

LE CANCER DU SEIN EN BELGIQUE : pourquoi sommes-nous les premiers en Europe ?

J. DESREUX (1), U. GASPARD (2), V. BLERET (1), J-R. VAN CAUWENBERGE (3), A. THILLE (1), Ph. HERMAN (1),
E. LIFRANGE (1)

RESUME : En Europe, la Belgique arrive en tête en termes d'incidence des cancers du sein avec plus de 9.697 nouveaux cas diagnostiqués en 2008, soit 106/100.000 femmes/année. L'explication de cette haute incidence dans notre pays réside, sans doute, dans une accumulation de multiples facteurs de risques, dont beaucoup sont liés au mode de vie et sont théoriquement modifiables, et à l'impact du dépistage et de l'enregistrement des cas. L'importance relative de chacun des facteurs contribuant à l'incidence des cancers du sein en Belgique est cependant encore peu claire car nous ne possédons pas d'étude statistique suffisamment puissante pour dégager des évidences. En termes de mortalité, la Belgique se situe légèrement au-dessus de la moyenne européenne, avec 19,4/100.000 femmes/année (ce qui équivaut à environ 3% de la mortalité globale féminine toutes causes confondues) et avec 75 % de survie à 15 ans tous stades confondus. Cet article discute des causes de cette haute incidence belge et de la diminution actuelle de l'incidence dans les pays occidentaux, et revoit les facteurs de risque connus et moins connus des cancers du sein, avec un intérêt particulier pour les traitements hormonaux de ménopause.

MOTS-CLÉS : *Cancer du sein - Epidémiologie - Belgique - Facteurs de risque - Traitement hormonal de ménopause - Prévention - Dépistage*

INTRODUCTION

Aux USA, après une longue période d'augmentation, dont le dépistage a été en grande partie responsable, l'incidence a brutalement diminué de 7% autour de 2003, soit un an après la publication de l'étude WHI qui a fait drastiquement chuter la consommation d'hormones de ménopause. L'incidence stagne actuellement aux USA et a même tendance à augmenter, probablement en raison de la prévalence de l'obésité qui ne cesse de croître. La plupart des pays européens, y compris la Belgique, suivent le mouvement avec plusieurs années de retard et avec moins d'amplitude : l'incidence, après avoir régulièrement augmenté, commence à stagner ou à régresser selon les pays (Fig. 1).

BREAST CANCER IN BELGIUM : WHY ARE WE THE FIRST IN EUROPE ?

SUMMARY : Breast cancer incidence in Belgium is on the top of European countries, with 9.697 new cases in 2008 and 106/100.000 women/year. The explanation of this high incidence in our country is probably the accumulation of risk factors (many of them are linked to lifestyle), and the impact of screening and registration of cases. The relative impact of each of these factors is less clear because we don't have powerful statistical studies. Belgium is slightly above the European mean for breast cancer mortality, with 19,4/100.000 women/year and an all stages 15-year survival of 75%. Breast cancers are responsible for around 3% of all-cause mortality in Belgian women. This article discusses the causes of this high Belgian incidence and of current decrease of incidence in western countries, and reviews known and less known risk factors of breast cancers, with a special focus on menopause hormonal treatments.

KEYWORDS : *Breast cancer - Epidemiology - Belgium - Risk factors - Menopause hormonal treatment - Prevention - Screening*

FACTEURS INFLUENÇANT L'INCIDENCE DU CANCER DU SEIN

Ces différents facteurs actuellement connus sont ici revus par ordre décroissant d'impact. Ils ne peuvent sans doute pas expliquer l'entièreté des cas et leurs interactions sont peu connues. Les facteurs génétiques ne seront pas discutés ici car, s'ils sont essentiels pour déterminer un risque individuel, ils ont peu d'impact sur l'étude comparative des incidences des cancers dans une population génétiquement ouverte comme la population belge.

VIEILLISSEMENT DE LA POPULATION

La probabilité d'apparition des mutations génétiques successives responsables des cancers du sein augmente avec le nombre de mitoses et donc avec l'âge. Les systèmes de réparation d'ADN deviennent de moins en moins efficaces avec l'âge. Les cancers deviennent cliniquement significatifs si ces cellules génétiquement modifiées ont pu proliférer, envahir les tissus avoisinants et se disséminer en outrepassant le système immunitaire, lui aussi faiblissant avec l'âge. Il est donc logique que l'incidence absolue des cancers du sein augmente avec le vieillissement de la population dans tous les pays. Il n'en reste pas moins que l'incidence ajustée à

(1) Service de Sénologie, CHU de Liège.
(2) Professeur Ordinaire Honoraire, Département de Gynécologie-Obstétrique, Université de Liège.
(3) Service de Gynécologie-Obstétrique et de Sénologie du CHBA.

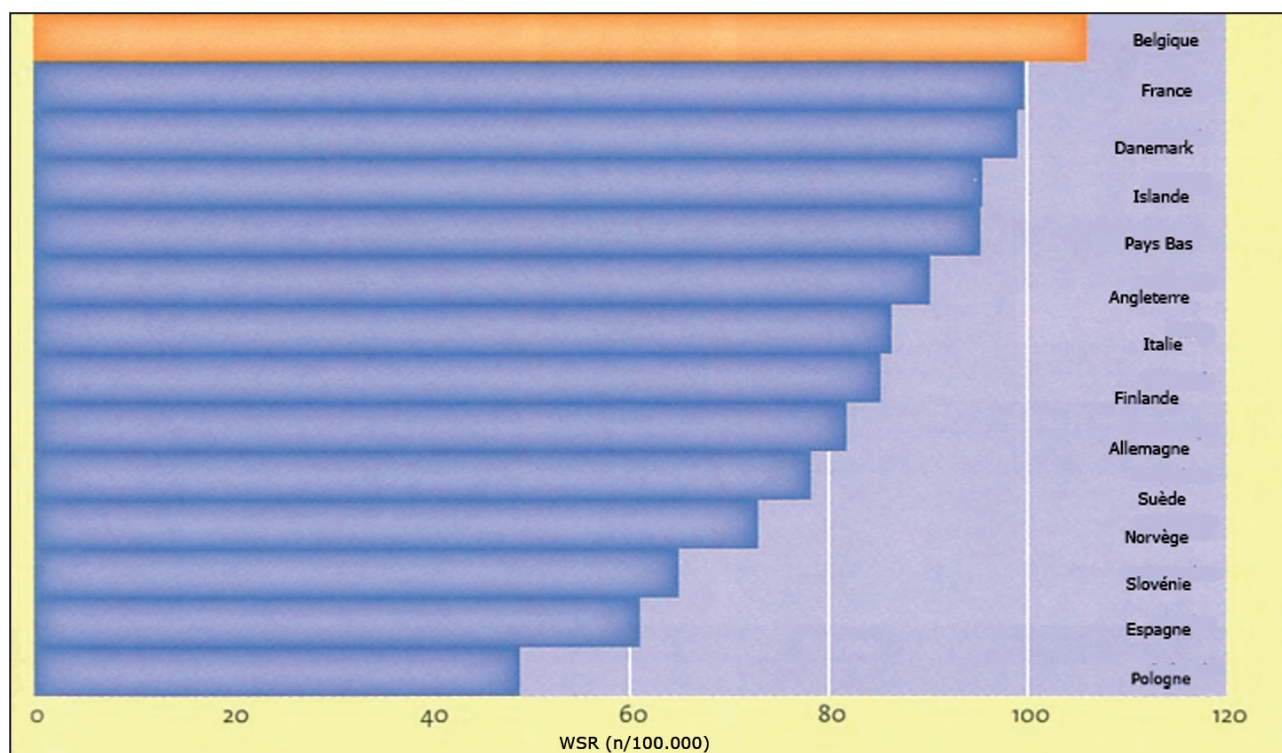


Figure 1. Taux d'incidence ajustée à l'âge des cancers du sein en Europe (1). *Cancer Incidence in Belgium, 2008*, Belgian Cancer Registry, Brussels 2011.

l'âge en Belgique est parmi les plus élevées dans l'Union Européenne. L'amélioration des performances du diagnostic précoce et des traitements ne compensant pas l'effet du vieillissement de la population sur la mortalité absolue par cancer du sein, celle-ci reste stable.

DÉPISTAGE

Classiquement, lorsqu'un programme de dépistage biennal d'un cancer est instauré dans un pays, l'incidence de ce cancer augmente rapidement, en particulier les stades débutants dans la tranche d'âge dépistée, puis atteint un pic après environ 2 à 3 ans pour diminuer ensuite et enfin se stabiliser à un niveau plus élevé que le niveau de départ. Cela est dû au fait qu'au démarrage du dépistage, les cas prévalents s'ajoutent aux cas incidents, puis la proportion des premiers s'amenuise au fur et à mesure de l'augmentation de la fréquentation du dépistage, pour finalement ne laisser la place qu'aux nouveaux cas lorsque le dépistage est saturé. En quelque sorte, la population est «nettoyée» des cancers infracliniques dont la majorité se serait manifestée plus tard si le dépistage n'avait pas existé.

En Belgique, le dépistage de masse des cancers du sein («Mammotest») a été instauré en Flandre en 2000 et 2001, et l'incidence a effectivement augmenté dans la tranche d'âge de 50 à

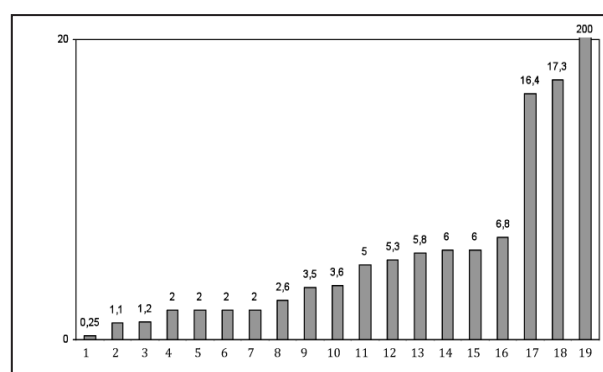


Figure 2. Risques relatifs de cancer du sein liés à différents facteurs de risque (6-7). 1 : ovariectomie avant l'âge de 35 ans; 2 : hormonothérapie substitutive de la ménopause par oestrogènes seuls; 3 : alcool (2 verres par jour); 4 : hormonothérapie substitutive de la ménopause par associations oestro-progestatives; 5 : obésité postménopausique; 6 : ménarche avant l'âge de 12 ans; 7 : ménopause après l'âge de 55 ans; 8 : premier enfant après l'âge de 30 ans; 9 : densité osseuse élevée; 10 : un antécédent familial de cancer du sein au premier degré; 11 : taux plasmatiques d'oestradiol élevés; 12 : 2 antécédents familiaux de cancer du sein au premier degré; 13 : âge de plus de 65 ans; 14 : densité mammographique élevée; 15 : hyperplasie épithéliale atypique; 16 : antécédent personnel de cancer du sein; 17 : carcinome lobulaire *in situ*; 18 : carcinome canalaire *in situ*; 19 : mutation du gène BRCA1 ou BRCA2 et âge inférieur à 40 ans.

69 ans en 2001 (1). En Wallonie, vu l'existence préalable d'un dépistage opportuniste largement répandu, l'impact du dépistage de masse sur l'incidence sera probablement moins marqué, d'autant que sa fréquentation ne dépasse guère les 15%. Globalement, le dépistage tel qu'il est pratiqué en Belgique, via la consultation de sénologie sur base individuelle, le mammotest ou le

mammobile notamment en Province de Liège, est probablement l'un des plus accessibles et des plus efficaces, et cela peut en partie expliquer cette haute incidence belge.

Environ 30 % des cancers du sein actuellement dépistés étant en fait des pseudo-maladies (c'est-à-dire des maladies qui, si elles n'avaient pas été dépistées, n'auraient pas été connues avant le décès de la patiente pour une autre cause), et vu l'amélioration des performances thérapeutiques, le dépistage de masse n'a qu'un effet modeste sur la mortalité absolue par cancer du sein (3).

MODE DE VIE ET FACTEURS DE RISQUE THÉORIQUEMENT MODIFIABLES

Un certain nombre de facteurs de risque ont été identifiés (Fig 2). Ceux qui sont en relation avec le mode de vie sont responsables d'une augmentation du risque des cancers du sein hormono-dépendants. Ils n'ont pas d'impact sur le risque des cancers du sein hormono-indépendants, les plus péjoratifs sur le plan du pronostic.

De nombreuses études épidémiologiques ont montré l'impact délétère de l'obésité, de la sédentarité, de la consommation d'alcool et de graisses animales (ou un régime de type occidental), du caractère tardif de la première grossesse menée à terme, d'une absence d'allaitement ou d'un allaitement de courte durée, d'un haut niveau socio-économique et des traitements hormonaux de ménopause sur l'incidence des cancers du sein hormono dépendants en post-ménopause (Fig. 2). Le mode de vie occidental semble avancer progressivement l'âge de la ménarche, ce qui augmente le risque de cancer du sein (4).

En règle générale, l'exposition aux facteurs oncogènes est la plus délétère durant l'enfance et la puberté, et se reflète par une augmentation du risque de cancer principalement après la ménopause. L'influence des œstrogènes est de nature cumulative : il faut atteindre dans le tissu mammaire un certain seuil, pendant une durée suffisante, pour augmenter le risque de cancer du sein. Il semble que les étiologies et facteurs de risque des cancers survenant en pré-ménopause soient différents et essentiellement génétiques (5).

L'OBÉSITÉ

L'obésité agit par le biais de l'aromatation des androgènes en œstrogènes au niveau de la graisse, et son impact est particulièrement important chez les femmes ménopausées, chez

lesquelles cette graisse est la source principale d'œstrogènes. L'insulino résistance, plus fréquente chez les femmes obèses, est favorisée par la sédentarité et stimule la production endogène de facteurs de croissance (notamment IGF-1) qui ont un effet promoteur puissant sur les cellules cancéreuses (8).

L'ACTIVITÉ PHYSIQUE

L'activité physique modérée et au long cours aurait de multiples effets : une action favorable sur l'insulino-résistance, une réduction de l'aromatation périphérique des androgènes en diminuant la graisse, et une amélioration de la qualité des cycles menstruels et du système immunitaire (9-10).

LA CONSOMMATION D'ALCOOL

La consommation d'alcool augmente également les taux d'œstrone sulfate et de déhydroépiandrostènedione circulants et augmente effectivement l'incidence des carcinomes lobulaires infiltrants hormono-dépendants (11).

L'ALIMENTATION

Une alimentation riche en graisses animales, viandes, produits laitiers, boissons sucrées et pauvre en fruits, légumes et produits de la mer (régime occidental) dès l'enfance augmente clairement le risque de cancer du sein à la post-ménopause, principalement chez les femmes de poids normal (12). Le régime méditerranéen réduit le risque relatif de cancer du sein de 15%, pour autant qu'il soit exclusif et qu'il débute dès l'enfance. Dans les mêmes conditions, la cuisine asiatique, très riche en isoflavones, diminue d'environ 30% le risque relatif de cancer du sein. Une supplémentation en phyto-œstrogènes à l'âge adulte ou après la ménopause n'a pas fait la preuve de son efficacité en prévention (13).

LES ALLAITEMENTS

Les allaitements, en freinant l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, diminuent l'exposition cumulative des seins aux stéroïdes ovariens endogènes, réduisant le risque de cancer du sein s'ils sont d'une durée cumulative suffisante (environ 1 an), particulièrement en cas de risque familial (14). Il est possible que la prolactine ait également un effet protecteur.

LE HAUT NIVEAU SOCIO-ÉCONOMIQUE

Le haut niveau socio-économique n'agit pas de manière indépendante sur l'incidence du cancer du sein : il résume essentiellement les fac-

teurs de risque reproductifs, la consommation d'alcool et de traitements hormonaux de ménopause et inclurait aussi l'impact du dépistage (15).

VITAMINE D

Plusieurs études observationnelles ont mis en évidence un lien entre une carence en vitamine D et une augmentation du risque de cancers du sein. La forme active de la vitamine D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) diminue la prolifération et induit la différenciation et l'apoptose des cellules mammaires normales et cancéreuses (16). Cependant, aucune étude prospective randomisée n'a été conduite pour évaluer l'impact d'une supplémentation en vitamine D sur le risque de cancer, et donc les données actuelles ne sont pas encore suffisamment matures pour prescrire cette vitamine dans le seul but de protéger contre les cancers (17).

AUTRES FACTEURS

Les impacts du stress, du travail de nuit et du tabagisme, même s'ils sont souvent évoqués, n'ont pas été formellement démontrés (18).

Bien que la Belgique soit dans la moyenne européenne en termes d'obésité (19), de consommation d'alcool (20), d'activité physique chez les femmes (21) et de fécondité (1,64 enfants par femme) (22), les femmes belges semblent toutefois cumuler certains facteurs de risque. Le régime méditerranéen a été beaucoup moins courant dans les pays du nord de l'Europe lors de l'enfance des femmes actuellement ménopausées. Une étude belge a montré un lien entre une consommation élevée en acides gras mono-insaturés et la mortalité par cancer du sein, toutes deux plus élevées dans la partie francophone du pays (23). Cette étude a été corroborée par le suivi de la cohorte française E3N (24). L'âge de la première grossesse a progressé jusqu'à atteindre 30,5 ans en moyenne en Belgique. Le nombre et la durée des allaitements diminuent. Le niveau socio-économique moyen belge est l'un des plus élevés d'Europe. Enfin, l'ensoleillement des pays du nord de l'Europe étant faible, ainsi que la consommation de poissons, la grande majorité des femmes ménopausées du Nord de la France (et donc très probablement de la Belgique), est carencée en vitamine D. Une corrélation a, en effet, été observée dans la cohorte française E3N entre, d'une part, un ensoleillement et une consommation de poissons importants et, d'autre part, un plus faible risque de cancer du sein (25).

FACTEURS HORMONAUX ENDOGÈNES ET EXOGÈNES

Les cancers hormono-dépendants sont attribuables, notamment, aux doses cumulatives d'oestrogènes et de progestérone, qu'ils soient endogènes ou exogènes, auxquelles les glandes mammaires sont exposées durant leur vie, y compris foetale.

L'imprégnation hormonale pendant les grossesses, bien qu'elle soit très importante, diminue pourtant au long terme le risque de cancer du sein pour autant que la première grossesse ait lieu avant l'âge de 30 ans. Cela est dû à l'effet différenciateur des hormones de la grossesse sur la glande mammaire, protégeant celle-ci des facteurs oncogènes auxquels elle sera plus tard exposée. Par contre, si la première grossesse est plus tardive, l'effet dominant de ces hormones sera plutôt promoteur sur des cancers préexistants, dont la fréquence augmente avec l'âge. C'est l'effet dual de la grossesse. La part des cancers du sein attribuables aux premières grossesses tardives a été estimée en France à 21,6% et a augmenté de 7,2% en 20 ans (26).

LA PILULE CONTRACEPTIVE

La pilule contraceptive a un impact controversé sur l'incidence du cancer du sein dans une population, même grande consommatrice. La proportion de cancers du sein attribuables à la consommation de pilule contraceptive a été évaluée en France à 7,8 % (26). Il faut que 20.000 femmes consomment une pilule contraceptive fortement dosée avant l'âge de 20 ans, ou 10.000 femmes entre 20 et 24 ans, ou encore 2.000 femmes entre 25 et 29 ans pour voir apparaître 10 ans plus tard un cancer du sein supplémentaire par rapport aux non consommatrices (27). Ce risque disparaît 10 à 20 ans après l'arrêt de la contraception hormonale, quel que soit l'âge, et ne semble pas lié à la durée d'utilisation, ce qui plaide pour un effet promoteur plutôt qu'un effet inducteur. L'impact de la contraception orale faiblement dosée sur le risque de cancer du sein est encore plus faible. Enfin, il n'y a pas d'impact de la contraception orale sur la mortalité par cancer du sein, quels que soient l'âge et la durée d'utilisation.

Par contre, l'impact sur l'incidence des cancers du sein à l'échelle d'un pays des traitements hormonaux de ménopause est nettement plus significatif : en France, il a été estimé que 18,8% des cancers du sein sont attribuables à ces traitements (26). Cela s'explique à nouveau par le fait que la dose cumulative de stéroïdes ovariens auxquels est exposée la glande mam-

maire est significativement augmentée par ces traitements, principalement chez les femmes minces, dans un contexte d'absence de sécrétion ovarienne après la ménopause. Chez les femmes obèses, l'aromatase périphérique des androgènes en œstrogènes est suffisamment intense pour qu'un apport exogène sous forme de traitement hormonal de ménopause ait peu d'impact sur les seins. Les traitements hormonaux de la ménopause sont principalement des promoteurs de tumeurs préexistantes, plus fréquentes puisque les femmes sont plus âgées, et leur effet est proportionnel à la dose et à la durée du traitement et ne devient significatif qu'après 2 à 5 ans d'utilisation. Leur influence sur l'incidence des cancers du sein disparaît moins d'un an après l'arrêt du traitement dans l'étude prospective randomisée Women's Health Initiative (WHI), corroborant de nombreuses études observationnelles préexistantes.

Il est maintenant bien démontré que les œstrogènes seuls ont beaucoup moins d'impact sur l'incidence des cancers du sein que les associations oestro-progestatives. Un suivi au long terme (10,7 ans) des patientes de l'étude WHI sous œstrogènes conjugués équinés seuls pendant 5,9 ans a même montré une diminution significative du risque de cancer du sein, qui se maintient dans le temps (28). Il semble que les progestatifs, par l'intermédiaire du RANKL, aient un effet stimulateur des cellules souches cancéreuses, qui voient ensuite leur prolifération stimulée par les œstrogènes (29). Toujours de manière concordante avec la logique de la dose cumulative, les associations séquentielles, au cours desquelles la durée d'administration et la dose totale du progestatif sont plus courtes, semblent moins délétères que les associations continues (30, 32). Parmi les progestatifs, la progestérone micronisée (Utrogestan®) et la dydrogestérone (Duphaston®) semblent tirer leur épingle du jeu : ils n'ont pas augmenté le risque de cancer du sein dans la cohorte française E3N (31) et sont moins délétères que l'acétate de noréthistérone (NETA) dans une étude observationnelle finlandaise (32).

Notamment sur base des résultats de l'étude E3N, nous recommandons comme premier choix, lorsqu'une hormonothérapie suppléative est indiquée, la prescription d'estrogènes naturels (œstradiol) à la plus faible dose efficace, associés à de la progestérone micronisée ou à la dydrogestérone si un progestatif est nécessaire (patientes non hystérectomisées). Cette prescription est la plus sûre en ce qui concerne le risque de cancer du sein.

Enfin, un suivi de la cohorte WHI traitée par œstrogènes conjugués équinés et acétate de médroxyprogesterone pendant 5 ans a montré, après 11 ans, une tendance à une augmentation de la mortalité par cancer du sein (RR = 1,96; IC 95 % 1,00 – 4,04), ce qui équivaut à 1,3 décès supplémentaires pour 10.000 femmes traitées par année de suivi (33).

Il n'en reste pas moins que les traitements hormonaux de la ménopause sont, à l'heure actuelle, les moyens les plus efficaces pour améliorer la qualité de vie des femmes souffrant de symptômes climactériques. De plus, ils possèdent un réel effet préventif sur le risque de fractures ostéoporotiques et les risques cardio-vasculaires, pour autant qu'ils soient administrés tôt dans le décours de la ménopause, pendant une durée suffisante, et que l'on choisisse les molécules et les doses les plus adaptées au profil de risque de chaque femme. Dans ces conditions, la balance risques/bénéfices est favorable chez bon nombre de femmes dont le risque absolu de cancer du sein dans les 10 prochaines années reste faible, avec ou sans traitement hormonal de la ménopause : de l'ordre de 2,7 % pour une femme âgée de 50 ans avec traitement oestroprogestatif pendant les 5 prochaines années et sans autre facteur de risque, et de 2,5 % sans traitement selon le modèle mathématique IBIS risk evaluator de Tyrer et Cuzick (34).

Depuis la publication de l'étude WHI en 2002, la consommation de traitements hormonaux de la ménopause, déjà en diminution lente, a drastiquement chuté (jusqu'à 75 % aux USA). Une chute moyenne de 6,7 % de l'incidence des cancers du sein, largement confinée aux tumeurs hormono-dépendantes, a été constatée en 2003 aux USA, en dépit de la progression de l'obésité (35-36). La diminution de consommation d'hormones de ménopause est, sans doute, une cause importante de cette chute d'incidence aux USA, mais pas la seule. En outre, il convient de nuancer cette analyse et de ne pas l'extrapoler directement aux autres pays car de nombreux autres facteurs interagissent. En effet, l'incidence des cancers hormono-indépendants et des cancers chez les femmes trop âgées pour consommer un traitement hormonal de ménopause a également diminué au cours de cette même période (37).

Dans la province du Limbourg, il a été constaté une chute de 41 % des ventes de traitements hormonaux de ménopause entre 2002 et 2006. Le dépistage de masse a été implémenté en Flandre en 2000 et 2001 et la fréquentation du dépistage a continué à augmenter depuis lors. L'incidence des cancers du sein dans cette province a chuté en 2003 et 2004 de 9,5%/an. Il

semble donc, d'après les auteurs de cette étude, que la diminution de consommation des traitements hormonaux de ménopause, principalement, et le dépistage, plus accessoirement (en provoquant une chute d'incidence après le pic classique observé au démarrage du programme), aient tous deux été responsables de cette diminution d'incidence dans le Limbourg (38).

Enfin, la consommation de biphosphonates et de tamoxifène, dont il a été montré qu'ils ont un effet protecteur contre les cancers du sein, a augmenté aux USA durant cette période de diminution d'incidence des cancers mammaires (39).

L'exposition aux xéno-oestrogènes (pesticides, emballages plastiques, cosmétiques,...) ne cesse actuellement d'augmenter en termes de dose cumulative, en particulier chez les jeunes filles. Si elle ne diminue pas de manière rapide, elle sera responsable d'une part non négligeable et croissante des cancers du sein développés dans le futur. En effet, une étude liégeoise a montré un taux significativement élevé d'organochlorés circulants chez des patientes ayant eu récemment un diagnostic de cancer du sein, hormono-dépendant ou non (40).

CONCLUSION

En Belgique, l'exposition des femmes aux facteurs de risques connus et méconnus du cancer du sein, l'existence d'un dépistage multimodal accessible au plus grand nombre et l'enregistrement performant des cas de cancers dans une banque de données nationale sont responsables d'une incidence ajustée à l'âge de cancers du sein parmi les plus élevées. Si les deux dernières causes sont à l'évidence artificielles, une modification des habitudes de vie est susceptible de diminuer l'incidence du cancer du sein, notamment par l'éducation dès l'enfance à une alimentation de type méditerranéen (12), au sport (41) et à une consommation modérée d'alcool. Les recommandations valables en matière de prévention des affections cardio-vasculaires, principale cause, et de loin, de mortalité chez la femme ménopausée, sont favorables en matière de risque de cancer du sein hormonodépendant.

D'autres moyens devraient être mis en œuvre: des possibilités d'aménagement des carrières des femmes (et des hommes) pour leur permettre d'avoir leurs enfants plus jeunes et de les allaiter si les mères le souhaitent et des contrôles stricts de l'utilisation de xéno-oestrogènes.

Les femmes à plus haut risque, bien sélectionnées selon des modalités standardisées, devraient faire l'objet d'une prise en charge spécifique: un accès à une prévention (notamment l'hormono-pré-

vention et la chirurgie prophylactique, qui devraient être remboursées dans des cas bien sélectionnés et selon des procédures précises) et à un dépistage adapté et efficace, comme c'est le cas actuellement dans le cadre de la consultation sénologique.

A l'avenir, une prescription d'hormones stéroïdiennes individualisée basée, notamment, sur une susceptibilité génétique nous permettant peut-être de mieux caractériser le risque de nos patientes lors de la prescription d'une hormonothérapie supplémentaire, et l'amélioration du profil de risque des nouveaux traitements hormonaux de ménopause en voie de développement (associations SERM-oestrogènes, estetrol,...) contribueront à diminuer l'incidence et la mortalité.

L'instauration de la dimension multidisciplinaire du diagnostic et des traitements par le biais de la création des cliniques du sein en Belgique contribuera sans doute à réduire la mortalité du cancer du sein, comme elle l'a fait dans d'autres pays européens (42).

La recherche épidémiologique, clinique et fondamentale permettra sans doute de dégager d'autres facteurs de risque modifiables et de nouvelles stratégies de prévention efficaces.

BIBLIOGRAPHIE

1. Belgian Cancer Registry.— <http://kankerregister.nettools.be/media/docs/ib/large.html> (23/05/11)
2. Soerjomataram I, de Vries E, Pukkala E, Coebergh JW.— Excess of cancers in Europe: A study of eleven major cancers amenable to lifestyle change. *Int J Cancer*, 2007, **120**, 1336-1343.
3. Jørgensen KJ, Gøtzsche PC.— Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programs: systematic review of incidence trends. *BMJ*, 2009, **339**, 2587.
4. Vandeloos MJ, Bruckers LM, Janssens JP.— Effects of lifestyle on the onset of puberty as determinant for breast cancer. *Eur J Cancer Prev*, 2007, **16**, 17-25.
5. Hemminki K, Försti A, Sundquist J, Mousavi SM.— Preventable breast cancer is postmenopausal. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, **125**, 163-167.
6. Yue W, Santen RJ, Wang JP, et al.— Genotoxic metabolites of estradiol in breast: potential mechanism of estradiol induced carcinogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2003, **86**, 477-486.
7. Singletary SE.— Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg*, 2003, **237**, 474-482.
8. Garmendia ML, Pereira A, Alvarado ME, Atalah E.— Relation between insulin resistance and breast cancer among Chilean women. *Ann Epidemiol*, 2007, **17**, 403-409.
9. Lahmann PH, Friedenreich C, Schuit AJ, et al.— Physical activity and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, **16**, 36-42.

10. Friedenreich CM, Orenstein MR.— Physical activity and cancer prevention : etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr*, 2002, **132**, 3456S-3464S.
11. Li CI, Chlebowski RT, Freiberg M, et al.— Alcohol consumption and risk of postmenopausal breast cancer by subtype : the women's health initiative observational Study. *J Natl Cancer Inst*, 2010, **22**, 1422-1431.
12. Cottet V, Touvier M, Fournier A, et al.— Postmenopausal breast cancer risk and dietary patterns in the E3N-EPIC prospective cohort study. *Am J Epidemiol*, 2009, **170**, 1257-1267.
13. Gammon MD, Fink BN, Steck SE, Wolff MS.— Soy intake and breast cancer : elucidation of an unanswered question. *Br J Cancer*, 2008, **98**, 2-3.
14. Stuebe AM, Willett WC, Xue F, Michels KB.— Lactation and incidence of premenopausal breast cancer : a longitudinal study. *Arch Intern Med*, 2009, **169**, 1364-1371.
15. Larsen SB, Olsen A, Lynch J, et al.— Socioeconomic position and lifestyle in relation to breast cancer incidence among postmenopausal women : prospective cohort study, Denmark, 1993-2006. *Cancer Epidemiol*, 2011, Jan 10.
16. Welsh J, Wietzke JA, Zinser GM, et al.— Impact of the vitamin D3 receptor on growth-regulatory pathways in mammary gland and breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2002, **83**, 85-92.
17. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK.— Vitamin D and prevention of cancer ready for prime time? *N Engl J Med*, 2011, **364**, 1385-1387.
18. Roddam AW, Pirie K, Pike MC, et al.— Active and passive smoking and the risk of breast cancer in women aged 36-45 years : a population based case-control study in the UK. *Br J Cancer*, 2007, **97**, 434-439.
19. <http://www.heartstats.org.uk/datapage.asp?id=4745>
20. World Health Organization (2007) European Health for all statistical database.
21. http://ec.europa.eu/health/nutrition_physical_activity/eurobarometers/index_en.htm
22. http://inedactu.web.ined.fr/pdf/communiqué_presse_Eurostat.pdf
23. Staessen L, De Henauw S, De Bacquer D, et al.— Consumption of fatty acids in Belgium and its relationship with cancer mortality. *Cancer Lett*, 1997, **114**, 109-111.
24. Chajès V, Thiébaud AC, Rotival M, et al.— Association between rerum trans-monounsaturated fatty acids and breast cancer risk in the E3N-EPIC Study. *Am J Epidemiol*, 2008, **167**, 1312-1320.
25. Engel P, Fagherazzi G, Mesrine S, et al.— Joint effects of dietary vitamin D and sun exposure on breast cancer risk : results from the French E3N cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, **20**, 187-198.
26. Hill C, rapport des académies françaises, 2007.
27. 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.
28. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al.— Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2011, **305**, 1305-1314.
29. Schramek D, Leibbrandt A, Sigl V, et al.— Osteoclast differentiation factor RANKL controls development of progestin-driven mammary cancer. *Nature*, 2010, **468**, 98-104.
30. Lee SA, Ross RK, Pike MC.— An overview of menopausal estrogen-progestin hormone therapy and breast cancer risk. *Br J Cancer*, 2005, **92**, 2049-2058.
31. 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.
32. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O.— Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol*, 2009, **113**, 65-73.
33. Chlebowski R, Chen Z, Cauley J.— Oral bisphosphonate use and breast cancer incidence in postmenopausal women. *J Clin Oncol*, 2010, **28**, 3582-3590.
34. Tyrer J, Cuzick J.— www.ems-trials.org/riskevaluator/
35. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al.— The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med*, 2007, **356**, 1670-1674.
36. Colditz GA.— Decline in breast cancer incidence due to removal of promotor : combination of estrogen plus progestin. *Breast Cancer Research*, 2007, **9**, 108-110.
37. Glass AG, Lacey JV Jr, Carreon JD, Hoover RN.— Breast cancer incidence, 1980-2006 : combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst*, 2007, **99**, 1152-1161.
38. Vankrunkelsven P, Kellen E, Lousbergh D, et al.— Reduction in hormone replacement therapy use and declining breast cancer incidence in the Belgian province of Limburg. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, **118**, 425-432.
39. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, et al.— Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA*, 2010, **304**, 1684-1692.
40. Charlier C, Albert A, Herman Ph, et al.— Breast cancer and serum levels of organochlorine residues. *Occup Environ Med*, 2003, **60**, 348-351.
41. Eliassen AH, Hankinson SE, Rosner B, et al.— Physical activity and risk of breast cancer among postmenopausal women. *Arch Intern Med*, 2010, **170**, 1758-1764.
42. Kalager M, Zelen M, Langmark F, et al.— Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *New Engl J Med*, 2010, **363**, 1203-1210.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Dr. J. Desreux, Service de Sénologie, CHU de Liège,
4000 Liège, Belgique
E-mail : Joelle.desreux@chu.ulg.ac.be