



*CANCER DU SEIN :
EXPOSITION AUX
PERTURBATEURS
ENDOCRINIENS NON
PERSISTANTS (PENP)
ET
CHIMIOThERAPIE*

Résumé

Le dernier rapport du Centre International de Recherche sur le Cancer montre que la France est devenue le 1^{er} pays au monde en incidence tous âges confondus et aussi pour les femmes de moins de 50 ans (Bray et al, 2024) La chimiothérapie est un élément déterminant du protocole de soins. Il importe qu'il soit le plus efficace possible.

Il apparaît aujourd'hui que la contamination par certains perturbateurs endocriniens non persistants (Bisphénols, Phtalates et Parabènes) induit une résistance au traitement à des niveaux de concentration correspondant à la contamination humaine. Ces PENP sont par définition des substances éliminées quotidiennement par l'organisme humain. Les grandes sources sont bien identifiées et résident pour l'essentiel dans la sphère domestique. Elles peuvent donc en grande partie être éliminées relativement facilement.

L'objectif de cette revue de littérature n'est pas de trancher sur les débats scientifiques toujours nécessaires, notamment ceux portant sur les mécanismes d'action moléculaires, mais d'attirer l'attention sur l'intérêt d'une évaluation de l'imprégnation des patients avant traitement mesurant ainsi la contamination par les PENP. Un protocole pourra être mis en place visant à la diminuer en agissant sur les grandes causes d'exposition identifiées (Plastiques, Cosmétiques et Alimentation Ultra-transformée) .

La littérature publiée depuis près de 30 ans est suffisamment cohérente pour permettre de définir une politique de réduction de la contamination par les PENP avant traitement du cancer du sein. Une analyse similaire reste à conduire pour les autres cancers.

« La résistance à la chimiothérapie est un problème important pour le traitement des tumeurs solides les plus courantes ». (Koual et al , 2020)

« Le cancer du sein est l'une des tumeurs malignes les plus fréquemment diagnostiquées chez les femmes et entraîne un taux de mortalité élevé dans le monde entier. La chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie sont des approches thérapeutiques standard pour le cancer du sein ; cependant, plus de 3 % des patientes atteintes d'un cancer du sein subiront une récurrence tumorale au cours de la troisième année suivant la chimiothérapie. La probabilité de récurrence est plus élevée pour les cancers ER-négatifs (~6,5 % des patientes) que pour les cancers ER-positifs (2 % des patientes) . La récurrence est en partie due à la résistance aux médicaments de chimiothérapie, ce qui entraîne l'échec de celle-ci et la nécessité d'utiliser des traitements aux effets secondaires plus graves. » (Hsieh et al , 2022)

I. Introduction

La France est devenue en 2022 le premier pays au monde pour l'incidence du cancer du sein, tous âges confondus et également pour les moins de 50 ans (Bray et al, 2024). Cela rend encore plus nécessaire de s'attaquer à l'épidémie de cancer du sein sous tous ses aspects.

La stratégie de lutte contre le cancer du sein repose aujourd'hui essentiellement sur le dépistage. Par principe cette action ne porte que sur le repérage de la tumeur le plus tôt possible. Il ne prend donc pas en compte les facteurs étiologiques de cette tumeur.

Pourtant, il est admis généralement que les causes génétiques ne correspondent qu'à 10% des cancers. Cela signifie que l'environnement au sens le plus large du mot environnement est en cause et qu'il est donc possible de réduire l'incidence des cancers en agissant sur les causes environnementales identifiées.

Parmi ces causes, la pollution chimique reste encore largement sous-estimée. Une étude récente a identifié 920 substances (Kay et al, 2024). Les grandes sources identifiées sont les plastiques, les cosmétiques et l'alimentation ultra-transformée, sources qui se trouvent principalement dans l'univers domestique. L'impact est principalement un impact différé lorsqu'il s'agit d'une exposition pendant la grossesse de la mère qui induira un cancer du sein chez la fille devenue adulte comme cela a été démontré par les enquêtes épidémiologiques dans le cas du DDT, de la dioxine et du distilbène. Ce mécanisme transgénérationnel est aussi retrouvé par l'expérimentation animale. Il est plus immédiat dans 2 cas : le développement des métastases et l'efficacité du traitement.

Le présent mémoire est ciblé sur le 2^{ème} aspect, en sélectionnant le groupe des PENP (Bisphénols, Phtalates et Parabènes) en raison de leur très large utilisation entraînant une contamination générale de la population et de leur caractéristique principale, leur élimination quotidienne par l'organisme. Viser à leur élimination doit devenir une priorité de santé publique.

L'objectif du présent mémoire est d'attirer l'attention sur l'existence d'une littérature scientifique relativement abondante qui montre une efficacité de la chimiothérapie diminuée de façon significative par la contamination des malades par des PENP. Il est en conséquence hautement probable qu'une évaluation avant traitement suivie d'un protocole visant à diminuer cette contamination ne peut engendrer que des bénéfices.

Du point de vue méthodologique, le présent rapport reprend les conclusions des auteurs sans trancher sur les questions scientifiques en suspens.

II. Perturbateurs Endocriniens Non Persistants (PENP)

a. Bisphénols

La première revue sur le sujet publiée en 2019 avait retenu 9 publications depuis 2009 concernant le cancer du sein et 5 autres concernant le cancer colorectal et le cancer de la prostate. Ce dernier point ne sera pas développé ici mais il est néanmoins intéressant de le signaler en vue d’une publication ultérieure (Hafezi,2019).

Table 1. The association of BPA with resistance to therapy and disease outcome in cancer.

	Drug Resistance or other Effects	Mechanisms	Study Model	Evidence*	References
Breast Cancer	Tamoxifen (TAM); Rapamycin	Evasion of apoptosis <i>via</i> downregulation of p53, p21 and BAX; activation of mTOR pathway; increased ER α /ER β ratio	<i>in vitro</i>	direct	Dairkee <i>et al.</i> (2013) [17]
	Tamoxifen (TAM)	Activation of ERK/MAPK results in upregulation of ERR γ and its nuclear localization	<i>in vitro</i>	indirect	Hackler <i>et al.</i> (2014); Song <i>et al.</i> (2015) [18,19]
	Lapatinib (EGFR inhibitor)	Activation of EGFR/ERK1/2 pathway and increasing the level of anti-apoptotic proteins	<i>in vitro</i>	direct	Sauer <i>et al.</i> (2017) [20]
	Doxorubicin; Vinblastine	Increased expression of antiapoptotic proteins is a potential mechanism, independent of classical ERs	<i>in vitro</i>	direct	LaPensee <i>et al.</i> (2009) [21]
	Cisplatin	Increased expression of antiapoptotic protein BCL2, independent of classical ERs	<i>in vitro</i>	direct	LaPensee <i>et al.</i> (2009; 2010) [21,22]
	Poor prognosis	BPA up-regulates HOXB9; and HOXB9 is associated with poor disease-free survival and overall survival in breast cancer patients.	Clinical; <i>in vitro</i>	indirect	Deb <i>et al.</i> (2016); Seki <i>et al.</i> (2012) [23,24]
Colorectal Cancer	Doxorubicin	Overexpression of fascin; activation of PI3k/Akt pathway helping cancer cells to evade apoptosis through suppression of pro-apoptotic caspase 9 and caspase 3	<i>in vivo</i> ; <i>in vitro</i>	indirect	Qualtrough <i>et al.</i> (2009); Chan <i>et al.</i> (2010); Chen <i>et al.</i> (2015) [25-27]
Prostate Cancer	Androgen deprivation therapy (ADT)	BPA activates mutant AR (AR-T877A) which results in dimerization of mutant AR and its dissociation from heat shock protein; localization to the nucleus and upregulation of target genes (PSA) and possibly downregulation of ER β	<i>in vitro</i>	direct	Hess-Wilson (2009); Wetherill <i>et al.</i> (2005) [28,29]

Footnote: *direct evidence is obtained from direct induction of resistance by BPA in the used model while indirect evidence refers to the combined evidence of activation of a molecular pathway by BPA in one publication and that this pathway is associated with chemoresistance in another setting. Other evidence derived indirectly from cells or tissues of different lineages are discussed in the main text.

Ce tableau signale 6 mécanismes d’action traitant de la résistance à la chimiothérapie, mais aussi de l’évolution de la maladie (4 à effets directs et 2 à effets indirects). Ce sont des résultats obtenus principalement sur des essais *in vitro* mais un essai *in vivo* et une observation clinique où l’action du BPA « est associée à une diminution de la survie sans maladie et de la survie globale chez les femmes atteintes de cancer du sein ».

Les médicaments mis en cause sont : Tamoxifène, Rapamycine, Lapatinib, Doxorubicine, Vinblastine, Cisplatine.

Extrait :

« Le BPA est un EDC courant et il est détectable dans un large éventail de fluides corporels provenant de groupes vulnérables, tels que l'urine d'enfants et de nourrissons en bonne santé, le sérum de femmes enceintes, le liquide folliculaire et amniotique, le sérum fœtal, le sang du cordon ombilical, le tissu placentaire, le lait maternel et la salive de patients exposés à certains traitements dentaires.

« Cette étude aborde un aspect important des effets néfastes du BPA chez l'homme : son association avec le cancer, en particulier la résistance à la chimiothérapie et le mauvais pronostic chez les patients cancéreux. En raison de l'omniprésence du BPA et de la possibilité d'une exposition continue, notamment par le biais d'équipements et d'instruments hospitaliers, l'impact de cet effet pourrait être dramatique, car il aggrave le pronostic de patients cancéreux déjà atteints. Plus généralement, l'association entre le BPA et le cancer peut être l'un des risques environnementaux qui prédisposent les personnes à une incidence accrue et à des résultats médiocres des cancers les plus fréquents.Nous avons exploré les mécanismes moléculaires de cette action et montré que de faibles concentrations de BPA inférieures au « niveau de sécurité » approuvé par les autorités réglementaires peuvent perturber de nombreuses voies cellulaires et déclencher des mécanismes moléculaires qui entraînent une augmentation de la prolifération cellulaire et de la chimiorésistance. »

Conclusion : « Des découvertes récentes soutiennent un rôle causal du BPA à de faibles niveaux dans le développement des cancers et dans la détermination de leur réponse au traitement cytotoxique. Une connaissance et une prise en compte précises de ces questions seraient très bénéfiques pour la prévention et la gestion du cancer. »

Une des plus anciennes études citée dans cette revue apportait déjà un éclairage important sur l'impact du traitement par le BPA au niveau de concentration biologique de la population sur des cellules T47D à récepteurs oestrogènes positifs (ER-positifs) et MDA-MB-468 à récepteurs oestrogènes négatifs (ER-négatifs). (Lapensée et al 2009)

- Bisphenol A at low nanomolar doses confers chemoresistance in estrogen receptor-alpha-positive and -negative breast cancer cells (Lapensée,2009)

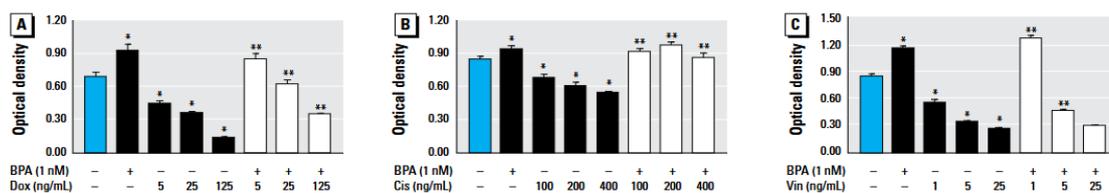


Figure 1. BPA protects T47D cells from several chemotherapeutic agents. Cells were treated with BPA for 24 hr, followed by increasing concentrations of doxorubicin (Dox; A), cisplatin (Cis; B), or vinblastine (Vin; C) for an additional 96 hr. Cytotoxicity was determined by the MTT assay. Values are mean ± SE of six replicates of a single experiment, repeated three times with similar results. **p* < 0.05 compared with control. ***p* < 0.05 compared with the corresponding drug dose.

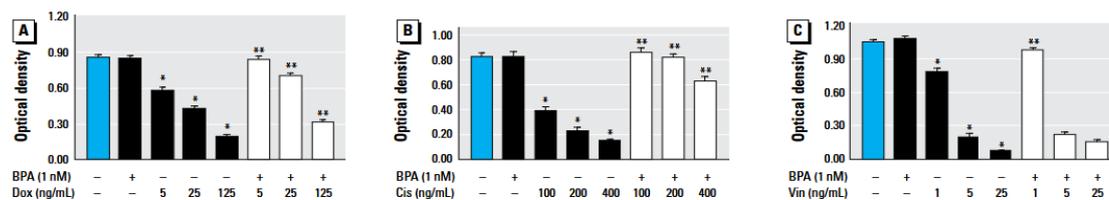


Figure 2. BPA antagonizes anticancer drugs in MDA-MB-468 cells. Cells were treated with BPA for 24 hr, followed by increasing concentrations of doxorubicin (Dox; A), cisplatin (Cis; B), or vinblastine (Vin; C) for an additional 96 hr. Cytotoxicity was determined by the MTT assay. Values are mean ± SE of six replicates of a single experiment, repeated three times with similar results. **p* < 0.05 compared with control. ***p* < 0.05 compared with the corresponding drug dose.

RÉSEAU ENVIRONNEMENT SANTE

MVAC 206 quai de Valmy 75010 PARIS Tél : 07 85 37 94 80

<http://www.reseau-environnement-sante.fr>

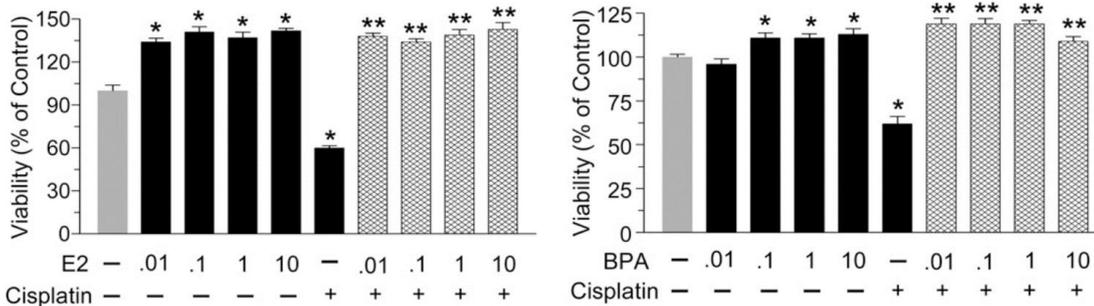


Figure 14. Graphiques représentant la viabilité des cellules en fonction de leur exposition au BPA ou à l'E2 puis traitées au cisplatine

Le BPA est équivalent à l'oestradiol dans sa capacité à diminuer l'action du cisplatine.

Il est intéressant de noter que les 3 médicaments de chimiothérapie testés ici induisent la mort cellulaire par des mécanismes différents

La quantité de BPA dans le sérum humain et le lait maternel est comprise entre 0,2 et 10 ng/mL, ce qui équivaut à une concentration comprise entre 0,69 et 34,67 nM. Or cette étude a montré que le BPA était capable d'antagoniser les médicaments anti-cancéreux à des doses aussi faibles que 0,01 nM, soit bien inférieures aux doses auxquelles la population est exposée.

Cette étude cite des études plus anciennes qui étaient déjà arrivées au même constat, la plus ancienne datant de 1997 (Huang et al).

2 autres revues publiées à la même période aboutissent à la même conclusion :

- **Environmental chemicals, breast cancer progression and drug resistance (Koual et al, 2020)**

Cette revue traite plus particulièrement de la progression du cancer et de la formation des métastases sous l'effet des perturbateurs endocriniens. Cet aspect évidemment également très important ne sera pas développé ici. Elle évoque également la chimiorésistance : «La chimiorésistance à différents médicaments tels que **l'oxaliplatine et le paclitaxel** a souvent été signalée dans plusieurs lignées cellulaires et modèles animaux. »

- **The impact of xenoestrogens on effectiveness of treatment for hormone-dependent breast cancer - current state of knowledge and perspectives for research (Boszkiewicz et al, 2020)**

« Le bisphénol A (BPA) est l'un des composés dont les interactions avec les médicaments utilisés dans le traitement du cancer du sein ont été les mieux testées. Il a été démontré que le bisphénol A pouvait réduire l'effet thérapeutique du métabolite actif **du tamoxifène et des cytostatiques utilisés dans le traitement du cancer du sein** ».

Autres études récentes

- **The modulatory role of low concentrations of bisphenol A on tamoxifen-induced proliferation and apoptosis in breast cancer cells (Huang et al, 2019)**

RÉSEAU ENVIRONNEMENT SANTE

MVAC 206 quai de Valmy 75010 PARIS Tél : 07 85 37 94 80

<http://www.reseau-environnement-sante.fr>

Extrait :

« Les modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques tels que le tamoxifène réduisent considérablement les risques de développer un cancer du sein à récepteurs œstrogéniques positifs (ER+). De faibles concentrations (de l'ordre du nanomolaire) de bisphénol A (BPA) ont des effets œstrogéniques et favorisent la prolifération des cellules cancéreuses du sein hormono-dépendantes. Nos résultats indiquent que de faibles concentrations de BPA diminuent la sensibilité du tamoxifène dans les cellules MCF-7 plutôt que dans les cellules MDA-MB-231.... Cette étude a permis d'étayer l'hypothèse selon laquelle l'exposition au BPA dans les milieux environnementaux peut potentiellement induire une résistance au traitement du cancer du sein par le tamoxifène. »

- **BPA et Obésité**

- **The effect of environmental Bisphenol A exposure on breast cancer associated with obesity (Engin AB and Engin A, 2021)**

« Le bisphénol A (BPA) est un perturbateur endocrinien largement utilisé. Son exposition environnementale est un facteur causal du vieillissement cellulaire par la diminution de l'activité de la télomérase, ce qui entraîne un raccourcissement de la longueur des télomères. Des études épidémiologiques confirment des associations positives entre l'exposition au BPA et l'incidence de l'obésité et du diabète de type 2 (DT2). L'augmentation des niveaux de BPA dans l'urine chez les femmes obèses est significativement corrélée à la réduction de la longueur relative des télomères et au diabète de type 2. Le BPA est un perturbateur endocrinien d'une efficacité critique qui conduit à un pronostic diminué via l'axe obésité-inflammation-aromatase dans le cancer du sein. L'exposition au BPA dans l'environnement contribue à la progression des cancers du sein œstrogéno-dépendants et triple négatifs. Le BPA est un régulateur positif de la transcriptase inverse de la télomérase humaine (hTERT) et il augmente l'expression de l'ARNm hTERT dans les cellules du cancer du sein. **L'exposition au BPA peut entraîner une résistance au tamoxifène. Parmi les patientes traitées par chimiothérapie, celles qui présentent une activité télomérase élevée persistante due au BPA ont un risque de décès plus élevé.** »

b. Bisphénols et Phtalates

- **Diethylhexyl Phthalate and Bisphenol A Promote Vincristine and Tamoxifen Resistance *in Vitro* (Uyar et al , 2022)**

Extrait :

« Les composés environnementaux actifs sur les œstrogènes sont des déterminants importants des cancers du sein à récepteurs d'œstrogènes (RE) positifs, et de plus en plus d'éléments indiquent qu'ils contribuent à la résistance à la chimiothérapie. ...Il a été constaté que la préincubation du BPA et du DEHP à leurs concentrations prolifératives pendant 4 heures diminuait la cytotoxicité de la vincristine. ... Cette étude fournit des preuves toxicologiques *in vitro* de **la résistance à la vincristine** et de sa relation avec les polluants environnementaux à activité œstrogénique dans les cellules cancéreuses du sein ER+. »

RÉSEAU ENVIRONNEMENT SANTE

MVAC 206 quai de Valmy 75010 PARIS Tél : 07 85 37 94 80

<http://www.reseau-environnement-sante.fr>

- **Co-exposure to BPA and DEHP enhances susceptibility of mammary tumors via up-regulating Esr1/HDAC6 pathway in female rats (Zhang, 2021)**

« Bien que plusieurs études aient suggéré que l'exposition au BPA ou au DEHP seul semble avoir des effets néfastes sur le développement du sein, aucune étude à ce jour n'a démontré l'effet toxique exact de l'exposition combinée au DEHP et au BPA sur la tumorigénèse du sein. Dans la présente étude, nous avons réalisé une expérience in vivo sur 160 rats femelles Sprague-Dawley (SD), dans laquelle 80 rats ont été répartis au hasard en 4 groupes, dont le groupe témoin soumis à un régime alimentaire normal, au DEHP (150 mg/kg de poids corporel/jour), au BPA (20 mg/kg de poids corporel/jour), et au DEHP (150 mg/kg de poids corporel/jour) combiné au BPA (20 mg/kg de poids corporel/jour), par gavage pendant 30 semaines. ...Nos données ont démontré que le BPA seul ou en combinaison avec le DEHP peut induire une hyperplasie des glandes mammaires, y compris la prolifération des cellules épithéliales canalaire et une augmentation du nombre de lobules et d'acinus après une exposition de 30 semaines. Notamment, la co-exposition au DEHP et au BPA a augmenté l'incidence et réduit la latence des tumeurs mammaires, ce qui semble augmenter la susceptibilité des tumeurs induites par les carcinogènes. ...Notre étude suggère que le BPA combiné au DEHP facilite l'apparition de tumeurs mammaires, ce qui contribue à faire progresser notre compréhension des effets complexes de l'exposition à des composés chimiques perturbateurs du système endocrinien. »

La limite de cette étude est l'utilisation de doses supérieures aux expositions humaines. Elle suggère un effet de coexposition possible aussi à plus faible dose.

c. Phtalates

- **DEHP (Di-Ethyl-Hexyl-Phtalate)**
 - **The Long-Term DEHP Exposure Confers Multidrug Resistance of Triple-Negative Breast Cancer Cells through ABC Transporters and Intracellular ROS (Jadhao,2022)**

« Des cellules de cancer du sein MCF7 et MDA-MB-231 ont été exposées à des concentrations physiologiques de DEHP pendant plus de trois mois. L'exposition prolongée au DEHP a atténué de façon permanente l'effet anti-prolifératif de la **doxorubicine** avec une activité indépendante des récepteurs d'œstrogènes, même après l'arrêt de l'utilisation du DEHP. »

- **DEHP mediates drug resistance by directly targeting AhR in human breast cancer (Hsieh et al, 2022)**

L'article développe principalement le lien entre développement des métastases et exposition au DEHP, avec une évaluation de l'effet sur les médicaments de chimiothérapie : « Nous avons constaté que le DEHP inhibait les effets du **paclitaxel et de la doxorubicine** sur les lignées cellulaires du cancer du sein MCF-7 et MDA-MB-231, ainsi que sur les modèles d'initiation tumorale du poisson zèbre et de la souris » .

RÉSEAU ENVIRONNEMENT SANTE

MVAC 206 quai de Valmy 75010 PARIS Tél : 07 85 37 94 80

<http://www.reseau-environnement-sante.fr>

- **BBP Benzyl-Butyl-Phtalate**

- **Benzyl butyl phthalate increases the chemoresistance to doxorubicin/cyclophosphamide by increasing breast cancer-associated dendritic cell-derived CXCL1/GRO α and S100A8/A9 (Hsu et al, 2015)**

« Il a été démontré que les phtalates ont un impact négatif sur la santé humaine, en particulier en termes de développement du cancer. Dans la présente étude, nous avons montré pour la première fois que le phtalate de benzyle et de butyle (BBP) potentialise l'effet des cellules dendritiques associées aux tumeurs (TADC) sur la chimiorésistance du cancer du sein. Une analyse spécifique par knockdown a révélé que S100A9 est le principal facteur responsable de la chimiorésistance à la **doxorubicine/cyclophosphamide** induite par les TADC stimulées par le BBP dans le cancer du sein. L'exposition au BBP a également augmenté la sécrétion de S100A8/A9 par les cellules suppressives myéloïdes dérivées de la tumeur (MDSC), **exacerbant ainsi la résistance du cancer du sein à la doxorubicine et au cyclophosphamide**. En outre, le BBP a également stimulé la production de CXCL1/GRO α par les TADC, ce qui **a augmenté l'angiogenèse du cancer du sein** dans un modèle de souris. Ces résultats apportent pour la première fois la preuve que **le BBP influence l'efficacité de la chimiothérapie** en remodelant le microenvironnement tumoral du cancer du sein. »

2898

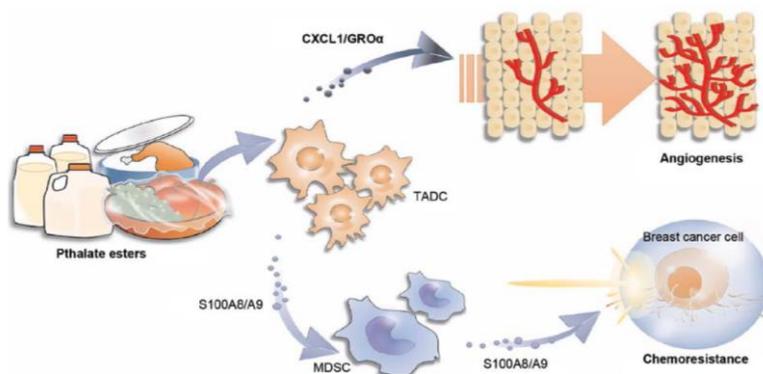
HSU *et al.*: EFFECT OF PHTHALATES ON CHEMORESISTANCE IN BREAST CANCER

Figure 7. Proposed scheme illustrating that benzyl butyl phthalate (BBP) induces a change in the chemosensitivity of breast cancer to doxorubicin/cyclophosphamide by altering the cancer microenvironment.

d. Phtalates et Parabenes

- **Butylparabène et Di-n-butyl-Phtalate**

- **Inhibitory effect of silver nanoparticles on proliferation of estrogen-dependent MCF-7/BUS human breast cancer cells induced by butyl paraben or di-n-butyl phthalate (Roszak et al 2017)**

« Les cellules ont été exposées en l'absence d'œstrogènes à des AgNPs (Nanoparticules d'Argent) seules ou en combinaison avec du chlorure d'aluminium (AlCl₃), du parabène de butyle (BPB) et du phtalate de di-n-butyle (DBPh). Les résultats ont révélé que les AgNPs aux concentrations non cytotoxiques (jusqu'à 2 μ g/mL) et AlCl₃ (jusqu'à 500 μ M) n'ont pas induit la prolifération des cellules MCF-7/BUS alors que le BPB et le DBPh ont montré une forte activité œstrogénique avec l'effet le plus élevé à 16 μ M et 35 μ M, respectivement....Les AgNPs

RÉSEAU ENVIRONNEMENT SANTE

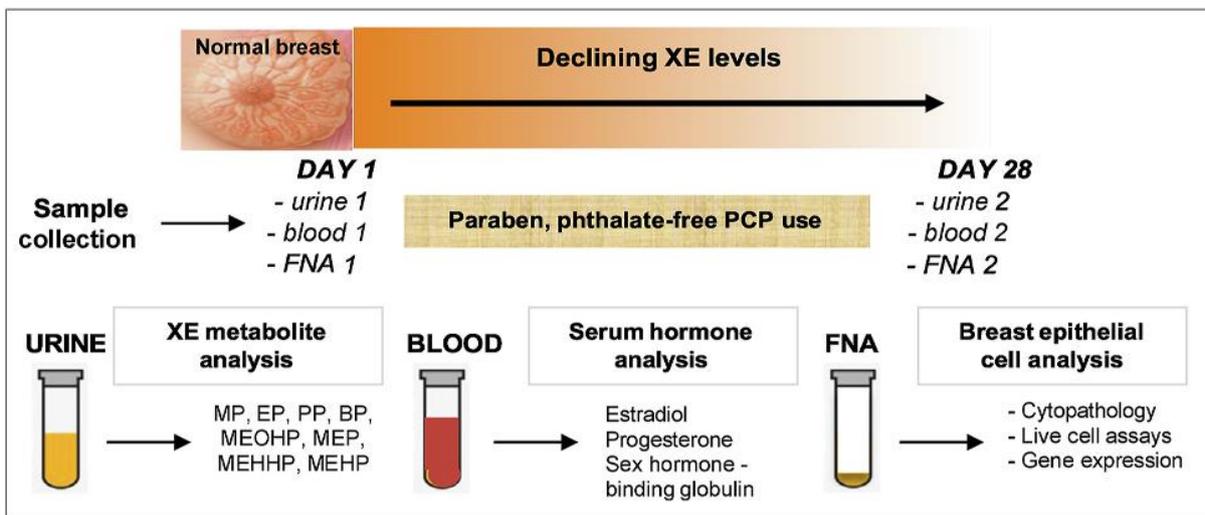
MVAC 206 quai de Valmy 75010 PARIS Tél : 07 85 37 94 80

<http://www.reseau-environnement-sante.fr>

ont inhibé la prolifération des cellules induite par le DBPh, le BPB ou même avec le 17β-estradiol (E2) pendant une incubation de 6 jours en l'absence d'œstrogènes....Nos résultats indiquent que les AgNPs peuvent inhiber la croissance des cellules cancéreuses du sein stimulées par l'E2 ou les produits chimiques oestrogéniques, c'est-à-dire le BPB et le DBPh ».

• **Phtalates et Parabènes**

- **Reduction of daily-use parabens and phthalates reverses accumulation of cancer-associated phenotypes within disease-free breast tissue of study subjects (Dairkee et al 2023)**



Cette étude est particulièrement intéressante car elle a procédé de façon inverse de la démarche habituelle. Elle a regardé l'effet positif de l'exposition aux produits de soins personnel sans parabènes et sans phtalates, sur les gènes impliqués dans le cancer du sein.

« La signalisation fonctionnelle médiée par les œstrogènes est normalisée dans les cellules mammaires post-REDUXE des participantes.

La surstimulation œstrogénique est cancérigène pour le sein humain. Les produits de soins personnels (PSP) contiennent généralement des xœnoestrogènes (XE), tels que les parabènes et les phtalates. Nous avons identifié ici les effets néfastes d'une exposition persistante à ces PSP directement dans le tissu mammaire humain sensible aux œstrogènes, chez des sujets soumis à un régime d'utilisation réduite des XE (REDUXE).

RÉSEAU ENVIRONNEMENT SANTE

MVAC 206 quai de Valmy 75010 PARIS Tél : 07 85 37 94 80

<http://www.reseau-environnement-sante.fr>

Des biopsies par aspiration à l'aiguille fine du sein ont été effectuées avant et après l'intervention sur des volontaires sains qui ont cessé d'utiliser des PSP contenant des parabènes et des phtalates sur une période de 28 jours. Sur la base des données d'expression génique à haute dimension des paires d'ANF appariées des sujets de l'étude, nous démontrons une inversion frappante des phénotypes associés au cancer, y compris la voie PI3K-AKT/mTOR, l'autophagie et les réseaux de signalisation apoptotique dans les cellules mammaires des sujets conformes au programme REDUXE. Ces phénotypes, ainsi que d'autres phénotypes modifiés, ont été détectés en même temps qu'une réduction significative des parabènes et des métabolites de phtalates dans l'urine ».

e. PARABENES

Deux études récentes appellent à reconsidérer les parabènes en tant que substances impliquées dans le développement des métastases du cancer du sein, ce qui conforte les résultats obtenus dans l'étude précédente ayant étudié l'impact combiné phtalate et parabène, en raison du lien entre la capacité d'une substance à favoriser le développement des tumeurs et sa capacité à bloquer l'action des médicaments de chimiothérapie.

- **Chronic Exposure to Low Levels of Parabens Increases Mammary Cancer Growth and Metastasis in Mice (Tong et al 2023)**

« Le méthylparabène (MP) et le propylparabène (PP) sont couramment utilisés comme conservateurs dans les aliments, les cosmétiques et les médicaments. Ces parabènes sont détectés chez la majorité des femmes et des enfants américains, se lient aux récepteurs des œstrogènes (ER) et les activent, et stimulent la croissance et l'invasion des cellules tumorales mammaires in vitro. Des souris femelles B6.FVB-Tg (MMTV-PyVT)634Mul/LeIJ hémizygotés (n = 20/traitement) ont été exposées au MP ou au PP à des niveaux conformes à la « dose journalière acceptable pour l'homme » de la Food and Drug Administration américaine...**Nos données suggèrent que les parabènes provoquent des métastases importantes du cancer mammaire chez la souris** en fonction de l'augmentation de la longueur de leur chaîne alkyle et soulignent le rôle émergent de l'activité aberrante des spliceosomes dans les métastases du cancer du sein. »

- **Minireview: Parabens Exposure and Breast Cancer (Hager et al 2022)**

« Il est de plus en plus reconnu que l'exposition environnementale à des produits chimiques, tels que les perturbateurs endocriniens, contribue au développement du cancer du sein. Les parabènes sont un groupe de perturbateurs endocriniens que l'on trouve couramment dans les produits de soins personnels, les aliments et les produits pharmaceutiques. L'exposition systémique aux parabènes a été confirmée par la détection omniprésente de parabènes dans des échantillons de sang et d'urine humains. Bien que les preuves provenant d'études in vivo et épidémiologiques établissant un lien entre l'exposition aux parabènes et le cancer du sein soient limitées, les données actuelles suggèrent que **les parabènes peuvent interférer négativement avec certaines cibles endocrines et intracrines pertinentes pour la cancérogenèse du sein**. Jusqu'à présent, la plupart des études se sont concentrées sur les effets d'un seul parabène et sur les effets modulateurs directs sur les récepteurs d'œstrogènes ou les récepteurs d'androgènes in vitro. Des études récentes ont révélé que les parabènes peuvent moduler les enzymes locales de conversion des œstrogènes, la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase 1 et 2, et augmenter les niveaux locaux d'œstrogènes. En outre, les parabènes peuvent interagir avec la voie du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) et travailler avec la signalisation ER pour augmenter l'expression pro-oncogène de c-Myc dans les cellules de cancer du sein ER+/HER2+. De futures études portant sur les mélanges de parabènes et leur interaction avec d'autres PE ou voies de signalisation sur le cancer du sein sont justifiées. »

RÉSEAU ENVIRONNEMENT SANTE

MVAC 206 quai de Valmy 75010 PARIS Tél : 07 85 37 94 80

<http://www.reseau-environnement-sante.fr>

III. Conclusion

Les données scientifiques sont aujourd'hui suffisamment solides pour montrer le bénéfice rapide à attendre de la réduction de l'exposition aux PENP que sont les bisphénols, les phtalates et les parabènes sur l'efficacité de la chimiothérapie du cancer du sein.

D'autres bénéfices en termes de cancers sont par ailleurs à attendre, s'agissant des cancers constitués et du développement des métastases, d'une réduction de l'exposition à ces PENP, plus particulièrement pendant la grossesse et la période prépubertaire.

Les bénéfices sont aussi à attendre en termes de santé au-delà même du cancer, dans la mesure où ces PENP contribuent largement aux 30 maladies et troubles de santé liés aux PE (dont le cancer du sein), identifiés avec un niveau de preuve suffisant ou plausible selon le rapport PEPS-PE de Santé Publique France (SPF, 2023).

Le rapport de l'OMS de 2012 définissait les Perturbateurs Endocriniens comme « une menace mondiale à laquelle il faut apporter une solution » (Bergman et al 2012).

Le récent rapport des Inspections générales Santé et Développement Durable publié en juillet 2024 préconise un objectif « Zéro exposition aux Perturbateurs Endocriniens d'ici 15 ans » (IGAS et IGEDD, 2024).

Références

Bergman, A., Heindel, J.J., Jobling, S., Kidd, K.A., Zoeller, R.T., State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012 Summary for Decision-Makers. World Health Organization, 2012. United Nations Environment Programme (WHO-UNEP)

Boszkievicz K, Sawicka E, Piwowar A. The impact of xenoestrogens on effectiveness of treatment for hormone-dependent breast cancer - current state of knowledge and perspectives for research. *Ann Agric Environ Med*. 2020 Dec 22;27(4):526-534. doi: 10.26444/aaem/124165. Epub 2020 Jul 3. PMID: 33356056.

Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751.

Dairkee SH, Moore DH, Luciani MG, Anderle N, Gerona R, Ky K, Torres SM, Marshall PV, Goodson Iii WH. Reduction of daily-use parabens and phthalates reverses accumulation of cancer-associated phenotypes within disease-free breast tissue of study subjects. *Chemosphere*. 2023 May;322:138014. doi: 10.1016/j.chemosphere.2023.138014. Epub 2023 Feb 4. PMID: 36746253.

Engin AB, Engin A. The effect of environmental Bisphenol A exposure on breast cancer associated with obesity. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2021 Jan;81:103544. doi: 10.1016/j.etap.2020.103544. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33161112.

Guéguen L. et Cantor C. Les perturbateurs endocriniens et leur impact sur certaines thérapeutiques. Mémoire 4^{ème} année de pharmacie, Faculté de Pharmacie de Nancy.

Hafezi SA, Abdel-Rahman WM. The Endocrine Disruptor Bisphenol A (BPA) Exerts a Wide Range of Effects in Carcinogenesis and Response to Therapy. *Curr Mol Pharmacol*. 2019;12(3):230-238. doi: 10.2174/1874467212666190306164507. PMID: 30848227; PMCID: PMC6864600.

Hager E, Chen J, Zhao L. Minireview: Parabens Exposure and Breast Cancer. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Feb 8;19(3):1873. doi: 10.3390/ijerph19031873. PMID: 35162895; PMCID: PMC8834979.

Hsieh TH, Hsu CY, Yang PJ, Chiu CC, Liang SS, Ou-Yang F, Kan JY, Hou MF, Wang TN, Tsai EM. DEHP mediates drug resistance by directly targeting AhR in human breast cancer. *Biomed Pharmacother*. 2022 Jan;145:112400. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112400. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34801851.

Hsu YL, Hung JY, Tsai EM, Wu CY, Ho YW, Jian SF, Yen MC, Chang WA, Hou MF, Kuo PL. Benzyl butyl phthalate increases the chemoresistance to doxorubicin/cyclophosphamide by increasing breast cancer-associated dendritic cell-derived CXCL1/GRO α and S100A8/A9. *Oncol Rep*. 2015 Dec;34(6):2889-900. doi: 10.3892/or.2015.4307. Epub 2015 Sep 23. PMID: 26397389.

Huang Y, Ray S, Reed JC, Ibrado AM, Tang C, Nawabi A, et al. 1997. Estrogen increases intracellular p26Bcl-2 to

RÉSEAU ENVIRONNEMENT SANTE

MVAC 206 quai de Valmy 75010 PARIS Tél : 07 85 37 94 80

<http://www.reseau-environnement-sante.fr>

p21Bax ratios and inhibits taxol-induced apoptosis of human breast cancer MCF-7 cells. *Breast Cancer Res Treat* 42:73–81

Huang B, Luo N, Wu X, Xu Z, Wang X, Pan X. The modulatory role of low concentrations of bisphenol A on tamoxifen-induced proliferation and apoptosis in breast cancer cells. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019 Jan;26(3):2353-2362. doi: 10.1007/s11356-018-3780-6. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30467747.

IGAS-IGEDD. Évaluation de la deuxième stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens : Pour une future stratégie « zéro exposition aux perturbateurs endocriniens. <https://igas.gouv.fr/evaluation-de-la-deuxieme-strategie-nationale-sur-les-perturbateurs-endocriniens-0>

Jadhao M, Tsai EM, Yang HC, Chen YF, Liang SS, Wang TN, Teng YN, Huang HW, Wang LF, Chiu CC. The Long-Term DEHP Exposure Confers Multidrug Resistance of Triple-Negative Breast Cancer Cells through ABC Transporters and Intracellular ROS. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Jun 11;10(6):949. doi: 10.3390/antiox10060949. PMID: 34208283; PMCID: PMC8230873.

Kay JE, Brody JG, Schwarzman M, Rudel RA. Application of the Key Characteristics Framework to Identify Potential Breast Carcinogens Using Publicly Available *in Vivo*, *in Vitro*, and *in Silico* Data. *Environ Health Perspect*. 2024 Jan;132(1):17002. doi: 10.1289/EHP13233. Epub 2024 Jan 10. PMID: 38197648; PMCID: PMC10777819.

Koual M, Tomkiewicz C, Cano-Sancho G, Antignac JP, Bats AS, Coumoul X. Environmental chemicals, breast cancer progression and drug resistance. *Environ Health*. 2020 Nov 17;19(1):117. doi: 10.1186/s12940-020-00670-2. PMID: 33203443; PMCID: PMC7672852.

Lapensee EW, Tuttle TR, Fox SR, Ben-Jonathan N. Bisphenol A at low nanomolar doses confers chemoresistance in estrogen receptor-alpha-positive and -negative breast cancer cells. *Environ Health Perspect*. 2009 Feb;117(2):175-80. doi: 10.1289/ehp.11788. Epub 2008 Oct 8. PMID: 19270784; PMCID: PMC2649216.

Rozzak J, Smok-Pieniżek A, Domeradzka-Gajda K, Grobelny J, Tomaszewska E, Ranoszek-Soliwoda K, Celichowski G, Stępnik M. Inhibitory effect of silver nanoparticles on proliferation of estrogen-dependent MCF-7/BUS human breast cancer cells induced by butyl paraben or di-n-butyl phthalate. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2017 Dec 15;337:12-21. doi: 10.1016/j.taap.2017.10.014. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29074358.

Santé Publique France : Étude PEPS'PE : priorisation des effets sanitaires à surveiller dans le cadre du programme de surveillance en lien avec les perturbateurs endocriniens. Résultats Décembre 2023.

Tong JH, Elmore S, Huang SS, Tachachartvanich P, Manz K, Pennell K, Wilson MD, Borowsky A, La Merrill MA. Chronic Exposure to Low Levels of Parabens Increases Mammary Cancer Growth and Metastasis in Mice. *Endocrinology*. 2023 Jan 9;164(3):bqad007. doi: 10.1210/endocr/bqad007. PMID: 36683225; PMCID: PMC10205179.

Uyar R, Yurdakok-Dikmen B, Turgut Y, Filazi A. Diethylhexyl Phthalate and Bisphenol A Promote Vincristine and Tamoxifen Resistance *in Vitro*. *Chem Res Toxicol*. 2022 Mar 21;35(3):538-546. doi: 10.1021/acs.chemrestox.2c00002. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35263089.

Zhang X, Cheng C, Zhang G, Xiao M, Li L, Wu S, Lu X. Co-exposure to BPA and DEHP enhances susceptibility of mammary tumors via up-regulating Esr1/HDAC6 pathway in female rats. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021 Sep 15;221:112453. doi: 10.1016/j.ecoenv.2021.112453. Epub 2021 Jun 26. PMID: 34186418.

RÉSEAU ENVIRONNEMENT SANTE

MVAC 206 quai de Valmy 75010 PARIS Tél : 07 85 37 94 80

<http://www.reseau-environnement-sante.fr>