

Perturbateurs Endocriniens, bisphénol A, et cancers hormono dépendants.

Quel rapport avec le cancer du poumon?

Henri Rochefort

Avec un groupe de travail de l'Académie de Médecine, l'aide de l'INSERM (unité 896), de l'Institut de Recherche de Cancérologie de Montpellier et de Med line (pub med....).

D'après le * Rapport complet de l'Académie sur www.academie-medecine.fr

*** Rochefort H ;Jouannet P: Endocrine disruptors and hormone dependant cancers. Bull Acad Natl Med 2011; 195 , (8), 1965-79.**

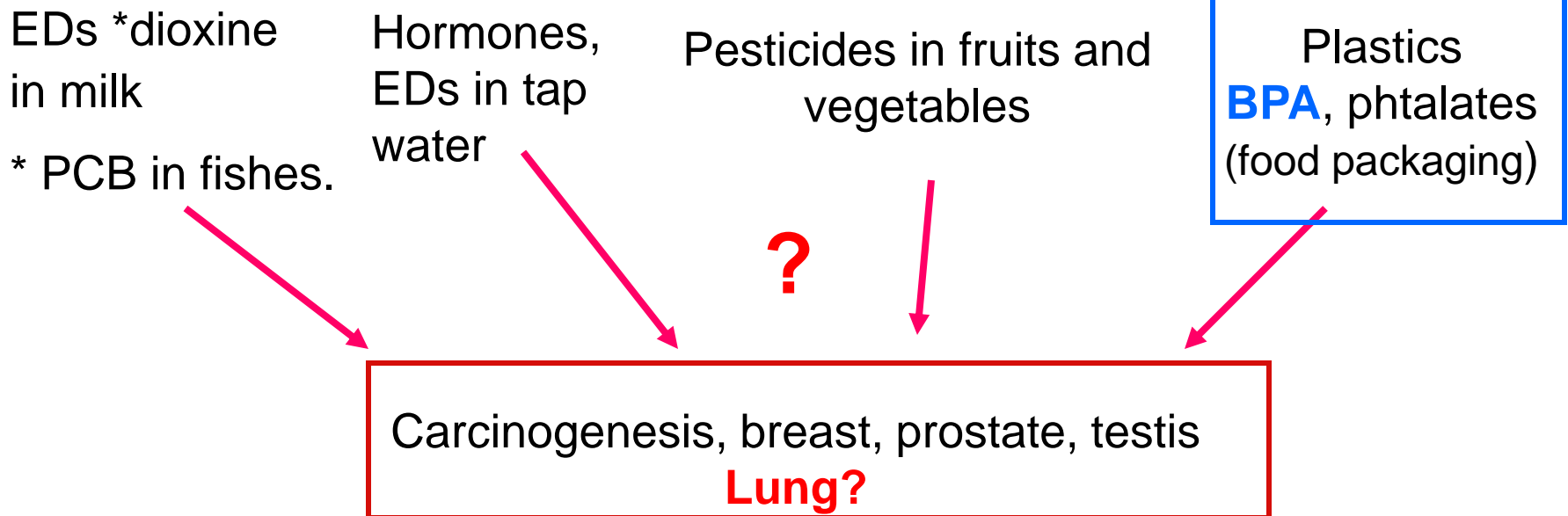
*** Bisphénol A et cancers hormono dépendants; Risque potentiel et mécanisme d'action ; Médecine Sciences; 2013; 29, 539-45**

Définition d'un perturbateur endocrinien(PE) ou endocrine disruptor (ED):

Une molécule de synthèse de l'environnement (exclue les médicaments) qui **mime ou modifie une fonction hormonale** (action, synthèse, métabolisme...) et qui par ce mécanisme est potentiellement **pathologique** sur l'organisme exposé ou sa descendance (exclue les « bonnes » molécules ayant des effets favorables) .

Les conséquences sont multiples mais je me suis focalisé sur le risque cancérologique.

Several EDs have estrogenic activity, some are anti androgens, they may be additive, synergistic or suppressive? They expose human mostly via the food.



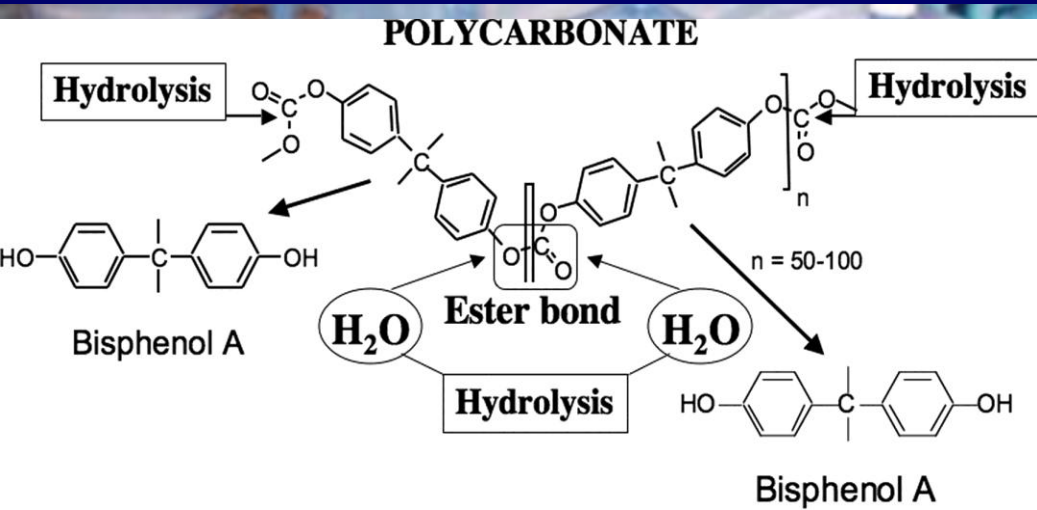
The major surface exposed to EDs in human is intestine (300m²).

But also skin (by pass liver metabolism) and air.

It is almost impossible to evaluate the degree of responsibility on human health of each ED and hormone separately.

Distribution du BISPHEENOL A

Production mondiale ~ 3,8 millions de tonnes/ an



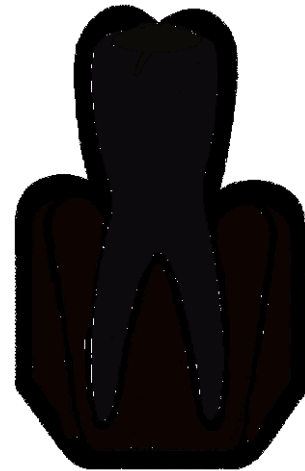
The premier bottle...
#7 recycle code on its bottom
is your guarantee of quality!

- Glass-like, non-porous material
- **NO Plastic Leaching**
- **NO Dioxin Leaching**
- Durable
- No Heat or Cold distortion

Manual Water Bottle Pump

- Fits most 2, 3 or 5 gal. bottles
- Dispenses water easily with just a light touch

5 Gallon Rd
America's Leading Water Products Wholesaler • Denver, CO 80237
Call Toll-Free: 800.592.8371 • www.ncwwaveenviro.com




Le Bis phénol A

- *Très répandu et utilisé: plusieurs millions de tonnes /an en France
- *Constituant des plastiques (polycarbonates, résines) libéré à la chaleur.
- Dosé chez l'homme dans plasma, urines, lait, liquide amniotique à des concentrations voisines des concentrations actives in vivo chez les rongeurs.**
- L'emballage plastique des aliments,(conserves et eau) augmente l'exposition chez l'homme par rapport à une alimentation sans emballage.**

Chez la souris induit des hyperplasies mammaires et cancers in situ (Ana Soto). Chez le rat est co-carcinogène pour la prostate (Prins) et la glande mammaire dans la fenêtre péri natale et chez les petits de mères exposées au cours de la lactation.

**Pratiquement aucune étude sur le cancer du poumon...
mais ce cancer est il sensible aux estrogènes?**

Biberons plastiques au BPA interdits au Canada, Danemark et en France ;
BPA est maintenant interdit en France pour tout nouvel emballage alimentaire,
 polémique avec l'agence européenne...(EFSA)..

Bisphenol-A multiple effects

*demonstrated on environment and rodents health,

* Is likely to alter also human health

1) Child behavior, neuro toxicity

2) Reproduction (decreased spermatozoides number and testo synthesis etc)

3) Diabetes type 2 }
4) Obesity } → might indirectly facilitate cancers

5) We only considered the effects on hormone dependant cancers:

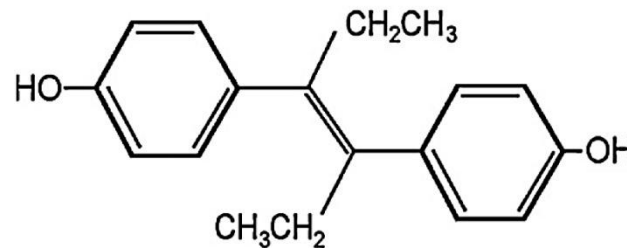
- * In mice induces mammary hyperplasia and in situ carcinoma.
- In rat is co-carcinogen for prostate and mammary cancers when exposed in utero or during lactation.

But risk gestion and decision by government was based on all risks.

In 2012 a law in France forbidding the use of BPA in all food packaging, starting in 2015....

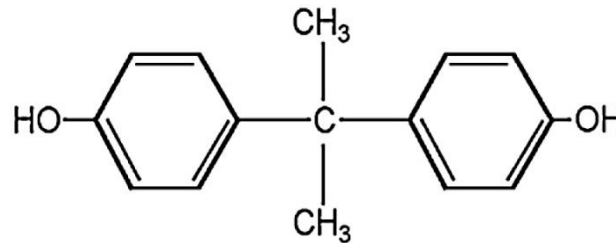
→ But not in Europe.....

The case of the historical exposure to distilbene (diethylstilbestrol or DES)



High affinity to ER

and of the current exposure to bisphenol A (BPA)

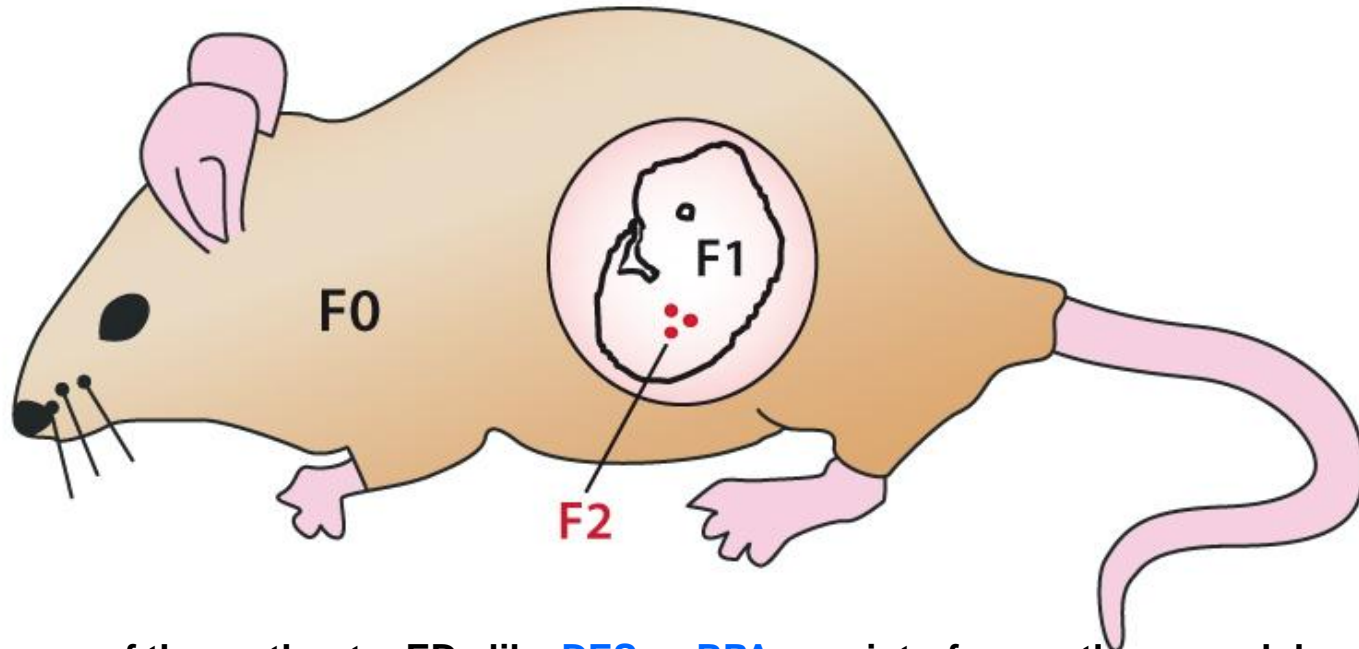


Very low affinity to ER

* Other EDs like parabens and phtalates have been less studied in term of cancer risk but should also require in depth and synthetic evaluation of sanitary risk.

Delayed effect of endocrine disruptors after *in Utero* exposure

Interfere on normal development



The exposure of the mother to EDs like **DES or BPA** can interfere on the normal development of its foetus (F1) and on the fetus gonades (F2) increasing the risk of hormone dependant cancers revealed much later in the 2 following generations facilitated by the long term tumor promoter effect of natural sex steroid hormones . **This was accidently observed in human for Distilbene and confirmed in mice to be mediated by the Estrogen Receptor α .**

This justify to protect mostly pregnant and lactating women and their young children from the deleterious effect of any endocrine disruptor.

Modified from Youngson and Whitelaw; Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 2008.

**Convergence des
3 approches pour
le Bis Phénol A
sur les cancers sein
et prostate**

**Activité mitogène in
vitro sur lignées
cellulaires humaines
cancéreuses**

**Mécanisme: un
estrogène et/ou un
toxique du
développement?**

**Effet * faible dose?
*cocktail avec
d'autres EDs?**

**Effets cancérigènes in
vivo chez les rongeurs:
Hyperplasies et cancers
in situ mammaires et
prostatiques**

**Epidémiologie,
(Cohortes, études
cas/témoins) limitée
mais dosages
d'exposition In vivo
chez l'homme**

Les approches biologiques expérimentales sont à considérer pour suspecter un effet cancérigène. L'épidémiologie est limitée pour démontrer un effet retardé d'un toxique ubiquitaire sur une pathologie multi factorielle et multi étapes comme le cancer.

Cancers whose incidence increases in France

For 100 000 human from 1980 to 2005

From FRANCIM INSERM, INVS, and [Belot A, Grosclaude et al](#), Rev Epidemiol Santé Publique. 2008 Jun;56(3):159

Additional number of cancers

Females

- breast + 45
- thyroïde + 10
- lung + 9
- mélanoma + 5

Men,

- prostate + 95
- testis +3

Question: What is the part of the increased *screening of some cancers and of the increased exposure to new risk factors and toxics?

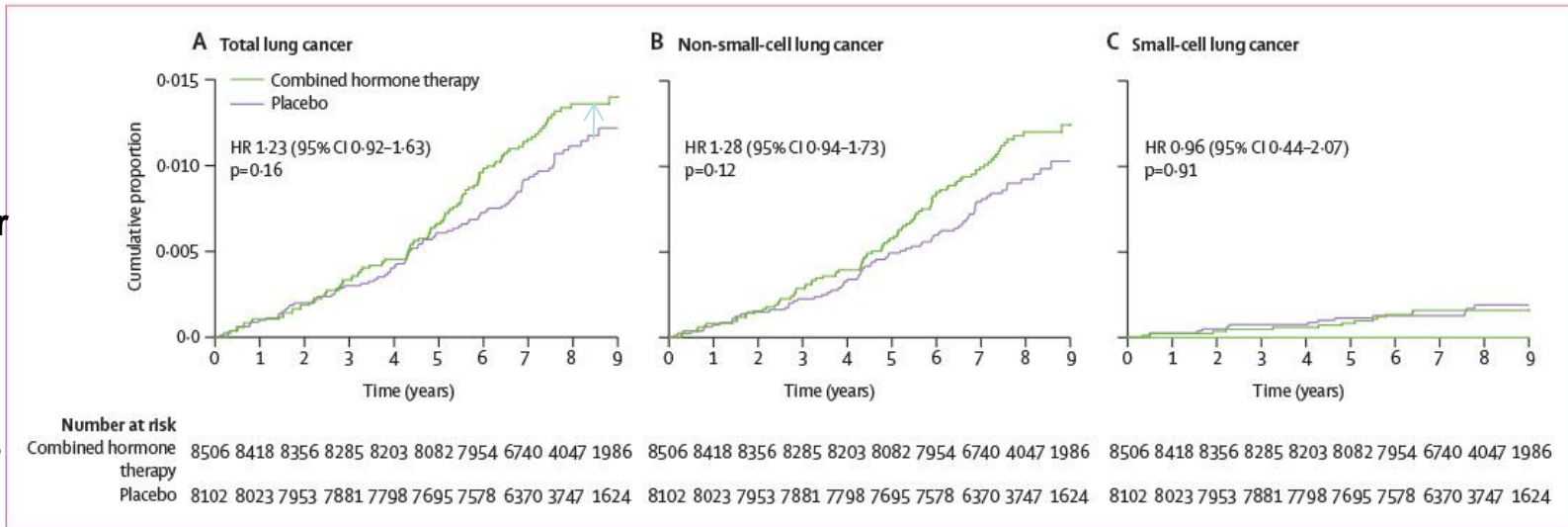
Et le cancer du poumon?

Pratiquement aucune étude sur un effet de perturbateur endocrinien (PE) contrairement aux cancer du sein et de la prostate.

Mais le BPA et beaucoup d'autres PEs, sont des xéno estrogènes et certains cancers du poumon non à petites cellules chez les non fumeurs sont sensibles aux estrogènes.

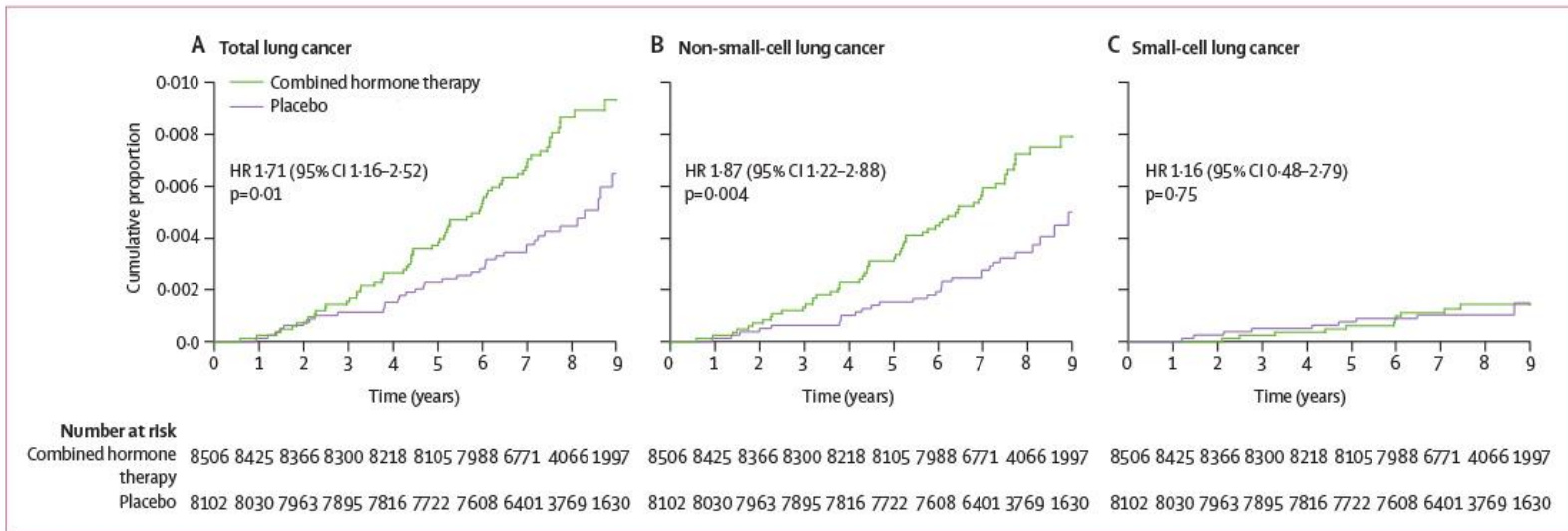
- Différents arguments: *épidémiologiques (essai WHI traitement ménopause)
- *expérimentaux (*in vitro* sur lignées et *in vivo* chez rongeurs)
 - * thérapeutiques (essais tamoxifène, fulvestran et anti aromatase) sur les cancers bronchiques métastatiques .

**Essai
randomisé
WHI
Traitement par
hormones
ovariennes
ou placebo
des femmes
ménopausées**



1) Incidence du cancer du poumon chez les femmes ménopausées avec ou sans hormono thérapie

RR =1.8



2) Mortalité par cancer du poumon (Etude WHI ;Chlebowski et al Lancet Oncology 2009 oct 10; 374:1243-51)

Les hormones ovariennes augmentent l'incidence des cancers du poumon et surtout leur mortalité.

**Quelle hormone serait responsable?
Les estrogènes ou le progestatif MPA?**

**Plutôt l'estradiol car la progestérone via son récepteur est protecteur
(comme pour le cancer de l'endomètre).**

*Le Récepteur de la Progestérone est un facteur tissulaire de bon pronostic dans le cancer du poumon.

*La progestérone diminue la croissance des cancers du poumon in vitro (lignée) et in vivo (souris athymiques).

Arguments biologiques en faveur des estrogènes

1) L'estradiol est mitogène sur les cellules de poumon normal et cancéreux

[Estrogenic steroid hormones in lung cancer](#). Siegfried JM, Stabile LP. Semin Oncol. 2014 Feb;41(1):5-16

2) **Les antiestrogènes** diminuent la prolifération de lignées de cancer du poumon en culture et en xénogreffes (cellules A-549 et NCI-H23) chez la souris athymique.

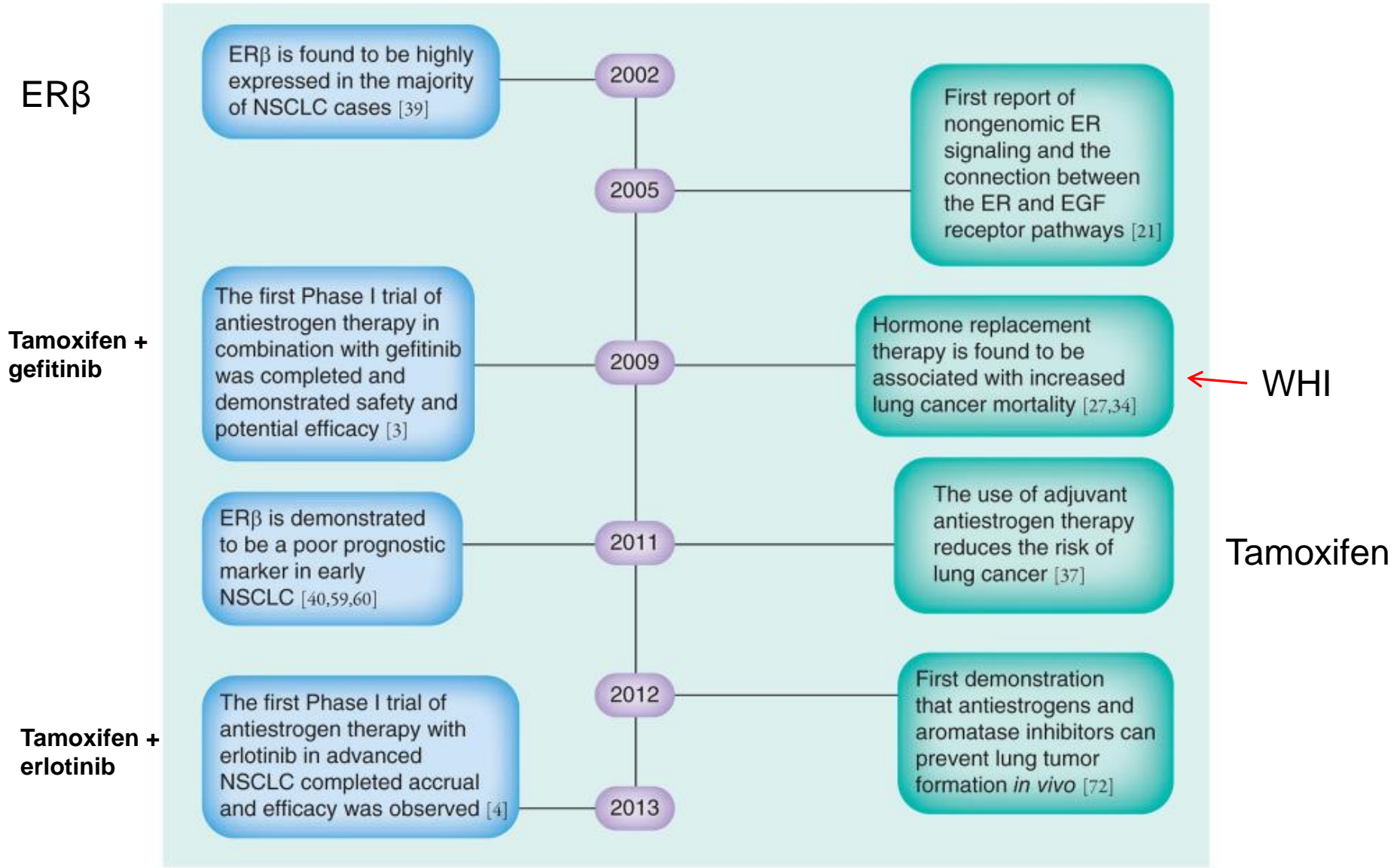
3) Le poumon exprime **différents récepteurs des estrogènes** nucléaires RE α et RE β et membranaires GPR30 et ER α 36. et leur niveau est augmenté dans le cancer du poumon (non à petites cellules) par rapport au poumon normal.

4) Le poumon exprime l'aromatase d'où synthèse locale d'estrogène dans les 2 sexes.

5) **Corrélation positive entre niveau de RE et mutation EGF Récepteur**

Caractéristiques du cancer du poumon chez les non fumeurs.

- * Fréquence des mutations activatrices du récepteur de l'EGF (HER1)**
- * Corrélées avec le RE α et inversement avec le RP et RE α > RE β .**
- * Contrairement aux mutations de K Ras chez les fumeurs.**
- * Fréquence des mutations de HER2.**
- * Fréquence des adénocarcinomes.**
- * Etait plus observé chez les femmes qui fumaient moins.**
- * Sensibilité aux estrogènes et antiestrogènes**



**Les bases de l'introduction d'une hormonothérapie dans le cancer du poumon
(Lung cancer Manag Burns et Stabile feb 2014; 3(1))**

Four mechanisms of carcinogenesis by estrogens or EDs

I) Direct Action on target cells

1) **tumor promotor**: mitogenic effect on transformed initiated cells mediated by the estrogen receptor:

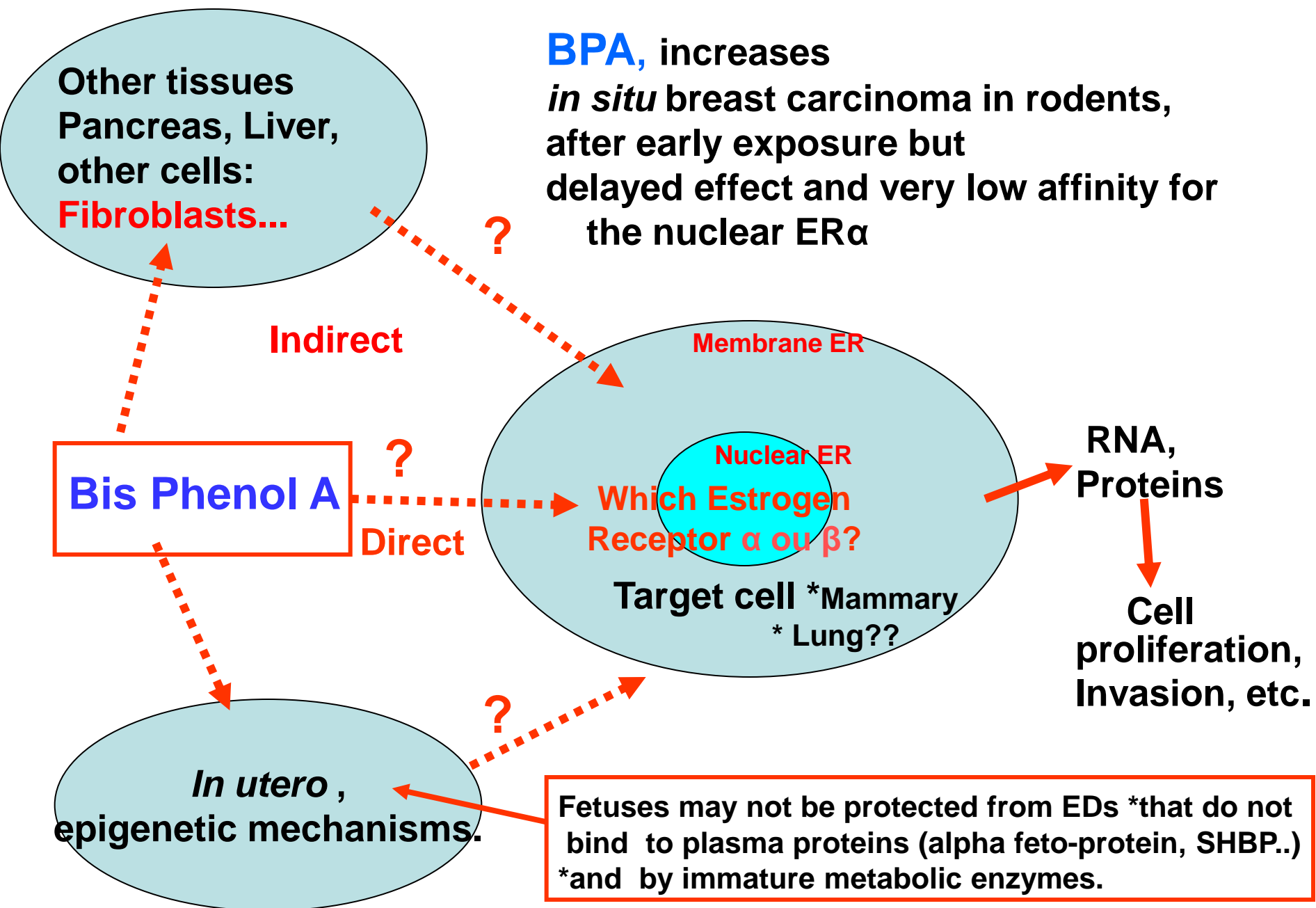
Is **rapid** and reversible, major mechanism demonstrated *in vitro* (cell lines) and *in vivo* in rodents and in human (HRT of menopause, antiestrogens treatment based on ER content in cancer cells....).

2) **genotoxic**: **delayed** and irreversible effect; DNA bases adducts and mutations by epigenetic alteration of DNA repair.

→ **EGF receptor mutation in lung (causalité??)**

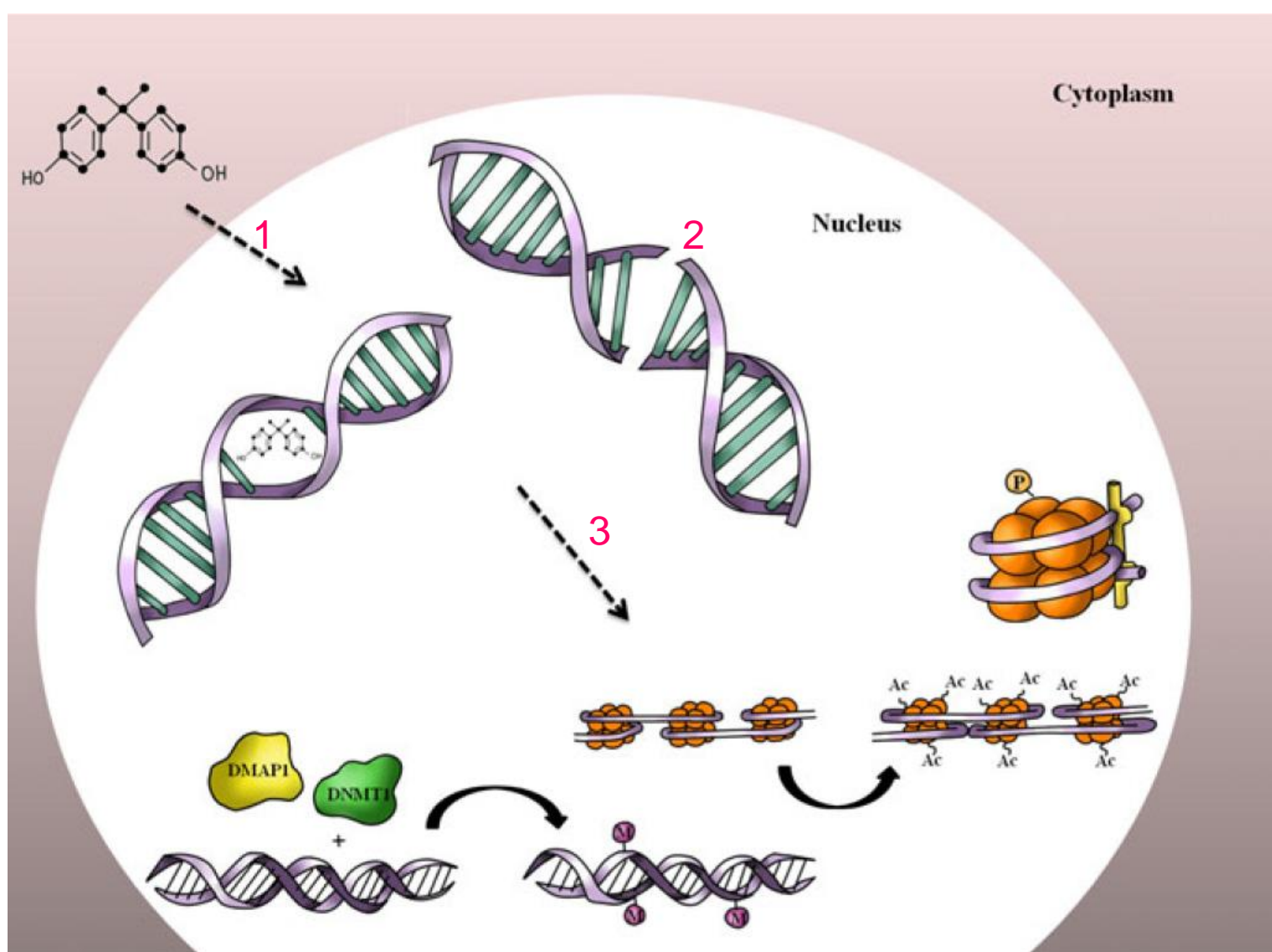
3) **epigenetic**: DNA bases méthylation, . histones modif, small RNAi, **delayed** effect on F1,F2,F3, : **action *in utero* and in neonates.**

II) **Indirect Action, (on other cells) by increasing known risk factors** such as **obesity, type 2 diabetes** (breast, prostate **and lung cancer? risk**).



**BPA mutagène
In utero et chez
jeune enfant.?**

D'après
(L L Ferrara,
R Conto and
P J Oliveira;
Eur J Clin Invest
2015; 45 (S1)
p 32-35 (Review)



BPA pourrait induire des mutations par intercalation entre les bases d'ADN (1), rupture de la double hélice (2) suivi de l'inhibition des mécanismes de réparation de l'ADN par altérations épigénétiques.(3) (méthylation ADN, acétylation histones etc....)

Conclusions

- 1) **Pour le bisphénol A:** controverse France/Europe....
l'industrie alimentaire doit trouver et adopter de meilleurs substituts (et aussi étudiés que le BPA)

 - 2) **le cancer du poumon peut être aussi hormono sensible** indiquant que les antiestrogènes et anti aromatasés pourraient être utiles en association avec des inhibiteurs de Tyrosine kinase dans les cancers métastatiques.
mais c'est surtout un cancer induit par le tabac!!!

 - 3) **Les femmes ont un double risque**
 - * elles ne diminuent pas leur consommation tabagique;
 - *elles sécrètent des estrogènes,
 - * les traitements hormonaux de substitution de la ménopause augmentent l'incidence et surtout l'agressivité des cancers du poumon.

 - 4) Encore **beaucoup de questions non résolues sur les mécanismes**
mais des mesures de prévention sont disponibles et il devrait être plus facile et efficace de supprimer le tabac que les perturbateurs endocriniens.
-