

« De la perturbation hormonale jusqu'à la métastase : comment les phtalates contribuent au développement du cancer du sein »

« La publication de Destiny Tiburcio et de ses collègues de la Faculté de Médecine de Miami est très importante. Ce n'est pas seulement une étude expérimentale ou épidémiologique, c'est une revue de la littérature la plus récente (92 articles).

Elle conclue sur le fait que les phtalates agissent non seulement sur la formation des tumeurs mais aussi sur leur développement, favorisent les métastases et s'opposent même aux traitements.

Santé Publique France a montré que la contamination de la population par les phtalates est totale, mais à des degrés divers, les enfants et adolescents étant plus contaminés que les adultes, les femmes plus que les hommes. Les sources sont bien identifiées, ce sont les plastiques, les cosmétiques et l'alimentation ultra-transformée.

Cette publication est à mettre en regard de la situation particulièrement préoccupante de la France en matière de cancer du sein: 1er pays au monde non seulement tous âges confondus mais aussi chez les femmes de moins de 50 ans.

Face à un tel constat, il est important d'agir pour diminuer cette contamination. C'est possible puisque ces phtalates sont des Perturbateurs Endocriniens Non Persistants (PENP), ce qui veut dire que l'organisme humain est capable de les éliminer chaque jour. D'autres PENP, comme les bisphénols et les parabènes sont aussi impliqués dans le cancer du sein.

Cela apporte un soutien de poids à la proposition des Inspections générales (IGAS et IGEDD) en conclusion de leur rapport d'évaluation de la Stratégie Nationale Perturbateurs Endocriniens : "Zéro exposition aux PE" d'ici 15 ans avec des objectifs quantifiables à 5 ans. Ceci vise clairement les PENP.

On voit bien l'intérêt pour faire reculer les cancers du sein, mais plus largement les autres maladies et troubles de santé identifiés comme étant liés à ces phtalates comme les Troubles du neurodéveloppement et l'asthme chez l'enfant, les autres cancers (prostate, testicule, utérus, ovaires) mais aussi issues défavorables de la grossesse, endométriose, obésité et diabète.

Le RES a développé des campagnes de sensibilisation en lycée et en population générale, les OZP (Opérations Zéro Phtalates), qui montrent qu'il est possible de diminuer cette contamination rapidement.

La CNAM a intégré ces OZP dans sa Convention d'Objectifs et de Gestion et soutient ces actions.

Il n'y a plus de temps à perdre . Le temps aujourd'hui est à l'action ! »

André Cicolella

“Endocrine disruption to metastasis: How phthalates promote breast carcinogenesis”.

Destiny Tiburcio , Makenna Parsell , Hannah Shapiro , Sarah Adolphe , Oandy Naranjo , Sophia George , Michal Toborek

Abstract :

Le cancer du sein est l'une des principales causes de décès chez les femmes dans le monde. Les données suggèrent que les facteurs héréditaires ne représentent que 5 à 10 % des cas de cancer du sein, ce qui suscite une inquiétude croissante quant à la cancérogénicité liée aux facteurs environnementaux et au mode de vie. Parmi ceux-ci, les phtalates, des perturbateurs endocriniens omniprésents dans les plastiques, les cosmétiques et les emballages alimentaires, suscitent une inquiétude croissante. L'exposition humaine aux phtalates se fait par ingestion, inhalation, contact cutané et pendant des périodes critiques telles que le développement intra-utérin. En tant qu'organe sensible au système endocrinien, le sein est particulièrement vulnérable aux perturbations causées par ces composés. Cette étude met en évidence de nouvelles preuves établissant un lien entre l'exposition aux phtalates et l'apparition, la progression et la métastase du cancer du sein. Cet aperçu complet des mécanismes de promotion de la carcinogenèse par les phtalates, impliquant la signalisation des récepteurs d'œstrogènes, l'activation des voies oncogéniques, la promotion de la souche cancéreuse et l'induction de la résistance aux traitements, fournira des informations cruciales sur les mécanismes induits par les phtalates dans le cancer du sein, qui pourront orienter les futures recherches, les stratégies de santé publique et les efforts réglementaires visant à atténuer les risques environnementaux de cancer.

Résumé exhaustif

Cet article de synthèse examine en profondeur le rôle des **phtalates**, des perturbateurs endocriniens omniprésents dans les plastiques et produits de consommation, dans les différentes étapes du **cancer du sein** : initiation, progression et métastase.

1. Contexte général

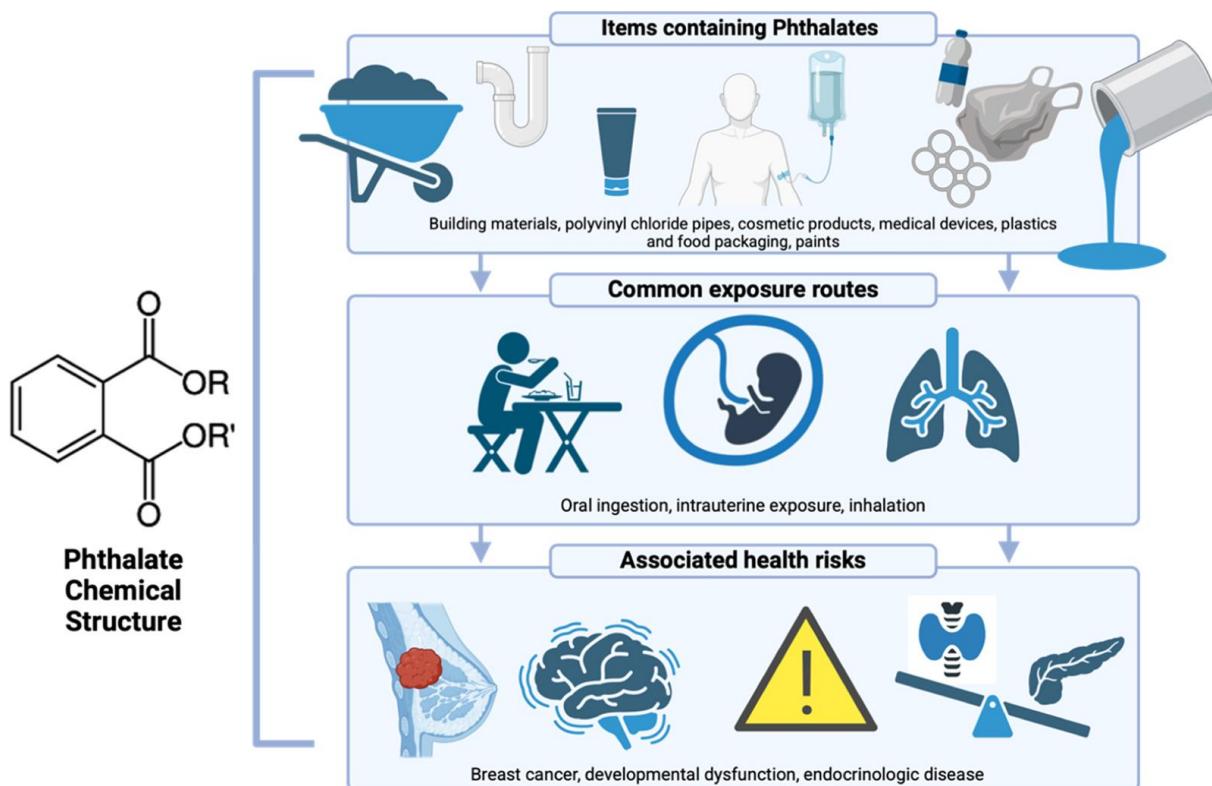
Le cancer du sein est l'un des cancers les plus meurtriers chez les femmes.

Seuls **5 à 10 %** des cas s'expliquent par des facteurs héréditaires, ce qui met en lumière le rôle majeur des **expositions environnementales**.

Les phtalates — retrouvés dans les cosmétiques, aliments, jouets, PVC, peintures — constituent une source d'exposition constante par **ingestion, inhalation, contact cutané** et même **in utero**.

2. Propriétés des phtalates

- Utilisés comme **plastifiants**, ils ne sont pas chimiquement liés au plastique et migrent facilement dans l'environnement.
- Ils sont rapidement métabolisés mais **omniprésents**, détectés chez **75 à 90 %** de la population.
- Les femmes sont plus exposées à cause des **cosmétiques**.
- L'exposition prénatale est associée à des risques (naissance prématurée, faible poids).



3. Induction de la carcinogenèse

Même si les études épidémiologiques sont parfois contradictoires, de nombreuses preuves expérimentales montrent que les phtalates activent des voies favorisant la transformation cancéreuse.

Mécanismes clés :

1. Activation de voies oncogéniques, notamment :

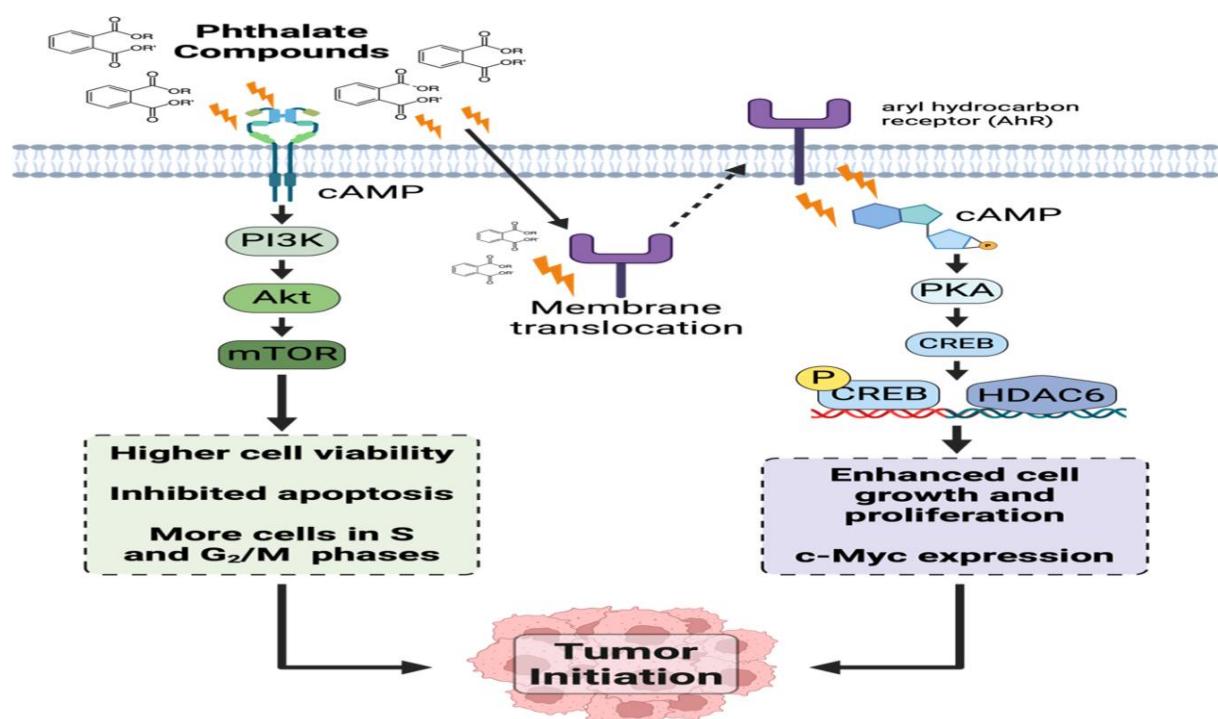
- **PI3K/AKT/mTOR**, favorisant :
 - prolifération cellulaire
 - progression du cycle cellulaire
 - inhibition de la mort cellulaire programmée

2. Activation de AhR → cascade cAMP/PKA/CREB, induisant :

- expression de **HDAC6**
- suractivation de **c-Myc**, un oncogène majeur
- augmentation de l'invasivité et de la mobilité des cellules cancéreuses

3. Effets épigénétiques :

- déméthylation du promoteur du gène ESR1 (récepteur aux œstrogènes), favorisant sa réexpression anormale.



4. Progression tumorale

Phthalates and Cancer Progression		
Phthalate	Observed Effect	Biological Mechanism
butyl benzyl phthalate di(2-ethylhexyl) phthalate dibutyl phthalate	Estrogenic Activity 	↑ proliferation via PI3K/AKT ↓ apoptotic signaling Demethylation of ESR1
di(2-ethylhexyl) phthalate	Drug Resistance Mediation 	Ahr targeting involved in drug inactivation and efflux, and drug target alterations via cytochrome P450 enzyme activation ↑ Intracellular Bcl-2:Bax ratio
mono-n-butyl phthalate mono(2-ethylhexyl) phthalate di(2-ethylhexyl) phthalate dibutyl phthalate	Metabolic Dysfunction 	Oxidative stress, ↑ ROS causing DNA damage and lipid peroxidation Warburg effect?
butyl benzyl phthalate di(2-ethylhexyl) phthalate dibutyl phthalate	Enhanced Stemness 	Upregulation of sonic hedgehog pathways and ΔNp63a ↑ tumorsphere formation capability and cancer stem-cell markers

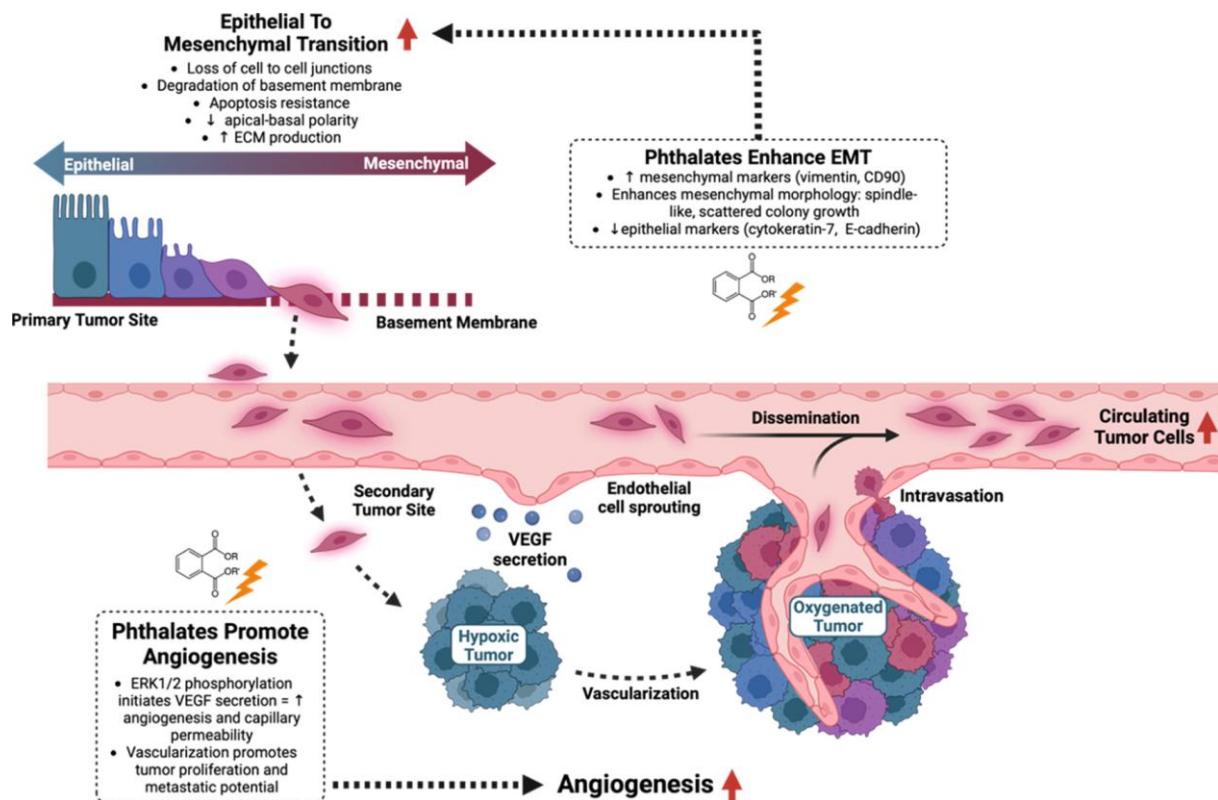
Les phtalates agissent également sur la progression du cancer, notamment dans les tumeurs hormono-sensibles.

Effets principaux :

- **Xénoestrogènes** : certains phtalates imitent l'œstradiol et activent les récepteurs ER α , amplifiant :
 - prolifération
 - survie cellulaire
 - expression de gènes oncogéniques (MYC, BCL2, CCND1...)
- **Chimiorésistance** :
 - diminution de l'efficacité de la doxorubicine et du paclitaxel

- induction des enzymes du cytochrome P450 (CYP2D6, CYP3A4...), augmentant la dégradation des chimiothérapies
- inhibition de l'apoptose (mort cellulaire programmée) induite par le tamoxifène
- **Dérèglements métaboliques :**
 - liens entre niveaux urinaires de métabolites de phtalates, surpoids et dysfonction métabolique
 - favorisation du métabolisme tumoral de type **Warburg** (glycolyse accrue)
- **Promotion des cellules souches cancéreuses (BCSC) :**
 - augmentation des marqueurs CD133, CD44, ALDH1A1, OCT-4, Nanog
 - activation du **pathway Sonic Hedgehog (Shh)**
 - implication de l'isoforme **ΔNp63α**, permettant auto-renouvellement et résistance thérapeutique

5. Métastases



Les phtalates renforcent plusieurs étapes clés de la métastase.

Mécanismes :

1. Induction de l'EMT (transition épithélio-mésenchymateuse) :

- diminution de E-cadherine, cytokératine 7
- augmentation de vimentine, CD90
- acquisition d'un phénotype migratoire

2. Stimulation de l'angiogenèse :

- augmentation dose-dépendante de **VEGF**
- activation ERK/AhR -> prolifération endothéliale
- augmentation de la vascularisation tumorale dans des modèles murins
- favorise l'infiltration des cellules tumorales

Ces effets conduisent à une plus forte capacité du cancer à **coloniser des organes distants** (foie, poumons, os, cerveau).

6. Limites des études actuelles

- Beaucoup d'expérimentations utilisent des doses **non physiologiques**.
- Les mesures urinaires de métabolites captent seulement l'exposition à **court terme**.
- Impact des **cocktails de perturbateurs** sous-estimé (phtalates + BPA + parabènes).
- Manque d'études intégrant la **diversité des sous-types de cancers du sein**.

Le papier recommande :

- des modèles plus réalistes (organoïdes, microfluidique, tumoroïdes),
- l'étude de biomarqueurs d'exposition et d'effet,
- une évaluation des effets combinés des EDCs.

7. Possibilités de mitigation

Des substances naturelles sont étudiées pour contrer les effets des phtalates :

- **Mélatonine**
- **Polyphénols du thé vert**
- **Ginseng rouge coréen**

Elles réduiraient le stress oxydatif, l'inflammation, et certains effets sur la croissance tumorale.

Conclusion

Les phtalates jouent un rôle significatif dans :

- **l'initiation** du cancer du sein
- **sa progression** (xénoestrogénie ou action œstrogénique anormale causée par des produits chimiques externes, métabolisme, cellules souches, résistance aux traitements)
- **la métastase** (EMT, angiogenèse)

Bien que des zones d'incertitude persistent, l'ensemble des données converge vers un potentiel **carcinogène important**, justifiant des politiques de santé publique plus strictes et la réduction de l'exposition aux phtalates.

Résumé synthétique

L'article met en évidence que les **phtalates**, des perturbateurs endocriniens omniprésents dans les produits du quotidien (plastiques, cosmétiques, emballages alimentaires), jouent un rôle potentiellement majeur dans le **développement du cancer du sein**, bien au-delà des facteurs génétiques.

Il montre que les phtalates peuvent intervenir à **toutes les étapes de la carcinogenèse** :

1. Initiation du cancer

Les phtalates activent des **voies de signalisation oncogéniques** (PI3K/AKT/mTOR, cAMP/PKA/CREB), augmentent la prolifération cellulaire, réduisent l'apoptose et induisent l'expression d'oncogènes comme **c-Myc**.

2. Progression tumorale

Ils agissent comme **xénoestrogènes**, perturbant les récepteurs aux œstrogènes et amplifiant la croissance des tumeurs hormono-dépendantes.

Ils favorisent également :

- **la résistance aux chimiothérapies** (doxorubicine, paclitaxel, tamoxifène),
- **les dérèglements métaboliques** qui profitent aux cellules cancéreuses,
- l'**augmentation des cellules souches cancéreuses**, responsables de rechutes et d'agressivité.

3. Métastases

Les phtalates renforcent des processus clés comme :

- la **transition épithélio-mésenchymateuse (EMT)**, en termes simples une cellule qui passe d'un état "fixé et sédentaire" à un état "mobile et migrateur"
- l'**angiogenèse** (via VEGF), ce qui accroît la capacité du cancer du sein à se disséminer vers d'autres organes.

Conclusion globale

L'article souligne que l'exposition aux phtalates — constante, diffuse, et débutant dès la vie fœtale — pourrait être un **facteur déterminant mais sous-estimé** dans la hausse du cancer du sein.

Il appelle à :

- de meilleures études d'exposition réelle,
- l'analyse des effets combinés des perturbateurs endocriniens,
- et des politiques visant à **réduire l'exposition** de la population.

Sources :

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651325012199?ref=cra_js_challenge&fr=RR-1