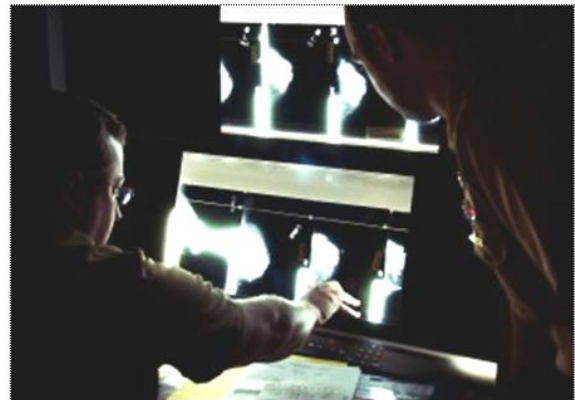


Repenser les origines du cancer du sein

De nombreuses formes de cancer du sein sont hormono-dépendantes, avec une croissance tumorale accélérée par l'exposition aux œstrogènes. Il est à craindre que certaines substances chimiques synthétiques aux propriétés œstrogène-like comme le bisphénol-A (BPA) puissent causer le cancer du sein. On ne pense cependant pas que le BPA endommage directement l'ADN des cellules. C'est un perturbateur endocrinien chimique et en tant que tel, il interfère avec la signalisation hormonale.

Comprendre comment les perturbateurs endocriniens pourraient causer le cancer pourrait en fait avoir de profondes implications dans notre compréhension de ce qui cause l'apparition des tumeurs dans le corps. Ce mois-ci, nous demandons : **Si les substances chimiques perturbant le système endocrinien ne causent pas de mutations génétiques, comment peuvent-elles causer le cancer du sein ? Que cela signifie-t-il pour la compréhension de la cancérogenèse ?**



Le Bisphénol A (BPA) est impliqué dans le cancer du sein, mais ce n'est pas un agent mutagène. Comment des agents non mutagènes pourraient-ils alors être à l'origine du cancer ?

Revendications de la cancérogénicité des Perturbateurs Endocriniens Chimiques (PE)

Les préoccupations vont croissantes concernant le potentiel des perturbateurs endocriniens (PE), des substances qui perturbent "la synthèse, la libération, le transport, le métabolisme, la fixation, l'action ou l'élimination des hormones naturelles dans le corps", à causer le cancer. Des groupes militants ont depuis longtemps tiré la sonnette d'alarme, alors qu'au mois de juin, le *President's Cancer Panel* américain a souligné dans son examen bi-annuel des études sur du cancer que ces préoccupations étaient une question prioritaire émergente dans la compréhension et la prévention du cancer. Les préoccupations relatives à la cancérogénicité des PE sont déconcertantes car très peu de PE sont officiellement répertoriés par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) comme cancérogènes. La compréhension commune de la façon dont les cancers débutent, connue sous le nom de la Théorie Somatique de la Cancérogenèse, repose sur le fait que l'ADN cellulaire est altéré par l'introduction d'un agent qui endommage directement l'ADN de la cellule. La mutation entraîne la multiplication incontrôlée de la cellule conduisant à la formation et à la croissance d'une tumeur. Bien que les PE interfèrent avec la signalisation hormonale, la plupart ne sont pas mutagènes. Il n'est donc pas évident de savoir comment, dans les limites de la théorie somatique, ils seraient en mesure de causer le cancer. Alors, pourquoi les PE sont-ils une source de préoccupation pour le cancer ?

La dépendance hormonale des cancers du sein

On sait déjà que les œstrogènes affectent le cancer du sein. La réactivité hormonale du cancer du sein a fait l'objet de recherches publiées dans la revue *Cancer* depuis les années 1950 et des essais de traitements hormonaux ont été réalisés sur le cancer du sein depuis les années 1960. Une évaluation des études publiées dans *Cancer* en 1960 a trouvé une augmentation marquée pour les tumeurs du sein sensibles aux œstrogènes

chez les femmes après la ménopause, ce qui confirme que les changements des niveaux hormonaux ont un effet significatif sur le cancer du sein. Il est maintenant reconnu qu'un certain nombre de formes de cancer du sein sont hormono-dépendantes et que des médicaments comme le tamoxifène ont été développés pour répondre exactement à ces types de cancer.

L'hypothèse de base est que le risque de développer un cancer du sein augmente avec une exposition plus longue aux hormones ovariennes, ce qui explique pourquoi l'âge de la ménarche (règles), la première grossesse, la ménopause, l'allaitement et l'accouchement sont tous considérés comme des facteurs de risque pour la maladie. La plupart des recherches se focalisent sur la façon dont les hormones modifient le taux de progression ou de rémission du cancer en stimulant la division des cellules du sein et en soutenant la croissance de tumeurs œstrogène-dépendantes, plutôt que sur la façon dont les hormones peuvent effectivement causer le cancer.

Comment les Perturbateurs Endocriniens Chimiques pourraient causer le cancer du sein

Les hormones ont un rôle clair dans la stimulation de la division cellulaire. Dans le sein, les cellules canalaire (les cellules associées à la montée du lait) se développent très rapidement lorsque les taux d'œstrogènes sont les plus élevés au cours du cycle menstruel. Parce que la multiplication cellulaire exige que des copies d'ADN soient faites à chaque fois qu'une cellule se divise, plus longtemps dure alors cette prolifération, plus il est probable qu'une erreur dans la copie de l'ADN se traduira par une cellule qui se divise de manière incontrôlée, entraînant une tumeur.

Les chercheurs estiment que des hausses légères mais permanentes des taux d'œstrogènes, comme pourrait les causer une exposition continue aux PE via l'alimentation, allongerait la période de prolifération des cellules canalaire à chaque cycle menstruel. Au cours d'une durée de vie, la période totale de prolifération est plus longue, ce qui augmente le nombre de divisions cellulaires et donc le risque d'erreurs de copie dans l'ADN et par conséquent le développement de tumeurs du sein.

Il a également été démontré qu'une exposition excessive aux œstrogènes pendant les périodes de développement limite la capacité des cellules à faire face aux défis cancérigènes. En effet, des expériences ont montré que des rats exposés avant la naissance aux dioxines, puis à nouveau à un cancérigène chimique à la puberté, sont beaucoup plus susceptibles de développer des tumeurs mammaires que les rats exposés à des dioxines seules. Comme les dioxines, le BPA a la capacité de rendre les rats plus sensibles à des agents cancérigènes : du BPA auquel on ajoute une dose de nitrosométhylurée entraîne le développement de cancers mammaires chez le rat, alors qu'une exposition seule à la même dose de nitrosométhylurée n'a pas de telles conséquences.

Les PE sont un défi à la théorie somatique

Ces deux mécanismes sont cohérents avec l'hypothèse que le cancer est causé par des mutations génétiques, avec des PE qui augmentent les possibilités de mutation, soit en encourageant la division cellulaire, soit en augmentant la sensibilité des dommages à l'ADN par des mutagènes.

Il y a, cependant, des aspects de cancers liés aux hormones qui sont difficiles à expliquer par une théorie de la cancérogenèse basée sur la mutation. C'est pourquoi dans un article publié récemment dans *Nature Reviews*, deux chercheurs, les professeurs Ana Soto et Carlos Sonnenschein de la *Tufts University School of Medicine* (USA), affirment que les PE permettent de soutenir une manière différente de comprendre la cancérogenèse : le cancer n'est pas le résultat d'une mutation, mais d'une rupture de communication entre des types de tissus, la soi-disant *Tissue-Field Theory of Carcinogenesis* (Théorie du champ tissulaire de la cancérogenèse).

Soto et Sonnenschein croient qu'il est difficile pour la théorie somatique d'expliquer pourquoi les cancers liés aux hormones régressent après le retrait des hormones, comme cela a été démontré à la fois pour le cancer du sein et de la prostate. En outre, si le cancer est une maladie de la prolifération cellulaire incontrôlée, ils se demandent pourquoi il ne progresse pas beaucoup plus vite qu'il ne le fait en réalité. Bien que les cellules puissent se multiplier assez rapidement, certains cancers ont des périodes de latence de dix ans ou plus. En outre, si l'exposition aux perturbateurs endocriniens se fait dans tout le corps, et que le cancer est une question de mutation de l'ADN, pourquoi se fait-il que les cancers ont tendance à se produire dans un endroit particulier?

La théorie somatique se bat également pour expliquer certains phénomènes expérimentaux très intéressants qui montrent que le changement d'environnement d'une cellule peut l'amener à commencer - et à arrêter - de se multiplier de façon incontrôlée. Les organes du corps sont constitués de cellules du parenchyme (les éléments fonctionnels d'un organe, comme les cellules épithéliales) et les cellules stromales qui constituent le "cadre" ou "l'échafaudage".

Dans le cancer du sein, l'expérimentation animale a montré que lorsque les cellules cancéreuses épithéliales (les cellules qui tapissent les organes creux et les glandes et celles qui composent la surface extérieure du corps) sont recombinaisonnées avec des cellules du stroma d'un organisme vivant, le cancer disparaît alors, ce qui suggère que le cancer du sein a quelque chose à voir avec la structure anormale du sein, ainsi que (ou même à la place) des mutations dans des cellules individuelles.

L'expérience de l'épithélium et du stroma indique que l'existence d'au moins certaines tumeurs du sein est tributaire de leur environnement cellulaire, ce qui signifie que la multiplication incontrôlée n'est pas entièrement déterminée par le fonctionnement interne de la cellule. Cela suggère fortement que le cancer n'est pas, au moins dans ces cas là, provoqué par une mutation, mais par des interférences dans la communication entre les types de tissus. En substance, les cellules épithéliales en question deviennent désorientées et, au lieu de rester tranquilles, elles commencent à se multiplier.

Les PE et une théorie moins ascendante de la cancérogenèse

Soto et Sonnenschein croient que l'idée selon laquelle les mutations de l'ADN sont la cause du cancer est un point de vue très ascendant et excessivement réductionniste de la cancérogenèse, ce qui implique que le développement de l'organisme est tout simplement le déroulement d'un programme génétique entièrement contenu dans l'ADN de la cellule. Dans cette image, le cancer est seulement le résultat des données du programme, l'ADN, qui se corrompt et qui dit à la cellule de faire des choses qu'elle ne devrait pas. La structure du sein ne déterminerait pas, sur ce modèle, la manière dont les cellules du sein se comportent individuellement.

Soto et Sonnenschein croient que la relation se fait davantage dans les deux sens, que l'environnement des cellules et de l'organisme sont également en mesure de déterminer l'apparition des organismes et sa propension à développer un cancer. En substance, ces structures de haut niveau peuvent déterminer le comportement de ses composants. Soto et Sonnenschein pensent qu'il est davantage probable que les cancers soient causés par une altération des interactions réciproques entre les cellules, c'est pourquoi l'exposition aux hormones à des niveaux inadéquats et au mauvais moment est capable de causer le cancer.

Cela est particulièrement important avant et pendant la période périnatale ainsi que pendant la puberté, lorsque les organes sont en développement. Dans ces moments là, les hormones affectent principalement la structure et l'organisation des tissus. Toute modification durant ces périodes est irréversible, contrairement à l'adulte où les hormones ont principalement un effet activateur et réversible. Pendant les périodes de développement, les hormones peuvent potentiellement pré-programmer un risque accru de cancer pour la vie entière de l'organisme. C'est pourquoi les femmes qui ont été temporairement exposées au DES in utero ont davantage de cancers liés à la reproduction plus tard dans la vie.

Il est également prouvé que l'exposition hormonale peut produire ces effets à des doses beaucoup plus faibles pendant la période prénatale comparativement aux doses qui sont nécessaires pour produire des effets sur la santé de l'adulte : une dose de BPA cinq fois inférieure à celle nécessaire pour induire des effets prolifératifs dans l'utérus des souris prépubères peut provoquer des modifications morphologiques et fonctionnelles dans l'utérus du fœtus de la souris.

Qu'est-ce que cela signifie pour la prévention du cancer?

Que le cancer soit ou non causé par une mutation ou une rupture de communication d'ADN entre les types de cellules, sa signification est principalement d'ordre intellectuel, puisque les tenants et les aboutissants de la cancérogenèse ne changent pas la nécessité d'identifier et de contrôler les substances cancérogènes.

Cependant, il y a une incidence sur l'évaluation des risques, processus par lequel on décide si oui ou non une substance chimique présente un potentiel nocif suffisant pour justifier son interdiction. Des lacunes pour expliquer la théorie somatique et l'importance croissante de la théorie du champ tissulaire montrent que nous devons être prêts à accepter le fait que des substances chimiques comme les perturbateurs

endocriniens jouent un rôle dans la carcinogenèse qui pourrait être plus subtil qu'une simple mutation de l'ADN. Tenir compte de ces possibilités lors de l'évaluation des risques que ces produits chimiques représentent pour la santé est essentiel.

L'évaluation des risques doit avoir pour objectif de protéger les individus des dangers potentiels, en dépit d'une compréhension incomplète du modèle et des éléments de preuve, pendant que la compréhension scientifique touchant à la façon dont l'environnement affecte la santé évolue. Pour cette raison, une approche préventive de la réglementation portant sur les substances chimiques est nécessaire.

Source : <http://healthandenvironmentonline.com/issue-archive/no-28-breast-cancer/>