

31

Facteurs de risque débattus

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers de la femme en France. L'incidence de ce cancer a augmenté régulièrement au cours des dernières décennies, mais le développement des pratiques de dépistage ne peut rendre compte à lui seul de cette augmentation. Globalement, les facteurs de risque connus, principalement liés à la vie hormonale et reproductive (âge précoce aux premières règles, parité, âge tardif à la première grossesse...) ne permettent d'expliquer qu'une minorité de cas (Madigan et coll., 1995 ; Rockhill et coll., 1998). Par ailleurs, la part attribuable aux facteurs génétiques n'est pas très élevée, les mutations sur les gènes *BRCA1/2* par exemple n'étant retrouvées que dans moins de 5 % des cas de cancer du sein. Les études de migrants ont également montré que l'incidence des cancers du sein s'aligne sur l'incidence du pays d'accueil en une ou deux générations (McPherson, 2000). Ces éléments suggèrent que d'autres facteurs, notamment d'origine environnementale ou liés au mode de vie, ont un rôle à jouer dans l'étiologie de ce cancer.

Bien que les facteurs de risque environnementaux du cancer du sein aient été peu explorés dans le cadre d'études épidémiologiques, de nombreux polluants pourraient contribuer au développement de tumeurs mammaires. Plus de 200 composés chimiques sont des cancérigènes mammaires reconnus chez l'animal (Rudel et coll., 2007). Des études de laboratoire ont également permis d'identifier près de 250 composés qui imitent ou qui interfèrent avec les œstrogènes naturels et qui peuvent stimuler la prolifération des cellules mammaires cancéreuses (Soto et coll., 1995). Ces substances, présentes en milieu professionnel ou dans l'environnement général, pourraient de la même façon affecter les tissus mammaires chez la femme. Plusieurs agents physiques comme les rayonnements électromagnétiques ou les perturbations du cycle nyctéméral liées au travail de nuit ont également été suspectés, sur la base de résultats épidémiologiques, de favoriser la survenue de cancers du sein.

Nous commentons ici les principales études épidémiologiques décrivant les liens entre cancer du sein et les facteurs de risque environnementaux suspectés. L'interprétation des résultats d'études épidémiologiques est parfois limitée

par l'absence de prise en compte des facteurs de confusion (parité, âge à la première grossesse) ou par une évaluation très grossière des expositions : c'est notamment le cas d'un grand nombre d'études portant sur les risques de cancer par profession, qui ne seront pas commentées ici de façon détaillée. Signalons aussi l'existence de quelques études portant sur les cancers du sein masculin. Elles permettent d'apporter un éclairage intéressant sur les facteurs de risque environnementaux ou professionnels, mais ont l'inconvénient de ne porter que sur un petit nombre de cas.

Composés organochlorés persistants

Les composés organochlorés incluent différents pesticides comme le DDT, ainsi que les Polychlorobiphényles (PCB) et les dioxines. Ces composés sont lipophiles et persistants dans l'environnement. Ils sont fréquemment détectés dans le sol, les aliments, le lait maternel. Le tissu adipeux constitue le lieu de stockage principal dans l'organisme, mais ils peuvent également être détectés dans le sérum. Ces substances chimiques sont suspectées d'être des facteurs de risque du cancer du sein du fait de leurs propriétés œstrogénomimétiques, mises en évidence à partir de tests de laboratoire (Soto et coll., 1995). Malgré leur très lente élimination (demi-vie de plusieurs années), leurs concentrations dans le sérum ou dans les tissus adipeux ont tendance à diminuer au cours du temps. Ces concentrations dépendent également du métabolisme propre à chaque individu et de différents paramètres qui influencent l'excrétion de ces composés comme l'allaitement ou les variations du poids corporel (Wolff et coll., 2005). Des dosages dans le sang ou dans les graisses ont été pratiqués dans de nombreuses études épidémiologiques destinées à mesurer le lien entre l'exposition à ces composés et le cancer du sein.

On distingue deux types principaux d'études épidémiologiques destinées à étudier le lien entre l'exposition à ces composés chimiques et le risque de cancer du sein : les études cas-témoins « nichées » au sein d'une cohorte prospective et les études cas-témoins de nature rétrospective.

Dans le premier type d'étude, les cas sont les femmes atteintes d'un cancer du sein diagnostiqué au fur et à mesure du suivi de la cohorte au cours du temps. Les témoins sont sélectionnés par tirage au sort parmi les femmes de la cohorte non atteintes d'un cancer au moment du diagnostic des cas. Des échantillons biologiques (sang ou biopsie de tissu adipeux) ont généralement été prélevés et congelés dès l'inclusion des sujets dans la cohorte et ont été conservés au cours du temps. Les niveaux de composés organochlorés mesurés à partir de ces échantillons biologiques sont donc ceux qui existaient plusieurs mois ou plusieurs années avant l'apparition du cancer,

c'est-à-dire à la phase d'initiation ou de promotion de la tumeur, correspondant à une période d'exposition supposée pertinente sur le plan étiologique.

Les études cas-témoins de nature rétrospective peuvent être réalisées en population générale ou en milieu hospitalier. Les témoins sont selon les cas des femmes non malades tirées au sort en population générale, ou des femmes atteintes d'une maladie bénigne du sein ou d'autres pathologies diagnostiquées dans les mêmes hôpitaux que les cas et disposant d'une biopsie de tissu mammaire. Dans toutes ces études, les organochlorés sont mesurés dans des tissus biologiques (sang ou graisses) prélevés au moment du diagnostic de cancer pour les cas et leurs témoins appariés. L'élimination extrêmement lente des résidus organochlorés de l'organisme permet toutefois de penser que les niveaux mesurés au moment du diagnostic constituent un marqueur valide d'exposition cumulée au cours des années passées. Ce point est cependant discutable.

Nous envisagerons successivement, en gardant ce découpage par type d'étude, les résultats concernant le risque de cancer du sein en rapport avec l'exposition au DDT/DDE, à d'autres pesticides organochlorés, aux PCB, et aux dioxines.

DDT / DDE

Au cours des quinze dernières années, de nombreuses études épidémiologiques se sont intéressées au risque de cancer du sein en rapport avec les expositions aux pesticides organochlorés. Le pesticide le plus largement étudié est le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), utilisé pour la première fois au cours de la 2^e guerre mondiale pour lutter contre les vecteurs du typhus et de la malaria. Cet insecticide a par la suite été largement utilisé en agriculture, puis son usage a été interdit aux États-Unis et dans de nombreux pays développés dont la France à partir du début des années 1970, du fait de son accumulation dans l'environnement et de son impact écologique. Le DDT est toujours utilisé dans plusieurs pays affectés par le paludisme, mais à des niveaux beaucoup plus faibles qu'auparavant, comme moyen de lutte contre les moustiques. Le principal produit de dégradation du DDT est le dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE) également persistant dans l'environnement. Celui-ci se concentre dans la chaîne alimentaire, et se retrouve dans les tissus adipeux chez les mammifères et les poissons. L'isomère p,p'-DDE représente le principal biomarqueur d'exposition utilisé dans les études épidémiologiques.

Plusieurs dizaines d'études ont ainsi examiné les associations entre les niveaux de DDT et de DDE mesurés dans le sérum ou les tissus adipeux et le cancer du sein. Les résultats concernant le p,p'-DDE des principales études réalisées sont résumés dans le tableau 31.I.

Tableau 31.1 : Description des études portant sur le risque de cancer du sein en fonction des taux de p,p'-DDE mesuré dans le sérum ou dans les graisses

| Référence Lieu | Années de prélèvement | Nombre de cas/témoins | Concentration moyenne ^a DDE (SD) | Cas | Témoins | Unité | OR [IC 95 %] ^b | p- tendance | Remarques |
|--|--------------------------|--------------------------|---|------------------------|----------------|--------------------|---------------------------|----------------|---|
| Cas-témoins dans cohorte, sérum | | | | | | | | | |
| Wolff et coll., 1993 New York | 1985-1991 | 58/171 | 7,7 (6,8) | 11,0 (9,1) | 7,7 (6,8) | ng/ml ^c | 3,68 [1,01-13,50] | 0,04 | |
| Krieger et coll., 1994 Californie | 1964-1971 | 150/150 | 43,1 (23,7) | 43,3 (25,9) | 43,1 (23,7) | ppb ^d | 1,33 [0,68-2,2] | 0,43 | |
| Toutes | | 50/50 | 35,0 (22,8) | 35,7 (23,0) | 35,0 (22,8) | ppb | 2,38 [0,54-10,64] | 0,24 | |
| Blanches | | 50/50 | 43,4 (21,2) | 49,2 (28,6) | 43,4 (21,2) | ppb | 3,85 [0,93-16,05] | 0,07 | |
| Noires | | 50/50 | 50,8 (24,7) | 45,1 (24,5) | 50,8 (24,7) | ppb | 0,71 [0,23-2,18] | 0,52 | |
| Asiatiques | | 236/236 | 6,97 (5,99) | 6,01 (4,56) | 6,97 (5,99) | ppb | 0,72 [0,37-1,40] | 0,47 | |
| Hunter et coll., 1997 Massachusetts | 1989-1990 | 240/477 | np ^e | np ^e | | | 0,88 [0,56-1,37] | 0,52 | |
| Hoyer et coll., 1998 Danemark | 1974 | 346/346 | 13,6 (10,6) | 11,5 (7,1) | 13,6 (10,6) | ng/ml | 0,50 [0,27-0,89] | 0,02 | Étude des interactions avec gènes du métabolisme |
| Heizisouer et coll., 1999 Maryland | 1989 | 346/346 | 9,7 (3,6) | 7,9 (6,4) | 9,7 (3,6) | ng/ml | 0,53 [0,24-1,17] | 0,08 | GSTM1, GSTT1, GSTP1, COMT, CYP17 |
| | 1974 | 1 699/929 | 1 920 (1 409) | 1 699 (929) | 1 920 (1 409) | ng/g ^f | 0,73 [0,40-1,32] | 0,13 | |
| | 1989 | 1 311 (1 037) | 1 586 (1557) | 1 311 (1 037) | 1 586 (1557) | ng/g | 0,58 [0,29-1,17] | 0,15 | |
| Dorgan et coll., 1999 Missouri | 1977-1987 | 105/208 | 16,3 (médiane) | np | 16,3 (médiane) | ng/ml | 0,8 [0,4-1,5] | 0,77 | |
| Hoyer et coll., 2000 Danemark | 1981-1983 | 155/274 | 1 168,9 cas et témoins | 1 168,9 cas et témoins | | ng/g | 1,4 [0,7-2,8] | | |
| Wolff et coll., 2000b New York University | 1987-1992 | 148/295 | 7,27 (2,39) | 6,95 (2,46) | 7,27 (2,39) | ng/ml | | | |
| ER négatif ^g | | 23/42 | 1 040 (2,14) | 1 300 (1,79) | 1 097 (2,29) | ng/g | 1,30 [0,51-3,35] | 0,99 | |
| ER positif ^h | | 44/83 | 1 040 (2,16) | 950 (2,41) | 1 040 (2,16) | ng/g | | | |

| | | | | | | | |
|--|-----------|---------|--|---------------|-------|---------------------------------|---|
| Ward et coll., 2000 | 1973-1983 | 150/150 | 1 260 | 1 230 | ng/g | 1,2 (NA) | |
| Norvege | | | | | | | |
| Laden et coll., 2001b | 1997 | 238/238 | 768 | 817 | ng/g | 0,82 [0,49-1,37] | 0,15 |
| États-Unis | | | | | | | |
| Cohn et coll., 2007 | 1959-1967 | 129/129 | DDE : 5100 cas et témoins DDT : 1400 cas et témoins | | ng/g | 0,9 [0,3-3,0] 5,4 [1,7-17,2] | 0,90 < 0,01 |
| États-Unis | | | | | | | fémmes ayant moins de 14 ans en 1945 |
| Cas-témoins dans cohorte, tissu adipeux | | | | | | | |
| Raaschou-Nielsen, 2005 | 1993-1997 | 409/409 | 639,0 | 686,3 | ng/g | 0,7 [0,5-1,2] | 0,29 |
| Danemark | | | | | | | Femmes ménopausées |
| Études cas-témoins, sérum | | | | | | | |
| Schechter et coll., 1997 | 1994 | 20/20 | 12,17 (2,41) | 16,67 (4,14) | ng/ml | 1,14 [0,23-5,68] | |
| Nord Vietnam | | | | | | | |
| Lopez-Carrillo et coll., 1997 | 1994-1996 | 141/141 | 562,5 (676,2) | 505,5 (567,2) | ng/g | 0,76 [0,41-1,42] | |
| Mexico | | | | | | | |
| Moysic et coll., 1998 | 1986-1991 | 154/192 | 11,47 (10,49) | 10,77 (10,64) | ng/g | 1,34 (0,71-2,55) | 0,25 |
| État de New York | | | | | | | |
| Jamais allaité | | 46/61 | 13,15 (11,65) | 10,82 (10,91) | ng/g | 1,83 [0,63-5,33] | 0,24 |
| Déjà allaité | | 85/106 | 10,36 (8,97) | 10,44 (10,43) | ng/g | 1,28 [0,54-3,05] | 0,44 |
| Olaya-Contreras et coll., 1998 | 1995-1996 | 153/153 | 3,30 (4,12) | 2,50 (3,60) | ng/ml | 1,95 [1,10-3,52] | 0,09 |
| Colombie | | | | | | | |
| Romieu et coll., 2000 | 1990-1995 | 120/126 | 3 840 (5 980) | 2 520 (1970) | ng/g | 3,81 [1,14-12,80] | 0,02 |
| Mexico | | | | | | | |
| Demers et coll., 2000 | 1994-1997 | 314/218 | 508,9 (491,1) | 462,7 (447,7) | ng/g | 1,36 [0,71-2,63] | |
| Québec | | 314/305 | | 480,4 (408,1) | ng/g | 1,00 [0,60-1,67] | |
| Mendonca et coll., 1999 | 1995-1996 | 151/306 | 3,1 | 4,8 | ng/ml | 0,83 [0,40-1,6] | 0,79 |
| Bésil | | | | | | | |
| Zheng et coll., 2000a | 1995-1997 | 475/502 | 460,1 ^b | 456,2 | Ppb | 0,96 [0,67-1,36] | 0,58 |
| Connecticut | | | | | | | |
| ER négatif | | 163/ | 435,1 | np | ppb | | |
| ER positif | | 140/ | 435,9 | np | ppb | | |

| | | | | | | | |
|---------------------------|--------------------|---------|-------------------|---------------|------|------------------|---|
| Güttes et coll., 1998 | 1993-1994 | 45/20 | 805 | 496 | ng/g | 0,02 | |
| Allemagne | | | | | | | |
| Liljgren et coll., 1998 | 1993-1995 | 35/43 | 767 | 1 026 | ng/g | 0,4 [0,1-1,2] | |
| Suède | | | | | | | |
| Zheng et coll., 1999 | 1994-1997 | 304/186 | 736,5 | 736,5 | ppb | 0,9 [0,5-1,5] | 0,46 |
| Connecticut | | | | | | | |
| van't Veer et coll., 1997 | 1996 | 347/374 | 1 350 (médiane) | 1,51 | ng/g | 0,48 [0,25-0,95] | |
| Europe | | | | | | | |
| Aronson et coll., 2000 | fin années 1990 | 217/213 | 693 | 596 | ng/g | 1,62 [0,84-3,11] | |
| Canada | | | | | | | |
| Bagga et coll., 2000 | 1995-1996 | 73/73 | 709 | 800 | ng/g | 1,13 [0,79-1,60] | |
| Californie | | | | | | | |
| Stellman et coll., 2000 | 1994-1996 | 232/323 | 419 | 374 | ng/g | 0,74 [0,44-1,25] | 0,30 |
| Long Island | | | | | | | |
| Woolcott et coll., 2001 | 1995-1997 | 217/213 | | | | | Risque élevé pour les tumeurs ER+ / voir Aronson et coll., 2000 |
| Canada | | | | | | | |
| Ibarluzea et coll., 2004 | 1996-1998 | 198/260 | 327 | 307 | ng/g | 1,22 [0,68-2,21] | 0,40 |
| Espagne | | | | | | | |
| McCreedy et coll., 2004 | 1995-1997 | 70/69 | 1 241,8 (1 544,9) | 616,1 (456,9) | ng/g | 2,48 [1,08-5,71] | |
| Canada | | | | | | | |
| Rubin et coll., 2006 | 1983-1987 | 63/63 | 9,46 | 7,86 | ppb | 1,43 [0,46-4,47] | |
| Alaska | | | | | | | |

^a moyenne arithmétique, à défaut moyenne géométrique ou médiane ; ^b OR : odds ratio de cancer du sein pour la classe d'exposition la plus élevée par rapport à la classe d'exposition la plus basse (IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %) ; ^c ng/ml : nanogramme (10⁻⁹ gramme) par millilitre ; ^d ppb : unité de concentration équivalent à une partie par milliard (*part per billion*) ; ^e np : non précisé ; ^f ng/g : nanogramme par gramme de lipide ; ^g ER négatif : récepteurs œstrogènes négatif (*estrogen receptor*) ; ^h ER positif : récepteurs œstrogènes positif (*estrogen receptor*) ; ⁱ valeurs ajustées sur les lipides sériques

Les premières études explorant le lien entre le DDE et le risque de cancer du sein portaient sur des séries hospitalières de patientes avec et sans cancer du sein chez lesquelles les mesures de DDE ont été pratiquées à partir des biopsies de tissu adipeux disponibles (Unger et coll., 1984 ; Falck et coll., 1992 ; Dewailly et coll., 1994a ; Djordjevic et coll., 1994). Les résultats sont contrastés (tableau 31.I) mais leur interprétation est difficile du fait du petit nombre de cas (< 25 cas), et l'absence de prise en compte des facteurs reproductifs et hormonaux pouvant jouer un rôle de confusion. Les études publiées par la suite sont des études cas-témoins au sein de cohortes (Wolff et coll., 1993 ; Krieger et coll. 1994 ; Hunter et coll., 1997 ; Hoyer et coll., 1998 et 2000 ; Helzlsouer et coll., 1999 ; Dorgan et coll., 1999 ; Ward et coll., 2000 ; Wolff et coll., 2000a ; Laden et coll., 2001a ; Raaschou-Nielsen et coll., 2005 ; Cohn et coll., 2007) ou des études cas-témoins basées sur des témoins atteints de pathologies mammaires bénignes, d'autres témoins hospitaliers non cancéreux, ou des témoins de population générale (Schechter et coll., 1997 ; Lopez-Carrillo et coll., 1997 ; vant'Veer et coll., 1997 ; Gutttes et coll., 1998 ; Liljegren et coll., 1998 ; Moysich et coll., 1998 ; Olaya-Contreras et coll., 1998 ; Mendonca et coll., 1999 ; Zheng et coll., 1999 ; Aronson et coll., 2000 ; Bagga et coll., 2000 ; Demers et coll., 2000 ; Romieu et coll., 2000 ; Stellman et coll., 2000 ; Zheng et coll., 2000a ; Millikan et coll., 2000 ; Wolff et coll., 2000a ; Woolcott et coll., 2001 ; Gammon et coll., 2002a ; Pavuk et coll., 2003 ; Charlier et coll., 2004b ; Ibarluzea et coll., 2004 ; McCready et coll., 2004 ; Gatto et coll., 2007).

Dans ces études, les mesures de DDT/DDE ont été effectuées dans le sérum (Wolff et coll., 1993 ; Krieger et coll. 1994 ; Hunter et coll., 1997 ; Lopez-Carrillo et coll., 1997 ; Schechter et coll., 1997 ; Hoyer et coll., 1998 ; Moysich et coll., 1998 ; Olaya-Contreras et coll., 1998 ; Dorgan et coll., 1999 ; Helzlsouer et coll., 1999 ; Mendonca et coll., 1999 ; Hoyer et coll., 2000 ; Millikan et coll., 2000 ; Romieu et coll., 2000 ; Ward et coll., 2000 ; Wolff et coll., 2000a et 2000b ; Zheng et coll., 2000 ; Demers et coll., 2000 ; Laden et coll., 2001 ; Gammon et coll., 2002 ; Pavuk et coll., 2003 ; Charlier et coll., 2004 ; Gatto et coll., 2007) ou dans les tissus adipeux (vant'Veer et coll., 1997 ; Gutttes et coll., 1998 ; Liljegren et coll., 1998 ; Zheng et coll., 1999 ; Aronson et coll., 2000 ; Bagga et coll., 2000 ; Stellman et coll., 2000 ; Woolcott et coll., 2001 ; Ibarluzea et coll., 2004 ; McCready et coll., 2004 ; Raaschou-Nielsen et coll., 2005). Ces études ont été réalisées, quoiqu'à des degrés divers, avec une méthodologie plus satisfaisante pour le choix des témoins et permettent de prendre en compte des facteurs de confusion potentiels liés au risque de cancer du sein (tableau 31.I).

Parmi les études cas-témoins développées au sein de cohortes, l'étude de Wolff et coll. (1993) rapportait un risque de développer un cancer du sein près de 4 fois supérieur chez les femmes dans le quintile d'exposition au DDE

le plus élevé par rapport au quintile d'exposition le plus faible (OR = 3,68 ; IC 95 % [1,01-13,50]). À l'inverse, les études de même type publiées ultérieurement ne mettaient en évidence aucune augmentation significative du risque de cancer du sein associée à ce biomarqueur d'exposition. L'étude de Krieger et coll. (1994), effectuée en Californie et l'étude de Cohn et coll. (2007) méritent une attention particulière puisqu'il s'agit des seules études où les prélèvements sanguins ont été effectués avant l'interdiction du DDT aux États-Unis, et où les niveaux mesurés sont donc vraisemblablement les plus proches de l'exposition réellement subie. Dans l'étude de Krieger et coll. (1994), aucune association nette entre le DDE et le cancer du sein n'a été observée. Il a également été rapporté des valeurs de DDE plus élevées chez les femmes noires que chez les femmes des autres groupes ethniques. Parmi les femmes noires, le *odds ratio* était sensiblement augmenté chez les femmes dans le tertile d'exposition le plus élevé par rapport aux femmes noires dans le tertile d'exposition le plus faible (OR = 3,85 ; IC 95 % [0,93-16,05]). Dans l'étude de Cohn et coll. (2007), des niveaux élevés de p,p'-DDT sont associés à un OR de cinq chez les femmes nées après 1931, ayant donc moins de 14 ans en 1945, année où le DDT a commencé à être largement utilisé aux États-Unis.

Comme les études de cohorte, les études cas-témoins en population n'ont généralement pas démontré l'existence d'une association significative entre le DDT ou DDE mesuré dans le sang ou dans les graisses et le cancer du sein. Deux études cas-témoins effectuées l'une en Colombie (Olaya-Contreras et coll., 1998) et l'autre au Mexique (Romieu et coll., 2000) constituent des exceptions et montrent des associations statistiquement significatives avec les taux de DDE sériques (tableau 31.1). Ce résultat est intéressant sachant que le DDT a encore été utilisé récemment dans ces pays pour la lutte antimoustique et pour l'agriculture. Il faut toutefois noter que d'autres études conduites dans des pays où le DDT est d'utilisation récente ne confirment pas l'association entre l'exposition à cet insecticide et le cancer du sein (Lopez-Carrillo et coll., 1997 ; Schechter et coll., 1997 ; Mendonca et coll., 1999). Les seules études réalisées dans des pays occidentaux qui montrent des associations positives avec le cancer du sein sont deux études de petite taille réalisées en Allemagne (Guttes et coll., 1998) et au Canada (McCready et coll., 2004) ayant utilisé des témoins atteints d'une maladie bénigne du sein, dont l'interprétation est difficile.

Au total, bien que les résultats des études épidémiologiques indiquent globalement que les DDT et DDE mesurés dans le sang ou dans les graisses ne sont pas liés au risque de cancer du sein, ces conclusions doivent être nuancées fortement selon la période où les prélèvements ont été pratiqués. En effet, plusieurs études indiquent un lien avec le cancer du sein lorsque les mesures de DDT correspondent à des périodes de forte exposition, notamment

lorsque ces expositions surviennent chez des femmes jeunes (Cohn et coll., 2007). Ces résultats récents sont de nature à remettre en cause la conclusion généralement admise que l'exposition aux pesticides organochlorés ne constituent pas un facteur de risque majeur de cancer du sein.

Plusieurs études ont examiné l'association entre le cancer du sein et l'exposition au DDT/DDE selon que la tumeur présentait ou non des récepteurs aux œstrogènes (*Estrogen Receptor positive* ER+ ou *Estrogen receptor negative* ER-), ou bien en stratifiant selon le groupe ethnique, le statut ménopausique, l'existence ou non de périodes d'allaitement, ou la présence de certains polymorphismes génétiques.

Récepteurs aux œstrogènes

Dans l'une des premières études réalisées (Dewailly et coll., 1994b), la concentration de DDE dans le tissu graisseux mammaire étaient plus élevée chez les patientes avec une tumeur présentant des récepteurs aux œstrogènes (ER+) que chez les patientes avec tumeur ne présentant pas ces récepteurs (ER-) ou que chez les témoins. Un OR élevé associé aux tumeurs ER+ seulement a également été observé dans une étude récente (Gatto et coll., 2007), mais cette augmentation n'était pas significative. Bien que ces observations concordent avec l'hypothèse d'un risque élevé de cancer du sein liée à l'exposition à un composé chimique ayant des effets œstrogéniques, elle n'a pas été confirmée dans les autres études (van't Veer et coll., 1997 ; Hunter et coll., 1997 ; Liljegren et coll., 1998 ; Helzlsouer et coll., 1999 ; Wolff et coll., 2000b ; Zheng et coll., 2000).

Sous groupes ethniques

Dans l'étude de Krieger et coll. (1994) conduite aux États-Unis, les concentrations de DDT/DDE mesurées chez les femmes noires américaines à partir de prélèvements sanguins pratiqués entre 1964 et 1971, sont plus élevées en moyenne que chez les femmes des autres groupes ethniques. De plus, les OR pour le cancer du sein étaient élevés et proche de la limite de significativité chez les seules femmes noires. Dans l'étude récente de Gatto et coll. (2007) qui comporte le plus grand nombre de femmes de ce groupe ethnique, cette association entre cancer et DDT/DDE n'est pas confirmée. Elle porte toutefois sur des prélèvements effectués entre 1995 et 1998, c'est-à-dire de nombreuses années après l'interdiction du DDT aux États-Unis. Des erreurs de classement non différentiel sur l'exposition (c'est-à-dire de même ampleur chez les cas et les témoins) ont pu entraîner une diminution de la mesure d'association avec le cancer du sein dans cette dernière étude.

Statut ménopausique

Plusieurs études ont calculé les OR associés au DDE dans le cancer du sein en stratifiant sur le statut avant ou après ménopause (Olaya-Contreras et

coll., 1998 ; Lopez-Carrillo et coll., 1997 ; Schechter et coll., 1997 ; Helzlouer et coll., 1999 ; Aronson et coll., 2000 ; Romieu et coll., 2000). Aucune tendance cohérente permettant d'associer les niveaux de DDE au risque de cancer du sein en fonction du statut ménopausique ne se dégage de façon claire de ces études.

IMC et charge œstrogénique

Les pesticides organochlorés et les PCBs étant stockés dans le tissu adipeux, Schildkraut et coll. (1999) ont proposé l'hypothèse selon laquelle l'IMC pourrait être un important modulateur du taux sérique de ces contaminants. Wolff et Anderson (1999) ont décrit un modèle pharmacodynamique dans lequel les femmes avec un IMC élevé auraient une charge corporelle en contaminants d'abord plus faible, puis après 15 ans, plus élevée que les femmes minces. Ibarluzea et coll. (2004) ont ajouté à la mesure des contaminants dans le tissu adipeux, celle de l'œstrogénicité liée aux contaminants. Celle-ci était associée au cancer du sein seulement chez les femmes minces. Cependant, dans cette étude, on n'a pas de notion de temporalité concernant l'exposition aux contaminants, les effectifs des sous-groupes sont faibles, et enfin, contrairement à l'ensemble des études, l'IMC n'apparaît pas comme un facteur de risque. Il est donc difficile d'apporter une conclusion sur l'effet modulateur du tissu adipeux et sur la charge œstrogénique qui peut lui être liée.

Allaitement

Le DDT et le DDE étant lipophiles et stockés dans les graisses mammaires, les femmes ayant allaité pourraient avoir une charge corporelle en organochlorés diminuée. Une étude cas-témoins a montré que le OR pour le cancer du sein associé au DDE était élevé chez les femmes n'ayant jamais allaité bien que cette augmentation ne soit pas significative, alors qu'aucune association n'était observée chez les femmes ayant déjà allaité (Moysich et coll., 1998). Cette observation n'a pas été confirmée par d'autres auteurs (Aronson et coll., 2000).

Polymorphismes génétiques

Un petit nombre d'études se sont attachées à décrire le rôle des polymorphismes génétiques dans le cancer du sein en relation avec l'exposition aux composés organochlorés. Les gènes examinés sont des gènes candidats impliqués dans le métabolisme de cancérogènes environnementaux et/ou dans le métabolisme des œstrogènes. Helzlouer et coll. (1999) n'ont pas mis en évidence de relation entre les concentrations de DDE et de PCB totaux et le cancer du sein après stratification sur les polymorphismes des gènes *GSTM1*, *GSTP1*, *GSTT1*, *COMT*, *CYP17*. Dans une étude cas-témoins portant sur 70 cas et 69 témoins hospitaliers, McCready et coll. (2004) ont examiné le

rôle de sept variants des gènes du cytochrome *P450 CYP1A1* (variants M1, M2, M4), *CYP1A2*, *CYP3A4* et sur des gènes *GSTM1* et *GSTT1*. Aucune interaction significative avec les concentrations de p,p'DDT et de p,p'DDE n'a été mise en évidence. Cette étude rapporte toutefois que le niveau élevé de DDT était associé à une augmentation significative de cancer du sein chez les femmes possédant l'allèle nul du gène *GSTM1* (OR = 3,70 ; IC 95 % [1,10-12,41]).

Autres pesticides

Plusieurs études ont examiné les liens entre le cancer du sein et des pesticides organochlorés autres que le DDT et le DDE mesurés dans le sérum ou dans les tissus adipeux. Les pesticides étudiés comprennent le bêta-HCH (hexachlorocyclohexane) (Demers et coll., 2000 ; Høyer et coll., 2000 ; Lopez-Carrillo et coll., 2002 ; Raaschou-Nielsen et coll., 2005), le HCB (hexachlorobenzène) (Lopez-Carrillo et coll., 2002 ; Charlier et coll., 2003 et 2004a ; Pavuk et coll., 2003 ; McCready et coll., 2004 ; Raaschou-Nielsen et coll., 2005), l'heptachlore-époxyde (Ward et coll., 2000 ; Cassidy et coll., 2005), l'aldrine (Ibarluzea et coll., 2004), la dieldrine (Høyer et coll., 2001 ; Gammon et coll., 2002c), l'oxychlordane (Zheng et coll., 2000c ; Raaschou-Nielsen et coll., 2005), le cis-nonachlore (Aronson et coll., 2000 ; Raaschou-Nielsen et coll., 2005), le trans-nonachlore (Demers et coll., 2000 ; Wolff et coll., 2000a ; Zheng et coll., 2000c). La plupart de ces composés n'ont été pris en compte que dans un petit nombre d'études, et les associations éventuellement observées doivent donc être répliquées.

Dans une étude cas-témoins au sein d'une cohorte de femmes danoises, les moyennes de deux mesures sériques de dieldrine mesurée en 1976 et en 1983 (Hoyer et coll., 2001). Les auteurs ont rapporté une augmentation du risque de cancer du sein assortie d'une relation dose-effet pour les tumeurs ER- (OR = 7,6 ; IC 95 % [1,3-4,6] pour le quartile d'exposition le plus élevé), mais non pour les tumeurs ER+. Une interaction non significative entre le niveau de dieldrine et un variant génétique du gène *p53* a également été observée (Høyer et coll., 2002). En revanche, une étude sur Long Island, dans l'état de New York, ne mettait en évidence aucune augmentation de risque liée aux mesures de dieldrine (Gammon et coll., 2002c). Charlier et coll. ont rapporté des augmentations du risque d'un facteur 4 à 9 chez les femmes les plus exposées à l'hexachlorobenzène (Charlier et coll., 2003 et 2004a), mais Raaschou-Nielsen et coll. (2005) ont noté des risques relatifs inférieurs à 1. Globalement, peu d'études en rapport avec le risque de cancer du sein ont porté sur chacun des pesticides organochlorés autres que le DDT, et les résultats ne sont pas cohérents.

Polychlorobiphényles (PCB)

Les PCB (Polychlorobiphényles) constituent une famille de molécules chimiques de synthèse, proche de la famille des dioxines. Ces molécules ont été massivement utilisées depuis les années 1930 jusque dans les années 1970 comme lubrifiant, et pour la fabrication des transformateurs électriques et condensateurs en raison de leur ininflammabilité et de leurs caractéristiques diélectriques. Ils ont été utilisés dans les moteurs de pompes ou comme additifs d'huiles ou de produits de soudures, dans certains adhésifs, peintures et dans des papiers autocopiants. Les PCB sont des molécules très peu biodégradables et très solubles dans les huiles et dans les graisses végétales ou animales. Des niveaux élevés sont observés dans le lait maternel. Leur rejet dans l'environnement a entraîné des phénomènes de bioaccumulation, notamment dans les rivières contaminées par les rejets industriels. La consommation de poissons représente ainsi une source importante d'exposition chez l'être humain.

Une trentaine de publications ont exploré l'association entre les niveaux de PCB mesurés dans le sang ou dans les graisses et la survenue d'un premier diagnostic de cancer du sein (tableau 31.II).

Études cas-témoins dans des cohortes prospectives

La première étude de ce type portait sur 58 femmes ayant un cancer du sein diagnostiqué dans les 6 mois suivant l'entrée dans la cohorte et sur 171 femmes témoins (Wolff et coll., 1993). Les risques relatifs étaient augmentés dans les différents quintiles d'exposition aux PCB totaux mesurés dans le sérum, par rapport au quintile d'exposition le plus faible, sans qu'une relation dose-risque soit apparente. Les études de même type réalisées par la suite aux États-Unis (Krieger et coll., 1994 ; Dorgan et coll., 1999 ; Helzlsouer et coll., 1999 ; Laden et coll., 2001), au Danemark (Hoyer et coll., 1998 et 2000) ou en Norvège (Ward et coll., 2000) , n'ont pas mis en évidence d'association entre les niveau de PCB dans le sérum et le risque de cancer du sein. Une étude de cohorte danoise (Raaschou-Nielsen et coll., 2005) où les PCB ont été mesurés dans les graisses de 409 femmes ayant un cancer du sein et de 409 témoins appariés n'a pas non plus mis en évidence de lien entre le cancer du sein et les niveaux de PCB.

Études cas-témoins

Globalement, comme on peut le voir dans le tableau 31.II, les résultats des études cas-témoins montrent des associations faibles ou inexistantes avec les PCB dosés dans le sang (Moysich et coll., 1998 ; Zheng et coll., 2000 ; Wolff et coll., 2000b ; Millikan et coll., 2000 ; Demers et coll., 2002 ; Gammon et coll., 2002 ; Lopez-Carrillo et coll., 2002 ; Pavuk et coll., 2003 ; Charlier et coll., 2004 ; Rubin et coll., 2006) ou dans les graisses (Aronson et coll., 2000 ;

Tableau 31.II : Études portant sur le risque de cancer du sein en fonction des taux de PCB totaux mesurés dans le sérum ou dans les graisses

| Référence Lieu | Cas | Témoins | n cong ^a | PCB moyen (SD) | | Unité | OR [IC 95 %] ^b |
|--|-----|---------|---------------------|------------------------|------------------------|--------------------|--------------------------------|
| | | | | Cas | Témoins | | |
| Études prospectives (cas-témoins dans cohorte), sérum | | | | | | | |
| Wolff et coll., 1993 New York, États-Unis | 58 | 171 | np | 8,0 (4,1) | 6,7 (2,9) | ng/ml ^c | 4,4 |
| Krieger et coll., 1994 San Francisco | 150 | 150 | np | 4,4 (1,8) | 4,8 (2,5) | ppb ^d | 0,9 [0,5-1,8] |
| Dorgan et coll., 1999 Missouri, États-Unis | 105 | 208 | 27 | np ^e | 370 (méd) | ng/g ^f | 0,7 [0,3-1,5] |
| Heizisouer et coll., 1999 Maryland, États-Unis | 235 | 235 | 26 | 735 (645) | 664 (323) | ng/g | 1,1 [0,6-2,2] |
| Hoyer et coll., 1998 et 2000 Danemark | 240 | 477 | 28 | 1 100 (médiane) | | ng/g | 1,1 [0,7-1,8] |
| Ward et coll., 2000 Norvège | 150 | 150 | 37 | 776 | 807 | ng/g | 0,5 |
| Wolff et coll., 2000a New York, États-Unis | 148 | 295 | np | 683 (1,64) | 663 (1,62) | ng/g | 2,0 [0,8-5,4] |
| Laden et coll., 2001b États-Unis | 370 | 370 | 21 | 544 | 543 | ng/g | 0,8 [0,5-1,5] |
| Études prospectives (cas-témoins dans cohorte), tissu adipeux | | | | | | | |
| Raaschou-Nielsen et coll., 2005 Danemark | 409 | 409 | 18 | | | ng/g | 1,1 [0,7-1,7] |
| Études cas-témoins, sérum | | | | | | | |
| Moyisch et coll., 1998 New York, États-Unis | 154 | 192 | 73 | 4,3 (2,4) | 4,1 (2,2) | ng/g | 1,1 [0,6-2,2] |
| Millikan et coll., 2000 Caroline Nord, États-Unis | 748 | 659 | 35 | 560 (400) 380 (200) | 510 (400) 380 (200) | | 1,7 [1,0-3,0] 1,0 [0,7-1,6] |
| Noirs | | | | | | | |
| Blancs | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|--|-----|-----|----|-----------------------|-------------|------|--|
| Wolff et coll., 2000a | 175 | 355 | 19 | 600 (1 880) | 620 (1 860) | ng/g | 0,9 [0,9-1,9] |
| New York, États-Unis | | | | | | | |
| Zheng et coll., 2000a | 475 | 502 | 9 | 733 | 747 | ng/g | 1,0 [0,7-1,3] |
| Connecticut, États-Unis | | | | | | | |
| Demers et coll., 2002 | 314 | 523 | 14 | 54,1 (1,7) | 51,0 (1,5) | ng/g | 1,2 [0,8-1,9] |
| Québec, Canada | | | | | | | |
| Gammon et coll., 2002a | 646 | 429 | 24 | 387 (2) | 392 (2) | ng/g | 0,8 [0,5-1,3] |
| Long Island, États-Unis | | | | | | | |
| Lopez-Carillo et coll., 2002 | 95 | 95 | | | | | 1,31 [0,33-5,21] |
| Mexique | | | | | | | |
| Pavuk et coll., 2003 | 24 | 88 | 15 | 2 586 | 2 682 | ng/g | 0,42 [0,10-1,82] |
| Slovaquie | | | | | | | |
| Charlier et coll., 2004b | 60 | 60 | | 7,08 | 5,10 | ppb | |
| Belgique | | | | | | | |
| Rubin et coll., 2006 | 63 | 63 | | 4,55 | 6,10 | ppb | 0,42 [0,07-2,38] |
| Alaska | | | | | | | |
| Études cas-témoins, tissu adipeux | | | | | | | |
| Aronson et coll., 2000 | 217 | 213 | 14 | 940 | 870 | ppb | 1,2 [0,6-2,3] |
| Canada | | | | | | | |
| Stellman et coll., 2000 | 232 | 223 | 14 | 295 | 257 | ppb | 1,0 [0,6-1,7] |
| Long Island, États-Unis | | | | | | | |
| Zheng et coll., 2000b | 304 | 186 | 9 | 479 | 494 | ppb | 0,7 [0,4-1,1] |
| Connecticut, États-Unis | | | | | | | |
| Woolcott et coll., 2001 | 217 | 213 | 14 | 102 (ER-) 92 (ER+) | 87 | ng/g | 1,7 [0,8-3,9] (ER+) 1,3 [0,7-2,3] (ER-) |
| Ontario, Canada | | | | | | | 9,6 [3,8-24,4] (PCB28) |
| Lucena et coll., 2001 | 69 | 65 | | | | | |
| Espagne | | | | | | | |
| McCready et coll., 2004 | 70 | 69 | 14 | 107 (67) | 92 (58) | Ng/g | 1,09 [0,50-2,38] |
| Toronto, Canada | | | | | | | |
| Rusiecki et coll., 2004 | 244 | 186 | 9 | | | | 0,6 [0,3-1,3] (ER+PR+) |
| New Haven, États-Unis | | | | | | | |

^a Nombre de congénères de PCB mesurés ; ^b OR : odds ratio de cancer du sein pour la classe d'exposition la plus élevée par rapport à la classe d'exposition la plus basse (IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %) ; ^c ng/ml : nanogramme (10⁻⁹ gramme) par millilitre ; ^d ppb : unité de concentration équivalent à une partie par milliard (*part per billion*) ; ^e np : non précisée ; ^f ng/g : nanogramme par gramme de lipide

Stellman et coll., 2000 ; Zheng et coll., 2000 ; Woolcott et coll., 2001 ; Rusiecki et coll., 2004 ; Moysich et coll., 2004).

Plusieurs études ont également examiné l'association entre les PCB et le risque de récurrence, la survie après le diagnostic ou l'agressivité de la tumeur. Ces études ne sont pas décrites ici.

Analyses par type de PCB

Aucune association n'a été observée dans les études utilisant les groupes de PCB suggérés par Wolff et coll. (2000b), en se basant sur le rôle des congénères dans l'induction enzymatique et sur certains aspects toxicologiques. Les résultats concernant les congénères des PCB étudiés individuellement (99, 105, 118, 138, 153, 156, 180, 183, 187) ne sont pas cohérents, et leur interprétation est compliquée par le fait que les niveaux biologiques des congénères sont fortement corrélés. Plusieurs auteurs ont également analysé les associations entre cancer du sein et exposition aux PCB en fonction du statut ménopausique, des récepteurs aux œstrogènes, de la parité, ou de l'allaitement, mais les résultats ne sont pas non plus concordants (Demers et coll., 2002).

Polymorphismes génétiques CYP1A1

Des études récentes se sont intéressées à l'effet modificateur d'un polymorphisme génétique du gène *CYP1A1* sur le lien entre PCB et cancer du sein. L'expression de *CYP1A1* est induite par les PCB et ce gène intervient dans le métabolisme des hormones stéroïdes et des hydrocarbures aromatiques polycycliques chez l'être humain. Quatre études ont ainsi rapporté une association entre le cancer du sein et les PCB, chez les femmes possédant le variant m2 sur le gène *CYP1A1* (substitution de l'isoleucine par la valine). À l'inverse, aucune association avec les PCB n'était observée chez les femmes ne possédant pas ce polymorphisme (Moysich et coll., 1999 ; Laden et coll., 2002 ; Zhang et coll., 2004 ; Li et coll., 2005). Li et coll. (2005) n'observent toutefois un tel résultat que dans le groupe des femmes non ménopausées. Ces études sont résumées dans le tableau 31.III. Ces résultats intéressants doivent être confirmés par des études réalisées avec des effectifs plus importants.

Autres polymorphismes génétiques

Dans l'étude danoise de Hoyer et coll. (2002), chez les femmes possédant un polymorphisme du gène suppresseur de tumeur p53, le quartile d'exposition le plus élevé d'exposition aux PCB était associé à une augmentation du risque de cancer du sein (OR = 3,0 ; IC 95 % [0,66-13,62]). Helzlsouer et coll. (1999) n'ont pas mis en évidence de relation entre les polymorphismes des gènes *GSTM1*, *GSTP1*, *GSTT1*, *COMT*, *CYP17* et l'exposition aux

PCB. De nouvelles investigations sont nécessaires pour étudier les interactions gène-environnement en rapport avec l'exposition aux PCB. Dans une petite étude (McCready et coll., 2004) conduite au Canada citée plus haut, l'OR est augmenté mais non significativement pour deux congénères des PCB, le PCB99 (OR = 2,57 ; IC 95 % [0,78-8,43]) et le PCB 118 (OR = 2,41 ; IC 95 % [0,73-8,00]).

Les résultats rapportés ici sont plutôt cohérents et suggèrent fortement l'interaction de l'exposition aux PCBs et du polymorphisme m2 du *CYP1A1*. Les résultats sont tout à fait insuffisants pour la GST.

Tableau 31.III : Interaction PCB et polymorphisme m2 du gène *CYP1A1* dans le cancer du sein

| Référence Pays Type d'étude | Cas/témoins | Exposition | <i>CYP1A1</i> ile:ile (type sauvage) | | <i>CYP1A1</i> val:ile ou val:val (variant hétéro ou homozygote) | |
|--|----------------------------|---|---|---------------------------|--|---|
| | | | PCB bas OR [IC 95 %] | PCB élevé OR [IC 95 %] | PCB bas OR [IC 95 %] | PCB élevé OR [IC 95 %] |
| Moysich et coll., 1999 New York Cas-témoin | 154/191 | PCB bas : ≤ 3,72 ng/g PCB élevé : ≥ 3,73 ng/g serum | 1,0 (réf) | 1,08 [0,62-1,89] | 0,88 [0,29-2,70] | 2,96 [1,18-7,45] (19 cas et 12 témoins) |
| Laden et coll., 2002 Etats-Unis Cas-témoin cohorte NHS | 293/293 ménopausées | PCB bas : < 670 ng/g PCB élevé : > 1 990 ng/g | 1,0 (réf) | 0,97 [0,57-1,67] | 0,52 [0,20-1,36] | 2,78 [0,99-7,82] (19 cas et 7 témoins) |
| Zhang et coll., 2004 Connecticut Cas-témoin | 289/261 ménopausées | PCB bas : ≤ 610 ng/g PCB élevé : ≥ 611 ng/g | 1,0 (réf) | 1,1 [0,8-1,6] | 1,8 [0,7-4,5] | 4,3 [1,6-12,0] (21 cas et 5 témoins) |
| Li et coll., 2005 N Carolina Cas-témoin | 200/167 non-ménopausées | PCB bas : ≤ 3,49 ng/ml PCB élevé : > 3,49 ng/ml | 1,0 (réf) | 0,6 [0,4-1,0] | 0,3 [0,1-0,8] | 2,1 [0,4-10,6] (6 cas et 2 témoins) |

Dioxines

La famille des dioxines qui recouvre 211 congénères, avec deux sous-familles les dibenzo-p-dioxines polychlorées (PCDD) et les dibenzo-furanes polychlorés (PCDF) est reconnue comme appartenant aux perturbateurs endocriniens.

Parmi les 211 congénères, 17 sont considérés comme toxiques, et leur toxicité propre varie à l'inverse du nombre d'atomes de chlore dans la molécule : la tetra-chloro-dibenzo-dioxine (TCDD) et la penta-chloro-dibenzo-dioxine (PeCDD) sont 10 000 fois plus toxiques que l'octa-chloro-dibenzo-dioxine (OCDD) et l'octa chloro-dibenzo-furane (OCDF). On exprime la toxicité des dioxines (TEQ) en sommant les 17 congénères pondérés selon leur toxicité respective. Beaucoup de ces composés ont une activité œstrogénique, et sont cancérogènes chez l'animal. Seul le TCDD a été reconnu par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) comme cancérogène chez l'être humain (IARC, 1997).

Il existe peu d'études épidémiologiques et en particulier très peu dont la méthodologie permet de tirer des conclusions valides.

Études sans mesure de l'exposition

Deux études ont été conduites par le Circ sur des sujets exposés professionnellement dans des usines de production d'herbicides, qui peuvent être contaminées par de la TCDD, mais sans mesure directe de l'exposition. La première (Kogevinas et coll., 1993) a porté sur une cohorte internationale de 701 femmes et a analysé les données d'incidence et de mortalité. Vingt-neuf cas de cancers ont été déclarés, la majorité d'entre eux étant des cancers du sein. Si l'on considère les seules femmes exposées au TCDD, 9 cas de cancers sont apparus montrant une augmentation de risque, mais qui ne concernait pas le cancer du sein.

Dans leur deuxième étude (Kogevinas et coll., 1997), les auteurs ont analysé la mortalité d'une plus large cohorte d'hommes et de femmes (21 863) exposés professionnellement. Le SMR pour le cancer du sein féminin chez les femmes exposées au TCDD était de 2,16 (IC 95 % [0,99-4,10]) basé sur 9 décès.

La cohorte allemande de Manz et coll. (1991) de travailleurs d'une usine de fabrication d'herbicides avait un effectif beaucoup plus faible (399 femmes ; 28 d'entre elles étaient fortement exposées à la TCDD et 54 ont présenté un cancer). La mortalité par cancer du sein était augmentée (SMR = 2,15).

Ces résultats ne sont pas ajustés sur les facteurs de risque reproductifs connus du cancer du sein et sont d'interprétation difficile.

Études avec mesures de dioxines dans le tissu adipeux basées sur des études cas-témoins de nature rétrospective

Deux études cas-témoins ont mesuré le taux de PCDD dans le tissu adipeux (tableau 31.IV). Comme dans les études cas-témoins avec mesures de DDT et de PCB décrites ci-dessus, le dosage des dioxines constitue un indicateur d'exposition reflétant l'imprégnation à un moment donné, mais qui n'est pas nécessairement le plus pertinent sur le plan étiologique. Il s'agit d'études portant sur de faibles effectifs. La seule association avec le cancer du sein a été observée pour l'OCDD avec une faible augmentation (9 %) du risque de cancer du sein pour une augmentation de 100 pg/g de lipides de l'OCDD à la limite de la significativité (IC 95 % [0,95-1,25]). Il est étonnant que cette seule molécule non connue comme cancérigène, soit associée au cancer du sein, alors que 6 congénères (Hardell et coll., 1996) et 17 congénères (Reynolds et coll., 2005) ont été analysés dans chacune des études. L'OCDD, ayant une demi-vie plus longue que les autres PCDD (Reynolds et coll., 2005), pourrait témoigner d'une exposition très ancienne éventuellement à un moment critique pour le développement du cancer du sein.

Tableau 31.IV : Associations entre les niveaux d'OCDD et le cancer du sein

| Références Pays | Cas/témoins | Prélèvement | OCDD Médiane (pg/g lipide) | Classe | OR [IC 95 %] |
|--|--|------------------------------|----------------------------------|-----------------------|-------------------------|
| Hardell et coll., 1996 Suède | 22/19 (maladie bénigne du sein) | Tissu adipeux mammaire | Cas : | < 401 pg/g | 1,0 (ref) ^a |
| | | | 598 (170-14 880) | 401-1 000 pg/g | 3,8 [0,4-39] |
| Reynolds et coll., 2005 États-Unis | 79/52 (maladie bénigne du sein) | Tissu adipeux mammaire | Témoins : | > 1 000 pg/g | 5,2 [0,4-72] |
| | | | 396 (103-1 847) | Continu pour 100 pg/g | 1,09 [0,95-1,25] |
| | | | Blancs non-hispaniques | Tertile 1 | 1,00 (ref) ^a |
| | | | 388 (29,5-3 234) | Tertile 2 | 1,22 [0,47-3,16] |
| | | | Autres 428 (161-3 293) | Tertile 3 | 1,62 [0,64-4,12] |

^a Valeur de référence

Études avec mesures de l'exposition aux dioxines dans le cadre de cohortes prospectives

Les premières études sur la cohorte de Seveso après 1 à 15 ans de suivi n'avaient pas montré d'augmentation de risque de cancer du sein. Celle réalisée 20 ans après l'accident avait montré un RR de 1,2 non significatif chez les femmes de moins de 55 ans habitant les zones les plus exposées dites A et B (Baccarelli et coll., 1999). Mais dans cette étude, seule la zone de résidence caractérisait l'exposition, alors que des analyses biologiques récentes

montraient que le niveau d'exposition variait pour les sujets d'une même zone (Eskenazi et coll., 2001). De 1996 à 1998, Warner et coll., (2002) ont constitué une cohorte comprenant 981 femmes résidant dans les zones A et B, âgées de quelques mois à 40 ans au moment de l'explosion. Quinze cas de cancer du sein certifiés histologiquement ont été diagnostiqués dans cette cohorte. Des dosages de TCDD ont été effectués dans le sérum prélevé dans l'année qui a suivi l'accident pour 92 % des sujets. La médiane des taux sériques chez les cas de cancer était supérieure à celle du reste de la cohorte : 71,8 (interquartile : 47,3-200,0) *versus* 55,1 (interquartile : 27,8-153,0). La distribution cumulative des taux de TCDD pour les patientes présentant un cancer du sein et pour la cohorte entière est représentée sur la figure 31.1. On note que le décalage de la courbe des femmes ayant un cancer du sein se situe au niveau des faibles expositions.

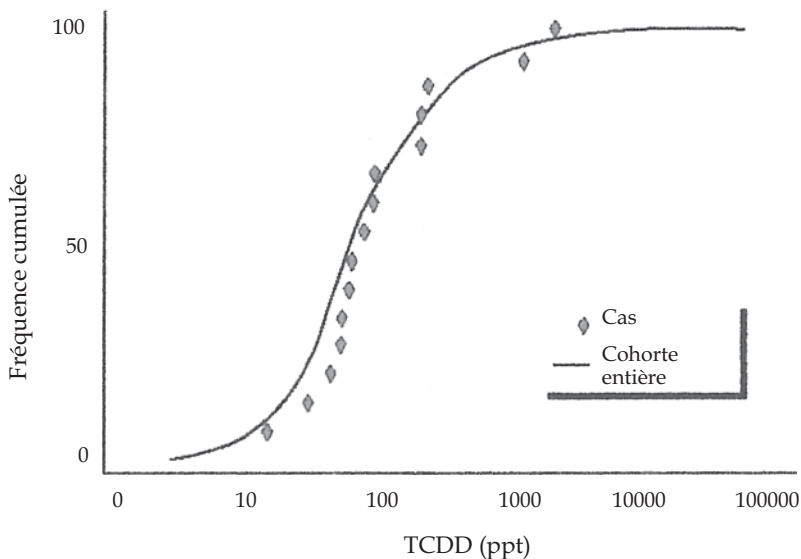


Figure 31.1 : Distribution cumulée de 1 976 taux de TCDD du sérum pour des cas de cancer du sein (n = 15) *versus* la cohorte entière (n = 981) (SWHS Italie)

Le risque relatif de cancer du sein a été analysé par quartiles : < 20 ppt (correspond à une charge de 4 ng/kg poids corporel) ; 20,1-44 ; 44,1-100 ; > 100 ppt (20 ng/kg poids corporel), et de façon continue (Log₁₀ TCDD_{ppt}). Le RR augmente de façon non significative quand l'exposition est distribuée par quartile (test de tendance $p = 0,07$) et il est de 2,1, à la limite de la significativité, pour une augmentation de la TCDD sérique d'un facteur 10 (tableau 31.V).

Tableau 31.V : Risques relatifs de cancer du sein associés à l'exposition à la TCDD dans la cohorte des femmes de Seveso (d'après Warner et coll., 2002)

| Classe d'exposition (TCDD sérique) en ppt | RR | [IC 95 %] |
|---|-----|-------------------------|
| < 20 | 1,0 | (valeur de référence) |
| 20,1-44 | 1,0 | [0,1-10,8] ^a |
| 44,1-100 | 4,5 | [0,0-36,8] ^a |
| > 100 | 3,3 | [0,4-28,0] ^a |
| Variable continue : RR pour TCDD x10 | 2,1 | [1,0-4,6] |

^a p tendance = 0,07

Le petit nombre de cas constitue une limite de l'étude. Mais les auteurs soulignent que chez ces femmes, âgées de 20 à 60 ans au moment des analyses, un plus grand nombre de cancers apparaîtra très vraisemblablement permettant une puissance statistique accrue. Un suivi est donc nécessaire.

En résumé, les résultats de cette étude sur la cohorte de Seveso sont en faveur d'un effet cancérigène de la TCDD, et confortent ceux obtenus sur des modèles animaux. Ce composé pourrait agir comme promoteur dans la cancérogénèse plutôt qu'initiateur, comme le suggère l'absence de relation entre le risque de cancer du sein et l'âge (ou la puberté) caractérisant les cas au moment de l'explosion.

Cependant, de nombreuses questions restent ouvertes, telles que le rôle des autres congénères, la synergie entre congénères et avec les autres perturbateurs endocriniens, ces derniers aspects posant le problème de la dose efficace.

Polymorphisme génétique CYP1B1

Saintot et coll. (2003), dans une étude sur série de cas seuls, ont utilisé le lieu de résidence comme proxy de l'exposition aux dioxines. Les auteurs ont montré une interaction entre la résidence à proximité d'un incinérateur et le polymorphisme du CYP1B1 (substitution de valine par leucine) sur le risque de cancer du sein. L'ORi d'interaction (ORi) pour les femmes ayant vécu près d'un incinérateur était de 2,86 (1,25-6,63) comparées aux 5 patientes homozygotes *Leu/Leu*. L'ORi s'élevait à 3,26 (1,20-8,84) pour les 30 femmes homozygotes *Val/Val* ou hétérozygotes *Val/Leu* dont la résidence était supérieure à 10 ans, alors que pour une période inférieure à 10 ans l'ORi > 1, n'était pas significatif. Cette étude porte sur un petit nombre de cas et ne permet aucune conclusion à ce stade, mais indique une voie de recherche.

Autres approches pour l'étude de l'exposition aux organochlorés

Un inconvénient majeur des biomarqueurs d'exposition utilisés dans les études sur les composés organochlorés est qu'ils ne mesurent pas exactement les niveaux d'exposition lors des périodes de temps pertinentes sur le plan étiologique. En effet, les dosages effectués au moment du diagnostic ne permettent pas de reconstituer précisément l'exposition à la phase d'initiation de la tumeur, ou au cours des périodes critiques de vulnérabilité aux cancérogènes de la glande mammaire (au cours des périodes de développement *in utero* ou à la puberté, ou avant la différenciation complète des cellules mammaires survenant lors de la première grossesse à terme). Toutefois la longue demi-vie des composés organochlorés permet de penser que les dosages effectués reflètent au moins partiellement les expositions pertinentes sur le plan étiologique. Les doses mesurées dépendent également du métabolisme propre à chaque individu et de différents paramètres qui influencent l'excrétion de ces composés comme l'allaitement ou les variations du poids corporel (Wolff et coll., 2005), ce qui rend généralement complexe l'interprétation des résultats. En ce qui concerne l'exposition à des composés chimiques non persistants et non bioaccumulables, les dosages dans le sérum ou dans les graisses ne présentent en revanche aucun intérêt pour évaluer les expositions rétrospectivement.

Des alternatives aux dosages biologiques sont possibles et sont fondées sur l'historique des lieux de résidence ou sur l'historique professionnel. L'intérêt des études en milieu professionnel est de porter en outre sur des niveaux d'exposition souvent plus élevés qu'en population générale.

Quelques études ont utilisé ces approches, soit isolément soit en conjonction avec l'utilisation de biomarqueurs d'exposition, pour étudier les risques de cancer du sein liés à l'exposition à différentes classes de pesticides, aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), à des solvants organiques, ou à des perturbateurs de la fonction endocrinienne.

Études sur les pesticides fondées sur l'historique résidentiel

Dans une étude cas-témoins en population réalisée à Cape Cod aux États-Unis, l'exposition aux pesticides a été estimée pour chacune des adresses occupée par les sujets à partir d'une cartographie des épandages de pesticides réalisés entre 1948 et 1995, et d'un modèle de dispersion intégré dans un système d'information géographique (Brody et coll., 2004). Une augmentation du risque de cancer du sein a été observée chez les femmes vivant à proximité de zones de culture de canneberges où des pesticides persistants avaient été employés. En utilisant une approche similaire dans une étude cas-témoins au sein d'une cohorte de femmes vivant à Long Island, O'Leary et coll. (2004) ont montré un risque augmenté de cancer du sein chez les femmes vivant à proximité d'anciennes zones agricoles. Cette association était plus marquée et significative chez les femmes ayant un âge tardif à la première grossesse.

Dans l'étude « cas seulement » citée précédemment (Saintot et coll., 2004), les auteurs ont également observé une interaction significative entre le polymorphisme du *CYP1B1* et la résidence en milieu agricole pour une durée \geq à 20 ans (ORi = 2,18 ; IC 95 % [1,10-4,32]).

Études sur les pesticides fondées sur l'historique professionnel

L'exposition aux pesticides en milieu agricole est habituellement plus faible chez les femmes que chez les hommes, car ce sont généralement ces derniers qui pratiquent l'épandage sur les cultures. Les expositions des femmes peuvent toutefois survenir lors de travaux dans les champs effectués juste après l'application des pesticides, lors du nettoyage des vêtements contaminés, ou lors de l'utilisation de pesticides pour des petits travaux. Une étude cas-témoins effectuée en Caroline du Nord montre ainsi que les femmes présentes dans les champs peu de temps après l'épandage de pesticides avaient un risque accru de cancer du sein (OR = 1,8 ; IC 95 % [1,1-2,8]) par rapport aux femmes agricultrices non exposées (Duell et coll., 2000). L'étude la plus complète porte sur la cohorte des agriculteurs américains de l'Iowa et de la Caroline du Nord qui inclut plus de 30 000 femmes d'agriculteurs, chez lesquelles un questionnaire a permis d'estimer l'exposition à 50 pesticides (Engel et coll., 2005). Au cours d'un suivi prospectif de 7 années de la cohorte, 309 cas de cancer du sein ont été identifiés. Les résultats montrent notamment une augmentation de l'incidence du cancer du sein chez les femmes exposées au 2,4,5,-TP (acide 2,4,5-trichlorophénoxypropionique), un herbicide actuellement interdit du fait de la contamination possible par des dioxines.

D'autres études doivent être menées pour étudier les liens entre l'exposition aux pesticides et le cancer du sein qui font l'objet d'une littérature encore trop peu fournie. L'évaluation des expositions est complexe, mais il est important dans les études futures de pouvoir distinguer les différentes formes de pesticides utilisés et les modes d'utilisation (épandage, serres...), d'évaluer les quantités utilisées, et de préciser les périodes d'emploi par rapport aux différentes phases de développement de la glande mammaire.

Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)

Les HAP tels que le benzo(a)pyrène sont des cancérogènes mammaires reconnus chez l'animal. Les sources d'exposition en population sont multiples et comprennent la fumée de tabac, la pollution atmosphérique, les gaz d'échappement automobile, et l'alimentation (aliments grillés et fumés). Quelques études épidémiologiques ont étudié les liens avec le cancer du sein soit à partir de mesures biologiques des adduits d'HAP à l'ADN, soit à partir d'évaluations des expositions professionnelles.

Les adduits à l'ADN sont des complexes formés par un composé chimique (les HAP par exemple) et l'ADN des cellules. Ils constituent ce que l'on appelle des marqueurs d'effet précoce, c'est-à-dire des indicateurs des dommages causés à l'ADN par ces composés. Les adduits d'HAP à l'ADN ont été mesurés à partir d'un prélèvement sanguin dans l'étude cas-témoins de Long Island (état de New York, États-Unis). Un *odds ratio* de 1,35 (IC 95 % [1,01-1,81]) a été observé chez les sujets ayant des adduits à l'ADN par rapport aux sujets chez lesquels ces adduits n'étaient pas détectables (Gammon et coll., 2002b). D'autres publications ont analysé le rôle conjoint de certains polymorphismes génétiques et de la présence d'adduits à l'ADN dans le cancer du sein. Des interactions possibles ont ainsi été rapportées entre les adduits et certains gènes de la réparation, comme le gène *XPB* (Tang et coll., 2002 ; Terry et coll., 2004) et le gène *XRCC1* (Shen et coll., 2005). Rundle et coll. ont aussi observé que le variant nul du gène *GSTM1* était associé au niveau d'adduits à l'ADN chez les cas de cancer du sein mais pas chez les témoins (Rundle et coll., 2000).

Ces résultats pourraient permettre de mieux comprendre les mécanismes d'apparition d'un cancer du sein en rapport avec l'exposition aux HAP, et doivent être répliqués dans d'autres études. Ils sont toutefois difficiles à interpréter en termes de causalité. En effet, les adduits à l'ADN formés avec les HAP sont mesurés au moment du diagnostic du cancer du sein (ou à une date de référence équivalente pour les témoins) et ne sont pas représentatifs des expositions survenues au cours de la période d'intérêt sur le plan étiologique. D'autre part, la contribution relative du tabagisme, de la pollution atmosphérique, ou de l'alimentation dans le niveau des adduits à l'ADN n'est pas claire.

Expositions aux HAP d'origine professionnelle

Dans une étude cas-témoins en population portant sur 392 cas de cancer du sein et 371 témoins réalisée aux États-Unis (Petralia et coll., 1999), les expositions aux HAP ont été estimées par l'intermédiaire d'une matrice emplois-expositions. Les femmes les plus fortement exposées aux HAP avaient un OR de 2,40 (IC 95 % [0,96-6,01]), et cette association était plus forte pour les tumeurs ER+ (OR = 2,27 ; IC 95 % [1,14-4,54]). Cette étude avait cependant un taux de participation peu élevé, et des biais de sélection ne peuvent être exclus.

Une autre étude cas-témoins fondée sur les cas de cancers du sein chez l'homme déclarés au registre national des cancers au Danemark montre que les hommes ayant travaillé dans un emploi exposé aux HAP et aux vapeurs d'essence avaient un risque augmenté. Cette association était plus marquée en prenant en compte un temps de latence de 10 ans (Hansen, 2000).

Sur la base de ce très petit nombre d'études, les résultats tendent à montrer l'existence d'un lien entre les HAP et le cancer du sein, notamment chez les sujets ayant des polymorphismes génétiques conduisant à une diminution de la capacité de réparation de l'ADN. Des recherches plus approfondies sont toutefois indispensables.

Tabagisme passif

La plupart des études n'ont pas conclu que le tabac actif était un facteur de risque de cancer du sein (*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, 2002a). Toutefois des études récentes ont suggéré une augmentation du risque chez les fumeuses, en particulier si l'exposition était longue, ou avant une première grossesse, laissant penser que l'effet du tabac, à la fois cancérogène et anti-œstrogénique, pourrait varier au cours de la vie et selon le début de l'exposition (Band et coll., 2002 ; Terry et coll., 2002 ; Gram et coll., 2005). Un certain nombre d'études (Khuder et Simon, 2000 ; Morabia, 2002) sur le tabac passif mais pas toutes (*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, 2001 ; Palmer et Rosenberg, 1993) ont suggéré une augmentation du risque.

Nous avons revu ici les principales publications prises en compte dans une revue de la littérature (Johnson, 2005) ou publiées depuis. Dans cette revue, les publications étaient prises en compte s'il s'agissait d'enquêtes de cohorte ou d'études cas-témoins, si elles fournissaient une évaluation quantitative du risque, et si elles permettaient de différencier dans le groupe de référence les femmes exposées au tabac passif des femmes jamais exposées au tabac. Une attention particulière était portée sur la qualité de l'enregistrement de l'exposition au tabac passif. Les études qui avaient quantifié le tabac passif à trois périodes de la vie (pendant l'enfance à travers l'exposition au tabac des parents, à la maison, au travail) étaient considérées comme ayant correctement enregistré le tabac passif. Les autres études qui, soit n'avaient pas enregistré ces trois expositions, soit avaient enregistré une mesure transversale (par exemple, exposition au travail au moment de l'interrogatoire), étaient considérées comme incorrectes vis-à-vis de l'information sur le tabac passif. Dans les études publiées depuis, nous avons utilisé le même classement. Le tableau 31.VI résume les caractéristiques de ces études.

Au total 20 études ont été prises en compte, 13 études cas-témoins, et 7 études de cohortes. Les nombres de cas de cancers du sein variaient entre une soixantaine, et plus de 1 100. L'enregistrement de l'exposition au tabac passif peut être considéré comme correct dans 6 études, et incorrect dans les 14 autres. Dans ces dernières, le groupe qui sert de référence contient une certaine proportion de femmes en réalité exposées, ce qui de ce fait diminue le risque relatif estimé (il se rapproche de 1).

Tableau 31.VI : Tableau récapitulatif des études sur le tabagisme passif

| Référence Pays | Type (événement) | Années du recrutement | Âge (années) | Nombre de cas (non fumeurs) | Nombre de non malades (groupe de référence) | Type de données d'exposition | | Information sur TP |
|---|-----------------------------|--------------------------|-----------------|-----------------------------------|--|---|--|---|
| | | | | | | Dans l'enfance | Au travail | |
| Hirayama, 1992 Japon | Cohorte (décès) | 65-81 | > 40 | 115 | 91 540 | Non | Antécédents tabagiques du mari | Non Incorrecte |
| Sandler et coll., 1985 États-Unis, Caroline du nord | Cas-témoins (diagnostic) | 79-81 | 15-59 | 32 | 177 | Non | Durée du tabac de la femme | Non Incorrecte |
| Smith et coll., 1994 Royaume-Uni | Cas-témoins (diagnostic) | 588 | < 36 | 94 | 100 | Antécédents détaillés | Antécédents détaillés | Antécédents détaillés Correcte |
| Morabia et coll., 1996 Suisse | Cas-témoins (diagnostic) | 92-93 | < 75 | 126 | 620 | Antécédents détaillés | Antécédents détaillés | Antécédents détaillés Correcte |
| Millikan et coll., 1998 États-Unis, Caroline du nord | Cas-témoins (diagnostic) | 93-96 | > 20 | 247 | 253 | Durée de vie avec un fumeur à la maison | Vie avec un fumeur à la maison oui/non | Non Incorrecte |
| Lash et Aschengrau, 1999 États-Unis, Massachusetts | Cas-témoins (diagnostic) | 83-86 | Tous âges | 120 | 406 | Oui | Oui | Non Incorrecte |
| Jee et coll., 1999 Corée du Sud | Cohorte (diagnostic) | 94-97 | 18-65 | 138 | 157 298 | Oui | Oui | Oui Correcte |
| Zhao et coll., 1999 Chine, Chengdu | Cas-témoins (diagnostic) | 94-97 | 26-82 | 252 | 259 | Non | Antécédents tabagiques du mari | Non Incorrecte |
| DeIfino et coll., 2000 États-Unis, Californie | Cas-témoins (diagnostic) | NR | > 39 | 64 | 60 | Non | Exposition à la maison habituelle ou occasionnelle | Non Incorrecte |
| Johnson et coll., 2000 Canada, 8 provinces | Cas-témoins (diagnostic) | 94-97 | 20-74 | 608 | 727 | Nombre de fumeurs à la maison | Nombre de fumeurs à la maison | Nombre de fumeurs à proximité Correcte |

| | | | | | | | | | |
|--|-----------------------------|-------|-----------|-------|---------|--|---|---|------------|
| Wartenberg et coll., 2000 États-Unis, <i>Cancer Prevention Trial II</i> | Cohorte (décès) | 82-94 | 30-70+ | 669 | 146 488 | Non | Antécédents tabagiques du mari | Exposition actuelle (en 1982) | Incorrecte |
| Nishino et coll., 2001 Japon | Cohorte (diagnostic) | 84-92 | > 40 | 67 | 9 671 | Non | Exposition actuelle (en 1984) à la maison | | Incorrecte |
| Egan et coll., 2002 États-Unis, <i>Nurses health Study</i> | Cohorte (diagnostic) | 82-96 | 36-61 | 1 138 | 78 206 | Père, mère fumeur oui/non | Nombre d'années de vie avec un fumeur (en 1982) | Actuelle (en 1982) | Incorrecte |
| Lash et Aschengrau, 2002 États-Unis, Massachusetts | Cas-témoins (diagnostic) | 87-93 | Tous âges | 305 | 249 | Oui | Oui | Non | Incorrecte |
| Kropp et Chang-Claude, 2002 Allemagne | Cas-témoins (diagnostic) | NR | < 51 | 197 | 454 | Nombre d'années | Nombre d'années | Nombre d'années | Correcte |
| Reynolds et coll., 2004 États-Unis, Californie | Cohorte (diagnostic) | 95-00 | Tous âges | 1 174 | 76 534 | Oui | Oui | Non | Incorrecte |
| Shrubsole et coll., 2004 Chine, Shanghai | Cas-témoins (diagnostic) | 96-98 | 25-64 | 1 013 | 1 117 | Non | Antécédents tabagiques du mari | Exposition dans les 5 dernières années | Incorrecte |
| Gammon et coll., 2004 États-Unis, Long Island, état de New York | | 96-97 | 24-98 | 598 | 627 | Oui | Oui | Non | Incorrecte |
| Hanaoka et coll., 2004 14 districts au Japon | Cohorte (diagnostic) | 90-99 | 40-59 | 162 | 20 011 | Vie avec un fumeur avant l'âge de 20 ans | Vie avec un fumeur après l'âge de 20 ans | Actuelle (en 1990) | Incorrecte |
| Bonner et coll., 2005 États-Unis, Western New York | Cas-témoins (diagnostic) | 96-01 | 35-79 | 1 166 | 2 105 | Oui | Oui | Oui | Correcte |

Résultats

Les résultats de ces études, en termes de risque relatif (RR) dans les études de cohorte, ou d'*odds ratio* (OR) dans les études cas-témoins (l'OR sera supposé donner une estimation non biaisée du RR) sont indiqués dans le tableau 31.VI, et repris dans les graphiques 31.2, 31.3 et 31.4.

Les données et les méta-analyses effectuées indiquent que les femmes exposées au tabac passif ont un risque augmenté de cancer du sein, de même que celles exposées au tabac actif, par rapport aux femmes jamais exposées au tabac (ni activement ni passivement). Dans la méta-analyse de Johnson (2005), les méta-RR étaient égaux à 1,27 (IC 95 % [1,11-1,45]) pour le tabac passif et à 1,46 (IC 95 % [1,15-1,85]) pour le tabac actif. La qualité des données sur le tabac passif influençait les estimations des risques. En limitant l'estimation aux études dans lesquelles le tabac passif était enregistré correctement, améliorant de ce fait la définition du groupe de référence (qui devient un groupe composé de femmes jamais exposées au tabac ni dans l'enfance ni à l'âge adulte), les méta-RR étaient égaux à 1,90 (IC 95 % [1,53-2,37]) pour le tabac passif et à 2,08 (IC 95 % [1,44-3,01]) pour le tabac actif.

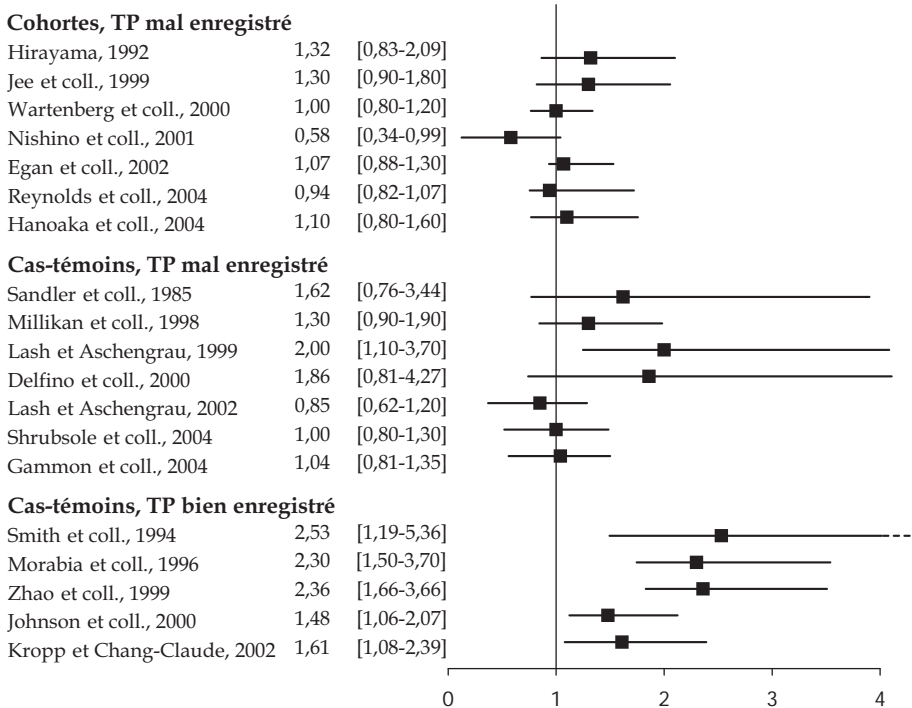


Figure 31.2 : Risques relatifs (ou *odds ratio*) de cancer du sein chez les femmes exposées au tabac passif (les femmes n'ayant jamais fumé), comparées aux femmes n'ayant jamais fumé

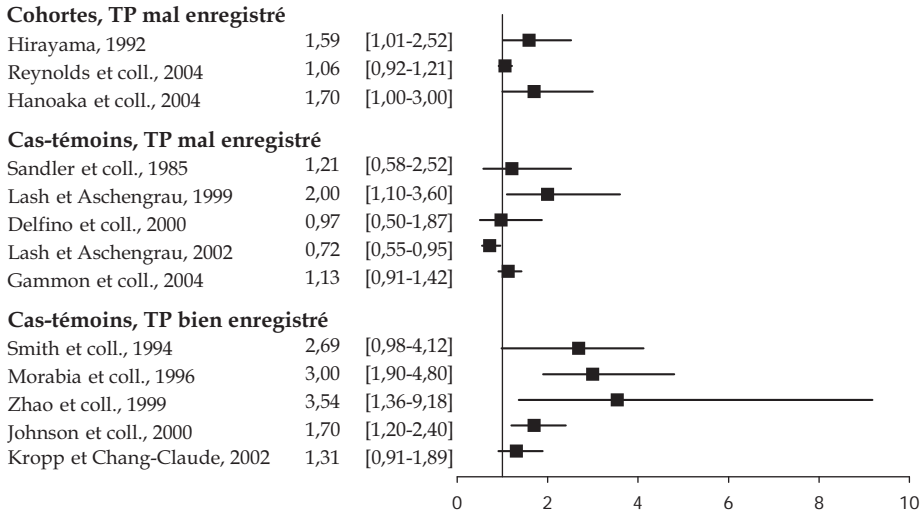


Figure 31.3 : Risques relatifs (ou odds ratio) de cancer du sein chez les femmes exposées au tabac actif (fumeuses) comparées aux femmes jamais exposées au tabac (actif ou passif)

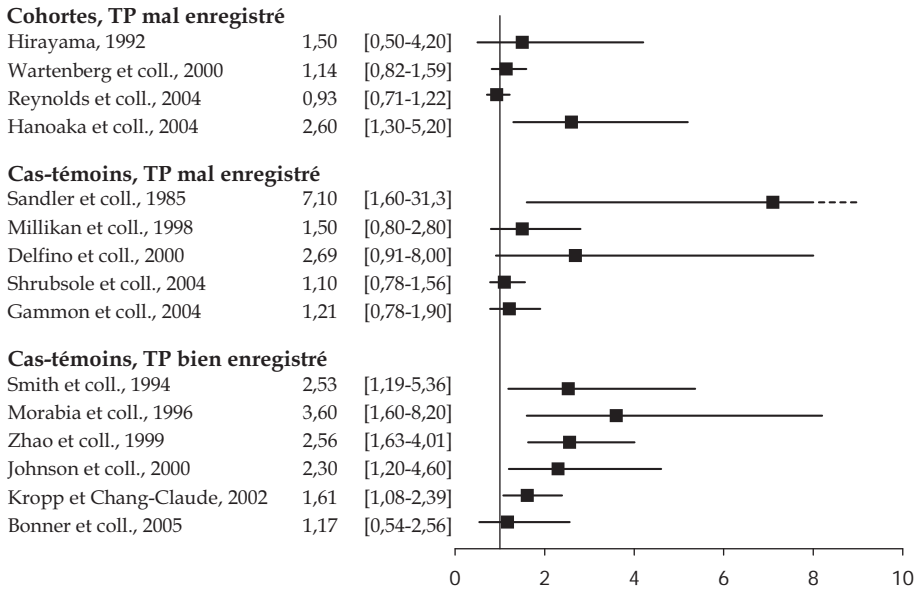


Figure 31.4 : Risques relatifs (ou odds ratio) de cancer du sein pré-ménopausique chez des femmes exposées au tabac passif (femmes n'ayant jamais fumé), comparées aux femmes n'ayant jamais fumé

Par ailleurs, l'exposition au tabac passif conduit à un risque plus élevé de cancer du sein avant la ménopause, avec, dans la méta-analyse de Johnson, des estimations égales à 1,68 (IC 95 % [1,33-2,12]) pour l'ensemble des études et de 2,19 (IC 95 % [1,68-2,84]) après sélection des études sur la qualité des données concernant le tabac passif. Ces estimations reposent toutefois uniquement sur des études cas-témoins.

Ces conclusions (augmentation du risque de cancer du sein liée au tabac passif, risque élevé limité au cancer du sein avant la ménopause) sont adoptées par le *Environmental California Protection Agency* (Miller et coll., 2007) (analyse fondée essentiellement sur les travaux de Johnson).

La question de l'exposition au tabac actif dans le jeune âge a été examinée par Okasha et coll. (2003), dans une revue systématique de l'effet sur le risque de cancer du sein de différentes expositions chez l'enfant, l'adolescent ou la jeune adulte. Les résultats des études étaient hétérogènes, et surtout ne tenaient pas compte du tabac passif.

Une dizaine d'études ont examiné la relation entre tabac passif dans l'enfance et risque de cancer du sein. Les risques sont augmentés, mais la plupart des études ne prenaient pas en compte l'exposition au tabac à l'âge adulte comme facteur d'ajustement.

Discussion

Il existe une plausibilité biologique au rôle néfaste du tabac sur le sein. Les mutagènes de la fumée de tabac ont été trouvés dans les fluides du sein de femmes non allaitantes, et le taux de nicotine est plus élevé dans les fluides du sein de femmes fumeuses que dans leur plasma. Des études animales ont montré que les tumeurs mammaires murines peuvent être initiées par des cancérogènes du tabac.

Il peut sembler paradoxal que le risque associé au tabac passif soit presque aussi élevé que le risque associé au tabac actif, compte tenu de la grande différence des niveaux d'exposition. Toutefois, les études sur le tabac passif montrent qu'un pourcentage élevé de femmes qui n'ont jamais fumé ont souvent été exposées passivement, sans qu'elles l'indiquent dans les enquêtes (une publication de l'étude Nhanes indique que seulement 40 % des femmes non fumeuses de cette étude rapportent une exposition passive, alors que 88 % ont des taux de cotinine détectables, Pirkle et coll., 1996).

Des biais de sélection, de confusion ou d'information sont possibles, mais ils devraient logiquement affecter les estimations liées au tabac passif autant qu'actif. Les études de cohorte permettent d'éviter ces biais, mais malheureusement aucune n'a à ce jour été publiée avec des données détaillées collectées sur le tabac passif.

Une étude (Vineis, 1994) a montré que les taux d'adduits de l'ADN étaient plus élevés chez les sujets exposés au tabac passif que chez ceux exposés au tabac actif, suggérant que le tabac passif agit différemment de l'actif (par exemple via un polymorphisme génétique qui interviendrait seulement à doses faibles). On peut aussi faire l'hypothèse que l'effet anti-œstrogénique du tabac ne s'exerce que si l'exposition est suffisamment élevée (fumeuses actives) diminuant d'autant le risque de cancer du sein lié au tabac actif, alors que l'effet néfaste du tabac se manifeste pleinement chez les fumeuses passives.

Les niveaux et sources de cancérogènes du tabac diffèrent selon le type de combustion. Une cigarette qui se consume seule brûle à une température plus basse que lorsque le fumeur tire une bouffée. La combustion est de ce fait moins complète, et elle génère une vingtaine de cancérogènes de plus, mais elle est diluée.

En résumé, l'exposition au tabac passif est un facteur de risque de cancer du sein. Le niveau de risque est assez faible, et seulement légèrement inférieur au niveau de risque associé au tabac actif. Enfin, le tabac passif semble augmenter davantage le risque de cancer avant la ménopause qu'après.

Des études de cohorte avec un recueil complet de l'exposition au tabac passif (à la fois dans l'enfance, à la maison et au travail) sont nécessaires pour confirmer cette conclusion.

Il est aussi recommandé de promouvoir des études pour mieux comprendre par quels mécanismes biologiques tabac actif et tabac passif sont associés à des niveaux de risque analogues alors même que les niveaux d'exposition au premier sont beaucoup plus élevés.

Polymorphismes génétiques et tabagisme

On peut considérer les polymorphismes des enzymes de phases I et II participant au métabolisme des œstrogènes et les polymorphismes des enzymes n'y participant pas comme NAT2.

CYP1A1

Ambrosone et coll. (1995) ont été les premiers à décrire un risque augmenté (OR = 5,22 ; IC 95 % [1,16-23,56]) pour les petites fumeuses (< 1 paquet/semaine), porteuses d'une mutation CYP1A1*2C alors qu'il était augmenté mais non significativement dans l'ensemble des cas (OR = 1,61 ; IC 95 % [0,94-2,75]).

Dans la cohorte des infirmières américaines (Ishibe et coll., 1998), une augmentation de risque a été rapportée pour les patientes ayant commencé à fumer avant 18 ans (RR = 3,61 ; IC 95 % [1,11-11,7]). Un risque attribuable de 2,2 % lié à cette interaction a été calculé.

Dans un travail plus récent Li et coll. (2004) ayant étudié conjointement les 4 PMG sur 688 cas (271 Afro-Américains et 417 Blancs) et 702 témoins (285 Afro-Américains et 417 Blancs), concluent à un effet modeste (OR = 2,1 ; IC 95 % [1,2-3,5]) de l'interaction chez les femmes présentant une substitution thymidine-cytosine au nucléotide 3801 (M1 ou CYP1A1*2). Les OR sont à la limite de la significativité (OR = 2,5 ; IC 95 % [0,9-7,1]) chez les Afro-Américaines ayant fumé depuis plus de 20 ans et présentant une substitution thymidine-cytosine au nucléotide 3205 (M3 ou CYP1A1*3).

La conclusion de ces auteurs selon laquelle le tabagisme augmente le risque de cancer du sein chez les femmes présentant un CYP1A1*2 mais de façon tout à fait modeste, nous paraît généralisable à l'ensemble des études et recoupe l'estimation du risque attribuable réalisée par Ishibe et coll. (1998).

CYP1B1

Ce cytochrome peut présenter plusieurs polymorphismes, 4 d'entre eux ont un effet sur l'activité de l'enzyme. La mutation au codon 432 résultant de la substitution valine par leucine a le plus fort impact sur l'activité ; l'activité de la 4-hydroxylase présentant un allèle valine est 3 fois plus forte que celle qui présente l'allèle leucine.

Dans une étude sur une série de 282 cas seuls, Saintot et coll. (2003) ont montré (tableau 31.VII) une interaction entre le PMG du CYP1B1 et le tabagisme dans une étude sur série de cas seuls. Le risque de cancer du sein est d'autant plus élevé que la durée de l'imprégnation tabagique a été importante (quantité et durée).

Les résultats de cette étude viennent d'être confirmés par le rapport de Sillanpää et coll. (2007) en Finlande, portant sur 483 cas et 482 témoins (OR = 2,6, IC 95 % [1,07-6,46] pour les fumeuses présentant un CYP1B1 432 Val allèle ; OR = 5,1 IC 95 % [1,30-19,89] pour les femmes fumeuses homozygotes Val/Val).

COMT

Le PMG de la COMT provient d'un SNP (guanine-adénine au codon 158) résultant en la substitution d'une valine par une méthionine, accompagnée d'une diminution de l'activité de 3 à 4 fois, donc potentiellement d'une augmentation du risque de cancer du sein.

Dans la même étude que celle citée plus haut, Saintot et coll., (2003) ont interprété leur résultat relatif à l'interaction entre tabagisme et COMT comme une absence d'interaction (tableau 31.VIII).

Bien qu'ayant obtenu le même type de résultat, également sur une série de 502 cas seuls (OR_i = 1,6 ; IC 95 % [0,7-3,8] pour les fumeuses actives ; OR_i = 2,8 ; IC 95 % [0,8-10] pour les patientes ayant subi le tabagisme passif depuis l'âge de 20 ans), Bradbury et coll. (2006) considèrent qu'il existe une interaction.

Tableau 31.VII : Interaction entre le PMG *CYP1B1* et le tabagisme

| | CYP1B1 Toutes les patientes OR [IC 95 %] | Val/LeuLeu ^a Non-ménopausées OR [IC 95 %] | Ménopausées OR [IC 95 %] |
|------------------------------------|--|--|-----------------------------|
| Cigarettes/jour | | | |
| Non fumeurs | 1 ^b | 1 | 1 |
| ≤ 5 | 1,72 [0,67-4,42] | 3,09 [0,61-15,60] | 1,37 [0,39-4,82] |
| > 5 | 2,32 [1,28-4,21] | 2,00 [0,87-4,57] | 3,56 [1,40-9,02] |
| Durée | | | |
| Non fumeurs | 1 | 1 | 1 |
| ≤ 20 ans | 1,97 [0,92-4,22] | 1,52 [0,53-4,29] | 2,98 [0,92-9,62] |
| > 20 ans | 2,37 [1,24-4,51] | 2,67 [1,06-7,33] | 2,23 [0,90-5,52] |
| Paquets/année | | | |
| 0 | 1 | 1 | 1 |
| ≤ 10 | 2,01 [0,97-4,15] | 2,03 [0,70-5,87] | 2,05 [0,74-5,73] |
| > 10 | 2,38 [1,23-4,63] | 2,22 [0,86-5,70] | 2,81 [1,07-7,43] |
| Âge à la première cigarette | | | |
| Non fumeurs | 1 | 1 | 1 |
| ≤ 20 ans | 2,81 [1,46-5,41] | 3,25 [1,28-8,25] | 2,67 [1,00-7,18] |
| > 20 ans | 1,45 [0,67-3,15] | 0,89 [0,26-3,03] | 2,25 [0,79-6,43] |

^a Les génotypes sont stratifiés suivant l'activité de l'enzyme forte (présence de valine) *versus* faible activité (homozygote pour la leucine) des *CYP1B1* variants. Le groupe de référence comporte les patientes non-exposées présentant le Leu/Leu génotype.

^b 1 = ORi (IC 95 %) *odds ratio* d'interaction et intervalles de confiance sont calculés après ajustement sur l'âge, l'âge aux premières règles (≤ 12 ans ; > 12 ans), le statut ménopausal, l'âge à la première grossesse (≤ 25 ans ; > 25 ans ou nullipares), la parité (≤ 1 ; > 1 enfant), IMC (< 25 ; ≥ 25) et l'utilisation de contraceptifs oraux (oui, non).

Tableau 31.VIII : Interaction entre le PMG *COMT* et le tabagisme

| | PMG ^a | Non fumeurs | Tabagisme passif | Ancien fumeurs | Fumeurs actuels |
|------|------------------|----------------|------------------|------------------|------------------|
| COMT | Val Val | 22 | 26 | 19 | 18 |
| | Any Met | 40 | 65 | 42 | 50 |
| | ORi [IC 95 %] | 1 ^b | 1,26 [0,62-2,57] | 1,07 [0,49-2,35] | 1,42 [0,65-3,13] |

^a Les génotypes sont stratifiés suivant l'activité de l'enzyme : fort (homozygote pour la valine) *versus* faible activité (présence de méthionine) des *COMT1* variants. Le groupe de référence comporte les patientes non-exposées présentant le Val/Val génotype

^b 1 = ORi [IC 95 %] *odds ratios* d'interaction et intervalles de confiance sont calculés après ajustement sur l'âge, l'âge aux premières règles (≤ 12 ans ; > 12 ans), le statut ménopausal, l'âge à la première grossesse (≤ 25 ; > 25 ans ou nullipares), la parité (≤ 1 ; > 1 enfant), IMC (< 25 ; ≥ 25) et l'utilisation de contraceptifs oraux (oui, non)

SULT1A1

Une étude ayant conclu à la possibilité d'une augmentation de risque de cancer du sein lié au PMG de la *SULT1A1* (Tang et coll., 2003), n'a pas mis en évidence de différence, entre les différents allèles de la *SULT1A1*, du taux d'adduits ADN-HAP dans les tumeurs de 119 cas de cancer du sein et de 108 cas de maladies bénignes du sein. Une étude déjà citée (Saintot et coll., 2003) a montré au contraire une augmentation de risque significatif chez les patientes qui fumaient et présentant au moins une mutation his (OR = 2,55 ; IC 95 % [1,21-5,36]) par rapport à celles qui ne fumaient pas ou ne fumaient plus depuis plus de 2 ans et étaient homozygotes Arg/Arg. Cette interaction était essentiellement observée chez les femmes non ménopausées. Une étude cas-témoins récente a porté sur l'analyse du risque de cancer du sein et du tabagisme chez 198 cas et 374 témoins porteuses de l'allèle non muté (forte activité enzymatique) et 221 cas et 510 témoins porteuses de la mutation his (hétéro + homozygotes). Les OR étaient comparables, > 1 mais non significatifs dans les deux groupes de ces patientes âgées de 50 ans ou moins (âge moyen 42,9 ans et 42,7 ans respectivement) (Lilla et coll., 2005).

GST

Dans l'étude citée plus haut en relation avec la *SULT1A1* (Tang et coll., 2003), il a été montré sur le tissu mammaire de 95 cas de cancer du sein et 87 maladies bénignes du sein, que la délétion *GSTM1* nul n'était pas associée au risque de cancer du sein, mais en revanche que le taux d'adduits ADN-HAP était significativement plus élevé dans les tumeurs et le tissu mammaire non tumoral des cas chez les femmes présentant la délétion que chez les femmes ne la présentant pas. Au contraire, il n'y avait pas de différence entre les tissus des témoins *GSTM1*+/, +/- et *GSTM1*-/-.

Huit études ont étudié la relation au risque de cancer du sein : deux montrent des résultats positifs. Zheng et coll. (2002) qui avaient observé aux États-Unis sur 338 cas et 345 témoins l'association *GSTT1* nul et cancer du sein chez les femmes ménopausées, montrent également que ce risque est plus élevé chez les femmes ménopausées ayant commencé à fumer avant 18 ans : OR = 2,9 (IC 95 % [1,0-8,8]). De même, Zheng W et coll. (2002) sur la cohorte des femmes ménopausées d'Iowa (202 cas et 481 témoins) ont montré chez les patientes ménopausées et fumeuses ou anciennes fumeuses présentant la délétion *GSTM1* ou *GSTT1* comparées aux femmes ménopausées fumeuses ou anciennes fumeuses sans délétion que l'association avec le cancer du sein était significative, respectivement OR = 2,0 (IC 95 % [1,1-3,7]) et 2,5 (IC 95 % [1,2-5,0]). En outre, chez les patientes ménopausées et fumeuses ou anciennes fumeuses présentant la seule délétion *GSTT1* comparées aux femmes ménopausées fumeuses ou anciennes fumeuses sans délétion, l'association avec le cancer du sein était plus élevée : OR = 2,5 (IC 95 % [1,1-5,4]) et 4,4 (IC 95 % [1,5-12,8]) respectivement. Dans son

analyse du *pool* de 7 études comprenant 2 048 cas et 1 969 témoins (sans l'étude de Zheng et coll., 2002), Vogl et coll. concluent à l'absence d'interaction entre le tabagisme et la délétion GSTT1, malgré un OR = 2,69 (IC 95 % [1,13-6,37]) chez les femmes fumant moins de 27 paquets de cigarettes par an et un test d'interaction à 0,051.

Dans l'étude de Ahn et coll. (2006) déjà citée, le PMG GSTA1*B (ayant une plus faible activité transcriptionnelle que l'allèle commun GSTA1*A) a été associé à un risque augmenté de cancer du sein chez les fumeuses (OR = 1,89 ; IC 95 % [1,09-3,25]).

MnSOD

Dans son étude portant sur 1 034 cas et 1 084 témoins, Gaudet et coll. (2005) comparent les risques relatifs estimés chez les patientes présentant ou non le PMG MnSOD Val-9Ala. Il n'existe pas de différence dans l'association au cancer du sein, et les auteurs concluent à l'absence d'interaction.

NAT2

Cinq études ont recherché l'interaction d'un PMG de la NAT avec le tabac : au Canada (Krajinovic et coll., 2001), une étude portant sur 149 cas et 207 témoins a montré que le phénotype NAT2 rapide était associé au cancer du sein chez les fumeuses (OR = 2,6 ; IC 95 % [0,8-8,2]) de façon non significative, mais dans l'étude sur série de cas seuls (fumeuses à phénotype rapide, *versus* non fumeuses à phénotype lent) l'OR était significatif : 2,6 ; IC 95 % [1,1-6,3].

En Allemagne, dans une étude portant sur 422 cas et 887 témoins (Chang-Claude et coll., 2002), le phénotype lent augmentait le risque des sujets fumeurs actifs (OR = 1,7 ; IC 95 % [1,0-2,9]) et le phénotype rapide celui des fumeurs passifs (OR = 2,0 ; IC 95 % [1,0-4,1]). Sur la même population, une autre étude (Lilla et coll., 2005) a mis en évidence chez les patientes soumises au tabagisme passif et présentant le phénotype rapide, une association avec le cancer du sein chez les femmes présentant le *SULT1A1*1* et non *SULT1A1*2* (OR = 3,23 ; IC 95 % [1,05-9,92] *versus* 1,28 ; IC 95 % [0,50-3,31]).

En Finlande, Sillanpää et coll. (2005) ont montré dans une étude de 483 cas et 482 témoins que le phénotype lent était associé au cancer du sein chez les petites fumeuses (moins de 5 paquets par an) : OR = 2,55 ; IC 95 % [1,01-6,48]. Dans leur étude sur le *CYP1B1*, (Sillanpää et coll., 2007), ces mêmes auteurs ont montré que chez les femmes fumeuses présentant *CYP1B1 432 Val* allèle et un phénotype lent de la NAT2, le risque relatif estimé était également augmenté.

Une étude sur série de cas n'a pas mis en évidence d'association avec le cancer du sein ni pour le tabagisme actif ni pour le passif (Lash et coll., 2005) dans une population nord-américaine.

En Pologne enfin, une récente étude 2 386 cas et 2 502 témoins a montré un risque augmenté chez les femmes de moins de 45 ans seulement, lié au tabagisme actif. Sur 1 995 cas et 2 296 témoins qui avaient accepté un prélèvement sanguin une interaction avec le PMG de *NAT2* a été recherché. Les auteurs rapportent une absence d'association malgré un OR de 2,10 (IC 95 % [1,13-3,89]) pour les femmes fumeuses et présentant le polymorphisme « lent », mais le test d'interaction est non significatif (Lissowska et coll., 2006).

Perspectives

Si l'on doit résumer l'ensemble des résultats concernant l'interaction tabagisme et polymorphismes génétiques dans le cancer du sein, la première constatation est que les résultats ne sont pas suffisamment cohérents pour établir une conclusion claire. On peut cependant trouver quelques lignes de réflexion.

Les PMG des *CYP1A1* et *1B1* apparaissent capables de modifier le risque de cancer du sein lié au tabagisme, probablement par des mécanismes différents. Il pourrait s'agir d'un effet direct sur le métabolisme des HAP et AAP dans le cas du *CYP1A1* (activité du variant muté supérieur à celle de l'enzyme non mutée, donc augmentation de risque), et d'un effet via le métabolisme des œstrogènes dans le cas du *CYP1B1*, puisque le variant (leucine pour valine) entraîne une diminution d'activité de l'enzyme catalysant le métabolisme des 4-OH catéchol œstrogènes (donc l'enzyme non mutée est associée à une augmentation de risque quand comparée au variant muté).

Deux études sur 8 montrent que la délétion M1 de la GST est associée avec une augmentation de risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées fumeuses. Bien que globalement négatifs, les résultats d'une analyse poolée indiquent que l'interaction est à la limite de la significativité chez les petites fumeuses.

Les résultats de 3 études sur 5 portant sur la NAT montrent chez les femmes porteuses du phénotype rapide, une interaction portant sur le tabagisme actif ou passif, alors que le phénotype lent n'était retrouvé qu'associé au tabagisme actif. L'interaction du PMG de la NAT avec le tabagisme apparaît donc vraisemblable.

On peut considérer qu'il existe une suggestion forte que ces deux enzymes puissent favoriser le risque de cancer du sein lié au tabagisme, probablement de façon directe. Pour les autres enzymes, les résultats sont insuffisants. Des études complémentaires sont nécessaires pour explorer toutes ces pistes.

Cancer du sein et profession

De nombreuses études ont cherché à étudier l'incidence ou la mortalité par cancer du sein selon la profession (Goldberg et Labreche 1996). La plupart du temps, les expositions à des nuisances potentiellement cancérigènes au

sein des groupes professionnels étudiés ne sont ni quantifiées, ni même décrites. Par ailleurs, les facteurs de risque classiques du cancer du sein ne sont pas toujours renseignés chez les sujets étudiés. Or, ces facteurs peuvent jouer un rôle de confusion dans les associations observées entre profession et cancer du sein. Par exemple, on constate habituellement que l'incidence ou la mortalité par cancer du sein est augmentée dans les catégories socio-professionnelles (CSP) élevées par rapport aux CSP défavorisées (Dano et coll., 2004 ; Menvielle et coll., 2006 ; Strand et coll., 2007), vraisemblablement du fait d'un âge plus tardif à la première grossesse, de la plus faible parité, ou de la survenue d'une puberté plus précoce. De la même façon, un risque élevé de cancer du sein est souvent observé pour certaines professions, comme les enseignantes par exemple (Pollan et Gustavsson, 1999). Globalement, les études par profession sont donc peu informatives quant aux facteurs étiologiques pouvant entraîner un risque accru de cancer du sein. Elles permettent toutefois de générer des hypothèses qui devront être confirmées par des études plus approfondies.

Expositions professionnelles spécifiques

Nous décrivons ici les études sur les facteurs professionnels des cancers du sein où une évaluation *a minima* des expositions professionnelles a été pratiquée, et qui tiennent compte des facteurs de risque classique des cancers du sein, permettant ainsi de contrôler d'éventuels effets de confusion.

Solvants organiques

Certains solvants organiques comme le benzène ou des solvants chlorés ont été identifiés comme cancérigènes mammaires (Rudel et coll., 2007). Les solvants sont présents dans la glande mammaire, et détectés dans le lait maternel, et pourraient intervenir à la phase d'initiation ou de promotion de la cancérogénèse du fait de leurs propriétés génotoxiques (Labreche et Goldberg 1997). L'exposition aux solvants est fréquente en milieu de travail et peut toucher une large frange de la population féminine. L'étude des expositions en milieu de travail constitue donc une approche pertinente pour étudier les liens entre solvants et cancer du sein.

Dans une large étude cas-témoins comportant 7 802 cas de cancer du sein et 7 802 témoins basée sur des registres de population au Danemark (Hansen 1999), les expositions aux solvants ont été déterminées en considérant la durée d'emploi des femmes dans l'une des 5 industries avec forte utilisation de solvants (production de métaux, industrie du bois et ameublement, imprimeries, industrie chimique, industrie textile). L'*odds ratio* ajusté sur la parité et l'âge au premier enfant était de 1,31 (IC 95 % [1,01-1,75]) pour une exposition d'au moins 10 ans, et de 1,97 (IC 95 % [1,39-2,79]) en prenant en compte un temps de latence de 15 ans. Ces résultats suggèrent un effet de l'exposition aux solvants sur le risque de cancer du sein. Ils sont toutefois

basés sur une méthode d'évaluation des expositions relativement grossière, et doivent être validés par des études permettant d'évaluer plus finement l'exposition, en distinguant si possible les différentes familles de solvants.

Perturbateurs endocriniens présents en milieu professionnel

L'étude d'Aschengrau et coll. publiée en 1998 est intéressante, malgré ses limites méthodologiques, car elle s'intéresse à l'exposition à certains perturbateurs endocriniens qui n'ont jamais été pris en compte dans d'autres investigations. Dans cette étude cas-témoins de taille relativement modeste (261 cas et 753 témoins), les auteurs ont évalué l'exposition des sujets à une trentaine de perturbateurs endocriniens en utilisant la matrice emplois-expositions du *National Institute of Occupational Safety and Health* (NIOSH), une large base de données basée sur l'inspection de plus de 4 000 lieux de travail représentatifs et répertoriant par emploi toutes les expositions à des agents chimiques, physiques ou biologiques. Seuls les PCB et le 4-octylphénol étaient associés à une augmentation modérée de l'*odds ratio* pour le cancer du sein, mais la petite taille de l'étude, et les erreurs de classement non différentiel sur l'exposition, inhérentes à la méthode employée, posent des problèmes de puissance statistique.

Expositions professionnelles aux champs électromagnétiques et à la lumière durant la nuit

L'observation d'un taux d'incidence élevé de cancer du sein dans les pays industrialisés a amené à formuler l'hypothèse que l'usage intensif d'énergie électrique dans les pays occidentaux, et ses deux principales conséquences que sont l'exposition à des champs électromagnétiques d'extrêmement basse fréquence (ELF pour *extremely low frequency*) et l'exposition à la lumière durant la nuit, pouvait entraîner un risque accru de cancer du sein (Stevens et coll., 1992). Un mécanisme d'action possible a été invoqué pour étayer cette hypothèse et fait intervenir l'hormone mélatonine produite par la glande pinéale. La production de mélatonine suit en effet un cycle de 24 heures et présente un pic nocturne dont l'effet est d'inhiber la production d'œstrogènes par les ovaires. Bien que les résultats soient contradictoires, il est possible que l'exposition aux champs ELF et à la lumière durant la nuit entraîne une diminution de la production de mélatonine, et puisse ainsi augmenter le taux d'œstrogènes circulant et le risque de cancer du sein (Stevens et coll., 1992 ; Stevens et Rea 2001).

Champs électromagnétiques d'extrêmement basse fréquence

Les premières études épidémiologiques réalisées pour tester ces hypothèses portent sur l'exposition aux champs magnétiques ELF. Ces champs magnétiques sont produits lors du passage du courant dans les lignes de transport ou de distribution du courant électrique. Les principales sources d'exposition

sont professionnelles, résidentielles, ou sont liées à l'utilisation d'appareils électriques comme les couvertures chauffantes qui entraînent des expositions relativement importantes. Une revue de la littérature épidémiologique effectuée en 2001 effectuée par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) (Iarc, 2002) concluait globalement à l'absence d'association entre l'exposition aux champs magnétiques ELF et le cancer du sein, mais quelques études suggéraient cependant un lien avec les cancers du sein riches en récepteurs œstrogéniques (ER+) chez les femmes non ménopausées (Coogan et coll., 1996 ; Kliukiene et coll., 1999 ; Forssen et coll., 2000). Ces études sont cependant insuffisantes pour pouvoir conclure.

Depuis l'évaluation du Circ, de nouvelles études ont été publiées. La plupart des études sur les expositions professionnelles ont utilisé des matrices emplois-expositions afin d'estimer les expositions aux champs magnétiques ELF à partir des emplois occupés par les femmes. Ces études ne montrent globalement aucun lien avec le cancer du sein (tableau 31.IX).

Tableau 31.IX : Expositions professionnelles aux champs magnétiques en rapport avec le cancer du sein (études publiées depuis 2001)

| Référence Pays | Type d'étude | Cas/Témoins | Exposition | OR [IC 95 %] exposition « forte » versus « faible » |
|---|---|----------------|---------------------------------|--|
| Van Wijngaarden et coll., 2001 États-Unis | Cas-témoins population | 843/773 | Matrice emplois- expositions | 1,2 [0,8-1,7] |
| Labrèche et coll., 2003 Canada | Cas-témoins hospitalière | 608/667 | Questionnaires spécialisés | 1,3 [0,8-2,0] |
| McElroy et coll., 2007 États-Unis | Cas-témoins population | 6 213/7 390 | Matrice emplois- expositions | 1,1 [0,9-1,2] |
| Kliukiene et coll., 2003 Norvège | CT dans cohorte opératrices radio | | Matrice emplois- expositions | < 50 ans : 1,8 [0,6-5,4] ≥ 50 ans : 2,4 [0,9-6,4] |
| Kliukiene et coll., 2004 Norvège | Cas-témoins dans cohorte en population | 1 830/3 660 | Matrice emplois- expositions | 1,1 [0,9-1,4] |
| Forssen et coll., 2005 Suède | Cas-témoins dans cohorte en population | 20 400/116 227 | Matrice emplois- expositions | 1,0 [0,9-1,1] |

Les études sur l'exposition résidentielle effectuées aux États-Unis se sont attachées à évaluer l'exposition à partir de mesures de champs magnétiques effectuées au domicile des sujets à l'aide de dosimètres, ou à l'aide d'une technique de classement des habitations appelée code de câblage (*wiring code*) basée sur la configuration des lignes électriques à proximité de l'habitation. Quelle que soit la méthode utilisée, elle ne montre pas de lien avec le cancer du sein. Une étude effectuée en Norvège montre en revanche une association avec le cancer du sein chez les femmes dont les habitations sont considérées comme fortement exposées selon des calculs d'exposition au

champ magnétique tenant compte de la distance et du type de lignes électriques autour de l'habitation, ainsi que de la charge annuelle moyenne en courant électrique ayant traversé les lignes électriques. Toutefois, cette étude ne montre pas de relation dose-effet nette entre le risque de cancer du sein et l'exposition, et l'association observée disparaît lorsque les expositions d'origine résidentielle et professionnelle sont considérées simultanément (tableau 31.X).

Enfin, plusieurs études se sont intéressées à l'exposition aux champs magnétiques ELF produites par les couvertures chauffantes (Davis et coll., 2002 ; Kabat et coll., 2003 ; Zhu et coll., 2003). Seule l'étude de Zhu et coll. (2003) montrait une association avec l'utilisation de ces appareils électriques.

Au total, à l'exception de quelques études portant sur les expositions résidentielles ELF et une étude portant sur l'utilisation de couvertures chauffantes, il n'existe pas de lien convaincant entre l'exposition aux champs magnétiques ELF et le cancer du sein. Les études les plus récentes utilisant des méthodes approfondies pour évaluer les expositions permettent de conclure que les champs magnétiques d'extrêmement basse fréquence ne sont vraisemblablement pas à l'origine d'un risque accru de cancer du sein.

Tableau 31.X : Expositions résidentielles aux champs magnétiques en rapport avec le cancer du sein (études publiées depuis 2001)

| Référence Pays | Type d'étude | Cas/ Témoins | Exposition | Classe d'exposition élevée | OR [IC 95 %] |
|--|--|-----------------|--|---|---------------|
| Davis et coll., 2002 États-Unis, Seattle | Cas-témoins population | 813/793 | Mesures à domicile + code de câblage | Exposition $\geq 0,73 \mu\text{T}^a$ | 0,9 [0,7-1,3] |
| Schoenfeld et coll., 2003 États-Unis, Long Island | Cas-témoins population | 576/ 585 | Mesures à domicile + code de câblage | Exposition 24 h $\geq 0,172 \mu\text{T}$ | 1,1 [0,8-1,5] |
| London et coll., 2003 États-Unis, Los Angeles | Cas-témoins dans cohorte en population | 347/286 | Mesures à domicile + code de câblage | Exposition moyenne 7 jours $\geq 0,088 \mu\text{T}$ | 1,3 [0,8-2,1] |
| Kliukiene et coll., 2004 Norvège | Cas-témoins dans cohorte en population | 1 830/3 660 | Calcul des champs magnétiques | Exposition moyenne $\geq 0,05 \mu\text{T}$ | 1,6 [1,3-1,8] |

^a μT : microtesla

Exposition à la lumière durant la nuit

Plus récemment, des études ont été réalisées afin de tester l'hypothèse que les perturbations du rythme circadien liées à l'exposition à la lumière durant la nuit pouvaient être à l'origine de l'augmentation de l'incidence des

cancers du sein dans les sociétés modernes. Les études effectuées portent jusqu'à présent sur des groupes professionnels ayant des horaires de travail de nuit, cette approche permettant aisément d'identifier des femmes exposées à la lumière durant la nuit et de quantifier la durée de cette exposition. Les études réalisées sont résumées dans le tableau 31.XI qui comporte des études de type cas-témoins en population générale, et des cohortes d'infirmières chez lesquelles le travail de nuit est relativement commun.

À l'exception de l'étude de O'Leary et coll. (2006) de taille relativement modeste, on constate que toutes les études réalisées montrent des associations significatives entre le travail de nuit et le risque de cancer du sein. Les risques relatifs sont ajustés sur les facteurs de risque des cancers du sein (parité, âge à la première grossesse...). Elles sont également assorties d'une relation dose-effet avec la durée du travail de nuit. Ces résultats sont prometteurs et doivent être confirmés par des études réalisées dans des populations différentes. À l'occasion d'une monographie récente (publication en cours), le CIRC a classé le travail de nuit dans la catégorie 2A des cancérogènes probables sur la base de ces éléments.

Tableau 31.XI : Études sur le travail de nuit en rapport avec le cancer du sein

| Référence | Type d'étude | Taille de l'étude | Exposition | RR [IC 95 %] | Tendance p |
|--|--|------------------------------|---|------------------|------------|
| Hansen, 2001 Danemark | Cas-témoins en population | 7 035 cas 7 035 témoins | > 6 ans dans un emploi avec horaires de nuit | 1,70 [1,30-1,70] | 0,02 |
| Davis et coll., 2001 États-Unis | Cas-témoins en population | 813 cas 793 témoins | A déjà travaillé de nuit | 1,60 [1,00-2,50] | 0,01 |
| O'Leary et coll., 2006 États-Unis | Cas-témoins en population | 576 cas 585 témoins | Emplois avec horaires de nuit | 1,04 [0,79-1,38] | |
| Schernhammer et coll., 2001 États-Unis | Cohorte d'infirmières | 78 562 femmes 2 441 cas | ≥ 30 ans de travail de nuit au moins 3 nuits par mois | 1,36 [1,04-1,78] | 0,02 |
| Schernhammer et coll., 2006 États-Unis | Cohorte d'infirmières | 115 022 femmes 10 352 cas | ≥ 20 ans de travail de nuit au moins 3 nuits par mois | 1,79 [1,06-3,01] | 0,65 |
| Lie et coll., 2006 Norvège | Cas-témoins dans cohorte d'infirmières | 537 cas 2 148 témoins | ≥ 30 ans de travail de nuit au moins 3 nuits par mois | 2,21 [1,10-4,45] | 0,01 |

Autres facteurs de risques

Au cours de cette dernière décennie, on a montré que de nombreux composés de l'environnement étaient capables d'interférer dans le métabolisme des œstrogènes ou de mimer leur effet. L'origine de ces composés est diverse,

puisque l'on y range des molécules d'origine végétale, telles que les phyto-œstrogènes, ou des molécules d'origine anthropique, industrielle ou agricole (pesticides, PCB, phtalates...). Ces molécules sont en général de type organique, et ce n'est que récemment qu'il a été montré que des ions métalliques étaient également capables d'interférer avec le métabolisme des œstrogènes, définissant une classe de xéno-œstrogènes non organiques appelés métalloœstrogènes (Safe, 2003). Ces composés remplissent plusieurs des critères les qualifiant de perturbateurs endocriniens : le test d'utérotophisation est positif ; ils sont capables de se lier au RE (*Estrogen Receptor*) en déplaçant l'hétérodimère, et de stimuler la prolifération des MCF7 à une concentration de 10^{-5} . Enfin on les a retrouvés dans le tissu tumoral. Ces métalloœstrogènes comprennent l'aluminium, l'antimoine, l'arsenite, le baryum, le cadmium, le chromium, le cobalt, le cuivre, le plomb, le mercure, le nickel, le sélénium, l'étain et le vanadate (Darbre, 2006).

Cosmétiques

Dans les produits cosmétiques, et notamment dans les anti-perspirants et les déodorants, on trouve de l'aluminium associé à des alkyl esters de l'acide p-hydroxyparabenzoiïque (parabènes). Ces parabènes et notamment le benzylparabène et l'isobutyl parabène ont démontré une activité œstrogénique dans des modèles animaux ou cellulaires comparable à celle de l'œstradiol (10^{-8} M) à des concentrations de 10^{-5} M (Darbre et coll., 2003). Il existe une fréquence d'augmentation constante des tumeurs du quadrant supéro-externe (TQSE) et une plus grande instabilité génomique des TQSE, ce qui suggère un facteur causal local.

Une étude cas-témoins (813/865) a été réalisée par Mirick et coll, (2002). Les résultats ont été négatifs pour les antiperspirants avec ou sans rasage. Sur 444 femmes de 20 à 74 ans, utilisant de façon courante les déodorants, le risque relatif estimé de cancer du sein (OR) était de 1,2 à la limite de la significativité (IC 95 % [0,9-2,5]), mais les auteurs ont conclu qu'il n'y avait aucune relation entre anti-perspirants et déodorants et cancer du sein (tableau 31.XII).

Tableau 31.XII : Risque de cancer du sein associé à l'utilisation de déodorants

| Déodorant toujours, régulièrement | Nombre de cas (%) | Nombre de témoins (%) | OR ajusté [IC 95 %] |
|--------------------------------------|-------------------|-----------------------|---------------------|
| Non | 206 (30) | 238 (35) | 1 |
| Oui | 479 (70) | 445 (65) | 1,2 [0,9-2,5] |
| Déodorant régulièrement après rasage | | | |
| Non | 355 (52,0) | 381 (56,4) | 1 |
| Oui | 327 (48,0) | 294 (43,6) | 1,2 [0,9-2,5] |

Cependant, dans une étude rétrospective portant sur 437 questionnaires reçus issus des 1 443 adressés à des patientes présentant un cancer du sein, McGrath et coll. (2003) ont mis en évidence une différence significative de l'âge au diagnostic du cancer du sein (52,6 ans), entre les fréquentes utilisatrices de l'utilisation de perspirants déodorants associés au rasage de l'aisselle, (supposée faciliter l'absorption cutanée et tissulaire des xéno-œstrogènes), celles qui utilisent fréquemment les antiperspirants et déodorants mais avec des rasages moins fréquents (58,63), celles qui exercent rarement les deux actions (64,92), et celles qui ne le font jamais (67,34). Les différences sont plus importantes quand on considère la sous-population des caucasiennes. Les auteurs concluent que ces résultats demandent confirmation par plus d'études d'épidémiologie analytique.

En résumé, on peut constater que si l'hypothèse biologique est plausible, les études épidémiologiques n'apportent pas d'arguments forts pour la relation entre antiperspirants et déodorants, même après rasage. Il faut cependant dire que l'exposition est difficile à estimer ; déclarative, elle est sujette à des biais de mémoire ; de plus, les produits peuvent être de différentes teneurs. Ces erreurs de classification tendent à minorer la relation.

Styrène

Une étude écologique conduite au Texas a mis en corrélation les cas de cancer du sein des 254 comtés du Texas (54 487 au total) avec les concentrations de 12 polluants toxiques référencés par l'EPA (Coyle et coll., 2005). La régression multivariée a identifié le styrène comme seul polluant significativement corrélé à l'incidence du cancer du sein. Le styrène fait partie du groupe 2B de la liste IARC des cancérogènes. Il n'a pas d'effet de type œstrogénique. Le styrène est un liquide organique utilisé dans la synthèse des plastiques, dans les résines et les peintures et présent également dans la fumée du tabac. On le trouve également dans les aliments qui ont été contenus et conservés dans des récipients en polystyrène.

S'il paraît difficile d'identifier de façon précise quel risque peut être associé au styrène, il faut retenir l'aspect ubiquitaire de ce polluant.

Virus d'Epstein Barr (EB)

Le virus EB a été retrouvé dans les tumeurs du sein, identifié par son antigène nucléaire (EBNA)³¹ et ses protéines spécifiques (LMP-1, ZEBRA).

31. L'implication du virus d'Epstein-Barr (EBV) dans le cancer du sein est probablement un artefact dû à la reconnaissance croisée de la protéine endogène MAGE par un anticorps anti-EBNA1 (Murray, 2006).

La moitié des études ne retrouvent jamais les marqueurs du virus EB ; celles qui l'observent ne retrouvent que 48 à 50 % des cellules comptées portant les marqueurs EBV. Le virus EB infecte environ 90 % de la population, et persiste dans les lymphocytes. On a maintenant admis l'idée qu'il n'existe pas de relation causale entre le virus EB et le cancer du sein (Herrmann et Niedobitek, 2003).

En conclusion, la grande majorité des études ayant recherché le lien entre l'exposition au DDT/DDE et aux PCB ne montrent pas d'association entre l'exposition à ces composés organochlorés et le cancer du sein. Cette absence d'association persiste généralement après stratification sur le statut ménopausique, la lactation, le type de récepteurs hormonaux. Pour le DDT/DDE, deux méta-analyses ne montrent pas d'augmentation de l'*odds ratio* commun. Pour les PCB, l'absence d'association persiste lorsque les congénères sont pris en compte individuellement. Les niveaux biologiques de DDT/DDE ont progressivement décliné au cours du temps depuis l'interdiction de cet insecticide dans les pays occidentaux dans les années 1970. Au vu de ces résultats, il est peu probable que de nouvelles études sur les cancers du sein incidents fondées sur des mesures de DDE/DDT pratiquées sur des prélèvements de sérum ou de tissus adipeux effectués à distance des pics d'exposition au DDT survenus dans les années 1960, puissent mettre en évidence une relation entre cette exposition et le cancer du sein. L'utilisation de biomarqueurs destinés à évaluer les expositions dont les niveaux les plus élevés sont survenus de nombreuses années auparavant, et ceci malgré les longues demi-vies des composés étudiés, peut en effet avoir comme effet de diluer les associations avec le cancer du sein, et d'expliquer les résultats faussement négatifs observés. Il serait toutefois possible à l'avenir d'améliorer les modèles de risque en incluant les facteurs pharmacocinétiques connus et les informations environnementales disponibles sur l'exposition au DDT (Wolff et coll., 2005 et 2007). Ainsi des informations sur l'indice de masse corporelle, les variations du poids au cours du temps, l'alimentation, les lieux de résidence, les expositions professionnelles, et les profils métaboliques des sujets permettraient de documenter les niveaux biologiques observés et d'approfondir l'étude des relations entre expositions aux pesticides organochlorés et le cancer du sein. Ces améliorations pourraient être réalisées dans le cadre d'analyses poolées incluant les données de différentes études afin d'accroître la puissance statistique des analyses.

Les résultats de l'étude portant sur la cohorte de Seveso vont dans le sens d'un effet cancérigène de la TCDD, et confortent ceux obtenus sur des modèles animaux. Cependant, de nombreuses questions restent ouvertes, telles que le rôle des autres congénères, la synergie entre congénères et avec les autres perturbateurs endocriniens, ces derniers aspects posant le problème de la dose efficace. Il est nécessaire qu'un plus grand nombre d'études sur l'exposition aux dioxines en rapport avec le cancer du sein soit réalisé.

Pour l'ensemble des composés organochlorés, y compris la dioxine et les furanes, l'étude des facteurs de susceptibilité génétique en rapport avec l'exposition constitue une voie de recherche insuffisamment explorée. Il n'est pas exclu que l'on puisse démontrer l'existence de profils génétiques particuliers rendant les femmes plus susceptibles de développer un cancer du sein en présence d'une exposition aux composés organochlorés. L'interaction entre le gène *CYP1A1* et l'exposition au PCB constitue un premier exemple d'interaction possible qui nécessite des recherches plus approfondies. Ces recherches se heurtent toutefois à d'importantes difficultés en termes d'effectifs de sujets nécessaires. Des analyses poolées incluant plusieurs études disposant des données nécessaires pourraient là aussi s'avérer utiles.

Quant aux autres polluants, si on ne peut pas conclure sur une relation de causalité, on doit garder présent à l'esprit l'aspect ubiquitaire de nombre de ces polluants et la possibilité de synergie entre eux.

BIBLIOGRAPHIE

AHN J, GAMMON MD, SANTELLA RM, GAUDET MM, BRITTON JA, et coll. Effects of glutathione *s*-transferase a1 (*GSTA1*) genotype and potential modifiers on breast cancer risk. *Carcinogenesis* 2006, 27 : 1876-1882

ARONSON KJ, MILLER AB, WOOLCOTT CG, STERNS EE, MCCREADY DR, et coll. Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, 9 : 55-63

ASCHENGRAU A, COOGAN PF, QUINN M, CASHINS LJ. Occupational exposure to estrogenic chemicals and the occurrence of breast cancer: an exploratory analysis. *Am J Ind Med* 1998, 34 : 6-14

BACCARELLI A, PERSATORI A, LANDI M, CONSONNI B, BERTAZZI P. Long term endocrine related outcomes in 2-3-7-8- TCDD exposure : The Seveso mortality study. *Organohalogen compounds* 1999, 42 : 43-47

BAGGA D, ANDERS KH, WANG HJ, ROBERTS E, GLASPY JA. Organochlorine pesticide content of breast adipose tissue from women with breast cancer and control subjects. *J Natl Cancer Inst.* 2000, 92 : 750-753

BAND P, LE N, FANG R, DESCHAMPS M. Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer. *Lancet* 2002, 360 : 1044-1049

BERRINO F, CAPOCACCIA R, ESTEVE J, GATTA G, HAKULINEN T, et coll. Survival of Cancer Patients in Europe: the EURO CARE-2 Study. IARC Scientific Publications N°151, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1999

BONNER MR, NIE J, HAN D, VENA JE, ROGERSON P, et coll. Secondhand smoke exposure in early life and the risk of breast cancer among smokers (United States). *Cancer Causes Controls* 2005, 16 : 683-689

BRADBURY BD, WILK JB, ASCHENGRAU A, LASH TL. Departure from multiplicative interaction for catechol-O-methyltransferase genotype and active/passive exposure to tobacco smoke among women with breast cancer. *J Carcinog* 2006, **5** : 3

BRODY JG, ASCHENGRAU A, MCKELVEY W, RUDEL RA, SWARTZ CH, KENNEDY T. Breast cancer risk and historical exposure to pesticides from wide-area applications assessed with GIS. *Environ Health Perspect* 2004, **112** : 889-897

CASSIDY RA, NATARAJAN S, VAUGHAN GM. The link between the insecticide heptachlor epoxide, estradiol, and breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005, **90** : 55-64

CHANG-CLAUDE J, KROPP S, JAGER B, BARTSCH H, RISCH A. Differential effect of NAT2 on the association between active and passive smoke exposure and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002, **11** : 698-704

CHARLIER C, ALBERT A, HERMAN P, HAMOIR E, GASPARD U, et coll. Breast cancer and serum organochlorine residues. *Occup Environ Med* 2003, **60** : 348-351

CHARLIER C, FOIDART JM, PITANCE F, HERMAN P, GASPARD U, et coll. Environmental dichlorodiphenyltrichlorethane or hexachlorobenzene exposure and breast cancer: is there a risk? *Clin Chem Lab Med* 2004a, **42** : 222-227

CHARLIER CJ, ALBERT AI, ZHANG L, DUBOIS NG, PLOMTEUX GJ. Polychlorinated biphenyls contamination in women with breast cancer. *Clin Chim Acta* 2004b, **347** : 177-181

CLAVEL-CHAPELON F, GERBER M. Reproductive factors and breast cancer risk: do they differ according to age at diagnosis ? *Breast Cancer Research and Treatment* 2002, **72** : 107-115

COHN BA, WOLFF MS, CIRILLO PM, SHOLTZ RI. DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. *Environ Health Perspect* 2007, **115** :1406-1414

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, **347** : 1713-1727

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. 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. *Lancet* 1997, **350** : 1047-1059

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, **358** : 1389-1399

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. 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. *British Journal of Cancer* 2002a, **87** : 1234-1245

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 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet* 2002b, 360 : 187-195

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83 000 women with breast cancer from 16 countries. *Lancet* 2004, 363 : 1007-1016

COOGAN PF, CLAPP RW, NEWCOMB PA, MITTENDORF R, BOGDAN G, et coll. Variation in female breast cancer risk by occupation. *Am J Ind Med* 1996, 30 : 430-437

COYLE YM, HINANLS, EUHUS DM, MINHAJUDDIN ATM. An ecological study of the association of environmental chemicals on breast cancer incidence in Texas. *Breast Cancer Res Treatment* 2005, 92 :107-114

CUZICK J. Epidemiology of breast cancer |selected highlights. *Breast* 2003, 12 : 405-411

DANO H, HANSEN KD, JENSEN P, PETERSEN JH, JACOBSEN R, EWERTZ M, LYNGE E. Fertility pattern does not explain social gradient in breast cancer in denmark. *Int J Cancer* 2004, 111 : 451-456

DARBRE PD, BYFORD JR, SHAW LE, HALL S, COLDHAM NG. Oestrogenic activity of benzylparaben. *J applied Toxicol* 2003, 23 : 43-51

DARBRE PD. Metalloestrogens: an emerging class of xenoestrogens with potential to add to the estrogenic burden of human breast. *J Applied Toxicol* 2006, 26 :191-197

DAVIS S, MIRICK DK, STEVENS RG. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93 : 1557-1562

DAVIS S, MIRICK DK, STEVENS RG. Residential magnetic fields and the risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 2002, 155 : 446-454

DELFINO RJ, SMITH C, WEST JG, LIN HJ, WHITE E, et coll. Breast cancer, passive and active cigarette smoking and N-acetyltransferase 2 genotype. *Pharmacogenetics* 2000, 10 : 461-469

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, 9 : 161-166

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, 155 : 629-635

DEWAILLY E, AYOTTE P, BRISSON J, DODIN S. Breast cancer and organochlorines. *Lancet* 1994a, 344 : 1707-1708

DEWAILLY E, DODIN S, VERREAULT R, AYOTTE P, SAUVÉ L, et coll. High organochlorine body burden in women with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994b, 86 : 232-234

DJORDJEVIC MV, HOFFMANN D, FAN J, PROKOPCZYK B, CITRON ML, et coll. Assessment of chlorinated pesticides and polychlorinated biphenyls in adipose

breast tissue using a supercritical fluid extraction method. *Carcinogenesis* 1994, **15** : 2581-2585

DORGAN JF, BROCK JW, ROTHMAN N, NEEDHAM LL, MILLER R, et coll. Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis (USA). *Cancer Causes Control* 1999, **10** : 1-11

DUELL EJ, MILLIKAN RC, SAVITZ DA, NEWMAN B, SMITH JC, SCHELL MJ, SANDLER DP. A population-based case-control study of farming and breast cancer in North Carolina. *Epidemiology* 2000, **11** : 523-531

EGAN KM, STAMPFER MJ, HUNTER D, HANKINSON S, ROSNER BA, et coll. Active and passive smoking in breast cancer: prospective results from the Nurses' Health Study. *Epidemiology* 2002, **13** : 138-145

ELLISON RC, ZHANG Y, MCLENNAN CE, ROTHMAN KJ. Exploring the relation of alcohol consumption to risk of breast cancer. *American Journal of Epidemiology* 2001, **154** : 740-747

ENDOGENOUS HORMONES AND BREAST CANCER COLLABORATIVE GROUP. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *Journal of the National Cancer Institute* 2002, **94** : 606-616

ENDOGENOUS HORMONES AND BREAST CANCER COLLABORATIVE GROUP. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute* 2003, **95** : 1218-1226

ENGEL LS, HILL DA, HOPPIN JA, LUBIN JH, LYNCH CF, et coll. Pesticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the agricultural health study. *Am J Epidemiol* 2005, **161** : 121-135

ESKENAZI B, MOCARELLI P, WARNER M, SAMUELS S, NEEDHAM L, et coll. Seveso Women Health Study. Does zone of residence predicts TCDD exposure ? *Chemosphere* 2001, **43** : 937-942

FALCK FJR, RICCI AJR, WOLFF MS, GODBOLD J, DECKERS P. Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. *Arch Environ Health* 1992, **47** : 143-146

FERLAY J, BRAY F, PISANI P, PARKIN DM. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Press, Lyon, version 1.0, 2001 (disponible sur www.dep.iarc.fr/globocan/globocan.htm).

FORSSEN UM, FEYCHTING M, RUTQVIST LE, FLODERUS B, AHLBOM A. Occupational and residential magnetic field exposure and breast cancer in females. *Epidemiology* 2000, **11** : 24-29

FORSSEN UM, RUTQVIST LE, AHLBOM A, FEYCHTING M. Occupational Magnetic Fields and Female Breast Cancer: A Case-Control Study using Swedish Population Registers and New Exposure Data. *Am J Epidemiol* 2005, **161** : 250-259

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, **107** : 103-111

FRIEDENREICH CM. Review of anthropometric factors and breast cancer risk. *European Journal of Cancer Prevention* 2001, **10** : 15-32

FRIEDENREICH CM, ORENSTEIN MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *Journal of Nutrition* 2002, **132**(suppl 11) : 3456S-3464S

GAMMON MD, NEUGUT AI, SANTELLA RM, TEITELBAUM SL, BRITTON JA, et coll. The Long Island Breast Cancer Study Project: description of a multi- institutional collaboration to identify environmental risk factors for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002a, **74** : 235-254

GAMMON MD, SANTELLA RM, NEUGUT AI, ENG SM, TEITELBAUM SL, et coll. Environmental toxins and breast cancer on Long Island. I. Polycyclic aromatic hydrocarbon DNA adducts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002b, **11** : 677-685

GAMMON MD, WOLFF MS, NEUGUT AI, ENG SM, TEITELBAUM SL, et coll. Environmental toxins and breast cancer on Long Island. II. Organochlorine compound levels in blood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002c, **11** : 686-697

GAMMON MD, ENG SM, TEITELBAUM SL, BRITTON JA, KABAT GC, et coll. Environmental tobacco smoke and breast cancer incidence. *Environ Res* 2004, **96** : 176-185

GATTO NM, LONGNECKER MP, PRESS MF, SULLIVAN-HALLEY J, KEAN-COWDIN R, BERNSTEIN L. Serum organochlorines and breast cancer: a case-control study among African-American women. *Cancer Causes Control* 2007, **18** : 29-39

GAUDET MM, GAMMON MD, SANTELLA RM, BRITTON JA, TEITELBAUM SL, et coll. MnSOD val-9ala genotype, pro- and anti-oxidant environmental modifiers, and breast cancer among women on Long Island, New York. *Cancer Causes Control* 2005, **16** : 1225-1234

GRAM IT, BRAATEN T, TERRY PD, SASCO AJ, ADAMI HO, LUND E, WEIDERPASS E. Breast cancer risk among women who start smoking as teenagers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 **14** : 61-66

GOLDBERG MS, LABRECHE F. Occupational risk factors for female breast cancer: a review. *Occup Environ Med* 1996, **53** : 145-156

GROSCLAUDE P, COLONNA M, HEDELIN G, TRETARRE B, ARVEUX P, et coll. Survival of women with breast cancer in France: variation with age, stage and treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2001, **70** : 137-143

GUTTUS S, FAILING K, NEUMANN K, KLEINSTEIN J, GEORGII S, BRUNN H. Chlororganic pesticides and polychlorinated biphenyls in breast tissue of women with benign and malignant breast disease. *Arch Environ Contam Toxicol* 1998, **35** : 140-147

HANAOKA T, YAMAMOTO S, SOBUE T, SASAKI S, TSUGANE S. Active and passive smoking and breast cancer risk in middle-aged Japanese women. *Int J Cancer* 2004, **114** : 317-322

HANSEN J. Breast cancer risk among relatively young women employed in solvent-using industries. *Am J Ind Med* 1999, **36** : 43-47

HANSEN J. Elevated risk for male breast cancer after occupational exposure to gasoline and vehicular combustion products. *Am J Ind Med* 2000, 37 : 349-352

HANSEN J. Light at night, shiftwork, and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93 : 1513-1515

HARDELL L, LINDSTROM G, LILJEGREN G, DAHL P, MAGNUSON A. Increased concentrations of octachlorodibenzo-p-dioxin in cases with breast cancer--results from a case-control study. *Eur J Cancer Prev* 1996, 5 : 351-357

HELZLSOUER KJ, ALBERG AJ, HUANG HY, HOFFMAN SC, STRICKLAND PT, et coll. Serum concentrations of organochlorine compounds and the subsequent development of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, 8 : 525-532

HENDERSON BE, PIKE MC, BERNSTEIN L, ROSS RK. Breast cancer. In : *Cancer Epidemiology and Prevention*. SCHOTTENFELD D, FRAUMENI JF (eds). Oxford University Press, New York, NY, 1996, 1283-284, 022-1039

HERRMANN K, NIEDOBITEK G. Lack of evidence for an association of Epstein-Barr virus infection with breast carcinoma. *Breast Cancer Res* 2003, 5 : R13-7 Epub

HIRAYAMA T. Lung cancer and other diseases related to passive smoking: a large-scale cohort study. In : *Control of tobacco related cancers and other diseases*. GUPTA PC, HAMNER III JE, MURTI PR (eds). International symposium 1990, Bombay, Oxford University Press, 1992 :129-137

HOYER AP, GRANDJEAN P, JORGENSEN T, BROCK JW, HARTVIG HB. Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Lancet* 1998, 352 : 1816-1820

HOYER AP, JORGENSEN T, GRANDJEAN P, HARTVIG HB. Repeated measurements of organochlorine exposure and breast cancer risk (Denmark). *Cancer Causes Control* 2000, 11 : 177-184

HOYER AP, JORGENSEN 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

HOYER AP, GERDES AM, JORGENSEN T, RANK F, HARTVIG HB. Organochlorines, p53 mutations in relation to breast cancer risk and survival. A Danish cohort-nested case-controls study. *Breast Cancer Res Treat* 2002, 71 : 59-65

HUNTER DJ, HANKINSON SE, LADEN F, COLDITZ GA, MANSON JE, et coll. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997, 337 : 1253-1258

IARC. Polychlorinated dibenzo-paradioxine and polychlorinated dibenzo-furanes. Monographs, 1997 69th edn, Lyon, France, World Health Organisation

IARC. Non-ionizing radiation, part 1: static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, France, IARC press 2002, I

IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CANCER-PREVENTIVE STRATEGIES. Weight Control and Physical Activity. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2002

IBARLUZEA JJ, FERNANDEZ MF, SANTA-MARINA L, OLEA-SERRANO MF, RIVAS AM, et coll. Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. *Cancer Causes Control* 2004, **15** : 591-600

ISHIBE N, HANKINSON SE, COLDITZ GA, SPIEGELMAN D, WILLETT WC, et coll. Cigarette smoking, cytochrome P450 1A1 polymorphisms, and breast cancer risk in the Nurses' Health Study. *Cancer Res* 1998, **58** : 667-671

JEE SH, OHRR H, KIM IS. Effects of husbands' smoking on the incidence of lung cancer in Korean women. *Int J Epidemiol* 1999, **28** : 824-828

JOHNSON KC, HU J, MAO Y. Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-97. The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. *Cancer Causes Control* 2000, **11** : 211-221

JOHNSON KC. Accumulating evidence on passive and active smoking and breast cancer risk. *Int J Cancer* 2005, **117** : 619-628

KABAT GC, O'LEARY ES, SCHOENFELD ER, GREENE JM, GRIMSON R, et coll. Electric blanket use and breast cancer on Long Island. *Epidemiology* 2003, **14** : 514-520

KELSEY JL, HORN-ROSS PL. Breast cancer: magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993, **15** : 7-16

KHUDER SA, SIMON VJJR. Is there an association between passive smoking and breast cancer? *Eur J Epidemiol* 2000, **16** : 1117-11121

KLIUKIENE J, TYNES T, MARTINSEN JI, BLAASAAS KG, ANDERSEN A. Incidence of breast cancer in a Norwegian cohort of women with potential workplace exposure to 50 Hz magnetic fields. *Am J Ind Med* 1999, **36** : 147-154

KLIUKIENE J, TYNES T, ANDERSEN A. Follow-up of radio and telegraph operators with exposure to electromagnetic fields and risk of breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 2003, **12** : 301-307

KLIUKIENE J, TYNES T, ANDERSEN A. Residential and occupational exposures to 50-Hz magnetic fields and breast cancer in women: a population-based study. *Am J Epidemiol* 2004, **159** : 852-861

KOGEVINAS M, SARACCI R, WINKELMANN R, JOHNSON ES, BERTAZZI PA, et coll. Cancer incidence and mortality in women occupationally exposed to chlorophenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. *Cancer Causes Control* 1993, **4** : 547-553

KOGEVINAS M, BECHER H, BENN T, BERTAZZI PA, BOFFETTA P, et coll. Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. An expanded and updated international cohort study. *Am J Epidemiol* 1997, **145** : 1061-1075

KRAJINOVIC M, GHADIRIAN P, RICHER C, SINNETT H, GANDINI S, et coll. Genetic susceptibility to breast cancer in French-Canadians: role of carcinogen-metabolizing enzymes and gene-environment interactions. *Int J Cancer* 2001, **92** : 220-225

KRIEGER N, WOLFF MS, HIATT RA, RIVERA M, VOGELMAN J, ORENTREICH N. Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study among white, black, and Asian women. *J Natl Cancer Inst* 1994, **86** : 589-599

KROPP S, CHANG-CLAUDE J. Active and passive smoking and risk of breast cancer by age 50 years among German women. *Am J Epidemiol* 2002, **156** : 616-26

LABRECHE FP, GOLDBERG MS. Exposure to organic solvents and breast cancer in women: a hypothesis. *Am J Ind Med* 1997, **32** : 1-14

LABRECHE F, GOLDBERG MS, VALOIS MF, NADON L, RICHARDSON L, LAKHANI R, LATREILLE B. Occupational exposures to extremely low frequency magnetic fields and postmenopausal breast cancer. *Am J Ind Med* 2003, **44** : 643-652

LADEN F, COLLMAN G, IWAMOTO K, ALBERG AJ, BERKOWITZ GS, et coll. 1,1-Dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and polychlorinated biphenyls and breast cancer: combined analysis of five US studies. *J Natl Cancer Inst* 2001a, **93** : 768-776

LADEN F, HANKINSON SE, WOLFF MS, COLDITZ GA, WILLETT WC, et coll. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer: an extended follow-up in the Nurses' Health Study. *Int J Cancer* 2001b, **91** : 568-574

LADEN F, ISHIBE N, HANKINSON SE, WOLFF MS, GERTIG DM, et coll. Polychlorinated Biphenyls, Cytochrome P450 1A1, and Breast Cancer Risk in the Nurses' Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002, **11** : 1560-1565

LASH TL, ASCHENGRAU A. Active and passive cigarette smoking and the occurrence of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1999, **149** : 5-12

LASH TL, ASCHENGRAU A. A null association between active or passive cigarette smoking and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2002, **75** : 181-184

LASH TL, BRADBURY BD, WILK JB, ASCHENGRAU A. A case-only analysis of the interaction between N-acetyltransferase 2 haplotypes and tobacco smoke in breast cancer etiology. *Breast Cancer Res* 2005, **7** : R385-393

LI Y, MILLIKAN RC, BELL DA, CUI L, TSE CK, NEWMAN B, CONWAY K. Polychlorinated biphenyls, cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) polymorphisms, and breast cancer risk among African American women and white women in North Carolina: a population-based case-control study. *Breast Cancer Res* 2005, **7** : R12-R18

LIE JA, ROESSINK J, KJAERHEIM K. Breast Cancer and Night Work among Norwegian Nurses. *Cancer Causes Control* 2006, **17** : 39-44

LILJEGREN G, HARDELL L, LINDSTROM 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, **7** : 135-140

LILLA C, RISCH A, KROPP S, CHANG-CLAUDE J. SULT1A1 genotype, active and passive smoking, and breast cancer risk by age 50 years in a German case-control study. *Breast Cancer Res* 2005, **7** : R229-237

LISSOWSKA J, BRINTON LA, ZATONSKI W, BLAIR A, BARDIN-MIKOLAJCZAK A, et coll. Tobacco smoking, NAT2 acetylation genotype and breast cancer risk. *Int J Cancer* 2006, **119** : 1961-1969

LONDON SJ, POGODA JM, HWANG KL, LANGHOLZ B, MONROE KR, et coll.. Residential magnetic field exposure and breast cancer risk: a nested case-control study from a multiethnic cohort in Los Angeles County, California. *Am J Epidemiol* 2003, **158** : 969-980

LONGNECKER MP. Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: meta-analysis and review. *Cancer Causes and Control* 1994, 5 : 73-82

LOPEZ-CARRILLO L, BLAIR A, LOPEZ-CERVANTES M, CEBRIAN M, RUEDA C, et coll. Dichlorodiphenyltrichloroethane serum levels and breast cancer risk: a case-control study from Mexico. *Cancer Res* 1997, 57 : 3728-3732

LOPEZ-CARRILLO L, LOPEZ-CERVANTES M, TORRES-SANCHEZ L, BLAIR A, CEBRIAN ME, GARCIA RM. Serum levels of beta-hexachlorocyclohexane, hexachlorobenzene and polychlorinated biphenyls and breast cancer in Mexican women. *Eur J Cancer Prev* 2002, 11 : 129-135

LOPEZ-CERVANTES M, TORRES-SANCHEZ L, TOBIAS A, LOPEZ-CARRILLO L. Dichlorodiphenyldichloroethane burden and breast cancer risk: a meta-analysis of the epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect* 2004, 112 : 207-214

LUCENA RA, ALLAM MF, COSTABEBER IH, VILLAREJO ML, NAVAJAS RF. Breast cancer risk factors: PCB congeners. *Eur J Cancer Prev* 2001, 10 : 117-119

MADIGAN MP, ZIEGLER RG, BENICHOU J, BYRNE C, HOOVER RN. Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *J Natl Cancer Inst* 1995, 87 : 1681-1685

MANZ A, BERGER J, DWYER JH, FLESCHE-JANYS D, NAGEL S, WALTSGOTT H. Cancer mortality among workers in chemical plant contaminated with dioxin. *Lancet* 1991, 338 : 959-964

MC GRATH K. An earlier age of breast cancer diagnosis related to the frequent use of antiperspirant/deodorant and underarm shaving. *European J Cancer Prev* 2003, 12 : 4579-485

MCCREADY D, ARONSON KJ, CHU W, FAN W, VESPRINI D, NAROD SA. Breast tissue organochlorine levels and metabolic genotypes in relation to breast cancer risk Canada. *Cancer Causes Control* 2004, 15 : 399-418

MCELROY JA, EGAN KM, TITUS-ERNSTOFF L, ANDERSON HA, TRENTAM-DIETZ A, et coll. Occupational exposure to electromagnetic field and breast cancer risk in a large, population-based, case-control study in the United States. *J Occup Environ Med* 2007, 49 : 266-274

MCPHERSON K, STEEL C M, DIXON JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *Br Med J* 2000, 321 : 624-628

MENDONCA GA, ELUF-NETO J, ANDRADA-SERPA MJ, CARMO PA, BARRETO HH, et coll. Organochlorines and breast cancer: a case-control study in Brazil. *Int J Cancer* 1999, 83 : 596-600

MENVIELLE G, LECLERC A, CHASTANG JF, LUCE D. Social inequalities in breast cancer mortality among French women: disappearing educational disparities from 1968 to 1996. *Br J Cancer* 2006, 94 : 152-155

MILLER MD, MARTY MA, BROADWIN R, JOHNSON KC, SALMON AG, et coll. The association between exposure to environmental tobacco smoke and breast cancer: A review by the California Environmental Protection Agency Preventive Medicine 2007, 44 : 93-106

MILLIKAN RC, PITTMAN GS, NEWMAN B, TSE CK, SELMIN O, et coll. Cigarette smoking, N-acetyltransferases 1 and 2, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998, **7** : 371-378

MILLIKAN R, DEVOTO E, DUELL EJ, TSE CK, SAVITZ DA, et coll. Dichlorodiphenyl-dichloroethene, polychlorinated biphenyls, and breast cancer among African-American and white women in North Carolina. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, **9** : 1233-1240

MINAMI Y, TSUBONO Y, NISHINO Y, OHUCHI N, SHIBUYA D, HISAMICHI S. The increase of female breast cancer incidence in Japan: emergence of birth cohort effect. *Int J Cancer* 2004, **108** : 901-906

MIRICK DK, DAVIS D, THOMAS DB. Antiperspirant use and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002, **94** : 1578-80

MORABIA A, BERNSTEIN M, HERITIER S, KHATCHATRIAN N. Relation of breast cancer with passive and active exposure to tobacco smoke. *Am J Epidemiol* 1996, **143** : 918-28

MORABIA A. Smoking (active and passive) and breast cancer: epidemiologic evidence up to June 2001. *Environ Mol Mutagen* 2002, **39** : 89-95

MOYSICH KB, AMBROSONE CB, VENA JE, SHIELDS PG, MENDOLA P, et coll. Environmental organochlorine exposure and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998, **7** : 181-188

MOYSICH KB, SHIELDS PG, FREUDENHEIM JL, SCHISTERMAN EF, VENA JE, et coll. Polychlorinated biphenyls, cytochrome P4501A1 polymorphism, and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, **8** : 41-44

MURRAY PG. Epstein-Barr virus in breast cancer: artefact or aetiological agent? *J Pathol* 2006, **209** : 427-429

MUSSALO-RAUHAMAA H, HASANEN E, PYYSALO H, ANTERVO K, KAUPPILA R, PANTZAR P. Occurrence of beta-hexachlorocyclohexane in breast cancer patients. *Cancer* 1990, **66** : 2124-2128

NISHINO Y, TSUBONO Y, TSUJI I, KOMATSU S, KANEMURA S, et coll. Passive smoking at home and cancer risk: a population-based prospective study in Japanese non-smoking women. *Cancer Causes Control* 2001, **12** : 797-802

OKASHA M, MCCARRON P, GUNNELL D, SMITH GD. Exposures in childhood, adolescence and early adulthood and breast cancer risk: a systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2003, **78** : 223-276

OLAYA-CONTRERAS P, RODRIGUEZ-VILLAMIL J, POSSO-VALENCIA HJ, CORTEZ JE. Organochlorine exposure and breast cancer risk in Colombian women. *Cad Saude Publica* 1998, **14** (suppl 3) : 125-132

O'LEARY ES, VENA JE, FREUDENHEIM JL, BRASURE J. Pesticide exposure and risk of breast cancer: a nested case-control study of residentially stable women living on Long Island. *Environ Res* 2004, **94** : 134-144

O'LEARY ES, SCHOENFELD ER, STEVENS RG, KABAT GC, HENDERSON K, et coll. Shift work, light at night, and breast cancer on Long Island, New York. *Am J Epidemiol* 2006, **164** : 358-366

PALMER JR, ROSENBERG L. Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993, **15** :145-56

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, **13** : 267-275

PETRALIA SA, VENA JE, FREUDENHEIM JL, DOSEMECI M, MICHALEK A, et coll. Risk of premenopausal breast cancer in association with occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and benzene. *Scand J Work Environ Health* 1999, **25** : 215-221

PIRKLE JL, FLEGAL KM, BERNERT JT, BRODY DJ, ETZEL RA, MAURER KR. Exposure of the US population to environmental tobacco smoke: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1991. *JAMA* 1996, **275** : 1233-1240

POLLAN M, GUSTAVSSON P. High-risk occupations for breast cancer in the Swedish female working population. *Am J Public Health* 1999, **89** : 875-881

RAASCHOU-NIELSEN O, PAVUK M, LEBLANC A, DUMAS P, PHILIPPE WJ, et coll. Adipose organochlorine concentrations and risk of breast cancer among postmenopausal Danish women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, **14** : 67-74

REMONTET L, BUEMI A, VELTEN M, JOUGLA E, ESTÈVE J. Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, 2003a http://www.invs.sante.fr/publications/2003/rapport_cancer_2003

REMONTET L, ESTÈVE J, BOUVIER AM, GROSCLAUDE P, LAUNOY G, et coll. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidémiol Santé Publ* 2003b, **51** : 3-30

REYNOLDS P, HURLEY S, GOLDBERG DE, ANTON-CULVER H, BERNSTEIN L, et coll. Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. *J Natl Cancer Inst* 2004, **96** : 29-37

REYNOLDS P, HURLEY SE, PETREAS M, GOLDBERG DE, SMITH D, et coll. Adipose levels of dioxins and risk of breast cancers. *Cancer causes and controls* 2005, **16** : 525-535

ROCKHILL B, WEINBERG CR, NEWMAN B.. Population attributable fraction estimation for established breast cancer risk factors: considering the issues of high prevalence and unmodifiability. *Am J Epidemiol* 1998, **147** : 826-833

ROMIEU I, HERNANDEZ-AVILA M, LAZCANO-PONCE E, WEBER JP, DEWAILLY E. Breast cancer, lactation history, and serum organochlorines. *Am J Epidemiol* 2000, **152** : 363-370

RUBIN CH, LANIER A, KIESZAK S, BROCK JW, KOLLER KR, et coll. Breast cancer among Alaska Native women potentially exposed to environmental organochlorine chemicals. *Int J Circumpolar Health* 2006, **65** : 18-27

RUDEL RA, ATTFIELD KR, SCHIFANO JN, BRODY JG. Chemicals causing mammary gland tumors in animals signal new directions for epidemiology, chemicals testing, and risk assessment for breast cancer prevention. *Cancer* 2007, **109** : 2635-2666

RUNDLE A, TANG D, ZHOU J, CHO S, PERERA F. The association between glutathione S-transferase M1 genotype and polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in breast tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, **9** : 1079-1085

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** : 793-801

SAFE S. Cadmium's disguise dupes the estrogen receptor. *Nat Med* 2003, **9** : 1000-1001

SANDLER DP, EVERSON RB, WILCOX AJ. Passive smoking in adulthood and cancer risk. *Am J Epidemiol* 1985, **121** : 37-48

SANT M, AARELEID T, BERRINO F, BIELSKA LASOTA M, CARLI PM, et coll. EURO-CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94. Results and commentary. *Ann Oncol* 2003, **14** (suppl 5) : v61-v118

SAINTOT M, MALAVEILLE C, HAUTEFEUILLE A, GERBER M. Interaction between genetic polymorphism of cytochrome P450-1B1 and environmental pollutants in breast cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 2004, **13** : 83-86

SAINTOT M, MALAVEILLE C, HAUTEFEUILLE A, GERBER M. Interactions between genetic polymorphism of cytochrome P450-1B1, sulfotransferase 1A1, catechol-o-methyltransferase and tobacco exposure in breast cancer risk. *Int J Cancer* 2003, **107** : 652-657

SCHecter A, TONIOLO P, DAI LC, THUY LT, WOLFF MS. Blood levels of DDT and breast cancer risk among women living in the north of Vietnam. *Arch Environ Contam Toxicol* 1997, **33** : 453-456

SCHERNHAMMER ES, KROENKE CH, LADEN F, HANKINSON SE. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology* 2006, **17** : 108-111

SCHERNHAMMER ES, LADEN F, SPEIZER FE, WILLETT WC, HUNTER DJ, et coll. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst* 2001, **93** : 1563-1568

SCHILDKRAUT JM, DEMARK-WAHNEFRIED W, DEVOTO E, HUGHES C, LASETER JL, NEWMAN B. Environmental contaminants and body fat distribution. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, **8** : 179-183

SCHOENFELD ER, O'LEARY ES, HENDERSON K, GRIMSON R, KABAT GC, et coll.. Electromagnetic fields and breast cancer on Long Island: a case-control study. *Am J Epidemiol* 2003, **158** : 47-58

SHEN J, GAMMON MD, TERRY MB, WANG L, WANG Q, et coll. Polymorphisms in XRCC1 Modify the Association between Polycyclic Aromatic Hydrocarbon-DNA Adducts, Cigarette Smoking, Dietary Antioxidants, and Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, **14** : 336-342

SHRUBSOLE MJ, GAO YT, DAI Q, SHU XO, RUAN ZX, et coll. Passive smoking and breast cancer risk among non-smoking Chinese women. *Int J Cancer* 2004, **110** : 605-609

SILLANPAA P, KATAJA V, ESKELINEN M, KOSMA VM, UUSITUPA M. Sulfotransferase 1a1 genotype as a potential modifier of breast cancer risk among premenopausal women. *Pharmacogenetics and Genomics* 2005, **15** : 749-752

SILLANPAA P, HEIKINHEIMO L, KATAJA V, ESKELINEN M, KOSMA VM, et coll. CYP1A1 and CYP1B1 genetic polymorphisms, smoking and breast cancer risk in a Finnish Caucasian population. *Breast Cancer Res Treat* 2007, **104** : 287-297

SMITH SJ, DEACON JM, CHILVERS CE. Alcohol, smoking, passive smoking and caffeine in relation to breast cancer risk in young women. UK National Case-Control Study Group. *Br J Cancer* 1994, **70** :112-119

SMITH-WARNER SA, SPIEGELMAN D, YAUN SS, VAN DEN BRANDT PA, FOLSOM AR, et coll. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *Journal of the American Medical Association* 1998, **279** : 535-540

SOTO AM, SONNENSCHNEIN C, CHUNG KL, FERNANDEZ MF, OLEA N, SERRANO FO. The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. *Environ Health Perspect* 1995, **103** (suppl 7) : 113-122

STELLMAN SD, DJORDJEVIC MV, BRITTON JA, MUSCAT JE, CITRON ML, et coll.. Breast cancer risk in relation to adipose concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in Long Island, New York. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, **9** : 1241-1249

STEVENS RG, DAVIS S, THOMAS DB, ANDERSON LE, WILSON BW. Electric Power, Pineal Function, and the Risk of Breast Cancer. *FASEB J* 1992, **6** : 853-860

STEVENS RG, REA MS. Light in the built environment: potential role of circadian disruption in endocrine disruption and breast cancer. *Cancer Causes Control* 2001, **12** : 279-287

STRAND BH, KUNST A, HUISMAN M, MENVIELLE G, GLICKMAN M, et coll. The reversed social gradient: higher breast cancer mortality in the higher educated compared to lower educated. A comparison of 11 European populations during the 1990s. *Eur J Cancer* 2007, **43** : 1200-1207

TANG D, CHO S, RUNDLE A, CHEN S, PHILLIPS D, et coll. Polymorphisms in the DNA repair enzyme XPD are associated with increased levels of PAH-DNA adducts in a case-control study of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002, **75** : 159-166

TANG D, RUNDLE A, MOONEY L, CHO S, SCHNABEL F, et coll. Sulfotransferase 1a1 (SULT1A1), pha-dna adduct levels in breast tissue and breast cancer risk in a case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 2003, **78** : 217-222

TEHARD B, FRIEDENREICH CM, OPPERT JM, 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, **15** : 57-64

TERRY PD, MILLER AB, ROHAN TE. Cigarette smoking and breast cancer risk: a long latency period? *Int J Cancer* 2002, **100** : 723-728

TERRY MB, GAMMON MD, ZHANG FF, ENG SM, SAGIV SK, et coll.. Polymorphism in the DNA repair gene XPD, polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts, cigarette smoking, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004, **13** : 2053-2058

TOKUNAGA M, LAND CE, TOKUOKA S, NISHIMORI I, SODA M, AKIBA S. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, 1950-1985. *Radiation Research* 1994, **138** : 209-223

UNGER M, KIAER H, Blichert-Toft M, OLSEN J, CLAUSEN J. Organochlorine compounds in human breast fat from deceased with and without breast cancer and in a biopsy material from newly diagnosed patients undergoing breast surgery. *Environ Res* 1984, **34** : 24-28

VAN DEN BRANDT PA, SPIEGELMAN D, YAUN SS, ADAMI HO, BEESON L, et coll. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *American Journal of Epidemiology* 2000, **152** : 514-527

VAN WIJNGAARDEN E., NYLANDER-FRENCH LA, MILLIKAN RC, SAVITZ DA, LOOMIS D. Population-based case-control study of occupational exposure to electromagnetic fields and breast cancer. *Ann Epidemiol* 2001, **11** : 297-303

VAN'T VEER P, LOBBEZOO IE, MARTIN-MORENO JM, GUALLAR E, GOMEZ-ARACENA J, et coll. DDT (dicophane) and postmenopausal breast cancer in Europe: case-control study. *Br Med J* 1997, **315** : 81-85

WARD EM, SCHULTE P, GRAJEWSKI B, ANDERSEN A, PATTERSON DGJR, et coll. Serum organochlorine levels and breast cancer: a nested case-control study of Norwegian women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, **9** : 1357-1367

WARNER M, ESKENAZI B, MOCARELLI P, GERTHOUX PM, SAMUELS S, et coll. Serum dioxin concentrations and breast cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environ Health Perspect* 2002, **110** : 625-628

WARTENBERG D, CALLE EE, THUN MJ, HEATH CW, JR., LALLY C, WOODRUFF T. Passive smoking exposure and female breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 2000, **92** : 1666-1673

WOLFF MS, TONIOLO PG, LEE EW, RIVERA M, DUBIN N. Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993, **85** : 648-652

WOLFF MS, ANDERSON HA. Correspondence re: Schildkraut JM et coll. Environmental contaminants and body fat distribution. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, **8** : 179-183, 1999. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, **8** : 951-952

WOLFF MS, BERKOWITZ GS, BROWER S, SENIE R, BLEIWEISS IJ, et coll.. Organochlorine exposures and breast cancer risk in New York City women. *Environ Res* 2000a, **84** : 151-161

WOLFF MS, ZELENIUCH-JACQUOTTE A, DUBIN N, TONIOLO P. Risk of breast cancer and organochlorine exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000b, **9** : 271-277

WOLFF MS, BRITTON JA, TEITELBAUM SL, ENG S, DEYCH E, et coll. Improving organochlorine biomarker models for cancer research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, **14** : 2224-2236

WOLFF MS, ANDERSON HA, BRITTON JA, ROTHMAN N. Pharmacokinetic Variability and Modern Epidemiology The Example of Dichlorodiphenyltrichloroethane, Body Mass Index, and Birth Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007, **16** : 1925-1930

WOOLCOTT CG, ARONSON KJ, HANNA WM, SENGUPTA SK, MCCREADY DR, et coll. Organochlorines and breast cancer risk by receptor status, tumor size, and grade (Canada). *Cancer Causes Control* 2001, **12** : 395-404

ZELENIUCH-JACQUOTTE A, SHORE RE, KOENIG KL, AKHMEDKHANOV A, AFANASYEVA Y, et coll. Postmenopausal levels of oestrogen, androgen, and SHBG and breast cancer: long-term results of a prospective study. *British Journal of Cancer* 2004, **90** : 153-159

ZHANG Y, WISE JP, HOLFORD TR, XIE H, BOYLE P, et coll. Serum polychlorinated biphenyls, cytochrome P-450 1A1 polymorphisms, and risk of breast cancer in Connecticut women. *Am J Epidemiol* 2004, **160** : 1177-1183

ZHAO Y, SHI Z, LIU L. Matched case-control study for detecting risk factors of breast cancer in women living in Chengdu. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 1999, **20** : 91-94

ZHENG T, HOLFORD TR, MAYNE ST, WARD B, CARTER D, et coll. DDE and DDT in breast adipose tissue and risk of female breast cancer. *Am J Epidemiol* 1999, **150** : 453-458

ZHENG T, HOLFORD TR, MAYNE ST, TESSARI J, WARD B, et coll. Risk of female breast cancer associated with serum polychlorinated biphenyls and 1,1-dichloro-2,2'-bis(p-chlorophenyl)ethylene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000a, **9** : 167-174

ZHENG T, HOLFORD TR, TESSARI J, MAYNE ST, OWENS PH, et coll. Breast cancer risk associated with congeners of polychlorinated biphenyls. *Am J Epidemiol* 2000b, **152** : 50-58

ZHENG T, HOLFORD TR, TESSARI J, MAYNE ST, ZAHM SH, et coll. Oxychlorane and trans-nonachlor in breast adipose tissue and risk of female breast cancer. *J Epidemiol Biostat* 2000c, **5** : 153-160

ZHENG T, HOLFORD TR, ZAHM SH, OWENS PH, BOYLE P, et coll. Cigarette smoking, glutathione-s-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms, and breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2002, **13** : 637-645

ZHENG W, WEN WQ, GUSTAFSON DR, GROSS M, CERHAN JR, FOLSOM AR. GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2002, **74** : 9-16

ZHU K, HUNTER S, PAYNE-WILKS K, ROLAND CL, FORBES DS. Use of electric bedding devices and risk of breast cancer in African-American women. *Am J Epidemiol* 2003, **158** : 798-806