



HAL
open science

Association entre exposition atmosphérique aux polychlorobiphényles (PCB) et cancer du sein : une étude cas-témoins nichée dans la cohorte E3N

Floriane Deygas

► **To cite this version:**

Floriane Deygas. Association entre exposition atmosphérique aux polychlorobiphényles (PCB) et cancer du sein : une étude cas-témoins nichée dans la cohorte E3N. Santé publique et épidémiologie. 2019. dumas-02435241

HAL Id: dumas-02435241

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02435241>

Submitted on 10 Jan 2020

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.

2^{ème} année du Master Sciences, Technologies, Santé :
Mention Santé Publique - Parcours Épidémiologie

Promotion 2018-2019

Association entre exposition atmosphérique aux
polychlorobiphényles (PCB) et cancer du sein : une
étude cas-témoins nichée dans la cohorte E3N

Stage du 4 février au 2 août 2019

Centre Léon Bérard,
Département Prévention, Cancer, Environnement
28 rue Laennec, 69008 Lyon

Soutenu le 24 juin 2019

Par Floriane DEYGAS

Née le 15 novembre 1994

Maitre de stage :
Delphine PRAUD, épidémiologiste



Remerciements

Je remercie tout d'abord le Docteur Béatrice Fervers, directrice du département « Prévention, Cancer, Environnement » au Centre Léon Bérard de m'avoir accueillie dans son équipe.

Je remercie plus particulièrement Delphine Praud, maitre de stage, de m'avoir donnée l'opportunité de réaliser ce stage et de m'avoir fait confiance. Je la remercie pour sa grande disponibilité, sa patience, son encadrement, son soutien et ses nombreux conseils tout au long de ce projet.

Je tiens également à remercier Amina Amadou, épidémiologiste, pour sa disponibilité et ses conseils.

Je remercie toute l'équipe « Prévention, Cancer, Environnement » pour son accueil, sa dynamique et sa bonne humeur qui en font un cadre de travail agréable et enrichissant.

Enfin, je remercie l'équipe pédagogique de l'ISPED pour son enseignement de qualité et son encadrement tout au long de ces deux années de Master.

Sommaire

Liste des abréviations.....	6
Liste des tableaux	7
Liste des figures	8
1 INTRODUCTION.....	9
1.1 Le cancer du sein.....	9
1.1.1 Définitions	9
1.1.2 Mécanismes de cancérisation générale.....	9
1.1.3 Anatomie et physiologie du sein normal	9
1.1.4 Classification histologique	10
1.1.5 Hormonodépendance.....	11
1.1.6 Epidémiologie.....	11
1.1.7 Principaux facteurs de risque	13
1.2 La pollution atmosphérique	14
1.3 Les polychlorobiphényles	15
1.3.1 Définition et caractéristiques chimiques.....	15
1.3.2 Utilisations.....	16
1.3.3 Règlementations	17
1.3.4 Sources et présence dans l'environnement.....	18
1.3.5 Exposition chez l'homme.....	19
1.3.6 Mesure des PCB	20
1.3.7 Absorption, distribution, métabolisme et élimination	20
1.3.8 Toxicité chronique	21
1.4 Exposition globale chez les femmes en population générale.....	22
1.5 Objectif et hypothèse.....	24
1.6 Cadre de l'étude : le projet XENAIR	24
2 METHODE	25
2.1 Cohorte E3N	25
2.1.1 Variables recueillies dans la cohorte E3N	25
2.1.2 Diagnostic de cancer du sein	26
2.2 Etude XENAIR : une étude cas-témoins nichée dans la cohorte E3N	26
2.2.1 Population d'étude	28
2.2.2 Data-management	28
2.3 Estimation de l'exposition atmosphérique cumulée aux PCB	28
2.3.1 Géocodage des adresses des sujets.....	28
2.3.2 Estimation des concentrations atmosphériques en PCB	29

2.3.3	Estimation du temps passé à chaque adresse	29
2.3.4	Estimation de l'exposition cumulée aux PCB.....	30
2.3.5	Gestion des adresses manquantes	30
2.4	Analyses statistiques.....	31
2.4.1	Analyses descriptives.....	31
2.4.2	Estimation des rapports de cotes de cancer du sein.....	32
3	RESULTATS.....	35
3.1	Population d'étude.....	35
3.2	Analyses descriptives.....	36
3.2.1	Description des sujets	36
3.2.2	Evolution des PCB au cours du temps	39
3.3	Analyses univariables.....	40
3.4	Analyses multivariables.....	40
4	DISCUSSION.....	42
4.1	Comparaison avec les données de la littérature	42
4.2	Mécanismes biologiques	44
4.3	Points forts et limites de l'étude.....	45
5	CONCLUSION	48
	Bibliographie	49
	Annexes	58

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

AASQA : Associations Agréées Surveillance Qualité de l'Air

DAG : Graph orienté acyclique

CIRC : Centre international de recherche sur le cancer

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

E3N : Etude Epidémiologique auprès de femmes adhérentes à la Mutuelle générale de l'Education nationale

EMEP : European Monitoring and Evaluation Programme

IC_{95%} : Intervalle de confiance à 95%

IGN : l'Institut national de l'information géographique et forestière

IMC : Indice de masse corporelle

INERIS : Institut national de l'environnement industriel et des risques

INRS : Institut national de recherche et de sécurité

IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry

MGEN : Mutuelle Générale de l'Education nationale

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCB : Polychlorobiphényles

RC : Rapport de cotes

RE : Récepteur aux œstrogènes

RP : Récepteur à la progestérone

RR : Risque relatif

SIG : Système d'information géographique

THM : Traitement hormonal de la ménopause

Liste des tableaux

Tableau 1. Exemples d'utilisation des PCB en système fermé (36)	16
Tableau 2. Exemples d'utilisation des PCB en système ouvert (36)	16
Tableau 3. Critères d'inclusion des cas et des témoins. Etude XENAIR, France, 1990-2011.	27
Tableau 4. Critères d'appariement des cas et des témoins. Etude XENAIR, France, 1990- 2011.	27
Tableau 5. Description des caractéristiques des cas et des témoins (n=10 698). Etude XENAIR, France, 1990-2011.	36
Tableau 6. Relation entre le risque de cancer du sein et l'exposition atmosphérique cumulée aux PCB. Analyses ajustées. Régression logistique conditionnelle. Etude XENAIR, France, 1990-2011.	41
Tableau 7. Relation entre le risque de cancer du sein et l'exposition atmosphérique cumulée aux PCB, stratifiée sur le statut ménopausique à la date index. Analyses ajustées. Régression logistique conditionnelle. Etude XENAIR, France, 1990-2011.	41

Liste des figures

Figure 1. Structure du sein humain. Institut National du Cancer.	10
Figure 2. Estimation des taux d'incidence (pour 100 000 personnes) de cancer du sein féminin, standardisés sur l'âge, dans le monde en 2018. GLOBOCAN 2018, Centre International de Recherche sur le Cancer.....	11
Figure 3. Estimation des taux de mortalité (pour 100 000 personnes) de cancer du sein féminin, standardisés sur l'âge, dans le monde en 2018. GLOBOCAN 2018, Centre International de Recherche sur le Cancer.....	12
Figure 4. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein de 1980 à 2012 en France métropolitaine (13,14).....	13
Figure 5. Structure chimique des PCB. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS)	15
Figure 6. Chronologie de l'envoi des auto-questionnaires, de 1990 à 2018. Etude E3N, France.	25
Figure 7. Diagramme de flux. Etude XENAIR, France, 1990-2011.	35
Figure 8. Evolution des concentrations de PCB 153 aux adresses des sujets de l'étude par année, de 1990 à 2010. Etude XENAIR, France, 1990-2011.....	39

1 INTRODUCTION

1.1 Le cancer du sein

1.1.1 Définitions

Les cancers sont des maladies caractérisées par une prolifération excessive de cellules anormales formant une masse, appelée tumeur maligne. Lorsque les cellules cancéreuses se détachent de la tumeur, elles se propagent via les vaisseaux sanguins ou les vaisseaux lymphatiques et forment une nouvelle tumeur dans un autre organe, on parle de métastase. Il ne s'agit pas d'un nouveau cancer mais du cancer initial qui s'est propagé (1). Le cancer du sein est une tumeur maligne se développant au niveau du sein.

1.1.2 Mécanismes de cancérisation générale

Chaque jour, des milliers de cellules se multiplient par division cellulaire et d'autres meurent. Ce renouvellement est contrôlé par des milliers de gènes situés dans le noyau de chaque cellule.

Des altérations de l'ADN, dues à une prédisposition génétique ou à une agression extérieure (alcool, tabac, virus, etc.) peuvent survenir et entraîner des mutations. Les cellules possèdent des « systèmes de réparation » qui permettent de repérer et de corriger ces anomalies. Si elles sont trop importantes, la cellule va s'autodétruire (apoptose). Parfois, ces systèmes ne fonctionnent plus ou fonctionnent mal, la cellule va donc continuer de se diviser en présence des mutations. Selon les gènes touchés par les mutations, les cellules peuvent devenir incontrôlables et former une tumeur. En général, c'est l'accumulation au cours du temps de nombreuses mutations qui conduit une cellule à devenir cancéreuse.

Les principales caractéristiques des cellules cancéreuses sont : la capacité à se diviser indéfiniment en échappant à l'apoptose, la capacité à détourner les ressources locales pour en bénéficier (néoangiogenèse) et la perte de leurs fonctions normales (une cellule de cancer du sein n'aura plus les fonctions d'une cellule mammaire normale) (2,3).

1.1.3 Anatomie et physiologie du sein normal

Le sein est une glande exocrine ayant pour fonction biologique la production de lait. Chaque glande mammaire est composée de plusieurs compartiments (15 à 20), appelés « lobes », eux-mêmes constitués de lobules et de canaux (Figure 1). En période d'allaitement, les lobules produisent le lait et les canaux le transportent vers le mamelon. La glande

mammaire est entourée de tissu conjonctif qui contient des fibres, des vaisseaux (sanguins et lymphatiques), et de la graisse (4).

Le développement et le fonctionnement des glandes mammaires se font sous l'influence des œstrogènes et de la progestérone, des hormones sexuelles synthétisées par les ovaires. Leur sécrétion est variable au cours d'un cycle menstruel et tout au long de la vie (notamment à la puberté, durant la grossesse ou la période d'allaitement).

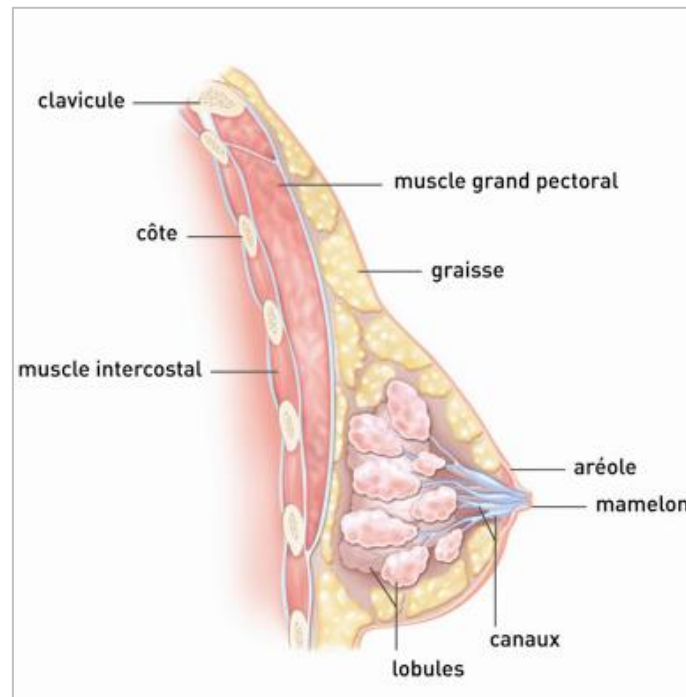


Figure 1. Structure du sein humain. Institut National du Cancer.

1.1.4 Classification histologique

Il existe différents types de cancer du sein selon les cellules à partir desquelles ils se développent. Les cancers les plus courants (95 %) sont ceux qui se développent à partir des cellules épithéliales de la glande mammaire, ils sont appelés « adénocarcinomes ». Le plus souvent, il s'agit des cellules des canaux, on parle alors de « cancers canaux ». Les formes rares de cancers sont les carcinomes médullaire, mucineux, tubuleux, papillaire et inflammatoire (3,5–7). Les tumeurs phyllodes et la maladie de Paget sont également des formes rares de cancer. Dans ce dernier cas, il s'agit d'un cancer canalaire *in situ* de haut grade (5,8).

Les cancers sont également classifiés en fonction de leur stade d'évolution. Lorsque les cellules cancéreuses sont uniquement à l'intérieur du lobule ou du canal, on parle de

cancer « *in situ* ». Le cancer est dit « invasif » ou « infiltrant » lorsque les cellules cancéreuses ont envahi les tissus entourant les canaux et lobules (3,5,6).

1.1.5 Hormonodépendance

Dans 80 % des cas de cancers du sein, les hormones sexuelles féminines (œstrogènes et progestérone) jouent un rôle dans leur développement. Ces cancers sont dits « hormonaux-dépendants », ils présentent des récepteurs¹ aux œstrogènes (RE) et/ou à la progestérone (RP) en quantité anormalement élevée à la surface de leurs cellules. Les hormones sexuelles vont se fixer aux récepteurs et stimuler la croissance des cellules, leur multiplication et donc le développement de la tumeur (9,10).

1.1.6 Epidémiologie

Données mondiales

En 2018, environ 2,09 millions de nouveaux cas de cancer du sein ont été estimés dans le monde (11). C'est le cancer le plus fréquent chez la femme (24,2 % des cas incidents féminins de cancer). Les taux d'incidence varient selon les régions du monde allant de 113,2 nouveaux cas estimés pour 100 000 personnes en Belgique à 4,2 au Bhoutan. Globalement, les taux les plus élevés se retrouvent dans les régions développées : en Amérique du Nord, en Europe du nord, du sud et de l'ouest, en Australie et en Nouvelle-Zélande (Figure 2).

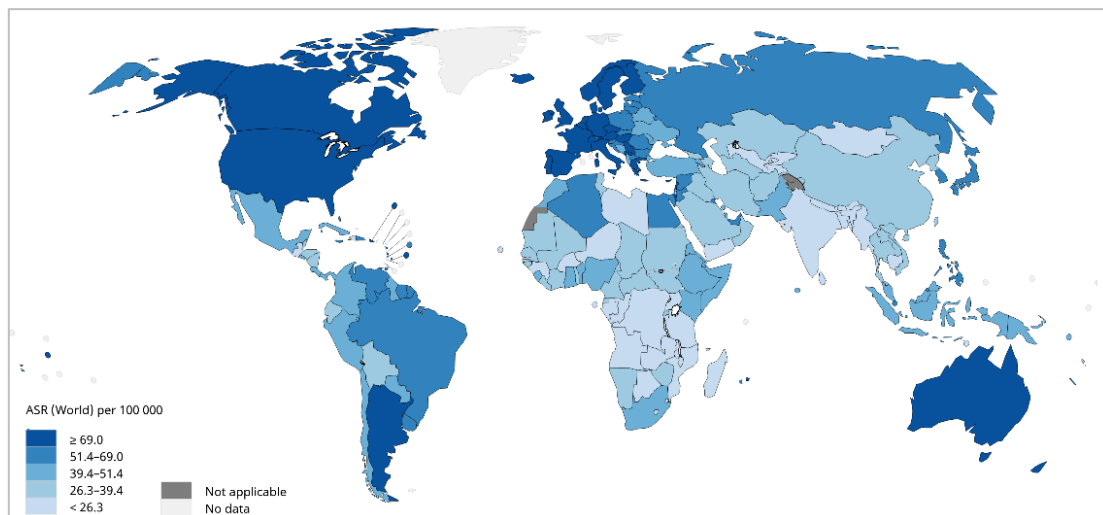


Figure 2. Estimation des taux d'incidence (pour 100 000 personnes) de cancer du sein féminin, standardisés sur l'âge, dans le monde en 2018. GLOBOCAN 2018, Centre International de Recherche sur le Cancer.

¹ Structures protéiques

Avec 627 000 décès en 2018 et une part de la mortalité par cancer de 15,0 %, le cancer du sein est également la première cause de décès par cancer chez les femmes dans le monde (11). Les taux de mortalité varient selon les pays et les taux les plus élevés sont retrouvés dans les pays les moins développés (Figure 3). La variabilité des taux de mortalité est cependant moins élevée que celle des taux d'incidence. Bien que les pays développés aient les incidences les plus élevées, ils présentent des taux de mortalité relativement faibles suggérant une haute survie après un cancer du sein (Annexe 2, Figure 9).

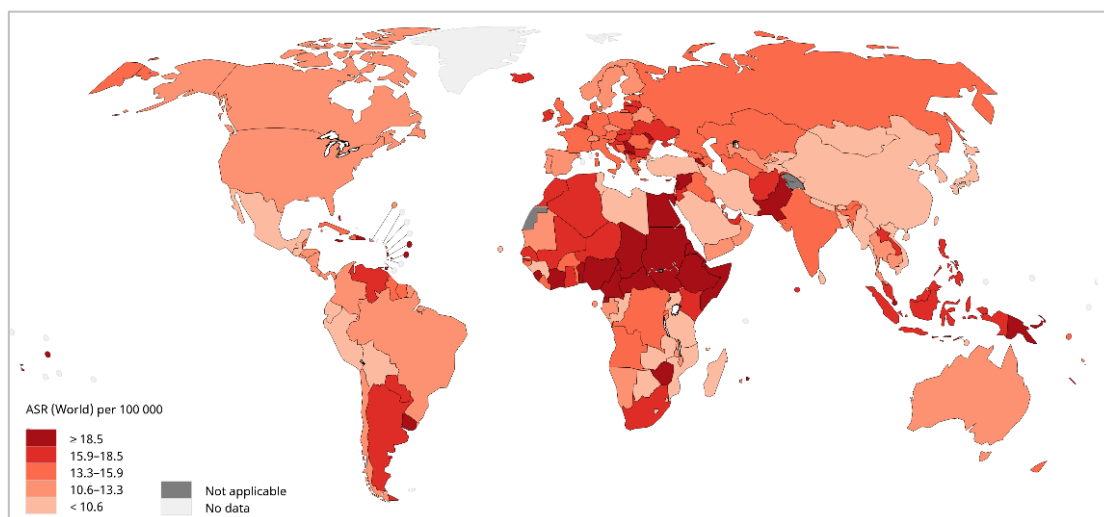


Figure 3. Estimation des taux de mortalité (pour 100 000 personnes) de cancer du sein féminin, standardisés sur l'âge, dans le monde en 2018. GLOBOCAN 2018, Centre International de Recherche sur le Cancer.

Données françaises

En France, 56 162 nouveaux cas de cancer du sein ont été estimés en 2018 soit 28,6 % de tous les cancers et un taux d'incidence de 169,4 cas pour 100 000 femmes. Ainsi, le cancer du sein est le cancer le plus courant chez les femmes en France. Le cancer du sein est également la première cause de mortalité par cancer chez les femmes en France avec 13 353 décès et une part de mortalité par cancer de 17,4 % (11).

L'incidence du cancer du sein a beaucoup augmenté de 1980 à 2000 puis a diminué de 2005 à 2012 (Figure 4). Globalement, le taux d'incidence standardisé (monde) a augmenté en moyenne de 1,4 % par an entre 1980 et 2012. Cependant une diminution moyenne de 1,5 % par an est observée entre 2005 et 2012. Cette baisse, décrite dans plusieurs pays occidentaux, pourrait être liée à la diminution de la prescription de traitements hormonaux de la ménopause et à l'effet de saturation du dépistage organisé ou individuel (12).

Le taux de mortalité est resté relativement stable de 1980 à 1995 puis il a légèrement mais significativement diminué jusqu'en 2012. Une diminution moyenne de 1,5 % par an a été

observée entre 2005 et 2012 (Figure 4). Cette diminution de la mortalité est à mettre en lien avec une augmentation de la survie à laquelle un diagnostic de plus en plus précoce et une amélioration de la prise en charge thérapeutique contribuent (12).

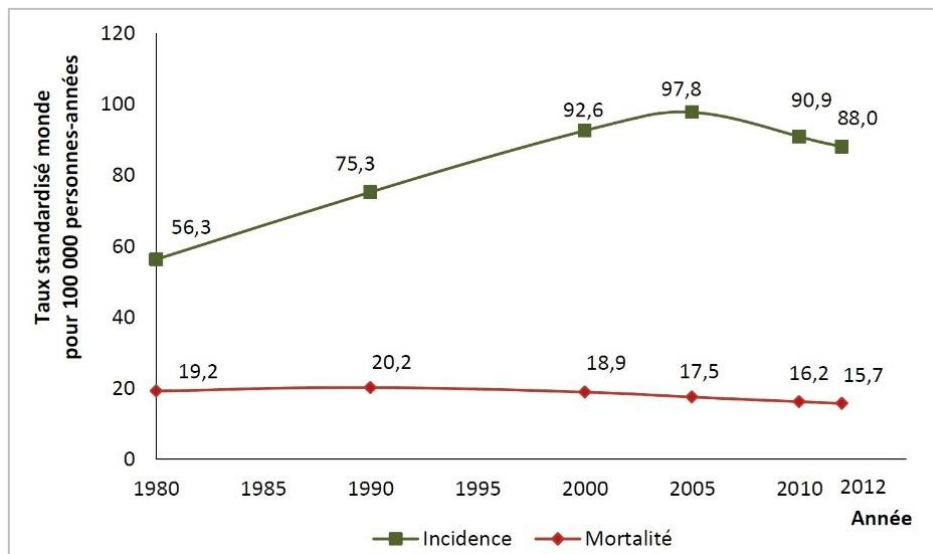


Figure 4. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein de 1980 à 2012 en France métropolitaine (13,14)

1.1.7 Principaux facteurs de risque

Les facteurs de risque du cancer du sein sont nombreux et variés. Ils impliquent des facteurs génétiques, des facteurs hormonaux ou encore des facteurs liés au mode de vie (Annexe 3). Les principaux facteurs de risque connus sont l'âge, les antécédents familiaux de cancer du sein, les antécédents personnels de maladie bénigne du sein et des gènes de susceptibilité. Les facteurs liés aux variations hormonales tels que l'âge des premières règles, l'âge de la première grossesse, l'âge de la ménopause, la parité, la prise de traitements hormonaux (contraceptifs, substitutifs de la ménopause) ont également été mis en évidence. Quant aux facteurs de risque liés au mode de vie, les principaux sont la consommation d'alcool, le manque d'activité physique et la surcharge pondérale (15,16).

Si les facteurs de risque génétiques et hormonaux du cancer du sein sont bien identifiés, ils ne permettent cependant pas d'expliquer l'ensemble des cas. Par exemple, la part de cancers attribuable aux mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 (facteurs génétiques) est faible puisque ces mutations sont retrouvées dans moins de 5 % des cas de cancer (17). Des études sur les migrants ont montré, qu'en une ou deux générations, l'incidence des cancers dans ces populations devenait proche de l'incidence des cancers du pays d'accueil (17). Ces données suggèrent ainsi un rôle des facteurs liés au mode de vie et des facteurs

environnementaux dans le développement du cancer du sein. Ces derniers restent cependant peu connus et controversés (17).

Des études épidémiologiques et des études de laboratoire ont suggéré que l'exposition à des polluants environnementaux ayant des effets œstrogéniques potentiels pourrait avoir un rôle dans le développement du cancer du sein (17–19). Ceci est à mettre en relation avec l'homonodépendance de la plupart des cancers du sein (10).

1.2 La pollution atmosphérique

La pollution de l'air apparaît aujourd'hui comme un enjeu majeur de santé publique, en effet elle est considérée comme la première cause environnementale de mort prématurée dans le monde (20,21). En 2012, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a estimé à 3,7 millions le nombre de décès provoqués par la pollution de l'air (22). En 2016, le nombre de décès prématurés imputables à la pollution atmosphérique était estimé à 4,2 millions de personnes dans le monde (23). En 2019, une étude a estimé que la pollution atmosphérique réduisait en moyenne de 2,2 ans l'espérance de vie en Europe et que le taux de mortalité attribuable était de 133 pour 100 000 habitants par an (24).

En 2013, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé la pollution atmosphérique comme cancérogène certain pour l'homme (Groupe 1) avec des preuves suffisantes pour le cancer du poumon et des preuves limitées pour le cancer de la vessie (25,26). En France métropolitaine, en 2015, 0,4 % des nouveaux cas de cancer étaient attribuables à la pollution de l'air extérieur soit environ 1 380 cas (27).

L'air se compose à environ 99 % de deux gaz (le dioxygène et le diazote) mais il contient également des polluants d'origine naturelle ou anthropique et de nature physique, chimique ou biologique. Les principaux polluants sont : les particules en suspensions (ou poussières) (PM), les composés organiques volatils (COV), les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), le radon, les métaux lourds², le monoxyde de carbone et le dioxyde de soufre (28). Les particules sont un mélange de substances organiques et minérales en suspension dans l'air sous forme solide et/ou liquide (29). Parmi les multiples polluants de l'air, certains ont des propriétés de perturbateurs endocriniens. Il s'agit par exemple des polychlorobiphényles (PCB), du benzo[a]pyrène ou du cadmium (30).

Un perturbateur endocrinien a été défini par l'OMS en 2002 comme « une substance ou un mélange exogène qui altère les fonctions du système endocrinien et induit en conséquence

² Ex : plomb, mercure, nickel, arsenic, cadmium...

des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact (ou) de ses descendants ». Les perturbateurs endocriniens peuvent agir en imitant l'action d'une hormone, en bloquant son action ou en perturbant sa production, son transport, son élimination ou sa régulation ou celles de ses récepteurs (30,31).

1.3 Les polychlorobiphényles

1.3.1 Définition et caractéristiques chimiques

Les PCB sont des composés chimiques aromatiques de synthèse possédant un noyau biphényle auquel un à dix atomes d'hydrogène sont substitués par des atomes de chlore. Leur formule chimique est donc : $C_{12}H_{(10-n)}Cl_n$ avec $1 \leq n \leq 10$ (Figure 5). Il existe 209 congénères, classés de 1 à 209 selon le nombre croissant de chlore et leur position par la nomenclature IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) (32,33). Cependant, les processus chimiques, les contraintes thermodynamiques et les contraintes de configurations spatiales permettent la synthèse d'environ 150 congénères différents (34). Les propriétés physico-chimiques varient selon les classes mais globalement, les PCB ont une faible solubilité, une lipophilie élevée et une faible pression de vapeur³. Ils sont chimiquement stables, non-inflammables et ont un point d'ébullition et une constante diélectrique élevés (32). Ce sont des composés semi-volatils (36) et sont classifiés comme perturbateurs endocriniens (17,33), certains ont de potentiels effets œstrogéniques et d'autres de potentiels effets anti-œstrogéniques (Annexe 4). Ils persistent généralement dans l'environnement et dans le corps humain (32) et sont classés parmi les polluants organiques persistants⁴ par le programme des nations unies pour l'environnement (33).

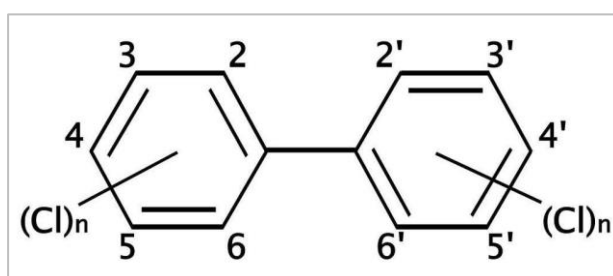


Figure 5. Structure chimique des PCB. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS)

³ « Au cours d'une vaporisation, pression atteinte lorsque les phases liquide et gazeuse d'un corps sont en équilibre » (35)

⁴ Molécules complexes ayant des propriétés de toxicité humaine, de persistance dans l'environnement, de bioaccumulation dans les tissus humains et de transport longue distance (37)

1.3.2 Utilisations

Compte tenu de leurs propriétés physico-chimiques (notamment leur non inflammabilité, leur stabilité chimique et leur point d'ébullition et constante diélectrique élevés) les produits contenant des PCB ont été très utilisés dans des applications industrielles et commerciales. En applications fermées⁵, les PCB avaient plusieurs utilisations (Tableau 1) mais ils étaient essentiellement utilisés comme fluide diélectrique⁶ dans les condensateurs et transformateurs industriels, comme fluide hydraulique⁷ ou comme fluide caloporteur⁸. En applications ouvertes, ils étaient principalement utilisés comme composants dans les mastics élastiques permanents, les polymères ou les revêtements ignifuges (Tableau 2). D'une manière moins importante, ils ont également été utilisés dans d'autres applications ouvertes comme les encres, les peintures, les produits en caoutchouc, les adhésifs, certaines huiles ou encore les ballasts d'éclairage. Globalement, les PCB étaient principalement utilisés dans les condensateurs et transformateurs par le secteur industriel (32,33,36).

Tableau 1. Exemples d'utilisation des PCB en système fermé (36)

Propriétés physiques	Utilisations	Secteurs
Vecteur de température	Radiateur à bain d'huile Isolant	Particuliers
Stockage d'électricité statique	Transformateurs et condensateurs Electro-aimants Système d'éclairage au néon	Industrie Particuliers
Viscosité	Lubrifiants de moteurs et turbines Fluide d'usinage des métaux	Industrie, barrage Industrie métallurgique

Tableau 2. Exemples d'utilisation des PCB en système ouvert (36)

Propriétés physiques	Utilisations	Secteurs
Qualité adhésives	Joint d'isolation, mastics, résines Peintures, colles, encres Revêtement de sol (linoléum) Calfatage	Bâtiment, particuliers Chantiers navals
Biocide	Pesticides, insecticides	Agriculture
Viscosité	Revêtement anti-oxydant	Canalisations, piles de ponts

Les PCB ont été commercialisés à partir de 1929, toujours sous forme de mélanges complexes de plusieurs congénères (liquides). Certains mélanges pouvaient avoir la même teneur en chlore (entre 21 et 68 %) mais pas les mêmes congénères. Les noms commerciaux

⁵ Applications dans lesquelles les PCB sont isolés de l'environnement extérieur (36)

⁶ Fluide pratiquement non-conducteur de l'électricité (38)

⁷ Liquide à faible viscosité utilisé pour l'opération d'un système hydraulique (38)

⁸ Se dit d'un fluide transportant ou évacuant de la chaleur (39)

variaient selon les pays et les entreprises de fabrication. Les plus connus étaient Aroclor (Etats-Unis), Clophen (Allemagne), Phenochlor (France), Kanechlor (France), Pyralène (France), Fenclor (Italie) et Delor (Tchécoslovaquie) (32,33).

Crises sanitaires

Il y a eu deux crises majeures de contamination des aliments par l'homme en Asie. Les PCB étaient utilisés comme fluide caloporteur dans des réservoirs d'huile de cuisson mais des fuites dans les tuyaux ont provoqué une contamination de l'huile. Au Japon, en 1968, l'incident de Yusho a impliqué environ 1800 personnes ayant ingéré de l'huile de riz contaminée. Le second accident, « Yusheng », a eu lieu à Taiwan en 1978-1979, impliquant environ 2000 personnes (32).

1.3.3 Règlements

Suite à la découverte, en 1966, de la présence de PCB dans des tissus d'oiseaux et aux crises sanitaires majeures entraînant divers symptômes chez l'Homme, la production de PCB a été interdite dès les années 80 dans de nombreux pays à cause de leur toxicité (éruptions acnéiques, écoulements oculaires, gonflements des paupières, fatigues sévères, neuropathies périphériques) (32). En France, leur utilisation a été interdite en 1975 dans les applications ouvertes (encres, adhésifs, additifs et certaines huiles). La vente, l'acquisition ou la mise sur le marché d'appareils contenant des PCB ont quant à elles été interdites en 1987. Enfin, en 2003, le plan national de décontamination et d'élimination des appareils contenant des PCB prévoyait l'élimination des appareils ayant des concentrations supérieures à 500 mg/kg au plus tard le 31 décembre 2010 (33). En 2013, une deuxième phase de décontamination et d'élimination a été prévue pour les appareils dont la teneur en PCB est supérieure à 50 ppm⁹, elle est toujours en cours (40).

Parallèlement, des réglementations européennes et internationales ont également été mises en place. En 1973, l'OCDE a restreint l'utilisation des PCB aux applications fermées. En 1987, elle a interdit toute utilisation nouvelle des PCB à compter du 1^{er} janvier 1989. En 1996, une directive de l'Union Européenne demandait la mise hors service de tous les appareils contenant des PCB d'ici la fin de l'année 2010. En 2001, une stratégie a été adoptée par l'Union Européenne pour limiter la présence de plusieurs polluants dans l'environnement dont les PCB (33).

⁹ Ppm = « partie par million » ; 1 ppm = 1 mg/kg

Aujourd'hui, la production européenne de PCB est nulle. Cette tendance semble être suivie au niveau mondial (33). Cependant, on peut souligner une production au moins jusqu'en 2006 en Corée du Nord (32).

1.3.4 Sources et présence dans l'environnement

Les PCB sont présents dans le biote, l'air, l'eau, le sol ou encore les sédiments ; ce sont des polluants ubiquistes. Bien que leurs utilisations soient principalement en applications fermées, les PCB pouvaient être libérés dans l'environnement par fuite. Quant aux applications ouvertes, les PCB pouvaient être rejetés par volatilisation ou par érosion (32).

Aujourd'hui, les principales émissions de PCB sont dues à l'usage des derniers appareils contenant des PCB, des traitements de dépollution et de actes de négligence ou de vandalisme (33). Une autre source actuelle serait les peintures, joints, mastics ou vernis fabriqués avant 1987 (33). En 2010, en France, 65 % de l'ensemble des émissions de PCB étaient vers le sol, 33 % vers les eaux et 1,2 % vers l'air (33).

Une fois dans l'environnement, les PCB peuvent être transportés par les milieux naturels ou par des espèces migratoires sur de très longues distances et se retrouver très loin de leurs sources d'origine comme dans les régions polaires ou les océans profonds. Absorbés par les végétaux et ingérés par les poissons, les oiseaux ou le bétail, ils contaminent ainsi l'ensemble de la chaîne alimentaire. La concentration de PCB augmente au fur et à mesure qu'on monte dans la chaîne alimentaire dû à un phénomène de bioaccumulation. Les types de congénères varient selon les milieux en fonction de leur métabolisme. Les congénères les moins chlorés sont plus solubles que les congénères les plus chlorés. De la même manière, les moins chlorés sont plus volatils que les plus chlorés. L'inhalation de PCB entraîne donc une exposition relative plus élevée aux congénères plus volatils et moins chlorés. Les PCB sont transportés dans l'air en phase vapeur ou lié à des particules, ils contribuent ainsi à la pollution globale. Il existe des échanges de PCB entre les systèmes aquatiques et l'air (32).

Focus sur la pollution atmosphérique

Aujourd'hui, les émissions atmosphériques sont principalement dues à la production historique de PCB, leur utilisation et leur élimination ou à leur formation accidentelle dans des procédés de combustion (33). Les principales sources d'émission atmosphériques sont ainsi les installations industrielles, les décharges, les plans d'eau contaminée ou encore les matériaux de construction présents dans les bâtiments anciens. Les concentrations de PCB dans l'air dépendent de plusieurs facteurs dont la proximité de sources locales et la température qui a un rôle dans le cycle de volatilisation et de précipitation des PCB (32). En

France, entre 1990 et 2015, les émissions atmosphériques de PCB ont diminué de 74,8 %, passant de 183 kg de PCB émis en 1990 à 46 kg en 2015. En France, en 2015, près de 59 % des émissions atmosphériques étaient dues à l'industrie manufacturière, 28 % étaient dues au secteur résidentiel/tertiaire et 14% étaient dues à la transformation d'énergie (41).

L'air intérieur peut également être une source d'exposition aux PCB s'ils sont présents dans les matériaux de construction. L'exposition peut avoir lieu au domicile ou sur le lieu de travail (32).

1.3.5 Exposition chez l'homme

Bien que leur production et leur commercialisation aient été arrêtées depuis une trentaine d'années, les PCB, étant des polluants organiques persistants, sont toujours présents dans l'environnement.

En Europe, plus de 90 % des expositions aux PCB dans la population générale provient de la consommation alimentaire (42). Les plus fortes concentrations de PCB se retrouvent dans les aliments gras où on retrouve surtout les congénères les moins volatils, les plus persistants et les plus fortement chlorés (32). Pour les adultes, la principale source d'exposition alimentaire aux PCB provient du poisson et des produits de la mer. Les PCB se retrouvent également dans les graisses de tous les animaux de boucherie, dans les produits laitiers contenant des graisses et dans les œufs.

L'exposition aux PCB se fait également par inhalation mais il est cependant difficile de déterminer sa contribution par rapport à l'alimentation. Une exposition continue aux PCB en phase vapeur ne se reflètera pas dans les mesures des PCB globaux car les congénères les moins chlorés sont plus rapidement métabolisés et excrétés par le corps (32). Selon un rapport publié par les Associations Agréées Surveillance Qualité de l'Air (AASQA) en 2010, l'exposition aux PCB par l'air représenterait 3% de l'exposition totale (36).

Exposition professionnelle

Durant la production de PCB, des expositions importantes avaient lieu lors de la fabrication et du remplissage de transformateurs et condensateurs ou lors de leur réparation. Les travailleurs étaient principalement exposés par inhalation et par contact cutané. Les niveaux d'exposition professionnelle étaient beaucoup plus élevés que ceux rencontrés aujourd'hui par d'autres sources (32,43). Les expositions professionnelles actuelles proviennent principalement de l'incinération des déchets, des incendies et du recyclage des déchets et se font principalement par contact cutané. Cependant, depuis l'interdiction de la

fabrication des PCB, les niveaux d'exposition professionnelle se rapprochent des niveaux d'exposition environnementaux (32).

1.3.6 Mesure des PCB

Selon le contexte de l'étude, des congénères spécifiques peuvent être mesurés. Les congénères 28, 52, 101, 138, 153 et 180 sont ceux que l'on retrouve à des concentrations élevées dans l'environnement, les aliments et les tissus humains. La Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants recommande ainsi leur mesure pour caractériser la contamination aux PCB. Ils sont appelés « indicateurs de PCB » (32).

Ces congénères et le PCB 118 avaient également été sélectionnés par le Bureau Communautaire de Référence de la Commission Européenne en 1982 comme les congénères à rechercher en priorité (33). Ils représentent environ 80 % de l'ensemble des PCB (44). Les congénères 138, 153 et 180 sont les congénères les plus souvent retrouvés dans le tissu adipeux, le plasma et le foie (32). Ce sont les congénères les plus utilisés dans les études épidémiologiques sur du sang humain (32).

Plusieurs études ont montré que les PCB 153 et 180 étaient les congénères ayant les concentrations les plus élevées dans le sang et qui pouvaient être détectées chez plus de 99% des personnes (45). Une étude épidémiologique estimant l'association entre le risque de cancer du sein et l'exposition aux PCB à partir d'un prélèvement sanguin avait choisi le PCB 153 comme substitut pour tous les congénères car il était le plus abondant dans les échantillons et qu'il présentait une forte corrélation avec les autres congénères très présents (coefficient de corrélation de Pearson $r \geq 0.72$; $P < 0.0001$) (46). Le PCB 153 a également été mentionné comme principal facteur contributif de l'estimation de la charge corporelle en PCB par l'OMS (47).

1.3.7 Absorption, distribution, métabolisme et élimination

Chez l'Homme, le taux d'absorption intestinale des PCB varie de 50 à 100 % selon le nombre de chlores. Le taux d'absorption des PCB diminue avec l'augmentation du nombre de chlores. Ceci a également été observé dans des études expérimentales sur le rat (32).

Il n'y a pas de données disponibles concernant le taux d'absorption des PCB inhalés chez l'homme, cependant, les concentrations retrouvées, chez des individus exposés à de fortes concentrations de PCB dans l'air, suggèrent une absorption importante (32). Des données expérimentales chez le rat suggèrent que l'absorption pulmonaire des PCB est plus élevée que l'absorption intestinale (48).

Concernant l'absorption par voie cutanée, des données, chez l'homme et chez l'animal, l'estiment entre 20 et 40 %. De la même façon que pour l'absorption intestinale, les taux diminuent avec l'augmentation du nombre de chlores (32).

Les PCB, composés lipophiles, sont donc préférentiellement retenus et accumulés dans les tissus adipeux et riches en lipides. Les congénères ayant quatre chlores ou moins sont plus facilement métabolisés que les congénères plus chlorés. Ces derniers persistent dans le corps avec des demi-vies, chez l'homme, allant de 8 à 15 ans. Les demi-vies varient selon les espèces et selon les congénères. Les PCB sont principalement excrétés par les fèces, cependant, la proportion et le taux d'élimination dans les excréments dépendent des congénères et de la voie d'exposition. La lactation est également une voie d'excrétion des PCB chez l'animal et chez l'homme (32).

1.3.8 Toxicité chronique

De nombreux effets toxiques des PCB ont pu être observés chez l'homme (43), brièvement :

- des effets respiratoires : infections respiratoires ;
- des effets oculaires et dermatologiques : hypersécrétion des glandes lacrymales, pigmentation anormale de la conjonctive, hyperpigmentation de la peau, chloracné, irritation ;
- des effets gastro-intestinaux : diminution de l'appétit, anorexie, vomissement, douleur abdominale, perte de poids ;
- des effets hépatiques : variation des taux sériques d'enzymes hépatiques, augmentation de la mortalité par cirrhose du foie et autres pathologies hépatiques
- des effets immunologiques : diminution des taux d'anticorps (IgA et IgM), otites ;
- des effets neurologiques : déficit de développement psychomoteur et mental chez le jeune enfant exposé durant la grossesse et l'allaitement ;
- des effets endocriniens : variations des taux des hormones thyroïdiennes, augmentation du volume de la thyroïde ;
- des effets sur la reproduction et le développement : avortements spontanés, cycles menstruels irréguliers, diminution de la fertilité, faible poids de naissance ;
- des effets cancérogènes.

Données de cancérogénicité

De nombreuses études épidémiologiques ont été menées pour évaluer l'association entre l'exposition aux PCB et le risque de cancer chez l'homme. Celles-ci ont été menées dans des populations exposées professionnellement, dans des populations exposées à la suite

d'accidents environnementaux et en population générale. Elles ont principalement été conduites en Amérique du Nord, en Europe et en Asie.

En 2013, le CIRC a classé les PCB comme cancérogènes certains pour l'homme et notamment avec des preuves suffisantes pour le mélanome malin. Il a aussi mis en avant des risques augmentés pour le lymphome non-Hodgkinien et pour le cancer du sein sans pouvoir exclure des associations dues au hasard (32,49). En effet, le CIRC conclut que des associations positives ont été observées entre l'exposition aux PCB et le risque de cancer du sein et que les biais étaient peu susceptibles d'expliquer ces résultats. Cependant, les résultats des études de grande envergure étaient hétérogènes et le groupe de travail n'a pu exclure le hasard comme explication possible des associations retrouvées.

Quelques études ont également montré des associations positives pour le cancer de la prostate et du cerveau tandis que d'autres n'ont montré aucune association significative. Enfin, des associations positives sporadiques ont été trouvées pour le cancer du foie, des voies biliaires, des poumons et des voies respiratoires, de la thyroïde, de l'estomac, du pancréas, du colon et du rectum, des organes urothéliaux, de l'utérus et des ovaires combinés, ou encore du myélome multiple et de la leucémie lymphatique chez l'enfant (32).

1.4 Exposition globale chez les femmes en population générale

Depuis les années 70, 49 études en population générale ont été retrouvées dans une revue de la littérature, estimant le lien entre l'exposition aux PCB et le risque de cancer du sein (Annexe 5). Environ la moitié des études ont été publiées entre 2000 et 2004 inclus. La majorité des études ont été conduites aux Etats-Unis (n=21), au Danemark (n=6) et au Canada (n=4). Seule une étude a été menée en France, il s'agit de l'étude cas-témoins CECILE¹⁰, publiée en janvier 2019 (50).

La majorité des études était des études cas-témoins (n=32) et des études cas-témoins nichées dans une cohorte (n=16), seule une étude transversale a été retrouvée. Les mesures d'exposition aux PBC ont principalement été réalisées à partir d'échantillon sanguin (n=36) ou de tissu adipeux du sein (n=11), prenant donc en compte toutes les voies d'exposition. Aucune étude n'a caractérisé spécifiquement l'exposition atmosphérique aux PCB.

Selon les études, les congénères étaient étudiés ensemble (n=26), individuellement (n=26), selon les groupes définis par Wolff *et al.* (Annexe 4) (n=6) ou par composition commerciale (n=7). Sept études ont considéré ces associations en fonction des

¹⁰ Cancer du sein : Etude épidémiologique en Côte d'Or et en Ile-et-Vilaine sur l'Environnement

types de récepteurs hormonaux présents au niveau de la tumeur (51–57) et sept selon le statut ménopausique des femmes (51,56–61).

Trois études cas-témoins ont montré que des hautes concentrations en PCB totaux étaient associées à une augmentation statistiquement significative du risque du cancer du sein (59,62,63). Ces études avaient estimé l'exposition aux PCB à partir de prélèvements sanguins. L'étude de Wielsøe *et al.* est celle qui a observé le rapport de cote (RC) le plus élevé (RC = 2,50 ; intervalle de confiance (IC_{95%}) : 1,11-5,63), en comparant le tercile le plus élevé par rapport au plus faible¹¹ (62). Elle comptait 77 cas et 84 témoins et a été réalisée au Groenland. L'étude de Recio-Vega *et al.*, réalisée au Mexique auprès de 70 cas et 70 témoins a observé un RC de 1,09 (IC_{95%} : 1,01-1,14) en utilisant l'exposition aux PCB en variable continue¹². Enfin, l'étude de Millikan *et al.*, portant sur environ 1400 femmes de Caroline du Nord (748 cas et 659 témoins), a retrouvé une association statistiquement significative chez les femmes afro-américaines uniquement (RC = 1,74 ; IC_{95%} : 1,00-3,01) en comparant le tercile le plus élevé ($\geq 0,54 \mu\text{g/g}$ de lipides) au tercile le plus faible ($< 0,312 \mu\text{g/g}$ de lipides) (63).

Quinze études n'ont pas montré d'association entre les PCB totaux et le risque de cancer du sein (53,56,57,64–75). Parmi celles-ci, neuf comptaient plus de 150 cas et la plus grande en comptait 409 (53). Une méta-analyse de Zhang *et al.*, regroupant 25 études n'a également pas montré d'association statistiquement significative (RC_{poolé} = 1,09 ; IC_{95%} : 0,97-1,22)¹³ (76). En revanche, une étude cas-témoins japonaise a trouvé une association inverse (RC = 0,33 ; IC_{95%} : 0,14-0,78) en comparant le dernier quartile (médiane = 290 ng/g de lipides) au premier quartile (médiane = 110 ng/g de lipides) (51). Cette étude comptait 403 cas et 403 témoins et avait estimé l'exposition aux PCB à partir d'un prélèvement sanguin.

Six études ont étudié l'association entre les groupes de PCB et le cancer du sein (56,59,62,65,77). Une association inverse a été retrouvée par Pavuk *et al.* pour le groupe 1, avec un RC de 0,22 (IC_{95%} : 0,05-0,99) pour le tercile le plus élevé (70-1266 ng/g de lipides) par rapport au plus faible (14-43 ng/g de lipides) (65). Une association positive a été retrouvée par Wielsøe *et al.* pour le groupe 2 mais uniquement pour le deuxième tercile par rapport au premier avec un RC de 2,28 (IC_{95%} : 1,01-5,18) (62). Le sous-groupe 2b (« *limited dioxin-like and persistent* ») a également été retrouvé associé par Recio-Vega *et al.* avec un RC de 1,90 (IC_{95%} : 1,25-2,88) (59). Enfin, le groupe 3 a été retrouvé associé positivement par Recio-Vega *et al.*, en prenant la concentration de PCB en variable continue, avec un RC de 1,81

¹¹ L'unité utilisée était le « $\mu\text{g/g}$ de lipides », les valeurs des terciles n'étaient pas précisées.

¹² L'unité utilisée était le « ng de composé par mL de sérum », la valeur de l'augmentation n'était pas précisée.

¹³ Les RC ont été estimés pour la catégorie d'exposition la plus élevée par rapport à la plus faible, les valeurs ne sont pas précisées.

(IC_{95%} : 1,08-3,04) (59). Zheng *et al.* et Helzlsouer *et al.* n'ont retrouvé aucune association statistiquement significative entre les différents groupes de PCB et le cancer du sein (56,77). Dans leur méta-analyse, Zhang *et al.* ont montré que les groupes de PCB II et III étaient associés à une augmentation du risque de cancer du sein (76). Les RC *poolés* étaient de 1,23 (IC_{95%} : 1,08-1,40) pour le groupe II et de 1,25 (IC_{95%} : 1,09-1,43) pour le groupe III.

Vingt-sept études ont étudié les associations entre les congénères individuels et le cancer du sein. Si la plupart des associations statistiquement significatives vont dans le sens d'une association positive, certaines études ont montré des associations inverses pour certains congénères (78,79). En 2015, la méta-analyse de Leng *et al.* s'est notamment intéressée aux congénères 187 (groupe 1), 118, 138, 156, 170 (groupe 2), et, 99, 153, 180 et 183 (groupe 3) (45). Seules les mesures d'association des congénères 187, 99 et 189 étaient significatives. Les RC *poolés* étaient respectivement de 1,18 (IC_{95%} : 1,01-1,39), 1,36 (IC_{95%} : 1,02-1,80) et 1,56 (IC_{95%} : 1,25-1,95)¹⁴.

Ainsi, bien que les PCB aient été largement étudiés et que des associations entre certains congénères ou groupes de congénères avec le cancer du sein aient été observées, les effets des PCB sur le cancer du sein restent controversés.

1.5 Objectif et hypothèse

L'objectif principal de cette étude est d'estimer l'association entre l'exposition atmosphérique cumulée aux PCB et le risque de cancer du sein dans une étude cas-témoins nichée dans la cohorte E3N (Etude Epidémiologique auprès de femmes adhérentes à la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN)) de 1990 à 2011 en France métropolitaine. Après une revue de la littérature, l'hypothèse est que l'exposition atmosphérique aux PCB augmente le risque de cancer du sein.

1.6 Cadre de l'étude : le projet XENAIR

Cette étude s'inscrit dans le cadre du projet de recherche XENAIR, mis en place en 2016 et réalisé au sein du département « Prévention, Cancer, Environnement » du Centre Léon Bérard à Lyon, en collaboration avec l'équipe « Générations et Santé » de l'unité INSERM U1018 (Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations, CESP, Institut Gustave Roussy, Villejuif), le laboratoire de mécanique des fluides et d'acoustique de l'Ecole Centrale de Lyon, l'université de Leicester, l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS) et l'équipe « Biostatistique » de l'unité INSERM U1219 (Centre de

¹⁴ Les unités et catégories utilisées ne sont pas précisées.

Recherche Bordeaux Population Health, Bordeaux). Le projet XENAIR vise à étudier l'hypothèse d'une association entre l'exposition chronique à faible dose à de multiples polluants atmosphériques (les particules en suspension, le dioxyde d'azote, l'ozone, les dioxines, le benzo[a]pyrène, les PCB et le cadmium) et le risque de cancer du sein et de quantifier la part de cancers attribuable à la pollution atmosphérique dans une étude cas-témoins nichée dans la cohorte E3N entre 1990 et 2011.

Dans le cadre de ce stage, nous nous sommes intéressés uniquement à l'association entre l'exposition atmosphérique aux PCB et le risque de cancer du sein. Cependant, les autres polluants ont déjà été étudiés ou vont l'être prochainement et des études portant sur des expositions multi-polluants seront réalisées ultérieurement.

2 METHODE

2.1 Cohorte E3N

L'étude E3N est une étude de cohorte prospective fermée nationale dont le but est d'étudier les facteurs de risque des cancers et d'autres maladies chroniques chez les femmes (80). Les femmes ont été recrutées entre juin 1990 et novembre 1991 avec l'envoi des questionnaires n°1 (Q1) ; près de 100 000 femmes ont été incluses (n=98 995). Les sujets éligibles étaient les femmes nées entre 1925 et 1950, résidentes en France métropolitaine et adhérentes à la MGEN à l'inclusion. Les femmes étaient incluses après avoir renvoyé un auto-questionnaire sur leur mode de vie et leurs antécédents médicaux, et après avoir signé un consentement éclairé, conformément à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Des questionnaires de suivi ont ensuite été envoyés tous les deux ou trois ans et à ce jour, 12 ont été envoyés avec un taux de participation d'environ 80 % pour chacun (Q2 à Q10) ; le suivi est toujours en cours (Figure 6 et Annexe 6).

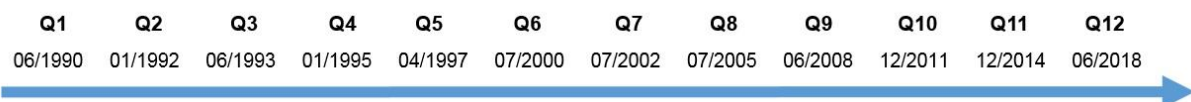


Figure 6. Chronologie de l'envoi des auto-questionnaires, de 1990 à 2018. Etude E3N, France.

2.1.1 Variables recueillies dans la cohorte E3N

A l'inclusion, des variables sociodémographiques (niveau d'éducation), des mesures anthropométriques (poids, taille), des informations en lien avec la fonction reproductive (informations sur les menstruations, l'histoire reproductive, la ménopause), les habitudes de vie (tabac, activité physique), l'état général de santé (antécédents médicaux et chirurgicaux,

consommation de médicaments, histoire familiale (cancer, diabète, maladies cardiovasculaires)), la santé mentale (dépression) ont été recueillies. Au cours du suivi, certaines ont été à nouveau recueillies dans les questionnaires et d'autres non. Les questionnaires suivants ont également recueilli d'autres variables telles que la prise de traitement hormonaux, la consommation d'alcool et l'alimentation. L'état général de santé des participantes a été recueilli à chaque questionnaire (sauf l'histoire familiale) (80).

Les adresses des participantes ont été conservées à l'inclusion (Q1) et dans les questionnaires 5 à 10 (Q5 à Q10). Les questionnaires 3 et 4 (Q3 et Q4) n'ont enregistré que les codes postaux et aucune donnée d'adresse n'a été conservée pour le questionnaire 2 (Q2). Le code postal et la ville de naissance ont été recueillis lors du premier questionnaire et le statut urbain/rural leur a été attribué à partir du recensement national le plus proche (81).

Entre 1994 et 1999, des prélèvements sanguins ont été effectués chez 25 000 femmes constituant une banque de matériel biologique. Entre 2009 et 2011, des échantillons de salive ont été recueillis chez 47 000 autres femmes (80).

2.1.2 Diagnostic de cancer du sein

Les cas de cancers ont été recueillis par auto-déclarations dans les questionnaires de suivi ou, pour quelques-uns, à partir des données d'assurance ou des informations sur les causes de décès obtenues auprès du Service national des causes de décès. Les cas de cancers auto-rapportés ont été validés après l'examen des rapports de pathologies obtenus auprès des médecins praticiens. Près de 90 % des cas de cancer étaient confirmés histologiquement (80). Les caractéristiques des tumeurs telles que le stade, les ganglions, les métastases, la taille, le statut des récepteurs hormonaux ou encore le type histologique ont été extraites des rapports (82).

2.2 Etude XENAIR : une étude cas-témoins nichée dans la cohorte E3N

A partir de la cohorte E3N, une étude cas-témoins nichée a été mise en place : l'étude XENAIR. Les cas étaient des cas incidents de cancers du sein invasifs au cours du suivi (excluant les maladies de Paget et les tumeurs phyllodes) et déclarés jusqu'en 2011 (Q10). Les cas ayant eu d'autres cancers antérieurement étaient exclus. La proportion d'auto-déclarations de faux positifs étant très faible (< 5%), les cas dont les rapports de pathologie n'ont pu être obtenus étaient inclus.

Chaque cas a été apparié à un témoin, échantillonné en densité d'incidence, au moment où le cas se présentait, par tirage aléatoire, avec le délai écoulé depuis l'entrée dans la cohorte

comme axe du temps. Au moment du diagnostic du cas, le témoin devait être dans l'étude et ne jamais avoir eu de cancer. Les sujets (cas et témoins) avec des données manquantes sur les critères d'appariement étaient exclus. Les critères d'inclusion sont résumés dans le Tableau 3.

Tableau 3. Critères d'inclusion des cas et des témoins. Etude XENAIR, France, 1990-2011.

Cas	Témoins
Avoir eu un cancer du invasif durant le suivi (entre Q1 et Q10)	Etre inclus dans la cohorte à la date du diagnostic du cas
Ne pas avoir une tumeur phyllode ou une maladie de Paget	Ne pas avoir eu de cancer (tout type) avant la date de diagnostic du cas
Ne pas avoir eu un autre cancer antérieurement	Ne pas avoir de données manquantes sur les critères d'appariement
Ne pas avoir de données manquantes sur les critères d'appariement	

Les variables d'appariement étaient spécifiques à la présence ou non d'un échantillon sanguin au cours de l'étude (Tableau 4). Les cas ayant eu un prélèvement sanguin (avant leur diagnostic) étaient appariés à des témoins ayant également eu un prélèvement sanguin (avant la date de diagnostic du cas). Ils étaient appariés sur l'âge (± 1 an) au moment du prélèvement, le département de résidence au moment du prélèvement, la date du prélèvement (± 3 mois) et son statut ménopausique au moment du prélèvement sanguin.

Les cas sans échantillon sanguin étaient appariés à des témoins également sans échantillon sanguin. Ils étaient appariés sur l'âge à l'inclusion (± 1 an), le département de résidence à l'inclusion, la date de retour du questionnaire n°1 (± 3 mois), le statut ménopausique à l'inclusion et l'existence ou non d'un extrait d'ADN après prélèvement salivaire.

Tableau 4. Critères d'appariement des cas et des témoins. Etude XENAIR, France, 1990-2011.

Sujets avec prélèvement sanguin	Sujets sans prélèvement sanguin
Age au prélèvement sanguin ± 1 an	Age à l'inclusion (Q1) ± 1 an
Département de résidence au moment du prélèvement sanguin	Département de résidence à l'inclusion (Q1)
Date du prélèvement ± 3 mois	Date de réponse à l'inclusion (Q1) ± 3 mois
Statut ménopausique au moment du prélèvement	Statut ménopausique à l'inclusion (Q1)
	Disponibilité d'un échantillon salivaire
Date de référence du témoin supérieure à la date de référence du cas	

Dans les deux situations, la date de référence du témoin devait être supérieure à la date de référence du cas. La date de référence correspondait à la date de diagnostic de cancer du

sein invasif pour les cas et à la date de réponse de renvoi du dernier questionnaire pour les témoins. Par la suite, nous appellerons « date index » la date du diagnostic du cas. La « date index » des témoins est identique à celle de leur cas apparié et correspond à la date d'arrêt de suivi dans notre étude.

Cet appariement, différent selon la présence ou non d'échantillon sanguin, a été utilisé pour des raisons pratiques car les cas avec un prélèvement sanguin sont issus d'une étude cas-témoins nichée précédente. Concernant l'appariement sur la disponibilité d'un échantillon salivaire, celui-ci a été effectué dans l'optique d'études futures sur des facteurs génétiques et sur l'ADN.

2.2.1 Population d'étude

Les cas et témoins devaient avoir renseigné leur adresse à l'inclusion (1990) et avoir vécu en France métropolitaine durant la période de suivi (de l'inclusion à la date index). Leurs adresses au cours du suivi devaient être connues ou imputables (voir partie 2.3.5). Les sujets ne répondants pas à ces critères ont été exclus de l'analyse.

2.2.2 Data-management

L'étude XENAIR est en réalité une extension de l'étude GEO3N débutée en 2014. Cette dernière portait sur les cas de cancer du sein incidents déclarés jusqu'au questionnaire Q9 (1990-2008). L'étude XENAIR est ainsi constituée des cas et témoins de l'étude GEO3N auxquels de nouveaux cas de cancer, déclarés à Q10, et leurs témoins appariés ont été ajoutés. Cette extension a entraîné un important travail de data-management. En effet, une vérification des nouveaux sujets et une harmonisation des variables a été nécessaire avant de pouvoir ajouter les nouveaux cas et témoins (et leurs variables) à la base de données GEO3N.

2.3 Estimation de l'exposition atmosphérique cumulée aux PCB

2.3.1 Géocodage des adresses des sujets

Afin d'estimer l'exposition cumulée aux PCB pour chaque sujet, leurs histoires résidentielles, de l'inclusion à la date index, ont été utilisées. Les adresses recueillies, lors des questionnaires couvrant la période d'étude, ont été géocodées. La procédure consiste à affecter des coordonnées géographiques (longitude et latitude) à chaque adresse postale. Les méthodes de géocodage de l'histoire résidentielle ont été décrites précédemment (83). Brièvement, les adresses ont été géocodées à l'aide du logiciel ArcGIS et de la base de

données adresses (BD adresse) de l'Institut national de l'information géographique et forestière (IGN).

Le géocodage a été effectué par des techniciens en système d'information géographique (SIG) formés, aveugles du statut cas ou témoins des participants et encadrés par un géomaticien. Les adresses ont été géocodées automatiquement et environ 20 % ont été retravaillées manuellement pour améliorer leur précision. Finalement, 82 % des adresses géocodées disposaient d'une précision parfaite (placées à la plaque adresse).

Ce travail de géocodage justifie le fait de travailler sur une étude cas témoins nichée plutôt que sur l'ensemble de la cohorte. En effet, géocoder l'ensemble des différentes adresses des 100 000 sujets aurait exigé un temps trop important.

2.3.2 Estimation des concentrations atmosphériques en PCB

Les concentrations atmosphériques en PCB ont été estimées annuellement de 1990 à 2010, en France métropolitaine, à partir d'un modèle CHIMERE. Il s'agit d'un modèle atmosphérique de chimie-transport fournissant des concentrations en polluants avec une résolution spatiale de 7x7 km à partir de données de météorologie et de flux d'émissions (84). Ces concentrations ont été fournies par l'INERIS, à partir des centres du Programme européen de suivi et d'évaluation (EMEP) et sont exprimées en pg/m^3 (10^{-12} g).

Ne disposant pas des concentrations en PCB pour l'année 2011 mais ayant des sujets suivis jusqu'en 2011, nous avons attribué les concentrations de 2010 à l'année 2011. Au vu des tendances de concentrations observées sur les dernières années de l'étude, cette décision a été validée par l'expert en expologie environnementale en charge de la caractérisation de l'exposition dans le projet. De plus, les émissions ayant très fortement diminué sur la période d'étude, on peut estimer que le poids de l'année 2011 sera faible en comparaison des années antérieures.

Il s'agit des concentrations atmosphériques en PCB 153 et non de l'ensemble de PCB. Cependant, le PCB 153 est considéré, dans notre étude, comme représentatif de l'exposition aux PCB totaux. En effet, comme dit précédemment (partie 1.3.6) il fait partie des congénères les plus présents dans l'environnement et dans les tissus humains.

2.3.3 Estimation du temps passé à chaque adresse

Afin de déterminer les périodes passées à chaque adresse pour chaque sujet, les dates de retour des questionnaires remplis ont été utilisées. Lorsque celles-ci étaient manquantes,

la date d'envoi du questionnaire a été attribuée. A partir de ces dates, une date de début et une date de fin ont été attribuées à chaque questionnaire c'est-à-dire à chaque adresse des sujets. La date de début du questionnaire Q1 (« debutQ1 ») correspondait à la date d'inclusion du sujet dans la cohorte, c'est-à-dire à la date de retour du questionnaire (« dateQ1 »). La date de fin du questionnaire Q1 (« finQ1 ») correspondait à la date de début du questionnaire Q1 à laquelle on a ajouté la moitié du délai écoulé entre le retour du questionnaire Q1 et le retour du questionnaire Q3 (« dateQ3 »). La date de début du questionnaire Q3 (« debutQ3 ») correspondait au jour suivant la date de fin du questionnaire Q1. La date de fin de Q3 (« finQ3 ») correspondait à la date de retour du questionnaire Q3 à laquelle on ajoute la moitié du délai écoulé entre le retour du questionnaire Q3 et le retour du questionnaire Q4 (« dateQ4 »). Les mêmes calculs ont été effectués pour les questionnaires Q4, Q5, Q6, Q7, Q8, Q9 et Q10. Pour le dernier questionnaire, la date de fin (« finQ10 ») correspondait à la date d'envoi du questionnaire Q11 (17/11/2014). Lorsqu'une période contenait la date index (« date_index »), sa date de fin a été remplacée par la date index.

Exemple : pour un cancer déclaré à Q5 et survenu entre Q4 et Q5 (date index comprise entre dateQ4 et dateQ5)

$$\begin{aligned} \text{debutQ1} &= \text{dateQ1} \\ \text{finQ1} &= \text{dateQ1} + ((\text{dateQ3} - \text{dateQ1}) / 2) \\ \text{debutQ3} &= \text{finQ1} + 1 \\ \text{finQ3} &= \text{dateQ3} + ((\text{dateQ4} - \text{dateQ3}) / 2) \\ \text{debutQ4} &= \text{finQ3} + 1 \\ \text{finQ4} &= \text{date_index} \end{aligned}$$

2.3.4 Estimation de l'exposition cumulée aux PCB

En croisant les adresses géocodées avec les concentrations estimées du modèle CHIMERE, une valeur de concentration en PCB (en pg/m³) a été attribuée à chacune des adresses des sujets pour chaque année. A partir des dates de début et de fin des questionnaires estimées précédemment, nous avons calculé pour chaque année le nombre de jours passés à chaque adresse. Pour chaque année et chaque adresse, la concentration en PCB correspondante a été multipliée par le nombre de jours passés.

Pour chaque sujet, une exposition journalière cumulée aux PCB a ensuite été calculée, en additionnant les concentrations de chaque année de l'inclusion dans la cohorte à la date index. Pour plus de clarté, cette exposition a ensuite été exprimée et utilisée en année.

2.3.5 Gestion des adresses manquantes

Comme dit précédemment (partie 2.1.1), les adresses des participantes ont été enregistrées pour le premier questionnaire et du cinquième au onzième. Seuls les codes

postaux ont été enregistrés pour les troisième et quatrième questionnaires. A partir des adresses complètes¹⁵ des autres questionnaires, nous avons pu, dans certains cas, attribuer des adresses complètes aux questionnaires Q3 et Q4. Plusieurs règles de décision ont été appliquées. Par exemple, si l'adresse complète à Q1 était identique à celle de Q5 et que les codes postaux de Q3 et Q4 correspondaient au code postal de Q1, alors nous avons fait l'hypothèse que le sujet n'avait pas déménagé entre Q1 et Q5 et nous avons attribué à Q3 et Q4 l'adresse de Q1. Avec ces mêmes règles de décisions, des imputations ont également été faites pour les adresses manquantes des autres questionnaires. Lorsqu'il n'était pas possible d'imputer une adresse complète à un questionnaire mais qu'il possédait un code postal, alors celui-ci a été conservé et une concentration en PCB correspondante au code postal lui a été attribuée. En effet, le modèle CHIMERE fournissant des concentrations avec une résolution spatiale de 7x7km, il a été admis que nous pouvions attribuer la concentration au niveau du code postal.

2.4 Analyses statistiques

Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel R version 3.5.3.

2.4.1 Analyses descriptives

2.4.1.1 Description de la population d'étude

Les caractéristiques sociodémographiques et autres covariables ont été décrites chez les cas et les témoins. Les variables quantitatives ont été décrites avec des moyennes et des écarts-types tandis que les variables qualitatives ont été décrites avec des effectifs et des fréquences. Les variables concernant l'indice de masse corporelle (IMC), le statut tabagique, l'activité physique, le niveau d'éducation, la réalisation d'une mammographie, l'histoire familiale de cancer du sein et l'histoire personnelle de maladie bénigne du sein correspondaient aux informations données au questionnaire d'inclusion (Q1). La consommation d'alcool a été recueillie lors d'un questionnaire alimentaire à Q3. Afin de respecter la séquence temporelle, les données ont été mises en « données manquantes » pour les personnes dont la date de référence était antérieure à la date de renvoi du questionnaire Q3. Les traitements hormonaux et le statut ménopausique décrits correspondaient aux informations données jusqu'au dernier questionnaire précédant la date index de chaque sujet.

¹⁵ numéro, voie, code postal et commune

Pour plus de lisibilité, les variables concernant l'indice de masse corporelle, l'alcool, l'activité physique, l'âge aux premières règles, la parité et l'âge au premier accouchement ont été présentées en classe. L'exposition journalière cumulée aux PCB a été décrite chez les cas et chez les témoins selon les quintiles d'exposition des témoins et en variable quantitative.

Une deuxième description des caractéristiques des sujets a également été réalisée selon les quintiles de l'exposition cumulée aux PCB des témoins. Cette description a été faite sans tenir compte du statut cas ou témoin.

2.4.1.2 Variables décrites

Le choix des variables descriptives, autres que socio-démographiques, s'est fait à partir des données de la littérature et des études déjà menées sur les expositions atmosphériques et le risque de cancer du sein. Ainsi, nous avons décrits les potentiels facteurs de confusion et les facteurs de risque avérés du cancer du sein (Annexe 7).

2.4.1.3 Evolution des PCB dans le temps

Les concentrations en PCB entre 1990 et 2010, correspondantes aux différentes adresses des sujets inclus dans notre analyse, ont été décrites (1^{er} quartile, médiane, 3^{ème} quartile). Des cartes géographiques à partir des données complètes de l'INERIS ont également été créées pour les années 1990, 1995, 2000, 2005 et 2010 afin d'avoir une vision des taux de PCB dans le temps et dans l'espace.

2.4.2 Estimation des rapports de cotes de cancer du sein

2.4.2.1 Estimation des rapports de cotes

Des rapports de cotes de cancer du sein et leur intervalle de confiance à 95 % ont été estimés à l'aide d'une régression logistique conditionnelle afin de prendre en compte l'appariement individuel des sujets de notre étude. Toutes les analyses ont été réalisées avec un risque de première espèce de 5 %. Les p-valeurs ont été estimées par le test du rapport vraisemblance.

Dans un premier temps, des analyses univariées ont été effectuées. Les RC de cancer du sein ont été estimés pour chacune des variables explicatives sélectionnées. Pour l'exposition cumulée aux PCB, les RC ont été estimés en prenant l'exposition en variable continue et selon les quintiles déterminés précédemment. La linéarité sur le logit de l'effet des

variables quantitatives (alcool et activité physique) ont été vérifiées à l'aide de polynômes fractionnaires.

Dans un deuxième temps, les RC de cancer du sein ont été estimés dans des modèles multivariés, avec ajustement sur les potentiels facteurs de confusion. Comme précédemment, les effets supposés linéaires des variables quantitatives sur le logit ont été vérifiées à l'aide de polynômes fractionnaires. Ces analyses ont été faites en prenant l'exposition cumulée aux PCB en variable catégorielle (selon les quintiles) et en variable continue.

2.4.2.2 Sélection des tiers facteurs

Les variables d'ajustement à inclure dans les modèles ont été choisies à partir des connaissances sur le contexte et des données de la littérature. Un graphe orienté acyclique (DAG) a ainsi été réalisé (Annexe 8). Le niveau d'éducation a été considéré comme facteur de confusion de l'effet des PCB atmosphériques sur le cancer du sein car celui-ci est lié au statut socio-économique et donc au lieu d'habitation. On peut penser que les personnes ayant les niveaux d'éducation les plus faibles habitent dans des zones potentiellement plus exposées aux PCB (zones proches des industries ou des décharges par exemple). De plus, on sait que l'environnement socio-économique (approximé par le niveau d'éducation ici) est un facteur de risque de cancer du sein. Les femmes étant dans un environnement social favorisé sont plus à risque de développer un cancer (85). D'autre part, les facteurs comportementaux tels que la consommation d'alcool (86), le statut tabagique (87), la pratique d'activité physique et les habitudes alimentaires (donc l'IMC) (88) ont été associés au statut socio-économique et donc au niveau d'éducation. Les facteurs reproductifs tels que la parité, l'âge à la première naissance (89) ou l'allaitement (90) ont également été liés au statut socio-économique tout comme la prise de contraception orale (91). Enfin, sachant que le recours aux soins est lié aux facteurs socio-économiques, nous pouvons supposer que la prise de traitement hormonal de la ménopause est associée au niveau d'éducation.

Les variables d'ajustement pertinentes à utiliser qui ont émergé de ce DAG étaient donc : la pratique d'activité physique, le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'IMC, la parité, l'âge au premier accouchement, l'allaitement, la prise de contraception orale et la prise d'un traitement hormonal de la ménopause (THM). Un premier modèle a donc été estimé avec ces variables. L'appariement sur l'âge ayant été précis (+/- 1 an), ce facteur de confusion majeur n'a pas été ajouté dans nos modèles.

D'après les données de la littérature issues des études menées sur les PCB ou sur d'autres polluants atmosphériques en lien avec le cancer du sein, d'autres facteurs d'ajustement ont été observés. Les facteurs suivants ont ainsi été ajoutés dans un deuxième modèle : antécédents familiaux de cancer du sein, les antécédents personnels de maladie bénigne du sein, l'âge aux premières règles et le fait d'avoir déjà réalisé des mammographies. Il s'agit de facteurs de risque avérés de cancer du sein.

La pratique d'activité physique a été testée dans les différents modèles comme facteur modificateur de l'effet de l'exposition aux PCB sur le risque de cancer du sein. En effet, elle augmente le volume d'air inhalé (92) donc potentiellement l'exposition cumulée aux PCB. Une interaction entre l'exposition aux PCB et l'IMC a également été testée, l'hypothèse sous-jacente étant une plus forte retenue des PCB chez les personnes ayant un IMC élevé car les PCB sont stockés dans les graisses. Enfin, le cancer du sein étant dans 80 % des cas hormonodépendant et les PCB ayant des propriétés œstrogéniques ou anti-œstrogéniques (partie 1.1.5), les variables liées aux hormones ont également été testées comme variables modificatrices d'effet (statut ménopausique à la date index, parité, allaitement et âge des premières règles).

2.4.2.3 *Gestion des données manquantes*

Concernant la gestion des données manquantes sur les variables d'ajustement, nous avons utilisé les méthodes appliquées dans les études sur la cohorte E3N. Des imputations simples ont été effectuées pour les variables avec moins de 5 % de données manquantes (93). Les variables continues ont été imputées par la médiane et les variables qualitatives par la classe modale de l'ensemble des sujets. Il s'agissait des variables : IMC, statut tabagique, activité physique, niveau d'éducation, âge aux premières règles, statut ménopausique à la date index, parité, âge au premier accouchement, allaitement et histoire familiale de cancer du sein.

Pour les variables avec plus de 5 % de données manquantes, une catégorie « données manquantes » a été créée. Seules les variables concernant la consommation d'alcool et le statut du lieu de naissance ont été concernées par cette méthode.

Concernant l'utilisation de contraceptif oral, aucune donnée n'était manquante pour le questionnaire Q1. Les femmes ayant des données manquantes sur l'utilisation de contraceptif oral à la date index avaient toutes répondu n'avoir jamais utilisé cette méthode contraceptive à Q1. L'âge d'inclusion dans la cohorte étant situé entre 40 et 65 ans, on peut supposer qu'elles n'ont pas commencé à utiliser cette méthode dans la suite du suivi. Cette réflexion a

été validée par un médecin de l'équipe, la catégorie « pas d'utilisation de contraceptif oral » leur a donc été imputée. Concernant l'utilisation de THM, bien que moins de 5 % des données soient manquantes, aucune imputation n'a été réalisée puisque cette variable est largement dépendante de l'âge et du temps.

Ayant attribué nous-même l'exposition aux adresses des sujets à partir des données de l'INERIS et l'absence d'adresse étant un critère d'exclusion du sujet dans notre analyse, aucune donnée n'était manquante sur la variable d'exposition dans notre population d'étude.

3 RESULTATS

3.1 Population d'étude

Près de 100 000 femmes ont été incluses dans la cohorte E3N (Figure 7). Parmi celles-ci, 6270 ont eu un cancer du sein primitif (premier cancer tout type) durant leur suivi, après exclusion des tumeurs phyllodes, des tumeurs de Paget et des femmes ayant des données manquantes sur le code morphologique de la tumeur ou sur les variables d'appariement. Le même nombre de témoins a été échantillonné. Notre étude cas-témoins nichée dans la cohorte E3N se constituait donc de 6270 cas et 6270 témoins. Les sujets ayant des adresses manquantes non imputables et les sujets ayant résidé à l'étranger ou dans les Départements ou Régions français d'Outre-Mer (DROM) et les Collectivités d'Outre-Mer (COM) ont été exclus dans analyses ainsi que leurs sujets appariés. Notre analyse a donc porté sur 5349 cas et 5349 témoins.

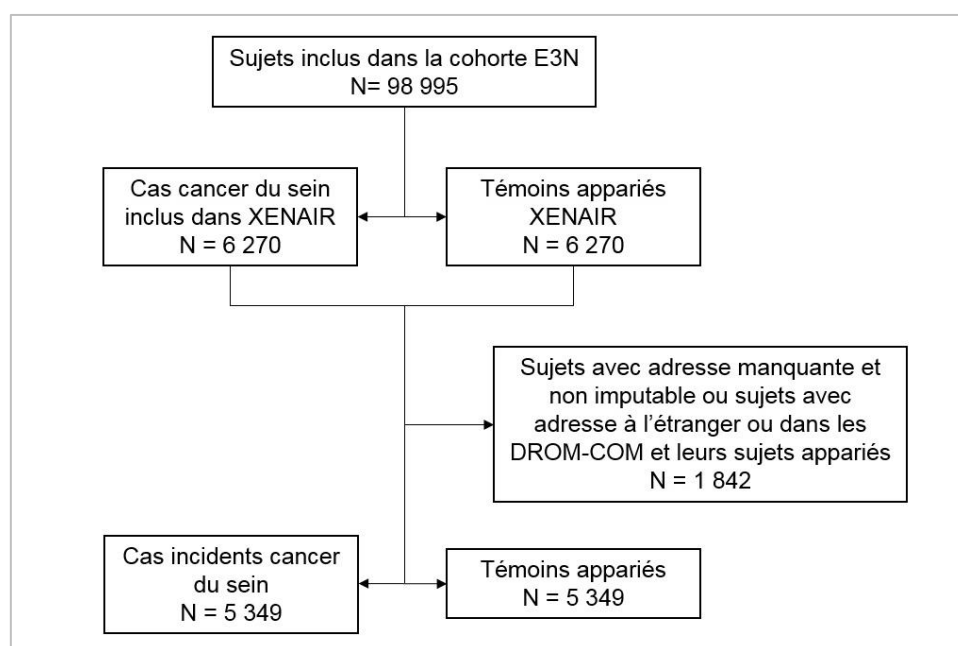


Figure 7. Diagramme de flux. Etude XENAIR, France, 1990-2011.

3.2 Analyses descriptives

3.2.1 Description des sujets

Les femmes de notre étude ont été incluses en moyenne à l'âge de 49,5 ans pour les témoins et 49,6 ans pour les cas (écart-type : 6,3 pour les deux) (Tableau 5). Les cas ont été diagnostiqués en moyenne à l'âge de 60,5 ans (écart-type : 8,1) et leur durée de suivi jusqu'au diagnostic était en moyenne de 11 ans (écart-type : 5,7). Seuls 3,09 % des sujets ont été suivis moins d'un an. Sur toute la période de suivi, 243,1 cas ont été diagnostiqués en moyenne chaque année (écart-type : 59,6).

L'exposition cumulée aux PCB sur la période de suivi était de 89,4 (écart-type : 62,9) chez les cas et de 88,0 (écart-type 60,0) chez les témoins. Les distributions des sujets par quintiles semblaient légèrement différentes selon le statut cas ou témoins : 1101 cas étaient dans le dernier quintile contre 1070 témoins. Concernant les autres variables, le statut tabagique, la consommation d'alcool, le statut du lieu de naissance, la pratique d'activité physique, le niveau d'éducation, l'âge aux premières règles, l'utilisation de contraceptif oral, le statut ménopausique à la date index, l'utilisation de THM, la parité et l'allaitement ne semblaient pas différents chez les cas et chez les témoins. En revanche, les cas semblaient être moins nombreux à avoir un âge au premier accouchement inférieur à 30 ans : 72,6 % des cas contre 77,3 % des témoins. A l'inverse, ils étaient plus nombreux à avoir passé une mammographie avant l'inclusion (77,2 % contre 72,6 %), à avoir des antécédents familiaux de cancer du sein (16,8 % contre 10,7 %) et à avoir des antécédents de maladie bénigne du sein (29,3 % contre 22,5 %).

Tableau 5. Description des caractéristiques des cas et des témoins (n=10 698). Etude XENAIR, France, 1990-2011.

Caractéristiques	Cas (n = 5 349)				Témoins (n = 5 349)			
	n	%	moy	écart-type	n	%	moy	écart-type
Age à l'inclusion (années)	5 349		49,6	6,3	5 349		49,5	6,3
Age au diagnostic (années)	5 349		60,5	8,1				
Temps écoulé jusqu'au diagnostic (années)	5 349		11,0	5,7				
Exposition cumulée aux PCB (pg/m³)	5 349		89,4	62,9	5 349		88,0	60,0
Exposition cumulée aux PCB (pg/m³)								
≤ 22,10	1 078	20,2			1 070	20,0		
]22,10 - 71,90]	1 068	20,0			1 070	20,0		
]71,90 - 101,98]	1 035	19,3			1 069	20,0		
]101,98 - 134,43]	1 067	19,9			1 070	20,0		
> 134,43	1 101	20,6			1 070	20,0		

Tableau 5. Description des caractéristiques des cas et des témoins (n=10 698). Etude XENAIR, France, 1990-2011 (suite).

Caractéristiques	Cas (n = 5 349)				Témoins (n = 5 349)			
	n	%	moy	écart-type	n	%	moy	écart-type
Indice de masse corporelle (kg/m²)								
< 25	4 348	81,3			4 330	80,9		
25-30	752	14,1			742	13,9		
≥ 30	153	2,9			169	3,2		
Manquant	96	1,8			108	2,0		
Consommation d'alcool (g/jour)								
Jamais	412	7,7			481	9,0		
≤ 6,7	1 325	24,8			1 428	26,7		
> 6,7	2 033	38,0			1 891	35,4		
Manquant	1 579	29,5			1 549	29,0		
Statut tabagique								
Non-fumeur	2 865	53,6			2 919	54,6		
Fumeur courant	802	15,0			771	14,4		
Ancien fumeur	1 667	31,2			1 644	30,7		
Manquant	15	0,3			15	0,3		
Statut du lieu de naissance								
Rural	1 397	26,1			1 466	27,4		
Urbain	3 380	63,2			3 265	61,0		
Manquant	572	10,7			618	11,6		
Activité physique (MET h/semaine)								
< 25,3	1 352	25,3			1 260	23,6		
[25,3 - 35,7[1 434	26,8			1 407	26,3		
[35,7 - 51,8[1 352	25,3			1 333	24,9		
≥ 51,8	1 209	22,6			1 336	25,0		
Manquant	2	0,0			13	0,2		
Niveau d'éducation								
< Bac	824	15,4			898	16,8		
Bac, Bac+1, Bac+2	2 518	47,1			2 637	49,3		
≥ Bac +3	1 970	36,8			1 777	33,2		
Manquant	37	0,7			37	0,7		
Age des premières règles (années)								
< 12	1 131	21,1			1 073	20,1		
[12-14[2 660	49,7			2 653	49,6		
≥ 14	1 454	27,2			1 509	28,2		
Manquant	104	1,9			114	2,1		
Utilisation d'un contraceptif oral								
Oui	3 158	59,0			3 146	58,8		
Non	2 127	39,8			2 180	40,8		
Manquant	64	1,2			23	0,4		
Statut ménopausique à la date index								
Pré-ménopause	907	17,0			836	15,6		
Post-ménopause	4 399	82,2			4 487	83,9		
Manquant	43	0,8			26	0,5		

Tableau 5. Description des caractéristiques des cas et des témoins (n=10 698). Etude XENAIR, France, 1990-2011 (suite).

Caractéristiques	Cas (n = 5 349)				Témoins (n = 5 349)			
	n	%	moy	écart-type	n	%	moy	écart-type
Utilisation d'un traitement hormonal substitutif								
Oui	3 125	58,4			2 967	55,5		
Non	2 092	39,1			2 259	42,2		
Manquant	132	2,5			123	2,3		
Mammographie avant Q1								
Oui	4 130	77,2			3 886	72,6		
Non	1 219	22,8			1 463	27,4		
Parité								
Sans enfant	691	12,9			579	10,8		
1 ou 2 enfants	3 239	60,6			3 147	58,8		
≥ 3 enfants	1 382	25,8			1 596	29,8		
Manquant	37	0,7			27	0,5		
Age au premier accouchement (années)								
Sans enfant	691	12,9			579	10,8		
< 30	3 884	72,6			4 133	77,3		
≥ 30	700	13,1			568	10,6		
Manquant	74	1,4			69	1,3		
Parité et âge au premier accouchement (années)								
Sans enfant	691	12,9			579	10,8		
1 ou 2 enfants et APA <30	2 605	48,7			2 631	49,2		
1 ou 2 enfants et APA ≥30	603	11,3			489	9,1		
≥ 3 enfants	1 382	25,8			1 596	29,8		
Manquant	68	1,3			54	1,0		
Allaitement								
Oui	2 829	52,9			2 847	53,2		
Non	2 436	45,5			2 439	45,6		
Manquant	84	1,6			63	1,2		
Antécédents familiaux de cancer du sein								
Oui	899	16,8			570	10,7		
Non	4 362	81,5			4 695	87,8		
Manquant	88	1,6			84	1,6		
Antécédents personnels de maladie bénigne du sein								
Oui	1 569	29,3			1 206	22,5		
Non	3 780	70,7			4 143	77,5		

Notes : moy : moyenne ; APA : âge au premier accouchement ; MET : équivalent métabolique (« metabolic equivalent of task ») ; PCB : polychlorobiphényles

Les répartitions de l'IMC, de l'âge aux premières règles, d'une mammographie avant l'inclusion, de la parité, de l'utilisation de contraception orale et des antécédents familiaux de cancer du sein ne semblaient pas être différentes selon les quintiles d'exposition aux PCB

(Tableau 9, Annexe 9). En revanche, les sujets les plus exposés semblaient être moins fumeurs (50,3 % de non-fumeurs) que les sujets les moins exposés (55,9 %). Ils semblaient également avoir un niveau d'éducation plus élevé et être plus nombreux à être nés en milieu urbain que les sujets du premier quintile d'exposition (69,8 % contre 58,9 %). A l'inverse, la pratique d'une activité physique de forte intensité, le fait d'avoir allaité au cours de sa vie et d'avoir des antécédents personnels de maladie bénigne du sein semblaient être moins représentés chez les sujets du dernier quintile par rapport à ceux du premier. Concernant le statut ménopausique, la proportion de femmes ménopausées augmentait avec le niveau d'exposition. Cela reflèterait en réalité l'effet de l'âge puisque, plus les femmes ont une exposition aux PCB élevée, plus il est probable que la durée de suivi ait été longue et donc plus les femmes seraient âgées.

3.2.2 Evolution des PCB au cours du temps

En 1990, la concentration moyenne de PCB 153 aux adresses des sujets de notre étude était d'environ 12,3 pg/m³ (écart-type 4,4), la concentration médiane d'environ 11,8 pg/m³ et la concentration maximale d'environ 37,6 pg/m³. Les concentrations en PCB 153 ont diminué progressivement au cours du temps avant de se stabiliser au milieu des années 2000 (Figure 8). En 2010, la concentration moyenne était ainsi d'environ 3,1 pg/m³, la médiane d'environ 2,7 pg/m³ et la concentration maximale d'environ 13,0 pg/m³. Cette tendance à la baisse des concentrations en PCB aux adresses des sujets est conforme à ce que l'on peut observer sur les cartes créées à partir des données complètes de l'INERIS (Annexe 10).

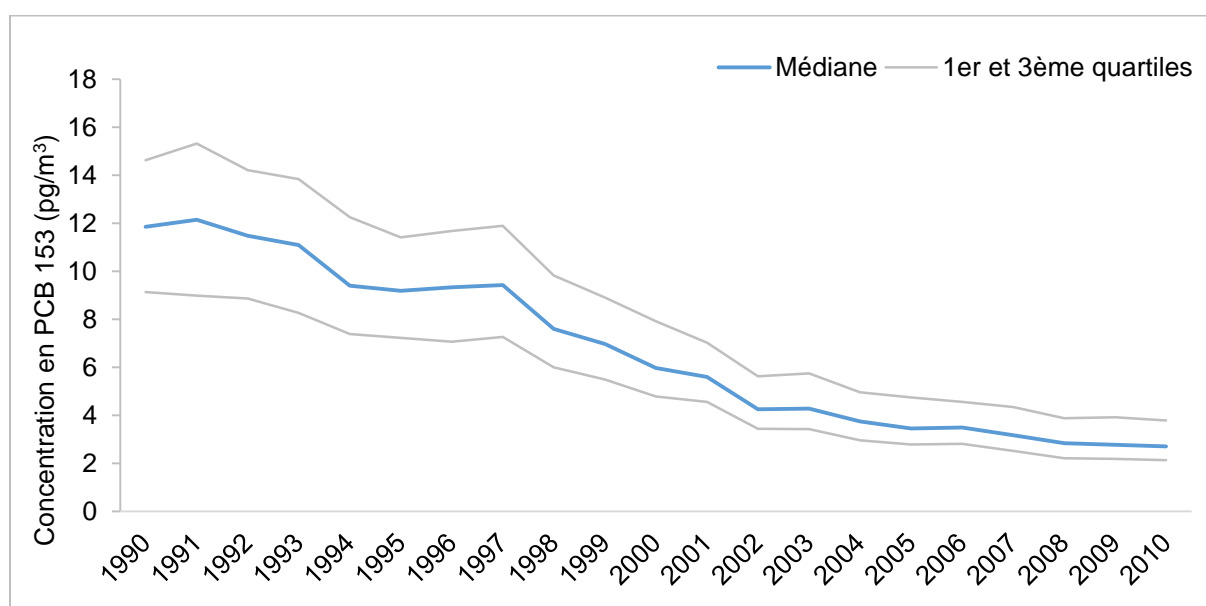


Figure 8. Evolution des concentrations de PCB 153 aux adresses des sujets de l'étude par année, de 1990 à 2010. Etude XENAIR, France, 1990-2011.

3.3 Analyses univariables

Les analyses univariables n'ont pas montré d'association statistiquement significative entre l'exposition cumulée aux PCB en quintiles et le cancer du sein, conditionnées sur les variables d'appariement (dont l'âge et la durée de suivi) (Annexe 11). Les rapports de cotes semblaient néanmoins légèrement augmenter avec le niveau d'exposition. Cependant, lorsque l'exposition cumulée aux PCB a été étudiée en variable continue, une association statistiquement significative a été observée. Pour chaque augmentation d'un écart-type (soit 61 unités) de l'exposition cumulée aux PCB, la cote de cancer du sein était 1,15 fois plus élevée chez les cas que chez les témoins ($IC_{95\%} : 1,04-1,26$) conditionnée sur les variables d'appariement.

Concernant les autres variables, des associations statistiquement significatives ont été observées, conditionnées sur les variables d'appariement, pour la consommation d'alcool, la pratique d'activité physique, le niveau d'éducation, le statut ménopausique à la date index, l'utilisation de THM, la pratique d'une mammographie avant l'inclusion, la parité, l'âge au premier accouchement, les antécédents familiaux de cancer du sein et les antécédents personnels de maladie bénigne du sein. L'association la plus élevée a été observée pour les antécédents familiaux de cancer du sein ($RC = 1,71 ; IC_{95\%} : 1,32-1,58$). Les sens de ces associations sont conformes aux données de la littérature.

3.4 Analyses multivariables

Tout comme pour les analyses univariables, aucune association n'a été observée lorsqu'on a étudié l'exposition atmosphérique aux PCB en quintiles (Tableau 6). En revanche, lorsqu'on a étudié cette exposition en variable quantitative des associations statistiquement significatives ont été observées. L'hypothèse de la linéarité sur le logit de l'effet de l'exposition aux PCB étant vérifiée, nous avons privilégié les analyses avec l'exposition en variable quantitative.

Les deux modèles estimés ont montré une association statistiquement significative entre l'exposition atmosphérique cumulée aux PCB et le cancer du sein. La cote de cancer du sein augmentait significativement de 13 % ($RC = 1,13 ; IC_{95\%} : 1,02-1,24$) pour chaque augmentation de 61 unités de l'exposition atmosphérique cumulée aux PCB, ajustée sur l'IMC (à l'inclusion), la pratique d'activité physique (à l'inclusion), le statut tabagique (à l'inclusion), la consommation d'alcool (à Q3), la réalisation d'une mammographie avant l'inclusion, l'allaitement, l'utilisation de contraceptif oral à la date index, l'utilisation de THM à la date index et les variables d'appariement (modèle 1). Après ajustement sur ces mêmes facteurs et sur le

niveau d'éducation, la présence d'antécédents familiaux de premier degré, la présence d'antécédents personnels de maladie bénigne du sein, l'âge aux premières règles et le statut ménopausique à la date index, le rapport de cote était de 1,11 (IC_{95%} : 1,01-1,22).

Tableau 6. Relation entre le risque de cancer du sein et l'exposition atmosphérique cumulée aux PCB. Analyses ajustées. Régression logistique conditionnelle. Etude XENAIR, France, 1990-2011.

	Modèle 1 ^a				Modèle 2 ^b			
	n cas/témoins	RC	IC _{95%}	p-val ^c	ⁿ cas/témoins	RC	IC _{95%}	p-val ^c
Exposition cumulée aux PCB (pg/m³)				0,75				0,82
≤ 22,10	1 078 / 1 070	Ref			1 078 / 1 070	Ref		
]22,10 - 71,90]	1 068 / 1 070	0,97	0,80-1,17		1 068 / 1 070	1,00	0,82-1,21	
]71,90 - 101,98]	1 035 / 1 069	0,93	0,72-1,20		1 035 / 1 069	0,95	0,74-1,23	
]101,98 - 134,43]	1 067 / 1 070	1,00	0,75-1,33		1 067 / 1 070	1,01	0,76-1,35	
> 134,43	1 101 / 1 070	1,08	0,79-1,46		1 101 / 1 070	1,09	0,80-1,49	
Exposition cumulée aux PCB (pg/m³), pour une augmentation d'un écart-type^d	5 349 / 5 349	1,13	1,02-1,24	0,016	5 349 / 5 349	1,11	1,01-1,22	0,039

Notes : IC_{95%} : intervalle de confiance à 95% ; PCB : Polychlorobiphényles ; RC : Rapport de cotes

^a Ajusté sur l'indice de masse corporelle, la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'utilisation de contraceptifs oraux, l'utilisation de traitement hormonal de la ménopause, la réalisation de mammographie, la parité, l'âge au premier accouchement, l'allaitement et les variables d'appariement

^b Ajusté sur les variables du modèle 1 et sur le niveau d'éducation, l'âge aux premières règles, le statut ménopausique à la date index, les antécédents familiaux de cancer du sein et les antécédents personnels de maladies bénignes du sein

^c Test du rapport de vraisemblance

^d 61 unités

Bien qu'aucune des interactions testées n'ait été statistiquement significative, nous avons choisi de présenter des résultats stratifiés sur le statut ménopausique car cette stratification est souvent retrouvée dans la littérature (Tableau 7). Seule l'association estimée chez les femmes ménopausées était statistiquement significative, suggérant un effet des PCB sur le cancer du sein principalement dans ce groupe (RC = 1,13 ; IC_{95%} : 1,03-1,25).

Tableau 7. Relation entre le risque de cancer du sein et l'exposition atmosphérique cumulée aux PCB, stratifiée sur le statut ménopausique à la date index. Analyses ajustées. Régression logistique conditionnelle. Etude XENAIR, France, 1990-2011.

	n cas/témoins	RC ^a	IC _{95%}	p-interaction ^b
Exposition cumulée aux PCB (pg/m³), pour une augmentation d'un écart-type^c				0,30
Femme pré-ménopausée	908 / 838	1,04	0,85-1,28	
Femme post-ménopausée	4 441 / 4 511	1,13	1,03-1,25	

Notes : IC_{95%} : intervalle de confiance à 95% ; PCB : Polychlorobiphényles ; RC : Rapport de cotes

^a Ajusté sur l'indice de masse corporelle, la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'utilisation de contraceptifs oraux, l'utilisation de traitement hormonal de la ménopause, la réalisation de mammographie, la parité, l'âge au premier accouchement, l'allaitement et les variables d'appariement

^b Test du rapport de vraisemblance

^c 61 unités

4 DISCUSSION

L'objectif principal de cette étude était d'estimer l'association entre l'exposition atmosphérique cumulée aux PCB et le risque de cancer du sein dans une étude cas-témoins nichée dans la cohorte E3N de 1990 à 2011 en France métropolitaine. Nous avons émis l'hypothèse que l'exposition atmosphérique cumulée aux PCB pourrait augmenter le risque de cancer du sein.

Les résultats de nos analyses en variable continue ont montré une association positive statistiquement significative entre l'exposition atmosphérique cumulée aux PCB et le risque de cancer du sein après ajustement sur les facteurs de confusion et variables d'appariement. Ainsi, la cote de cancer du sein augmentait de 13 % pour chaque augmentation d'un écart-type de l'exposition cumulée aux PCB. Après stratification sur le statut ménopausique, les résultats suggéraient un effet des PCB sur le cancer du sein principalement chez les femmes ménopausées. Les chiffres étaient très similaires à ceux retrouvés dans les analyses globales, cela peut s'expliquer par le fait que 83,7 % des femmes étaient en post-ménopause à la date index. Aucune association statistiquement significative n'a été observée lorsqu'on a étudié l'exposition aux PCB en quintiles.

4.1 Comparaison avec les données de la littérature

A notre connaissance, il s'agit de la première étude évaluant l'impact de l'exposition cumulée aux PCB atmosphériques associée au risque de cancer du sein en population générale. En effet, les études précédentes ont mesuré l'exposition aux PCB principalement sur des échantillons sanguins ou sur des prélèvements de tissu adipeux du sein, prenant ainsi potentiellement en compte toutes les voies d'exposition. Parmi ces études, plusieurs ont observé, une association positive statistiquement significative entre l'exposition à l'ensemble des PCB (PCB « globaux ») et le risque de cancer du sein, confortant ainsi nos résultats (59,62,63). Ces trois études cas-témoins ont été réalisées au Mexique, au Groenland et aux Etats-Unis et l'exposition aux PCB a été estimée à partir d'échantillons sanguins. La dernière est une étude portant sur 748 cas et 659 témoins, une association positive statistiquement significative a été estimée chez les femmes afro-américaines uniquement (RC = 1,74 ; IC_{95%} : 1,00-3,01) en comparant le tercile le plus élevé ($\geq 0,54$ $\mu\text{g/g}$ de lipides) au tercile le plus faible ($< 0,312$ $\mu\text{g/g}$ de lipides) (63). L'étude de Wielsøe *et al.*, réalisée chez les 77 Inuits ayant un cancer du sein et 84 témoins au Groenland en 2017, a trouvé un RC de 2,50 (IC_{95%} : 1,11-5,63) en comparant également le tercile le plus élevé au plus faible¹⁶. L'étude

¹⁶ L'unité utilisée était le « $\mu\text{g/g}$ de lipides », les valeurs des terciles n'étaient pas précisées.

réalisée au Mexique a étudié l'exposition aux PCB en variable continue, en nanogrammes de composé par millilitre de sérum auprès de 70 cas et 70 témoins en 2011, et a observé un RC de 1,09 (IC_{95%} : 1,01-1,14). Cependant d'autres études n'ont pas montré d'association statistiquement significative (53,56,57,64–75), parmi celles-ci, 11 mesuraient l'exposition aux PCB par des prélèvements sanguins et trois par des prélèvements de tissu adipeux (dont deux du sein et un des fesses). La méta-analyse de Zhang *et al.*, publiée en 2015, étudiant l'effet des doses internes de PCB incluant 25 études publiées jusqu'en 2013, incluant 6088 cas et 6778 témoins de 8 pays, n'a pas retrouvé d'association pour les PCB globaux (RC_{poolé} = 1,09 ; IC_{95%} : 0,97-1,22) (76). Une seule étude, réalisée au Japon, auprès de 403 cas et témoins entre 2001 et 2005 a trouvé une association inverse (RC=0,33 ; IC_{95%} : 0,14-0,78) en comparant le dernier quartile d'exposition (médiane = 290 ng/g de lipides) au premier (médiane = 110 ng/g de lipides) (51).

Six études ont estimé les associations avec le cancer du sein à la fois pour les PCB globaux et pour le PCB 153. Hormis une étude (75), ces études montrent des effets concordants des PCB globaux et des PCB 153, renforçant l'hypothèse selon laquelle le PCB 153 serait un bon indicateur de l'exposition des PCB globaux. Parmi celles-ci, une étude a observé des associations positives statistiquement significatives entre les PCB globaux et le risque de cancer du sein et entre le PCB 153 et le risque de cancer du sein (62). Il s'agit de l'étude de Wielsøe *et al.* réalisée en 2017 au Groenland avec un RC de 2,69 (IC_{95%} : 1,18-6,14) pour l'exposition au PCB 153. Les autres études ne retrouvent aucune association statistiquement significative (53,56,66,71).

De très nombreuses études ont estimé le lien entre l'exposition au PCB 153 et le cancer du sein. Seules deux études ont trouvé une association positive statistiquement significative, il s'agit d'une étude réalisée par Charlier *et al.*, présentant un RC de 1,8 (IC_{95%} : 1,18-6,14) (94) et l'étude de Wielsøe *et al.* (62) citée précédemment. A l'inverse, une étude a retrouvé une association inverse (RC = 0,93 ; IC_{95%} : 0,86-0,99) (75). Enfin, 14 études n'ont retrouvé aucune association statistiquement significative de manière globale (46,53,56,58–61,66,71,79,95–98). Parmi ces dernières, on retrouve notamment l'étude cas-témoin récente française CECILE qui a retrouvé des associations statistiquement significatives uniquement après stratification sur l'âge au diagnostic (50). Chez les moins de 50 ans, le RC est statistiquement significatif uniquement pour le deuxième quartile (59,4-110,0 ng/g de lipides) comparé au premier (RC=1,72 ; IC_{95%} : 1,01-2,90). Chez les plus de 50 ans, une association inverse significative est retrouvée lorsqu'on compare le dernier quartile ($\geq 163,4$ ng/g de lipides) au premier ($< 36,6$ ng/g de lipides) avec un RC de 0,65 (IC_{95%} : 0,48-0,89).

Une méta-analyse de Leng *et al.*, publiée en 2015 et étudiant l'effet des doses internes de PCB individuellement, n'a pas retrouvé d'association statistiquement significative pour le PCB 153 après l'analyse *poolée* de 11 études publiées jusqu'en novembre 2014, incluant 2881 cas de 6 pays ($RC_{poolé} = 1,04$; $IC_{95\%} : 0,81-1,34$) (45). Seuls les congénères 99, 183 et 187 ont été associés au risque statistiquement significatif de cancer du sein après l'analyse de respectivement quatre, six et sept études. Cependant, les auteurs précisent que ces résultats sont difficiles à interpréter en raison de la forte corrélation entre les différents congénères entraînant une colinéarité. En effet, les potentiels effets additifs ou synergiques ne sont pas pris en compte lorsque les PCB sont évalués individuellement. La méta-analyse de Zhang *et al.* avait également étudié les PCB selon leurs propriétés structurales et biologiques (Annexe 4) et avait observé une association statistiquement significative pour les PCB du groupe II ($RC_{poolé} = 1,23$; $IC_{95\%} : 1,08-1,40$) et du groupe III, dont fait partie le congénère 153 ($RC_{poolé} = 1,25$; $IC_{95\%} : 1,09-1,43$) (76).

Bien que ces études aient été réalisées sur des échantillons sanguins ou de tissus adipeux, certains résultats sont cohérents avec nos observations. Cependant, d'autres études seront nécessaires pour étudier l'association entre l'exposition atmosphérique aux PCB et le risque de cancer du sein.

4.2 Mécanismes biologiques

Les résultats de notre étude suggèrent une augmentation du risque de cancer du sein en lien avec l'exposition atmosphérique cumulée aux PCB. Les mécanismes métaboliques et biologiques entre l'association à l'exposition aux PCB et le risque de cancer du sein sont peu connus, cependant, plusieurs mécanismes impliqués dans la cancérogénèse en général ont été décrits dans des études *in vitro* et *in vivo* (49,99).

La transformation de cellules humaines normales en cellules cancéreuses résulte en effet d'une cascade complexe d'altérations du génome, de l'épigénome et du métabolisme. Il a été montré que les PCB pouvaient induire la formation d'espèces réactives de l'oxygène et donc un stress oxydatif (100). Bien que ce dernier ne soit pas spécifique à l'induction d'un cancer, il peut jouer un rôle dans de nombreux processus nécessaires à la transformation de cellules normales en cellules cancéreuses. De plus, il peut causer diverses mutations de l'ADN, modifiant ainsi l'activation ou l'inactivation de certains gènes et pouvant potentiellement initier ou promouvoir la cancérogénèse telle que la prolifération et la différenciation cellulaire (49,99). Les PCB peuvent également provoquer directement des dommages ou des mutations à l'ADN en s'y fixant dessus, on parle ainsi de génotoxicité (101). En effet, les PCB faiblement chlorés sont facilement métabolisés en espèces électrophiles qui ont la capacité

de se fixer sur les acides nucléiques et les protéines (102). D'autre part, de nombreux congénères peuvent activer divers récepteurs dont les récepteurs d'hydrocarbures aryliques (AhR), les récepteurs xénobiotiques androstane et pregnane constitutifs et les récepteurs aux œstrogènes qui ont un rôle important dans la cancérogenèse (99,103,104).

Les PCB peuvent également avoir des effets immunosuppresseurs, c'est-à-dire une réduction de la capacité du système immunitaire à répondre face aux antigènes étrangers dont les antigènes des cellules tumorales. Ainsi, les cellules potentiellement cancérigènes échappent au système immunitaire et leur survie et leur réplication est facilitée. Enfin, les PCB peuvent induire une inflammation chronique, un des mécanismes clé impliqué dans le développement d'un cancer (99).

Dans l'ensemble, ces différents mécanismes de médiation des récepteurs, de génotoxicité, de stress oxydatif et d'échappement au système immunitaire peuvent avoir plusieurs conséquences : la dérégulation de contrôle du cycle cellulaire et de la prolifération cellulaire, l'inhibition de l'apoptose ou encore la suppression de la communication et de l'adhésion entre cellules (49,99).

4.3 Points forts et limites de l'étude

Cette étude présente de nombreux points forts. Tout d'abord elle a été réalisée au sein d'une cohorte prospective de grande envergure d'environ 100 000 femmes avec une durée de suivi de 21 ans. Ce design a permis d'avoir de nombreux cas et témoins et donc d'avoir une grande puissance statistique. En effet, pour une faible prévalence d'exposition chez les témoins (20 %) et pour une corrélation relativement forte de l'exposition entre les cas et les témoins (0,5), la puissance statistique pour détecter un RC de 1,2 serait de 85 % (105). D'autre part, de nombreuses données étaient disponibles pour décrire la population et permettant ainsi une maîtrise des potentiels facteurs de confusion et modificateurs d'effet. Le nombre important de sujets nous permettra de faire des analyses au sein de sous-groupes de la population. Ensuite, le taux de participation était élevé, allant de 77 à 92 % selon les questionnaires (de Q2 à Q10) et la comparaison des répondants et des non-répondants à l'inclusion n'a pas montré de différence majeure entre les deux groupes (80). D'autre part, les pourcentages de données manquantes étaient faibles, ce qui reflète la qualité des données recueillies. Ainsi, peu d'imputations ont été nécessaires. Toutes les informations utilisées pour l'ajustement des modèles ont été recueillies avant le diagnostic de cancer, la séquence temporelle est donc respectée. De plus, elles ont été recueillies à l'aide d'un auto-questionnaire standardisé. En revanche, les informations utilisées correspondaient, pour la plupart, au questionnaire

d'inclusion, or les caractéristiques des sujets ont pu évoluer au cours du suivi, comme le statut tabagique ou l'IMC par exemple.

Un autre point fort de l'étude est de disposer des informations détaillées et confirmées concernant les cancers du sein et notamment le statut des récepteurs hormonaux qui permettra des analyses de sous-groupes. En effet, des études ont montré que le risque de cancer du sein pouvait varier en fonction des sous-types moléculaires (53,54).

Pour l'étude GEO3N, la comparaison des cas inclus avec les cas exclus, pour cause d'adresse manquante, n'a pas révélé de différence importante concernant la répartition des données socio-démographiques et autres covariables (106). Cette comparaison n'a pas encore été faite pour les nouveaux sujets, mais on peut supposer qu'elle n'aurait pas montré de différence majeure puisque les nouveaux sujets sont issus de la même cohorte que les sujets de GEO3N et qu'ils ont été échantillonnés de la même manière.

Concernant la mesure de l'exposition, de nombreuses études épidémiologiques se sont basées sur une seule mesure, à un moment donné (prélèvement sanguin ou prélèvement de tissu adipeux), et ont fait l'hypothèse que cette mesure était représentative de l'exposition antérieure sur une longue période. Or les dosages effectués au moment du diagnostic ne reflètent pas précisément l'exposition au cours des années précédentes et notamment au moment de l'initiation de la tumeur. Dans notre étude, nous avons utilisé l'historique résidentiel pour reconstituer les variations d'exposition dans le temps, dues aux variations d'émissions et à la mobilité de la population. Ainsi, nous avons des sujets avec des durées de suivi longues, donc avec des expositions à long terme, potentiellement au moment de l'initiation de la tumeur. Par exemple, pour des sujets diagnostiqués après 2000, nous disposons de leur exposition sur 10 ans. En revanche, certains cas pris en compte dans nos analyses ont une durée de suivi très courte (car diagnostiqués rapidement après l'inclusion) et nous pouvons penser avec raison que les cancers étaient déjà initiés au moment de l'inclusion puisque ces maladies ont un temps de latence long et variable. Cependant, les sujets ayant une durée de suivi inférieure à un an représentent environ 3 % de l'ensemble des sujets, nous pouvons donc penser qu'ils n'ont pas biaisé nos résultats. Une analyse de sensibilité sera effectuée pour vérifier cette hypothèse.

L'estimation de l'exposition aux PCB par un modèle CHIMERE est l'une des limites de notre étude puisque sa résolution est limitée (7km/7km). Malgré cette résolution moyenne, nous pouvons nous appuyer sur les valeurs estimées par l'INERIS car le modèle CHIMERE est un modèle validé par des comparaisons avec des mesures de polluants (107). De plus, l'attribution de l'exposition a été faite de manière standardisée en aveugle sur le statut cas ou témoin des sujets.

Une autre des limites de notre étude était l'absence d'antécédents résidentiels avant l'entrée dans la cohorte en 1990. Cette absence est d'autant plus problématique que les fenêtres de vulnérabilité de la glande mammaire aux cancérrogènes (puberté, première grossesse à terme etc.) ont eu lieu avant l'inclusion (108). De plus, nous ne disposons pas des données d'expositions sur le lieu de travail. Or, l'exposition au domicile est potentiellement différente de celle du lieu de travail. Ceci est d'autant plus probable que les PCB ont été utilisés comme matériaux de construction et qu'il n'est pas exclu que certaines personnes aient travaillé dans des bâtiments contaminés et notamment des écoles, comme cela a pu être le cas en Allemagne (109,110) ou aux Etats Unis (111). De la même façon, la pollution à l'intérieur des logements peut être différente de la pollution extérieure estimée par l'INERIS. De plus, les expositions atmosphériques étaient plus fortes dans le passé et les concentrations les plus hautes étaient au début des années 70 (112). Nous ne pouvons pas exclure le fait que ce manque d'informations ait pu biaiser nos mesures d'association dans un sens ou dans un autre.

D'autre part, nous disposons de concentrations moyennes annuelles en PCB, or, comme pour de nombreux polluants atmosphériques, les concentrations dépendent des températures et des saisons. Si une personne a passé 6 mois « chauds » à une adresse, son exposition pour cette durée sera sous-estimée puisque les concentrations sont plus élevées durant les températures élevées (36). Cependant, cela sous-entend qu'il y aurait des femmes qui auraient déménagé plusieurs fois par an ce qui est peu probable, d'autant plus que la population se constitue en grande partie d'enseignantes.

Nous avons fait l'approximation que le PCB 153 était représentatif de l'exposition globale aux PCB, or cette hypothèse est à nuancer puisque la répartition des différents congénères n'est pas forcément la même selon les lieux (36,113). Or, nous savons que les différents congénères n'ont pas les mêmes actions (Annexe 4), l'effet global des PCB pourrait donc être différent selon la composition en congénères de l'air. Néanmoins, le PCB 153 permet d'avoir une tendance d'exposition.

Notre étude tient compte uniquement de l'exposition atmosphérique aux PCB. Il serait intéressant de prendre en compte l'exposition alimentaire aux PCB, représentant plus de 90% de l'exposition globale aux PCB. En effet, il n'est pas impossible que cette consommation alimentaire soit un facteur de confusion ou un facteur modificateur d'effet de l'association. Cependant, une étude menée en Suède, sur une large cohorte de 36 777 sujets, sur l'exposition alimentaire aux PCB (basée sur le PCB 153) n'a pas montré d'association statistiquement significative avec le risque de cancer du sein avec un RC de 0,93 (IC_{95%} : 0,82-1,05) en comparant le tercile le plus élevé (>195 ng/jour d'apport alimentaire en PCB) par

rapport au tercile le plus faible (<139 ng/jour) (114). De plus, il reste intéressant d'étudier l'exposition atmosphérique car les congénères présents dans l'atmosphère ne sont pas répartis de la même manière que les congénères présents dans l'alimentation, les premiers étant beaucoup plus volatils donc moins chlorés et plus facilement métabolisés. Bien qu'étant moins détectables dans le sang, les congénères les moins chlorés ont des actions spécifiques sur les mécanismes de cancérogenèse. En effet, nous savons que les congénères n'agissent pas de la même manière selon leur structure chimique (99,115). De plus, les conséquences d'une exposition par inhalation comparativement à l'ingestion sont peu connues et il est possible que l'absorption par inhalation soit plus importante que l'absorption intestinale. Des études expérimentales chez le rat avaient notamment suggéré cette hypothèse (48).

Dans le cas d'une étude portant sur un seul polluant, il est difficile de savoir si une association reflète l'effet du polluant analysé ou s'il agit comme substitut d'un autre polluant provenant éventuellement de la même source. En effet, d'autres polluants atmosphériques sont potentiellement associés au cancer du sein (116) et la majorité des polluants sont fortement corrélés entre eux. Des effets additifs ou synergiques (effets cocktails) sont possibles. Ainsi, il n'est pas exclu que d'autres polluants soient des facteurs de confusion ou des facteurs modificateurs d'effet dans la relation entre l'exposition atmosphérique aux PCB et le risque de cancer du sein. Des études multi-polluants sont à venir.

5 CONCLUSION

Pour conclure, notre étude a montré une augmentation du risque de cancer du sein en lien avec l'exposition atmosphérique cumulée aux PCB et il existe de nombreuses hypothèses biologiques pouvant expliquer ces résultats. Cependant, il n'est pas exclu que des biais aient pu être introduits, notamment par l'absence de données d'exposition avant l'entrée dans la cohorte. D'autre part, notre étude est la première à avoir estimé une exposition atmosphérique et les résultats des études précédentes ne sont pas concordants. Ainsi, nous devons rester prudents quant à l'interprétation de nos résultats et d'autres études seront nécessaires pour les confirmer.

Bibliographie

1. INCa. (page consultée le 05/06/2019). Cancer, [en ligne]. <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cancer>
2. INCa. (page consultée le 05/06/2019). Mécanisme de cancérisation - Qu'est-ce qu'un cancer ?, [en ligne]. <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Mecanisme-de-cancerisation>
3. Fondation ARC. Les cancers du sein. Elsevier Masson; 2013.
4. INCa. (page consultée le 05/06/2019). Anatomie du sein - Cancer du sein, [en ligne]. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein>
5. INCa. (page consultée le 05/06/2019). Cancers du sein, [en ligne]. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancers-du-sein>
6. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. Biol Res. 2017 Oct 2;50(1):33.
7. INCa. (page consultée le 05/06/2019). Cancer inflammatoire - Les maladies du sein, [en ligne]. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancer-inflammatoire>
8. INCa. page consultée le 05/06/2019). Formes rares - Les maladies du sein, [en ligne]. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Formes-rares>
9. Fondation ARC. (page consultée le 05/06/2019). Qu'est-ce qu'un cancer hormono dépendant ?, [en ligne]. <https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/hormonotherapie/quest-ce-quun-cancer-hormono-dependant>
10. INCa. (page consultée le 05/06/2019). Hormonothérapie - Cancer du sein, [en ligne]. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie>
11. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018 Nov 1;68(6):394–424.
12. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 - Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013.
13. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff A-S, Remontet L, et al. Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. Rev Epidemiol Sante Publique. 2014 Apr;62(2):95–108.
14. INCa. Les cancers en France, édition 2017. 2018 Apr.
15. Plu-Bureau G, Touraine P, Kuttent F. Sein et hormones. EMC - Gynécologie 2002:1-19
16. Espié M, Hamy A-S, Eskenazy S, Cuvier C, Giacchetti S. Épidémiologie du cancer du sein. EMC - Gynécologie. 2012 Oct;7(4):1–17.
17. INSERM. Cancer et environnement. Les éditions Inserm; 2008.

18. Brody JG, Rudel RA, Michels KB, Moysich KB, Bernstein L, Attfield KR, et al. Environmental pollutants, diet, physical activity, body size, and breast cancer: where do we stand in research to identify opportunities for prevention? *Cancer*. 2007 Jun 15;109(12 Suppl):2627–34.
19. Rudel RA, Ackerman JM, Attfield KR, Brody JG. New exposure biomarkers as tools for breast cancer epidemiology, biomonitoring, and prevention: a systematic approach based on animal evidence. *Environ Health Perspect*. 2014 Sep;122(9):881–95.
20. OCDE. Le coût de la pollution de l'air : Impacts sanitaires du transport routier. Editions OCDE, 2014.
21. Pascal M, de Crouy Chanel P, Wagner V, Corso M, Tillier C, Bentayeb M, et al. Analyse des gains en santé de plusieurs scénarios d'amélioration de la qualité de l'air en France continentale. *Bull Epidémiol Hebd*. 2016;(26-27):430-7.
22. Medina S., Pascal M., Tillier C. Impacts de l'exposition chronique aux particules fines sur la mortalité en France continentale et analyse des gains en santé de plusieurs scénarios de réduction de la pollution atmosphérique. Saint-Maurice: Santé publique France; 2016.
23. OMS. (page consultée le 05/06/2019). Qualité de l'air ambiant et santé, [en ligne]. [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health)
24. Lelieveld J, Klingmüller K, Pozzer A, Pöschl U, Fnais M, Daiber A, et al. Cardiovascular disease burden from ambient air pollution in Europe reassessed using novel hazard ratio functions. *Eur Heart J*. 2019 May 21;40(20):1590–6.
25. Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, Ghissassi FE, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, et al. The carcinogenicity of outdoor air pollution. *The Lancet Oncology*. 2013 Dec 1;14(13):1262–3.
26. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Outdoor air pollution. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015.
27. IARC. Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2018.
28. Cancer et environnement. (page consultée le 05/06/2019). Pollution de l'air : vue d'ensemble, [en ligne]. <https://www.cancer-environnement.fr/355-Vue-densemble.ce.aspx>
29. Cancer et environnement. (page consultée le 05/06/2019). Particules dans l'air et risque de cancer, [en ligne]. <https://www.cancer-environnement.fr/356-Particules-dans-lair.ce.aspx>
30. Cancer et environnement. (page consultée le 05/06/2019). Perturbateurs endocriniens et risque de cancer, [en ligne]. <https://www.cancer-environnement.fr/274-Perturbateurs-endocriniens.ce.aspx>
31. INRS. (page consultée le 05/06/2019). Perturbateurs endocriniens. Définition – Mécanismes d'action, [en ligne]. <http://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/definition-mecanismes-action.html>
32. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016.
33. INERIS. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : Les PolyChloroBiphenyles (PCB). 2011
34. Assemblée Nationale. (page consultée le 05/06/2019). Rapport d'information n° 998, [en ligne]. <http://www.assemblee-nationale.fr/13/rap-info/i0998.asp>
35. CNRTL. (page consultée le 05/06/2019). Saturant, [en ligne]. <https://www.cnrtl.fr/definition/saturant>

36. AASQA Rhône-Alpes. Etat des concentrations de PCB dans l'air et les retombées atmosphériques – Mesures réalisées en 2008 dans départements du Rhône et de l'Isère. 2010.
37. ADEME. (page consultée le 05/06/2019). Les polluants organiques persistants (POP), [en ligne]. <https://www.ademe.fr/entreprises-monde-agricole/reduire-impacts/reduire-emissions-polluants/dossier/polluants-organiques-persistants-pop/definition-sources-demission-impacts>
38. Ministère de l'écologie et du développement durable, ADEME. Plan national de décontamination et d'élimination des appareils contenant des PCB et PCT. 2003.
39. Larousse. (page consultée le 05/06/2019). Caloporteur, [en ligne]. <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/caloporteur/12411>
40. Les services de l'Etat de la Meuse. (page consultée le 05/06/2019). Appareils contaminés par PCB/PCT, [en ligne]. <http://www.meuse.gouv.fr/Politiques-publiques/Environnement/Dechets/Appareils-contamines-par-PCB-PCT>
41. CITEPA. (page consultée le 05/06/2019). Polychlorobiphényles - PCB, [en ligne] <https://www.citepa.org/fr/air-et-climat/polluants/polluants-organiques-persistants/polychlorobiphenyls>
42. Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the food chain [CONTAM] related to the presence of non dioxin-like polychlorinated biphenyls (PCB) in feed and food. EFSA Journal. 2005;3(11):284.
43. INERIS. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques - polychlorobiphényles. 2005.
44. INRS. Biphényles chlorés - Fiche toxicologique n°194. 2007.
45. Leng L, Li J, Luo X-M, Kim J-Y, Li Y-M, Guo X-M, et al. Polychlorinated biphenyls and breast cancer: A congener-specific meta-analysis. Environ Int. 2016 Mar;88:133–41.
46. Demers A, Ayotte P, Brisson J, Dodin S, Robert J, Dewailly E. Risk and aggressiveness of breast cancer in relation to plasma organochlorine concentrations. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2000 Feb;9(2):161–6.
47. Organization WH, Nations F and AO of the U, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Meeting (80th: 2015 R. Evaluation of certain food additives and contaminants: eightieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. World Health Organization; 2016.
48. Casey AC, Berger DF, Lombardo JP, Hunt A, Quimby F. Aroclor 1242 inhalation and ingestion by Sprague-Dawley rats. J Toxicol Environ Health Part A. 1999 Mar 12;56(5):311–42.
49. Lauby-Secretan B, Loomis D, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. Lancet Oncol. 2013 Apr;14(4):287–8.
50. Bachelet D, Verner M-A, Neri M, Cordina Duverger É, Charlier C, Arveux P, et al. Breast Cancer and Exposure to Organochlorines in the CECILE Study: Associations with Plasma Levels Measured at the Time of Diagnosis and Estimated during Adolescence. Int J Environ Res Public Health. 2019 Jan 18;16(2).
51. Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, et al. Serum organochlorines and breast cancer risk in Japanese women: a case-control study. Cancer Causes Control. 2009 Jul;20(5):567–80.

52. Gatto NM, Longnecker MP, Press MF, Sullivan-Halley J, McKean-Cowdin R, Bernstein L. Serum organochlorines and breast cancer: a case-control study among African-American women. *Cancer Causes Control*. 2007 Feb;18(1):29–39.
53. Raaschou-Nielsen O, Pavuk M, Leblanc A, Dumas P, Philippe Weber J, Olsen A, et al. Adipose organochlorine concentrations and risk of breast cancer among postmenopausal Danish women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Jan;14(1):67–74.
54. Rusiecki JA, Holford TR, Zahm SH, Zheng T. Polychlorinated biphenyls and breast cancer risk by combined estrogen and progesterone receptor status. *Eur J Epidemiol*. 2004;19(8):793–801.
55. Høyer AP, Jørgensen T, Rank F, Grandjean P. Organochlorine exposures influence on breast cancer risk and survival according to estrogen receptor status: a Danish cohort-nested case-control study. *BMC Cancer*. 2001;1:8.
56. Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Huang HY, Hoffman SC, Strickland PT, Brock JW, et al. Serum concentrations of organochlorine compounds and the subsequent development of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999 Jun;8(6):525–32.
57. Liljegren G, Hardell L, Lindström G, Dahl P, Magnuson A. Case-control study on breast cancer and adipose tissue concentrations of congener specific polychlorinated biphenyls, DDE and hexachlorobenzene. *Eur J Cancer Prev*. 1998 Apr;7(2):135–40.
58. Zheng T, Holford TR, Tessari J, Mayne ST, Owens PH, Ward B, et al. Breast cancer risk associated with congeners of polychlorinated biphenyls. *Am J Epidemiol*. 2000 Jul 1;152(1):50–8.
59. Recio-Vega R, Velazco-Rodriguez V, Ocampo-Gómez G, Hernandez-Gonzalez S, Ruiz-Flores P, Lopez-Marquez F. Serum levels of polychlorinated biphenyls in Mexican women and breast cancer risk. *J Appl Toxicol*. 2011 Apr;31(3):270–8.
60. Demers A, Ayotte P, Brisson J, Dodin S, Robert J, Dewailly E. Plasma concentrations of polychlorinated biphenyls and the risk of breast cancer: a congener-specific analysis. *Am J Epidemiol*. 2002 Apr 1;155(7):629–35.
61. Aronson KJ, Miller AB, Woolcott CG, Sterns EE, McCready DR, Lickley LA, et al. Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000 Jan;9(1):55–63.
62. Wielsøe M, Kern P, Bonefeld-Jørgensen EC. Serum levels of environmental pollutants is a risk factor for breast cancer in Inuit: a case control study. *Environ Health*. 2017 13;16(1):56.
63. Millikan R, DeVoto E, Duell EJ, Tse CK, Savitz DA, Beach J, et al. Dichlorodiphenyldichloroethene, polychlorinated biphenyls, and breast cancer among African-American and white women in North Carolina. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000 Nov;9(11):1233–40.
64. Rubin CH, Lanier A, Kieszak S, Brock JW, Koller KR, Strosnider H, et al. Breast cancer among Alaska Native women potentially exposed to environmental organochlorine chemicals. *Int J Circumpolar Health*. 2006 Feb;65(1):18–27.
65. Pavuk M, Cerhan JR, Lynch CF, Kocan A, Petrik J, Chovancova J. Case-control study of PCBs, other organochlorines and breast cancer in Eastern Slovakia. *J Expo Anal Environ Epidemiol*. 2003 Jul;13(4):267–75.
66. Laden F, Hankinson SE, Wolff MS, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, et al. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer: an extended follow-up in the Nurses' Health Study. *Int J Cancer*. 2001 Feb 15;91(4):568–74.

67. Stellman SD, Djordjevic MV, Britton JA, Muscat JE, Citron ML, Kemeny M, et al. Breast cancer risk in relation to adipose concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in Long Island, New York. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000 Nov;9(11):1241–9.
68. Dorgan JF, Brock JW, Rothman N, Needham LL, Miller R, Stephenson HE, et al. Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis (USA). *Cancer Causes Control.* 1999 Feb;10(1):1–11.
69. Moysich KB, Menezes RJ, Baker JA, Falkner KL. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and breast cancer risk. *Rev Environ Health.* 2002 Dec;17(4):263–77.
70. Hunter DJ, Hankinson SE, Laden F, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, et al. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 1997 Oct 30;337(18):1253–8.
71. Høyer AP, Jørgensen T, Grandjean P, Hartvig HB. Repeated measurements of organochlorine exposure and breast cancer risk (Denmark). *Cancer Causes Control.* 2000 Feb;11(2):177–84.
72. Ward EM, Schulte P, Grajewski B, Andersen A, Patterson DG, Turner W, et al. Serum organochlorine levels and breast cancer: a nested case-control study of Norwegian women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000 Dec;9(12):1357–67.
73. Bonefeld-Jørgensen EC, Long M, Bossi R, Ayotte P, Asmund G, Krüger T, et al. Perfluorinated compounds are related to breast cancer risk in Greenlandic Inuit: a case control study. *Environ Health.* 2011 Oct 6;10:88.
74. Høyer AP, Grandjean P, Jørgensen T, Brock JW, Hartvig HB. Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Lancet.* 1998 Dec 5;352(9143):1816–20.
75. Holford TR, Zheng T, Mayne ST, Zahm SH, Tessari JD, Boyle P. Joint effects of nine polychlorinated biphenyl (PCB) congeners on breast cancer risk. *Int J Epidemiol.* 2000 Dec;29(6):975–82.
76. Zhang J, Huang Y, Wang X, Lin K, Wu K. Environmental Polychlorinated Biphenyl Exposure and Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS ONE.* 2015;10(11):e0142513.
77. Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Tessari J, Ward B, Carter D, et al. Risk of female breast cancer associated with serum polychlorinated biphenyls and 1,1-dichloro-2,2'-bis(p-chlorophenyl)ethylene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000 Feb;9(2):167–74.
78. He T-T, Zuo A-J, Wang J-G, Zhao P. Organochlorine pesticides accumulation and breast cancer: A hospital-based case-control study. *Tumour Biol.* 2017 May;39(5):1010428317699114.
79. Cohn BA, Terry MB, Plumb M, Cirillo PM. Exposure to polychlorinated biphenyl (PCB) congeners measured shortly after giving birth and subsequent risk of maternal breast cancer before age 50. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Nov;136(1):267–75.
80. Clavel-Chapelon F, E3N Study Group. Cohort Profile: The French E3N Cohort Study. *Int J Epidemiol.* 2015 Jun;44(3):801–9.
81. Binachon B, Dossus L, Danjou AMN, Clavel-Chapelon F, Fervers B. Life in urban areas and breast cancer risk in the French E3N cohort. *European Journal of Epidemiology.* 2014 Oct;29(10):743–51.
82. His M, Le Guélenec M, Mesrine S, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, et al. Life course evolution of body size and breast cancer survival in the E3N cohort. *Int J Cancer.* 2018 15;142(8):1542–53.

83. Faure E, Danjou AMN, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C, Dossus L, Fervers B. Accuracy of two geocoding methods for geographic information system-based exposure assessment in epidemiological studies. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 2017 24;16(1):15.
84. INRA. (page consultée le 05/06/2019). CHIMERE, [en ligne]. https://www6.inra.fr/basc_eng/Research/Models/CHIMERE
85. Bryere J, Dejardin O, Launay L, Colonna M, Grosclaude P, Launoy G; Réseau français des registres des cancers (Francim). Environnement socioéconomique et incidence des cancers en France. *Bull Epidémiol Hebd*. 2017;(4):68-77.
86. Touvier M, Druesne-Pecollo N, Galan P, Hercberg S, Latino-Martel P. Déterminants de la consommation de boissons alcoolisées dans l'Étude NutriNet-Santé, France. *Bull Epidémiol Hebd*. 2013;(16-17-17):199-204.
87. INSERM. Usage du tabac en France. In: *Tabac : Comprendre la dépendance pour agir*. Les éditions Inserm; 2004. p.1–10.
88. INSERM. Inégalités sociales de santé en lien avec l'alimentation et l'activité physique. Les éditions Inserm; 2015.
89. Davie E. Un premier enfant à 28 ans. *INSEE Première*. 2012 Oct;(1419):4.
90. INSERM. Déterminants sociaux de l'allaitement. In: *Inégalités sociales de santé en lien avec l'alimentation et l'activité physique*. Les éditions Inserm; 2015. p. 267–307.
91. Leridon H, Sardon J-P, Collomb P, Charbit Y. La contraception en France en 1978. Une enquête INED-INSEE. *Population*. 1979;34(1):1349–90.
92. Atmo Auvergne-Rhône-Alpes. (page consultée le 05/06/2019). Activités physiques et qualité de l'air : bien respirer pour bien bouger, [en ligne]. <https://www.atmo-auvergnerhonealpes.fr/article/activites-physiques-et-qualite-de-lair-bien-respirer-pour-bien-bouger>
93. Garcia-Acosta S, Clavel-Chapelon F. [Dealing with missing, abnormal and incoherent data in E3N cohort study]. *Epidemiology and Public Health*. 1999 Dec;47(6):515–23.
94. Charlier CJ, Albert AI, Zhang L, Dubois NG, Plomteux GJ. Polychlorinated biphenyls contamination in women with breast cancer. *Clin Chim Acta*. 2004 Sep;347(1–2):177–81.
95. Morgan M, Deoraj A, Felty Q, Roy D. Environmental estrogen-like endocrine disrupting chemicals and breast cancer. *Mol Cell Endocrinol*. 2017 Dec 5;457:89–102.
96. Arrebola JP, Fernández-Rodríguez M, Artacho-Cordón F, Garde C, Perez-Carrascosa F, Linares I, et al. Associations of persistent organic pollutants in serum and adipose tissue with breast cancer prognostic markers. *Sci Total Environ*. 2016 Oct 1;566–567:41–9.
97. Holmes AK, Koller KR, Kieszak SM, Sjodin A, Calafat AM, Sacco FD, et al. Case-control study of breast cancer and exposure to synthetic environmental chemicals among Alaska Native women. *Int J Circumpolar Health*. 2014 Jan;73(1):25760.
98. Gammon MD, Wolff MS, Neugut AI, Eng SM, Teitelbaum SL, Britton JA, et al. Environmental toxins and breast cancer on Long Island. II. Organochlorine compound levels in blood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002 Aug;11(8):686–97.
99. Smith MT, Guyton KZ, Gibbons CF, Fritz JM, Portier CJ, Rusyn I, et al. Key Characteristics of Carcinogens as a Basis for Organizing Data on Mechanisms of Carcinogenesis. *Environ Health Perspect*. 2016;124(6):713–21.

100. Oakley GG, Devanaboyina U, Robertson LW, Gupta RC. Oxidative DNA damage induced by activation of polychlorinated biphenyls (PCBs): implications for PCB-induced oxidative stress in breast cancer. *Chem Res Toxicol*. 1996 Dec;9(8):1285–92.
101. Liu Y, Hu K, Jia H, Jin G, Glatt H, Jiang H. Potent mutagenicity of some non-planar tri- and tetrachlorinated biphenyls in mammalian cells, human CYP2E1 being a major activating enzyme. *Arch Toxicol*. 2017 Jul;91(7):2663–76.
102. Robertson LW, Ludewig G. Polychlorinated Biphenyl (PCB) carcinogenicity with special emphasis on airborne PCBs. *Gefahrst Reinhalt Luft*. 2011 Jan;71(1–2):25–32.
103. Pěnčíková K, Svržková L, Strapáčová S, Neča J, Bartoňková I, Dvořák Z, et al. In vitro profiling of toxic effects of prominent environmental lower-chlorinated PCB congeners linked with endocrine disruption and tumor promotion. *Environ Pollut*. 2018 Jun;237:473–86.
104. Andersson PL, Blom A, Johannisson A, Pesonen M, Tysklind M, Berg AH, et al. Assessment of PCBs and hydroxylated PCBs as potential xenoestrogens: In vitro studies based on MCF-7 cell proliferation and induction of vitellogenin in primary culture of rainbow trout hepatocytes. *Arch Environ Contam Toxicol*. 1999 Aug;37(2):145–50.
105. Dupont WD, Plummer WD. Power and sample size calculations. A review and computer program. *Control Clin Trials*. 1990 Apr;11(2):116–28.
106. Amadou A, Praud D, Coudon T, Danjou AMN, Faure E, Leffondré K, et al. Chronic long-term exposure to cadmium air pollution and breast cancer risk in the French E3N cohort. *Int J Cancer*. 2019 Mar 9;
107. Couvidat F, Bessagnet B, Garcia-Vivanco M, Real E, Menut L, Colette A. Development of an inorganic and organic aerosol model (CHIMERE 2017 β v1.0): seasonal and spatial evaluation over Europe. *Geosci Model Dev*. 2018 Jan 15;11(1):165–94.
108. Cancer et environnement. (page consultée le 05/06/2019). Facteurs de risques du cancer du sein, [en ligne]. <https://www.cancer-environnement.fr/144-Cancer-du-sein.ce.aspx>
109. Gabrio T, Piechotowski I, Wallenhorst T, Klett M, Cott L, Friebe P, et al. PCB-blood levels in teachers, working in PCB-contaminated schools. *Chemosphere*. 2000 Jun;40(9–11):1055–62.
110. Liebl B, Schettgen T, Kersch G, Broding H-C, Otto A, Angerer J, et al. Evidence for increased internal exposure to lower chlorinated polychlorinated biphenyls (PCB) in pupils attending a contaminated school. *Int J Hyg Environ Health*. 2004 Sep;207(4):315–24.
111. Herrick RF, Meeker JD, Altshul L. Serum PCB levels and congener profiles among teachers in PCB-containing schools: a pilot study. *Environ Health*. 2011 Jun 13;10:56.
112. Roveda AM, Veronesi L, Zoni R, Colucci ME, Sansebastiano G. [Exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) in food and cancer risk: recent advances]. *Ig Sanita Pubbl*. 2006 Dec;62(6):677–96.
113. Zhang L, Dong L, Yang W, Zhou L, Shi S, Zhang X, et al. Passive air sampling of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in the Yangtze River Delta, China: concentrations, distributions, and cancer risk assessment. *Environ Pollut*. 2013 Oct;181:159–66.
114. Donat-Vargas C, Åkesson A, Berglund M, Glynn A, Wolk A, Kippler M. Dietary exposure to polychlorinated biphenyls and risk of breast, endometrial and ovarian cancer in a prospective cohort. *Br J Cancer*. 2016 Oct 25;115(9):1113–21.
115. Wolff MS, Camann D, Gammon M, Stellman SD. Proposed PCB Congener Groupings for Epidemiological Studies. *Environmental Health Perspectives*. 1997 Jan;105(1):13.

116. White AJ, Bradshaw PT, Hamra GB. Air pollution and Breast Cancer: A Review. *Curr Epidemiol Rep.* 2018 Jun;5(2):92–100.
117. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2016;59(4):651–72.
118. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet.* 2001 Oct 27;358(9291):1389–99.
119. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Feb;149(3):569–75.
120. Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat.* 2002 Mar;72(2):107–15.
121. Clavel-Chapelon F, E3N-EPIC Group. Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women. *Br J Cancer.* 2002 Mar 4;86(5):723–7.
122. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet.* 2002 Jul 20;360(9328):187–95.
123. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet.* 1996 Jun 22;347(9017):1713–27.
124. Nkondjock A, Ghadirian P. Facteurs de risque du cancer du sein. *médecine/sciences.* 2005 Feb;21(2):175–80.
125. Danjou A. Dioxin exposure and breast cancer risk in the E3N cohort : multi-source exposures and timing of exposure. Thèse de doctorat : Epidémiologie, Santé Publique, Recherche sur les services de santé : Option Epidémiologie : Lyon : 2016.
126. Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *International Journal of Biological Sciences.* 2017;13(11):1387–97.
127. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet.* 1997 Oct 11;350(9084):1047–59.
128. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003 Aug 9;362(9382):419–27.
129. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *International Journal of Cancer.* 2005 Apr 10;114(3):448–54.
130. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Jan;107(1):103–11.

131. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*. 2002 Nov 18;87(11):1234–45.
132. Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, La Vecchia C. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. *Alcohol Alcohol*. 2012 Jun;47(3):204–12.
133. Fagherazzi G, Vilier A, Boutron-Ruault M-C, Mesrine S, Clavel-Chapelon F. Alcohol consumption and breast cancer risk subtypes in the E3N-EPIC cohort. *Eur J Cancer Prev*. 2015 May;24(3):209–14.
134. Dossus L, Boutron-Ruault M-C, Kaaks R, Gram IT, Vilier A, Fervers B, et al. Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2014 Apr 15;134(8):1871–88.
135. Johnson KC. Accumulating evidence on passive and active smoking and breast cancer risk. *Int J Cancer*. 2005 Nov 20;117(4):619–28.
136. Wu Y, Zhang D, Kang S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Feb;137(3):869–82.
137. Tehard B, Friedenreich CM, Oppert J-M, Clavel-Chapelon F. Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: results from the E3N cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Jan;15(1):57–64.
138. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008 Feb 16;371(9612):569–78.

Annexes

Annexe 1 - Présentation de la structure d'accueil	59
Annexe 2 - Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein dans le monde	60
Annexe 3 - Principaux facteurs de risque du cancer du sein	61
Annexe 4 - Classification des PCB	65
Annexe 5 - Revue de la littérature	66
Annexe 6 - Suivi de la cohorte E3N	70
Annexe 7 - Dictionnaire des variables	71
Annexe 8 - Graph orienté acyclique.....	73
Annexe 9 - Caractéristiques des sujets en fonction des quintiles d'exposition aux PCB	74
Annexe 10 - Evolution des concentrations en PCB 153 au cours du temps.....	77
Annexe 11 - Analyses univariées.....	78

Annexe 1 - Présentation de la structure d'accueil

Le Centre Léon Bérard est l'un des 20 Centres de lutte contre le cancer en France. C'est un établissement régional privé à but non lucratif, réunissant un hôpital et un centre de recherche dédiés à la cancérologie en Auvergne-Rhône-Alpes. Reconnu comme un pôle de référence régional, national et international en cancérologie, il assure des missions de soins, de prévention, de recherche et d'enseignement.

Le département « Prévention, Cancer, Environnement » du Centre Léon Bérard, créé en 2009, a plusieurs missions s'articulant autour de trois axes : « activités cliniques », « recherche et innovation » et « information des publics ».

L'axe « activités cliniques » comprend des consultations pour identifier des cancers liés à des expositions professionnelles et des consultations de suivi des patients (nutrition, activité physique et éducation thérapeutique du patient). Il s'agit de participer à la prise en charge globale et personnalisée des patients atteints de cancer. Un programme d'activité physique adaptée « Rester actif/active » leur est notamment proposé, pendant et après les traitements.

L'axe « recherche et innovation » se concentre sur l'étude des expositions et facteurs de risque environnementaux de cancer (perturbateurs endocriniens, pollution, etc.), l'activité physique et la nutrition en lien avec le cancer. Il s'agit d'une recherche interdisciplinaire. Des modèles géographiques et des approches biologiques et toxicologiques sont utilisés.

L'axe « information des publics » a pour objectifs la sensibilisation, la formation et la prévention des publics. Il développe et met en place des interventions permettant d'éclairer les choix et comportements individuels avant, pendant et après un cancer. Cet axe anime notamment le portail d'information www.cancer-environnement.fr, favorisant un accès à une information validée sur les liens entre expositions professionnelles, environnementales, comportementales et les risques de cancer pour tous les publics (professionnels, patients, proches, grand public etc.).

L'équipe du département « Prévention, Cancer, Environnement » se compose ainsi de médecins, d'enseignants en activité physique adaptée, de diététiciennes, de techniciens de recherche clinique, de chercheurs en activité physique adaptée et nutrition, d'épidémiologistes, d'un expologue, d'un technicien en systèmes d'informations géographiques (SIG), d'un géomaticien et de chargés et chercheurs en informations des publics.

Annexe 2 - Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein dans le monde

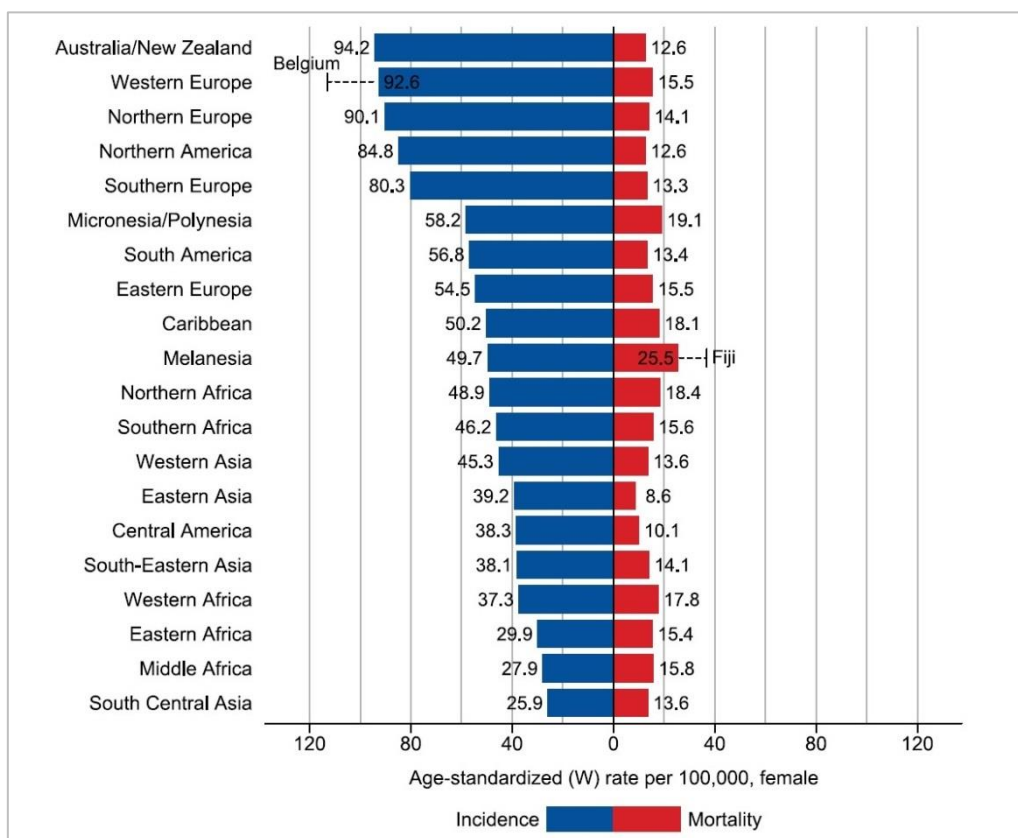


Figure 9. Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein chez la femme, pour 100 000 personnes, standardisés sur l'âge et par région du monde. GLOBOCAN 2018. (11)

Annexe 3 - Principaux facteurs de risque du cancer du sein

► Age, antécédents familiaux, facteurs génétiques et maladies bénignes du sein

Age

L'âge est l'un des principaux facteurs de risque du cancer du sein. Le risque de cancer du sein augmente avec l'âge (16,117).

Antécédents familiaux et facteurs génétiques

Il y a une association entre les antécédents familiaux de premier degré (mère, sœur, fille) de cancer du sein et le risque d'en avoir un. Une méta-analyse a montré que le risque de cancer du sein augmentait avec l'augmentation du nombre de parents de premier degré affectés. Le risque relatif (RR) était de 1,80 (IC_{99%} : 1,69-1,91) pour une personne ayant un parent affecté, 2,93 (IC_{99%} : 2,36-3,64) pour deux parents affectés et 3,90 (IC_{99%} : 2,03-7,49) pour trois parents affectés (118).

Des gènes de susceptibilité mammaire ont été mis en évidence. Environ 5 à 10 % des cancers du sein seraient dus à des mutations des gènes BRCA1 et BRCA2. Ces mutations surviennent à des fréquences différentes selon les populations (15,117).

Antécédents maladies bénignes du sein

Une méta-analyse a montré une augmentation significative du risque de cancer du sein chez les femmes ayant eu une maladie bénigne du sein proliférative par rapport à celles n'en ayant pas eu. Les RR de cancer du sein étaient de 1,76 (IC_{95%} : 1,58-1,95) pour les maladies prolifératives sans atypies et de 3,93 (IC_{95%} : 3,24-4,76) pour les hyperplasies atypiques (119).

► Facteurs hormonaux

Age des premières règles

Plusieurs études ont montré une augmentation du risque de cancer du sein en lien avec l'âge de premières règles. Plus elles ont eu lieu tôt, plus le risque serait augmenté (16,117). Une analyse *poolée* de 2002 a montré une diminution de 9 % (IC_{95%} : 7-11 %) du risque de cancer préménopausique pour chaque année où l'âge des premières règles avait été retardé et de 4% (IC_{95%} : 2-5%) pour les cancers post-ménopausiques (120). Cependant, des études récentes n'ont retrouvé aucune association entre l'âge de survenue des premières règles et le risque de cancer du sein (16,117).

En France, la cohorte E3N a observé un RR de 0,84 (IC_{95%} : 0,70-1,02) pour les femmes ayant eu leurs premières règles à partir de 15 ans par rapport à celles les ayant eu avant 12 ans. Une diminution du risque de cancer du sein de 3 % a été observée pour chaque année où l'âge des premières règles avait été retardé (IC_{95%} : 0,93-0,99). Cette réduction du risque est surtout observée pour les cancers pré-ménopausiques (RR = 0,93 ; IC_{95%} : 0,87-0,99) (121).

Age à la première grossesse et parité

L'âge à la première grossesse et le nombre d'enfants jouent un rôle important dans le développement du cancer du sein (16). Une analyse *poolée* a montré que le risque de cancer du sein pré-ménopausique augmentait de 5 % (IC_{95%} : 5-6) pour chaque année supplémentaire de retard de première grossesse menée à terme. Cette augmentation était de 3 % (IC_{95%} : 2-4) pour le cancer post-ménopausique (120). Concernant le nombre de naissance, une autre méta-analyse a montré que le risque de cancer du sein diminuait de 7 % (IC_{95%} : 5-9) pour chaque naissance (122).

Concernant l'étude E3N, les données ont montré une augmentation de 63 % (RR = 1,63 ; IC_{95%} : 1,12-2,38) du risque de cancer du sein en cas de première grossesse après 30 ans pour les cancers pré-ménopausiques et de 35 % (RR = 1,35 ; IC_{95%} : 1,02-1,78) pour les cancers post-ménopausiques. L'augmentation du nombre d'enfants n'est protecteur que pour les cancers post-ménopausiques avec un RR de 0,91 (IC_{95%} : 0,86-0,96) pour chaque naissance supplémentaire par rapport à une femme sans enfant (121).

Allaitement

L'allaitement de plus d'un an ou deux semble être un facteur protecteur contre le risque de cancer du sein. Une méta-analyse a montré que le risque de cancer du sein diminuait de 4,3 % (IC : 2,9-5,8) pour chaque augmentation d'un an d'allaitement, indépendamment du nombre d'enfants (122).

Contraceptifs oraux

Le risque de cancer du sein est plus élevé pour les femmes utilisatrices actuelles de contraceptifs oraux par rapport à celles qui n'en n'ont jamais utilisé avec un RR de 1,24 (IC_{95%} : 1,15-1,33). Cependant, le risque diminue graduellement dès l'arrêt de l'utilisation et 10 ans après, l'augmentation du risque n'est plus significative (123,124). Cependant, des études plus récentes suggèrent qu'il n'y a pas d'augmentation du risque de cancer du sein chez les utilisatrices de contraceptifs oraux par rapport aux non utilisatrices (125).

Age à la ménopause

Un âge avancé à la ménopause a souvent été associé à une augmentation du risque de cancer du sein (16). Chaque année d'augmentation d'un an d'âge de la ménopause serait associée à une augmentation du risque de cancer du sein de 3% (117,126).

Traitement hormonal substitutif de la ménopause

Les femmes prenant un THM ont un risque augmenté de cancer du sein par rapport à celles qui n'en prennent pas et ce risque augmente avec la durée d'utilisation. Le risque de cancer du sein est augmenté de 35% (IC_{95%} : 11-36%) chez les femmes ayant utilisé un THM pendant 5 ans ou plus. Cependant, comme pour les hormones contraceptives, le risque diminue dès l'arrêt du traitement et n'est plus significatif après 5 ans. D'autre part, l'effet du THM est différent selon les produits utilisés (124,127). L'étude Million Women Study a montré un risque accru de cancer chez les utilisatrices de THM par rapport à celles qui n'en avaient jamais utilisé (RR=1,66 ; IC_{95%} : 1,58 - 1,75). Ce risque était de 1,30 (IC_{95%} : 1,22 - 1,38) pour les utilisatrices d'œstrogènes seuls et de 2,00 (IC_{95%} : 1,91 - 2,09) pour les utilisatrices d'œstrogènes et de progestatifs (128).

Dans la cohorte E3N, les femmes ayant utilisé un THM pour la première fois au cours du suivi ou l'année précédant l'inclusion avaient plus de risque de développer un cancer du sein par rapport à celles qui n'en avaient jamais utilisé (RR = 1,2 ; IC_{95%} : 1,1-1,4). Aucun risque significatif n'a été observé pour les utilisatrices d'œstrogènes seuls par rapport aux femmes non utilisatrices de THM (RR = 1,1 ; IC_{95%} : 0,8-1,6). En revanche, les femmes utilisatrices d'œstrogènes en association avec des progestatifs avaient plus de risque de développer un cancer que les femmes n'en ayant jamais utilisé (RR = 1,3 ; IC_{95%} : 1,1-1,5) (129). Dans une autre analyse de la cohorte E3N, une augmentation du risque de cancer du sein a été observée pour les utilisatrices d'œstrogènes seuls (RR = 1,29 ; IC_{95%} : 1,02-1,65) et pour les utilisatrices d'œstrogènes combinés à des progestatifs autres que de la progestérone ou de la dydrogesterone (RR = 1,69 ; IC_{95%} : 1,50-1,91) par rapport aux femmes n'ayant jamais utilisé de THM (130).

► **Facteurs liés au mode de vie**

Alcool

Le risque de cancer du sein est plus élevé de 32% (IC_{95%} : 19-45%) chez les femmes consommant 35 à 44 g d'alcool par jour (soit 3 à 4 verres) par rapport à celle qui n'en consomment pas. Ce risque passe à 46 % (IC_{95%} : 33-61%) pour les femmes consommant 45 g ou plus d'alcool par jour, suggérant une relation dose effet. Le risque de cancer du sein

augmenterait de 7,1% (IC_{95%} : 5,5-8,7%) pour chaque augmentation de 10 g de consommation d'alcool (131). Une revue de 2012 confirme cette association positive (132).

Dans la cohorte E3N, les femmes consommant plus de deux verres d'alcool par jour ont risque plus élevé d'avoir un cancer du sein que les femmes ne consommant pas d'alcool. Cette association n'est retrouvée que pour les cancers post-ménopausiques (HR = 1,24 ; IC_{95%} : 1,07 - 1,44), elle n'est pas significative pour les cancers pré-ménopausiques (133).

Tabac

Si le tabac est reconnu comme cancérogène certain pour l'homme (groupe 1) par le CIRC, les résultats des études s'intéressant au lien entre le tabagisme et le cancer du sein sont contradictoires (16). La méta-analyse de 2002 n'a pas mis en évidence d'association statistiquement significative entre le tabagisme et le risque de cancer du sein (131). Néanmoins, des études plus récentes ont montré des associations positives (134,135).

Activité physique

Une méta-analyse de 2013 a montré une association inverse entre l'activité physique et le risque de cancer du sein avec un RR combiné de 0,88 (IC_{95%} : 0,85-0,91). L'analyse dose-réponse a suggéré une diminution de 2 % du risque de cancer du sein pour chaque augmentation de 25 MET-h par semaine d'activité physique non occupationnelle (RR = 0,98 ; IC_{95%} : 0,97-0,99). Cette méta-analyse conclue que l'activité physique pourrait réduire considérablement le risque de cancer du sein (136).

Dans la cohorte E3N, une diminution linéaire statistiquement significative du risque de cancer du sein a été observée avec l'augmentation de la pratique d'activité physique récréationnelle modérée et vigoureuse par rapport aux femmes inactives. Les femmes qui pratiquaient plus de cinq heures par semaines des activités rigoureuses avaient un RR de 0,62 (IC_{95%} : 0,49-0,78) par rapport à celles n'en pratiquant pas. Une tendance négative a été observée pour l'activité physique ($P_{\text{trend}} < 0,05$) sans pour autant que les RR des différents quartiles (par rapport au quartile le plus faible) soient significatifs (137).

Indice de masse corporelle

L'association entre l'indice de masse corporelle (IMC) et le risque de cancer du sein diffère selon le statut ménopausique. Pour une augmentation de 5kg/m², une méta-analyse de 2008 a montré des tendances opposées avec un RR de 0,89 (IC_{95%} : 0,84-0,94) chez les femmes pré-ménopausiques et un RR de 1,09 (IC_{95%} : 1,04-1,14) chez les femmes post-ménopausiques (138).

Annexe 4 - Classification des PCB

Il existe différentes classifications possibles des PCB. Ils peuvent être classés selon leur structure chimique (nombre de chlores, positions...), par exemple les PCB hautement chlorés et les PCB faiblement chlorés. Ils peuvent également être classés selon leurs effets, par exemple les PCB ayant des propriétés œstrogéniques et les PCB non-œstrogéniques (32).

Des études ont montré que les effets hormonaux et non hormonaux des PCB dépendaient de leur structure chimique. D'autres études suggèrent également que les PCB ont une inductibilité enzymatique différente selon leur structure chimique (58). Wolff et al. ont proposé une classification des PCB en 3 groupes principaux selon leurs effets (liés à l'activité structurelle) pour les études épidémiologiques. Le groupe 1 regroupe les PCB ayant de potentiels effets œstrogéniques tandis que le groupe 2 regroupe ceux ayant de potentiels effets anti-œstrogéniques et immunotoxiques. Le groupe 2 comprend ainsi les 12 PCB de type dioxine¹⁷ ou « dioxin-like » (PCB-DL), c'est-à-dire les PCB ayant les mêmes propriétés toxiques que les dioxines (32,115). Enfin, le groupe 3 regroupe les PCB présentant des effets de type phénobarbital, induisant les cytochromes¹⁸ P4501A (CYP1A) et P4502B (CYP2B) et étant biologiquement persistants (115).

Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
« potentially estrogenic »	« potentially anti-estrogenic and immunotoxic, dioxin-like »	« phenobarbital, CYP1A and CYP2B inducers, biologically persistent »
44, 49, 52, 101, 174, 177, 187 and 201	66, 74, 77, 105, 118, 126, 128, 138, 156, 167, 169 and 170	99, 153, 180, 183, 196 and 203

¹⁷ PCB de type dioxine : 77, 81, 105, 114, 118, 123, 126, 156, 157, 167, 169 et 189 (32)

¹⁸ enzymes

Annexe 5 - Revue de la littérature

L'objectif de cette revue était d'étudier l'association entre les PCB et le risque de cancer du sein, chez les femmes, en population générale et pour tous les pays.

► Méthode

1) Stratégie de recherche

Pour cette revue, nous avons utilisé la base de données PubMed, spécialisée en biologie et médecine. Tous les articles publiés jusqu'au 12 février 2019 ont été recherchés. Les langues étaient limitées à l'anglais et au français et les commentaires ont été exclus. Il n'y a pas eu d'autres restrictions.

L'algorithme utilisé était le suivant :

```
(((((((chlorinated biphenyl*[Title/Abstract]) OR polychlorinated biphenyl*[Title/Abstract]) OR PCB[Title/Abstract]) OR Polychlorinated Biphenyls[MeSH Terms])) AND ((breast cancer*[Title/Abstract]) OR (breast neoplasms[MeSH Terms]) OR (cancer*[Title/Abstract] AND breast[Title/Abstract]))) AND (((english[Language]) OR french[Language]) NOT comment[Publication Type]))))
```

Une recherche manuelle a également été effectuée dans les listes de références des méta-analyses trouvées afin de vérifier qu'aucun article majeur n'ait été oublié.

2) Critères de sélection

Les critères de sélection des études étaient les suivants : être une étude observationnelle originale, être axé sur le cancer du sein chez la femme et avoir des mesures en lien avec la pollution de l'air¹⁹. Les études portant uniquement sur une exposition alimentaire ont ainsi été exclues. Les études concernant les gènes ou les expressions de protéines, les polymorphismes, les interactions gène-environnement, la survie, la récurrence de cancer, la mortalité ou les expositions professionnelles ont été exclues.

3) Extraction des données

Les variables suivantes ont été recueillies à l'aide d'une grille de lecture : le PMID, les auteurs, le titre, l'année de publication, le journal, le pays d'étude, le type d'étude, le nombre de sujets (cas et témoins), la période d'étude, le type de cancer (invasif, *in situ*), la période de

¹⁹ Les études portant sur des prélèvements biologiques prennent en compte toutes les voies d'exposition, dont l'air. Les études portant uniquement sur une exposition alimentaire ont ainsi été exclues.

recueil des expositions, le type d'exposition principale (sang, tissu adipeux), les congénères mesurés, les congénères étudiés (par groupe, individuellement, globalement), le type d'analyse (régression logistique, comparaison de moyennes), les variables d'ajustement et la stratification selon les récepteurs hormonaux.

► Quelques résultats

1) Sélection des articles

Les résultats de la recherche bibliographiques sont présentés dans le diagramme de flux (Figure 10). Deux cent soixante-quatre références ont été extraites de PubMed. En appliquant les critères de sélection, 196 références ont été exclues après lecture des titres, 14 après lecture des résumés et trois après lecture des articles. Deux articles n'étaient pas disponibles. Finalement, 49 études ont été sélectionnées.

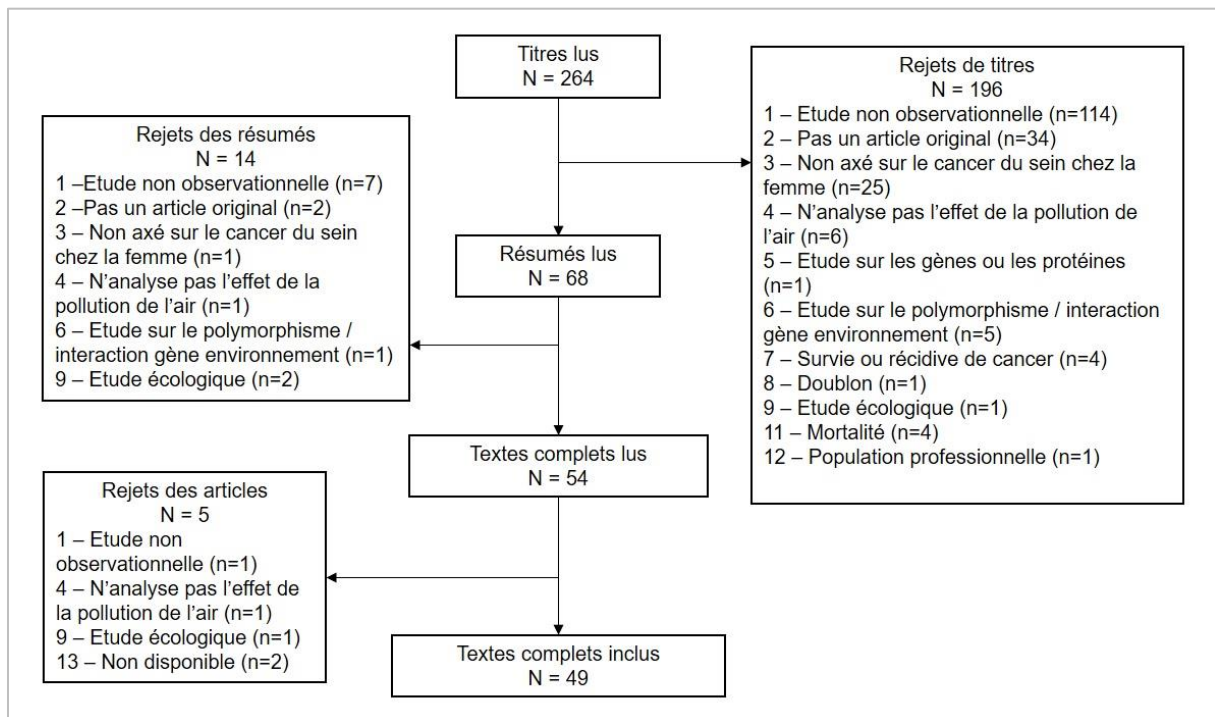


Figure 10. Diagramme de flux. Revue exposition aux PCB et cancer du sein. Publications jusqu'au 4 juin 2019.

2) Principales caractéristiques des études incluses

La première étude publiée date de 1976, quelques études ont ensuite été publiées jusqu'à la fin des années 90 (Figure 11). Une pic de publication se situe dans les années 2000-2005 où plus de la moitié des articles ont été publiés. Le nombre de publications est ensuite resté stable avec en moyenne un article par an, le dernier ayant été publié en janvier 2019.

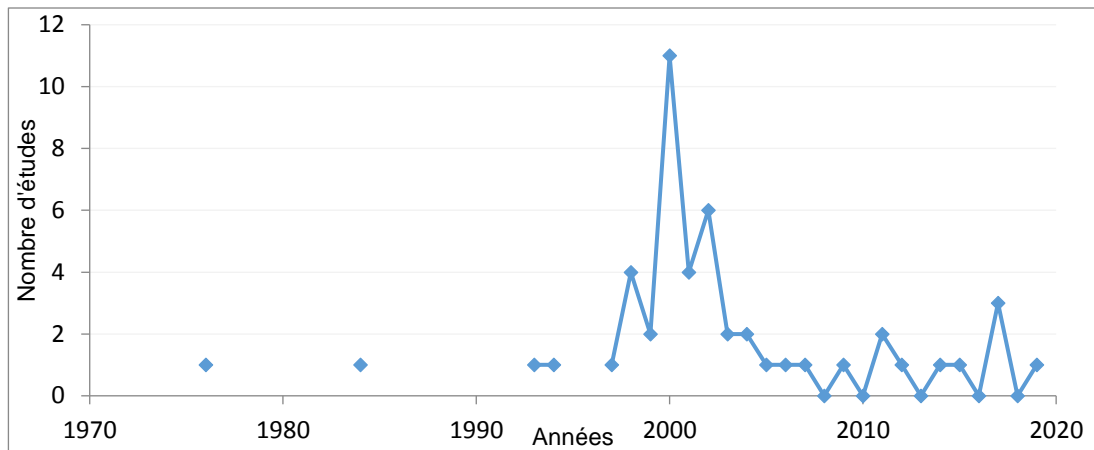


Figure 11. Années de publication des articles inclus dans la revue de la littérature (n=49)

Dix articles ont étudié uniquement les PCB tandis que les autres ont également étudiés d'autres polluants. La majorité des études ont été conduites en Amérique du Nord et en Europe, notamment aux Etats-Unis (n=21), au Danemark (n=6) et au Canada (n=4) (Tableau 8). Seule une étude a été menée en France, il s'agit de l'étude cas-témoins CECILE²⁰, publiée en janvier 2019 (50).

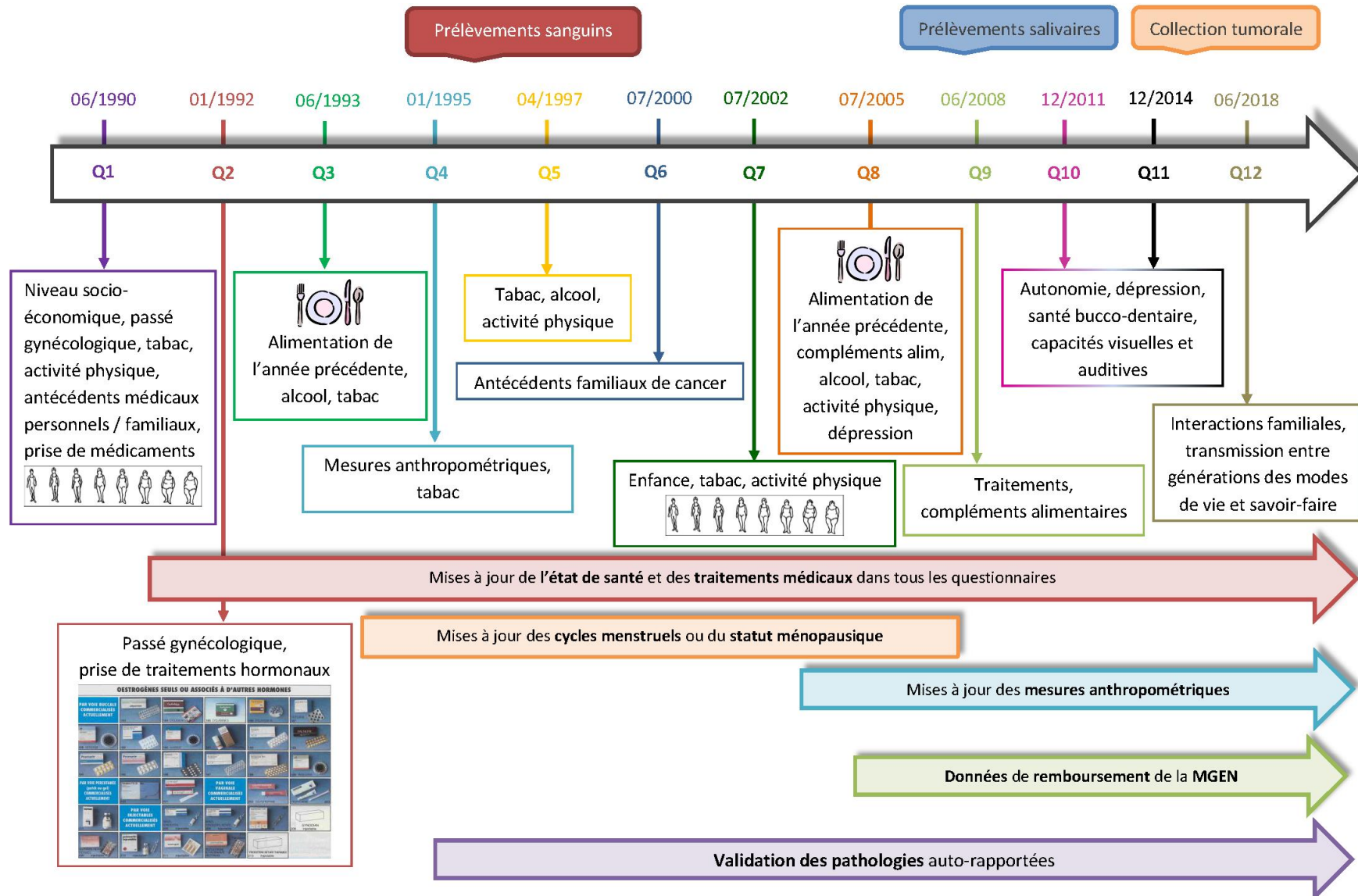
Les études sélectionnées étaient des cas-témoins ou des cas-témoins nichée dans une cohorte sauf pour une étude qui était une étude transversale. La majorité des études utilisait des cas incidents (n=45) et 96 % d'entre elles ont estimé l'exposition aux PCB à partir d'un échantillon sanguin ou d'un échantillon de tissu adipeux du sein. Aucune étude n'a étudié l'exposition aux PCB uniquement via l'air atmosphérique. Les méthodes d'analyses statistiques étaient principalement des régressions logistiques (n=43).

²⁰ Cancer du sein : Etude épidémiologique en Côte d'Or et en Ile-et-Vilaine sur l'Environnement

Tableau 8. Caractéristiques des études incluses dans la revue de la littérature (n=49)

Caractéristiques	Effectif	%
Situation géographique		
Amérique du Nord	29	59,2
Europe	14	28,6
Asie	2	4,1
Amérique du Sud	2	4,1
Afrique du Nord	2	4,1
Type d'étude		
Transversale	1	2,0
Cas-témoins	32	65,3
Cas-témoins nichée	16	32,7
Types de cas		
Incidents	45	91,8
Prévalents	1	2,0
Autres et NA	3	6,1
Type de prélèvement		
Sanguin	36	73,5
Tissu adipeux sein	11	22,4
Les deux	1	2,0
Tissu adipeux autre	1	2,0
Méthode utilisée		
Régression logistique	43	87,8
Comparaison de moyennes	4	8,2
Autre	1	2,0
Ne sait pas	1	2,0

Annexe 6 - Suivi de la cohorte E3N



Annexe 7 - Dictionnaire des variables

IMC : variable recueillie à l'inclusion (Q1), exprimée en kg/m² et catégorisée selon les critères de l'OMS

- < 25
- [25-30[
- ≥ 30

Consommation d'alcool : variable recueillie à Q3, exprimée en g/jour et catégorisée selon la médiane de consommation dans notre population

- Jamais
- ≤ 6,7
- > 6,7

Statut tabagique : variable recueillie à l'inclusion (Q1), à trois modalités

- Non fumeuse
- Fumeuse courante
- Ancienne fumeuse

Statut du lieu de naissance : variable binaire attribuée à partir de l'adresse de naissance (recueillie à l'inclusion (Q1)) et du recensement national le plus proche

- Urbain
- Rural

Activité physique : variable recueillie à Q1, exprimée en MET h/semaine (équivalent métabolique d'effort physique) et catégorisée selon les quartiles de notre population. L'équivalent métabolique permet d'estimer la dépense énergétique et l'intensité de l'activité physique. Dans notre étude, l'activité physique comprend le sport et les activités intenses à modérées, la marche à pied, les activités ménagères et les montées et descentes d'escaliers.

- < 25,3
- [25,3-35,7[
- [35,7-51,8[
- ≥ 51,8

Niveau d'éducation : variable recueillie à Q1, à trois modalités

- < Bac
- Bac, Bac+1, Bac+2
- ≥ Bac +3

Age des premières règles : variable recueillie à Q1, à trois modalités et exprimée en années

- < 12
- [12-14[
- ≥ 14

Statut ménopausique à la date index : variable recueillie à chaque questionnaire, binaire

- Pré-ménopause
- Post-ménopause

Utilisation de contraceptif oral : variable recueillie à chaque questionnaire, binaire, correspondant à la prise ou non de contraceptif oral avant la date index

- Oui
- Non

Utilisation de traitement hormonal de la ménopause : variable recueillie à chaque questionnaire, binaire, correspondant à la prise ou non de THM avant la date index

- Oui
- Non

Mammographie : variable recueillie à l'inclusion (Q1), binaire, correspondant à la réalisation ou non d'une mammographie avant l'inclusion

- Oui
- Non

Parité : variable recueillie à l'inclusion (Q1), catégorisée en trois modalités

- Sans enfant
- Un ou deux
- Trois ou plus

Age au premier accouchement : variable recueillie à l'inclusion (Q1), catégorisée selon les données de la littérature

- Sans enfant
- Avant 30 ans
- A 30 ans ou après

Parité et âge au premier accouchement : variable à quatre modalités

- Sans enfant
- Un ou deux et premier accouchement avant 30 ans
- Un ou deux et premier accouchement à 30 ans ou après
- Trois ou plus

Allaitement : variable recueillie à l'inclusion (Q1), binaire

- Allaitement pour au moins un enfant
- Pas d'allaitement

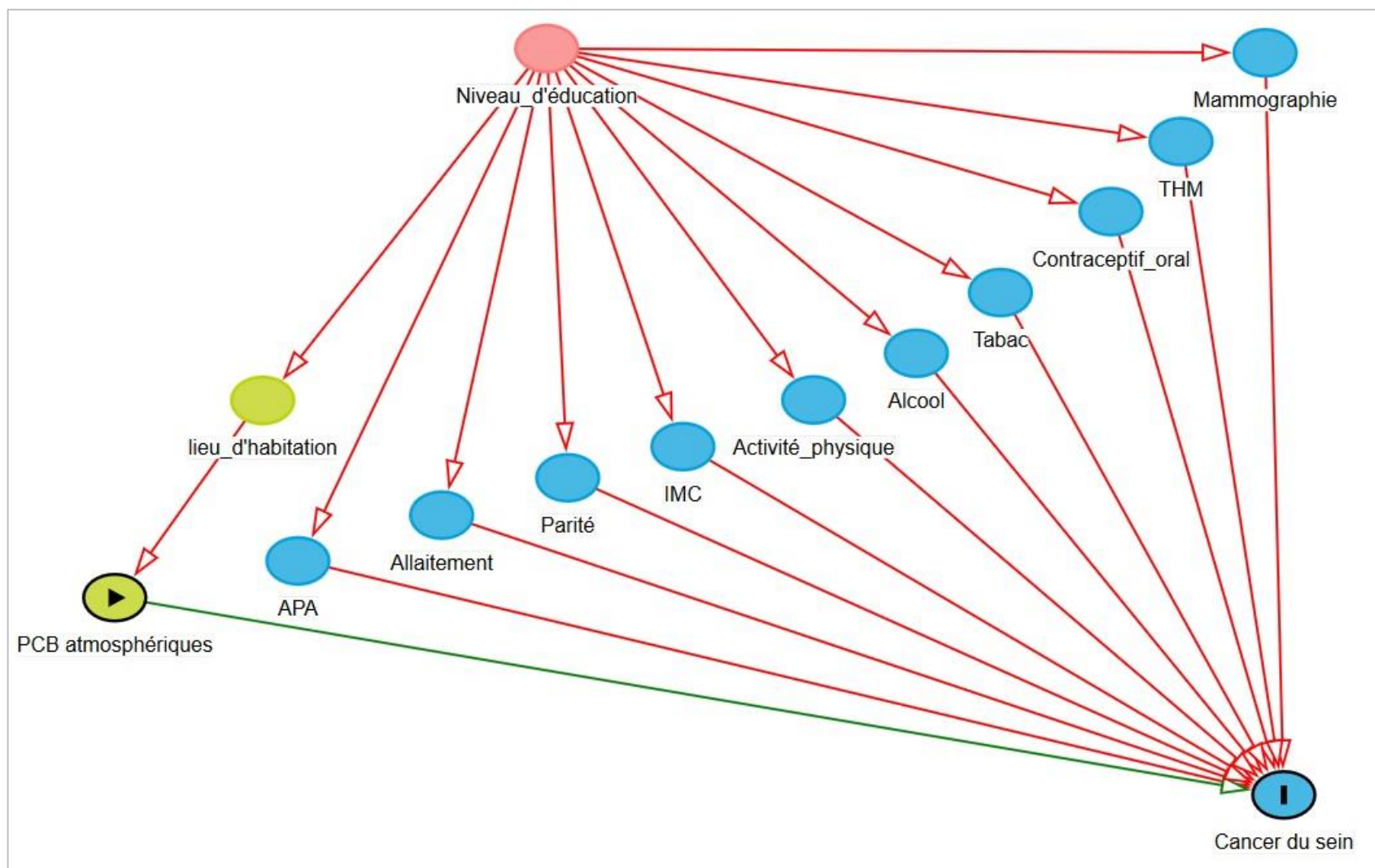
Histoire familiale de cancer du sein : variable recueillie à l'inclusion (Q1), binaire

- Présence d'antécédents familiaux de cancer du sein de premier degré (mère, sœur, fille)
- Pas d'antécédents familiaux de cancer du sein

Histoire personnelle de maladie bénigne : variable recueillie à l'inclusion (Q1), binaire

- Présence d'antécédents de maladie bénigne du sein
- Pas d'antécédents de maladie bénigne du sein

Annexe 8 - Graph orienté acyclique



APA : âge au premier accouchement ; IMC : indice de masse corporelle ; THM : traitement hormonal de la ménopause ; PCB : polychlorobiphényles

Figure 12. Graph orienté acyclique représentant les relations entre exposition atmosphérique aux PCB, cancer du sein et autres variables

Annexe 9 - Caractéristiques des sujets en fonction des quintiles d'exposition aux PCB

Tableau 9. Description des caractéristiques des sujets (n=10 698) en fonction des quintiles d'exposition cumulée aux PCB. Etude XENAIR, France, 1990-2011.

Caractéristiques	Exposition atmosphérique journalière cumulée aux PCB ^a									
	I (n=2148)		II (n=2138)		III (n=2104)		IV (n=2137)		V (n=2171)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Statut cas/témoïn										
Témoïn	1 070	49,8	1 070	50,0	1 069	50,8	1 070	50,1	1 070	49,3
Cas	1 078	50,2	1 068	50,0	1 035	49,2	1 067	49,9	1 101	50,7
Age à l'inclusion (années) moyenne (écart-type)	50,2 (6,5)		49,7 (6,3)		49,6 (6,1)		48,7 (6,1)		49,3 (6,4)	
Temps écoulé jusqu'au diagnostic (années) moyenne (écart-type)	3,8 (2,7)		8,2 (4,3)		12,8 (3,8)		14,3 (3,8)		15,7 (3,5)	
Indice de masse corporelle (kg/m²)										
< 25	1 721	80,1	1 728	80,8	1 719	81,7	1 730	81,0	1 780	82,0
25-30	322	15,0	307	14,4	289	13,7	294	13,8	282	13,0
≥ 30	62	2,9	64	3,0	57	2,7	68	3,2	71	3,3
Manquant	43	2,0	39	1,8	39	1,9	45	2,1	38	1,8
Consommation d'alcool (g/jour)										
Jamais	109	5,1	198	9,3	214	10,2	184	8,6	188	8,7
≤ 6,7	299	13,9	512	23,9	647	30,8	664	31,1	631	29,1
> 6,7	429	20,0	739	34,6	867	41,2	902	42,2	987	45,5
Manquant	1 311	61,0	689	32,2	376	17,9	387	18,1	365	16,8
Statut tabagique										
Non-fumeur	1 200	55,9	1 154	54,0	1 144	54,4	1 195	55,9	1 091	50,3
Fumeur courant	296	13,8	322	15,1	292	13,9	303	14,2	360	16,6
Ancien fumeur	645	30,0	658	30,8	658	31,3	634	29,7	716	33,0
Manquant	7	0,3	4	0,2	10	0,5	5	0,2	4	0,2
Statut du lieu de naissance										
Rural	667	31,1	607	28,4	672	31,9	567	26,5	350	16,1
Urbain	1 265	58,9	1 318	61,6	1 221	58,0	1 326	62,0	1 515	69,8
Manquant	216	10,1	213	10,0	211	10,0	244	11,4	306	14,1
Mammographie avant l'inclusion										
Oui	1574	73,3	1580	73,9	1535	73,0	1611	75,4	1681	77,4
Non	574	26,7	558	26,1	569	27,0	526	24,6	490	22,6

Tableau 9. Description des caractéristiques des sujets (n=10 698) en fonction des quintiles d'exposition cumulée aux PCB. Etude XENAIR, France, 1990-2011 (suite).

Caractéristiques	Exposition atmosphérique journalière cumulée aux PCB ^a									
	I (n=2 148)		II (n=2 138)		III (n=2 104)		IV (n=2 137)		V (n=2 171)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Activité physique (MET h/semaine)										
< 25,3	485	22,6	539	25,2	460	21,9	511	23,9	617	28,4
[25,3-35,7[584	27,2	559	26,1	520	24,7	595	27,8	583	26,9
[35,7-51,8[533	24,8	520	24,3	566	26,9	540	25,3	526	24,2
≥ 51,8	546	25,4	520	24,3	556	26,4	485	22,7	438	20,2
Manquant	0	0,0	0	0,0	2	0,1	6	0,3	7	0,3
Niveau d'éducation										
< Bac	381	17,7	354	16,6	354	16,8	331	15,5	302	13,9
Bac, Bac+1, Bac+2	1 082	50,4	1 049	49,1	1 070	50,9	1 049	49,1	905	41,7
≥ Bac +3	685	31,9	731	34,2	665	31,6	738	34,5	928	42,7
Manquant	0	0,0	4	0,2	15	0,7	19	0,9	36	1,7
Age des premières règles (années)										
< 12	449	20,9	445	20,8	420	20,0	437	20,4	453	20,9
[12-14[1 084	50,5	1 046	48,9	1 080	51,3	1 040	48,7	1 063	49,0
≥ 14	584	27,2	597	27,9	561	26,7	613	28,7	608	28,0
Manquant	31	1,4	50	2,3	43	2,0	47	2,2	47	2,2
Utilisation d'un contraceptif oral										
Non	910	42,4	859	40,2	876	41,6	822	38,5	840	38,7
Oui	1 216	56,6	1 272	59,5	1 215	57,7	1 294	60,6	1 307	60,2
Manquant	22	1,0	7	0,3	13	0,6	21	1,0	24	1,1
Statut ménopausique à la date index										
Pré-ménopause	876	40,8	480	22,5	171	8,1	134	6,3	82	3,8
Post-ménopause	1 267	59,0	1 640	76,7	1 916	91,1	1 988	93,0	2 075	95,6
Manquant	5	0,2	18	0,8	17	0,8	15	0,7	14	0,6
Utilisation de traitement hormonal substitutif										
Non	1 446	67,3	1 009	47,2	703	33,4	635	29,7	558	25,7
Oui	665	31,0	1 074	50,2	1 352	64,3	1 450	67,9	1 551	71,4
Manquant	37	1,7	55	2,6	49	2,3	52	2,4	62	2,9

Tableau 9. Description des caractéristiques des sujets (n=10 698) en fonction des quintiles d'exposition cumulée aux PCB. Etude XENAIR, France, 1990-2011 (suite).

Caractéristiques	Exposition atmosphérique journalière cumulée aux PCB ^a									
	I (n=2 148)		II (n=2 138)		III (n=2 104)		IV (n=2 137)		V (n=2 171)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Parité										
Sans enfant	250	11,6	271	12,7	214	10,2	223	10,4	312	14,4
1 ou 2 enfants	1277	59,5	1245	58,2	1261	59,9	1331	62,3	1272	58,6
≥ 3 enfants	612	28,5	600	28,1	618	29,4	574	26,9	574	26,4
Manquant	9	0,4	22	1,0	11	0,5	9	0,4	13	0,6
Age au premier accouchement										
Sans enfant	250	11,6	271	12,7	214	10,2	223	10,4	312	14,4
< 30	1614	75,1	1606	75,1	1622	77,1	1634	76,5	1541	71,0
≥ 30	267	12,4	230	10,8	236	11,2	246	11,5	289	13,3
Manquant	17	0,8	31	1,4	32	1,5	34	1,6	29	1,3
Parité et âge au premier accouchement (années)										
Sans enfant	250	11,6	271	12,7	214	10,2	223	10,4	312	14,4
1 ou 2 enfants et APA < 30	1051	48,9	1035	48,4	1041	49,5	1087	50,9	1022	47,1
1 ou 2 enfants et APA ≥ 30	221	10,3	204	9,5	203	9,6	224	10,5	240	11,1
≥ 3 enfants	612	28,5	600	28,1	618	29,4	574	26,9	574	26,4
Manquant	14	0,7	28	1,3	28	1,3	29	1,4	23	1,1
Allaitement										
Oui	1100	51,2	1079	50,5	1155	54,9	1181	55,3	1161	53,5
Non	1047	48,7	1043	48,8	913	43,4	907	42,4	965	44,4
Manquant	1	0,0	16	0,7	36	1,7	49	2,3	45	2,1
Histoire familiale de cancer du sein										
Oui	274	12,8	316	14,8	306	14,5	270	12,6	303	14,0
Non	1862	86,7	1795	84,0	1768	84,0	1820	85,2	1812	83,5
Manquant	12	0,6	27	1,3	30	1,4	47	2,2	56	2,6
Histoire personnelle de maladie bénigne du sein										
Oui	632	29,4	558	26,1	569	27,0	526	24,6	490	22,6
Non	1516	70,6	1580	73,9	1535	73,0	1611	75,4	1681	77,4

Notes : APA : âge au premier accouchement ; MET : équivalent métabolique (« metabolic equivalent of task ») ; PCB : polychlorobiphényles

^a Quintiles : ≤ 22,10 ;]22,10 - 71,90] ;]71,90 - 101,98] ;]101,98 - 134,43] ; > 134,43

Annexe 10 - Evolution des concentrations en PCB 153 au cours du temps

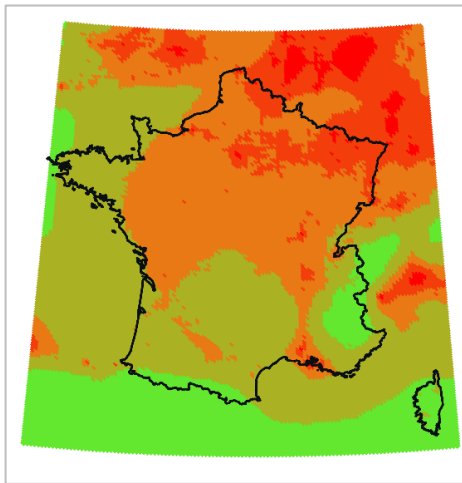


Figure 14. Concentrations atmosphériques en PCB en 1990 (pg/m³)

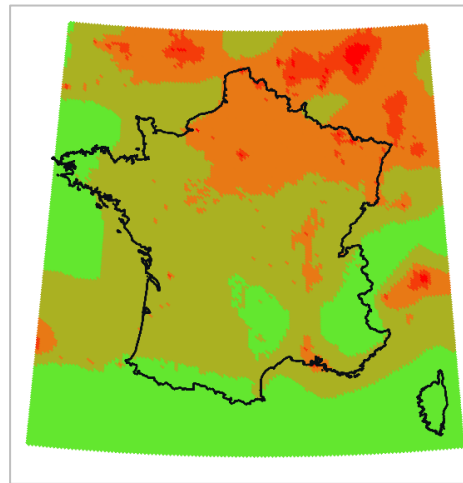


Figure 13. Concentrations atmosphériques en PCB en 1995 (pg/m³)

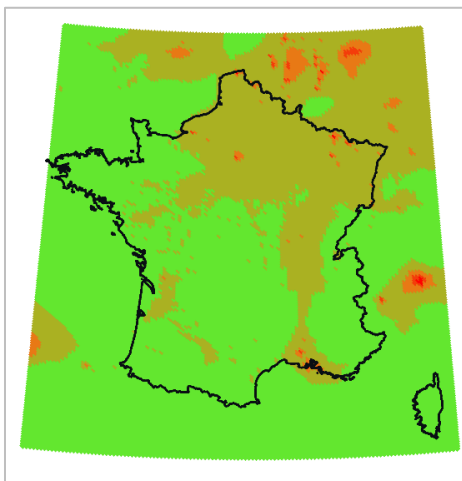


Figure 15. Concentrations atmosphériques en PCB en 2000 (pg/m³)

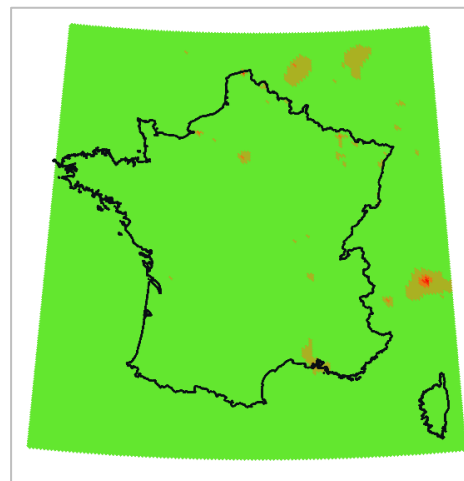


Figure 16. Concentrations atmosphériques en PCB en 2005 (pg/m³)

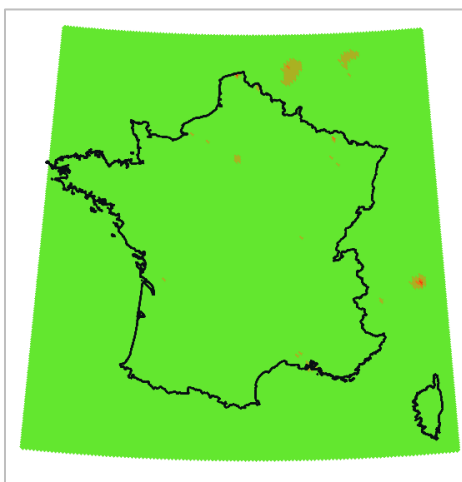


Figure 17. Concentrations atmosphériques en PCB en 2010 (pg/m³)



Source : ces cartes ont été réalisées par le technicien en système d'informations géographiques de l'équipe à partir des données fournies par l'INERIS

Annexe 11 - Analyses univariables

Tableau 10. Relation entre le risque de cancer du sein et certaines variables socio-démographiques, comportementales et de santé. Analyses univariables. Régression logistique conditionnelle. Etude XENAIR, France, 1990-2011.

Caractéristiques	n cas/témoins	RC ^a	IC _{95%}	p-val ^g
Exposition cumulée aux PCB (pg/m³)				0,57
≤ 22,10	1 078 / 1 070	Ref		
]22,10 - 71,90]	1 068 / 1 070	0,97	0,77 - 1,13	
]71,90 - 101,98]	1 035 / 1 069	0,92	0,75 - 1,24	
]101,98 - 134,43]	1 067 / 1 070	1,04	0,76 - 1,33	
> 134,43	1 101 / 1 070	1,10	0,81 - 1,49	
Exposition cumulée aux PCB (pg/m³)^b	5 379 / 5 379	1,15	1,04 - 1,26	0,005
Indice de masse corporelle (kg/m²)				0,64
< 25	4 444 / 4 438	Ref		
25-30	752 / 742	1,01	0,9 - 1,13	
≥ 30	153 / 169	0,90	0,72 - 1,13	
IMC^c	5 379 / 5 379	1,00	0,96 - 1,04	0,99
Consommation d'alcool (g/jour)				0,001
Jamais	314 / 379	Ref		
≤ 6,7	1 093 / 1 156	1,15	0,98 - 1,35	
> 6,7	1 663 / 1 535	1,3	1,11 - 1,52	
Consommation d'alcool (g/jour)^d	3 070 / 3070	1,01	1,00 - 1,01	< 0,001
Statut tabagique				0,52
Non-fumeur	2 880 / 2 934	Ref		
Fumeur courant	802 / 771	1,06	0,95 - 1,19	
Ancien fumeur	1 667 / 1 644	1,03	0,95 - 1,13	
Statut lieu de naissance	4 282 / 4 282			0,17
Rural	1 287 / 1 344	Ref		
Urbain	2 995 / 2 938	1,07	0,97 - 1,17	
Activité physique (MET h/semaine)				0,017
< 25,3	1 352 / 1 260	Ref		
[25,3-35,7[1 436 / 1 420	0,94	0,84 - 1,04	
[35,7-51,8[1 352 / 1 333	0,94	0,84 - 1,05	
≥ 51,8	1 209 / 1 336	0,84	0,75 - 0,94	
Activité physique (MET h/semaine)^e	5 379 / 5 379	0,94	0,91 - 0,98	0,003
Niveau d'éducation				< 0,001
< Bac	824 / 898	Ref		
Bac, Bac+1, Bac+2	2 555 / 2 674	1,05	0,94 - 1,17	
≥ Bac +3	1 970 / 1 777	1,23	1,09 - 1,38	
Age des premières règles				0,28
< 12	1 073 / 1 131	Ref		
[12-14[2 767 / 2 764	0,95	0,86 - 1,05	
≥ 14	1 509 / 1 454	0,91	0,82 - 1,02	
Utilisation d'un contraceptif oral				0,80
Non	2 191 / 3 158	Ref		
Oui	3 158 / 3 146	1,01	0,93 - 1,1	
Statut ménopausique à la date index				0,001
Pré-ménopause	908 / 838	Ref		
Post-ménopause	4 441 / 4 511	0,74	0,61 - 0,89	

Tableau 10. Relation entre le risque de cancer du sein et certaines variables socio-démographiques, comportementales et de santé. Analyses univariées. Régression logistique conditionnelle. Etude XENAIR, France, 1990-2011 (suite).

Caractéristiques	n cas/témoins	RC ^a	IC _{95%}	p-val ^g
Utilisation de traitement hormonal substitutif				< 0,001
Non	2 073 / 2 225	Ref		
Oui	3 054 / 2 902	1,19	1,08 - 1,30	
Mammographie avant Q1				< 0,001
Non	1 219 / 1 463	Ref		
Oui	4 130 / 3 886	1,30	1,18 - 1,42	
Parité				< 0,001
Sans enfant	691 / 579	Ref		
1 ou 2 enfants	3 276 / 3 174	0,87	0,77 - 0,98	
≥ 3 enfants	1 382 / 1 596	0,72	0,63 - 0,82	
Nombre d'enfant^f	5 379 / 5 379	0,90	0,87 - 0,94	< 0,001
Age au premier accouchement (années)				< 0,001
Sans enfant	691 / 579	Ref		
< 30	3 958 / 4 201	0,78	0,70 - 0,88	
≥ 30	700 / 569	1,02	0,88 - 1,20	
Parité et âge au premier accouchement (années)				< 0,001
Sans enfant	691 / 579	Ref		
1 ou 2 enfants et APA < 30	2 673 / 2 684	0,83	0,73 - 0,94	
1 ou 2 enfants et APA ≥ 30	603 / 490	1,03	0,87 - 1,21	
≥ 3 enfants	1 382 / 1 596	0,72	0,63 - 0,82	
Allaitement				0,95
Non	2 436 / 2 439	Ref		
Oui	2 913 / 2 910	1,00	0,93 - 1,08	
Histoire familiale de cancer du sein				< 0,001
Non	4 450 / 4 779	Ref		
Oui	899 / 570	1,71	1,52 - 1,91	
Histoire personnelle de maladie bénigne du sein				< 0,001
Non	3 780 / 4 143	Ref		
Oui	1 569 / 1 206	1,45	1,32 - 1,58	

Notes : APA : âge au premier accouchement ; IC_{95%} : intervalle de confiance à 95% ; IMC : indice de masse corporelle ; MET : équivalent métabolique (« metabolic equivalent of task ») ; PCB : polychlorobiphényles ; RC : rapport de cotes

^a Ajusté sur les variables d'appariement

^b Pour une augmentation de 61 unités

^c Pour une augmentation de 3 kg/m²

^d Pour une augmentation de 1 g/jour

^e Pour une augmentation de 26,4 MET h/semaine

^f Pour une augmentation de 1 enfant

^g Test du rapport de vraisemblance

Résumé

Contexte : Si les facteurs génétiques et hormonaux du cancer du sein sont bien identifiés, ils ne permettent cependant pas d'expliquer l'ensemble des cas. Des études épidémiologiques et des études expérimentales ont suggéré que l'exposition à des polluants environnementaux, en particulier ceux ayant des propriétés œstrogéniques potentiels, pourrait avoir un rôle dans le développement du cancer du sein.

Objectif : Cette étude vise à estimer l'association entre l'exposition atmosphérique cumulée aux polychlorobiphényles (PCB) et le risque de cancer du sein dans une étude cas-témoins nichée dans la cohorte française E3N de 1990 à 2011 en France métropolitaine.

Méthode : La cohorte E3N, débutée en 1990, a inclus près de 100 000 femmes françaises nées entre 1925 et 1950 et adhérentes à la MGEN. A partir de la cohorte Française E3N, une étude cas-témoins nichée, composée de 5 349 cas et 5 349 témoins appariés, a été constituée. Les adresses des participantes ont été géocodées. Les concentrations atmosphériques en PCB ont été estimées par un modèle CHIMERE et ont été attribuées aux sujets en fonction de leur histoire résidentielle. Une exposition cumulée aux PCB a été calculée pour chaque sujet, de son inclusion à sa date index (date de diagnostic du cas). Les rapports de cotes (RC) de cancer du sein associés à l'exposition cumulée aux PCB et leurs intervalles de confiance à 95 % (IC_{95%}) ont été estimés par régression logistique conditionnelle multivariable.

Résultats : Dans l'ensemble, nos résultats ont montré une augmentation statistiquement significative du risque de cancer du sein en lien avec l'exposition atmosphérique cumulée aux PCB en variable continue, après ajustement (RC = 1,13 ; IC_{95%} : 1,02-1,24). Après stratification sur le statut ménopausique à la date index, une association positive statistiquement significative a été observée uniquement chez les femmes ménopausées (RC = 1,13 ; IC_{95%} : 1,03-1,25). Aucune association statistiquement significative n'a été observée en étudiant l'exposition aux PCB en quintiles.

Conclusion : Cette étude est la première à avoir estimé l'impact de l'exposition atmosphérique cumulée aux PCB associée au risque de cancer du sein. Nos résultats ont montré une augmentation statistiquement significative du risque de cancer du sein. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence et d'autres études seront nécessaires pour les confirmer.

Mots clés : polychlorobiphényles, pollution de l'air, cancer du sein, cas-témoins nichée, E3N

Abstract

Background: Although the genetic and hormonal factors of breast cancer are well identified, they do not explain all cases. Epidemiological and experimental studies have suggested that exposure to environmental pollutants, particularly those with potential estrogenic properties, may have a role in the development of breast cancer.

Objective: This study aims to estimate the association between cumulative atmospheric exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and breast cancer risk in a case-control study nested in the French E3N cohort from 1990 to 2011 in metropolitan France.

Method: The E3N cohort, started in 1990, included nearly 100,000 French women born between 1925 and 1950 and members of the MGEN. A nested case-control study of 5,349 cases and 5,349 matched controls was conducted within the French E3N cohort. The addresses of the participants were geocoded. Atmospheric PCB concentrations were estimated by a CHIMERE model and were assigned to subjects based on their residential history. A cumulative PCB exposure was calculated for each subject from inclusion to index date (case diagnosis date). Breast cancer odds ratios (ORs) associated with cumulative PCB exposure and their 95% confidence intervals (CI_{95%}) were estimated using multivariate conditional logistic regression models.

Results: Overall, our results showed a statistically significant increase in breast cancer risk related to cumulative atmospheric exposure to PCBs as a continuous variable, after adjustment (OR = 1.13; 95% CI: 1.02-1.24). After stratification by menopausal status at index date, a statistically significant association was observed only in postmenopausal women (OR = 1.13; 95% CI: 1.03-1.25). No statistically significant associations were observed when studying PCBs exposure in quintiles.

Discussion: This study is the first to have estimated the impact of atmospheric exposure to PCBs on breast cancer risk. Our results showed a statistically significant increase in breast cancer risk. However, these results should be interpreted with caution and further studies are needed to confirm them.

Keywords: polychlorinated biphenyls, air pollution, breast cancer, nested case control, E3N