
Cancers du sein et pesticides

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers féminins avec 1,5 million de nouveaux cas par an dans le monde (Boyle et Levin, 2008), et une incidence en augmentation depuis plusieurs décennies. En France, avec plus de 50 000 nouveaux cas par an, il représente le cancer le plus fréquent chez la femme (Belot et coll., 2008). L'augmentation de l'incidence de ce cancer peut être expliquée par un dépistage accru de tumeurs latentes, des changements séculaires dans les facteurs de risque influençant le métabolisme hormonal comme l'âge précoce aux premières règles, la faible parité, l'âge tardif à la première grossesse, la prise de traitements hormonaux de la ménopause ou le surpoids chez les femmes ménopausées, mais des expositions environnementales et professionnelles pourraient également contribuer à l'apparition de cancers du sein (Brody et Rudel, 2003). Les expositions environnementales à des perturbateurs endocriniens ont été plus particulièrement mises en cause en raison de leur rôle dans la synthèse, la sécrétion, le transport, la fixation, l'action ou l'élimination des hormones naturelles qui jouent un rôle central dans le développement du cancer du sein ou d'autres cancers hormono-dépendants (Soto et Sonnenschein, 2010), mais d'autres mécanismes comme la formation d'adduits à l'ADN pourraient intervenir lors d'exposition à des composés chimiques reconnus comme cancérogènes mammaires chez l'animal (Gammon et Santella, 2008 ; Rudel et coll., 2007). Nous décrirons ici séparément les études épidémiologiques sur le cancer du sein en lien avec les expositions professionnelles aux pesticides, et les études en lien avec les expositions environnementales basées sur la mesure de biomarqueurs d'exposition.

Expositions professionnelles

La plupart des études sur les risques de cancer en rapport avec des expositions professionnelles aux pesticides ont été effectuées chez les hommes. Le cancer du sein chez l'homme constituant un événement rare, les informations sur le cancer du sein en rapport avec les expositions professionnelles aux pesticides sont donc très parcellaires. La plupart des informations disponibles proviennent d'études effectuées chez les femmes travaillant en milieu agricole, mais les données sur les travailleuses de la production de pesticides ou d'autres professions utilisant des pesticides font en revanche largement défaut.

Dans les études en milieu agricole, les niveaux d'exposition aux pesticides observés chez les femmes étaient en général bien plus faibles que chez leurs homologues masculins, car ce sont en général les hommes qui pratiquent

l'épandage sur les cultures. Cependant, l'exposition des femmes aux pesticides n'est pas toujours négligeable. Ainsi, d'après les données de l'*Agricultural Health Study* (Alavanja et coll., 1996) - une grande cohorte d'applicateurs de pesticides dans l'Iowa et la Caroline du Nord aux États-Unis - environ un tiers des conjointes d'agriculteurs avaient été amenées à appliquer elles-mêmes des pesticides. L'exposition des agricultrices et des travailleuses agricoles peut également survenir à l'occasion d'interventions dans les zones récemment traitées, en rapport avec les résidus de pesticides présents sur les feuilles et sur le sol après la pulvérisation. Cette source d'exposition est d'autant plus importante que la ré-entrée sur les parcelles récemment traitées constitue une activité fréquente chez les femmes et implique généralement beaucoup plus d'heures de travail que l'application des pesticides eux-mêmes. L'exposition des femmes peut également survenir lors de la contamination domestique à l'occasion du nettoyage des vêtements ou de l'équipement de travail contaminés. Il faut enfin signaler que des expositions aux pesticides à des niveaux élevés peut survenir chez les travailleuses agricoles amenées à pratiquer les tâches les plus exposantes dans les pays en voie de développement (Garcia, 2003).

Le risque de cancer du sein chez les femmes en milieu agricole est très variable d'une étude à l'autre, reflétant vraisemblablement un mode de vie et des conditions d'exposition aux pesticides variées selon les populations étudiées, mais les auteurs de ces études ont rarement cherché à quantifier les expositions individuellement et à comparer les risques de cancer en fonction des niveaux d'exposition estimés. Une étude américaine a rapporté des augmentations significatives du cancer du sein chez les agricultrices déclarant être présentes dans les cultures pendant ou peu après l'application des pesticides, ou chez celles n'utilisant pas d'équipement de protection (Duell et coll., 2000). À l'inverse, l'étude américaine *Agricultural Health Study* a rapporté que l'incidence du cancer du sein chez les femmes d'agriculteurs ayant déclaré appliquer elles-mêmes les pesticides était diminué par rapport à la population générale (*Standardized Incidence Ratio* SIR=0,87 ; IC 95 % [0,74-1,02]) (Engel et coll., 2005). Dans cette étude, les auteurs rapportaient également une augmentation du risque de cancer du sein associé avec l'utilisation de l'herbicide 2,4,5-TP (acide 2,4,5-trichlorophénoxyacétique), qui reste à confirmer, mais il n'existait pas d'association avec le nettoyage de vêtements utilisés lors de l'application.

D'autres études épidémiologiques se sont contentées de comparer le risque de cancer du sein chez les femmes en milieu agricole à celui de la population générale, sans chercher à obtenir des informations individuelles sur les sources d'exposition potentielle aux pesticides. L'incidence du cancer du sein chez les agricultrices était augmenté dans des études en Asie (Gardner et coll., 2002) et en Amérique du Nord (Band et coll., 2000). À l'inverse, une étude effectuée en France chez les femmes d'Ille-et-Vilaine et de Côte d'Or, a rapporté que l'incidence du cancer du sein chez les femmes en secteur agricole était diminuée par rapport à toutes les autres femmes (Villeneuve et coll., 2011).

Plusieurs études européennes (Kristensen et coll., 1996 ; Pukkala et Notkola 1997 ; Settimi et coll., 1999 ; Wiklund et Dich 1994) ou aux États-Unis (Duell et coll., 2000) avaient également rapporté que l'incidence des cancers du sein était diminuée chez les agricultrices. Les conditions variées de vie et de travail des agricultrices selon les pays pourraient expliquer ces résultats apparemment contradictoires. Il est difficile d'interpréter ces résultats par rapport à l'exposition aux pesticides, du fait de multiples facteurs concomitants spécifiques du milieu agricole qui n'ont pas toujours été pris en compte et qui ont pu jouer un rôle de confusion (activité physique, alimentation, mode de vie).

Parmi les autres populations exposées professionnellement aux pesticides, une étude internationale sur les femmes travaillant dans les usines de production de phénoxy-herbicides a montré une augmentation de la mortalité par cancer du sein chez les femmes exposées aux herbicides contaminés par les dioxines (Kogevinas et coll., 1997). Cette étude ne permet pas de tirer de conclusions quant à l'implication des herbicides dans le risque de la maladie. À notre connaissance, il n'existe pas de données sur le risque de cancer du sein chez les travailleuses de la production d'autres classes de pesticides.

Au total, le risque de cancer du sein chez les femmes travaillant dans les secteurs d'activité impliquant une exposition aux pesticides n'a pas été évalué de façon assez complète et détaillée pour en tirer des informations utiles sur le rôle joué par les pesticides dans l'apparition de ce cancer. Il est toutefois vraisemblable que les expositions dans les populations concernées ont été relativement faibles par rapport à celles des hommes. Les niveaux d'exposition devraient être quantifiés de façon plus précise dans les études futures chez les femmes exposées professionnellement.

Expositions environnementales

Les études épidémiologiques ayant examiné le lien entre le cancer du sein et l'exposition à des pesticides d'origine environnementale sont relativement nombreuses, mais elles ont porté presque exclusivement sur les insecticides organochlorés comme le DDT (dichloro-diphényl-trichloroéthane) dont les effets de perturbateurs endocriniens sont avérés. Le DDT est le premier insecticide moderne, développé durant la seconde guerre mondiale, d'abord utilisé dans la lutte contre les insectes transmettant le paludisme ou le typhus, puis comme insecticide agricole. Les composés organochlorés tels que le DDT sont persistants dans l'environnement et contaminants de la chaîne alimentaire. Malgré leur interdiction dans la plupart des pays industrialisés depuis les années 1970, ils sont toujours détectables à l'état de trace dans le sang et dans les graisses de la plupart des individus du fait de leurs demi-vies de plusieurs années. Cette propriété a été mise à profit dans les études épidémiologiques pour mesurer l'exposition au DDT dans le sang ou dans les graisses,

en utilisant le DDE (dichlorodiphényldichloroéthylène), principal métabolite du DDT, comme biomarqueur d'exposition. En 1993, Wolff et coll. ont publié une étude montrant que le risque de cancer du sein était augmenté chez les femmes ayant des concentrations sériques élevées de DDE par rapport aux femmes ayant de faibles niveaux. Un grand nombre d'études épidémiologiques publiées à la suite de ce premier rapport n'ont pas confirmé l'augmentation du risque de cancer du sein. En 2002, Calle et coll. dans une revue de la littérature ont conclu qu'il n'existait pas de preuves suffisantes en faveur d'une association entre les niveaux de pesticides organochlorés mesurés dans le sang et les tissus adipeux et le risque de cancer du sein. Lopez-Cervantes et coll. (2004) ont formulé les mêmes conclusions sur la base d'une méta-analyse sur les concentrations tissulaires de DDE. Les études plus récentes publiées depuis ces méta-analyses ont rapporté des résultats contradictoires avec 4 études ne montrant pas d'association entre les concentrations d'organochlorés et le cancer du sein (Soliman et coll., 2003 ; McCready et coll., 2004 ; Iwasaki et coll., 2008 ; Itoh et coll., 2009) et 4 autres études montrant des associations positives (Charlier et coll., 2003 ; Ibarluzea et coll., 2004 ; Cassidy et coll., 2005 ; Cohn et coll., 2007).

Même si la majorité des études ne mettent pas en évidence de lien entre exposition aux pesticides organochlorés et cancer du sein, il est donc difficile de trancher définitivement. Il faut également noter qu'aucune de ces études n'a porté spécifiquement sur l'exposition aux pesticides survenues à des périodes clés du développement au cours desquelles la glande mammaire pourrait être particulièrement sensible aux effets d'expositions environnementales (Russo et coll., 1993 et 2000). Ainsi les expositions au cours de la période périnatale, de l'adolescence ou des grossesses, correspondant à des phases de développement de la glande mammaire et de différenciation des cellules de l'épithélium, pourraient avoir un rôle étiologique prépondérant dans le cancer du sein. On a observé par exemple que l'exposition aux rayonnements ionisants à un âge précoce confère un risque accru de développer un cancer du sein par rapport à l'exposition plus tardive (Tokunaga et coll., 1994 ; Land, 1995). La possibilité de mesurer les expositions au cours de périodes critiques du développement, et de prendre en compte la chronologie de survenue des expositions au cours de la vie, constitue ainsi un aspect très important pour mettre en évidence le lien entre polluants environnementaux et cancer du sein, rarement pris en compte dans les études épidémiologiques sur le cancer du sein. L'étude menée par Cohn et coll. (2007) est à cet égard tout à fait intéressante, car elle a permis d'évaluer l'exposition précoce au DDT. Cette étude cas-témoins nichée dans une cohorte de femmes membres du programme de santé *Kaiser Permanente* à Oakland (Californie), a utilisé des échantillons de sang recueillis puis stockés entre 1959 et 1967 pour doser les taux sériques de p,p'-DDT. Les auteurs ont constaté que les femmes qui avaient une concentration élevée de p,p'-DDT dans le sérum lors du prélèvement avaient un risque de cancer du sein augmenté de façon significative d'un facteur 5, mais seulement chez les

femmes ayant moins de 14 ans en 1945 c'est-à-dire à une période où le DDT a commencé à être largement utilisé aux États-Unis. La prudence s'impose dans l'interprétation des résultats de cette seule étude qui indique que le DDT pourrait agir sur le risque de cancer du sein lorsque l'exposition survient précocement. Les circonstances de cette étude ayant permis d'estimer le risque de cancer du sein en rapport avec l'exposition précoce au DDT à un moment où le DDT était largement utilisé aux États-Unis sont assez exceptionnelles, et il sera difficile de répliquer ces résultats. Ils suggèrent que les études basées sur des concentrations de biomarqueurs effectuées au moment du diagnostic de cancer du sein dans les études cas-témoins ou quelques années auparavant dans les études de cohorte prospectives, n'ont pas permis d'évaluer les expositions aux pesticides au cours des périodes de la vie pertinentes sur le plan étiologique, ce qui pourrait expliquer l'absence d'association entre exposition aux pesticides et cancer du sein généralement observée dans ces études.

Contrairement aux pesticides organochlorés, peu d'études épidémiologiques ont porté sur les effets des autres pesticides non-organochlorés dans le risque de cancer du sein. Parmi les 8 études publiées, 4 étaient des études cas-témoins (Brody et coll., 2004 ; O'Leary et coll., 2004 ; Teitelbaum et coll., 2007 ; Farooq et coll., 2010) qui ne comportaient pas d'information sur les expositions à des pesticides spécifiques, et une étude était de type écologique (Muir et coll., 2004). Les 3 autres études (Engel et coll., 2005 ; Reynolds et coll., 2005 ; McElroy et coll., 2007) ont évalué l'exposition à certains pesticides spécifiques, mais ces études sont trop peu nombreuses pour fournir des éléments de conclusion définitifs.

Au total, les éléments épidémiologiques disponibles ne permettent pas de conclure à un effet des pesticides dans l'apparition de cancers du sein. À la très grande complexité des expositions aux pesticides, s'ajoutent des difficultés supplémentaires pour le cancer du sein car les niveaux d'exposition professionnelle observés chez les femmes sont plus faibles que chez les hommes, et parce qu'il semble essentiel de pouvoir cibler les expositions survenues à des périodes critiques spécifiques du développement de la glande mammaire. La réalisation d'études épidémiologiques solides disposant d'une évaluation détaillée des expositions professionnelles ou environnementales constitue un défi majeur qui ne pourra pas être relevé facilement. Ces études devront s'appuyer sur les résultats d'études expérimentales montrant le rôle de pesticides dans la cancérogénèse des cellules mammaires, et dans le cas des polluants persistants à longue demi-vie sur la modélisation des expositions vie entière basée sur des modèles toxicocinétiques. La mise en évidence de modifications épigénétiques liées à l'exposition aux pesticides pourrait également constituer une voie de recherche d'intérêt à l'avenir.

Pascal Guénel

*Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP)
Inserm UMRS 1018, Villejuif*

BIBLIOGRAPHIE

- ALAVANJA MC, SANDLER DP, MCMASTER SB, ZAHM SH, MCDONNELL CJ, et coll. The agricultural health study. *Environmental health perspectives* 1996, **104** : 362-369
- BAND PR, LE ND, FANG R, DESCHAMPS M, GALLAGHER RP, YANG P. Identification of occupational cancer risks in british columbia. A population-based case-control study of 995 incident breast cancer cases by menopausal status, controlling for confounding factors. *J Occup Environ Med* 2000, **42** : 284-310
- BELOT A, GROSCLAUDE P, BOSSARD N, JOUGLA E, BENHAMOU E, et coll. Cancer incidence and mortality in france over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008, **56** : 159-175
- BOYLE P, LEVIN B. World cancer report 2008. International Agency for Research on Cancer, 2008
- BRODY JG, RUDEL RA. Environmental pollutants and breast cancer. *Environmental health perspectives* 2003, **111** : 1007-1019
- BRODY JG, ASCHENGRAU A, MCKELVEY W, RUDEL RA, SWARTZ CH, KENNEDY T. Breast cancer risk and historical exposure to pesticides from wide-area applications assessed with gis. *Environ Health Perspect* 2004, **112** : 889-897
- CALLE EE, FRUMKIN H, HENLEY SJ, SAVITZ DA, THUN MJ. Organochlorines and breast cancer risk. *CA Cancer J Clin* 2002, **52** : 301-309
- CASSIDY RA, NATARAJAN S, VAUGHAN GM. The link between the insecticide heptachlor epoxide, estradiol, and breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005, **90** : 55-64
- CHARLIER C, ALBERT A, HERMAN P, HAMOIR E, GASPARD U, et coll. Breast cancer and serum organochlorine residues. *Occup Environ Med* 2003, **60** : 348-351
- COHN BA, WOLFF MS, CIRILLO PM, SHOLTZ RI. Ddt and breast cancer in young women: New data on the significance of age at exposure. *Environ Health Perspect* 2007, **115** : 1406-1414
- DUELL EJ, MILLIKAN RC, SAVITZ DA, NEWMAN B, SMITH JC, et coll. A population-based case-control study of farming and breast cancer in north carolina. *Epidemiology* 2000, **11** : 523-531
- ENGEL LS, HILL DA, HOPPIN JA, LUBIN JH, LYNCH CF, et coll. Pesticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the agricultural health study. *Am J Epidemiol* 2005, **161** : 121-135
- FAROOQ U, JOSHI M, NOOKALA V, CHERIYATH P, FISCHMAN D, GRABER NJ, et coll. Self-reported exposure to pesticides in residential settings and risk of breast cancer: A case-control study. *Environ Health* 2010, **9** : 30
- GAMMON MD, SANTELLA RM. Pah, genetic susceptibility and breast cancer risk: An update from the long island breast cancer study project. *European journal of cancer* 2008, **44** : 636-640

- GARCIA AM. Pesticide exposure and women's health. *American journal of industrial medicine* 2003, **44** : 584-594
- GARDNER KM, OU SX, JIN F, DAI Q, RUAN Z, THOMPSON SJ, et coll.. Occupations and breast cancer risk among chinese women in urban shanghai. *Am J IndMed* 2002, **42** : 296-308
- IBARLUZEA JJ, FERNANDEZ MF, SANTA-MARINA L, OLEA-SERRANO MF, RIVAS AM, et coll. Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. *Cancer Causes Control* 2004, **15** : 591-600
- ITOH H, IWASAKI M, HANAOKA T, KASUGA Y, YOKOYAMA S, et coll. Serum organochlorines and breast cancer risk in japanese women: A case-control study. *Cancer Causes Control* 2009, **20** : 567-580
- IWASAKI M, INOUE M, SASAZUKI S, KURAHASHI N, ITOH H, et coll. Plasma organochlorine levels and subsequent risk of breast cancer among japanese women: A nested case-control study. *Sci Total Environ* 2008, **402**(2-3) : 176-183
- KOGEVINAS M, BECHER H, BENN T, BERTAZZI PA, BOFFETTA P, et coll. Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. An expanded and updated international cohort study. *American Journal of Epidemiology* 1997, **145** : 1061-1075
- KRISTENSEN P, ANDERSEN A, IRGENS LM, LAAKE P, BYE AS. Incidence and risk factors of cancer among men and women in norwegian agriculture. *Scandinavian Journal of Work Environment and Health* 1996, **22** : 14-26
- LAND CE. Studies of cancer and radiation dose among atomic bomb survivors. The example of breast cancer. *JAMA* 1995, **274** : 402-407
- LOPEZ-CERVANTES M, TORRES-SANCHEZ L, TOBIAS A, LOPEZ-CARRILLO L. Dichlorodiphenyldichloroethane burden and breast cancer risk: a meta-analysis of the epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect* 2004, **112** : 207-214
- MCCREADY D, ARONSON KJ, CHU W, FAN W, VESPRINI D, NAROD SA. Breast tissue organochlorine levels and metabolic genotypes in relation to breast cancer risk canada. *Cancer Causes Control* 2004, **15** : 399-418
- MCELROY JA, GANGNON RE, NEWCOMB PA, KANAREK MS, ANDERSON HA, et coll. 2007. Risk of breast cancer for women living in rural areas from adult exposure to atrazine from well water in wisconsin. *J Expo Sci Environ Epidemiol* **17** : 207-214
- MUIR K, RATTANAMONGKOLGUL S, SMALLMAN-RAYNOR M, THOMAS M, DOWNER S, JENKINSON C. Breast cancer incidence and its possible spatial association with pesticide application in two counties of england. *Public Health* 2004, **118** : 513-520
- O'LEARY ES, VENA JE, FREUDENHEIM JL, BRASURE J. Pesticide exposure and risk of breast cancer: A nested case-control study of residentially stable women living on long island. *Environ Res* 2004, **94** : 134-144
- PUKKALA E, NOTKOLA V. Cancer incidence among finnish farmers, 1979-93. *Cancer Causes Control* 1997, **8** : 25-33