

Mardi 06 Février 2024

# Cancers et pollution atmosphérique

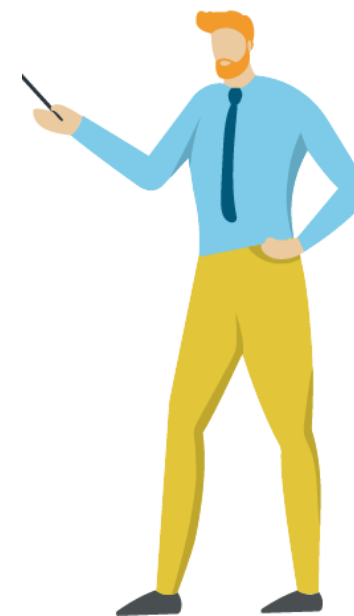
*Interventions magistrales*

Intervention de :

**Béatrice FERVERS**

Institut Léon Bérard Lyon,

Cheffe de département Prévention Cancer Environnement



Mardi 06 Février 2024

Pollution atmosphérique et changement climatique, un impact sur la santé

*Session magistrale*

# Cancers et pollution atmosphérique

Pr. Béatrice Fervers

Département Prévention Cancer Environnement

U1296 INSERM Radiations: Défense, Environnement et Santé

Centre Léon Bérard

# Cancer et pollution atmosphérique

## Une problématique ancienne



982 Nov. 1, 1952

AIR POLLUTION AND LUNG CANCER

BRITISH  
MEDICAL JOURNAL

### BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON

SATURDAY NOVEMBER 1 1952

#### AIR POLLUTION AND LUNG CANCER

Cancer of the lung has for many years been thought of as primarily a disease of town life, and, whenever it has been possible to break down national figures to show mortality rates separately for urban and for rural areas (as in England and Wales and in Denmark), the recorded mortality from lung cancer has

been incriminated as being responsible for above-average incidence, and there must be, so it would seem, some general factor common to all town dwellers. This, it is reasonable to suggest, may be found in the pollution of the atmosphere caused by domestic and industrial smoke.

Three types of carcinoma known to be present in arsenic, benzpyrene, an of radium and thorium. recently been estimated reported from Sir Ernest it appears that the benz domestic chimney smoke persed to a considerable works are likely to be because of the increased

### BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON SATURDAY OCTOBER 15 1955

#### LUNG CANCER DEATH RATES AMONG NON-SMOKERS AND PIPE AND CIGARETTE SMOKERS

AN EVALUATION IN RELATION TO AIR POLLUTION BY BENZPYRENE AND OTHER SUBSTANCES

BY

PERCY STOCKS, C.M.G., M.D., F.R.C.P.

Senior Research Fellow, British Empire Cancer Campaign\*

AND

JOHN M. CAMPBELL,† B.Sc.

Department of Pathology, St. Bartholomew's Hospital, London

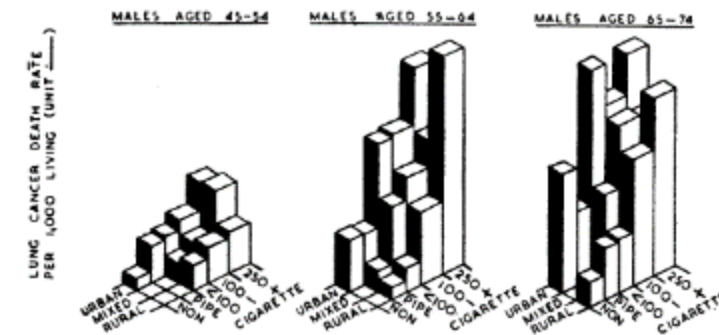
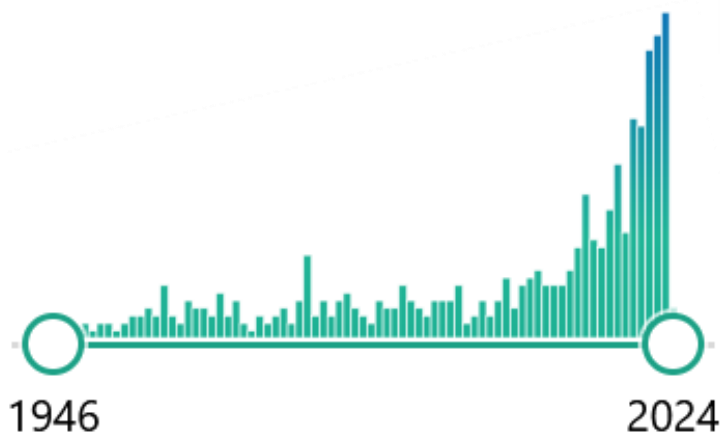


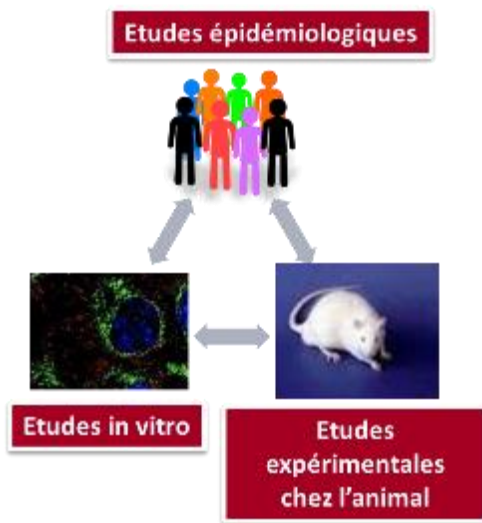
FIG. 2.—Lung cancer mortality by place of residence and type and amount of smoking.



# Polluants de l'air cancérogènes

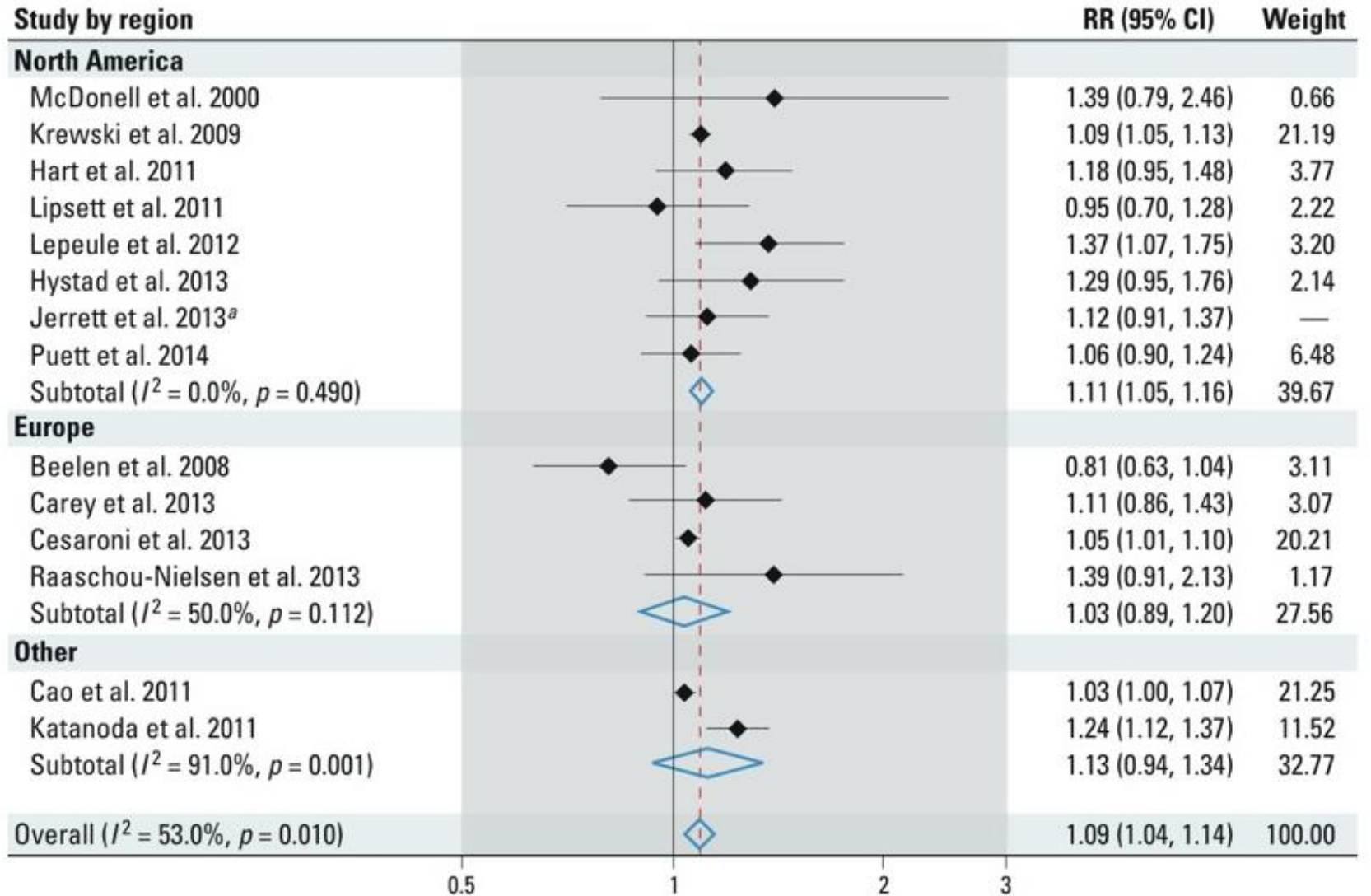


Polluants	Preuves suffisantes	Preuves limitées
<b>Pollution atmosphérique en tant que mélange</b>	Poumon	Vessie
<b>PM</b>	Poumon	Vessie
<b>Gaz d'échappement des moteurs diesel</b>	Poumon	Vessie
<b>Dioxine (2,3,7,8-Tétrachlorodibenzo-p-dioxine)</b>	Tout type de cancer	Poumon, sarcomes, LNH
<b>PCB</b>	Mélanome	LNH, cancer du sein
<b>HAP – B[a]P</b>		
<b>Benzène</b>	Leucémie aiguë non lymphocytaire	LAL , LLC, MM, LNH
<b>Cadmium</b>	Poumon	Rein
<b>Composés du Nickel</b>	Poumon, fosses nasales et sinus de la face	
<b>Formaldéhyde</b>	Cancer du nasopharynx, leucémie	Cancer fosses nasales, sinus de la face
<b>Acide perfluorooctanoïque (PFOA)</b>		Cancer des testicules, cancer du rein



# Exposition aux PM 2,5 et risque de cancer du poumon

- Pollution de l'air et exposition aux PM : Cancérogènes groupe 1 du CIRC
- Méta-analyse de 14 études incluant > 5 Millions de sujets
  - 9 études non conluantes
- ↗ du risque par 10- $\mu\text{g}/\text{m}^3$  PM<sub>2.5</sub>
- RR 1.09 (1.04-1.14)
- *Hamra et al. EHP 2014*



# Pollution de l'air et cancer du poumon

Table 2. Results of Recent Meta-Analyses on Exposure to PM<sub>2.5</sub> and Risk of Lung Cancer

References	Study Design	Number of Studies Included	Outcome	RR (95% CI)
Hamra et al. (2014) <sup>48</sup>	Co, CC	14	IM	1.09 (1.04-1.14)
Cui et al. (2015) <sup>49</sup>	Co	12	IM	1.09 (1.06-1.11)
Yang et al. (2016) <sup>50</sup>	Co	10	IM	1.07 (1.01-1.13)
Chen and Hoek (2020) <sup>51</sup>	Co, CC	15	M	1.12 (1.07-1.16)
Ciabattini et al. (2021) <sup>52</sup>	Co	15	IM	1.16 (1.09-1.23)
Yu et al. (2021) <sup>53</sup>	Co	21	IM	1.16 (1.10-1.23)

Co, cohort; CC, case-control; CI, confidence interval; I, incidence; M, mortality; PM<sub>2.5</sub>, particulate matter with aerodynamic diameter less than 2.5 microns;

Table 3. Results of Selected Meta-Analyses on Exposure to PM<sub>2.5</sub> and Risk of Lung Cancer, Stratified by Smoking Status

References	Never Smoked, RR (95% CI)	Ever Smoked, RR (95% CI)
Hamra et al. (2014) <sup>48</sup>	1.18 (1.00-1.39)	1.18 <sup>a</sup> (0.89-1.57)
Ciabattini et al. (2021) <sup>52</sup>	1.15 (0.98-1.35)	1.24 (1.12-1.36)
Yu et al. (2021) <sup>53</sup>	1.17 (1.00-1.37)	1.21 <sup>a</sup> (1.09-1.34)

<sup>a</sup>Based on meta-analysis of results for formerly smoked and currently smoking.

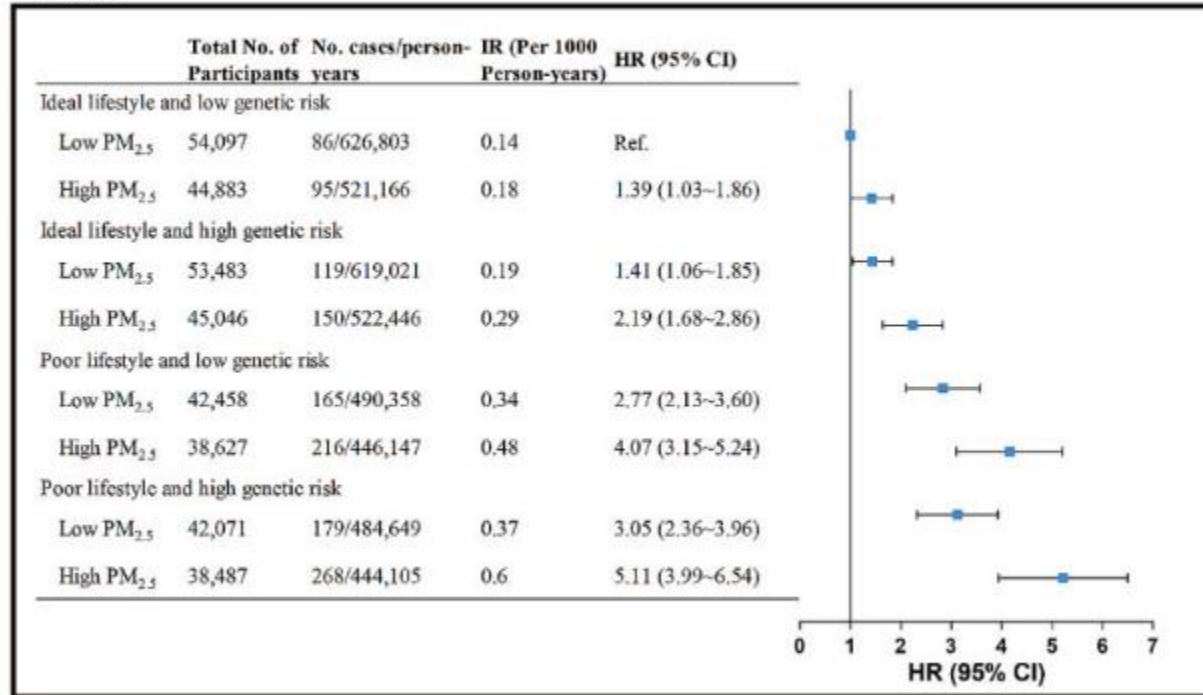
CI, confidence interval; PM<sub>2.5</sub>, particulate matter with aerodynamic diameter less than 2.5 microns; RR, relative risk for 10 µg/m<sup>3</sup> increase in PM<sub>2.5</sub> exposure.

Berg et al. Air Pollution and Lung Cancer: A Review by International Association for the Study of Lung Cancer Early Detection and Screening Committee. J Thorac Oncol. 2023

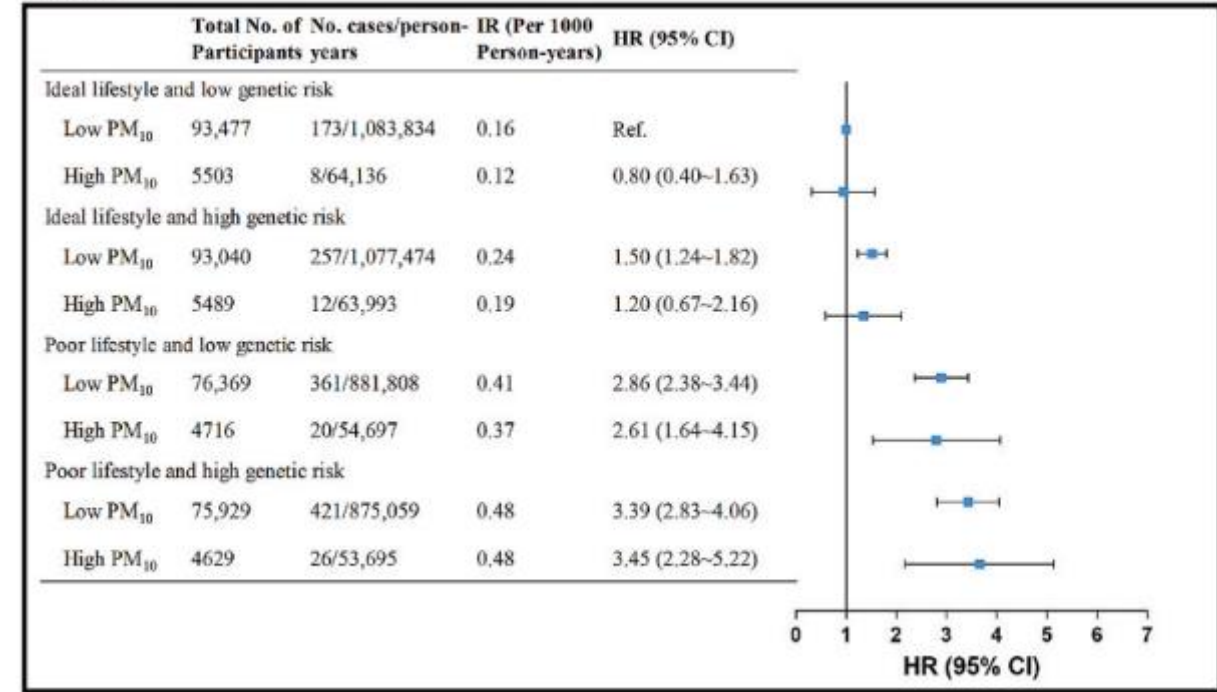
# Cancer du poumon

## Interaction PM, mode de vie et facteurs génétique

A:PM<sub>2.5</sub>



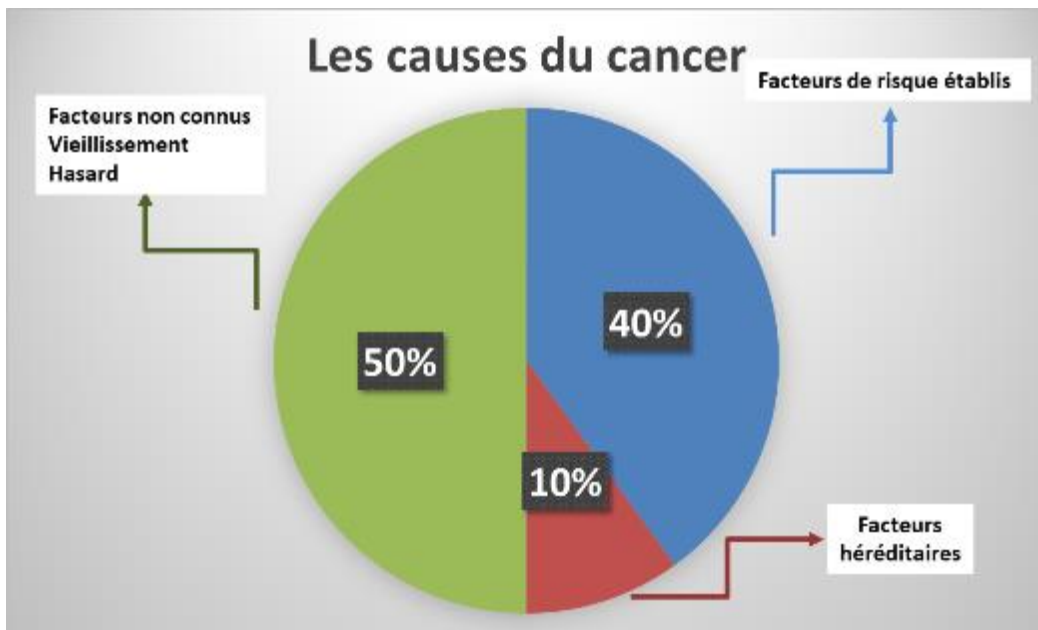
B:PM<sub>10</sub>



Polygenic risk score: Based on 18 SNPs from GWAS in European decent Lifestyle score: smoking, alcohol, diet, physical activity. The annual averaged values of air pollutants in 2010 were applied and were further classified as low and high pollution exposure according to the WHO global air quality guideline values (Europe WHOROf, 2006) or the median in the study. PM<sub>2.5</sub> level was categorized as low PM<sub>2.5</sub> < 10 µg/m<sup>3</sup> and high PM<sub>2.5</sub> ≥ 10 µg/m<sup>3</sup> according to the WHO air quality guidelines. PM<sub>10</sub> level was categorized as low PM<sub>10</sub> < 20 µg/m<sup>3</sup> and high PM<sub>10</sub> ≥ 20 µg/m<sup>3</sup> according to the WHO air quality guidelines. NO<sub>2</sub> level was categorized as low NO<sub>2</sub> < 40 µg/m<sup>3</sup> and high NO<sub>2</sub> ≥ 40 µg/m<sup>3</sup> according to the WHO air quality guidelines.

Liang H, al. 2023 Association of outdoor air pollution, lifestyle, genetic factors with the risk of lung cancer: A prospective cohort study. Environ Res.

# Cancers attribuables aux facteurs de risque



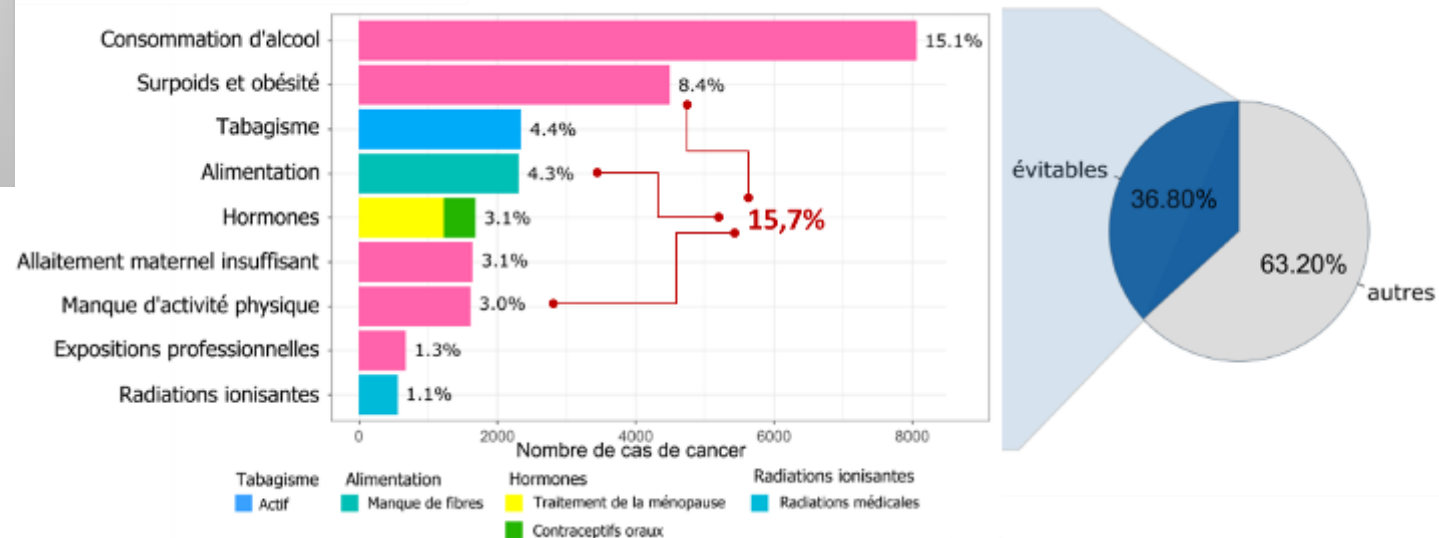
Et la pollution de l'air?

PM<sub>2.5</sub>

0,4% Tout cancer en France

3,6% Cancer du poumon en France

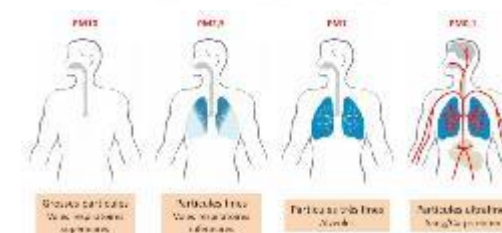
7% of lung cancers in Europe (Kulhánová et al., 2018)



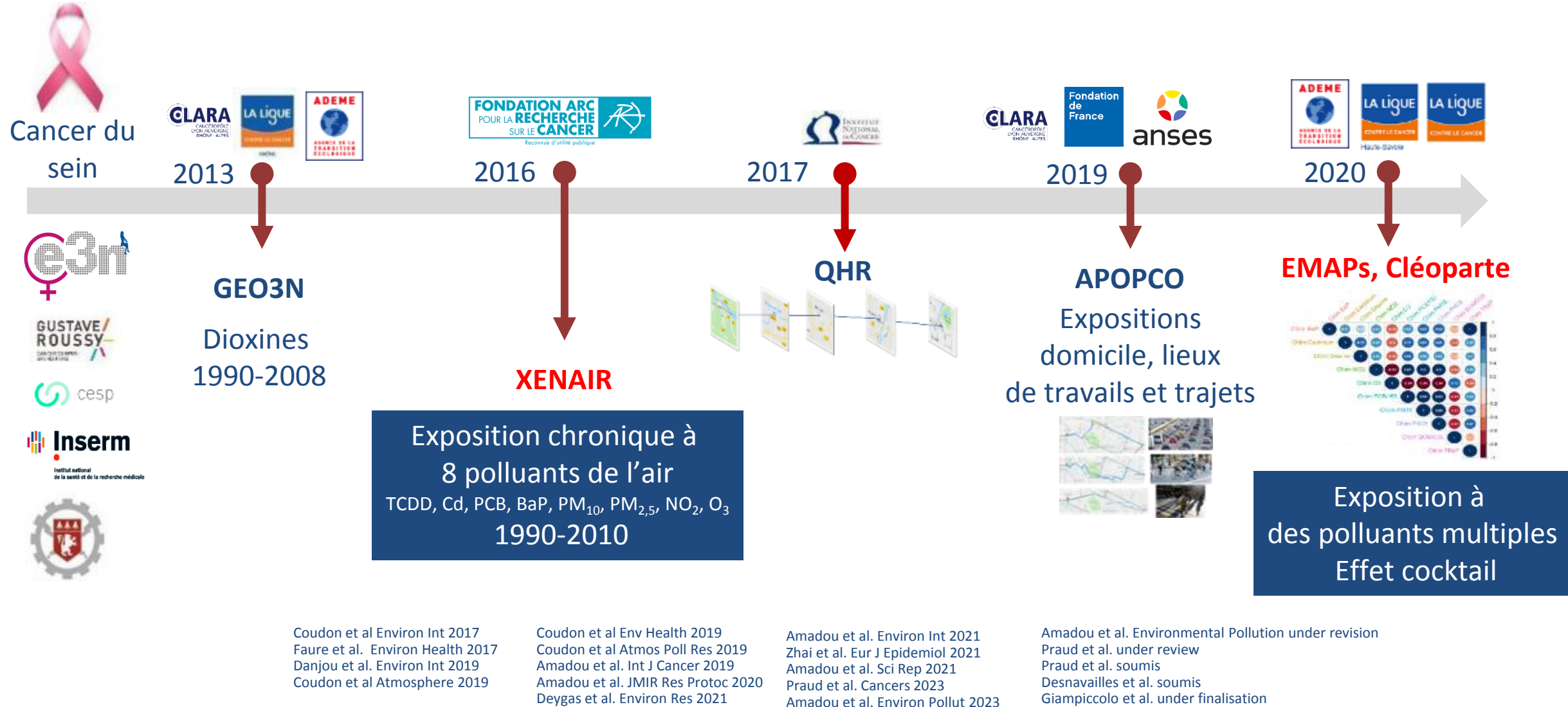


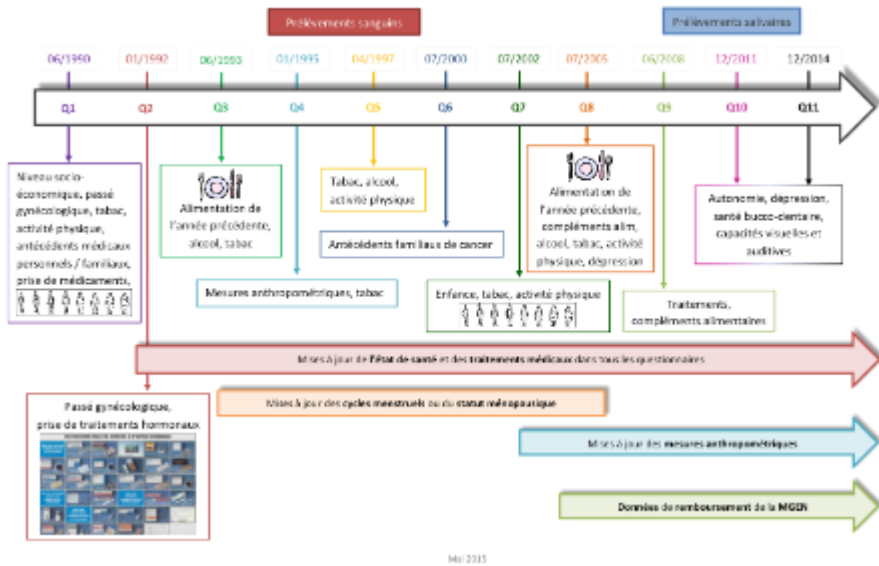
# Pollution de l'air et cancers: enjeux méthodologiques

- Caractérisation des expositions
  - Variations des concentrations des polluants au cours du temps
  - Polluants et sources multiples
  - Mobilité résidentielle des sujets
  - Lieu de résidence – Lieu de travail
- Expositions chroniques faibles doses => hypothèse de faibles risques
  - Nombre de sujets nécessaires importants
- Polluants peuvent agir ensemble via des mécanismes biologiques communs
  - Multi-colinéarité (corrélations entre la majorité des polluants)
  - Effet additif et/ou synergique
- Limites des méthodes d'analyses statistiques standards
- Interaction avec d'autres facteurs de risque
  - Importance de la disponibilité de données individuelles



# Pollution de l'air et cancer du sein



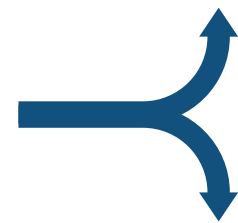


Cohorte de femmes adhérentes à la MGEN ayant entre 40 et 65 ans à l'inclusion en 1990

N = 98 995

**XENAIR**  
Étude cas-témoin nichée

5 222 cas de cancer du sein diagnostiqués entre 1990 2011



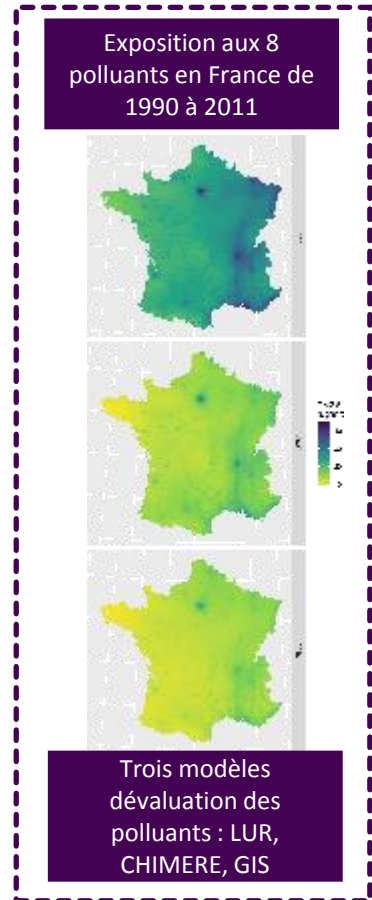
Appariement 1:1 sur :  
département, âge ( $\pm 1$  an),  
date de recrutement ( $\pm 3$  mois),  
statut ménopausique à l'inclusion,  
disponibilité d'un échantillon biologique (sang, salive, pas d'échantillon biologique)

5 222 sujets sains (indemnes de tous cancers)

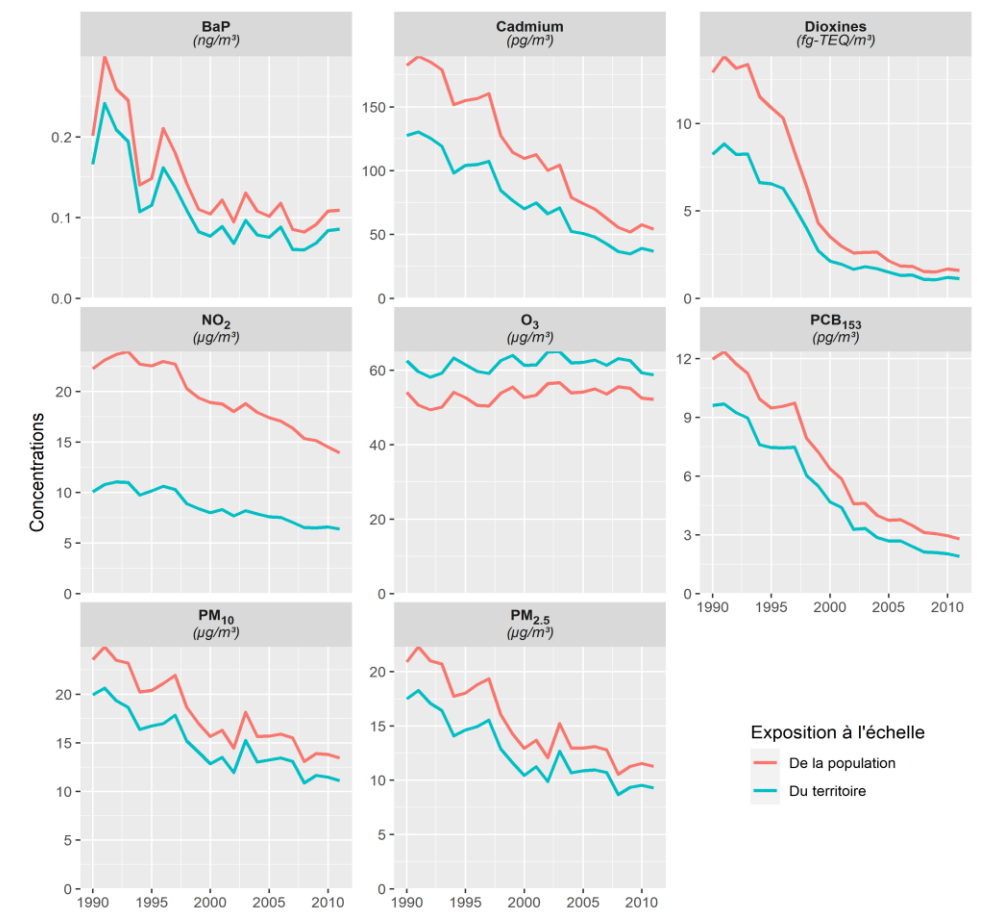
Equipe Exposome et Hérité – Institut Gustave Roussy – Inserm U1018




  
 Une exposition annuelle moyenne pour chaque femme de 1990 à la date index (date de diagnostic du cas)



### Tendances temporelles des 8 polluants



# Résultats de XENAIR

Pollutant	Model selected	Cumulative Exposure		Mean exposure		
		$\sigma$	RC (IC 95%)	$\sigma$	RC (IC 95%)	
<b>BaP (ng/m<sup>3</sup>)</b> <sup>1</sup>	CHIMERE	1	<b>1.11 (1.03, 1.19)</b>	0.1	<b>1.09 (1.01, 1.17)</b>	
Cadmium (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>2</sup>	GIS metric	5.47	0,97 (0.78, 1.22)			
Dioxines (µg-TEQ/m <sup>2</sup> ) <sub>3</sub>	GIS metric	14.47	1.03 (0.99, 1.07)	1.43	1.02(0.99,1.06)	
<b>NO2 (ppb)</b> <sup>4</sup>	LUR			17.8 <sup>1</sup>	<b>1.09 (1.01, 1.18)</b>	
O3 (ppb)	CHIMERE	170	0.77 (0.65, 0.92)	6	0.90 (0.83, 0.97)	
<b>PCB153 (pg/m<sup>3</sup>)</b> <sup>5</sup>	CHIMERE	55	1.17 (1.06, 1.29)	4	<b>1.14 (1.05, 1.23)</b>	Carcinomes lobulaire et canalaire infiltrants
PM <sub>10</sub> (µg/m <sup>3</sup> ) <sup>6</sup>	LUR			10	1.08 (0.98, 1.18)	<b>2.04 (1.11–3.77)</b>
PM <sub>2.5</sub> (µg/m <sup>3</sup> ) <sup>6</sup>	LUR			10	1.14 (0.99, 1.30)	<b>2.74 (1.05–7.14)</b>

<sup>1</sup>Amadou et al., 2021 <sup>2</sup>Amadou et al., 2020 <sup>3</sup>Danjou et al. 2019 <sup>4</sup>Amadou et al, 2023 <sup>5</sup>(Deygas et al. 2021) <sup>6</sup>Praud et al [under co-author revision]

# XENAIR – NO<sub>2</sub> et risque de cancer du sein

## Population

1990-2011

5222 cas et 5222 témoins

## Estimation des expositions

modèle de land use regression (LUR)

résolution 50m/50m  
exposition moyenne

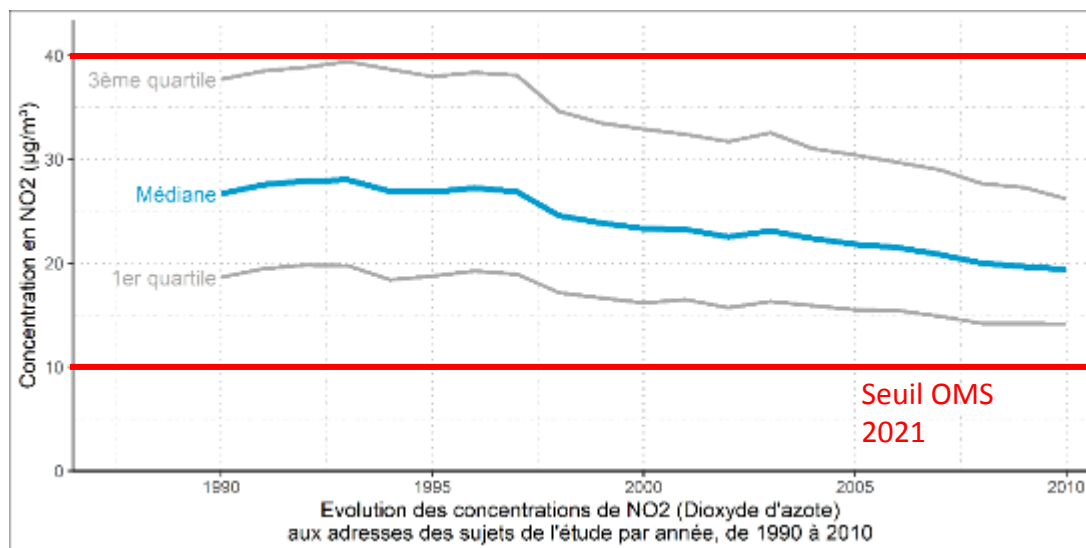
## Association significative

OR<sub>aj</sub> 1,09 (1,01 – 1,18) pour l'augmentation de 17,8 µg/m<sup>3</sup> (IIQ)

Femmes ménopausée (OR<sub>aj</sub> = 1,10 (1,01 – 1,21)

Cancers ER+ (OR<sub>aj</sub> = 1,11 (1,01 – 1,22)

*Amadou et al. Env Pol. 2023*



Reference level	Threshold	Exposure Levels (EL)	Potential Impact Fraction (PIF) [95% CI]
WHO recommendations (2005) - Current EU directive	40 µg/m <sup>3</sup>	21.02%	0.95% [0.00% - 2.37%]
WHO recommendations (2021)	10 µg/m <sup>3</sup>	99.75%	8.90% [0.75% - 17.03%]

# Cléoparte: Variations dans l'espace de la composition des PM rarement pris en compte dans les études

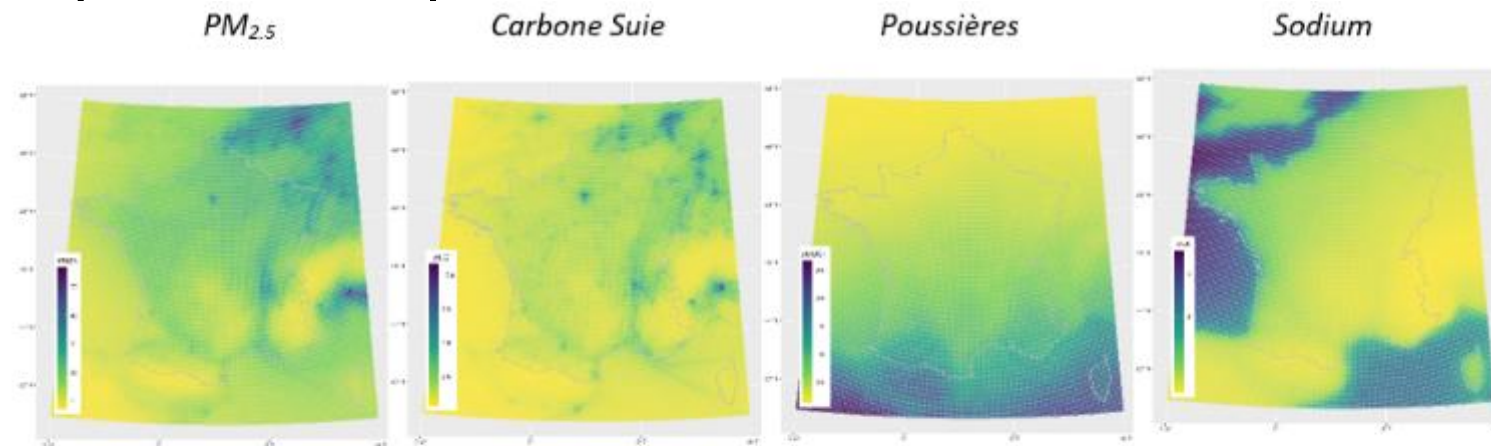
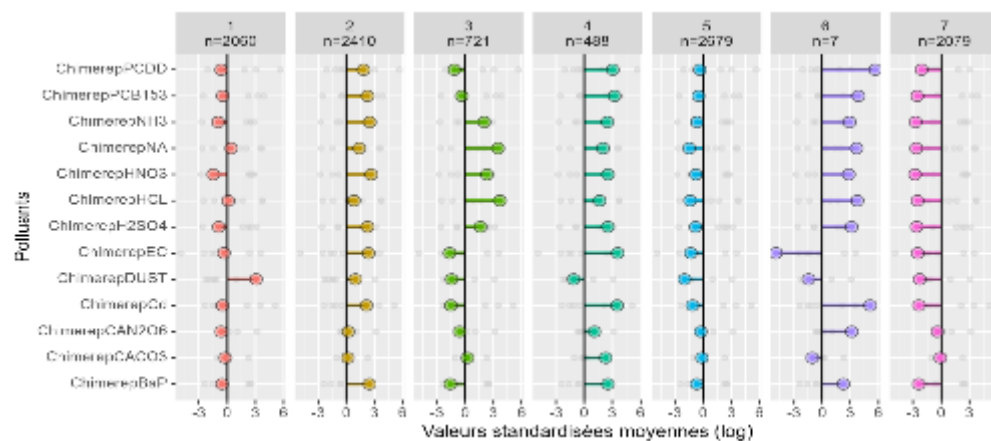


Figure 1 : Concentration des PM<sub>2.5</sub> et de 3 composés des PM en 1990 (Données INERIS)

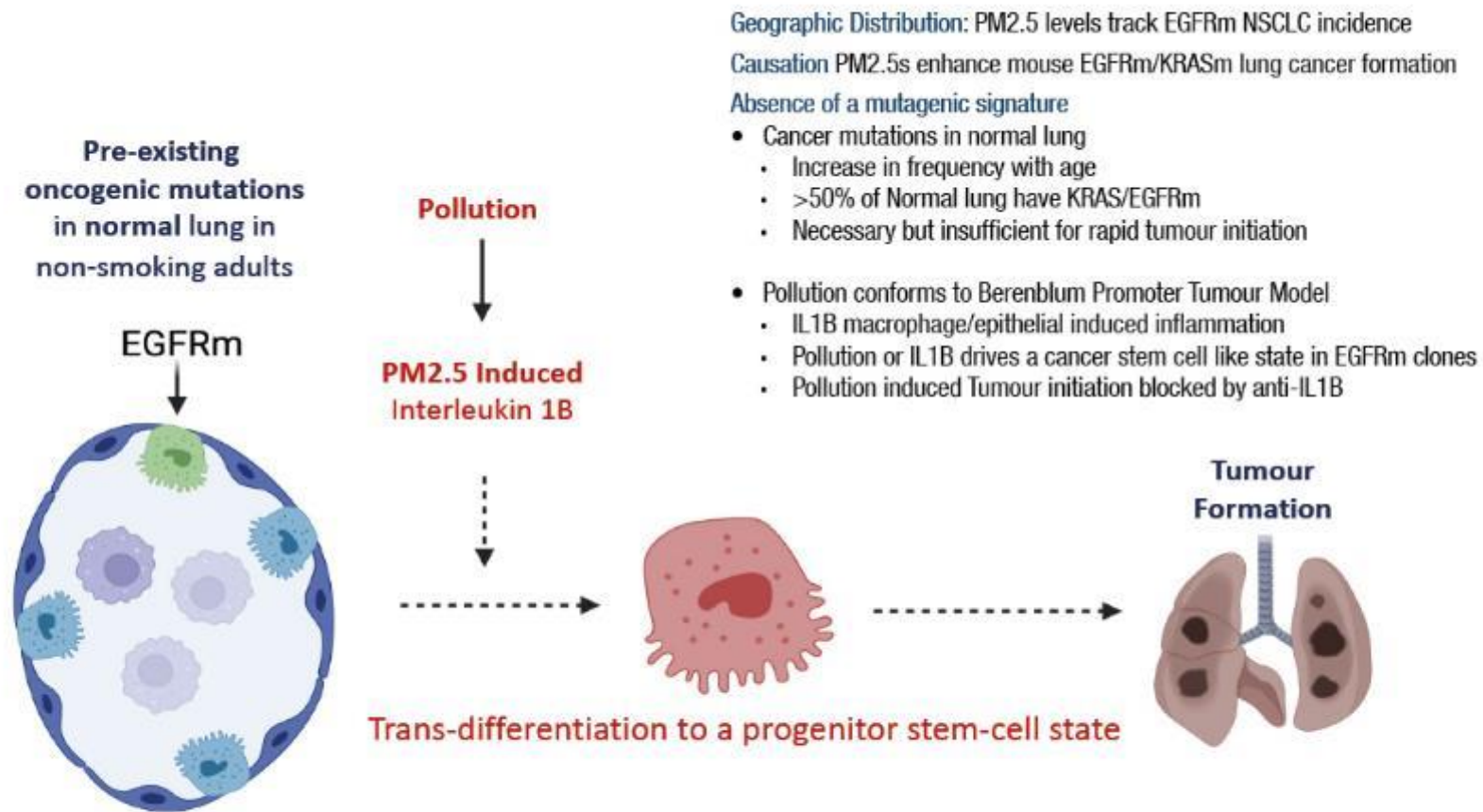
## Prise en compte de 13 composées :

- Carbone suie,
- Poussière,
- Sodium,
- Ammonium,
- Carbonate de calcium,
- Chlorure,
- Nitrate,
- Nitrate de calcium
- Sulfate,
- BaP,
- Cadmium,
- Dioxines,
- PCB153

Via une CAH (classification ascendante hiérarchique) nous avons pu identifier 7 profils d'expositions spécifiques

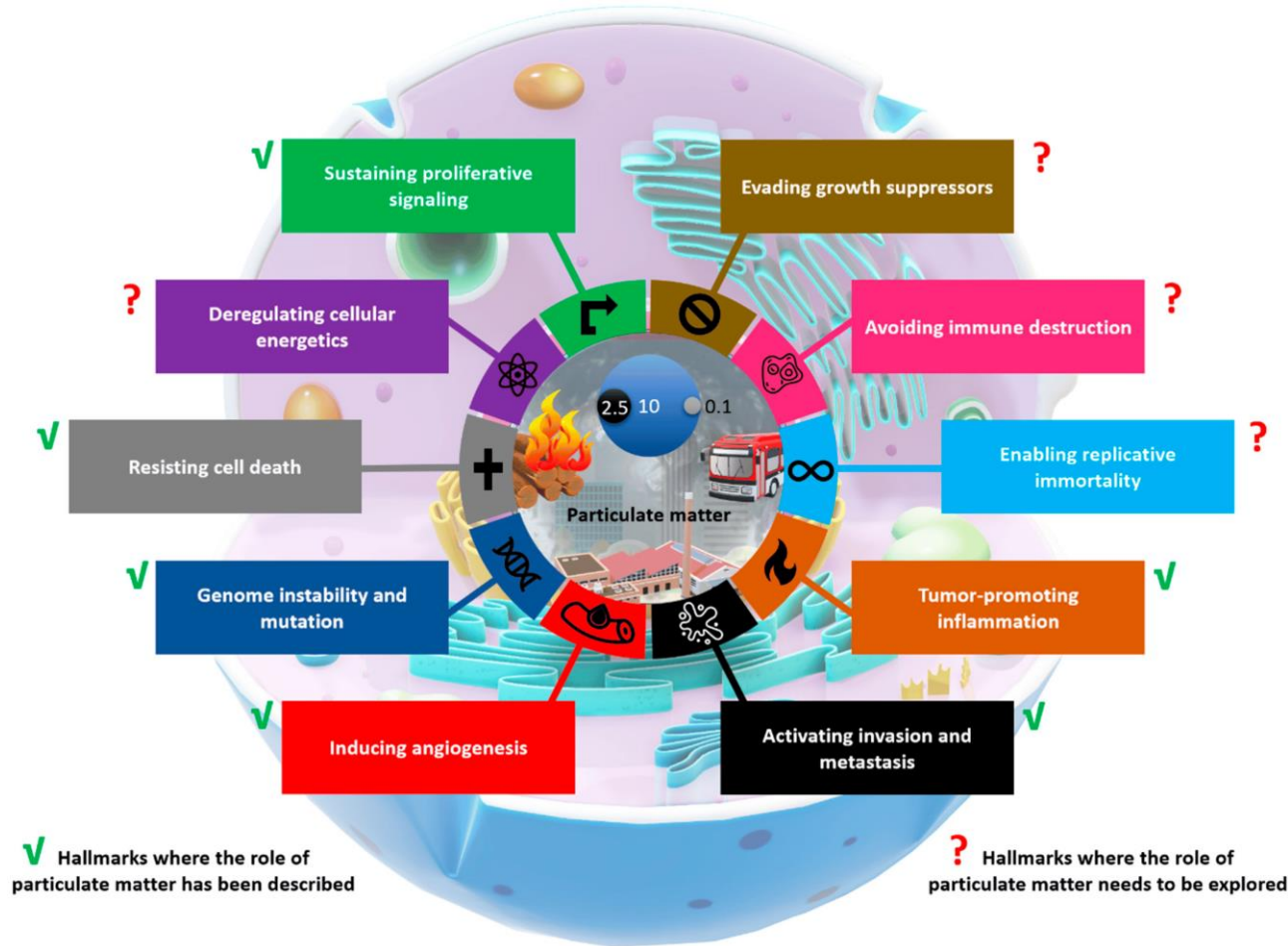


## PM 2.5 - Effet promoteur (Hill et al. 2023, Nature)





# Interaction des PM avec les caractéristiques distinctives des cancers

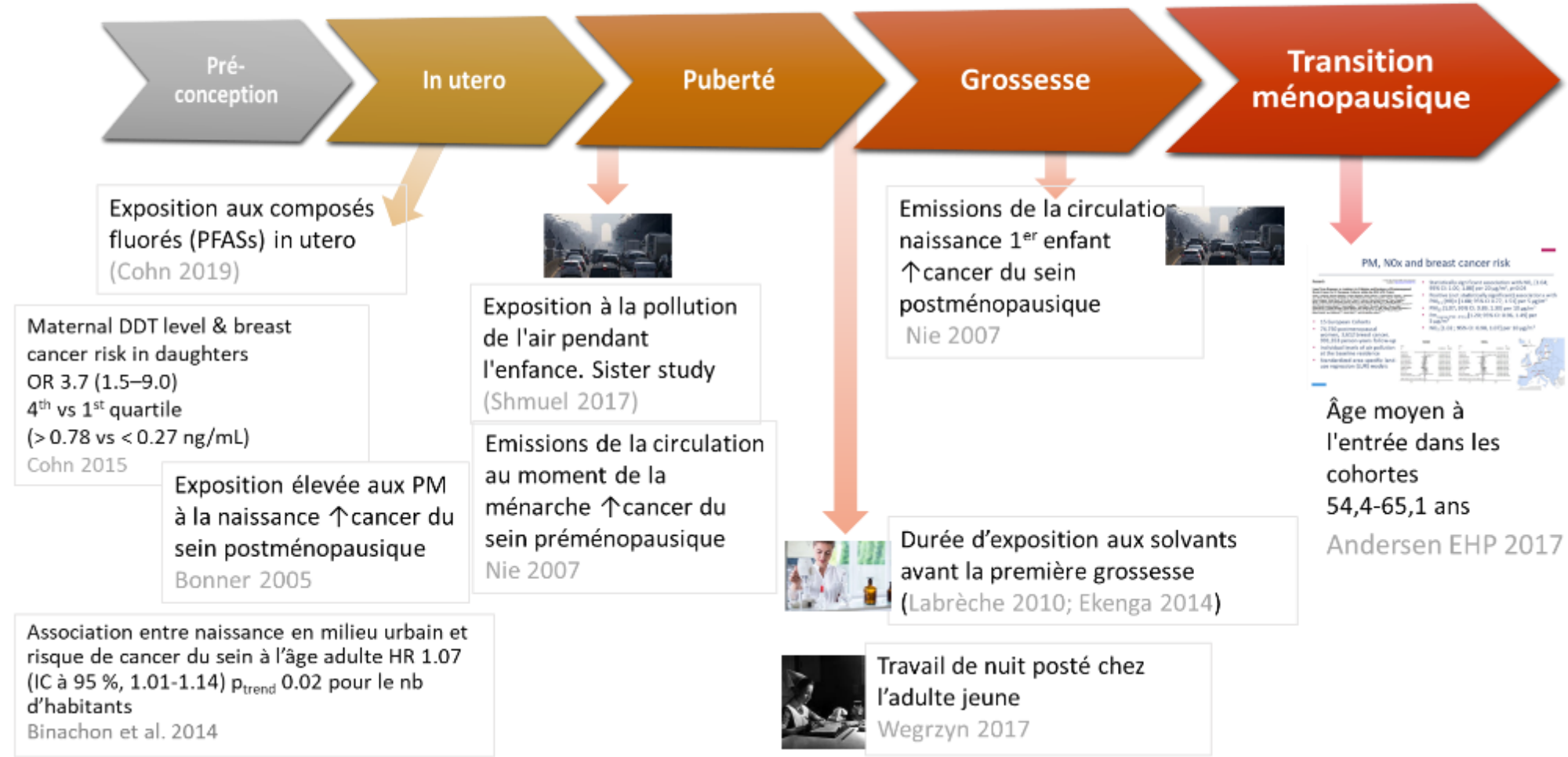


- Indépendance / Autosuffisance vis-à-vis des facteurs de croissance
- Insensibilité aux signaux inhibiteurs de la croissance
- **Résistance à la mort cellulaire programmée (apoptose)**
- **Capacité à se répliquer infiniment**
- **Induction de l'angiogénèse**
- **Capacité d'invasion et de former des métastases**
- Dérégulation du métabolisme énergétique cellulaire
- Capacité à éviter une destruction par le système immunitaire
- **Inflammation favorisant les tumeurs**
- **Instabilité et des mutations du génome**

Santibáñez-Andrade et al. Deciphering the Code between Air Pollution and Disease: The Effect of Particulate Matter on Cancer Hallmarks. Int J Mol Sci. 2019

# Périodes de sensibilité critique et risque de cancer du sein

## Effet des facteurs environnementaux



# Conclusions

- XENAIR, une étude unique
  - Nombre de polluants étudiés
  - Nombre de sujets
  - Résolution spatio-temporelle des modèles d'expositions
  - Nombre d'années couvertes par les modèles complémentaires
  - Prise en compte des autres facteurs de risque de cancer du sein
- Associations positives pour 5 polluants
  - Significatives pour NO<sub>2</sub>, PCB et BaP
  - Cohérence avec des études antérieures de la littérature
- Effets synergiques des expositions à certains mélanges de polluants
- Fraction attribuable au NO<sub>2</sub> de 9% au seuil OMS 2021 de 10µg/m<sup>3</sup>
  - Importance de poursuivre les efforts de réduction de la pollution atmosphérique
- Perspectives
  - Exposition durant les déplacements
  - Expositions vie entière et multigénérationnelles

