

7e Congrès National de la SOFMMAA

samedi 26 et dimanche 27 janvier 2013

Paris (Maison de la Chimie - 28 rue Saint Dominique -75007 Paris)

Prévention et cancer : le vrai et le faux Rôle de l'environnement

Pr. Dominique Belpomme

Université Paris-Descartes

Clinique Allera-Labrouste Paris 75015



Association pour la Recherche Thérapeutique Anti-Cancéreuse (ARTAC), Paris
European Cancer and Environment Research Institute (ECERI), Bruxelles

www.artac.info

Comment prévenir ?

Prévention secondaire : dépistage (screening)

Prévention primaire :

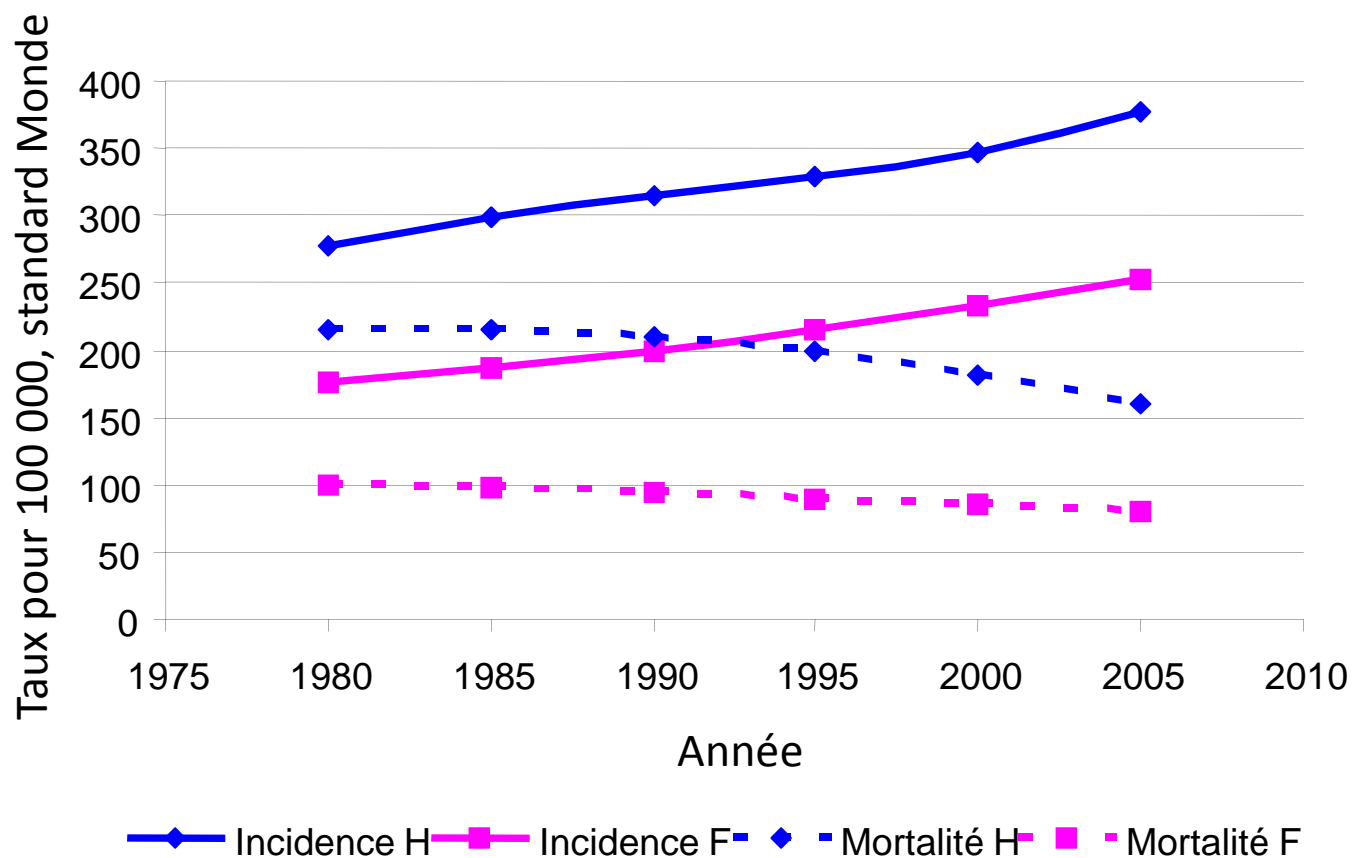
➤ **Prévention classique :**

Éviter les facteurs de risques liés au mode de vie : le vrai et le faux.

➤ **Prévention environnementale :**

Réduire à leur source les polluants cancérigènes et protéger les individus de l'exposition à ses polluants.

Incidence et mortalité en France selon l'InVS



Les progrès dans le dépistage

**sont-ils à eux seuls
responsables de l'augmentation
d'incidence des cancers ?**

La réponse est NON.

Belpomme D, Irigaray P. Prostate Cancer. 2011;2011:819010.

Belpomme D, Irigaray P. J Natl Cancer Inst. 2010 Apr 7;102(7):506-7.

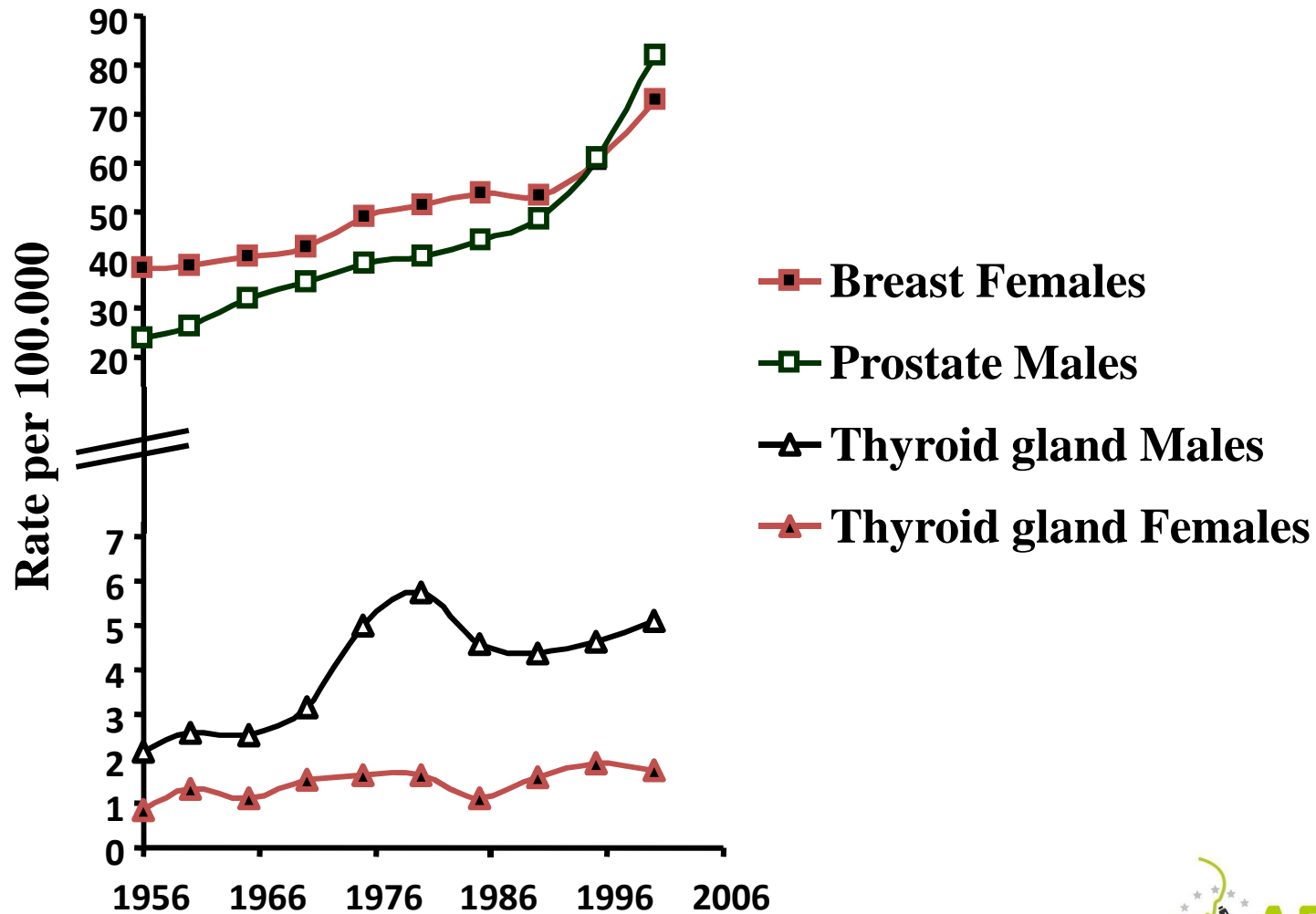
Belpomme D, et al. Int J Oncol. 2007 May;30(5):1037-49 .

Belpomme D. Bull Mem Acad R Med Belg. 2005;160(3-4):163-180.



www.artac.info

Incidence rates for breast, prostate and thyroid cancers since 1955 in Norway



Institute of Population-based cancer Research
The Cancer Registry of Norway



www.artac.info

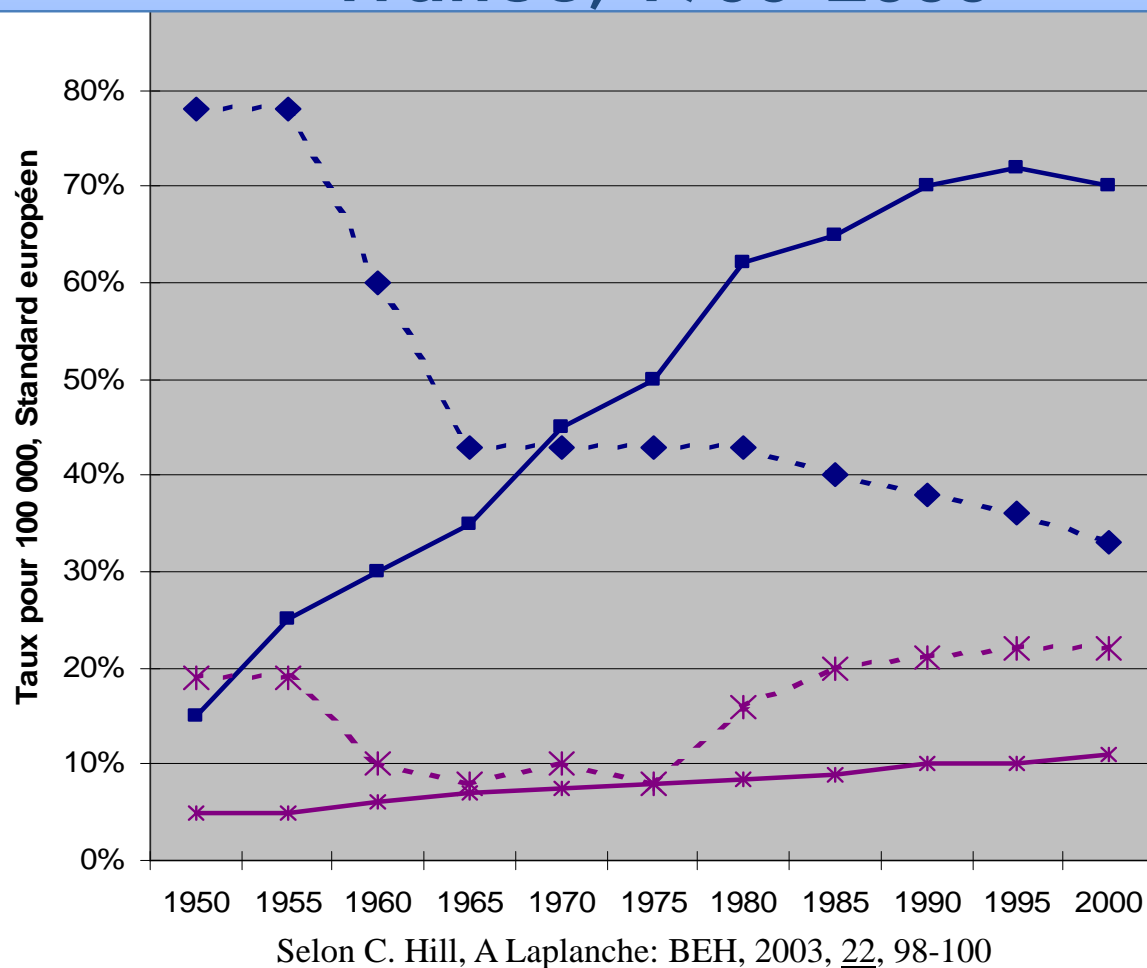
L'incidence croissante des cancers est-elle liée à l'augmentation de l'espérance de vie

1. **Toutes les tranches d'âge sont concernées.**¹
2. ***Le taux de croissance des cancers chez l'enfant est en moyenne de 1,1 % chaque année depuis ces 30 dernières années en Europe.***²
3. **L'incidence des cancers augmente avec la durée d'exposition à des facteurs cancérogènes exogènes.**¹
4. ***Le fœtus est spécifiquement vulnérable aux facteurs cancérogènes exogènes.***³

1. Belpomme D et al. 2007. Int J Oncol. 30: 1039-1047
2. Kaatsch P et al. 2006. Eur J Cancer. 42: 1961-1971
3. Vom Saal FS et al. 1997. PNAS. 94: 2056-2061 ; Soto AM, Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2008 Feb;102(2):125-33 ; Belpomme D. Colloque international de l'Appel de Paris La santé des Enfants et l'Environnement, 12 April 2011, UNESCO, Paris.

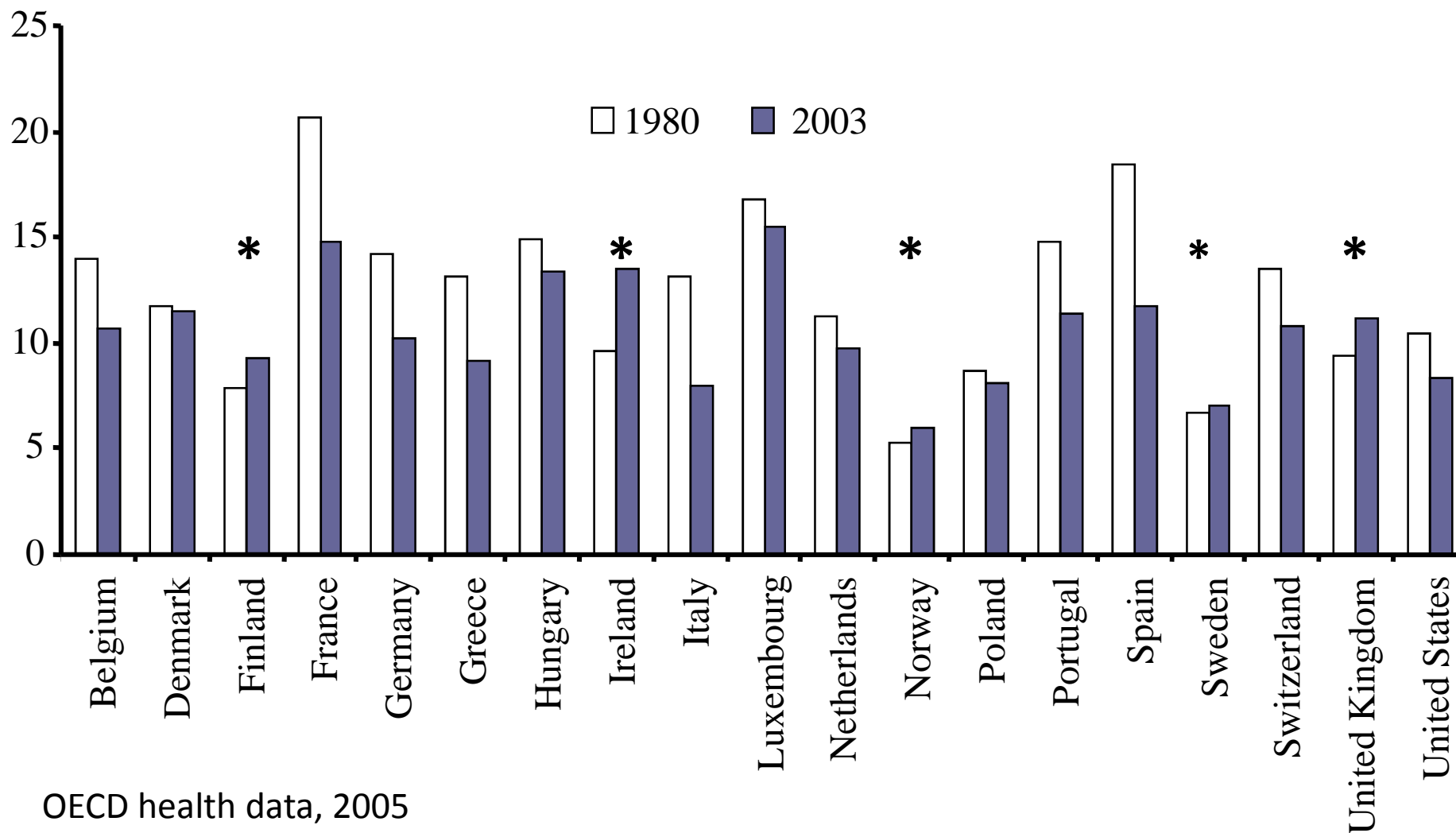


Proportion de fumeurs réguliers et mortalité par cancer des bronches (hommes-femmes) en France, 1955-2000

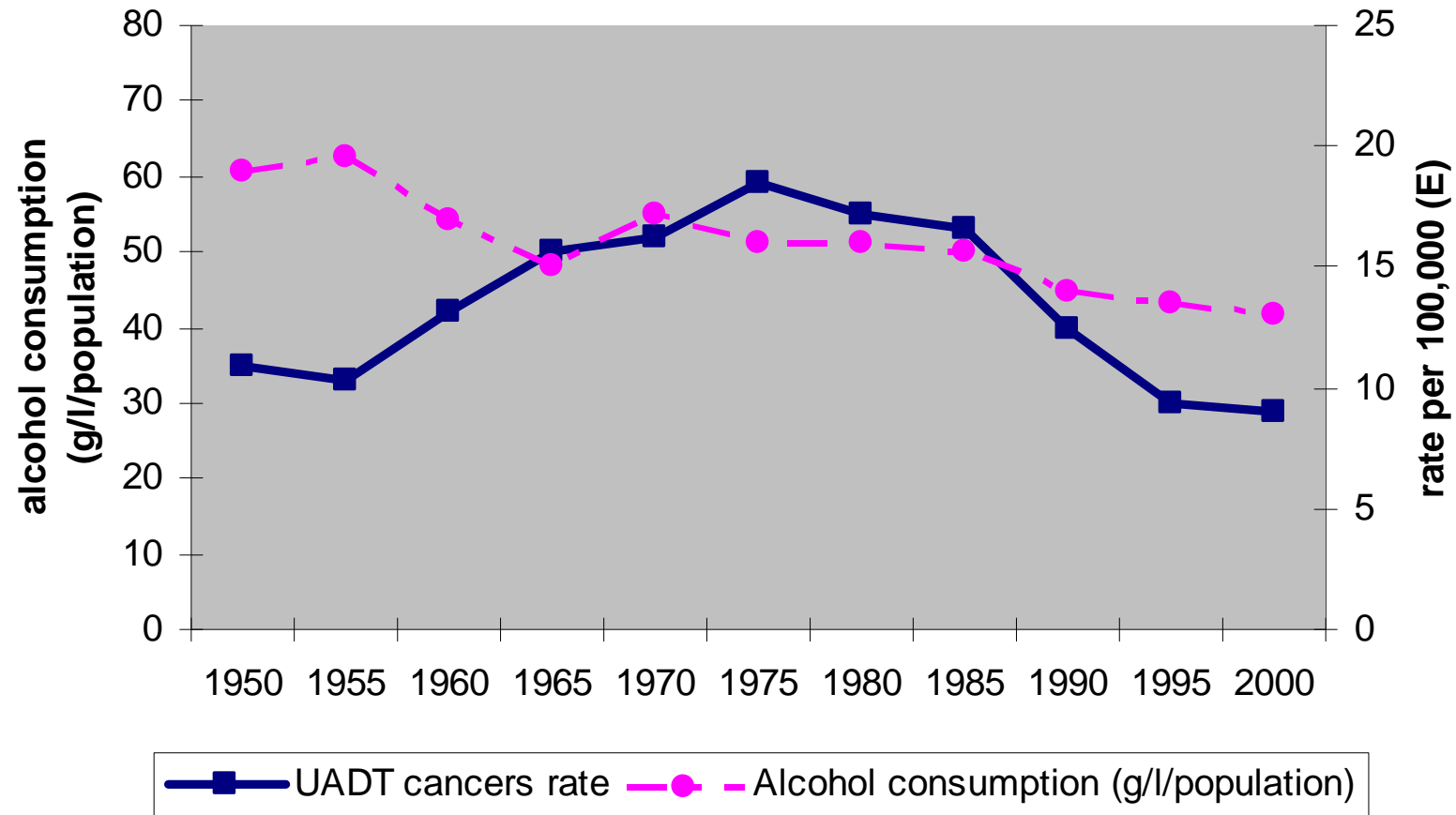


Trend for alcohol consumption (mean number litres per year per population aged over 15) between 1980 and 2003 in developed countries.

Alcohol consumption (l/population)



Alcohol consumption (average number of litres per year per population) and UADT cancers rates between 1955 and 2000 in France



Belpomme D. Bull Mem Acad R Med Belg. 2005;160:163-118.
Belpomme D, et al. Int J Oncol. 2007;30:1037-1049.

Peut-on prévenir la survenue des cancers grâce à un régime alimentaire riche en fruits et légumes (pauvre en graisses animales) ?

The European Prospective Investigation into Cancer and nutrition (EPIC)

En analysant les données de la cohorte EPIC, la réduction du risque global de cancer est en réalité très faible, de l'ordre de 1 à 3% chez les sujets consommant des fruits et légumes (100 à 200 g par jour) et cela principalement chez les femmes.

La diminution du risque de cancer associé à un apport quotidien de 200 g de fruits et légumes est de 3%. Il est de 2% en cas d'apport de 100g. Le rôle des légumes est mis en évidence seulement pour les femmes (2%). Celui des fruits est très faible (1%).

Boffetta P, et al., J Natl Cancer Inst. 2010 Apr 21;102(8):529-37.

*Les grandes campagnes de santé organisés dans plusieurs pays en utilisant des publicités télévisées ou d'autres médias pour encourager la population à manger cinq portions quotidiennes de différents fruits et légumes sont disproportionnées par rapport à l'**avantage réel observé**. Il est clair que l'OMS devra réviser le message qu'elle a délivré depuis 1948 et qu'elle continue à diffuser.*

Des résultats de faible amplitude et fortement contrastés

	OUI	NON
Cancers de la prostate		<i>Key TJ, et al. Int J Cancer. 2004 Mar;109(1):119-24.</i>
Cancers du sein	<p>Seulement pour les légumes (non pour les fruits) (<i>Masala G, et al. Breast Cancer Res Treat. 2012 Apr;132(3):1127-36.</i>)</p> <p>Effet protecteur des fibres pour les ER, EP négatifs (<i>Ferrari P., et al. Am J Clin Nutr 2013 Feb;97(2):344-53</i>)</p>	<i>Van Gils CH, et al. JAMA. 2005 Jan 12;293(2):183-93</i>
Cancers du colon-rectum	<p>Uniquement une forte consommation de fruits et légumes (rôle des fibres!!) Et principalement chez les fumeurs (<i>van Duijnhoven FJ, Am J Clin Nutr. 2009 May;89(5):1441-52.</i>)</p> <p>Effet protecteur des fibres surtout pour le colon gauche. (<i>Bingham S et al. Lancet. 2003 May 3;361(9368):1496-501</i>)</p>	
Cancers bronchiques	Seulement pour les epidermoïdes et chez les fumeurs (<i>Büchner FL, et al. Cancer Causes Control (2010) 21:357–371</i>)	Non pour les autres types histologiques (<i>Büchner FL, et al. Cancer Causes Control (2010) 21:357–371</i>)
Cancers urotheliaux		<ul style="list-style-type: none"> •<i>Büchner FL, et al. Int J Cancer. 2011 Jun 15;128(12):2971-9.</i> •<i>Ros MM et al. Eur J Cancer. 2012 Nov;48(17):3267-77.</i>
Cancers de l'estomac /œsophage	Fruits et Agrumes : seulement pour les fumeurs et pays d'Europe du Nord (<i>Gonzalez CA, Int J Cancer. 2012 Dec 15;131(12):2910-9.</i>)	<i>González CA, et al., Int J Cancer. 2006 May 15;118(10):2559-66</i>
Cancer du pancréas		<i>Vrieling A, et al., J Int J Cancer. 2009 Apr 15;124(8):1926-34.</i>

Les facteurs de risque et causes du cancer selon l'IARC en France, au cours de l'année 2000

Risk factors*	Males		Females		Both sexes	
	Number	% of all cancers	Number	% of all cancers	Number	% of all cancers
Tobacco*	43 466	27.0	7095	6.1	50 562	18.2
Alcohol	17 398	10.8	5272	4.5	22 670	8.1
Occupation	4012	2.5	316	0.3	4328	1.6
Physical inactivity	780	0.5	5541	4.7	6321	2.3
Obesity and overweight	2293	1.4	3936	3.4	6229	2.2
Infectious agents\$	4206	2.6	4871	4.2	9077	3.3
Ultraviolet light\$	2380	1.5	3234	2.8	5614	2.0
HRT-OC*	–	–	5828	5.0	5828	2.1
Reproductive factors	–	–	2260	1.9	2260	0.8
Pollutants*	43	0.03	174	0.1	217	0.1

Environ 60-70 % des cancers sont idiopathiques (sans causes connues)

Limites des études épidémiologiques

Les facteurs de risque liés aux modes de vie ne sont pas nécessairement les **agents cancérigènes** (tels que déterminés par les études de toxicologie), mais le plus souvent des **facteurs favorable** contribuant à l'action de ces agents qui en réalité par leur effet initiateur, promoteur et/ou « progressateur » sont à l'origine de l'apparition des cancers..

La pollution chimique en elle-même est en outre très difficilement analysable :

- effets cocktail,
- faibles doses...

Belpomme D et al. 2007. Environ Res. 105: 414-429

Irigaray P et al. 2007. Biomed.Pharmacol. 2007 Dec;61(10):640-58.

Irigaray P, Belpomme D. Carcinogenesis. 2010 Feb;31(2):135-48.



www.artac.info

Comment mettre scientifiquement en évidence un lien entre agent(s) cancérigène(s) et cancer?

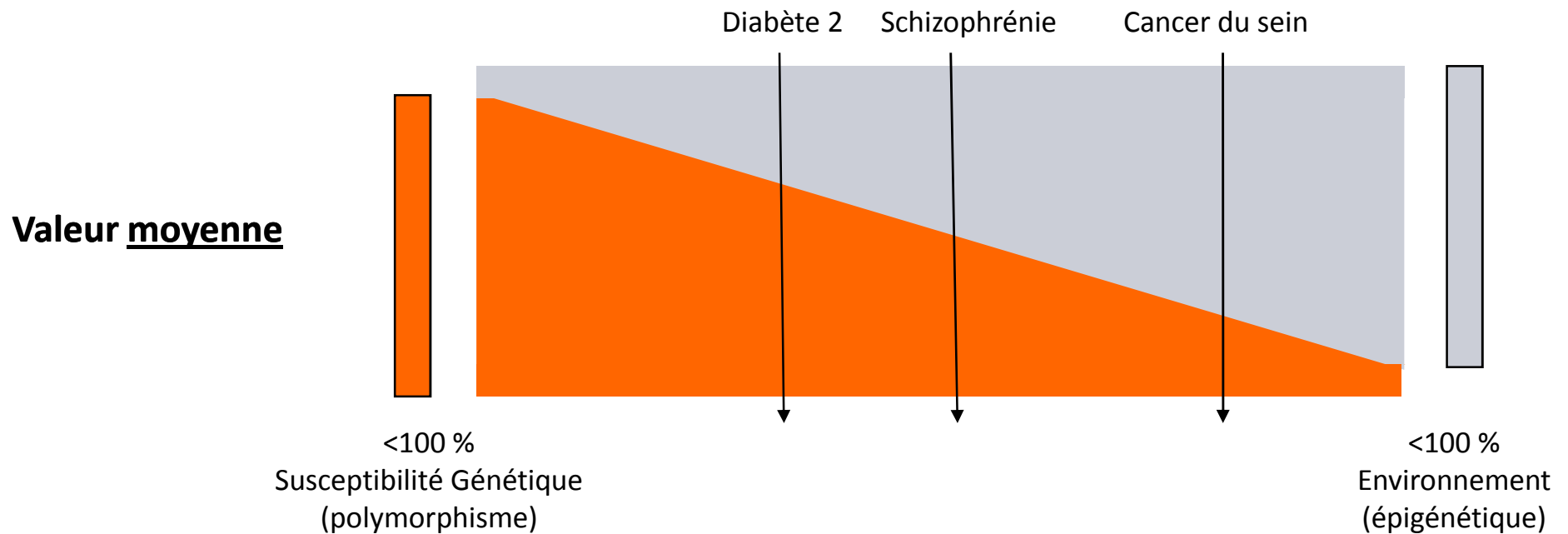
Trois méthodes congruentes:

- L'**épidémiologie**: lien associatif (sur site)
- La **toxicologie**: lien causal (en laboratoire)
- La **biologie**: lien de cohérence (sur site et en laboratoire)

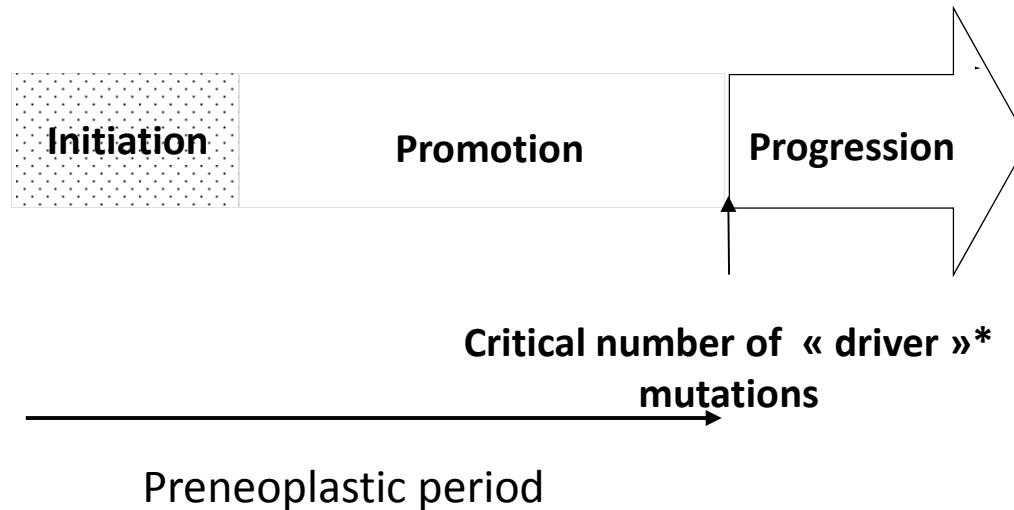
Permet le concept de susceptibilité

L'existence d'une étude épidémiologique négative ne signifie pas l'absence de risque (Appel de Paris)

Parts de la susceptibilité génétique et de l'environnement dans la survenue des maladies



Cumulative, chronological and sequential model of carcinogenesis based on the theory of somatic mutations



**Capable of inducing the clonal selection and expansion of mutated cancer cells in the organism.*

Sjoblom T, et al. 2006. Science 314: 268-274.

Greenman C, et al. 2007. Nature 446: 153-158.

Irigaray P, Belpomme D. Carcinogenesis. 2010 Feb;31(2):135-48.



www.artac.info

Hormis le tabagisme, aucun des facteurs classiques liés au mode de vie n'est certainement mutagène¹

✓ Tabagisme (HAP, nitrosamines mutagènes, etc.)

✓ Alcoolisme (cocarcinogène)

✓ Consommation de graisses animales (lipides monoinsaturés générateurs de radicaux libres) : absence de lien épidémiologique prouvé (CIRC)²

✓ Surpoids, obésité : lien épidémiologique prouvé pour certains cancers, mais affinité pour les graisses des produits cancérigènes exogènes^{3,4}

✓ Hormones (pilule, TSH) [promoteurs]

✓ Sédentarité

✓ Stress

1. Belpomme D et al. 2007. Int J Oncol. 30: 1037-1049
2. Saadatian-Elahi M, et al. 2002. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 11, 1333-1360
3. Irigaray P et al. 2006. Febs Journal. 273: 1362-1372
4. Irigaray P et al. 2007. Biomed Pharmacol. 2010 Feb;31(2):135-48.



Hypothèse de base

A l'exception du tabagisme (équivalent d'un carcinogène complet), aucun des facteurs de risque lié au mode de vie (alcoolisme, obésité, sédentarité, stress) n'est en lui-même démontré avec certitude être mutagène*, donc cancérigène car il ne peut y avoir de cancers sans mutations que celles-ci soient *directes*, par interaction avec l'ADN ou *indirectes*, par l'intermédiaire de mécanismes épigénétiques (« silencing of genes »).

**La possibilité de mutations endogènes liées à un déséquilibre de régime alimentaire existe par exemple par le biais d'un excès de radicaux libres associé à l'altération des mécanismes épigénétiques (épimutations), mais ces mutations sont le plus souvent ponctuelles et donc pour la plupart probablement non significatives au plan carcinogénique. Bartsch H, Nair J, Owen RW. Carcinogenesis. 1999 Dec;20(12):2209-18.*

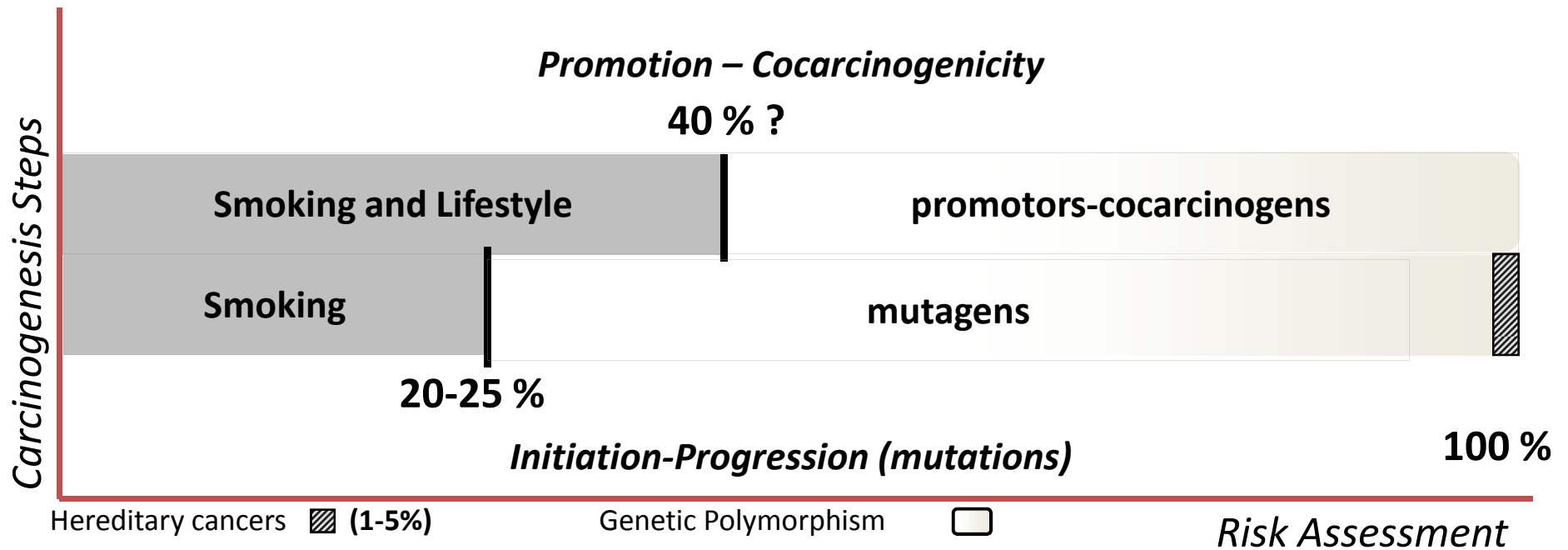
Belpomme D. Bull Mem Acad R Med Belg. 2005;160(3-4):163-180.

Belpomme D et al. 2007. Environ Res. 105: 414-429

Irigaray P, Belpomme D. Carcinogenesis. 2010 Feb;31(2):135-48.



www.artac.info



Initiators and progressors and more specifically mutators are the main contributors to carcinogenesis, because they allow carcinogenesis to reach an irreversible state. Since less than 5% of overall cancers are estimated to be hereditary cancers and 20-25% causally related to the complete carcinogenic effect of tobacco smoking, we estimate that overall the Population Attributable Fraction (PAF) for environmental carcinogens mutagenic range 65-75%, while PAF for non mutagenic factors (i.e. for promoters and cocarcinogens), may range 40-60% according to previous Doll and Peto's estimate.

Xeno-chemicals, be they mutators, promoters or cocarcinogens may be therefore involved in the present growing incidence of cancer in high income countries

International collaborative research group on cancer and environment

D. Belpomme (Paris), R. Clapp (Boston), D.L. Davis (Pittsburgh),
S. Epstein (Chicago), L. Hardell (Orebro), V. Howard (Ulster),
P. Irigaray (Paris), J.P. Myers (Charlottesville), L. Montagnier (Paris),
J.A. Newby (Liverpool), H.C. Pitot (Madison), N. Van Larebeke (Ghent), J.M. Ward
(Bethesda)

**A working hypothesis: the complementary
action of lifestyle-related factors and
environmental carcinogens in carcinogenesis.**

**Lifestyle-related factors can further the effect of genuine cancer-causing agents but are not
causal carcinogens**

Belpomme D et al. 2007. Int J Oncol. 30: 1037-1049

Belpomme D et al. 2007. Environ Res. 105: 414-429

Irigaray P et al. 2007. Biomed Pharmacol. 61:665-678



www.artac.info

Le tissu adipeux en tant que lieu de stockage et de destockage des carcinogènes chimiques exogènes

Irigaray P, et al. Food Chem Toxicol. 2005;43:457-460.

Irigaray P, et al. Febs J. 2006;273:1362–1372.

Irigaray P, et al. Biomed Pharmacother. 2007;61:665-678.

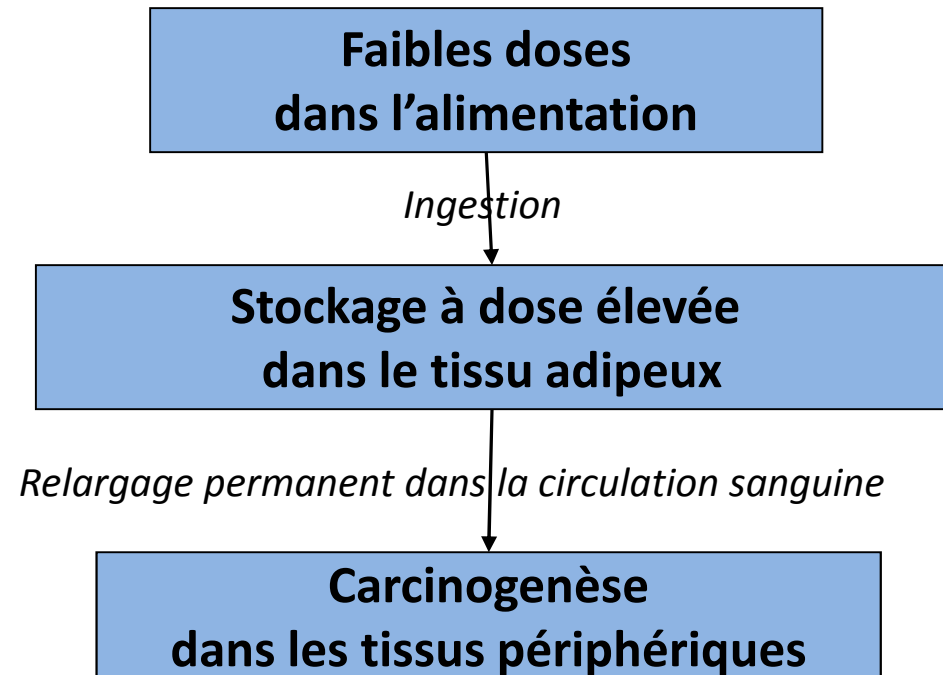
Irigaray P. Adipokines and cancer. 30th ESPEN Congress, 13-16 Septembre 2008, Florence, Italie

Irigaray P, et al. Toxicol Letters. 2009;187:35-39.

Irgaray P and Belpomme D. Encyclopedia of Environmental Health, Elsevier, 2009.

Irigaray P. Hydrocarbons: Pollution, Health Effects and Chemistry, Novascience, Polymer Science and Technology, 2009

Stockage/destockage dans le tissu adipeux des produits chimiques et cancérogènes.



Irigaray P et al. 2005. Food Chem Toxicol. 43: 457-460

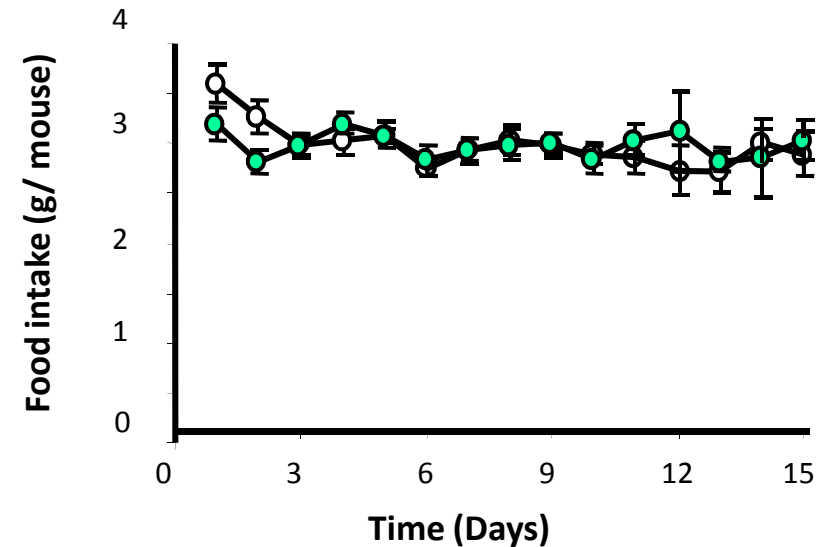
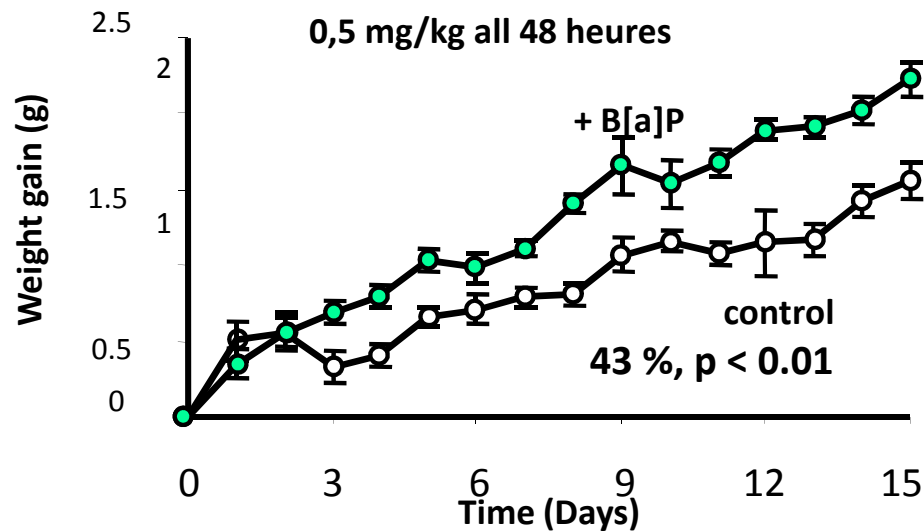
Irigaray P et al. 2006. Febs Journal. 273: 1362-1372

Irigaray P et al. 2007. Biomed Pharmacol. 2007;61:665-678.



www.artac.info

Overweight/Obesity and pollutants: Chronic administration of B[a]P in mice on normal diet leads to significant weight gain despite no difference in food intake



Irigaray P, et al. FEBS J. 2006;273:1362-1372.

Irigaray P, et al.. Food Chem Toxicol. 2005;43:457-460

La multitude et diversité des carcinogènes environnementaux

Belpomme D et al. 2007. Environ Res. 105: 414-429

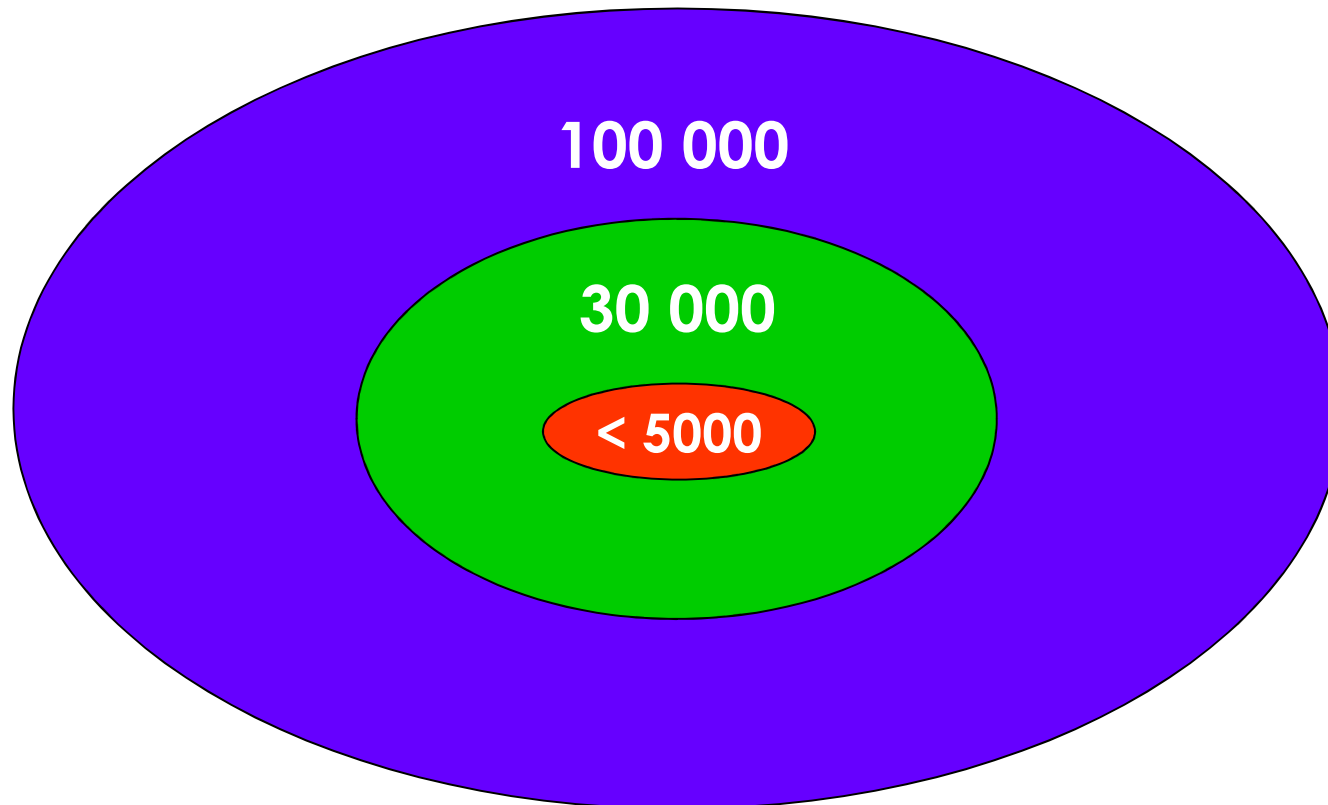
Irigaray P, Belpomme D. Carcinogenesis. 2010 Feb;31(2):135-48.




Belpomme D, Irigaray P. Prostate Cancer. 2011;2011:819010.



www.artac.info

Les produits chimiques en Europe



-  Substances chimiques sur le marché européen
-  Substances chimiques incluses initialement dans le projet de règlement REACH
-  Substances chimiques testées pour leurs propriétés dangereuses

Classification of some exogenous environmental factors according to their carcinogenic properties 1/2

	<i>Mutagen</i>	<i>Promoter</i>	<i>Cocarcinogen</i>
Microorganisms			
EBV	M		
HBV/HCV	M	P	
HHMTV	M		
HHV-8			C (?)
HIV		P	
HTLV-1	M		
HPV	M		
Helicobacter Pylori			C
Radiations			
Radioactivity	M	P	
UV	M	P	
EMF	M	P (?)	C

Belpomme D et al. 2007. Environ Res. 105:414-429

Irigaray P et al. 2007. Biomed Pharmacother. 61:665-678

Belpomme D. 2007 Editorial. Biomed Pharmacother. 61:611-613

Classification of some exogenous environmental factors according to their carcinogenic properties 2/2

Particles and Xenochemicals

Air fine particles			C
Asbestos	M		C
Azoic dyes	M		
Bisphenol A	M (?)	P	
β Naphylamine	M		
Benzene and derived molecules	M		C
DEHP, BBP	M	P	
Dioxins		P	
Formaldehyde and derived	M		
Hormonal residues		P	
Metals, Metalloids	M		C
N-nitroso compounds	M		
NO ₂		P	C
Organochlorines	M (some ?)	P	
PAH	M (≥5 rings)	P (<5 rings)	C
PCB	M (some)	P	
Pesticides	M (some)	P	
Vinyl chlorides (monomers)	M		

Estimation de la contribution des différents carcinogènes environnementaux dans la genèse des cancers

I.	Tabagisme	25 %	
II.	Virus	10 %	
III.	Rayonnements	15 %	
IV.	Produits chimiques	50 %	(par déduction)

Un cancer sur deux serait induit par la pollution chimique

Les 4 voies de la pollution chimique

1. Respiratoire:
 - *Air extérieur*: HAP, poussières
 - *Air intérieur*: COV (formaldehyde), biocides, poussières
2. Alimentaire:
 - Contaminants: nitrates, pesticides, dioxines, PCB, hormones, métaux, etc.
 - Additifs: conservateurs (nitrites), colorants azoïques
3. Cutanée:
 - Cosmétiques (hormones, excipients: formaldéhyde, éthers de glycol, parabens, etc.)
4. Sanguine:
 - Mère-enfant (nombreuses molécules)
 - Médicale (phtalates)

Cancer: Résultats épidémiologiques 2011 (France)

- environ 365 500 nouveaux cas / 2011
- 147 500 morts / 2011

Guérison : > 50 %

Le changement de paradigme médical

1. Hippocrate – Claude Bernard. Les cause sont « **dans le corps** »: la médecine expérimentale (le milieu intérieur).
2. Pasteur. Les causes sont « **dans l'environnement** » : les infections; l'hygiène, la prévention.
3. Aujourd'hui. **La médecine du corps**: on néglige la recherche des causes ; les maladies sont « idiopathiques ». On traite empiriquement les effets; il y a des limites.
4. Demain. Retour à Pasteur: **la médecine environnementale**; on recherche les causes et on traite les malades avant que les maladies surviennent. Cette médecine repose sur l'hygiène (mode de vie) et la **prévention environnementale** (lutte contre la pollution sous toutes ses formes, protection et détoxification de l'organisme, chimio-prévention).

