	<b>3,8</b>	4,7	2,2	4,2	<b>0,91</b>
	<b>Témoins (N=196)</b>	<b>8,2</b>	24,2	1,9	5,1	
	<b>Population totale (N=232)</b>	<b>7,6</b>	22,4	1,9	4,9	
<b>o,p'-DDT</b>	<b>Cas (N=28)</b>	<b>0,6</b>	0,4	0,3	0,7	<b>0,69</b>
	<b>Témoins (N=127)</b>	<b>1,1</b>	1,9	0,3	0,9	
	<b>Population totale (N=155)</b>	<b>1</b>	1,7	0,3	0,9	
<b>b-HCH</b>	<b>Cas (N=37)</b>	<b>24,2</b>	28,4	10,3	27,6	<b>0,74</b>
	<b>Témoins (N=203)</b>	<b>32,3</b>	70,7	10,5	29	
	<b>Population totale (N=240)</b>	<b>31,1</b>	66	10,4	28,4	
<b>HCB</b>	<b>Cas (N=37)</b>	<b>24,3</b>	16	14,4	24,5	<b>0,91</b>
	<b>Témoins (N=203)</b>	<b>24,1</b>	16,5	17,1	26,8	
	<b>Population totale (N=240)</b>	<b>24,1</b>	16,4	16,3	26,5	
<b>Oxychlorane</b>	<b>Cas (N=37)</b>	<b>4,3</b>	1,9	3	5,5	<b>0,91</b>
	<b>Témoins (N=201)</b>	<b>4,5</b>	2,7	2,8	5,7	
	<b>Population totale (N=238)</b>	<b>4,5</b>	2,6	2,9	5,7	
<b>Heptachlore</b>	<b>Cas (N=37)</b>	<b>3,7</b>	2,3	2,3	4	<b>0,99</b>
	<b>Témoins (N=203)</b>	<b>3,7</b>	2,7	2,2	4,4	
	<b>Population totale (N=240)</b>	<b>3,7</b>	2,6	2,2	4,4	
<b>PeCBz</b>	<b>Cas (N=37)</b>	<b>0,5</b>	0,2	0,4	0,7	<b>0,92</b>
	<b>Témoins (N=203)</b>	<b>0,6</b>	0,8	0,4	0,7	
	<b>Population totale (N=240)</b>	<b>0,6</b>	0,7	0,4	0,7	
<b>trans-nanochlor</b>	<b>Cas (N=37)</b>	<b>2,9</b>	1,5	2	3,8	<b>0,49</b>
	<b>Témoins (N=203)</b>	<b>3,2</b>	2	1,9	4	
	<b>Population totale (N=240)</b>	<b>3,2</b>	1,9	1,9	4	
<b>cis-nanochlor</b>	<b>Cas (N=37)</b>	<b>0,5</b>	0,3	0,3	0,7	<b>0,12</b>
	<b>Témoins (N=195)</b>	<b>0,6</b>	0,4	0,4	0,7	
	<b>Population totale (N=232)</b>	<b>0,6</b>	0,3	0,3	0,7	

**Tableau 8 : Comparaison des dosages de pesticides organochlorés de manière individuelle**

## Discussion :

Contrairement à d'autres études, la nôtre n'a pas permis d'établir une relation entre exposition aux perturbateurs endocriniens dioxine-like et l'apparition d'un cancer du sein dans les 15 ans qui suivent, que ce soit en comparant les dosages de PCBs pris individuellement ou par groupes de PCBs.

En effet, Morgan et al. avaient retrouvé, sur un petit effectif de patientes, que des taux plus élevés de PCB 138 ainsi qu'une somme de PCBs non-dioxine like plus élevée étaient associés à la survenue de cancers du sein (36).

Cependant dans cette étude, les auteurs avaient classé les PCBs 138 et 187 comme non-dioxine like, ce qui ne correspond pas à la classification de Wolff utilisée pour notre étude, et qui définit le PCB 138 comme étant à activité dioxine limitée, et le PCB 187 comme étant potentiellement oestrogénomimétique.

Une méta-analyse regroupant seize études suggère que des taux élevés de PCB 99 augmenteraient le risque de cancer du sein (OR: 1.36; 95% IC: 1.02 à 1.80). De même pour le PCB 183 (OR: 1.56; 95% IC: 1.25 à 1.95) ainsi que pour le PCB 187 (OR: 1.18; 95% IC: 1.01 à 1.39), mais sans avoir retrouvé de corrélation entre les congénères de PCBs de type dioxine et un sur-risque de cancer du sein (37).

Enfin, une étude mexicaine a comparé des dosages de PCBs chez 70 patientes atteintes de cancer du sein aux dosages de 70 patientes témoins, appariés sur les événements de vie reproductive ainsi que l'exposition environnementale, et a mis en évidence que des taux plus élevés de PCBs du groupe 1A et 2B étaient associées à un risque de cancer du sein (38)

Cohn et al. avaient comparé l'exposition aux PCBs mesurée en post-partum immédiat entre patientes indemnes de cancer du sein et patientes ayant développé un cancer du sein, avec un recul moyen de 17 ans. Ils avaient retrouvé une différence significative, en divisant le dosage du PCB 203 par la somme des PCBs 167 et 187. Aucune différence significative n'avait cependant été retrouvée en comparant les PCBs un à un (34).

Cependant dans notre étude, lorsque nous avons utilisé le même score d'exposition, aucune différence significative n'avait été retrouvée.

Ceci est à pondérer avec le fait que ce rapport moyen dans notre étude est environ inférieur de moitié à celui retrouvé dans l'étude de Cohn (0.25 vs 0.5).

Nous pouvons alors émettre l'hypothèse rassurante qu'à faibles doses, les PCBs ne sont pas pourvoyeurs de cancer du sein contrairement à des doses plus élevées.

Enfin, concernant les pesticides organochlorés, les résultats de la littérature sont divergents. Certaines études sont en accord avec la nôtre et n'avaient pas non plus établi de lien avec l'apparition d'un cancer du sein (39, 40).

Cependant, d'autres études ont retrouvé une corrélation entre l'exposition au DDT et le développement d'un cancer du sein (31), avec des effets transgénérationnels (41).

Il est important de rappeler que le DDT a été interdit il y a environ 40 ans, et que nos dosages sont environ 4 fois inférieur à ceux rapportés dans la littérature. Ce faible niveau d'exposition pourrait expliquer en partie l'absence de corrélation retrouvée dans notre étude.

Un des points positifs de cette étude réside tout d'abord dans son originalité. En effet, peu d'études ont étudié les taux de perturbateurs endocriniens dans le sang de cordon ombilical et aucune étude n'a étudié le lien entre dosage de perturbateurs endocriniens dans le sang de cordon ombilical comme facteur de risque potentiel de cancer du sein.

Les PCBs sont des perturbateurs endocriniens persistants avec de longues demi-vies, et il a été prouvé qu'il existe une nette correspondance entre les taux en post-partum immédiats et les taux durant les trois trimestres de la grossesse (42).

Nous avons donc fait l'hypothèse que les taux de perturbateurs endocriniens à l'accouchement étaient représentatifs des taux au cours de la grossesse. Nous aurions pu réaliser un dosage à chaque trimestre de la grossesse pour un meilleur reflet de l'exposition. En effet, il est possible qu'une patiente ait été massivement exposée à des polluants seulement en toute fin de grossesse et que ses taux soient très élevés, ce qui n'est pas représentatif de son exposition sur les 9 mois de la grossesse.

De plus, le design de cette étude est un point fort, car elle est multicentrique et nos deux groupes étaient globalement comparables en ce qui concerne les facteurs de risque reconnus de cancer du sein.

Enfin, un grand nombre de perturbateurs endocriniens ont été dosés dans notre étude, mais uniquement des POPs en raison des techniques de dosage utilisées.

Cependant, une des limites de l'étude est le caractère rétrospectif qui pourrait entraîner un biais de mémorisation au moment de l'interrogatoire des patientes concernant la recherche des facteurs d'exposition.

Plusieurs études ont montré que les perturbateurs endocriniens et notamment les PCBs passent la barrière placentaire (43, 44). Néanmoins, certains travaux évoquent une probable concentration ainsi qu'une métabolisation par le placenta de certains perturbateurs endocriniens, qui entraineraient des taux plus élevées dans le sang de cordon que dans le sang maternel, et donc peu représentatifs de l'exposition maternelle (45, 46).

De plus, concernant notre population d'étude, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant les facteurs de risque reconnus de cancer du sein, à l'exception notable de l'âge de la ménarche qui était plus bas dans le groupe cas. Il est intéressant de remarquer que même dans un effectif relativement restreint comme celui-ci, nous avons trouvé une différence significative sur cette caractéristique de la vie reproductive, qui représenterait un facteur de risque majeur de développement du cancer du sein.

Nous n'avons pas réalisé d'analyse multivariée, qui aurait pu s'affranchir du biais de différence d'âge de la ménarche.

Notre étude bicentrique repose sur un groupe de patientes habitant dans la zone urbaine niçoise et un groupe de patientes habitant dans une zone semi-rurale moins polluée, le pays grassois. De plus, la cartographie niçoise fait que le fait d'habiter en centre-ville expose aux mêmes polluants que le fait d'habiter près d'un incinérateur à déchets. Il aurait été intéressant de comparer le groupe de patientes niçoises avec le groupe de patientes grassoises, mais nos effectifs étaient peu importants.

Nous pouvons également nous demander si le recul de l'étude est suffisant. En effet, dans notre population, l'âge moyen de survenue du cancer du sein est de 43.8 ans alors qu'il est de 61 ans dans la population générale (47).

Cela signifie que, malheureusement, dans les années à venir, certaines patientes qui appartiennent au groupe témoin dans cette étude, vont développer un cancer du sein. Il serait donc intéressant de renouveler cette étude ou de la poursuivre dans les années à venir.

Enfin, malgré les nombreux dosages de perturbateurs endocriniens réalisés, nous n'avons pas mesuré les taux de tous les PCBs connus et notamment ceux décrits dans la classification de Wolff.

Nous n'avons pas non plus mesuré les taux des dioxines (PCDD, PCDF, TCDD, furanes).

Or il a été prouvé, notamment dans une étude réalisée aux Etats-Unis, que le fait d'habiter proche d'un incinérateur à déchet rejetant des dioxines augmentait le risque de développer un cancer du sein (23).

De plus, il a été montré qu'il existe des "effets cocktails" des perturbateurs endocriniens : plusieurs composés à faibles doses agissant sur les mêmes mécanismes biologiques peuvent ensemble perturber l'organisme sans que chacun, pris isolément, n'ait d'effet. Les effets de deux perturbateurs endocriniens peuvent également s'annuler ou être synergiques. Il est donc possible que de nouveaux scores d'expositions soient à établir pour permettre d'établir un lien entre l'exposition à ces perturbateurs endocriniens et la survenue d'un cancer du sein.

Par exemple, une étude croate avait pu mettre en évidence que certains types de parabens (méthylparaben, éthylparaben, n-propylparaben, butylparaben) augmentaient la prolifération *in vitro* des cellules de cancer du sein de la lignée MCF-7 exprimant les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, et que cet effet était synergique en présence de nanoparticules de polystyrène (48).

Enfin, notre population d'étude était sélectionnée dès le départ, puisque toutes les patientes incluses étaient enceintes de fœtus de sexe masculin. Or, il a été démontré dans une étude suédoise sur plus de 23 000 femmes, que le fait d'avoir eu un ou plusieurs enfants de sexe masculin protégeait du risque de cancer du sein par rapport au fait d'avoir eu des enfants de sexe féminin (49). Ceci s'explique par les taux d'œstradiol circulants plus élevés pendant la grossesse lorsque le fœtus est une fille que lorsque le fœtus est un garçon.

Cette particularité de notre étude pourrait donc être un biais car notre population d'étude n'est pas représentative de la population générale.

En conclusion, notre étude n'a pas pu démontrer que les femmes qui ont développé un cancer du sein dans les 15 ans suivants leur grossesse avaient un score d'exposition aux perturbateurs endocriniens persistants de type dioxines ou dioxines-like plus élevé que celles qui n'ont pas développé un tel cancer. Ceci s'explique en partie par l'effectif faible de notre étude, qui n'a pas été compensé par l'augmentation du nombre de témoins, dont l'objectif était de gagner en sensibilité.

De nouvelles études sur de plus grands effectifs seront donc nécessaires pour permettre d'affirmer ou d'infirmer une corrélation entre exposition aux perturbateurs endocriniens type dioxine-like, et le développement d'un cancer du sein.

## Références

1. Epidémiologie des cancers, INCa - Les registres des cancers - 2019
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. nov 2018;68(6):394-424.
3. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, Sherman RL, Noone A-M, Howlander N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics: Annual Report National Cancer Statistics. *Cancer*. 1 juill 2018;124(13):2785-800.
4. Goldberg M, D'Aloisio AA, O'Brien KM, Zhao S, Sandler DP. Pubertal timing and breast cancer risk in the Sister Study cohort. *Breast Cancer Res*. 27 oct 2020;22(1):112.
5. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The Lancet Oncology*. nov 2012;13(11):1141-51.
6. Hinkula M, Pukkala E, Kyyrönen P, Kauppila A. Grand multiparity and the risk of breast cancer: population-based study in Finland. *Cancer Causes and Control*. 2001;12(6):491-500.
7. Zhou Y, Chen J, Li Q, Huang W, Lan H, Jiang H. Association Between Breastfeeding and Breast Cancer Risk: Evidence from a Meta-analysis. *Breastfeeding Medicine*. avr 2015;10(3):175-82.
8. Dorchak JA, Maria S, Guarinoni JL, Duensing A, Somiari S, Cavanaugh J, et al. The Impact of Hormonal Contraceptives on Breast Cancer Pathology. *HORM CANC*. août 2018;9(4):240-53.
9. Azam S, Lange T, Huynh S, Aro AR, von Euler-Chelpin M, Vejborg I, et al. Hormone replacement therapy, mammographic density, and breast cancer risk : a cohort study. *Cancer Causes Control*. juin 2018;29(6):495-505.
10. 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*. 27 oct 2001;358(9291):1389-99.
11. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history : a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. mai 2003;72(5):1117-30.
12. Martin AM, Weber BL. Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 19 juill 2000;92(14):1126-35.
13. Wu AH, Ziegler RG, Horn-Ross PL, Nomura AM, West DW, Kolonel LN, et al. Tofu and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. nov 1996;5(11):901-6.
14. Fallone F, Deudon R, Muller C, Vaysse C. [Breast cancer, obesity and adipose tissue: a high-risk combination]. *Med Sci (Paris)*. déc 2018;34(12):1079-86.

15. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*. 18 nov 2002;87(11):1234-45.
16. Reynolds P. Smoking and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. mars 2013;18(1):15-23.
17. Hansen J. Night Shift Work and Risk of Breast Cancer. *Curr Environ Health Rep*. sept 2017;4(3):325-39.
18. Liu Y, Nguyen N, Colditz GA. Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. *WomensHealth (Lond)*. janv 2015;11(1):65-77.
19. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*. déc 2015;36(6):E1-150.
20. Fénichel P, Brucker-Davis F. [Environmental endocrine disruptors and breast cancer: new riskfactors?]. *GynecolObstetFertil*. oct 2008;36(10):969-77.
21. Birnbaum LS. The mechanism of dioxin toxicity: relationship to risk assessment. *Environ Health Perspect*. nov 1994;102 Suppl 9:157-67.
22. Pesatori AC, Consonni D, Rubagotti M, Grillo P, Bertazzi PA. Cancer incidence in the population exposed to dioxin after the « Seveso accident »: twenty years of follow-up. *Environ Health*. 15 sept 2009;8:39.
23. VoPham T, Bertrand KA, Jones RR, Deziel NC, DuPré NC, James P, et al. Dioxin exposure and breast cancer risk in a prospective cohort study. *Environ Res*. juill 2020;186:109516.
24. Long J-R, Egan KM, Dunning L, Shu X-O, Cai Q, Cai H, et al. Population-based case-control study of AhR (arylhydrocarbonreceptor) and CYP1A2 polymorphisms and breast cancer risk. *Pharmacogenet Genomics*. avr 2006;16(4):237-43.
25. Papoutsis AJ, Borg JL, Selmin OI, Romagnolo DF. BRCA-1 promoter hypermethylation and silencing induced by the aromatic hydrocarbon receptor-ligand TCDD are prevented by resveratrol in MCF-7 cells. *J NutrBiochem*. oct 2012;23(10):1324-32.
26. Papoutsis AJ, Selmin OI, Borg JL, Romagnolo DF. 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*. avr 2015;54(4):261-9.
27. Alvarez S, Diaz-Uriarte R, Osorio A, Barroso A, Melchor L, Paz MF, 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*. 1 févr 2005;11(3):1146-53.
28. Jing F, Zhang J, Tao J, Zhou Y, Jun L, Tang X, et al. Hypermethylation of tumor suppressor genes BRCA1, p16 and 14-3-3sigma in serum of sporadic breast cancer patients. *Onkologie*. févr 2007;30(1-2):14-9.

29. Markey CM, Wadia PR, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Long-term effects of fetal exposure to low doses of the xenoestrogen bisphenol-A in the female mouse genital tract. *BiolReprod.* juin 2005;72(6):1344-51.
30. Muñoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C, et al. Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology.* sept 2005;146(9):4138-47.
31. Cohn BA, La Merrill M, Krigbaum NY, Yeh G, Park J-S, Zimmermann L, et al. DDT Exposure in Utero and Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2015;100(8):2865-72.
32. Wagner-Mahler K, Kurzenne J-Y, Delattre I, Bérard E, Mas J-C, Bornebush L, et al. Prospective study on the prevalence and associated risk factors of cryptorchidism in 6246 newborn boys from Nice area, France. *Int J Androl.* oct 2011;34(5 Pt 2):e499-510.
33. Fénichel P, Coquillard P, Brucker-Davis F, Marchand P, Cano-Sancho G, Boda M, et al. Sustained blood stream release of persistent organic pollutants induced by extensive weight loss after bariatric surgery: Implications for women of child bearing age. *Environment International.* juin 2021;151:106400.
34. Cohn BA, Terry MB, Plumb M, Cirillo PM. Exposure to polychlorinatedbiphenyl (PCB) congeners measured shortly after giving birth and subsequent risk of maternal breast cancer before age 50. *Breast Cancer Res Treat.* nov 2012;136(1):267-75.
35. Wolff MS, Camann D, Gammon M, Stellman SD. Proposed PCB congener groupings for epidemiological studies. *Environmental Health Perspectives.* janv 1997;105(1):13-4.
36. Morgan M, Deoraj A, Felty Q, Roy D. Environmental estrogen-like endocrine disrupting chemicals and breast cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology.* déc 2017;457:89-102.
37. Leng L, Li J, Luo X, Kim J, Li Y, Guo X, et al. Polychlorinatedbiphenyls and breast cancer: A congener-specific meta-analysis. *Environment International.* mars 2016;88:133-41.
38. Recio-Vega R, Velazco-Rodriguez V, Ocampo-Gómez G, Hernandez-Gonzalez S, Ruiz-Flores P, Lopez-Marquez F. Serum levels of polychlorinatedbiphenyls in Mexican women and breast cancer risk : PCB and breast cancer risk. *J Appl Toxicol.* avr 2011;31(3):270-8.
39. Safe SH, Zacharewski T. Organochlorine exposure and risk for breast cancer. *Prog Clin Biol Res.* 1997;396:133-45.
40. Calle EE, Frumkin H, Henley SJ, Savitz DA, Thun MJ. Organochlorines and Breast Cancer Risk. *CA : A Cancer Journal for Clinicians.* 1 sept 2002;52(5):301-9.
41. Cirillo PM, La Merrill MA, Krigbaum NY, Cohn BA. Grandmaternal Perinatal Serum DDT in Relation to Granddaughter Early Menarche and Adult Obesity: Three Generations in the Child Health and Development Studies Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* août 2021;30(8):1480-8.
42. Longnecker MP, Klebanoff MA, Gladen BC, Berendes HW. Serial Levels of Serum Organochlorines During Pregnancy and Postpartum. *Archives of Environmental Health: An International Journal.* mars 1999;54(2):110-4.

43. Lampa E, Eguchi A, Todaka E, Mori C. Fetal exposure markers of dioxins and dioxin-like PCBs. *Environ Sci Pollut Res.* avr 2018;25(12):11940-7.
44. Correia Carreira S, Cartwright L, Mathiesen L, Knudsen LE, Saunders M. Studying placental transfer of highly purified non-dioxin-like PCBs in two models of the placental barrier. *Placenta.* mars 2011;32(3):283-91.
45. Olivier E, Wakx A, Fouyet S, Dutot M, Rat P. JEG-3 placental cells in toxicology studies: a promising tool to reveal pregnancy disorders. *Anat Cell Biol.* 31 mars 2021;54(1):83-92.
- 46 : Petit J, Wakx A, Gil S, Fournier T, Auzeil N, Rat P, et al. Lipidome-wide disturbances of human placental JEG-3 cells by the presence of MEHP. *Biochimie.* juin 2018;149:1-8.
47. HAS Dépistage et prévention du cancer du sein – Février 2015.
48. Roje Ž, Ilić K, Galić E, Pavičić I, Turčić P, Stanec Z, et al. Synergistic effects of parabens and plastic nanoparticles on proliferation of human breast cancer cells. *ArhHig Rada Toksikol.* 1 déc 2019;70(4):310-4.
49. Hsieh C, Wu J, Trichopoulos D, Adami H O, Ekobom A, et al. Gender of offspring and maternal breast cancer risk. *Mai 1999 ; 81(3) :335-8*

## Résumé :

### Introduction :

Enjeu majeur de santé publique, le cancer du sein est l'objet de multiples publications. De nombreux facteurs de risque hormonaux et génétiques sont connus, cependant l'environnement semble jouer un rôle également important dans sa survenue.

Polluants ubiquitaires et omniprésents, les perturbateurs endocriniens seraient susceptibles par leur action oestrogéno-mimétique de jouer un rôle dans l'apparition de certains cancers et notamment du cancer du sein. C'est le cas notamment de certains PCBs (Polychlorobiphényles) et des dioxines qui ont déjà été incriminés dans la pathogénie du cancer du sein, avec des arguments in vivo et in vitro.

L'hypothèse de notre étude est que les patientes ayant développé un cancer du sein avaient un score d'exposition aux perturbateurs endocriniens persistants de type dioxines ou dioxines-like pendant la grossesse plus élevé que celles qui n'en ont pas développé un.

### Matériels et méthodes :

Nous avons mené une étude nichée cas-témoins, multicentrique, prospective en ce qui concerne le dosage de Polluants Organiques Persistants (POPs) et la survenue du cancer du sein, et rétrospective en ce qui concerne l'obtention des données cliniques. Nous avons exploité une banque de 6246 prélèvements de sang de cordon réalisés chez toutes les parturientes de garçons nés au CHU de Nice et au CH de Grasse entre les années 2002 et 2005, et conservés dans le cadre d'un PHRC sur la cryptorchidie.

Plus de 70 dosages de POPs (PCBs, déchloranes, pesticides organochlorés, composés perfluorés) ont été réalisés sur 37 de ces échantillons dont la mère a développé un cancer du sein dans les 15 ans, et ont été comparés à ceux de 203 échantillons de la même cohorte, mais dont la mère était indemne de cancer du sein, tout en tenant compte des facteurs de risque connus de cancer du sein.

### Résultats :

Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été mise en évidence lorsque nous avons comparé les dosages des PCBs un à un, lorsque nous avons comparé les dosages par groupes de PCBs ou par score d'exposition au PCBs.

La comparaison des dosages de pesticides organochlorés (DDE, DDT, HCH, HCB, Oxychlordane, Heptachlore, PeCBz et nanochlor) n'a pas non plus retrouvé de différence significative entre les deux groupes.

### Conclusion :

Nous n'avons pas pu démontrer que les femmes qui ont accouché entre les années 2002 et 2005 à la maternité du CHU de Nice et à la maternité du CH de Grasse et qui ont développé dans les 15 ans suivants un cancer du sein, avaient un score d'exposition aux perturbateurs endocriniens persistants de type dioxines ou dioxines-like plus élevé que celles qui n'ont pas développé un tel cancer.

Afin de permettre d'affirmer ou d'infirmer une corrélation entre exposition aux perturbateurs endocriniens type dioxine-like, et le développement d'un cancer du sein par la suite, il semble nécessaire de réaliser de nouvelles études plus puissantes et plus représentatives de la population générale, avec une durée d'observation plus longue et éventuellement en utilisant d'autres scores d'expositions pour mettre en évidence des « effets cocktails ».

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. »*