

# POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE ET RISQUE DE CANCER DU SEIN : DERNIÈRES AVANCÉES

**Thomas Coudon,  
Amina Amadou,  
Lény Grassot,  
Margaux Duboeuf,  
Béatrice Fervers,  
Delphine Praud  
et le groupe XENAIR**

Département Prévention Cancer  
Environnement, Inserm U1296  
« Radiations : Défense,  
Santé, Environnement »,  
Centre Léon Bérard, Lyon

[thomas.coudon@lyon.unicancer.fr](mailto:thomas.coudon@lyon.unicancer.fr)

[amadou.amina@lyon.unicancer.fr](mailto:amadou.amina@lyon.unicancer.fr)

[delphine.praud@lyon.unicancer.fr](mailto:delphine.praud@lyon.unicancer.fr)

[margaux.duboeuf@lyon.unicancer.fr](mailto:margaux.duboeuf@lyon.unicancer.fr)

[beatrice.fervers@lyon.unicancer.fr](mailto:beatrice.fervers@lyon.unicancer.fr)

**Plusieurs études récentes, dont une menée en France sur 21 ans, ont mis en évidence une augmentation du risque de cancer du sein chez la femme liée à l'exposition à plusieurs polluants atmosphériques.**

## État des connaissances

La pollution atmosphérique et le cancer du sein constituent tous deux des problématiques de santé publique prégnantes en France et dans le monde.

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. Près de 2,3 millions de nouveaux cas de cancer du sein et 685 000 décès sont survenus en 2020 dans le monde. En France, le taux d'incidence standardisé était en augmentation sur la période 1990-2018, passant de 72,8 pour 100 000 habitants à 99,9 pour 100 000 habitants. Il fait partie des cancers dont l'étiologie est la mieux caractérisée. L'augmentation de l'incidence s'explique en partie par l'amélioration des techniques de dépistages. Cependant, la prise en compte des autres facteurs de risque connus (hormonaux et reproductifs, comportementaux ou génétiques) ne permet pas d'expliquer la totalité des cas observés. Près de 37 % des cancers du sein en France sont considérés attribuables aux facteurs de risque établis, tels que l'alcool, le tabac, l'excès de poids, l'alimentation, le manque d'activité physique, les traitements hormonaux ou l'allaitement maternel < 6 mois. Les expositions environnementales, notamment les expositions aux perturbateurs endocriniens, dont plusieurs polluants de l'air, font partie des hypothèses explorées pour expliquer cette augmentation de l'incidence du cancer du sein [1].

La pollution atmosphérique est identifiée comme un fardeau pour la santé publique depuis des décennies. Le mélange complexe de substances retrouvées dans l'air est maintenant reconnu comme une des principales causes de décès prématurés dans le monde et est associé à une perte considérable d'espérance de vie. Au niveau mondial, les études estiment que cette perte d'espérance de vie est supérieure à celle liée à la consommation de tabac ou d'alcool. En France, le rapport de Santé publique France de 2021 estimait qu'annuellement environ 40 000 décès étaient attribuables à l'exposition aux particules fines (PM<sub>2,5</sub>) et 7 000 à l'exposition au dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>). Concernant l'espérance de vie à 30 ans, cette étude estimait que l'exposition au PM<sub>2,5</sub> et le NO<sub>2</sub> entraînaient une diminution de respectivement 7,6 mois et 1,6 mois. Le lien entre cancer et pollution atmosphérique a, quant à lui, été formellement établi en 2013 par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). Celui-ci a classé la pollution de l'air extérieur en tant que mélange, particules et gaz d'échappement des moteurs diesel, comme cancérogène pour l'homme (groupe 1), avec des preuves suffisantes d'un lien de causalité avec le cancer du poumon. D'autres agents contenus dans ce mélange ont précédemment été classés cancérogènes certains pour l'homme, tels que les polychlorobiphényles (PCB), le benzo[a]-pyrène (BaP), les dioxines et le cadmium.

En 2013, le CIRC avait conclu que les preuves d'un lien entre pollution atmosphérique et risque de cancer du sein étaient limitées. En effet, les études épidémiologiques menées sur le sujet ont dû faire face à plusieurs difficultés. Tout d'abord, la force de l'association entre pollution de l'air et cancer du sein étant faible (en comparaison à d'autres facteurs de risque tels que les facteurs hormonaux ou l'alcool), il est nécessaire de suivre un grand nombre d'individus (plusieurs milliers) pour permettre une puissance statistique suffisante. Ensuite, en raison du temps de latence du cancer, il est important de disposer de données d'expositions précises sur le long terme (*a minima* plusieurs années avant sa survenue). Enfin, l'exposition de la population sur une très longue période peut fortement varier (mobilités géographiques individuelles, variations de la concentration des polluants).

## Projet XENAIR, 6 ans de recherche

Pour répondre à ces enjeux méthodologiques, le Centre Léon Bérard, en collaboration avec cinq partenaires (Institut Gustave Roussy, Université de Bordeaux, École centrale de Lyon, INERIS et Université de Leicester), a mené le projet XENAIR, avec le soutien de la fondation ARC (Association pour la recherche sur le cancer). Le projet XENAIR visait à étudier l'hypothèse d'une association entre le risque de cancer du sein et une exposition chronique à de faibles doses de polluants atmosphériques ayant des propriétés xénoestrogènes (dioxines, cadmium [Cd], BaP, PCB) ainsi que des polluants auxquels la population française est exposée quotidiennement (les particules [PM<sub>10</sub> et PM<sub>2,5</sub>], le NO<sub>2</sub> et l'ozone [O<sub>3</sub>]). Il s'agissait d'une étude cas-témoins (5 222 cas ; 5 222 témoins appariés) nichée dans la cohorte E3N (cohorte prospective, nationale, d'environ 100 000 femmes françaises affiliées à la Mutuelle générale de l'Éducation nationale).

Les objectifs spécifiques étaient :

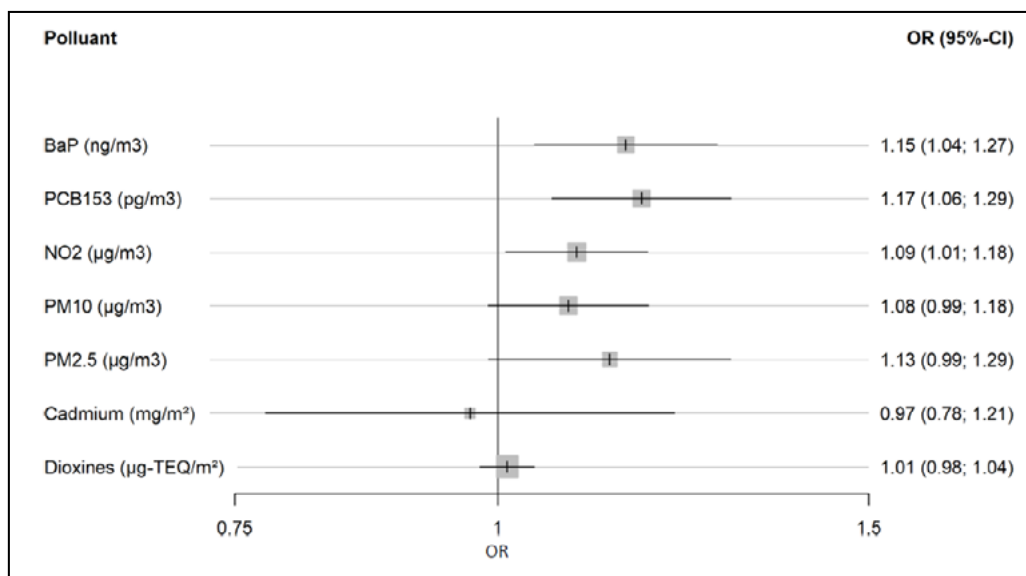
- estimer les expositions entre 1990 et 2011 à une échelle spatiotemporelle fine, avec des méthodes novatrices ;
- estimer le risque de cancer du sein associé à l'exposition aux dioxines, Cd, BaP, PCB, PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub>, NO<sub>2</sub> et O<sub>3</sub> ;
- étudier les interactions gènes-environnement pour avoir une meilleure compréhension des susceptibilités individuelles, des effets de la pollution de l'air sur les modifications épigénétiques.

Les résultats finaux du projet XENAIR ont été présentés lors d'un webinaire en octobre 2022. Ils montrent une diminution notable des expositions à l'adresse résidentielle, sur 20 ans, pour tous les polluants sauf l'O<sub>3</sub>. Les baisses de concentration observées, sur la période 1990-2011, sont de - 83 % pour le PCB153, - 82 % pour les dioxines, - 64 % pour le cadmium, - 52 % pour le BaP, - 46 % pour les PM<sub>2,5</sub>, - 42 % pour les PM<sub>10</sub>, - 36 % pour les NO<sub>2</sub> et - 5 % pour l'O<sub>3</sub>. À noter, cependant, que l'exposition des femmes sur la période d'étude reste largement au-dessus des recommandations de l'Organisation mondiale de la santé, mises à jour en 2021, pour le NO<sub>2</sub>, les PM<sub>10</sub> et les PM<sub>2,5</sub>.

Les résultats mettent en évidence une association statistiquement significative entre l'exposition chronique à 5 des 7 polluants de l'air étudiés et le risque de cancer du sein (figure 1) :

- NO<sub>2</sub> : OR (odds ratio) = 1,09 avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % : 1,01-1,18 pour une augmentation de 17,8 µg/m<sup>3</sup> d'exposition moyenne [2] ;
- PM<sub>10</sub> : OR = 1,08 (IC : 0,99-1,18) pour une augmentation de 10 µg/m<sup>3</sup> d'exposition moyenne ;
- PM<sub>2,5</sub> : OR = 1,13 (IC : 0,99-1,29) pour une augmentation de 10 µg/m<sup>3</sup> d'exposition moyenne ;
- BaP : OR = 1,15 (IC : 1,04-1,27) pour une augmentation de 1,42 ng/m<sup>3</sup> d'exposition cumulée [3] ;
- PCB153 : OR = 1,19 (IC : 1,08-1,31) pour une augmentation de 55 pg/m<sup>3</sup> d'exposition cumulée [4].

**Figure 1. Association entre l'exposition aux polluants de l'étude XENAIR et le risque de cancer du sein dans la cohorte E3N, France (1990-2011).**



Aucune association n'a été mise en évidence pour le Cd et les dioxines. Les analyses sont en cours pour l'exposition à l'O<sub>3</sub>. Les analyses ont estimé un risque élevé chez les femmes ayant été exposées pendant leur transition ménopausique pour le BaP et le PCB153, deux polluants classés comme perturbateurs endocriniens [3, 4]. Un modèle mixte à classes latentes qui tient compte des trajectoires individuelles d'exposition entre 1990 et la date index, a été développé. Une augmentation du risque de cancer du sein pour les trajectoires d'exposition aux PCB153 les plus élevées a été retrouvée. Les résultats sont en cours d'analyses pour les autres polluants. L'analyse d'interaction gènes-environnement a été réalisée afin d'estimer si l'association entre risque de cancer du sein et exposition aux NO<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub> pourrait être modulée par des polymorphismes génétiques du métabolisme des xénobiotiques. Ces résultats sont encore en cours d'analyses.

## Conclusions et perspectives

En raison de la période de latence entre l'exposition et l'apparition du cancer et la multiplicité des expositions, l'étude des effets cancérogènes des polluants est complexe et nécessite la mise en place d'études observationnelles de grande envergure, disposant de données d'expositions fines sur un temps long. Cependant, les preuves des effets sur la santé humaine des expositions à ces polluants sont en augmentation. Les résultats des études récentes semblent confirmer l'existence d'une relation entre l'exposition chronique à la pollution atmosphérique, plus particulièrement au dioxyde d'azote, et l'incidence du cancer du sein. En effet, les résultats de l'étude XENAIR sont concordants avec une méta-analyse publiée en 2023 [5], qui rapporte une association entre une exposition croissante de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de  $\text{NO}_2$  et un risque accru de cancer du sein (OR = 1 015, IC : 1 003-1 028).

L'étude XENAIR a également permis d'identifier un certain nombre d'enjeux méthodologiques et hypothèses de recherche qui sont en cours d'investigation pour poursuivre l'avancée des connaissances sur les liens entre exposition à la pollution de l'air et risque de cancer :

- reconstituer le plus finement/précisément les expositions pour limiter les biais (résolution spatio-temporelle fine), ce qui implique de connaître les expositions à la pollution de l'air extérieur aux adresses résidentielles, professionnelles mais également durant les mobilités quotidiennes qui peuvent être des moments de fortes expositions. Il est aussi important d'estimer les expositions dans une approche « vie entière » permettant notamment de considérer les périodes de sensibilités critiques spécifiques au développement du cancer du sein ;
- prendre en compte l'exposition simultanée à plusieurs polluants de l'air et les corrélations/interactions entre les polluants atmosphériques, en utilisant des approches statistiques multipolluants, permettant d'estimer le risque associé à l'exposition combinée et corrélée à des polluants multiples ;
- considérer l'influence de la composition chimique des PM, en partie déterminée par les secteurs qui les émettent, permettrait de mieux comprendre les mécanismes d'action des particules et également de jouer un rôle important dans les effets sanitaires observés.

En conclusion, ces résultats indiquent qu'une amélioration de la qualité de l'air serait un levier pour contribuer à la prévention du cancer du sein. Ces enjeux de la qualité de l'air requièrent des politiques publiques ambitieuses de réduction des émissions au niveau collectif (réglementations, accompagnement des entreprises, etc.) mais aussi individuel, contribuant notamment à inciter à faire évoluer certains comportements (mobilité peu émettrice, mode de chauffage et isolation performants, etc.).

## Références

- [1] White AJ, Bradshaw PT, Hamra GB. Air pollution and Breast Cancer: A Review. *Curr Epidemiol Rep* 2018 ; 5 : 92-100.
- [2] Amadou A, Praud D, Coudon T, *et al.* Long-term exposure to nitrogen dioxide air pollution and breast cancer risk: A nested case-control within the French E3N cohort study. *Environ Pollut* 2022 ; 317 : 120719.
- [3] Amadou A, Praud D, Coudon T, *et al.* Risk of breast cancer associated with long-term exposure to benzo[a]pyrene (BaP) air pollution: Evidence from the French E3N cohort study. *Environ Int* 2021 ; 149 : 106399.
- [4] Deygas F, Amadou A, Coudon T, *et al.* Long-term atmospheric exposure to PCB153 and breast cancer risk in a case-control study nested in the French E3N cohort from 1990 to 2011. *Environmental Research* 2021 ; 195 : 110743.
- [5] Praud D, Deygas F, Amadou A, *et al.* Traffic-related air pollution and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancers (Basel)* 2023 ; 15 : 927.