

# Groupe d'experts canadien sur la fumée du tabac et le risque de cancer du sein

Avril 2009

## Résumé

Il existe une lacune importante dans l'intégration de nos connaissances sur la fumée du tabac et sur le cancer du sein. Depuis 2000, trois études sérieuses sur le tabagisme actif et le cancer du sein ont été publiées, mais on y tient compte seulement des données publiées jusqu'en 2002. Depuis cette année-là, au moins quarante autres études épidémiologiques ont été publiées sur divers aspects du tabagisme et du cancer du sein, y compris deux rapports sur la fumée secondaire et le cancer du sein, et au moins six méta-analyses. Malheureusement, les conclusions de ces études ne sont pas uniformes et certaines semblaient incompatibles avec les données récemment publiées.

En raison de la controverse, un groupe d'experts a été formé et a reçu le mandat d'étudier toutes les données disponibles concernant le lien possible entre la fumée du tabac et le cancer du sein et de répondre aux questions suivantes :

- Quelle conclusion peut-on tirer des connaissances actuelles sur la nature du lien entre la fumée du tabac (fumée secondaire et tabagisme actif) et le cancer du sein avant et après la ménopause?
- Est-il possible d'estimer le nombre de cas de cancer du sein et de décès causés par cette maladie qui sont attribuables au tabagisme actif et à la fumée secondaire?
- Quels autres travaux de recherche faut-il faire pour mieux comprendre le lien entre la fumée du tabac et le cancer du sein?
- Les membres du Groupe d'experts souhaitent-ils faire d'autres commentaires, eu égard à leurs conclusions sur la nature du lien entre la fumée du tabac et le cancer du sein?

## Toxicologie et mécanismes biologiques

Selon le Centre international de recherche sur le cancer, la fumée du tabac contient 20 agents cancérigènes de la glande mammaire connus ou présumés. Les membres du Groupe d'experts ont souscrits aux évaluations antérieures selon lesquelles il y a des mécanismes biologiques qui expliquent de quelle façon l'exposition aux agents cancérigènes présents dans la fumée du tabac peut causer le cancer du sein.

## Tabagisme actif et le cancer du sein

Dans le passé, les données épidémiologiques sur le cancer du sein et le tabagisme étaient contradictoires : certaines études montraient un risque accru, mais d'autres non. Des études récentes, en particulier un certain nombre d'études de cohorte, confirment la tendance des données disponibles, selon lesquelles le fait de commencer à fumer à un jeune âge augmente de 20 % le risque de cancer du sein. Ces études de cohorte renforcent en particulier les données qui donnent à penser qu'un nombre élevé de paquets-années et le fait de fumer sur une longue période sont des facteurs qui peuvent augmenter le risque de 10 à 30 %.

Toutefois, les données les plus probantes d'un risque associé au tabagisme actif ont découlé d'études portant sur le tabagisme et la génétique. Selon trois méta-analyses récentes et une analyse combinée, il y a des augmentations de 35 % à 50 % du risque de cancer du sein chez les personnes qui fument depuis longtemps associées à l'un des nombreux génotypes « acétylation lente » de la N-acétyltransférase 2 (NAT2). La NAT2 est un enzyme qui active et désactive les agents cancérigènes dans le corps. Près de la moitié des femmes nord-américaines possèdent un génotype « acétylation lente » de la NAT2, selon leur origine ethnique.

Des trois méta-analyses, la plus récente et la plus exhaustive (publiée en 2008) synthétisait trois études et était particulièrement convaincante : les femmes possédant un génotype « acétylation lente » de la NAT2 avaient un risque accru de cancer du sein d'environ 27 % par rapport aux femmes qui n'avaient jamais fumé (risque relatif de 1,27 [intervalle de confiance, ou IC, à 95 % = 1,16-1,39]), tandis qu'il n'y avait pas d'augmentation du risque chez les femmes ayant un génotype « acétylation rapide » de la NAT2. De plus, chez les femmes possédant un génotype « acétylation lente » de la NAT2, l'analyse combinée et la méta-analyse ont estimé à 44 % et à 49 % l'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes qui avaient déclaré avoir fumé 20 ans ou plus (nombre de paquets-années) par rapport aux femmes n'ayant jamais fumé activement (risques relatifs de 1,44 [IC à 95 % = 1,23-1,68] et de 1,49 (IC à 95 % = 1,08-2,04) respectivement). Les résultats étaient cohérents pour les cas de cancer du sein avant et après la ménopause et des liens dose-réaction ont été observés pour le nombre de paquets-années et la durée du tabagisme. De plus, le biais de rappel a été jugé peu probable, les auteurs n'ont constaté aucun biais de publication apparent et il y a des mécanismes biologiques qui confirment les tendances observées.

En outre, selon le rapport récent d'une étude cas-témoin de femmes de moins de 50 ans ayant des mutations des gènes BRCA1 ou BRCA2 dans les registres de cancer du sein familial des États-Unis, de l'Australasie et du Réseau ontarien de génétique du cancer, on a constaté que cinq années ou plus de tabagisme (nombre de paquets-années) multipliaient par deux le risque de cancer du sein. Il s'agissait d'une étude simple, mais elle était mieux conçue que plusieurs autres études du même type qui n'ont pas montré de risque accru et qui confirmaient la conclusion selon laquelle il y a des sous-groupes de femmes qui sont plus susceptibles à la fumée du tabac que d'autres.

## **Fumée secondaire et risque de cancer du sein**

L'Environmental Protection Agency de la Californie et le chef des services de santé des États-Unis ont publié (en 2005 et en 2006 respectivement) des méta-analyses selon lesquelles le risque de cancer du sein augmente de 60 à 70 % chez les femmes jeunes, principalement non ménopausées, qui n'avaient jamais fumé, mais qui avaient pendant longtemps été exposées régulièrement à de la fumée secondaire. D'après son évaluation de la majorité des données toxicologiques et épidémiologiques disponibles concernant la fumée secondaire et le tabagisme actif et sa compréhension des mécanismes biologiques, l'Environmental Protection Agency de la Californie est arrivée à la conclusion que le lien entre la fumée secondaire et le cancer du sein chez les femmes jeunes, principalement non ménopausées, correspondait à la causalité. Pour sa part, le chef des services de santé des États-Unis a conclu que les données étaient révélatrices, mais insuffisantes pour en déduire un lien causal, notamment en raison de l'absence d'un lien causal établi entre le tabagisme actif et le cancer du sein.

Selon une méta-analyse de cinq études où l'on mesurait bien l'exposition durant toute une vie au tabagisme actif et à la fumée secondaire, le risque de cancer du sein avant la ménopause était presque multiplié par deux dans les deux cas. La plupart des autres études, qui évaluaient seulement partiellement l'exposition tout au long de la vie à la fumée secondaire ou qui ne recueillaient aucune donnée à ce sujet (on comparait les fumeurs et les non-fumeurs sans tenir compte de l'exposition à la fumée secondaire), sous-estiment vraisemblablement le véritable risque que présentent le tabagisme actif et la fumée secondaire pour le cancer du sein.

## **Conclusions**

### ***Causalité***

#### **Tabagisme actif**

D'après la tendance générale des données tirées des études épidémiologiques et toxicologiques et ce que l'on sait des mécanismes biologiques, les liens entre le tabagisme actif et le cancer du sein avant et après la ménopause correspondent à la causalité.

#### **Fumée secondaire**

Le lien entre la fumée secondaire et le cancer du sein chez les femmes jeunes, principalement non ménopausées et n'ayant jamais fumé, correspond à la causalité. Toutefois, les données sont jugées insuffisantes pour se prononcer sur le lien entre la fumée secondaire et le cancer du sein après la ménopause.

### ***Risque attribuable***

À l'heure actuelle, il est trop tôt pour estimer l'ampleur des cas de cancer du sein et des décès attribuables au tabagisme actif et à la fumée secondaire, mais cet aspect pourrait faire l'objet d'autres recherches.

### ***Recommandations de recherche***

D'autres travaux de recherche aideraient à mieux comprendre et à mieux quantifier les risques de cancer du sein attribuables au tabagisme, par exemple : des études cas-témoin et des études de cohorte soigneusement conçues et comportant des mesures détaillées de l'exposition tout au long de la vie à la fumée du tabac ainsi que des mesures de l'exposition pendant des périodes ciblées où on soupçonne un risque accru, comme entre la puberté et le premier accouchement; des méta-analyses quantitatives portant sur le risque associé à l'âge où une personne commence à fumer, au tabagisme avant la grossesse, au tabagisme sur une longue période et à un nombre élevé de paquets-années; d'autres recherches pour mieux comprendre la dynamique entre le risque passif et le risque actif; d'autres études sur le risque associé à des génotypes ciblés, en particulier la NAT2, et à la mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2.

### ***Autres points à prendre en considération***

La fumée du tabac est l'un des rares risques modifiables associé au cancer du sein et à ses répercussions sur des nombreuses femmes. Les jeunes femmes en particulier devraient comprendre que les données disponibles semblent indiquer que le lien entre le cancer du sein et le tabagisme actif et la fumée secondaire correspond à la causalité. De nombreuses jeunes femmes sont exposées à la fumée secondaire. En outre, de nombreuses femmes commencent à fumer à un jeune âge, et l'âge moyen du premier accouchement est plus élevé que par le passé, ce qui peut allonger la période de vulnérabilité accrue. Les effets de ces conclusions sur la santé publique mettent en évidence la nécessité d'avoir des messages efficaces.