

# Facteurs de risque du cancer du sein

André Nkondjock, Parviz Ghadirian

> Le cancer du sein est une préoccupation majeure de santé publique. En 2001, plus d'un million de nouveaux cas et 372 969 décès attribuables au cancer du sein ont été enregistrés dans le monde. Il existe suffisamment de preuves permettant d'affirmer que la susceptibilité génétique, l'exposition à des facteurs environnementaux et à des facteurs liés au style de vie jouent un rôle important dans l'étiologie de cette maladie. Cet article présente une synthèse entre facteurs de risque et fondements biologiques de la maladie à partir de données tirées de récentes publications spécialisées. L'âge avancé, l'âge précoce lors des premières menstruations, la ménopause tardive, la grande taille à l'âge adulte, les maladies bénignes du sein, la densité élevée du tissu mammaire en mammographie, l'obésité après la ménopause, l'histoire familiale de cancer du sein, les radiations ionisantes, certaines mutations génétiques, la consommation importante d'alcool, l'utilisation des contraceptifs oraux et du traitement hormonal substitutif sont associés à un risque accru de cancer du sein. La maternité précoce, la multiparité, l'activité physique régulière, l'allaitement et le maintien de l'équilibre énergétique réduisent ce risque. Une constante identification des facteurs de risque, sur lesquels il est possible d'agir, devrait faciliter la mise en œuvre de stratégies efficaces de prévention. <



A. Nkondjock: McLaughlin Centre for Population Health Risk Assessment, Institute of Population Health, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada.

P. Ghadirian: Unité de recherche épidémiologique, Centre de recherche, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Hôtel-Dieu, Pavillon Masson, 3850, rue Saint-Urbain, Montréal, Québec, H2W 1T7, Canada.

[parviz.ghadirian@umontreal.ca](mailto:parviz.ghadirian@umontreal.ca)

tent l'Europe de l'Ouest et l'Amérique du Nord [1]. Les populations qui migrent d'un pays ou d'une région à faible taux vers une zone à taux élevé ont des taux de cancer du sein qui se rapprochent de ceux du pays ou de la région d'accueil [2]. Plusieurs études épidémiologiques et expérimentales menées à travers le monde ont mis en évidence des facteurs génétiques, environnementaux, et nutritionnels intervenant dans l'étiologie de ce cancer. En 2001, un rapport de l'Initiative canadienne sur le cancer du sein a traité de la prévention primaire de cette maladie [3]. Cet article présente une vue d'ensemble des principaux facteurs de risque en corrélation avec les mécanismes biologiques potentiels associés au risque de cancer du sein.

## Facteurs hormonaux endogènes

### Âge précoce des premières menstruations

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein [4]. Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires. Cette exposition est considérable lorsque les cycles menstruels sont réguliers. Une telle hypothèse concorde avec les taux d'œstrogènes élevés après les règles, que l'on observe chez les femmes qui ont eu leurs menstruations précocement [5].

Le cancer du sein constitue une préoccupation majeure de santé publique en raison de l'augmentation de son incidence. Les taux d'incidence ajustés pour l'âge varient, selon les régions du monde, d'un facteur cinq. Les taux annuels les plus bas (inférieurs à 32 pour 100 000 femmes) sont enregistrés en Asie et en Afrique; les taux intermédiaires (entre 40 et 60 pour 100 000) sont observés en Amérique du Sud et en Europe de l'Est; les taux les plus élevés (plus de 70 pour 100 000) affectent

### Ménopause tardive

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause [6]. Cette association entre l'âge et le risque de cancer du sein est similaire, que la ménopause soit survenue naturellement, ou qu'elle résulte d'une ovariectomie bilatérale [6]. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes.

### Facteurs hormonaux exogènes

#### Contraceptifs oraux

Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, 10 ans après l'arrêt de l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifeste [7]. Le risque de cancer du sein ne change pas de manière significative avec la durée d'utilisation et est indépendant du type d'œstrogène ou de la combinaison des préparations utilisées. Le cancer du sein est rare chez les jeunes femmes en âge de procréer qui utilisent les contraceptifs oraux, et une utilisation importante de ces produits n'entraîne pas un nombre supplémentaire de cas. En revanche, l'utilisation de ces médicaments, tard dans la vie reproductive, entraîne une augmentation relative du risque de cancer du sein au moment où le risque naturel devient appréciable. Ainsi, plus les contraceptifs oraux seront utilisés tardivement, plus le nombre de cas de cancer du sein qui en résulteront sera important [7].

#### Traitement hormonal substitutif (THS)

Le THS de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé [6, 8], et le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation. Pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, le risque est augmenté de 26 % à 35 % [6, 8]. Cependant, le risque attribuable (effet réel du THS) diminue dès l'arrêt du traitement. Il a également été montré que, chez les femmes ayant eu recours au THS à l'âge de 50 ans, et qui l'ont poursuivi durant 5, 10 et 15 ans, l'accroissement de risque est respectivement de 2, 6 et 12 cas pour 1 000 [6]. Par ailleurs, l'effet du THS varie selon la com-

position des produits. Le risque relatif est de deux chez les femmes utilisant une association œstroprogestative, tandis qu'il n'est augmenté que de 30 % chez les femmes recevant un traitement œstrogénique seul [9]. Un des mécanismes par lesquels le THS influence le risque de cancer du sein est qu'il retarde les effets de la ménopause [6].

### Facteurs liés à la reproduction

#### Multiparité et âge précoce à la première maternité

Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares [10]. L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements. Les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchements présentent des risques réduits d'environ 30 %, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements [11]. Plusieurs mécanismes, par lesquels la multiparité influence le risque de cancer du sein, sont connus ou supposés. Certes, la multiparité a pour avantage de protéger les femmes contre le cancer du sein. Toutefois, la période reproductive semble avoir un double effet : le risque est accru immédiatement après l'accouchement, puis diminue graduellement. La grossesse provoque une différenciation accélérée du tissu mammaire et une prolifération rapide de l'épithélium. Les changements amorcés au cours de la première grossesse, en particulier si elle est survenue précocement, sont accentués par chacune des grossesses ultérieures, et le développement du cancer du sein est lié à la vitesse de prolifération des cellules épithéliales mammaires et inversement au degré de différenciation [12].

#### Allaitement naturel

L'effet de l'allaitement sur le risque de cancer du sein est controversé, probablement parce que la modification du risque, compte tenu de la durée moyenne de l'allaitement, est faible. Les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit de 33 %, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité [13]. Une diminution significative du risque de cancer du sein de plus de 4 % a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois [13]. L'effet protecteur de l'allaitement sur le risque de cancer du sein semble plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées [5]. D'une manière générale, plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein. Le fondement biologique d'une association

inverse entre l'allaitement et le risque de cancer du sein n'est pas entièrement connu. Toutefois, plusieurs mécanismes sont plausibles. La lactation produit des changements hormonaux endogènes, en particulier une réduction d'œstrogènes et une augmentation de la production de prolactine, qui sont supposées diminuer l'exposition cumulative aux œstrogènes chez la femme. Par conséquent, la lactation réprimerait l'apparition et le développement du cancer du sein [14]. Il a été montré que le niveau d'œstrogènes dans le sang des femmes qui allaitent augmente graduellement à partir du dernier accouchement, puis se maintient pendant plusieurs années, avant d'atteindre le niveau que l'on enregistre chez les femmes nullipares [15]. Le pH du lait provenant de seins de femmes qui n'ont pas encore allaité est significativement élevé en comparaison de celui provenant de seins de femmes ayant déjà allaité. Durant l'allaitement, le lait est acide. Les cellules épithéliales, dans

un environnement alcalin, subissent des altérations telles qu'une hyperplasie, une atypie, ainsi qu'une augmentation d'activité mitotique [16]. Enfin, l'effet protecteur de l'allaitement serait attribuable à son rôle dans le décalage du rétablissement de l'ovulation.

### Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires

#### Histoire familiale et mutations génétiques

L'histoire familiale est associée, de manière régulière, à un risque accru de cancer du sein. Le risque relatif pour toute forme de parenté est d'environ 1,9 et l'excès de risque est plus marqué chez les femmes plus jeunes et lorsque la maladie s'est développée chez une proche parente (mère, fille ou sœur), avant l'âge

Preuve	Augmentation du risque	Diminution du risque	Principaux mécanismes biologiques en cause
Convaincante	<ul style="list-style-type: none"> <li>Âge avancé</li> <li>Âge précoce des premières règles (&lt; 12 ans)</li> <li>Grande taille à l'âge adulte</li> <li>Alcool (au moins une boisson alcoolique/jour)</li> <li>Mutations génétiques (<i>BRCA1/2</i>)</li> <li>Radiations ionisantes (avant 40 ans)</li> <li>Densité mammographique (&gt;50%)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Exposition précoce et prolongée au milieu hormonal</li> <li>Nutrition durant l'enfance et l'adolescence</li> <li>Réduction de masse de la glande mammaire</li> <li>Augmentation des hormones sériques</li> <li>Augmentation de la production d'IGF</li> <li>Augmentation de l'instabilité génomique</li> <li>Dommages de l'ADN et ses constituants</li> <li>Augmentation d'IGF avant la ménopause</li> <li>Augmentation de la prolactine après la ménopause</li> </ul>
Probable/ possible	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ménopause tardive (après 55 ans)</li> <li>Contraceptifs oraux</li> <li>Traitement hormonal substitutif</li> <li>Histoire familiale de cancer du sein</li> </ul>	Multiparité	<ul style="list-style-type: none"> <li>Production prolongée des hormones ovariennes</li> <li>Augmentation de l'exposition aux œstrogènes</li> <li>Suppression de la production d'œstradiol et de progestérone</li> <li>Report des effets de la ménopause</li> <li>Accélération, différenciation des tissus mammaires</li> <li>Prolifération rapide de l'épithélium</li> </ul>
		Allaitement (pendant au moins 25 mois)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Réduction de la production d'œstrogènes</li> <li>Excrétion d'agents carcinogènes</li> <li>Report du rétablissement de l'ovulation</li> <li>Même environnement et style de vie, fonds génétique commun</li> </ul>
Probable/ possible	<ul style="list-style-type: none"> <li>Maladies bénignes du sein</li> <li>Obésité (après la ménopause)</li> <li>Gain de poids (à partir de 18 ans)</li> </ul>	Activité physique régulière	<ul style="list-style-type: none"> <li>Augmentation de l'hyperplasie des cellules épithéliales</li> <li>Diminution de la vitesse mitotique</li> <li>Augmentation de la concentration d'œstradiol libre sérique</li> <li>Réduction de la production d'œstrogènes</li> <li>Maintien de l'équilibre énergétique</li> </ul>
		Cigarette	<ul style="list-style-type: none"> <li>Production de substances carcinogènes</li> <li>Diminution des œstrogènes circulants</li> <li>Recul de la date d'apparition des premières règles</li> <li>Diminution des œstrogènes et de hormone de croissance IGF-I</li> </ul>
Insuffisante	Cigarette	Restriction énergétique (durant l'enfance et l'adolescence)	

**Tableau 1. Principaux facteurs étiologiques et risque de cancer du sein : niveaux de preuve.** Convaincante : il y a suffisamment de preuves pour conclure qu'il existe une relation causale ; probable/possible : il y a suffisamment de preuves pour conclure qu'une relation causale est possible voire probable ; insuffisante: le niveau des preuves reste limité mais suggère l'existence d'une relation.

de 50 ans [17]. Par ailleurs, certaines mutations génétiques sont susceptibles d'augmenter le risque de cancer du sein. Deux gènes, *BRCA1* et *BCRA2*, semblent les plus impliqués. Par rapport à la population générale, les femmes porteuses des mutations sur ces gènes présentent un risque accru de cancer du sein. Il est estimé que le risque associé aux mutations de ces gènes dépasse 80 % pour les femmes et 6 % pour les hommes, lorsque le sujet porteur de ces gènes atteint l'âge de 70 ans [18, 19]. Le fait d'avoir le même environnement, le même style de vie et un patrimoine génétique commun, ajouté à l'instabilité génomique en rapport avec les mutations, expliquerait en partie le risque accru de cancer du sein associé à l'agrégation familiale et aux mutations génétiques.

### Radiations ionisantes

Un suivi intensif de plusieurs groupes de population a montré que le sein est l'un des organes les plus sensibles aux effets des radiations [5]. L'exposition du tissu mammaire aux radiations ionisantes, avant l'âge de 40 ans, est susceptible de provoquer un cancer du sein dans les années ultérieures. Il a également été montré que l'effet des radiations ionisantes, chez les femmes exposées avant l'âge de 40 ans, est associé à un risque de cancer du sein multiplié par trois, pour une exposition évaluée à 1 Gy [20]. Le risque de cancer du sein est similaire pour une exposition unique ou pour des expositions multiples à intensité totale égale [21]. Les radiations ionisantes augmentent le risque de cancer du sein dans la mesure où elles endommagent l'ADN et ses constituants.

### Âge

L'âge est le facteur de risque le plus important vis-à-vis du cancer du sein [22]. La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans. Le risque augmente entre 50 et 75 ans (près des deux tiers des cancers du sein).

### Maladies bénignes du sein

Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque de cancer du sein. Elles sont histologiquement divisées en deux groupes : les lésions prolifératives et les lésions non prolifératives avec ou sans atypie. Les lésions non prolifératives ne sont généralement pas associées à un risque accru de cancer du sein ou, si elles le sont, le risque est très faible. Les lésions prolifératives sans atypie multiplient le risque par deux, tandis que les lésions hyperplasiques avec atypie augmentent ce risque d'au moins quatre fois [5].

### Densité mammographique

Le risque de cancer du sein augmente avec le niveau de densité des tissus mammaires en mammographie. Pour

les femmes ayant des seins denses en mammographie, le risque est multiplié de deux à six fois [23]. Cette augmentation du risque est indépendante de l'effet des autres facteurs de risque. On estime que 30 % des cas de cancer du sein sont attribuables à une densité mammaire à la mammographie supérieure à 50 % par rapport à la moyenne [23].

## Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition

### Obésité et prise de poids

L'obésité est associée à un profil hormonal soupçonné de favoriser le développement du cancer du sein. L'obésité augmente d'environ 50 % le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre [5]. Cependant, parce qu'elle donne souvent lieu à des cycles menstruels anovulatoires, l'obésité n'augmente pas le risque chez les femmes avant la ménopause. Elle serait même associée à un risque réduit chez ces femmes dans les pays économiquement développés [4]. Toutefois, l'obésité apparaît comme un facteur de risque important après la ménopause. Par ailleurs, les femmes ayant un surpoids de plus de 20 kg à partir de l'âge de 18 ans, présentent, après la ménopause, un risque de cancer du sein multiplié par deux [24]. L'excès de tissu adipeux entraîne l'augmentation de la production et du temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes [25]. Le tissu adipeux est également un site de stockage et de métabolisme des stéroïdes sexuels. Après la ménopause, l'aromatization des androgènes dans le tissu adipeux est l'une des plus considérables sources d'œstrogènes circulants.

### Activité physique

L'activité physique modérée (30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine) diminue le risque de cancer du sein d'environ 35 %, en particulier chez les femmes ménopausées [4]. Un bénéfice maximal est tiré d'une activité physique intense et soutenue tout au long de la vie. Les mécanismes biologiques par lesquels l'activité physique serait associée à une diminution de risque impliquent la réduction de la production d'œstrogènes et le maintien de l'équilibre énergétique [26]. Une activité physique intense augmente l'âge d'apparition des premières règles, l'anovulation et le nombre de cycles menstruels irréguliers. Par conséquent, elle diminue l'exposition générale aux œstrogènes endogènes. L'activité physique influence également le risque de cancer du sein en diminuant la prise de poids, en particulier après la ménopause. L'obésité après la ménopause est un facteur de risque bien circonscrit et indépendant du

cancer du sein ; elle peut être évitée par l'activité physique, une composante majeure du maintien de l'équilibre énergétique.

### Cigarette

La fumée du tabac est une importante source de substances carcinogènes. Pourtant, la cigarette n'est pas considérée comme un facteur de risque établi du cancer du sein. Certains investigateurs ont trouvé que les fumeuses présentent un risque réduit, d'autres aucun risque, d'autres ont rapporté une augmentation de risque associé au tabagisme. Le tabagisme passif semble associé à un risque augmenté d'environ 60 % ; ce risque est multiplié par trois chez les femmes après la ménopause [27]. L'effet protecteur de la cigarette dans le cancer du sein serait dû à une diminution des œstrogènes circulants et à l'action anti-œstrogénique du tabac. Il a été rapporté que les fumeuses ont une ménopause précoce et une concentration urinaire réduite d'œstrogènes pendant la phase lutéale du cycle menstruel [28].

### Taille

Une grande taille à l'âge adulte est associée à un risque accru de cancer du sein. Le risque augmente de 10 %, par tranche de 10 cm supérieure à la taille moyenne, chez les femmes ménopausées [4]. Cette relation serait en partie expliquée par la nutrition pendant l'enfance et l'adolescence. Durant ces périodes, il a été montré que la nutrition détermine la taille et influence le risque de cancer du sein [29]. Par ailleurs, l'effet de la taille sur le risque de cancer du sein implique un mécanisme hormonal. Les hormones et les facteurs de croissance, déterminants de la taille, affectent la fermeture de l'épiphyse et contribuent à la promotion de la cancérogenèse mammaire, en particulier durant la puberté, période pendant laquelle le sein se développe rapidement [4].

### Alcool

L'alcool est le seul facteur nutritionnel établi de risque de cancer du sein. Ce risque augmente d'environ 7 % pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour [30]. Les femmes ayant un cancer du sein, et consommant au moins une boisson alcoolique par jour, ont une durée de survie diminuée de 15 % à 40 %, comparativement à celles qui ne boivent pas d'alcool [31]. L'alcool provoque une augmentation du niveau des hormones dans le sérum et une production accrue de facteurs de croissance IGF (*insulin-like growth factor*). Les IGF agissent comme des mitogènes, inhibent l'apoptose et interagissent avec les œstrogènes. Une production accrue d'IGF augmente le risque de cancer du sein, surtout avant la ménopause [32].

### Autres déterminants nutritionnels

L'association entre le risque de cancer du sein et les principales composantes de l'alimentation humaine incluant les fruits et les légumes, les produits laitiers, la viande, les vitamines, les fibres et les phyto-œstrogènes a fait l'objet de nombreuses études [4]. Un intérêt particulier a été porté sur les graisses alimentaires. D'une manière générale, les résultats restent discordants [4, 33]. Par ailleurs, la restriction de l'apport énergétique durant l'enfance ou avant la première grossesse réduit le risque de cancer du sein de 23 % à 76 % [34]. Le mécanisme de cette association impliquerait le recul de l'âge d'apparition des premières règles et la diminution du niveau de l'hormone de croissance IGF-I et des œstrogènes.

### Conclusions

La grande variation des taux d'incidence et de mortalité, ajustés pour l'âge, dans plusieurs groupes de population à travers le monde, met en évidence l'importance de la susceptibilité génétique dans l'étiologie du cancer du sein. Les études écologiques et migratoires indiquent que le niveau de risque des immigrants devient très rapidement similaire à celui des habitants du pays d'accueil. Cette observation suggère que l'environnement et l'alimentation influencent à part égale le risque de cancer du sein. Le cancer du sein apparaît ainsi comme une maladie multifactorielle. Une identification des facteurs de risque sur lesquels il est possible d'agir, et une meilleure connaissance des mécanismes biologiques en cause, devraient faciliter la mise en œuvre de stratégies efficaces de prévention. ♦

### REMERCIEMENTS

*Les auteurs remercient la Fondation du cancer du sein du Québec et le Fonds de la recherche en santé du Québec-Réseau Cancer. Le Dr André Nkondjock est titulaire d'une bourse postdoctorale de l'Institut national du cancer du Canada.*

### SUMMARY

#### Risk factors and risk reduction of breast cancer

Because of its increasing incidence, breast cancer is a significant burden for women worldwide. In industrialized countries, breast cancer is the second-leading cause of cancer-related deaths among women, and it is estimated that 1 in every 8 women will develop the disease during her lifetime. Sufficient evidence indicates that a number of genetic, environmental and lifestyle risk exposures during life may play important roles in the etiology of this disease. The purpose of this paper is to review some etiologic factors and underlying mechanisms in relation to

breast cancer risk. Based on the published literature, there is sufficient evidence that some established factors are associated with breast cancer risk. Age, early age at menarche, late menopause, height, post-menopausal obesity, family history of breast cancer, ionizing radiation, oral contraceptives, hormonal replacement therapy, mammographic density, some gene mutations and clinical conditions, such as benign breast disease, are associated with an increased risk of breast cancer. The risk decreases with early childbearing, high parity and physical activity, and breastfeeding. Alcohol increases the risk, while caloric restriction may confer protection from breast cancer. Epidemiological evidence for other nutritional factors is insufficient. These results suggest that breast cancer is a multifactorial disease where genetic susceptibility, environment, nutrition and other lifestyle risk factors interact. Better identification of modifiable risk factors and risk reduction of breast cancer may allow implementation of useful strategies for prevention. ♦

## RÉFÉRENCES

- International Agency for Research on Cancer. Overweight and lack of exercise linked to increased cancer risk. In : IARC Handbooks of cancer prevention, vol. 6. *Weight control and physical activity*. Lyon : IARC Press, 2002.
- Kaur JS. Migration patterns and breast carcinoma. *Cancer* 2000 ; 88 : 1203-6.
- Initiative canadienne sur le cancer du sein. Rapport sommaire : examen des facteurs de risque de cancer du sein liés au style de vie et à l'environnement. <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgsps/publicat/>
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Expert report. *Food, nutrition and the prevention of cancer : a global perspective*. Washington, DC : American Institute for Cancer Research, 1997.
- Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001 ; 2 : 133-40.
- Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal replacement therapy : collaborative reanalysis of individual data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997 ; 350 : 1047-59.
- 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 : 1713-27.
- Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002 ; 288 : 321-33.
- Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone : replacement therapy in the Million Women study. *Lancet* 2003 ; 362 : 419-27.
- Layde PM, Webster LA, Baughman AL, et al. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and steroid hormone study group. *J Clin Epidemiol* 1989 ; 42 : 963-73.
- Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A. Grand multiparity and the risk of breast cancer : population-based study in Finland. *Cancer Causes Control* 2001 ; 12 : 491-500.
- Russo J, Hu YF, Yang X, Russo IH. Developmental, cellular, and molecular basis of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000 ; 17-37.
- 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* 2002 ; 360 : 187-95.
- Key TJ, Pike MC. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988 ; 24 : 29-43.
- Petrakis NL, Wrensch MR, Ernster VL, et al. Influence of pregnancy and lactation on serum and breast fluid estrogen levels : implications for breast cancer risk. *Int J Cancer* 1987 ; 40 : 587-91.
- Kennedy KI. Effects of breastfeeding on women's health. *Int J Gynaecol Obstet* 1994 ; 47 : S11-20.
- Pharoah PD, Day NE, Duffy S, et al. Family history and the risk of breast cancer : a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997 ; 71 : 800-9.
- Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998 ; 62 : 676-89.
- Wolpert N, Warner E, Seminsky MF, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in male breast cancer patients in Canada. *Clin Breast Cancer* 2000 ; 1 : 57-63.
- Boice JD. Cancer following irradiation in childhood and adolescence. *Med Pediatr Oncol* 1996 ; 1 (suppl) : 29-34.
- Little MP, Muirhead CR, Haylock RG, Thomas JM. Relative risks of radiation-associated cancer : comparison of second cancer in therapeutically irradiated populations with the Japanese atomic bomb survivors. *Radiat Environ Biophys* 1999 ; 38 : 267-83.
- Kelsey JL, Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Publ Health* 1996 ; 17 : 47-67.
- Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW, et al. Mammographic densities and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998 ; 7 : 1133-44.
- Wentzen M, Gilliland FD, Baumgartner K, Samet JM. Associations of weight, weight change, and body mass with breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women. *Ann Epidemiol* 2002 ; 12 : 435-44.
- Kirschner MA, Samojlik E, Drejka M, et al. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 ; 70 : 473-9.
- Friedenreich CM, Courneya KS, Bryant HE. Influence of physical activity in different age and life periods on the risk of breast cancer. *Epidemiology* 2001 ; 12 : 604-12.
- 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 : 211-21.
- MacMahon B, Andersen AP, Brown J, et al. Urine estrogen profiles in European countries with high or low breast cancer rates. *Eur J Cancer* 1980 ; 16 : 1627-32.
- de Waard F. Risk factors for breast cancer at various ages. *Eur J Cancer Prev* 1998 ; 7 (suppl 1) : S13-5.
- Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer : collaborative reanalysis of individual data from 64 epidemiological studies, including 64,534 women with breast cancer and 131,348 women without breast cancer. *Br J Cancer* 2002 ; 87 : 1234-45.
- Feigelson HS, Calle EE, Robertson AS, et al. Alcohol consumption increases the risk of fatal breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2001 ; 12 : 895-902.
- Yu H. Alcohol consumption and breast cancer risk. *JAMA* 1998 ; 280 : 1138-9.
- Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Publ Health Nutr* 2004 ; 7 : 187-200.
- Michels KB, Ekblom A. Caloric restriction and incidence of breast cancer. *JAMA* 2004 ; 291 : 1226-309.

TIRÉS À PART

P. Ghadirian