



HAL
open science

Impact des pesticides perturbateurs endocriniens sur le cancer du sein

Lola Girard, Nathalie Reix, Carole Mathelin

► **To cite this version:**

Lola Girard, Nathalie Reix, Carole Mathelin. Impact des pesticides perturbateurs endocriniens sur le cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 2020, 48 (2), pp.187 - 195. 10.1016/j.gofs.2019.10.008 . hal-03490108

HAL Id: hal-03490108

<https://hal.science/hal-03490108v1>

Submitted on 21 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Impact des pesticides perturbateurs endocriniens sur le cancer du sein

Impact of endocrine disrupting pesticides on breast cancer

Pesticides et cancer du sein

Pesticides and breast cancer

Lola Girard¹, Nathalie Reix^{2,3,*}, Carole Mathelin^{1,4}

¹ Unité de sénologie. Pôle de gynécologie-obstétrique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.
Hôpital de Hautepierre. Avenue Molière, 67200 Strasbourg Cedex, France

² Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1
place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg, France

³ ICube UMR 7357, Université de Strasbourg/CNRS, Fédération de Médecine Translationnelle de
Strasbourg (FMTS), Strasbourg, France

⁴ IGBMC, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Biologie du Cancer, 1
rue Laurent Fries, 67400 Illkirch-Graffenstaden, France

* Auteur correspondant.

Adresse email : nathalie.reix@chru-strasbourg.fr

1. Introduction

Le terme « pesticide », apparu après la fin de la seconde guerre mondiale, est un mot dérivé de l'anglais « pest » signifiant « ravageur, nuisible » et du suffixe latin « cide » : « tuer ». Les pesticides correspondent à des substances destinées à combattre ou détruire les organismes jugés indésirables, provenant du règne animal, végétal, mycologique, parasitaire ou bien encore bactériologique. Ils sont groupés en quatre classes principales (figure 1) : les produits phytopharmaceutiques ou phytosanitaires, les biocides, les médicaments vétérinaires et les médicaments à usage humain [1]. Les produits phytopharmaceutiques constituent la majorité des pesticides et comportent les substances utilisées dans l'agriculture pour la protection des plantes et de leurs produits. Selon leur cible, on distingue les insecticides destinés à lutter contre les insectes, les herbicides contre les mauvaises herbes, les fongicides contre les champignons, les acaricides contre les acariens, les rodenticides contre les rongeurs, etc. Les pesticides utilisés dans un autre contexte que l'agriculture sont qualifiés de biocides. Il s'agit de produits à usage domestique (désinfectants, répulsifs, produits de traitement du mobilier...).

Actuellement, environ 800 pesticides sont utilisés par les agriculteurs dans les différents pays du monde. Compte tenu de la réglementation européenne en vigueur, près de la moitié sont autorisés en France. La France est le deuxième pays d'Europe utilisateur de pesticides derrière l'Espagne, avec une consommation moyenne d'un peu plus de 1 kg/ha en 2016 [2]. En 2008, 90% des pesticides vendus en France ont été utilisés pour l'usage agricole et 10% pour d'autres indications [3]. Parmi les 800 pesticides utilisés dans le monde entier, environ 650 peuvent modifier le fonctionnement du système endocrinien ; on parle alors de perturbateurs endocriniens (PE) [4]. Les PE sont définis par l'OMS comme « toute substance chimique étrangère à l'organisme pouvant interférer avec le fonctionnement d'un système endocrinien et induire des effets délétères sur cet organisme » [5]. La toxicité des pesticides PE (PPE) est donc indirecte en interagissant

avec la synthèse, la dégradation, le transport et le mode d'action des hormones [6]. L'exposition des humains aux PPE par voie alimentaire et/ou domestique est un sujet d'actualité pour de nombreux organismes nationaux tels que l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) [1], l'Institut National de Recherche et Sécurité (INRS) [7], l'Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) [8].

Ces substances parfois incolores, inodores et insipides sont omniprésentes dans notre environnement, véhiculées par l'air, l'eau, le sol et l'alimentation [9]. En France, la très grande majorité des eaux de surface contiennent des quantités variables de pesticides. Une étude de l'Institut Français de l'Environnement (IFEN) de 2004 avait montré que seules 3% des eaux de surface testées ne contenaient pas de traces de pesticides et que près d'un quart des eaux souterraines testées nécessitaient un traitement pour pouvoir devenir potables [10].

Notre exposition aux pesticides tout au long de la vie est désormais indéniable puisque leur présence est démontrée dans le sang, l'urine, les cheveux, le liquide amniotique et le lait maternel [11]. Nous assistons à une réelle prise de conscience des risques possibles liés à cette exposition, ce sujet étant au cœur du troisième plan national santé-environnement du gouvernement [12].

Certains pesticides sont d'ores et déjà interdits, classés « cancérogènes certains » par le Centre International de Recherche sur le Cancer, comme l'Arsenic reconnu responsable de cancers du poumon, de la peau et de la vessie [13]. D'autres sont classés « cancérogènes probables » (glyphosate, malathion, diazinon, dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), etc.) Le DDT est le premier insecticide organochloré moderne ayant révolutionné la prise en charge de certaines grandes épidémies comme le paludisme et le typhus permettant à Paul Hermann de recevoir le Prix Nobel de Médecine en 1948, pour la découverte de ses propriétés insecticides. Du fait de son ancienneté, le DDT a fait l'objet d'un grand nombre d'études et constitue ainsi un modèle expérimental. Même s'il n'est plus autorisé actuellement, il est encore présent dans notre

environnement du fait de sa demi-vie longue, estimée à 30 ans [14]. Certains encore sont classés « cancérogènes possibles » (tétrachlorvinphos et parathion), car les preuves de leur effet tumoral sont limitées. Un état de l'art publié en 2013 dans le cadre d'une expertise française menée par l'INSERM a mis en avant une augmentation des risques de maladies neuro-dégénératives, de fausses couches, de malformations congénitales, de cancers de la prostate et hématopoïétiques, ainsi qu'une augmentation des troubles de la fertilité masculine liés aux PPE [1].

L'impact des PPE sur les cancers du sein est à ce jour mal connu, mais ils sont souvent suspectés de favoriser l'apparition de cancers hormono-dépendants [15,16]. De plus, la grande majorité des PPE étant lipophiles, le sein, composé principalement de tissu adipeux, constitue un terrain propice à leur concentration [17].

Nous sommes actuellement confrontés à une augmentation de l'incidence des cancers du sein avec plus de 58 000 nouveaux cas en France en 2018 [1]. Si pour environ un tiers des cas de cancer du sein chez la femme, l'étiologie trouve une explication dans la présence de facteurs de risque connus (antécédents familiaux, mutations génétiques, risque hormonal, irradiation thoracique, sédentarité, obésité, consommation d'alcool...), pour les deux tiers restants, aucun de ces facteurs de risque n'est présent [2]. L'impact de l'environnement est actuellement fortement suspecté. Les études réalisées sur des populations de migrantes originaires de pays à moindre risque de cancer du sein comme le Japon qui acquièrent au bout de quelques années le niveau de risque du pays d'accueil semblent corroborer ces hypothèses [3].

Plusieurs auteurs se sont intéressés au lien entre les pesticides perturbateurs endocriniens (PPE) et le cancer du sein. Ces études ont retrouvé une association positive entre la présence de certains PPE dosés dans des liquides biologiques et le cancer du sein [4]. Cependant, prouver la présence de ces molécules sous forme circulante dans les liquides biologiques ne donne pas d'indication sur leurs véritables cibles tissulaires mammaires et donc sur leurs conséquences cellulaires *in*

vivo. De plus, la grande majorité des PPE étant lipophiles, le sein, composé principalement de tissu adipeux, constitue un terrain propice à leur concentration [5]. Pourtant, peu d'études se sont penchées sur la recherche de ces PPE dans la tumeur mammaire ou l'environnement péri-tumoral. L'objectif de notre mise au point était d'analyser l'impact des PPE liés à notre exposition environnementale sur le risque de cancer du sein, au travers d'une revue de la littérature récente, portant en particulier sur les données épidémiologiques issues de grandes cohortes de femmes exposées aux PPE, les études biologiques des tumeurs mammaires ainsi que l'importance de la fenêtre d'exposition.

2. Les pesticides perturbateurs endocriniens

Le terme « pesticide », apparu après la fin de la seconde guerre mondiale, est un mot dérivé de l'anglais « pest » signifiant « ravageur, nuisible » et du suffixe latin « cide » : « tuer ». Les pesticides correspondent à des substances destinées à combattre ou détruire les organismes jugés indésirables, provenant du règne animal, végétal, mycologique, parasitaire ou bien encore bactériologique. Ils sont groupés en quatre classes principales comme détaillé dans la figure 1. les produits phytopharmaceutiques ou phytosanitaires, les biocides, les médicaments vétérinaires et les médicaments à usage humain [1]. Les produits phytopharmaceutiques constituent la majorité des pesticides et comportent les substances utilisées dans l'agriculture pour la protection des plantes et de leurs produits. Selon leur cible, on distingue les insecticides destinés à lutter contre les insectes, les herbicides contre les mauvaises herbes, les fongicides contre les champignons, les acaricides contre les acariens, les rodenticides contre les rongeurs, etc. Les pesticides utilisés dans un autre contexte que l'agriculture sont qualifiés de biocides. Il s'agit de produits à usage domestique (désinfectants, répulsifs, produits de traitement du mobilier...). Actuellement, environ 800 pesticides sont utilisés par les agriculteurs dans les différents pays du monde.

Compte tenu de la réglementation européenne en vigueur, près de la moitié sont autorisés en France. La France est le deuxième pays d'Europe utilisateur de pesticides derrière l'Espagne, avec une consommation moyenne d'un peu plus de 1 kg/ha en 2016 [6]. En 2008, 90% des pesticides vendus en France ont été utilisés pour l'usage agricole et 10% pour d'autres indications [7]. Parmi les 800 pesticides utilisés dans le monde entier, environ 650 peuvent modifier le fonctionnement du système endocrinien ; on parle alors de perturbateurs endocriniens (PE) [8]. Les PE sont définis par l'OMS comme « toute substance chimique étrangère à l'organisme pouvant interférer avec le fonctionnement d'un système endocrinien et induire des effets délétères sur cet organisme » [9]. La toxicité des pesticides PE (PPE) est donc indirecte en interagissant avec la synthèse, la dégradation, le transport et le mode d'action des hormones [10]. L'exposition des humains aux PPE par voie alimentaire et/ou domestique est un sujet d'actualité pour de nombreux organismes nationaux tels que l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) [11], l'Institut National de Recherche et Sécurité (INRS) [12], l'Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) [13]. Ces substances parfois incolores, inodores et insipides sont omniprésentes dans notre environnement, véhiculées par l'air, l'eau, le sol et l'alimentation [14]. En France, la très grande majorité des eaux de surface contiennent des quantités variables de pesticides. Une étude de l'Institut Français de l'Environnement (IFEN) de 2004 avait montré que seules 3% des eaux de surface testées ne contenaient pas de traces de pesticides et que près d'un quart des eaux souterraines testées nécessitaient un traitement pour pouvoir devenir potables [15].

Notre exposition aux pesticides tout au long de la vie est désormais indéniable puisque leur présence est démontrée dans le sang, l'urine, les cheveux, le liquide amniotique et le lait maternel [16]. Nous assistons à une réelle prise de conscience des risques possibles liés à cette exposition, ce sujet étant au cœur du troisième plan national santé-environnement du gouvernement [17].

Certains pesticides sont d'ores et déjà interdits, classés « cancérogènes certains » par le Centre International de Recherche sur le Cancer, comme l'arsenic et ses dérivés minéraux (arséniate de plomb, de calcium, arsénite de sodium...) reconnus responsables de cancers du poumon, de la peau et de la vessie [18]. D'autres sont classés « cancérogènes probables » (glyphosate, malathion, diazinon, dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), etc.). Le DDT est le premier insecticide organochloré moderne ayant révolutionné la prise en charge de certaines grandes épidémies comme le paludisme et le typhus. permettant à Paul Hermann de recevoir le Prix Nobel de Médecine en 1948, pour la découverte de ses propriétés insecticides. Du fait de son ancienneté, le DDT a fait l'objet d'un grand nombre d'études et constitue ainsi un modèle expérimental. Même s'il n'est plus autorisé actuellement, il est encore présent dans notre environnement du fait de sa demi-vie longue, estimée à 30 ans [19]. Certains encore sont classés « cancérogènes possibles » (tétrachlorvinphos et parathion), car les preuves de leur effet tumoral sont limitées. Un état de l'art publié en 2013 dans le cadre d'une expertise française menée par l'INSERM a mis en avant une augmentation des risques de maladies neuro-dégénératives, de fausses couches, de malformations congénitales, de cancers de la prostate et hématopoïétiques, ainsi qu'une augmentation des troubles de la fertilité masculine liés aux PPE [11].

L'impact des PPE sur les cancers du sein est à ce jour mal connu, mais ils sont souvent suspectés de favoriser l'apparition de cancers hormono-dépendants [15,16]. De plus, la grande majorité des PPE étant lipophiles, le sein, composé principalement de tissu adipeux, constitue un terrain propice à leur concentration [17].

3. Règlementation concernant l'usage des pesticides

Selon l'OMS, l'alimentation représente 80% de l'exposition humaine aux pesticides, le reste de l'exposition se faisant par voie cutanée, respiratoire et oculaire [20]. En effet, seule une partie des

pesticides utilisés dans l'agriculture atteint la cible visée, le reste (de 30% à 99% selon les substances) se dissémine dans l'environnement [21].

Pour chaque substance, des seuils de résidus de produits phytosanitaires dans l'eau et les aliments (Limites Maximales applicables aux Résidus de pesticides, LMR), sont définis par des normes européennes selon l'European Food Safety Authority (EFSA) [22]. Ces seuils sont déterminés selon une Dose Journalière Acceptable (DJA), qui est la dose quotidienne qu'un individu peut ingérer et au-dessus de laquelle peuvent apparaître des effets néfastes sur sa santé. Ces DJA permettent ainsi de fixer les LMR. Un rapport réalisé par l'EFSA en 2016 sur les résidus de pesticides dans l'alimentation a mis en évidence que 96% des échantillons analysés se situaient dans les limites légales et 51% étaient exempts de tout résidu quantifiable [22]. En France, 6,4% des échantillons testés dépassent les limites réglementaires de LMR [22]. Ces résultats placent la France parmi les pays les moins observants d'Europe. Les aliments biologiques, quant à eux, respectaient dans 98,1% les LMR et 89,8% des échantillons testés étaient exempts de résidus quantifiables [22]. Il n'existe actuellement aucune recommandation concernant les limites de concentration des produits phytosanitaires dans l'air ni dans les sols.

Ces limites réglementaires se rapportent à un seul pesticide à la fois. Or, un des principes de la toxicologie des pesticides est « l'effet cocktail », témoignant de la potentialisation des effets délétères de plusieurs composés à faibles doses, agissant sur les mêmes mécanismes biologiques. Ensemble, ils peuvent perturber l'organisme sans que chacun, pris isolément, n'ait d'effet à une dose similaire. Dans une récente étude de l'INRA, un cocktail de cinq pesticides habituellement retrouvés dans les fruits et les légumes a été testé *in vivo* chez la souris à des doses équivalentes aux DJA chez les humains. Seules deux des cinq molécules prises isolément avaient des effets génotoxiques sur des cellules d'une lignée de foie après 24 h d'exposition [23]. Le plus toxique des deux, le fludioxonil (fongicide), commençait à avoir des effets à partir d'une concentration de

4 $\mu\text{mol/L}$ [23]. Or, le mélange équimolaire des cinq composés était génotoxique dès 3 $\mu\text{mol/L}$, ce qui correspondait à 0,6 $\mu\text{mol/L}$ de chaque composé [23]. Il y a donc bien un effet de synergie, puisqu'aucun des cinq composés pris isolément n'est toxique à 0,6 $\mu\text{mol/L}$ [23]. Cet effet a été mis en évidence dans l'étude de Wade *et al* [26] portant sur des abeilles, où les auteurs ont pu montrer que les combinaisons d'insecticides et de fongicides, considérés séparément comme inoffensifs, pouvaient se transformer en cocktails mortels pour les abeilles.

La détermination de limites réglementaires (LMR) suppose que les PPE n'aient pas d'effet en dessous de cette limite. Or, il est impossible d'identifier les seuils d'action d'un PE en raison du fonctionnement particulier du système hormonal conçu pour répondre à des doses d'hormones extrêmement faibles, de l'ordre du pmol/L [24]. En effet, les PPE ne répondent pas au principe classiquement admis en toxicologie selon lequel « la dose fait le poison ». De plus, les LMR ne prennent pas en compte les problématiques liées à l'effet cocktail. A noter qu'une variabilité individuelle de la susceptibilité aux PPE a également été documentée et complexifie encore l'identification des PPE délétères sur la santé [25].

4. Importance de la fenêtre d'exposition aux pesticides

Il a été démontré que la vulnérabilité aux PPE est plus importante lorsque l'exposition a lieu *in utero* ou durant les périodes de transition hormonale comme la puberté ou la ménopause [26,27]. Il s'agit de fenêtres d'exposition cruciales dans l'expression de l'effet des PPE, en soulignant que la fenêtre d'exposition délétère n'est pas la même pour tous les PPE [26,27]. L'exposition aux PPE pendant le développement interfère avec des médiateurs clés de la morphogénèse, intervenant dans les interactions entre le mésenchyme et l'épithélium [28]. Cela implique des modifications épigénétiques de la matrice extracellulaire et de l'épithélium mammaire [29]. L'exposition aux PPE lors de certains moments clés de la vie génitale (période périnatale, adolescence, grossesse)

correspondant à des phases de développement de la glande mammaire et de différenciation des cellules de l'épithélium, pourrait avoir un impact sur la cancérogenèse mammaire [30,31]. De plus, ces effets pourraient être exacerbés par l'action des hormones ovariennes et hypophysaires à la puberté et pendant la grossesse. Ainsi, l'équipe de Cohn *et al* a démontré dans ses études que l'exposition au DDT augmentait le risque de cancer du sein lorsque les femmes étaient exposées pendant les principales étapes de la mammogenèse, du développement fœtal à la puberté [32,33].

5. Etudes épidémiologiques portant sur l'impact des pesticides sur le risque de cancer du sein

La plupart des études, sélectionnées à partir du schéma présenté dans la figure 2, se sont concentrées sur les pesticides organochlorés. Le tableau 1 présente un résumé de publications ayant étudié les liens entre pesticides et le risque de survenue d'un cancer du sein.

5. 1. Etudes réalisées dans le milieu agricole/professionnel

Depuis les années 1980, les enquêtes épidémiologiques, s'appuyant en particulier sur les observations réalisées dans des cohortes de sujets exposés professionnellement, ont évoqué l'implication de pesticides dans plusieurs pathologies, en particulier des pathologies cancéreuses, des maladies neurologiques et des troubles de la reproduction [11].

L'Agricultural Health Study (AHS) est une grande étude américaine prospective concernant notamment l'analyse de la survenue de cancers dans une cohorte d'applicateurs de pesticides, regroupant plus de 89 000 agriculteurs et leur conjointes, suivies jusqu'à vingt années à partir de 1993 [37,38]. Plusieurs études ont été issues de cette cohorte. Le risque de cancer du sein a été analysé chez les femmes d'agriculteurs applicatrices d'insecticides organochlorés et organophosphorés [37,38]. Ces études ont retrouvé une association positive entre la survenue d'un cancer du sein et certains pesticides organochlorés ainsi que tous les pesticides

organophosphorés, en particulier avant la ménopause [37,38]. De même, l'étude de Lerro *et al* a démontré un risque accru de plusieurs cancers hormono-dépendants, dont le cancer du sein, lié à l'utilisation d'insecticides organophosphorés (RR 1,20 ; IC 95 % : 1,01 à 1,43) [37].

5.2. Etudes réalisées dans les populations riveraines des zones agricoles

Les populations rurales sont potentiellement exposées aux pesticides du fait de la proximité de leur lieu de résidence vis-à-vis des lieux d'application de pesticides. Plusieurs études ont montré que les expositions aux pesticides des populations étaient largement corrélées à leur lieu d'habitation, et plus précisément à la distance séparant ce lieu des surfaces agricoles consommatrices de pesticides [41-44]. Des études (principalement américaines) se sont intéressées à la proximité entre habitations et cultures et la survenue de certains cancers. A titre d'exemple, l'étude de O'Leary *et al* en 2004 a rapporté une association entre le risque de cancer du sein et le lieu de résidence situé dans un rayon de 1 mile vis-à-vis des sites de dépôts des pesticides organochlorés [45]. Garcia *et al* ont également suggéré une possible augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes vivant à proximité d'installations industrielles spécifiques rejetant des pesticides [46]. De manière contradictoire, El-Zaemey *et al* n'ont pas retrouvé de lien entre le cancer du sein et l'exposition à certains pesticides en fonction du lieu d'habitation [47].

5.3. Etudes réalisées dans la population générale ciblant l'alimentation

Les deux tiers des résidus de pesticides présents dans l'alimentation sont des PE potentiels [22]. Un travail récent (NutriNet), portant sur environ 70 000 sujets français, dont 78% de femmes, a étudié prospectivement l'association entre la consommation d'aliments biologiques et le risque de cancer, dont le cancer du sein [48]. Il s'agit de la première étude visant à évaluer la fréquence de

la consommation d'aliments biologiques associée au risque de cancer. Il a été diagnostiqué un peu plus de 30% de cas de cancer du sein, le plus représenté dans cette étude, en sept ans de suivi [48]. Les auteurs ont constaté qu'une plus grande fréquence de consommation d'aliments biologiques était associée à une réduction du risque global de cancer (RR = 0,75 ; IC 95% = 0,63-0,88) et les résultats étaient significatifs pour le cancer du sein post-ménopausique [48]. Ces données doivent cependant être nuancées. En effet, dans cette cohorte, des consommations plus fréquentes d'aliments biologiques ont été observées chez des sujets ayant un niveau d'études plus élevé ainsi qu'un statut professionnel et socio-économique plus favorable. Ces sujets avaient également un niveau d'activité physique plus important, dont on connaît l'impact sur la réduction du risque de cancer du sein. Ainsi, dans cette étude, une consommation d'aliments biologiques était observée dans une sous-population plus sensibilisée à la prise en charge de sa santé, pouvant constituer ainsi un biais [48].

Ces résultats contrastent avec une étude anglaise portant sur une cohorte dix fois plus importante, retrouvant une légère augmentation de l'incidence du cancer du sein chez les femmes qui avaient déclaré manger habituellement ou toujours des aliments biologiques, comparativement aux femmes qui avaient déclaré ne jamais en manger (RR = 1,09 ; IC 95% : 1,02 - 1,15) [49].

6. Principales caractéristiques des tumeurs mammaires en présence de pesticides

Peu d'études ont concernées la recherche de PPE directement dans le tissu mammaire alors que la composition majoritairement adipeuse du sein est propice à la bioaccumulation des pesticides lipophiles. Toutes les études répertoriées dans le tableau 2 se sont focalisées sur la quantification de pesticides organochlorés dans la graisse péri-tumorale mais également dans du tissu adipeux sain (prélevé soit à distance d'une tumeur soit dans un sein indemne de toutes pathologies) [50-53]. De manière générale, les pesticides étudiés ont été retrouvés dans tous les tissus mais de

façon significativement plus importante dans les tissus péri-tumoraux. De manière intéressante, leurs concentrations augmentaient avec l'âge et l'IMC [50]. Des taux significativement plus élevés de résidus de pesticides organochlorés (β -HCH) et pentachlorothioanisole (PCTA) ont été observés dans le sang des patientes présentant un carcinome canalaire invasif en comparaison avec les taux des patientes atteintes de maladies bénignes du sein ou sans aucune pathologie mammaire [51]. Il apparaît également que les concentrations de pesticides sont plus élevés dans les tumeurs oestrogéno-sensibles par comparaison aux tumeurs RE- [50-53]. La corrélation avec d'autres caractéristiques tumorales telles que la différenciation cellulaire, le statut ganglionnaire ou encore le grade tumoral restent encore à éclaircir : une étude a noté la présence significativement plus importante de pesticides chez les patientes atteintes de tumeurs bien différenciées en comparaison avec les tumeurs moins différenciées [50], cette même étude a mis en évidence une corrélation positive entre pesticide et des ganglions lymphatiques négatifs comparativement aux patientes présentant des métastases ganglionnaires axillaires [50], les données concernant le grade des tumeurs sont cependant discordantes avec plus de pesticides dans les tumeurs de grade I selon Ellsworth *et al* [50] alors qu'à l'inverse, Yang *et al* ont retrouvé des taux les plus élevés dans les tumeurs de haut grade [51].

Au total, la mise en évidence des effets des pesticides sur le cancer du sein *in vivo* reste délicate car très peu d'études s'y sont intéressées. De plus, les effectifs de sujets inclus dans ces études sont faibles avec moins de 100 cas par étude et les durées de suivi courtes (de 5 mois à 5 ans).

Les mécanismes d'actions des PPE quant à eux restent encore mal compris. Les effets de ces molécules impliqueraient leur capacité à se lier aux récepteurs aux estrogènes et à avoir ainsi une activité estrogénique démontrée même à de très faibles concentrations et ce même malgré leur faible affinité de liaison aux RE. En effet, de nombreux PPE sont définis comme étant des

xénoestrogènes (cas des pesticides organochlorés, des biphényles polychlorés (PCB), du bisphénol A, du lindane, ...) [54]. Certains PPE peuvent également se lier aux récepteurs à l'IGF-1, à l'EGF ou encore aux récepteurs du facteur de croissance transformant (TGF 1β) [55]. De cette manière, les PPE stimuleraient la croissance de cellules cancéreuses, permettraient aux cellules tumorales d'acquiescer une motilité favorisant leurs capacités d'invasion, de dissémination et de résistance à l'apoptose [55,56]. Il semblerait également que certains PPE créent un facteur de risque de survenue d'un cancer du sein en avançant l'âge de la puberté [57].

Dans l'étude d'Ellsworth *et al* [53], des dosages de pesticides organochlorés ont été réalisés par quadrant (n = 245) dans des tissus adipeux mammaires de 51 femmes à divers stades de maladie du sein afin de déterminer les tendances de la bioaccumulation dans le sein (tableau 2). Des échantillons de stroma et de tissu adipeux ont été prélevés durant la chirurgie chez des patientes subissant une mastectomie pour tous les stades de pathologies mammaires (de l'hyperplasie canalaire atypique au cancer du sein invasif) mais également chez des patientes présentant une tumeur mammaire unilatérale et un sein normal, bénéficiant d'une mastectomie bilatérale avec prophylaxie sur le sein controlatéral. Les résidus organochlorés étaient détectables chez toutes les patientes, et de manière intéressante, leurs concentrations augmentaient avec l'âge et l'IMC [53]. Trois résidus organochlorés (p,p'-DDE, HCB et mirex) étaient abondants dans le tissu mammaire en notant que P,p'-DDE était le résidu le plus courant [53]. Chez cinq patientes ayant bénéficié d'une chirurgie bilatérale dont une chirurgie prophylactique, les taux de résidus de pesticides individuels étaient significativement plus élevés dans les seins malades que dans les seins indemnes de pathologie tumorale [53]. Chez les patientes présentant un cancer du sein invasif, les taux de pesticides organochlorés dans les tissus mammaires, ajustés en fonction de l'âge et de l'IMC au diagnostic, ont varié de façon significative en fonction des caractéristiques cliniques du carcinome primaire [53]. Les concentrations de p,p'-DDE et de pesticides totaux étaient

significativement plus élevées chez les patientes atteintes de tumeurs bien différenciées en comparaison avec les tumeurs moins différenciées et dans les carcinomes estrogéno-sensibles ER+/HER2- en comparaison avec les tumeurs ER+/HER2+ et les tumeurs ER-/HER2+ [53]. Les taux d'HCB étaient significativement plus élevés dans les tumeurs de grade I versus les tumeurs de grade II et III et dans les tumeurs ER+/HER2- versus ER-/HER2+ [53]. Les taux de mirex étaient significativement plus élevés chez les patientes présentant des ganglions lymphatiques négatifs comparativement aux patientes présentant des métastases ganglionnaires axillaires [53]. Ainsi, chez les patientes atteintes d'un cancer invasif, les taux de pesticides organochlorés différaient considérablement selon les caractéristiques cliniques du carcinome, y compris le grade histologique, le statut ER et le statut HER2, indiquant que la charge tissulaire des composés organochlorés pouvait influencer le développement de sous-types spécifiques du cancer du sein [53]. Dans cette étude, les cancers du sein secondaires à l'exposition aux pesticides organochlorés étaient plutôt des cancers hormono-dépendants et faiblement agressifs [53].

L'étude de Yang *et al* réalisée sur 75 patientes présentant un carcinome canalaire invasif, s'est basée sur le dosage de plusieurs pesticides organochlorés dans le sang, dans la graisse péri-tumorale et dans la graisse mammaire située à distance du cancer en comparaison avec 80 témoins indemnes de cancer et 79 patientes présentant des pathologies bénignes (tableau 2) [54]. Les auteurs ont retrouvé des niveaux significativement plus élevés de résidus de pesticides organochlorés (Beta-HCH) et pentachloroanisole (PCTA) dans le sang des patientes présentant un carcinome canalaire invasif en comparaison avec les taux des patientes atteintes de maladies bénignes du sein ou indemnes de toute pathologie [54]. De la même façon, des taux significativement plus élevés de pesticides organochlorés (Beta-HCH, PCTA et p,p'-DDE) ont été dosés dans la graisse péri-tumorale des patientes atteintes de carcinome canalaire invasif en

comparaison aux patientes atteintes de pathologie mammaire bénigne [54]. Dans cette étude, les auteurs ont également retrouvé des taux de pesticides plus élevés dans les tumeurs oestrogénosensibles par comparaison aux tumeurs RE- [54]. En revanche, les taux les plus élevés de pesticides ont été retrouvés dans les tumeurs de haut grade [54]. De plus, cette étude a montré que le taux de résidus de pesticides organochlorés dans les échantillons de sang et de tissu adipeux (Beta-HCH et PCTA dans les échantillons de sang, Beta-HCH, PCTA et pp'-DDE dans les échantillons de tissu adipeux) augmentait avec le grade tumoral [54].

L'étude de He *et al* est une étude cas-témoin sur l'impact des pesticides organochlorés sur le cancer du sein en Chine. Un panel de cinq pesticides organochlorés (β -HCH, γ -HCH, PCB52, PCTA, pp'-DDE) a été testé dans des échantillons de tissus adipeux de patientes atteintes de cancer du sein (cas) et indemnes présentant de l'adénose (témoins) [55]. Le panel testé a été retrouvé dans la graisse péri-tumorale chez l'ensemble des 56 cas et dans la graisse mammaire chez les 46 témoins. En comparaison avec les témoins, les cas de cancer du sein présentaient des concentrations significativement plus élevées de deux pesticides : pp'-DDE et PCB52 [55]. Ces deux pesticides et cinq facteurs de risque potentiels de cancer du sein (âge, âge de la ménopause, ménopause, IMC et antécédents familiaux) ont été intégrés à un modèle de régression logistique multiple [55]. Il a été constaté dans cette étude que des concentrations élevées de pp'-DDE et de PCB52 étaient associées de façon significative à un risque accru de cancer du sein [55]. Dans cette étude, les cinq autres facteurs de risque potentiels n'étaient pas significativement liés au cancer du sein et les auteurs ont conclu que p,p'-DDE et PCB52 étaient deux facteurs de risque indépendants pour le cancer du sein (tableau 2) [55].

L'étude de Eldakroory *et al* s'était basée sur la comparaison des concentrations des pesticides organochlorés mesurées dans du tissu mammaire malin et sain (à distance de la tumeur) chez 70 patientes bénéficiant d'une mastectomie partielle ou totale [56]. Les concentrations de

méthoxychlore, de DDT, d'HCB et de chlordane étaient significativement plus élevées dans les tissus tumoraux que dans les tissus sains adjacents [56]. Les marqueurs d'apoptose et de nécrose tissulaire y étaient également significativement plus élevés [56]. Ainsi, le niveau plus élevé de pesticides organochlorés dans les échantillons de tissus de cancer du sein et les dysfonctionnements moléculaires qui en résultaient ont montré une association possible [56].

Au total, la mise en évidence des effets des pesticides sur le cancer du sein *in vivo* reste délicate car seul un faible nombre d'études s'y sont intéressées, les effectifs de sujets inclus dans les études sont faibles avec moins de 100 cas par étude et les durées de suivi courtes (de 5 mois à 5 ans). L'ensemble des études analysées ont toutefois retrouvé des taux significativement plus élevés de résidus de pesticides dans les tumeurs mammaires et dans la graisse péri-tumorale [53-56] en comparaison avec les tissus sains. Les tumeurs associées à la présence de pesticides sont essentiellement des tumeurs estrogéno-sensibles [53-56]. Les données publiées concernant le grade et la différenciation des tumeurs sont cependant discordantes.

7. Impact des pesticides sur la mortalité par cancer du sein

Seules deux études récentes portant sur l'effet de l'exposition aux pesticides organochlorés et la mortalité par cancer du sein sont disponibles dans la littérature.

Une première étude danoise portant sur 399 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein, a comparé la mortalité par cancer du sein et la concentration en pesticides organochlorés dans les tissus adipeux au cours d'un suivi médian de 16 ans [58]. Sur ces 399 femmes, 177 sont décédées dont 119 d'un cancer du sein [58]. Les auteurs ont retrouvé une association inverse entre la concentration de PCB (taux de mortalité 0,79, 95 % IC = 0,64-0,98) et la mortalité [58]. Cette association a été retrouvée uniquement chez des femmes présentant des facteurs de pronostic défavorable, à savoir une hormonorésistance, une atteinte ganglionnaire et une taille tumorale

élevée.

La seconde étude, américaine, menée par l'équipe de Parada *et al* [59] a concerné l'effet du DDT et du p,p'-DDE sur la survie à 5 et 15 ans de 633 femmes atteintes d'un cancer du sein. Ces femmes ont été incluses dans l'étude entre 1996 et 1997 et suivies jusqu'en 2011. Les auteurs ont retrouvé une association positive entre des concentrations élevées en pesticides organochlorés, notamment le DDT et la mortalité à 5 ans (HR = 2,72 ; IC à 95 % = 1,04-7,13) indépendamment de l'IMC [59]. Cette association a également été retrouvée dans une moindre mesure à 15 ans (HR = 1,42 ; IC à 95 % = 0,99-2,06) [59]. Il a été retrouvé à 15 ans une association inverse entre la mortalité et des concentrations élevées de p,p'-DDE. Il s'agit de la première étude en population aux États-Unis à montrer que le DDT peut avoir un impact négatif sur la survie après un diagnostic de cancer du sein, avec une augmentation de la mortalité à 5 ans.

Ces deux études ont ainsi abouti à des résultats discordants. Un certain nombre de biais ont été mis en évidence dans l'étude danoise [58]. En effet, les prélèvements de tissus adipeux ont été réalisés dès l'entrée dans l'étude (1993-1997) et dans un tissu non mammaire (la fesse), ce qui signifie que, pour certaines femmes, l'échantillon a été prélevé bien avant la survenue du cancer. Or, les concentrations d'organochlorés peuvent varier dans le temps et les échantillons peuvent ne pas avoir été prélevés à la période la plus pertinente. De plus, les prélèvements n'ont pas été réalisés sur le sein, ce qui limite l'interprétation des résultats, la répartition des pesticides pouvant ne pas être homogène sur tout le corps. L'étude américaine présente également des inconvénients, notamment dans la méthode de mesure des concentrations de pesticides, via un dosage sanguin qui ne donne qu'un reflet d'une concentration circulante à un instant donné [59].

Il est ainsi difficile de se prononcer sur l'effet réel des PPE sur la mortalité par cancer du sein. D'autres études à plus grande échelle doivent être encouragées.

8. Conclusion

Notre mise au point est une analyse de la littérature récente concernant l'impact des PPE sur le cancer du sein, d'un point de vue épidémiologique et biologique. Il apparaît qu'il est difficile à ce jour d'affirmer une réelle association positive même si de plus en plus d'études soulignent un rôle possible des PPE sur le risque de survenue d'un cancer du sein. Il semble exister une association positive entre la présence de PPE et le cancer du sein, notamment dans les études portant sur des femmes d'agriculteurs mais également dans la population générale. Les études réalisées sur les tumeurs mammaires, avec un dosage de PPE *in situ* retrouvent de façon unanime une concentration en PPE plus élevée dans les tumeurs estrogéno-sensibles. Quant à la mortalité, les études aboutissent à des résultats discordants mais confirment la dangerosité de certains produits (DDT).

Les différentes séries analysées ont toutefois un certain nombre de limites, et notamment le faible nombre de PPE évalués alors que nous sommes exposés quotidiennement à des centaines de produits depuis des décennies, leurs petits effectifs et leur recul souvent limité. De plus, il n'est jamais tenu compte de l'effet cocktail ni de la fenêtre d'exposition à ces substances. Des recherches plus poussées doivent être encouragées impliquant un panel plus vaste de pesticides étudiés, des populations ayant des effectifs plus importants ainsi qu'une durée de suivi plus longue.

Liste des abréviations concernant les pesticides :

DDT : dichlorodiphényltrichloroéthane

HCB : hexachlorobenzène

HCH : hexachlorocyclohexane ou lindane

PCA : pentachloroaniline

PCB : polychlorinate biphenyls

PCNB : pentachloronitrobenzene

POC : pesticides organochlorés

P-p'-DDE : dichlorodiphényldichloroéthylène

PTCA : pentachlorothioanisole

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Santé publique France. Cancer du sein, 2018. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein> (consulté le 12/06/2019).
- [2] Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2008;56(3):159-75.
- [3] Stanford JL, Herrinton LJ, Schwartz SM, Weiss NS. Breast cancer incidence in Asian migrants to the United States and their descendants. *Epidemiology*. 1995;6(2):181-3.
- [4] Attaullah M, Yousuf MJ, Shaukat S, Anjum SI, Ansari MJ, Buner ID, et al. Serum organochlorine pesticides residues and risk of cancer: A case-control study. *Saudi J Biol Sci*. 2018;25(7):1284-90.
- [5] Madej K, Kalenik TK, Piekoszewski W. Sample preparation and determination of pesticides in fat-containing foods. *Food Chem*. 2018;269:527-41.

- [6] EUROSTAT, sales of Pesticides in the EU. <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/DDN-20181015-1> (consulté le 12/06/2019).
- [7] Butault JP, Delame N, Jacquet F, Zardet G. L'utilisation des pesticides en France : état des lieux et perspectives de réduction. NESE 2011;35 :7-26.
- [8] Listes de produits pesticides susceptibles de contenir des substances perturbatrices endocriniennes, Alim'Agri, 2017. <https://agriculture.gouv.fr/listes-de-produits-pesticides-susceptibles-de-contenir-des-substances-perturbatrices-endocriniennes> (consulté le 12/06/2019).
- [9] Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. Environ Toxicol Pharmacol. 2015;40(1):241-58.
- [10] Maqbool F, Mostafalou S, Bahadar H, Abdollahi M. Review of endocrine disorders associated with environmental toxicants and possible involved mechanisms. Life Sci. 2016;145:265-73.
- [11] Expertise collective INSERM. Pesticides : Effets sur la santé. Edition iPubli. Rapport. Paris : Inserm, 2013, XII-1001:5-31.
- [12] Petit JM, Guilleux A. L'applicateur de produits phytosanitaires. Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles, Edition INRS ED 867, 2010.
- [13] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, expositions aux pesticides des utilisateurs et des travailleurs agricoles, 2016. <https://www.anses.fr/fr/content/expositions-aux-pesticides-des-utilisateurs-et-des-travailleurs-agricoles> (consulté le 12 juin 2019).
- [14] United Nations Environment Programme and World Health Organization. State of the science of endocrine disrupting chemicals – 2012.

[15] Institut Français de l'Environnement. Etudes et travaux n°43 : l'état des eaux souterraines en France, 2004.

[16] Gray JM, Rasanayagam S, Engel C, Rizzo J. State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment. *Environ Health*. 2017;16(1):94.

[17] Contribution à l'Elaboration du 3ème Plan National Santé Environnement (PNSE3) 2015-2019, <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/les-plans-nationaux-sante-environnement/article/le-plan-national-sante-environnement-pnse3-2015-2019> (consulté le 12/06/2019).

[18] Gibb H, Haver C, Gaylor D, Ramasamy S, Lee JS, Lobdell D, et al. Utility of recent studies to assess the National Research Council 2001 estimates of cancer risk from ingested arsenic. *Environ Health Perspect*. 2011;119(3):284-90.

[19] Mansouri A, Cregut M, Abbes C, Durand MJ, Landoulsi A, Thouand G. The environmental issues of DDT pollution and bioremediation: a multidisciplinary review. *Appl Biochem Biotechnol*. 2017;181(1):309-339.

[20] Organisation mondiale de la Santé. Résidus de pesticides dans les aliments, 2018. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/pesticide-residues-in-food> (consulté le 12/06/2019).

[21] AFSSE (Agence française de sécurité sanitaire environnementale) / INERIS (Institut national de l'environnement industriel et des risques). L'épandage aérien de produits anti-parasitaires, 2005.

[22] EFSA. The 2016 European Union report on pesticide residues in food. *EFSA Journal* 2018;16(7):5348.

[23] Lukowicz C, Ellero-Simatos S, Regnier M, Polizzi A, Lasserre F, Montagner A, et al. Metabolic Effects of a Chronic Dietary Exposure to a Low-Dose Pesticide Cocktail in Mice:

Sexual Dimorphism and Role of the Constitutive Androstane Receptor. *Environ Health Perspect.* 2018;126(6):067007.

[24] Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee DH, et al. Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses. *Endocr Rev.* 2012;33(3):378–455.

[25] Schug TT, Johnson AF, Birnbaum LS, Colborn T, Guillette LJ, Crews DP, et al. Minireview: Endocrine Disruptors: Past Lessons and Future Directions. *Mol Endocrinol.* 2016;30(8):833–847.

[26] Macon MB, Fenton SE. Endocrine disruptors and the breast: early life effects and later life disease. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2013;18(1):43-61.

[27] Paulose T, Speroni L, Sonnenschein C, Soto AM. Estrogens in the wrong place at the wrong time: Fetal BPA exposure and mammary cancer. *Reprod Toxicol.* 2015;54:58-65.

[28] Soto AM, Sonnenschein C. Endocrine disruptors: DDT, endocrine disruption and breast cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(9):507-8.

[29] Soto AM, Sonnenschein C. The tissue organization field theory of cancer: a testable replacement for the somatic mutation theory. *Bioessays.* 2011;33(5):332-40.

[30] Rudel RA, Fenton SE, Ackerman JM, Euling SY, Makris SL. Environmental exposures and mammary gland development: state of the science, public health implications, and research recommendations. *Environ Health Perspect.* 2011;119(8):1053-61.

[31] Phrakonkham P, Brouland JP, Saad Hel S, Berges R, Pimpie C, Pocard M, et al. Dietary exposure in utero and during lactation to a mixture of genistein and an anti-androgen fungicide in a rat mammary carcinogenesis model. *Reprod Toxicol.* 2015;54:101-9.

[32] Cohn BA, La Merrill M, Krigbaum NY, Yeh G, Park JS, Zimmermann L, et al. DDT Exposure in Utero and Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):2865-72.

- [33] Cohn BA, Wolff MS, Cirillo PM, Sholtz RI. DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. *Environ Health Perspect.* 2007;115(10):1406-14.
- [34] Stern AH. Hazard identification of the potential for dieldrin carcinogenicity to humans. *Environ Res.* 2014;131:188-214.
- [35] Muir K, Rattanamongkolgul S, Smallman-Raynor M, Thomas M, Downer S, Jenkinson C. Breast cancer incidence and its possible spatial association with pesticide application in two counties of England. *Public Health.* 2004;118(7):513-20
- [36] Mills PK, Yang R. Breast cancer risk in Hispanic agricultural workers in California. *Int J Occup Environ Health.* 2005;11(2):123-31.
- [37] Lerro CC, Koutros S, Andreotti G, Friesen MC, Alavanja MC, Blair A, et al. Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Occup Environ Med.* 2015;72(10):736-44.
- [38] Engel LS, Werder E, Satagopan J, Blair A, Hoppin JA, Koutros S, et al. Insecticide Use and Breast Cancer Risk among Farmers' Wives in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect.* 2017;125(9):097002.
- [39] McElroy JA, Gangnon RE, Newcomb PA, Kanarek MS, Anderson HA, Brook JV, et al. Risk of breast cancer for women living in rural areas from adult exposure to atrazine from well water in Wisconsin. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2007;17(2):207-14.
- [40] Mills PK, Dodge JL, Bush J, Thompson Y, Shah P. Agricultural Exposures and Breast Cancer Among Latina in the San Joaquin Valley of California. *J Occup Environ Med.* 2019;61(7):552-8.
- [41] Koch D, Lu C, Fisker-Andersen J, Jolley L, Fenske RA. Temporal association of children's pesticide exposure and agricultural spraying: report of a longitudinal biological monitoring study. *Environ Health Perspect.* 2002;110(8):829-33.

- [42] Bell EM, Hertz-Picciotto I, Beaumont JJ. Case-cohort analysis of agricultural pesticide applications near maternal residence and selected causes of fetal death. *Am J Epidemiol.* 2001;154(8):702-10.
- [43] Royster MO, Hilborn ED, Barr D, Carty CL, Rhoney S, Walsh D. A pilot study of global positioning system/geographical information system measurement of residential proximity to agricultural fields and urinary organophosphate metabolite concentrations in toddlers. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 2002;12(6):433-40.
- [44] Leyk S, Binder CR, Nuckols JR. Spatial modeling of personalized exposure dynamics: the case of pesticide use in small-scale agricultural production landscapes of the developing world. *Int J Health Geogr.* 2009;8:17.
- [45] O'Leary ES, Vena JE, Freudenheim JL, Brasure J. Pesticide exposure and risk of breast cancer: a nested case-control study of residentially stable women living on Long Island. *Environ Res.* 2004;94(2):134-44.
- [46] Garcia-Perez J, Lope V, Perez-Gomez B, Molina AJ, Tardon A, Diaz Santos MA, et al. Risk of breast cancer and residential proximity to industrial installations: New findings from a multicase-control study (MCC-Spain). *Environ Pollut.* 2018;237:559-68.
- [47] El-Zaemey S, Heyworth J, Glass DC, Peters S, Fritschi L. Household and occupational exposure to pesticides and risk of breast cancer. *Int J Environ Health Res.* 2014;24(2):91-102.
- [48] Baudry J, Assmann KE, Touvier M, Alles B, Seconda L, Latino-Martel P, et al. Association of Frequency of Organic Food Consumption With Cancer Risk: Findings From the NutriNet-Sante Prospective Cohort Study. *JAMA Intern Med.* 2018;178(12):1597-606.
- [49] Bradbury KE, Balkwill A, Spencer EA, Roddam AW, Reeves GK, Green J, et al. Organic food consumption and the incidence of cancer in a large prospective study of women in the United Kingdom. *Br J Cancer.* 2014;110(9):2321-6.

[50] Ellsworth RE, Kostyniak PJ, Chi LH, Shriver CD, Costantino NS, Ellsworth DL.

Organochlorine pesticide residues in human breast tissue and their relationships with clinical and pathological characteristics of breast cancer. *Environ Toxicol.* 2018;33(8) :876-884.

[51] Yang JZ, Wang ZX, Ma LH, Shen XB, Sun Y, Hu DW, et al. The organochlorine pesticides residues in the invasive ductal breast cancer patients. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2015;40(3):698-703.

[52] He TT, Zuo AJ, Wang JG, Zhao P. Organochlorine pesticides accumulation and breast cancer: A hospital-based case-control study. *Tumour Biol.* 2017;39(5):1010428317699114.

[53] Eldakroory SA, Morsi DE, Abdel-Rahman RH, Roshdy S, Gouda MS, Khashaba EO. Correlation between toxic organochlorine pesticides and breast cancer. *Hum Exp Toxicol.* 2017;36(12):1326-34.

[54] Fénelon P, Brucker-Davis F. [Environmental endocrine disruptors and breast cancer: new risk factors?]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2008;36(10):969-77.

[55] Miret NV, Pontillo CA, Zárate LV, Kleiman de Pisarev D, Cocca C, Randi AS. Impact of endocrine disruptor hexachlorobenzene on the mammary gland and breast cancer: The story thus far. *Environ Res.* 2019;173:330-341.

[56] Giulivo M, Lopez de Alda M, Capri E, Barceló D. Human exposure to endocrine disrupting compounds: Their role in reproductive systems, metabolic syndrome and breast cancer. A review. *Environ Res.* 2016;151:251-264.

[57] Teitelbaum SL, Belpoggi F, Reinlib L. Advancing research on endocrine disrupting chemicals in breast cancer: Expert panel recommendations. *Reprod Toxicol.* 2015;54:141-7.

[58] Roswall N, Sorensen M, Tjonneland A, Raaschou-Nielsen O. Organochlorine concentrations in adipose tissue and survival in postmenopausal, Danish breast cancer patients. *Environ Res.* 2018;163:237-48.

[59] Parada H, Jr., Wolff MS, Engel LS, White AJ, Eng SM, Cleveland RJ, et al. Organochlorine insecticides DDT and chlordane in relation to survival following breast cancer. *Int J Cancer*. 2016;138(3):565-75.

Légendes des figures

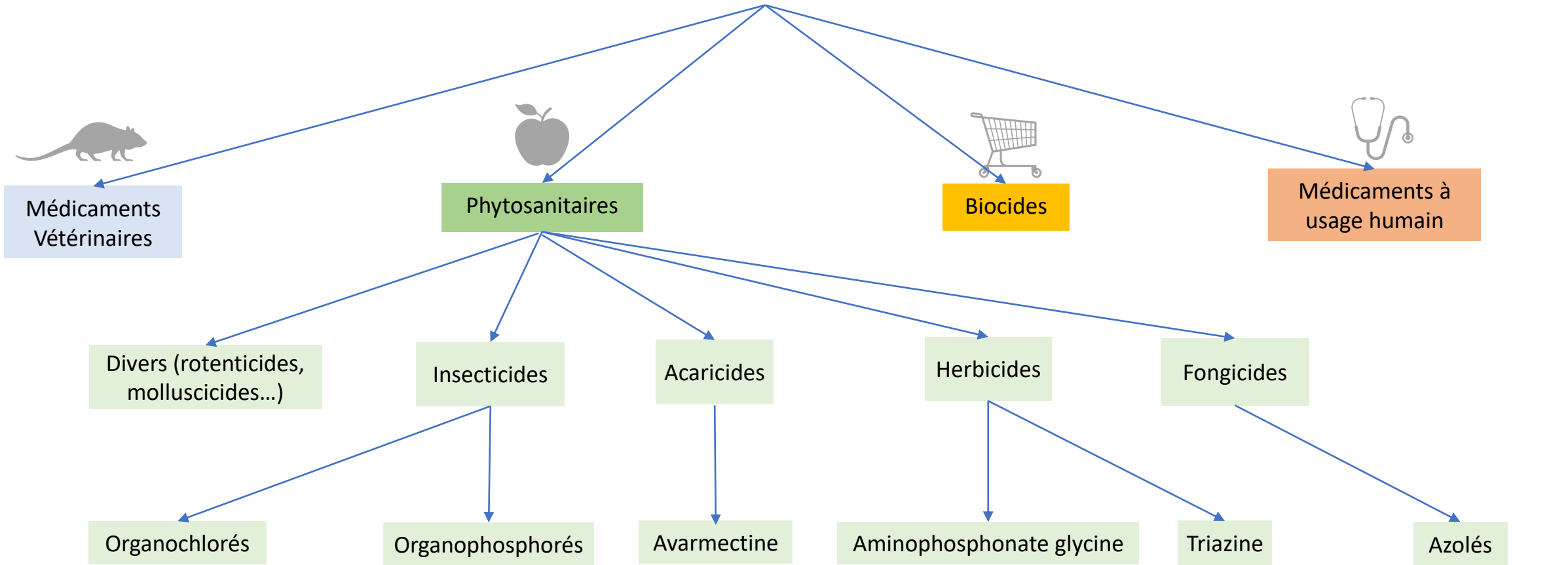
Figure 1. Classification des pesticides

On distingue 4 classes de pesticides : les produits phytopharmaceutiques ou phytosanitaires, les biocides, les médicaments vétérinaires et les médicaments à usage humain. Les produits phytopharmaceutiques constituent la majorité des pesticides et comportent les substances utilisées dans l'agriculture pour la protection des plantes et de leurs produits. Selon leur cible, on distingue les insecticides destinés à lutter contre les insectes, les herbicides contre les mauvaises herbes, les fongicides contre les champignons, les acaricides contre les acariens, les rodenticides contre les rongeurs, etc. Les pesticides utilisés dans un autre contexte que l'agriculture sont qualifiés de biocides. Il s'agit de produits à usage domestique (désinfectants, répulsifs, produits de traitement du mobilier...).

Figure 2. Principes méthodologiques de notre revue de littérature

Les articles « hors sujet » exclus correspondaient à des travaux sur les métaux lourds, les phtalates, les dioxines, les phytoestrogènes, le système reproducteur, le diestilbène.

PESTICIDES



Demi-vie

DDT : **30 ans**
Lindane (HCB) : **300 jours**
Mirex : **10 ans**

Malathion : **4 à 25 jours**

Abamectine : **30 jours**

Glyphosate : **32 jours**

Atrazine : **44 jours**

Epoxiconazole : **120 jours**

Mots-clés :

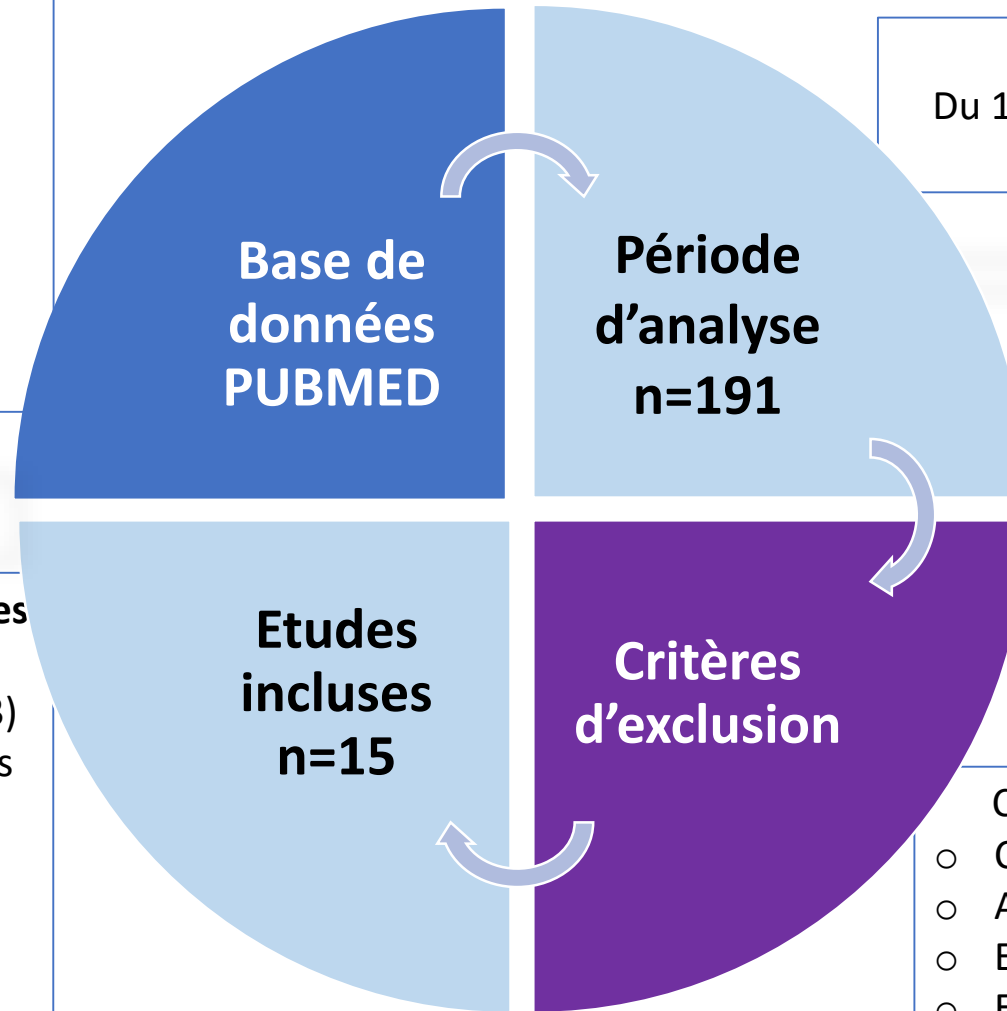
- Breast cancer
- Breast tumor
- Endocrine disruptor
- In vivo
- Biopsy
- Pesticide
- Mortality

- Etudes portant sur l'incidence des cancers du sein :

- dans des milieux agricoles (n=3)
- dans des populations riveraines des zones agricoles (n=2)
- dans la population générale ciblant l'alimentation (n=2)

- Etudes comportant des dosages intratumoraux (n=4)

- Etudes portant sur la mortalité par cancer du sein (n=4)



Du 1/1/2013 au 30/6/2019

Critères d'exclusion :

- Cultures de cellules (n=28)
- Analyses chez l'animal (n=6)
- Etudes chez l'homme (n=7)
- Etudes hors-sujet (n=135)

Tableau 1. Synthèse de différentes études épidémiologiques concernant une corrélation entre pesticides et risque de cancer du sein

Classe / Famille chimique	Substance	Usage	Classification CIRC	Toxicité connue	Etude	Population cible	Effets sur le sein	
Insecticides	POC	DDT	Premier insecticide, interdit dans les années 1970, éradication du paludisme	Cancérogène probable (2A)	LNH, cancer du foie et des testicules	Cas-témoins [32,33]	20 000 femmes enceintes (suivi median 54 ans) [32] 258 femmes (suivi median 17 ans) [33]	Risque 4 fois plus élevé de développer un cancer du sein (RE+) chez la fille si taux sériques maternels plus élevés Risque de cancer du sein si exposition avant l'âge de 14 ans (p < 0,05)
		Dieldrine	Alternative du DDT, interdit en agriculture dans les années 1970	Cancérogène probable (2A)	Toxique pour les organismes aquatiques	Revue de la littérature [34]	Femmes et animaux (souris, rats)	Augmentation du risque de cancer du sein plutôt ER-
		Lindane	Agricole, filière bois, en médecine vétérinaire et humaine	Cancérogène certain (1)	Toxique pour les organismes aquatiques	Cas-témoins [35]	Femmes de plus de 45 ans au diagnostic	Association entre les taux d'incidence du cancer du sein et l'application spatiale de Lindane
		Chlordane	Traitement des cultures, pelouses, jardins, forêts	Cancérogène possible (2B)	Bioaccumulation, bioamplification	Cas-témoins [36]	768 femmes agricultrices	Risque de cancer du sein plus élevé chez les femmes jeunes
	POP	Malathion	Interdit en France depuis 2008, utilisé en dérogation pour l'éradication du Chikungunya	Cancérogène possible (2A)	Neurotoxique (fixation irréversible à la cholinestérase)	Cohorte [37]	30 003 femmes d'agriculteurs	Risque élevé de cancer du sein RR=1,20 ; IC 95% : 1,01-1,43
		Chlorpyrifos	Traitement des fruits et légumes	Non répertorié	Neurotoxique (inhibiteur de la cholinestérase) Hématotoxique	Cohorte [38]	30 594 femmes d'agriculteurs (suivi median 14,7 ans)	Risque élevé de cancer du sein HR=1.4 ; IC 95% : 1.0-2.0
Herbicide	Triazine	Atrazine	Cultures de maïs, blé, sorgho, canne à sucre	Inclassable (3)	Microcéphalie néonatale, trouble du développement neuro-cognitif, petit poids de naissance	Cas-témoins [39]	6 944 femmes vivant en zone rurale	Risque possible pour des femmes exposées à des seuils dépassant les LMR dans l'eau potable OR=1,3 ; IC 95% : 0,3-6,5
Fongicides	Phtalimides	Captane	Production horticole	Inclassable (3)	Carcinomes digestifs	Cas-témoins [40]	Travailleuses agricoles	Association possible Age plus jeune du premier emploi agricole chez les cas par rapports aux témoins (p < 0,05)

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer, POC : pesticides organochlorés, POP : pesticides organophosphorés, LNH : Lymphome non Hodgkinien, RE : récepteurs aux estrogènes, LMR : Limites Maximales Résiduelles

Tableau 2. Etudes de dosages de pesticides dans du tissu mammaire

Pesticides concernés	Auteurs	Type d'étude	Pays	Effectifs	Pathologie	Période d'inclusion	Prélèvements	Effets sur la glande mammaire <i>in vivo</i>	Principaux résultats
p-p'-DDE, HCB, Mirex	Ellsworth <i>et al</i> , 2018 [50]	Experimental	Etats-Unis	51	Plusieurs stades de santé du sein (du sein sain au CCI de stade IV)	2003-2008	245 échantillons (0,5 g) de tissu adipeux mammaire	Développement de sous-type du cancer du sein	Augmentation significative des concentrations avec l'âge, l'IMC, le statut RE+, la différenciation, le grade I, N 0
HCH, PCNB, PCA, PCTA, DDT et ses métabolites (pp'-DDD, pp'-DDT, pp'-DD, op'-DDT)	Yang <i>et al</i> , 2015 [51]	Cas-témoins	Chine	234	75 CCI, 79 pathologies bénignes, 80 témoins	2005-2006	Echantillons de sang à jeun et échantillons de tissus adipeux (10 g) péri-tumoraux	Inférence des résidus de pesticides sur les CCI	β-HCH, PCTA et p,p'-DDE plus élevés dans le sang et tissu adipeux en cas de CCI versus maladies bénignes ou témoins, RE+, haut grade
β-HCH, γ-HCH, PCB28, PCB52, PCTA, pp'-DDE	He TT <i>et al</i> , 2017 [52]	Cas-témoins	Chine	102	56 cas de cancer du sein – 46 témoins avec adénose	2015-2016	5 g de tissus adipeux par cas prélevés en per-chirurgie	Plus d'accumulation de certains pesticides en cas de cancer du sein. Certains étant définis comme des facteurs de risque. Significatif pour pp'-DDE et PCB52	pp'-DDE et PCB52 significativement plus élevés dans le groupe CS
Méthoxychlore, heptachlore, aldrine, andrine, DDT, DDE, DDD, HCB, chlordane	Eldakroory <i>et al</i> , 2017 [53]	Transversale comparative, expérimentale	Egypte	70	Cancer du sein	2013-2014	10 g de tumeurs et de tissus adjacents histologiquement sain (6 cm de la tumeur)	Association possible entre POC et cancer du sein	méthoxychlore, de DDT, d'HCB et de chlordane significativement plus élevés dans les tumeurs que dans les tissus sains à distance des tumeurs

p-p'-DDE : dichlorodiphényldichloroéthylène (principal métabolite du DDT), HCB : hexachlorobenzène (fongicide), HCH : hexachlorocyclohexane ou lindane (insecticide), PCNB : pentachloronitrobenzène (fongicide) dont les métabolites sont le PCA : pentachloroaniline et le PCTA : pentachlorothioanisole, DDT : dichlorodiphényltrichloroéthane (insecticide, acaricide), PCB : polychlorobiphényle, DDD : dichlorodiphényldichloroéthane (autre métabolite du DDT), CCI : carcinome canalaire invasif, POC : pesticides organochlorés