

# Adduits à l'ADN liés aux hydrocarbures aromatiques polycycliques et cancer du sein : analyse poolée\*

**Une analyse poolée des résultats de deux séries de prélèvements pour dosage des adduits à l'ADN liés aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) a été effectuée dans le cadre d'une vaste étude cas-témoins menée aux États-Unis afin de préciser la relation entre facteurs environnementaux et cancer du sein. Elle n'apporte, selon les auteurs, que de modestes arguments en faveur d'une association entre cancer du sein et adduits à l'ADN consécutifs à l'exposition aux HAP.**

Les HAP sont largement répandus dans l'environnement : dans les émissions industrielles, les gaz d'échappement, la fumée de tabac, les viandes grillées et fumées, etc. Répertoriés comme cancérigènes probables ou possibles par l'*US Environmental Protection Agency* (US EPA), les HAP ont été suspectés dans la survenue de divers cancers. Des études animales ayant montré la capacité des HAP à induire des tumeurs mammaires, des études épidémiologiques, conduites pour la plupart en milieu hospitalier et sur des échantillons de petite taille, ayant associé adduits à l'ADN liés aux HAP et cancer du sein, des auteurs américains ont cherché à préciser la relation entre exposition aux HAP estimée par la mesure des adduits à l'ADN et cancer du sein, en population générale, chez un grand nombre de femmes.

## Une analyse au sein d'une étude cas-témoins en population générale

Elle s'est fondée sur les données du *Long Island Breast Cancer Study Project* (LIBCSP), étude multi-institutionnelle visant à déterminer l'existence ou non de facteurs environnementaux asso-

ciés au risque de cancer du sein, mise en œuvre en réponse à l'inquiétude des femmes face à l'incidence élevée de ce cancer dans les comtés de Nassau et de Suffolk. L'objectif était de déterminer si cette incidence du cancer mammaire était associée aux adduits à l'ADN consécutifs à l'exposition aux HAP.

Les cas étaient des femmes âgées de 20 ans et plus, atteintes d'un cancer du sein, *in situ* ou invasif, diagnostiqué entre le 1<sup>er</sup> août 1996 et le 31 juillet 1997, résidant dans les comtés de Nassau ou de Suffolk, à Long Island, New York, au moment du diagnostic. Les témoins, appariés sur l'âge et le lieu de résidence, étaient indemnes d'antécédents personnels de cancer du sein.

Des entretiens ont été menés afin de préciser les facteurs de risque de cancer du sein, les sources de HAP vie entière (tabagisme actif et passif, consommation d'aliments grillés et fumés, etc.), complétés par un autoquestionnaire portant sur l'historique alimentaire des 12 derniers mois et les modalités de préparation des aliments.

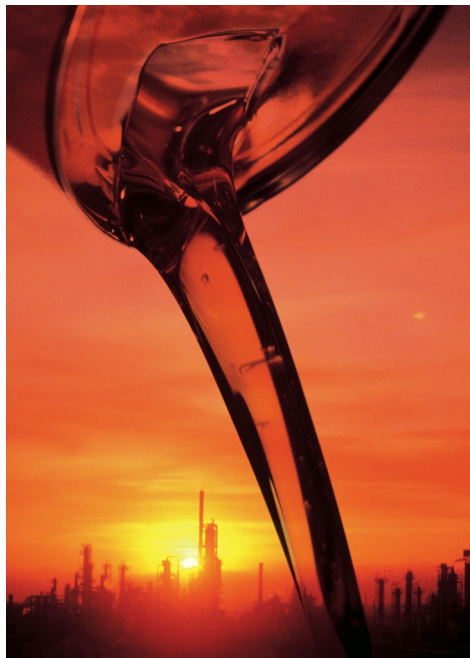
De nombreux facteurs potentiels de confusion ont été pris en compte : l'âge aux premières règles, l'âge au premier accouchement, la parité, le nombre d'enfants nés vivants, le nombre

de contraceptifs oraux, la ménopause et la prise d'un traitement hormonal substitutif, l'ethnie, l'éducation, les revenus, le statut marital, l'âge à l'arrivée et le nombre total d'années de résidence à Long Island, la durée de résidence au domicile où a été effectuée l'interview.

L'analyse poolée a porté sur 1 814 femmes ayant participé au LIBCSP et subi un prélèvement sanguin de volume suffisant pour détermination des adduits à l'ADN.

Dans une première série, les prélèvements de 999 femmes ont été analysés, et les résultats, publiés en 2002, laissaient apparaître un accroissement de 35 % du risque de cancer du sein en relation avec les adduits à l'ADN liés aux HAP détectables, sans élévation de l'*odds ratio* (OR) pour ce cancer avec l'augmentation des niveaux d'adduits ni variation selon les sources de HAP.

Les auteurs, dans cette nouvelle publication, ont étudié les 815 autres femmes, et rapportent les résultats de la seconde série de dosages qui ont pu être effectués ainsi que les résultats de l'analyse poolée des données intéressant les 1 814 femmes (série 1 + série 2). Les résultats de la seconde série montrent des niveaux d'adduits à l'ADN liés aux HAP légèrement plus élevés que ceux des



© Corbis/Imago

témoins, avec un OR de 1,23 (IC à 95 % : 0,90-1,70) pour les niveaux d'adduits détectables, et une augmentation plus marquée en préménopause (OR = 1,84 ; IC à 95 % : 1,04-3,27) qu'en postménopause. Ils mettent en évidence peu d'arguments pour une relation dose-réponse, et un OR pour le cancer du sein en relation avec le quantile le plus élevé de niveaux d'adduit de 1,24 (IC à 95 % : 0,80-1,90) en comparaison du quantile le plus bas.

### L'analyse poolée des deux séries de prélèvements a inclus 873 cas et 941 témoins

- L'OR pour les niveaux d'adduits à l'ADN liés aux HAP détectables était de 1,29 (IC à 95 % : 1,05-1,58). L'effet apparaissait plus marqué en préménopause (OR = 1,56 ; IC à 95 % : 1,09-2,23) mais l'interaction du statut ménopausique n'était pas statistiquement significative. Les estimations, en postménopause, variaient selon l'âge des femmes suggérant, selon les auteurs, que l'accroissement du risque associé aux adduits détectables n'est pas limité aux seules femmes en préménopause.

- La stratification selon le stade de la maladie, le statut en récepteurs hormonaux, la source de PAH autorapportée, tabagisme et alimentation notamment, n'a pas révélé de profil de risque particulier.

CG

\* Gammon MD<sup>1</sup>, Sagiv SK, Eng SM, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts and breast cancer: a pooled analysis. *Arch Environ Health* 2004 ; 59 : 640-9.

<sup>1</sup> Department of Epidemiology, University of North Carolina School of Public Health,

## Exposition à l'arsenic et diabète de type 2 : revue systématique des arguments expérimentaux et épidémiologiques\*

**Des auteurs américains ont effectué une revue de la littérature portant sur la relation entre deux problèmes majeurs de santé publique à l'échelle du monde : l'exposition à l'arsenic et le diabète. Mais les lacunes méthodologiques limitent l'interprétation des résultats et ne permettent pas de conclure à une association causale.**

**A** côté des facteurs de risque établis de diabète de type 2 (antécédents familiaux, avancée en âge, obésité, sédentarité, etc.), plusieurs études évoquent le rôle de facteurs environnementaux dont l'exposition à l'arsenic, dans la genèse du diabète de type 2, non insulino-dépendant. Des auteurs américains ont effectué une revue des études expérimentales et des études épidémiologiques visant à préciser la relation entre ces deux véritables problèmes mondiaux de santé publique : l'exposition à l'arsenic, qui concerne des millions de sujets, et le diabète de type 2, devenu « épidémique », qui touche des centaines de millions de sujets et progresse considérablement.

### Une revue systématique de la littérature

Cette revue a été effectuée indépendamment par deux lecteurs. La revue des études expérimentales a identifié les études *in vitro* ou *in vivo* intéressant la relation entre administration d'arsenic ou de ses composés, y compris l'arsénite (arsenic trivalent) et l'arsénate (arsenic pentavalent), et diabète, statut glycémique,



© Comstock Images

métabolisme du glucose, insuline.

La revue des études épidémiologiques a identifié les études ayant évalué l'exposition à l'arsenic à partir d'échantillons environnementaux, de biomarqueurs ou de mesures indirectes (intitulés d'emploi reflétant l'exposition professionnelle, résidence dans des zones dont l'exposition *via* l'eau de boisson est connue, par exemple), et le statut glycémique.

### Une revue critique

- **Études in vitro**  
L'analyse a inclus 19 études *in vitro* intéressant la relation entre arsenic et métabolisme du

glucose. Aucune n'a porté sur des lignées cellulaires humaines. Parmi elles, 5 menées chez la souris, ont rapporté une interférence avec des facteurs de transcription impliqués dans l'expression du gène liée à l'insuline. D'autres ont évalué l'effet de l'arsenic sur la captation du glucose en utilisant de très fortes concentrations d'arsénite ou d'arsénate. Les auteurs constatent que, dans l'ensemble, ces études *in vitro* ont fourni des arguments limités en faveur d'un rôle étiologique de l'exposition à l'arsenic dans le développement du diabète.

- **Études in vivo**  
L'analyse a inclus 10 études animales *in vivo* (souris, rats, cobaye et chèvre) ayant administré l'arsenic dans l'eau de boisson et de préparation des aliments, ou par voie intrapéritonéale. Ces études laissent apparaître des effets non homogènes de l'arsenic sur le métabolisme du glucose.

- **Études épidémiologiques**

- Des lacunes méthodologiques  
L'analyse a inclus 19 études épidémiologiques : 6 en zones fortement exposées à l'arsenic, à Taiwan et au Bangladesh, 9 en