

Exposition à l'arsenic et prévalence du diabète de type 2 dans l'Enquête canadienne sur les mesures de santé

RAPPORT DE RECHERCHE

AUTEURS

Patrick Levallois, M.D., M. Sc., FRCPC

Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec et
Axe santé des populations et pratiques optimales en santé, Centre de recherche du CHU de Québec

Elhadji Anassour-Laouan Sidi, M. Sc.

Axe santé des populations et pratiques optimales en santé, Centre de recherche du CHU de Québec

Pierre Ayotte, Ph. D.

Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec et
Axe santé des populations et pratiques optimales en santé, Centre de recherche du CHU de Québec

MISE EN PAGE

Julie Douville, agente administrative

Véronique Paquet, agente administrative

Direction de la santé environnementale et de la toxicologie

Institut national de santé publique du Québec

REMERCIEMENTS

Nous remercions madame Johanne Lévesque, conseillère scientifique chez Statistique Canada, madame Céline Plante, agente de planification, de programmation et de recherche à l'Institut national de santé publique du Québec, ainsi que monsieur Mathieu Valcke, toxicologue à l'Institut national de santé publique du Québec, pour leurs commentaires à la suite d'une révision approfondie d'une version préliminaire de ce rapport. Nous tenons aussi à remercier pour leurs précieux conseils Rochelle Garner et Didier Garriguet, statisticiens à Statistique Canada.

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Dépôt légal – 1^{er} trimestre 2018

Bibliothèque et Archives nationales du Québec

Bibliothèque et Archives Canada

ISBN : 978-2-550-80397-3 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2018)

Avant-propos

Cette étude a été rendue possible grâce à un financement de Santé Canada. Une version préliminaire de ce rapport a été déposée à Santé Canada en mars 2015. Statistique Canada a autorisé cette recherche après examen du protocole de recherche (n° de contrat 12-SSH-LAVAL -3329).

Les analyses contenues dans ce rapport ont été réalisées au Centre interuniversitaire québécois de statistiques sociales (CIQSS), membre du Réseau canadien des Centres de données de recherche (RCCDR). Les activités du CIQSS sont rendues possibles grâce à l'appui financier du Conseil de recherches en sciences humaines (CRSH), des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), de la Fondation canadienne pour l'innovation (FCI), de Statistique Canada, du Fonds de recherche du Québec – Société et culture (FRQSC), du Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQS) ainsi que de l'ensemble des universités québécoises qui participent à leur financement.

Les idées exprimées dans ce texte sont celles des auteurs et non celles des partenaires financiers.

Table des matières

Liste des tableaux	IV
Faits saillants	1
Résumé	1
1 Introduction	3
2 Méthodologie	3
2.1 Méthode générale	3
2.2 Analyses de l'arsenic urinaire	4
2.3 Définition du diabète et du prédiabète	5
2.4 Autres variables étudiées	5
2.5 Analyse statistique	5
3 Résultats	7
3.1 Cycle 2 (2009-2011)	7
3.2 Cycles 1 et 2 (2007-2011)	13
4 Discussion	14
4.1 Exposition à l'arsenic	14
4.2 Risque de diabète	14
4.3 Limites de l'étude	15
4.4 Interprétation des résultats	15
5 Conclusion	16
6 Références	16
Annexe 1 Classement des médicaments autorapportés au questionnaire clinique	18
Annexe 2 Prévalence et caractéristiques des diabétiques, prédiabétiques et non diabétiques selon le cycle de l'ECMS	19

Liste des tableaux

Tableau 1	Caractéristiques des participants selon le statut de diabétique, prédiabétique ou non diabétique : pourcentages pondérés selon les différentes catégories de variables (ECMS, 2009-2011).....	7
Tableau 2	Moyennes géométriques (MG) avec intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) et percentiles des concentrations urinaires d'arsenic ($\mu\text{g As/L}$) chez 932 Canadiens âgés de 20 à 79 ans (ECMS, 2009-2011)	8
Tableau 3	Moyenne géométrique (MG) avec intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) des concentrations urinaires d'arsenic chez les adultes canadiens avec diabète, prédiabète ou non diabétique (ECMS, 2009-2011)	9
Tableau 4	Rapport de cotes (RC) du diabète obtenu par régression logistique binomiale selon les concentrations urinaires d'arsenic total en comparant les participants avec diabète de type 2 aux non diabétiques (ECMS, 2009-2011)	10
Tableau 5	Rapport de cotes (RC) du diabète obtenu par régression logistique binomiale selon les concentrations urinaires de DMA en comparant les participants avec diabète de type 2 aux non diabétiques (ECMS, 2009-2011).....	10
Tableau 6	Rapport de cotes (RC) du diabète obtenu par régression logistique binomiale selon les concentrations urinaires d'arsenic inorganique (AsIU) en comparant les participants avec diabète de type 2 aux non diabétiques (ECMS, 2009-2011).....	11
Tableau 7	Résultats de la régression logistique multinomiale présentant les rapports de cotes (RC) du diabète et prédiabète selon les concentrations urinaires d'arsenic total (AsU) (ECMS, 2009-2011).....	11
Tableau 8	Résultats de la régression logistique multinomiale présentant les rapports de cotes du diabète et prédiabète selon les concentrations urinaires de DMA (ECMS, 2009-2011)	12
Tableau 9	Résultats de la régression logistique multinomiale présentant les rapports de cotes du diabète et prédiabète selon les concentrations urinaires d'arsenic inorganique (AsIU) (ECMS, 2009-2011).....	12
Tableau 10	Résultats de la régression logistique multinomiale présentant les rapports de cotes du diabète et du prédiabète selon les concentrations urinaires d'arsenic total (AsU) chez 6 526 canadiens âgés de 20 à 79 ans (ECMS, 2007-2011).....	13

Faits saillants

- Le diabète de type 2 est une maladie fréquente dont les conséquences sont importantes, tant sur le plan individuel que populationnel.
- Un lien avec l'exposition à l'arsenic a déjà été observé dans d'autres études, mais les résultats disponibles sont encore limités; il est ainsi trop tôt pour affirmer qu'il s'agit bien d'un lien causal.
- L'analyse préalable des données du cycle 1 de l'Enquête canadienne sur les mesures de santé (ECMS), tenue en 2007-2009, a démontré une association entre l'exposition à l'arsenic et la prévalence du diabète de type 2 et du prédiabète. Cette évaluation utilisait la concentration de l'arsenic total urinaire comme mesure d'exposition à l'arsenic.
- Une nouvelle évaluation de cette possible association a été réalisée auprès d'un sous-échantillon de participants du cycle 2 de l'ECMS, tenue en 2009-2011. Les concentrations urinaires d'arsenic inorganique et ses métabolites ont été utilisées comme indicateur d'exposition à l'arsenic puisqu'elles représentent un meilleur indicateur de la toxicité de l'arsenic. De plus, l'association observée dans le cycle 1 avec l'arsenic total a été réévaluée pour les participants du cycle 2 et l'ensemble des participants des deux premiers cycles.
- L'association entre l'exposition à l'arsenic et le diabète de type 2 n'a pas été confirmée, autant en utilisant comme indicateur l'arsenic total que l'arsenic inorganique et ses métabolites. Toutefois, la petite taille de l'échantillon ayant eu des analyses d'arsenic inorganique limite la puissance statistique de l'étude de l'effet de cet indicateur. La différence de résultats entre les cycles 1 et 2 concernant l'association entre l'exposition à l'arsenic total et la prévalence du diabète reste inexplicée.

Résumé

Le diabète est une maladie dont la prévalence est importante au Canada : près de 2,5 millions de Canadiens en sont affectés et plus de 90 % d'entre eux souffrent de diabète de type 2. Le diabète est un facteur de risque majeur de maladies chroniques, principalement de type cardiovasculaire et rénal.

Les causes du diabète de type 2 sont diverses et les principaux facteurs de risque de cette maladie sont bien connus : obésité, sédentarité, mauvaise alimentation, tabagisme et vulnérabilité génétique. Cependant, plusieurs publications soulèvent le rôle possible de différents contaminants environnementaux, dont l'arsenic, dans l'incidence de diabète dans les populations occidentales. Au Canada, aucune étude n'avait jusqu'à récemment investigué cette association.

Notre équipe avait observé précédemment, chez les Canadiens âgés de 20 à 79 ans, participant au cycle 1 de l'Enquête canadienne sur les mesures de santé (ECMS), une association entre l'exposition à l'arsenic, en considérant la concentration de l'arsenic total urinaire comme mesure de l'exposition à l'arsenic.

Compte tenu des limites de l'arsenic total comme indicateur de l'exposition à l'arsenic inorganique (le plus toxique), il a été décidé d'étudier cette association dans cette nouvelle étude en considérant, comme indicateur d'exposition, les concentrations urinaires d'arsenic inorganique et de ses métabolites. L'arsenic inorganique et ses métabolites, qui sont de meilleurs indicateurs de la toxicité arsénienne, ont été mesurés chez un sous-échantillon des participants au cycle 2 de l'ECMS. L'association avec l'arsenic total a aussi été étudiée en considérant l'ensemble des participants au cycle 2.

Compte tenu de diverses exclusions, 932 personnes qui avaient eu des mesures urinaires d'arsenic inorganique (et de ses métabolites) dans le cycle 2, et 6 526 personnes qui avaient eu des mesures d'arsenic total urinaire dans les cycles 1 et 2 combinés, ont pu être étudiées. Les différents facteurs de risque du diabète ont été pris en compte dans l'analyse statistique, en particulier, l'âge, le sexe, la scolarité, le tabagisme et l'obésité. Les concentrations urinaires d'arsenic inorganique (arsénite et arséniate) ont été additionnées à celles des métabolites méthylés

organiques (MMA, DMA) pour former un indicateur d'exposition totale à l'arsenic inorganique, en complément de l'arsenic total urinaire.

Aucune association statistiquement significative n'a été observée entre l'exposition à l'arsenic inorganique et la prévalence du diabète de type 2 ou du prédiabète chez les participants du cycle 2 de l'ECMS. Par ailleurs, aucune relation n'a été observée lorsque l'arsenic total était considéré comme mesure d'exposition, autant dans le cycle 2 que lorsque les personnes participant aux cycles 1 et 2 étaient réunies.

L'association préalablement observée, chez les participants du cycle 1 de l'ECMS, entre l'exposition à l'arsenic total et le diabète de type 2 et le prédiabète n'a donc pas été confirmée dans cette nouvelle étude ayant analysé les résultats des participants au cycle 2 de cette enquête. De plus, aucune association n'a été observée avec le diabète lorsque l'arsenic inorganique et ses dérivés étaient considérés comme marqueur d'exposition totale à l'arsenic inorganique.

La petite taille de l'échantillon ayant eu des analyses d'arsenic inorganique limite la puissance statistique de l'étude de l'effet de cet indicateur. La différence de résultats entre les cycles 1 et 2 concernant l'association entre l'exposition à l'arsenic total et la prévalence du diabète reste inexpliquée. La prévalence du diabète de type 2 et surtout du prédiabète était plus importante chez les participants du cycle 2, comparativement aux participants du cycle 1. Cette augmentation n'explique cependant pas l'absence d'association avec l'arsenic total et l'arsenic inorganique qui a été observée dans le cycle 2.

Ainsi, malgré les preuves assez abondantes concernant la plausibilité biologique de la relation entre l'exposition à l'arsenic inorganique et la survenue du diabète, et la relation dose-réponse significative observée avec l'arsenic total urinaire lors de l'analyse du cycle 1, la présente étude n'a pas réussi à reproduire ce résultat.

Les principales limites de l'étude ont trait à la nature de l'ECMS : il s'agit d'une étude avec un devis transversal, ce qui empêche l'inférence causale, car l'exposition mesurée concerne uniquement les derniers jours d'exposition. Comme le diabète est une maladie chronique survenant progressivement, il est probable que l'exposition pertinente se soit déroulée plus tôt

avant l'apparition de la maladie et non récemment. L'exposition ayant pu causer le diabète est ainsi éloignée de la période symptomatique de la maladie, due à la durée de la période de latence. Compte tenu de la non accumulation de l'arsenic dans l'organisme humain et de son excrétion rapide dans l'urine, la mesure de l'arsenic urinaire ne permet que d'avoir des données quant à l'exposition très récente. Il s'agit d'une limite importante de cette étude.

De plus, on doit considérer que l'indicateur d'arsenic inorganique (AsI) utilisé dans l'étude était constitué principalement d'acide diméthylarsinique (DMA); or, le DMA peut aussi être à l'occasion d'origine marine, ce qui peut avoir entraîné des erreurs de classification de l'exposition. Par ailleurs, plusieurs informations obtenues par questionnaire, sur la consommation de produits de la mer, mais aussi sur la prise de médication ou autres cofacteurs, peuvent avoir été entachées d'erreurs et donc mener à des erreurs de classification, soit sur la maladie, soit sur les covariables.

Compte tenu du petit échantillon ayant eu les analyses d'arsenic inorganique, il est souhaitable de procéder à l'analyse des cycles 3 et 4 afin d'avoir une estimation plus précise du lien entre l'exposition à l'arsenic inorganique et le diabète au Canada. De plus, un suivi prospectif des personnes ayant participé aux différents cycles de l'ECMS serait une étape subséquente permettant de clarifier le rôle de l'exposition à l'arsenic dans l'apparition du diabète au Canada.

1 Introduction

Le diabète est une maladie dont la prévalence est importante au Canada. On estime que près de 2,5 millions de Canadiens sont affectés actuellement par le diabète et que 90 à 95 % d'entre eux souffrent de diabète de type 2 (1). Les conséquences de cette maladie, autant sur le plan individuel que populationnel, sont très importantes. En effet, le diabète est un facteur de risque majeur de maladies chroniques, principalement cardiovasculaires et rénales.

Les causes du diabète de type 2 sont diverses et les principaux facteurs de risque de cette maladie sont bien connus : obésité, sédentarité, mauvaise alimentation, tabagisme et vulnérabilité génétique (1-2). Cependant, plusieurs publications ont fait état du rôle possible de différents contaminants environnementaux dans l'augmentation de l'incidence du diabète de type 2 dans les populations occidentales (3-4).

Parmi ces contaminants, l'arsenic semble jouer un rôle de plus en plus reconnu. Plusieurs études épidémiologiques ont observé des associations entre l'exposition à l'arsenic inorganique et la prévalence ou l'incidence de diabète de type 2. D'autre part, certaines études expérimentales appuient la plausibilité biologique d'une telle association (5-6). Cependant, de nombreuses incertitudes persistent quant au rôle exact de l'arsenic dans l'apparition du diabète et à son impact réel chez les populations faiblement exposées (4). Au Canada, aucune étude n'avait jusqu'à récemment investigué cette association.

Dans un premier temps, notre équipe a analysé les données du cycle 1 de l'Enquête canadienne sur les mesures de santé (ECMS). Une association positive a été observée entre les concentrations urinaires d'arsenic total et la prévalence de diabète de type 2 chez les Canadiens âgés de 20 à 79 ans (7). Cependant, une des limites importantes de cette étude provenait du fait que seul l'arsenic urinaire total avait été mesuré comme indicateur d'exposition dans le cycle 1 de l'ECMS; ainsi, il n'a pas été possible d'étudier spécifiquement le lien avec l'exposition à l'arsenic inorganique. Ce dernier est considéré comme l'espèce d'arsenic la plus toxique (8).

L'objectif de la présente étude était donc d'évaluer chez les Canadiens âgés de 20 à 79 ans, et ayant participé au cycle 2 de l'ECMS, l'association entre l'exposition à l'arsenic inorganique et la prévalence du diabète de type 2. De plus, l'association entre l'arsenic total et le diabète a été réévaluée en étudiant l'ensemble des personnes ayant participé soit au cycle 1, soit au cycle 2 de l'ECMS, afin de vérifier la robustesse de l'association observée chez les seuls participants du cycle 1.

2 Méthodologie

2.1 Méthode générale

L'ECMS est une enquête réalisée auprès d'un échantillon représentatif de la population canadienne. La présente étude concerne les personnes âgées de 20 à 79 ans qui ont participé au cycle 2 de l'enquête, tenue entre août 2009 et novembre 2011. Pour le premier volet de cette nouvelle étude, nous avons considéré plus particulièrement les participants du cycle 2 qui faisaient partie d'un sous-ensemble de personnes (environ 50 %) dont l'analyse de l'arsenic urinaire incluait une spéciation permettant de discerner les différentes formes d'arsenic inorganique et organique. Au total, 1 010 sujets faisaient partie de cet échantillon. De ce groupe, nous avons exclu 78 personnes, ayant des caractéristiques particulières ou pour lesquelles des informations cruciales étaient manquantes :

- Personnes atteintes de diabète de type 1;
- Femmes enceintes;
- Personnes qui rapportaient souffrir de maladies du foie;
- Personnes qui n'avaient pas eu une analyse de toutes les formes d'arsenic urinaire d'intérêt;
- Personnes qui n'avaient pu avoir d'analyse de créatinine urinaire ou dont le résultat d'analyse était considéré comme non fiable (concentration non détectable); la créatinine étant nécessaire pour l'ajustement pour la dilution de l'urine;
- Personnes n'ayant pas eu de mesures biologiques ou d'information au questionnaire sur les antécédents de diagnostic de diabète ou de prédiabète;

- Sujets n'ayant pas de données pour l'indice de masse corporelle (IMC), l'hypertension ou le statut tabagique (facteurs d'ajustements nécessaires pour l'analyse statistique).

Ainsi, 932 personnes furent disponibles pour cette étude.

Les participants de l'ECMS ont eu à répondre à un questionnaire détaillé sur leurs habitudes de vie et leurs antécédents médicaux. Le questionnaire a été légèrement modifié pour le cycle 2, ce qui a nécessité certains ajustements lors de la combinaison des deux cycles (voir la section concernant l'ajustement statistique pour la consommation de produits marins). Par ailleurs, les participants des deux cycles ont eu un examen clinique et des analyses biologiques dans un centre d'examen mobile (CEM).

Lorsque nous avons considéré ensemble les participants aux cycles 1 et 2, pour l'analyse de l'association entre le diabète et l'arsenic total, 6 526 personnes âgées de 20 à 79 ans ont pu être considérées. Ces personnes ayant participé au cycle 1 avaient été échantillonnées de mars 2007 à février 2009. L'échantillon initial de Statistique Canada pour les cycles 1 et 2 dans le groupe d'âge ciblé était de 7 176, mais 557 participants ont dû être exclus de façon séquentielle à cause de nos critères d'exclusion : personnes avec diabète de type 1, femmes enceintes, personnes avec maladie du foie autodéclarée, personnes n'ayant pas eu une analyse d'arsenic total urinaire ou n'ayant pas répondu aux questions sur la consommation de fruits de mer, personnes n'ayant pas eu d'analyse de créatinine urinaire ou ayant des informations manquantes concernant les critères définissant le statut de diabétique ou de prédiabétique (résultats d'hémoglobine glyquée ou réponse aux questionnaires sur la prise de médication antidiabétique ou le diagnostic de diabète), personnes ayant des informations manquantes pour les variables d'ajustement (groupe ethnique, éducation, IMC, HTA, statut tabagique).

Le taux de participation à l'ECMS (incluant la réponse aux questionnaires et la visite au CEM avec échantillon biologique) a été estimé à 51,7 % au cycle 1 et à 55,5 % au cycle 2 (9).

2.2 Analyses de l'arsenic urinaire

Lors du cycle 2 de l'ECMS, des échantillons aléatoires d'urine ont été recueillis chez les participants lors du premier jet de la miction au CEM (à des heures variables dans la journée). Les échantillons ont été ensuite conservés à - 20 °C jusqu'à leur envoi hebdomadaire au laboratoire analytique. Les analyses d'arsenic urinaire ont été réalisées au Laboratoire de toxicologie de l'Institut national de santé publique à Québec (Centre de toxicologie du Québec). Ce laboratoire est certifié ISO 17025 et utilise de nombreux programmes (internes et externes) de contrôle de la qualité.

Pour l'analyse de l'arsenic total, les échantillons d'urine ont été dilués dans une solution aqueuse d'acide nitrique (0,5 %) puis analysés à l'aide d'un spectromètre de masse à plasma induit (ICP-MS) (Perkin Elmer Siex, Elan DRC II). Pour la mesure des différentes espèces d'arsenic, les échantillons d'urine ont été dilués dans une solution de carbonate d'ammonium et analysés à l'aide d'un chromatographe en phase liquide à ultraperformance (UPLC) de type *Waters Acquity* (logiciel *Galaxie*) équipé d'une colonne échangeuse d'anions, couplé à un ICP-MS Varian 820-MS (progiciel Varian ICP-MS Expert, vision 2.1). Les espèces d'arsenic suivantes ont été mesurées : l'arsénite (As^{3+}), l'arséniate (As^{5+}), l'acide monométhylarsinique (MMA), l'acide diméthylarsinique (DMA), ainsi que l'arsénocholine et l'arsénobétaïne combinées.

Les limites de détection pour chacune des espèces d'arsenic étaient les suivantes : 0,7 µg/L pour l'arsenic total, 0,8 µg As/L pour les espèces d'arsenic As^{3+} , As^{5+} , MMA et DMA, et 0,8 µg As/L pour l'arsénocholine et l'arsénobétaïne combinées. Par ailleurs, lorsque les deux cycles de l'ECMS ont été combinés, la limite de détection de 0,7 µg/L pour l'arsenic total a été appliquée pour l'ensemble des échantillons, même si la limite de détection était légèrement inférieure lors du cycle 1.

Les concentrations d'arsenic sont présentées par volume d'urine, mais aussi ajustées pour la concentration de créatinine qui était mesurée à l'aide de la méthode colorimétrique basée sur la réaction de Jaffe. Une solution alcaline de picrate de sodium réagit avec la créatinine pour former un complexe Janovski

rouge. L'absorbance est lue à 505 nm sur un autoanalyseur chimique Hitachi 917.

2.3 Définition du diabète et du prédiabète

Le diagnostic de diabète fut basé sur les résultats des analyses de sang réalisées chez les participants ainsi que sur les réponses au questionnaire concernant les antécédents de diabète ou la prise de médication antidiabétique. Au moins, un des critères suivants devait être présent pour qu'un individu soit classé comme diabétique :

- Glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dL) (ADA 2013, CDA 2013);
- Hémoglobine glyquée (HbA1c) $\geq 6,5$ % (ADA 2013, CDA 2013);
- Diagnostic de diabète fait par un médecin et rapporté au questionnaire clinique;
- Prise de médication antidiabétique rapportée au questionnaire clinique (voir annexe 1 pour détails).

Par ailleurs, la présence d'un des deux critères suivants était nécessaire pour définir un état de prédiabète (10-11) :

- Glycémie à jeun entre 5,6 à 6,9 mmol/L (entre 100 et 125 mg/dL);
- Hémoglobine glyquée entre 5,7 et 6,4 %.

De plus, pour être classés prédiabétiques, ces individus ne devaient pas avoir reçu de diagnostic de diabète par un médecin (information autorapportée au questionnaire) et ne devaient pas prendre de médicaments antidiabétiques (information également autorapportée au questionnaire).

Seule une minorité de participants ont eu une glycémie à jeun (ceux se présentant à jeun le matin). Les autres critères, en particulier l'analyse de l'hémoglobine glyquée, étaient normalement évalués chez tous les sujets.

Les analyses de glycémie et de l'hémoglobine glyquée furent réalisées à l'aide du système VITROS 5.1 FS Ortho Clinical diagnostics.

2.4 Autres variables étudiées

Les informations suivantes ont été prises au questionnaire auquel les participants ont répondu : âge, sexe, scolarité maximale (études secondaires ou moins, formation technique ou début d'université, obtention d'un diplôme universitaire), race (caucasien ou autre), statut de fumeur (actuel, ancien, jamais), consommation de fruits de mer. Par ailleurs, la taille et le poids des participants étaient mesurés lors de la visite au CEM, ce qui a permis la prise en compte de l'indice de masse corporelle (IMC) selon trois catégories en kg/m^2 (< 25 , $25-29 \geq 30$).

Pour ce qui est de la tension artérielle, un participant était qualifié comme souffrant d'hypertension artérielle (HTA) si un des critères suivants était présent :

- Tension artérielle systolique ≥ 140 mm Hg ou diastolique ≥ 90 mm Hg, lors de la visite au CEM;
- Prise d'antihypertenseurs (information autodéclarée);
- Diagnostic d'hypertension posé par un médecin (information autodéclarée).

2.5 Analyse statistique

Les paramètres d'exposition suivants ont été évalués : concentration d'arsenic urinaire total et concentration des différentes espèces d'arsenic. De plus, les concentrations d'arsenic inorganique (arsénite et arséniate) et de ses métabolites méthylés (MMA+DMA), dosés sous forme d'arsenic, ont été additionnées pour former un indicateur d'arsenic inorganique (AsI) urinaire.

Après une description des caractéristiques de l'échantillon selon le statut diabétique, les concentrations urinaires d'arsenic de l'ensemble de l'échantillon et selon le statut du participant en regard du diabète ou du prédiabète sont présentées. Pour contrôler l'impact des valeurs aberrantes sur les estimations de moyennes, la procédure de *winsorisation* a été appliquée aux valeurs extrêmement élevées des variables d'exposition (qui ont été ramenées au 99^e percentile des distributions). De plus, compte tenu des distributions asymétriques de ces variables, seules les moyennes géométriques *winsorisées* sont présentées.

Les analyses descriptives et de régression ont été réalisées en incorporant pour le cycle 2 les poids *bootstrap* spécifiques au sous-échantillon analysé. Toutes les analyses ont été faites avec le logiciel SAS version 9.4.

Les analyses descriptives sont présentées dans un premier temps et incluent, pour l'arsenic urinaire, la présentation de moyennes géométriques. Lorsque le pourcentage de valeurs sous la limite de détection était inférieur à 40 %, une valeur égale à la moitié de la limite de détection (LD) était attribuée aux mesures inférieures à la LD. Dans le cas particulier de la créatinine urinaire, les valeurs sous la LD étaient considérées comme manquantes.

Lorsque nécessaires, des intervalles de confiance ont été calculés par la procédure SAS *proc surveyfreq* pour les proportions et *proc surveymeans* pour les moyennes géométriques. L'erreur d'échantillonnage a été prise en compte à l'aide du coefficient de variation (CV) qui est obtenu en divisant l'écart-type par l'estimation du paramètre (x 100). Lorsque le CV se trouve entre 16,6 % et 33,3 %, une note est mentionnée (« données à utiliser avec prudence ») pour mettre en garde les lecteurs de la variabilité d'échantillonnage élevée pour l'estimation présentée. Si le CV est supérieur à 33,3 %, les estimations sont considérées comme non fiables et ne sont pas présentées. Dans le cas où les nombres d'observations sont mentionnés, seuls les effectifs supérieurs à 30 sont rapportés selon les règles de Statistique Canada.

L'analyse statistique de l'association entre l'exposition à l'arsenic et le statut diabétique ou prédiabétique (en comparaison au statut de non diabétique et non prédiabétique) a été effectuée par analyse de régression logistique multiple en incluant les variables d'ajustement suivantes : âge (en continu), sexe, ethnicité (caucasien, autre), IMC (< 29, 30 et plus), et HTA (modèle 2). Le modèle 3 comprenait en plus la consommation de fruits de mer comme indicateur de l'apport alimentaire marin. Enfin, un quatrième modèle a été testé en ajustant le modèle 3 avec la créatinine urinaire (modèle 4). Les principaux indicateurs d'exposition à l'arsenic (total, DMA et inorganique) ont été dichotomisés pour ces régressions selon les valeurs

médianes de leur distribution dans l'ensemble de l'échantillon.

Par ailleurs, une régression multinomiale¹ a été réalisée dans un second temps afin de considérer simultanément dans le modèle les statuts de diabétique et prédiabétique.

Puisque l'exposition à l'arsenic urinaire d'origine marine (arsénocholine et arsénobétaïne) n'était disponible que pour le cycle 2, et que la consommation de tous les poissons marins n'était pas disponible pour les deux cycles, seule la consommation de fruits de mer rapportée par questionnaire a été prise en compte dans les analyses comme variable d'ajustement. Cette variable a été présentée selon trois catégories de la fréquence de consommation annuelle : < 12, 12 à 51 et ≥ 52 .

Pour les analyses de régression logistique, les tests de Khi-2 de Wald sont considérés, de même pour les estimations des rapports de cote et leurs intervalles de confiance à 95 %. Des T-tests ont été utilisés pour la comparaison par paire des moyennes géométriques.

¹ Bien que le statut de diabétique soit à caractère ordinal, l'hypothèse de proportionnalité des cotes n'étant pas toujours vérifiée, une régression multinomiale a été préférée à la régression ordinale.

3 Résultats

3.1 Cycle 2 (2009-2011)

Pour l'analyse du cycle 2, parmi les 932 participants considérés dans l'analyse, 99 étaient atteints de diabète (prévalence pondérée = 9 %, IC 95 % : 6-12), et 404 répondaient au critère de prédiabète (prévalence pondérée = 38 %, IC 95 % : 28-40 %). Le tableau 1 présente les caractéristiques des participants étudiés dans le cycle 2 selon leur statut diabétique. On peut observer, comme on pouvait s'y attendre, que les personnes diabétiques sont plus âgées, plus souvent de sexe masculin, et sont un peu moins fréquemment caucasiennes que les non diabétiques. De plus, les participants diabétiques sont plus fréquemment fumeurs ou anciens fumeurs, et souffrent plus souvent d'hypertension (HTA) et d'obésité que les non diabétiques. Les caractéristiques des prédiabétiques sont le plus souvent intermédiaires (en particulier pour l'âge, le tabagisme, l'IMC et l'HTA). Cependant pour certaines variables, les caractéristiques de l'échantillon de prédiabétiques sont plus proches de celles des non diabétiques (sexe, origine ethnique).

Tableau 1 Caractéristiques des participants selon le statut de diabétique, prédiabétique ou non diabétique : pourcentages pondérés selon les différentes catégories de variables (ECMS, 2009-2011)

Caractéristiques		Diabétiques	Prédiabétiques	Non diabétiques
Âge	20-59	42 ^E [23 – 61]	71 [66 – 77]	89 [85 – 92]
	60-79	58 [39 – 77]	29 [23 – 61]	11 [8 – 15]
Sexe	Femme	30 [15 – 44] ^E	54 [48 – 59]	50 [45 – 55]
	Homme	70 [56 – 85]	46 [41 – 52]	50 [45 – 55]
Scolarité	≤ Secondaire	34 [16 – 52] ^E	32 [24 – 40]	23 [19 – 28]
	Technique/ début d'études universitaires	42 [24 – 59] ^E	49 [39 – 58]	46 [38 – 54]
	Diplôme universitaire	F	19 [10 – 28] ^E	31 [23 – 39]
Ethnicité	Caucasien	77 [56 – 97]	84 [72 – 97]	79 [67 – 92]
	Autre	F	F	21 [8,5 – 32,7] ^E
Fumeur	Actuel	29 [12 – 45] ^E	21 [14 – 27]	23 [14 – 32] ^E
	Ancien	40 [26 – 54]	28 [18 – 38]	19 [14 – 24]
	Jamais	31 [14 – 49] ^E	52 [43 – 60]	58 [50 – 66]
IMC	< 25 kg/m ²	F	30 [18 – 41] ^E	50 [41 – 58]
	25-30 kg/m ²	33 [13 – 52] ^E	40 [30 – 51]	31 [23 – 39]
	= > 30 kg/m ²	46 [29 – 63] ^E	30 [24 – 36]	19 [12 – 27] ^E
Hypertension	Oui	72 [54 – 90]	25 [19 – 32]	14 [8 – 19] ^E
	Non	28 [10 – 46] ^E	75 [68 – 81]	86 [81 – 92]

^E Données à utiliser avec prudence.

^F Données trop peu fiables pour être publiées.

Le tableau 2 présente les concentrations urinaires des différentes espèces d'arsenic pour l'ensemble de l'échantillon étudié au cycle 2. On note peu de valeurs détectées, particulièrement pour l'arsénite, l'arséniate et le MMA. Par contre, des moyennes géométriques ont pu être calculées pour l'arsenic total, le DMA, l'arsénocholone et l'arsénobétaine combinées. La somme de l'arsenic inorganique et de ses dérivés méthylés (AsI) a aussi été calculée. On note que, dans notre échantillon, l'arsenic inorganique est la principale forme d'arsenic retrouvée dans les urines. Cependant, une proportion importante de personnes a une concentration en arsénocholone et arsénobétaine élevée (75^e percentile : 9,2 µg As/L).

Tableau 2 Moyennes géométriques (MG) avec intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) et percentiles des concentrations urinaires d'arsenic (µg As/L) chez 932 Canadiens âgés de 20 à 79 ans (ECMS, 2009-2011)

Espèce d'arsenic urinaire	% > LD	MG	Percentiles				
		[IC95 %]	10 ^e	25 ^e	50 ^e	75 ^e	90 ^e
Arsenic total	> 96,8 ^F	8,6 [7,3 – 10,1]	1,5 ^E	4,0	7,5	18,0	48,1
Arsénite	29,8	—	< LD	< LD	< LD	^F	1,8 ^E
Arséniate	< 3,2 ^F	—	< LD	< LD	< LD	< LD	< LD
MMA	26,8	—	< LD	< LD	< LD	^F	1,2
DMA	95,2	3,5 [3,0 – 4,0]	1,0	1,9	3,5	6,3	11,5
Arsenic inorganique (AsI)	—	3,8 [3,2 – 4,5]	1,0	1,9	3,7	7,7	14,9
Arsénobétaine + Arsénocholone	67,1	2,4 [1,8 – 3,1]	< LD	< LD	1,7 ^E	9,2 ^E	29,7

^E Données à utiliser avec prudence.

^F Effectif en dessous de 30 (non détectés pour l'arsenic total et détectés pour l'arséniate).

Note sur les acronymes : LD = limite de détection, MG = geometric mean, MMA = acide monométhylarsonique, DMA = acide diméthylarsinique, AsI = arsenic inorganique (arsénite + arséniate + MMA + DMA).

Le tableau 3 présente les niveaux moyens des différentes espèces d'arsenic selon le statut diabétique. Les niveaux moyens d'arsenic total et d'arsenic inorganique et de DMA peuvent être présentés pour chacun des trois groupes. Les moyennes géométriques sont légèrement plus élevées chez les diabétiques par rapport aux personnes prédiabétiques et non diabétiques, mais cette différence est non significative sur le plan statistique. Cependant, bien que les tests ne soient pas statistiquement significatifs, les différences des moyennes ne sont pas négligeables. De plus, les intervalles de confiance chez les diabétiques sont très larges (dus probablement à la petite taille d'échantillon et l'erreur aléatoire), ce qui confirme un problème de précision.

Tableau 3 Moyenne géométrique (MG) avec intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) des concentrations urinaires d'arsenic chez les adultes canadiens avec diabète, prédiabète ou non diabétique (ECMS, 2009-2011)

Espèce d'arsenic urinaire	Diabétiques ^A	Prédiabétiques ^B	Non diabétiques ^C	P-values ^D
AsU MG, µg As/L	11,0 [4,2 – 28,0] ^E	7,5 [5,2 – 10,0]	9,0 [7,2 – 11,0]	0,52 ^{AC} 0,21 ^{AB} 0,18 ^{BC}
AsU MG, µg As/g creat	9,2 [4,1 – 20,0] ^E	8,1 [6,1 – 10,0] ^E	8,5 [7,0 – 10,0]	0,79 ^{AC} 0,65 ^{AB} 0,73 ^{BC}
DMA MG, µg As/L	4,3 [2,1 – 8,4] ^E	3,2 [2,4 – 4,1]	3,6 [2,9 – 4,4]	0,42 ^{AC} 0,15 ^{AB} 0,28 ^{BC}
DMA MG, µg As/g creat	3,6 [2,3 – 5,5] ^E	3,4 [2,7 – 4,2]	3,4 [2,8 – 4,1]	0,79 ^{AC} 0,76 ^{AB} 0,96 ^{BC}
AsIU MG, µg As/L	4,6 [2,2 – 9,5] ^E	3,4 [2,5 – 4,5] ^E	3,9 [3,1 – 5,0]	0,48 ^{AC} 0,16 ^{AB} 0,26 ^{BC}
AsIU MG, µg As/g creat	3,9 [2,4 – 6,2] ^E	3,7 [2,9 – 4,5] ^E	3,7 [3,0 – 4,6]	0,83 ^{AC} 0,74 ^{AB} 0,89 ^{BC}
Arsénocholine + Arsénobétaine MG, µg As/L	F	2,0 [1,2 – 3,2] ^E	2,5 [1,7 – 3,5]	0,24 ^{BC}
Arsénocholine + Arsénobétaine MG, µg As/g creat	F	2,2 [1,4 – 3,2] ^E	2,4 [1,7 – 3,3] ^E	0,66 ^{BC}

^A Groupe de participants diabétiques.

^B Groupe de participants prédiabétiques.

^C Groupe de participants non diabétiques.

^D Comparaison de moyennes par paire.

^E Données à utiliser avec prudence.

^F Données trop peu fiables pour être publiées.

Note sur les acronymes : AsU= arsenic total urinaire, MMA = monométhylarsenic acid, DMA = diméthylarsenic acid, AsI = arsenic inorganique (arsénite + arséniate + MMA + DMA).

Les tableaux 4 à 6 présentent les résultats des analyses de régression logistique, pour les participants du cycle 2 lorsque l'on compare les personnes diabétiques aux personnes non diabétiques (c'est-à-dire celles qui ne sont ni diabétiques, ni prédiabétiques) et en considérant les différents indicateurs d'arsenic urinaire. Il n'existe aucune relation entre la prévalence de diabète et la concentration en arsenic total urinaire (voir tableau 4). Aucun résultat significatif n'est non plus observé lorsque l'on considère le DMA ou l'arsenic inorganique urinaire avec ses dérivés méthylés (AsIU) comme indicateurs de l'exposition à l'arsenic inorganique (voir tableaux 5 et 6).

Tableau 4 Rapport de cotes (RC) du diabète obtenu par régression logistique binomiale selon les concentrations urinaires d'arsenic total en comparant les participants avec diabète de type 2 aux non diabétiques (ECMS, 2009-2011)

AsU ($\mu\text{g As/L}$) ^A	RC brut M1 [IC 95 %]	RC ajusté M2 ^C [IC 95 %]	RC ajusté M3 ^D [IC 95 %]	RC ajusté M4 ^E [IC 95 %]
< médiane	1,00 [-]	1,00 [-]	1,00 [-]	1,00 [-]
=> médiane	1,45 [0,55 – 3,81]	1,32 [0,48 – 3,64]	1,32 [0,46 – 3,79]	0,90 [0,24 – 3,42]
P-value	0,46	0,59	0,60	0,87

^A Arsenic urinaire non corrigé pour la créatinine urinaire, présenté en quartiles.

^B Glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/L ou HbA1c $\geq 6,5$ % ou médication antidiabétique utilisée ou diagnostic de diabète fait par un professionnel.

^C Ajusté pour l'âge, le sexe, l'ethnicité, le BMI et l'hypertension.

^D Ajusté comme modèle 2 mais avec en plus ajustement pour la consommation en fruits de mer.

^E Ajusté comme modèle 3 mais avec en plus ajustement pour créatinine urinaire.

^F Effectif en dessous de 30.

Tableau 5 Rapport de cotes (RC) du diabète obtenu par régression logistique binomiale selon les concentrations urinaires de DMA en comparant les participants avec diabète de type 2 aux non diabétiques (ECMS, 2009-2011)

DMA ($\mu\text{g As/L}$) ^A	RC brut M1 [IC 95 %]	RC ajusté M2 ^C [IC 95 %]	RC ajusté M3 ^D [IC 95 %]	RC ajusté M4 ^E [IC 95 %]
< médiane	1,00 [-]	1,00 [-]	1,00 [-]	1,00 [-]
=> médiane	0,96 [0,43 – 2,18]	1,12 [0,34 – 3,72]	1,07 [0,32 – 3,55]	0,63 [0,15 – 2,68]
P-value	0,93	0,85	0,91	0,53

^A Arsenic urinaire non corrigé pour la créatinine urinaire présenté en quartiles.

^B Glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/L ou HbA1c $\geq 6,5$ % ou médication antidiabétique utilisée ou diagnostic de diabète fait par un professionnel.

^C Ajusté pour l'âge, le sexe, l'ethnicité, le BMI et l'hypertension.

^D Ajusté comme modèle 2 mais avec en plus ajustement pour la consommation en fruits de mer.

^E Ajusté comme modèle 3 mais avec en plus ajustement pour créatinine urinaire.

^F Effectif en dessous de 30.

Tableau 6 Rapport de cotes (RC) du diabète obtenu par régression logistique binomiale selon les concentrations urinaires d'arsenic inorganique (AsIU) en comparant les participants avec diabète de type 2 aux non diabétiques (ECMS, 2009–2011)

AsIU ($\mu\text{g As/L}$) ^A	RC brut M1 [IC 95 %]	RC ajusté M2 ^C [IC 95 %]	RC ajusté M3 ^D [IC 95 %]	RC ajusté M4 ^E [IC 95 %]
< médiane	1,00 [–]	1,00 [–]	1,00 [–]	1,00 [–]
=> médiane	0,97 [0,44 – 2,14]	1,32 [0,44 – 4,00]	1,30 [0,43 – 3,88]	0,84 [0,22 – 3,18]
P-value	0,94	0,62	0,64	0,80

^A Arsenic urinaire non corrigé pour la créatinine urinaire présenté en quartiles.

^B Glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/L ou HbA1c $\geq 6,5$ % ou médication antidiabétique utilisée ou diagnostic de diabète fait par un professionnel.

^C Ajusté pour l'âge, le sexe, l'ethnicité, le BMI et l'hypertension.

^D Ajusté comme modèle 2 mais avec en plus ajustement pour la consommation en fruits de mer.

^E Ajusté comme modèle 3 mais avec en plus ajustement pour créatinine urinaire.

^F Effectif en dessous de 30.

Les tableaux 7, 8 et 9 présentent ensuite les résultats de la régression logistique multinomiale, appliqués aux participants du cycle 2. Lorsque l'arsenic total urinaire est considéré comme indicateur d'exposition (tableau 7), on constate une tendance à l'effet protecteur (RC < 1) chez les prédiabétiques par rapport aux non diabétiques. Par contre, chez les diabétiques, à l'exception du modèle 4 (ajusté pour la créatinine) les RC sont positifs, mais pas significativement différents de 1. Par ailleurs, aucune association significative n'est observée lorsque les autres indicateurs d'exposition, soit le DMA (voir tableau 8) ou l'AsIU (voir tableau 9), sont utilisés.

Tableau 7 Résultats de la régression logistique multinomiale présentant les rapports de cotes (RC) du diabète et prédiabète selon les concentrations urinaires d'arsenic total (AsU) (ECMS, 2009–2011)

Statut diabétique	AsU ($\mu\text{g As/L}$) ^A	RC brut M1 [IC 95 %]	RC ajusté M2 ^D [IC 95 %]	RC ajusté M3 ^E [IC 95 %]	RC ajusté M4 ^F [IC 95 %]
Non diabétiques	—	—	—	—	—
Prédiabétiques ^C	< médiane	1,00	1,00	1,00	1,00
	=> médiane	0,69 [0,49 – 0,97]	0,66 [0,46 – 0,95]	0,68 [0,47 – 1,00]	0,65 [0,43 – 0,98]
Diabétiques ^B	< médiane	1,00	1,00	1,00	1,00
	=> médiane	1,45 [0,55 – 3,81]	1,14 [0,37 – 3,57]	1,15 [0,36 – 3,66]	0,77 [0,23 – 2,55]
P-value	—	0,048	0,076	0,11	0,10

^A Arsenic urinaire non corrigé pour la créatinine urinaire présenté en quartiles.

^B Glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/L ou HbA1c $\geq 6,5$ % ou médication antidiabétique utilisée ou diagnostic de diabète fait par un professionnel.

^C Glycémie à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/L ou HbA1c de 5,7 à 6,4 %.

^D Ajusté pour l'âge, le sexe, l'ethnicité, le BMI et l'hypertension.

^E Ajusté comme modèle 2 mais avec en plus ajustement pour la consommation de fruits de mer.

^F Ajusté comme modèle 3 mais avec en plus ajustement pour créatinine urinaire.

^G Effectif en dessous de 30.

Tableau 8 Résultats de la régression logistique multinomiale présentant les rapports de côtes du diabète et prédiabète selon les concentrations urinaires de DMA (ECMS, 2009–2011)

Statut diabétique	DMA (µg As/L) ^A	RC brut M1 [IC 95 %]	RC ajusté M2 ^D [IC 95 %]	RC ajusté M3 ^E [IC 95 %]	RC ajusté M4 ^F [IC 95 %]
Non diabétiques	—	—	—	—	—
Prédiabétiques ^C	< médiane	1,00	1,00	1,00	1,00
	=> médiane	0,67 [0,42 – 1,07]	0,69 [0,43 – 1,10]	0,71 [0,44 – 1,14]	0,66 [0,38 – 1,14]
Diabétiques ^B	< médiane	1,00	1,00	1,00	1,00
	=> médiane	0,96 [0,43 – 2,19]	0,91 [0,31 – 2,66]	0,92 [0,31 – 2,77]	0,50 [0,17 – 1,45]
P-value	—	0,24	0,29	0,37	0,16

^A DMA urinaire non corrigé pour la créatinine urinaire présentée en quartiles.

^B Glycémie à jeun ≥ 7,0 mmol/L ou HbA1c ≥ 6,5 % ou médication antidiabétique utilisée ou diagnostic de diabète fait par un professionnel.

^C Glycémie à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/L ou HbA1 de 5,7 à 6,4 %.

^D Ajusté pour l'âge, le sexe, l'ethnicité, le BMI et l'hypertension.

^E Ajusté comme modèle 2 mais avec en plus ajustement pour consommation de fruits de mer.

^F Ajusté comme modèle 3 mais avec en plus ajustement pour créatinine urinaire.

^G Effectif en dessous de 30.

Tableau 9 Résultats de la régression logistique multinomiale présentant les rapports de côtes du diabète et prédiabète selon les concentrations urinaires d'arsenic inorganique (AsIU) (ECMS, 2009–2011)

Statut diabétique	AsIU (µg As/L) ^A	RC brut M1 [IC 95 %]	RC ajusté M2 ^D [IC 95 %]	RC ajusté M3 ^E [IC 95 %]	RC ajusté M4 ^F [IC 95 %]
Non diabétiques	—	—	—	—	—
Prédiabétiques ^C	< médiane	1,00	1,00	1,00	1,00
	=> médiane	0,74 [0,47 – 1,17]	0,78 [0,50 – 1,24]	0,81 [0,52 – 1,26]	0,80 [0,46 – 1,37]
Diabétiques ^B	< médiane	1,00	1,00	1,00	1,00
	=> médiane	0,97 [0,44 – 2,14]	0,99 [0,37 – 2,69]	1,00 [0,36 – 2,82]	0,58 [0,22 – 1,51]
P-value	—	0,43	0,57	0,64	0,10

^A Arsenic inorganique urinaire non corrigé pour la créatinine urinaire présenté en quartiles.

^B Glycémie à jeun ≥ 7,0 mmol/L ou HbA1c ≥ 6,5 % ou médication antidiabétique utilisée ou diagnostic de diabète fait par un professionnel.

^C Glycémie à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/L ou HbA1 de 5,7 à 6,4 %.

^D Ajusté pour l'âge, le sexe, l'ethnicité, le BMI et l'hypertension.

^E Ajusté comme modèle 2 mais avec en plus ajustement pour la consommation en fruits de mer.

^F Ajusté comme modèle 3 mais avec en plus ajustement pour créatinine urinaire.

^G Effectif en dessous de 30.

3.2 Cycles 1 et 2 (2007-2011)

Le tableau 10 présente finalement l'analyse par régression multinomiale en considérant les personnes ayant participé aux cycles 1 ou 2 et uniquement en considérant l'arsenic total comme mesure d'exposition, puisque les différentes espèces d'arsenic n'étaient pas disponibles pour le cycle 1. Contrairement à ce que nous avons observé lors de l'analyse du cycle 1, aucune relation statistiquement significative n'est présente.

Tableau 10 Résultats de la régression logistique multinomiale présentant les rapports de côtes du diabète et du prédiabète selon les concentrations urinaires d'arsenic total (AsU) chez 6 526 canadiens âgés de 20 à 79 ans (ECMS, 2007-2011)

Statut diabétique	AsU ($\mu\text{g As/L}$) ^A	RC brut M1 [IC 95 %]	RC ajusté M2 ^D [IC 95 %]	RC ajusté M3 ^E [IC 95 %]	RC ajusté M4 ^F [IC 95 %]
Non diabétiques	—	—	—	—	—
Prédiabétiques ^C	< médiane	1,00	1,00	1,00	1,00
	=> médiane	1,01 [0,81 – 1,25]	0,96 [0,76 – 1,23]	0,97 [0,76 – 1,25]	0,86 [0,62 – 1,19]
Diabétiques ^B	< médiane	1,00	1,00	1,00	1,00
	=> médiane	0,99 [0,73 – 1,33]	0,87 [0,59 – 1,30]	0,92 [0,62 – 1,36]	0,60 [0,32 – 1,10]
P-value	—	0,99	0,80	0,91	0,21

^A Arsenic total urinaire non corrigé pour la créatinine urinaire présentée en quartiles.

^B Glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/L ou HbA1c $\geq 6,5$ % ou médication antidiabétique utilisée ou diagnostic de diabète fait par un professionnel.

^C Glycémie à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/L ou HbA1c de 5,7 à 6,4 %.

^D Ajusté pour l'âge, le sexe, l'ethnicité, le BMI et l'hypertension.

^E Ajusté comme modèle 2 mais avec en plus ajustement pour la consommation en fruit de mer.

^F Ajusté comme modèle 3 mais avec en plus ajustement pour créatinine urinaire.

4 Discussion

4.1 Exposition à l'arsenic

La concentration moyenne d'arsenic total observée dans l'échantillon des participants au cycle 2 est inférieure de 25 % à celle observée au cycle 1, mais cette différence n'est pas significative. Ainsi, chez les non diabétiques, âgés de 20 à 79 ans, la moyenne géométrique d'arsenic total urinaire est de 8,6 µg/L (IC 95 % : 7,3-10,1) dans le cycle 2 (notre étude) alors qu'elle était de 11,5 µg/L (IC 95 % : 9,4-14,1) dans le cycle 1 (7). Cette tendance à la réduction de l'exposition est aussi observée dans l'échantillon général de l'ECMS (12). Cependant, les niveaux d'arsenic total observés dans notre échantillon sont tout à fait comparables à ceux observés pour l'ensemble des participants du cycle 2 de l'ECMS (12). Pour ce qui est des concentrations d'arsenic urinaire inorganique, les concentrations observées dans notre échantillon sont aussi très similaires à celles observées pour l'échantillon total du cycle 2 (12). Ces dernières constatations ne sont pas étonnantes puisque l'échantillon de notre étude est un sous-échantillon représentatif de l'échantillon initial de l'ECMS et que nous avons utilisé le système de poids préconisé par Statistique Canada permettant de calculer les estimations pour l'ensemble de la population canadienne. De plus, nous avons exclu très peu de participants (78 personnes) par rapport à l'échantillon initial dont les résultats ont été présentés précédemment par Santé Canada (12).

Fait intéressant, les niveaux d'arsenic observés au Canada pour 2009-2011 (cycle 2) sont tout à fait comparables à ceux observés aux États-Unis dans l'enquête NHANES pour 2009-2010, et ceci autant pour l'arsenic total, que le DMA (13).

Les résultats descriptifs de l'exposition à l'arsenic confirment que, dans la population générale canadienne, la principale exposition à l'arsenic ne semble pas reliée aux produits marins. Cependant, on doit considérer que notre indicateur d'arsenic inorganique (AsI), du fait de la présence de peu d'arsénite et d'arséniate chez nos participants, était constitué principalement de DMA; or, le DMA peut aussi être à l'occasion d'origine marine (5-13). Par ailleurs, les résultats de la concentration d'arsenic

urinaire chez les diabétiques et non diabétiques dans notre échantillon ne confirment pas que les personnes diabétiques ont une exposition supérieure à celle des non diabétiques. Ainsi, autant pour le DMA que pour l'AsIU, il n'y a pas de différence significative dans les concentrations moyennes d'arsenic urinaire des différents groupes.

Cependant, le petit nombre de participants, particulièrement dans le groupe de diabétiques ayant eu une analyse d'arsenic avec spéciation, fait que les intervalles de confiance autour de ces estimations sont très larges. Compte tenu de nos effectifs limités et de la grande variabilité des estimations, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

4.2 Risque de diabète

Les résultats de la régression logistique binaire (en comparant les participants diabétiques aux participants non diabétiques, c'est-à-dire ni diabétiques ni prédiabétiques) présentés aux tableaux 4 à 6 concernent les trois indicateurs d'exposition à l'arsenic pour lesquels des données sont disponibles pour une grande partie de l'échantillon étudié du cycle 2 (indicateurs ayant moins de 40 % de valeurs non détectées) : l'arsenic total urinaire, le DMA et l'arsenic inorganique (plus ses dérivés méthylés) urinaire. Aucune relation positive et statistiquement significative n'est observée (voir tableaux 4,5 et 6). Cependant, lorsque la régression multinomiale est utilisée, une association négative est observée pour les participants situés dans la catégorie d'exposition supérieure à la médiane pour l'arsenic total. Cependant, cette relation est uniquement statistiquement significative que pour les prédiabétiques (voir tableau 7). Aucune relation statistiquement significative n'est par ailleurs observée lorsque l'on considère simultanément les statuts de diabétique et de prédiabétique en lien avec le DMA ou l'arsenic inorganique et ses dérivés méthylés comme indicateurs d'exposition, même si la tendance à l'effet protecteur est présente autant pour les prédiabétiques que les diabétiques (régression multinomiale présentée aux tableaux 8 et 9).

Finalement, l'analyse concernant les deux cycles réunis est présentée au tableau 10. Aucune relation n'est observée entre l'arsenic urinaire total et le diabète et le prédiabète lors de l'analyse par régression multinomiale. Ces résultats ne confirment donc pas nos

précédents résultats limités aux participants du cycle 1 et en considérant uniquement l'arsenic urinaire total comme indicateur d'exposition (7). Ils vont aussi à l'encontre des résultats de la majorité des études publiées jusqu'à maintenant (4-5-6).

4.3 Limites de l'étude

Les principales limites de l'étude ont trait à la nature de l'ECMS. Un devis transversal limite les possibilités d'inférence causale, car l'exposition mesurée concerne les derniers jours d'exposition et elle est probablement un indicateur de validité très approximative de l'exposition survenue lors des années précédant les premiers symptômes de la maladie. Puisque le diabète est une maladie chronique survenant progressivement, il est probable que l'exposition pertinente (pendant la période d'induction de la maladie) soit éloignée de la période symptomatique de la maladie (due à la durée de la période de latence). Compte tenu de la non accumulation de l'arsenic dans l'organisme humain et de son excréation rapide dans l'urine (une demi-vie de 4 jours), la mesure de l'arsenic urinaire est une mesure de l'exposition très récente (14). Il s'agit d'une limite importante de cette étude. De plus, plusieurs informations obtenues par questionnaire (sur la consommation de produits de la mer, mais aussi sur la prise de médication ou autres cofacteurs) peuvent avoir été entachées d'erreurs et donc mener à des erreurs de classification, soit sur la maladie, soit sur covariables.

Par ailleurs, le taux de participation dans l'ECMS peut être considéré comme moyen, puisqu'il a été estimé être de 52 à 55 % selon le cycle considéré. Il est donc possible que l'échantillon étudié, soit non représentatif de la population canadienne, pour ce qui est de la relation étudiée. À cet égard, il faut mentionner la différence importante entre les échantillons de participants provenant du cycle 1 et ceux provenant du cycle 2. Le tableau 11 de l'annexe décrit la prévalence et les caractéristiques des diabétiques, prédiabétiques et non diabétiques (témoins) selon les cycles. Force est de constater que la prévalence de diabétiques augmente notablement du cycle 1 au cycle 2 (passant de 7 % à 8 %) et celle des prédiabétiques encore plus (passant de 28 % à 40 %). Cette différence peut être attribuable à l'augmentation générale de la prévalence du diabète au Canada (1) et aussi possiblement à la participation de provinces avec une plus grande prévalence de diabète dans le cycle 2 (Statistique

Canada-ECMS, communication personnelle). Par contre, les caractéristiques des participants selon leur statut diabétique ne semblent pas avoir changé (voir tableau 11 présenté à l'annexe 2).

La faible taille de l'échantillon de participants ayant eu une analyse des espèces d'arsenic urinaire limite la puissance statistique de l'étude, particulièrement pour ce qui est de l'analyse des relations avec les différentes espèces d'arsenic. Aussi, le fait que l'apport en produits marins ait été recueilli avec un questionnaire différent dans les deux cycles de l'étude, nous a obligés à limiter le contrôle de l'apport en produits marins selon les réponses au questionnaire (analyse des deux cycles réunis).

4.4 Interprétation des résultats

Pour ce qui est de la relation avec l'arsenic total, les résultats obtenus lors de l'analyse du cycle 2 ne confirment pas l'analyse obtenue pour les participants du cycle 1 (7). De plus, lorsque les deux cycles ont été combinés, aucune relation positive avec la concentration en arsenic total n'a été observée. Une relation négative a même été observée lorsque le modèle est ajusté avec la créatinine, mais ce type d'ajustement a été critiqué par certains auteurs (5).

Ainsi, malgré les preuves assez abondantes concernant la plausibilité biologique de la relation entre l'exposition à l'arsenic et la survenue du diabète (5), et la relation dose-réponse significative observée avec l'arsenic total urinaire lors de l'analyse du cycle 1 (7), la présente étude combinant les deux cycles de l'ECMS, n'a pas réussi à reproduire ce résultat. De plus, la prise en compte des différentes espèces d'arsenic dans le cycle 2 n'a pas permis de révéler de relations significatives dans ce sous-groupe. Nous ne pouvons conclure sur l'origine de ces différences par rapport à nos résultats concernant les participants du cycle 1. Tout au plus, peut-on mentionner que les niveaux d'arsenic ont baissé dans la population canadienne lors du cycle 2, ce qui pourrait expliquer éventuellement la réduction de la relation observée précédemment.

L'analyse d'un échantillon plus important de personnes ayant eu une analyse des différentes espèces d'arsenic urinaire serait l'étape suivante pour améliorer l'étude du lien spécifique avec l'arsenic inorganique tout en contrôlant pour un marqueur biologique de l'apport en

produits marins (arsénocholines + arsénobétaïnes). Un suivi prospectif des personnes ayant participé aux différents cycles de l'ECMS serait aussi une étape subséquente permettant de clarifier le rôle de l'exposition à l'arsenic dans l'apparition du diabète au Canada.

5 Conclusion

L'analyse de l'association entre l'exposition à l'arsenic inorganique et le diabète dans la population canadienne nous apparaît toujours très pertinente. Cependant, le fait que la spéciation de l'arsenic urinaire ait été réalisée uniquement chez un sous-échantillon des participants au cycle 2 de l'ECMS a limité la puissance de l'analyse statistique de l'étude que nous avons menée. De plus, le caractère transversal de l'ECMS et la mesure d'un indicateur de l'exposition récente restent des limites importantes de ce type d'étude.

Aucune relation positive n'a été observée entre l'exposition à l'arsenic et la prévalence de diabète lorsque l'arsenic total a été considéré comme variable d'exposition dans le sous-échantillon du cycle 2 ayant eu une analyse des espèces d'arsenic urinaire. Par ailleurs, l'analyse combinée des 2 cycles de l'ECMS n'a pas confirmé les associations observées avec l'arsenic total dans l'analyse du cycle 1.

En conclusion, cette étude a permis de faire le point sur la relation existante entre l'exposition à l'arsenic et la prévalence de diabète dans la population canadienne avec les limites des données disponibles. La relation observée chez les participants du cycle 1 n'a pas été confirmée lorsque l'on a considéré les participants du cycle 2 selon différents indicateurs d'exposition à l'arsenic. Une analyse subséquente combinant les cycles 2 aux cycles 3 et 4 permettrait d'optimiser la puissance d'une étude visant à mieux étudier l'effet spécifique de l'exposition à l'arsenic inorganique.

Références

1. Agence de la santé publique du Canada. Le diabète au Canada : perspectives de santé publique sur les faits et les chiffres. Ottawa, 2011, 120 p.
2. Ardisson Korat AV, Willet WC, Hu FB. Diet, lifestyle, and genetic factors for type 2 diabetes : a review from the Nurses' Health Study, Nurses' Health Study 2, and Health Professionals' Follow-up Study. *Curr Nutr Rep* 2014; 3 : 345-354.
3. Thayer KA, Hindel JJ, Bucher JR, Gallo MA. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a national toxicology program workshop review. *Environ Health Perspect* 2012; 120 : 779-789.
4. Kuo C-C, Moon K, Thayer KA, Navas-Acien A. Environmental chemicals and type 2 diabetes : an updated systematic review of the epidemiologic evidence. *Curr Diab Rep* 2013; 13 : 831-849.
5. Maul EA, Ahsan H, Edwards J et al. Evaluation of the association between arsenic and diabetes : a National Toxicology Program workshop review. *Environ Health Perspect* 2012; 120 : 1658-1670.
6. Wang W, Xie Z, Lin Y, Zhang D. Association of inorganic arsenic exposure with type 2 diabetes mellitus : a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 2014; 68 : 177-184.
7. Feseke S K, St-Laurent J, Anassour-Sidi E, Ayotte P, Bouchard M, Levallois P. Exposition à l'arsenic et diabète de type 2 : résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé de 2007 à 2009. *Promotion de la santé et prévention des maladies chroniques au Canada* 2015; 35 : 69-78.
8. Hughes MF, Beck BD, Chen Y, Lewis AS, Thomas DJ. Arsenic exposure and toxicology : a historical perspective. *Toxicol Sci* 2011; 2011 : 123 : 305-332.
9. Bushnik T, Levallois P, D'Amour M, Anderson TJ, McAlister FA. Association between blood lead and blood pressure : Results from the Canadian Health Measures Survey (2007 to 2011). *Health Reports* 2014; 25 (7) : 12-22.

10. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl 1) : S67-S74.
11. Association canadienne du diabète. Lignes directrices de pratique clinique 2013. *Can J Diabetes* 2013; 37 : S361-S598.
12. Santé Canada. Deuxième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada : résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de santé Cycle 2 (2009 à 2011). Avril 2013, p. 38-57.
13. Aylward LL, Ramasamy S, Hays SM, Schoeny R, Kirman CR. Evaluation of urinary speciated arsenic in NHANES : Issues in interpretation in the context of potential inorganic arsenic exposure. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2014; 69 : 49-54.
14. Hughes MF. Biomarkers of exposure : a case study with inorganic arsenic. *Environ Health Perspect* 2006; 114 : 1790-1796.

Annexe 1 Classement des médicaments autorapportés au questionnaire clinique

Médicaments antidiabétiques

Les médicaments suivants ont été classés comme pouvant être utilisés pour le traitement d'un diabète (code ATC : A10) :

- A10A : Insuline et analogues;
- A10B : Médicaments réduisant la glycémie autre que les insulines :
 - A10BA : Biguanides;
 - A10BB : Dérivés des sulfonamides et de l'urée;
 - A10BC : Sulfonamides (hétérocycliques);
 - A10BD : Association de médicaments oraux réduisant la glycémie;
 - A10BF : Inhibiteurs d'alpha-glycosidase;
 - A10BG : Thiazolidinediones;
 - A10BH : Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4);
 - A10BX : Autres médicaments réduisant la glycémie, autres que les insulines;
- A10X : Autres médicaments utilisés dans le cas de diabète :
 - A10XA : Inhibiteurs d'aldose réductase.

Référence

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index :
http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A10B&showdescription=no

Annexe 2 Prévalence et caractéristiques des diabétiques, prédiabétiques et non diabétiques selon le cycle de l'ECMS

	Cycle 1			Cycle 2			Cycle 1 et 2 combinés (n = 6 526)		
	Témoins	Prédiabétiques	Diabétiques	Témoins	Prédiabétiques	Diabétiques	Témoins	Prédiabétiques	Diabétiques
Prévalence % (IC 95 %)	65 (55 – 75)	28 (19 – 36)	7 ^E (4 – 10)	52 (42 – 61)	40 (32 – 48)	84 (6 – 11)	58 (51 – 65)	35 (29 – 40)	8 (6 – 9)
Âge									
20-39	50	20 ^E	— ^F	54	25	— ^F	52	23	4 ^E
40-59	37	50	47	35	46	45	36	47	46
60-79	13	30	50	11	29	50	12	30	50
Sexe									
Masculin	50	52	58	48	51	59	49	51	59
Féminin	50	48	42	52	49	41	51	49	41
Scolarité									
≤ Secondaire	26	36	46	22	33	35	24	35	39
Tech. / début univ.	45	41	37	46	49	42	46	46	40
Dipl. univ.	29 ^E	23 ^E	17 ^E	32	18 ^E	23 ^E	30	19	21
Ethnicité									
Caucasien	84	80	74	78	77	73	81	78	73
Autre	16 ^E	20 ^E	— ^F	22 ^E	23 ^E	27 ^E	19 ^E	22 ^E	27 ^E
Fumeur									
Actuel	22	22	16 ^E	20	21	19 ^E	21	21	18
Ancien	27	35	42	24	31	38	26	32	40
Jamais	50	43	42	56	48	43	53	47	42
IMC^A kg/m²									
< 25	46	30	13 ^E	49	33	15 ^E	47	32	14 ^E
25-29	37	39	34	32	38	27	35	38	30
≥ 30	17	31	53	19	29	58	18	30	56
HTA^B									
Oui	13	30	66	15	30	68	14	30	67
Non	87	70	34 ^E	85	70	32	86	70	33

^A IMC = indice de masse corporelle.

^B HTA = hypertension artérielle.

^E Données à utiliser avec prudence.

^F Données trop peu fiables pour être publiées.

www.inspq.qc.ca