



Le risque hormonal : sa place par rapport aux autres risques de cancer du sein

Existe-t-il un profil de risque en France ?

Hormonal risk: its place compared to other risk factors for breast cancer: does a risk profile exist in France?

Mots clés : Cancer du sein, Hormones, Reproduction, Facteurs de risque.

Keywords : Breast cancer, Hormones, Reproduction, Risk factors.

F. Lerebours ⁽¹⁾, M. Espié ⁽²⁾

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme en termes de fréquence dans le monde. Les taux varient pourtant avec un risque élevé en Amérique et en Europe du Nord, intermédiaire en Europe du Sud et en Amérique centrale et du Sud, et plus faible en Afrique et en Asie. Dans les pays d'Amérique et d'Europe du Nord, le risque de cancer du sein atteint 10 % à l'âge de 74 ans. Dans ces pays, l'incidence du cancer du sein a particulièrement augmenté entre les années 1975 et 1995, ce qui peut être en partie lié au dépistage plus fréquent de cette pathologie. Cependant, l'augmentation la plus importante de l'incidence de cancer du sein a été observée chez les femmes de régions à faible risque [1].

L'âge est le facteur de risque le plus important de cancer du sein, avec une courbe d'incidence monotone augmentant de 30 à 70 ans avec un ralentissement vers 45-50 ans. Cette variation d'incidence liée à l'âge est plus marquée encore dans les pays historiquement à faible risque dans la mesure où l'incidence, après une augmentation, diminue à partir de 45-50 ans [1].

Ces données, ajoutées au fait qu'un cancer du sein ne survient jamais – ou exceptionnellement – avant la fin de l'adolescence, suggèrent que le risque de cancer du sein s'accumule rapidement entre les premières règles et la ménopause, et que ce risque relève, en partie du moins, de facteurs hormonaux et/ou liés à la vie reproductive.

1. INSERM E0017/oncogénétique, 35, rue Dailly, 92211 Saint-Cloud.

2. Service d'oncologie médicale, hôpital Saint-Louis, Paris.

Facteurs de risque hormonaux

La majorité des facteurs de risque hormonaux, comme l'âge des premiers cycles et de la ménopause, la grossesse et l'allaitement, la prise de traitements hormonaux, pourrait être interprétée comme un témoin de "l'exposition" cumulée de la glande mammaire à l'estradiol et la progestérone.

Âge des premières règles

Un âge croissant des premiers cycles a été corrélé avec un risque moindre de cancer du sein. Il est vrai qu'au niveau international, il existe une assez bonne corrélation entre l'âge aux premières règles et l'incidence de cancer du sein. Cependant, ce facteur de risque reste peu important. Par ailleurs, des facteurs concomitants, notamment alimentaires, pourraient biaiser ces données. Il convient aussi de noter qu'il est parfois difficile d'obtenir, de façon rétrospective, l'âge précis des premiers cycles de la part des patientes. On entend par "âge précoce des premiers cycles" un âge inférieur à 12 ans, qui est souvent opposé en termes de risque à un âge supérieur à 14 ans lors des premiers cycles. Pour chaque année de plus dans la survenue de ces premiers cycles, le risque décroît de 5 à 10 % [2, 3].

La régularité des cycles et leur durée pourraient, selon certains auteurs, être également un facteur de risque (des cycles irréguliers et longs conférant un moindre risque). Quoiqu'il en soit, ces données sont plus marginales encore que l'âge des premières règles.

Ménopause

Un âge tardif de survenue de la ménopause serait un facteur de risque accru de développer un cancer du sein. Ce risque n'est à nouveau pas très important puisqu'il croît de 3 % par année supplémentaire dans la survenue de la ménopause [4]. Dans la majorité des études, le risque relatif de cancer du sein est de 1 pour les femmes ménopausées avant 45 ans et d'environ 2 pour celles ménopausées après 55 ans [5, 6]. Ce rôle "protecteur" de la ménopause existe, que celle-ci soit naturelle ou artificielle, après ovariectomie bilatérale. Certains auteurs ont, en effet, montré le rôle protecteur de l'ovariectomie, puisque effectuée avant l'âge de 35-40 ans, ce geste diminue de 50 % le risque de cancer mammaire [5-7].

Une longue vie génitale, âge précoce des premiers cycles et âge tardif de ménopause, semble donc entraîner un risque accru de cancer du sein. Ce serait l'exposition prolongée de la glande mammaire à l'estradiol et/ou à la progestérone produit(s) par les ovaires – soit donc un nombre élevé de cycles ovulatoires – qui rendrait compte de ce surrisque [8]. Enfin, rien n'indique que ces deux données, âge précoce des premiers cycles et âge tardif de ménopause, participent d'un même facteur causal.

Grossesse

Plusieurs études ont montré le rôle de l'âge lors de la première grossesse ainsi que celui du nombre de grossesses à terme dans le risque de survenue d'un cancer du sein.

La grossesse a un double effet contradictoire en termes de risque de cancer du sein. Ce risque semble augmenté immédiatement après la grossesse – avec un risque relatif de 2 à 3 pendant les trois premières années – pour diminuer graduellement à distance de celle-ci avec un effet protecteur à long terme [9, 10]. Cet effet protecteur serait vrai après la ménopause et, à long terme, il serait lié à la différenciation que la grossesse entraîne au niveau de la glande mammaire, la rendant moins sensible aux carcinogènes, alors que l'augmentation de risque à court terme après grossesse serait liée à une croissance augmentée d'une tumeur pré-existante sous l'influence des hormones endogènes [9].

Par rapport aux femmes nullipares tous âges confondus, celles ayant eu au moins une grossesse à terme ont une diminution d'environ 25% du risque de développer un cancer du sein. De plus, ce risque diminue avec un nombre croissant de grossesses à terme [11, 12]. Ainsi, une femme ayant eu 5 grossesses à terme a un risque relatif de 0,5 par rapport à une femme nullipare [12].

L'âge lors de la première grossesse intervient également dans le risque. Celui-ci augmente lors d'une première grossesse tardive et semble diminuer si cette première grossesse est menée avant 30 ans. La majorité des études est concordante sur ce point [7, 10, 13, 14]. Le risque s'élève à 3,5 % pour chaque année supplémentaire à l'âge de la première grossesse [14]. En cas de première grossesse après 35 ans, le risque relatif de cancer du sein est de 1,5 [11]. Inversement, une première grossesse menée avant 20 ans confère un risque relatif de 0,5 comparé à celui d'une femme nullipare [15].

Le rôle des fausses couches spontanées ou provoquées est controversé [16, 17].

Allaitement

Le rôle de l'allaitement comme facteur de risque de cancer du sein est débattu. Cela est probablement dû au fait que le changement de risque conféré par la durée de cet allaitement doit être faible. Il semble d'après des données obtenues dans les pays peu développés, qu'un allaitement prolongé ait un effet protecteur. Dans les pays développés, cette diminution du risque a parfois été retrouvée, avec globalement un risque relatif compris entre 0,6 et 1 en cas d'allaitement. Une étude du CASH (Cancer and Steroid Hormone Study Group) a étudié rétrospectivement l'effet de l'allaitement chez plus de 4500 femmes ayant un cancer du sein : celles ayant allaité 2 ans présentaient une diminution de risque de 33% comparées à celles n'ayant jamais allaité, après ajustement pour le nombre de grossesses et l'âge lors de la première grossesse [12]. De même, une analyse portant sur plus de 50 000 cancers du sein a montré que le risque de cancer du sein décroît de 4,3 % pour chaque année d'allaitement [18]. Le bénéfice de l'allaitement serait surtout observé pour les femmes avant la ménopause [19], mais là encore les données sont contradictoires.

L'allaitement réduirait le risque de cancer du sein en réduisant le nombre cumulé de cycles ovulatoires au cours de la vie génitale.

Hormones endogènes

Les études de corrélation entre le taux d'estrogènes circulants et le risque de cancer du sein ont eu des conclusions contradictoires, peut-être en partie en raison des variations de ces taux

d'un moment à l'autre du cycle menstruel. En postménopause, une association positive entre la concentration sérique en estradiol et le risque de cancer mammaire a été retrouvée, un taux élevé conférant un risque relatif de 2 fois, voire plus en cas d'estradiolémie vraiment élevée. Certains auteurs ont montré que, chez des femmes ayant un cancer du sein, l'estradiolémie est en moyenne de 15 % supérieure à celle de femmes sans cancer [20-22]. De même, d'autres marqueurs d'exposition aux estrogènes, tels qu'une densité mammaire et osseuse augmentées, ont aussi été associés à un surrisque de cancer du sein [23].

Quoiqu'il en soit, de nombreux éléments autres que le dosage sérique de l'estradiolémie interviennent probablement dans le risque, tels que la quantité d'estrogènes vraiment présente dans les cellules mammaires, la sensibilité du tissu mammaire aux estrogènes, et le métabolisme complexe des estrogènes [23].

Hormones exogènes

Nous n'aborderons que rapidement ce sujet qui fera l'objet de chapitres distincts.

Contraception orale : la majorité des études publiées ne retrouve pas d'élévation du risque de cancer du sein en cas de prise de contraception orale. Selon une analyse du CGHFBC (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer), portant sur plus de 50 000 femmes ayant eu un cancer du sein et plus de 100 000 sans cancer du sein, il existe une très discrète augmentation du risque (avec un risque relatif < 1,2) pendant et dans les années qui suivent la prise d'une contraception estroprogestative, ce très discret surrisque disparaissant après 10 ans [24]. La durée de la prise n'influe pas sur ce risque [24]. Les mêmes conclusions ont été portées lors d'une expertise de plus de 10 études de cohorte et 50 études cas-témoins effectuées par l'IARCC (International Agency for Research on Cancer) [25]. Bien que les données soient limitées, l'usage de progestatifs seuls semble avoir les mêmes effets [24, 25].

THS : le rapport bénéfice-risque lié au THS a connu plus de retournements en termes de conclusions que probablement aucun autre traitement connu. Trois études ont finalement conclu – indépendamment des discussions sur les risques/bénéfices pour les maladies cardiovasculaires, accidents thromboemboliques, ou autres cancers – à une discrète augmentation du risque de cancer du sein chez les utilisatrices.

Dans une méta-analyse portant sur 51 études avec plus de 17 000 utilisatrices et plus de 35 000 témoins, un risque relatif de 1,35 a été montré chez les utilisatrices de THS de 5 ans ou plus ayant pris ce THS au plus dans les 5 années précédentes [4]. Un des essais de la WHI (Whomen Health Initiative) a comparé les risques de maladie cardiovasculaire, cancer du sein et du côlon, fractures, chez près de 16 000 femmes ménopausées, traitées de façon randomisée par une association estroprogestative ou placebo [26]. L'étude a été arrêtée pour deux raisons : le risque accru de cancer du sein – avec un rapport de risques de 1,26 – et un indice global "à l'appui d'une nocivité globale" [26]. Concernant le type de THS, une des conclusions récentes de la WHI serait qu'un THS par estrogènes conjugués équinés seuls n'entraînerait pas le surrisque observé avec le traitement combiné [27]. Cela est en contradiction avec les résultats de la MWS (Million Women Study), qui a recruté, entre 1996 et 2001, plus d'un million de femmes ménopausées et les a suivies au regard de l'incidence de cancer du sein invasif et de

mortalité dans les registres centraux du NHS (National Health Service). Il est apparu que, chez les femmes sous THS lors du recrutement, le risque relatif de cancer du sein était augmenté de façon significative quel que soit le type de traitement (RR : 1,3 pour les estrogènes seuls, 2 pour associations estroprogestatives, et 1,44 avec d'autres traitements, incluant la tibolone) [28].

Nous ne discuterons pas ici les biais inhérents à chacune de ces études, dont certains sont du reste communs entre ces études. Notons par ailleurs que, contrairement à ce qui a été dit, les conclusions divergent d'une étude à l'autre. En conclusion, il ne semble pas établi clairement que le THS augmente le risque de cancer du sein, et quand ce serait le cas, le risque relatif serait faible.

Autres : les traitements de l'infertilité, ainsi que l'infertilité elle-même, ne semblent pas induire de surrisque de cancer du sein [29].

Proportion de cancers du sein attribuables à ces facteurs hormonaux

Plusieurs études ont tenté d'estimer la proportion de cancers du sein attribuable aux facteurs de risque reconnus. Utilisant les données de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I) Epidemiologic Follow-up Study (NHEFS), 193 cancers du sein ont été recensés sur une population de plus de 7 000 femmes par Madigan et al. [30]. Les facteurs de risque suivants ont été pris en compte : âge de la première grossesse, nulliparité, revenus élevés ⁽¹⁾, et antécédent au premier degré de cancer du sein. Dans cette étude, un âge tardif de la première grossesse et la nulliparité étaient retrouvés dans 29,5 % des cas de cancer, des revenus élevés dans 18,9 %, et l'antécédent familial dans 9 %. Soulignons par ailleurs que la moitié des femmes ayant un cancer du sein ne présentait aucun des facteurs de risque évoqués. Ainsi, si les risques relatifs de ces facteurs sont modestes, leur prévalence à l'échelle d'une population est importante. Le biais essentiel de ce type d'étude est que ces estimations ne s'appliquent qu'à la population sélectionnée dans chaque étude. Cependant, d'autres études menées dans d'autres populations ont retrouvé des proportions similaires [32, 33].

Place de ces risques par rapport aux autres facteurs de risque ?

Indépendamment de l'âge, et des facteurs hormonaux sus-cités, les principaux autres facteurs de risque comportent :

Le risque héréditaire : on estime qu'environ 5 à 10 % des cancers du sein sont héréditaires. Deux des gènes impliqués dans ces formes héritées ont été identifiés respectivement en 1994 et 1995 : BRCA1 et BRCA2. Selon l'importance des antécédents familiaux d'une femme – nombre de sujets atteints et degré de parenté, âge de survenue du(es) cancer(s) du sein et/ou de l'ovaire (aussi lié parfois à l'un de ces gènes) –, on peut estimer la probabilité

(1) Des revenus élevés, ou un niveau socio-économique élevé, ou un niveau d'éducation élevé ressortent parfois comme des facteurs de risque de cancer du sein. Cela est, en partie, dû à des facteurs associés, comme la nulliparité, la taille, etc., mais pas uniquement [31].

que cette femme soit porteuse d'une mutation d'un de ces gènes et lui proposer alors un test sanguin à la recherche de cette mutation, ou plus largement, estimer son risque de développer un cancer du sein au cours de sa vie. Une femme porteuse d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 a environ de 60 à 85 % de risque de développer un cancer du sein au cours de sa vie, autrement dit un risque cumulé de développer ce cancer de 60 à 85 % à l'âge de 78-85 ans, à comparer avec les 10 % de risque de développer un cancer du sein en contexte sporadique [34]. Ce risque héréditaire, s'il est faible à l'échelle d'une population, est donc, en revanche, extrêmement important au niveau individuel (*tableau I*).

Pathologies mammaires bénignes : les risques de survenue de cancer du sein ultérieur chez des femmes ayant une pathologie mammaire bénigne, sont variables en fonction de l'histologie de celle-ci. Contrairement aux adénofibromes ou à l'adénose sclérosante dont les rôles sont faibles ou nuls, les lésions

Tableau I. Risque relatif d'une femme exposée au facteur de risque par rapport à une femme non exposée. Le risque attribuable au facteur de risque considéré donne une idée de la proportion de cancers du sein [62].

Facteur de risque	Risque relatif	Risque attribuable
Génétique		
BRCA1	++++	Très faible
BRCA2	+++	Très faible
Ataxie, télangiectasie	+	Inconnu
Autres	+	Inconnu
Antécédents familiaux	++	Faible
Vie génitale		
Premières règles précoces	+	Faible
Nulliparité	+	Faible
Grossesse tardive	+	Faible
Stérilité	+	Faible
Pas d'allaitement	+	Faible
Ménopause tardive	+	Intermédiaire
Hormones		
Taux élevé d'estrogènes libres	+	Intermédiaire
Contraception orale	+	Faible
THS	+	Faible
Mode de vie		
Obésité (postménopause)	+	Intermédiaire
Grande taille	+	Faible
Taux élevé de calories	+	Faible
Consommation de graisses	controversé	Inconnu
Consommation de fruits/légumes	-	Intermédiaire
Alcool	+	Faible
Activité physique	-	Intermédiaire
Autres facteurs		
Radiations	+	Faible
Produits chimiques	+	Inconnu
Virus	inconnu	Inconnu
Tabac	controversé	Inconnu

d'hyperplasie atypique ac-croissent les risques de cancer du sein. Le risque relatif de développer un cancer du sein en cas de lésions de ce type varie selon les auteurs de 2,6 à 5,5 environ. Celui conféré par une hyperplasie sans atypie est de 1,6 à 1,9 [35-37]. Le CLIS (Carcinome Lobulaire

In Situ) serait, quant à lui pour certains une lésion précancéreuse, pour d'autres un simple marqueur de risque de cancer mammaire. Les risques de cancer invasif après découverte – souvent fortuite – de CLIS varient de 7 à 12 fois [38]. Le fait que ces cancers invasifs après CLIS soient plus fréquemment de type canalaire que lobulaire plaide en faveur d'un marqueur de risque de cancer plutôt qu'une lésion précancéreuse.

Enfin, une forte densité radiologique mammaire, souvent associée à des lésions de "mastose", est un facteur de risque de cancer du sein [39, 40]. Ainsi, comparée aux femmes sans densité mammaire à la mammographie, une densité de 75% est associée à une augmentation de risque d'environ 5 fois [39, 40]. Selon Boyd et al., ce facteur de risque rendrait compte d'environ 30% des cancers du sein [39].

Autres facteurs de risque : plusieurs autres facteurs de risque de cancer mammaire ont été suspectés parmi lesquels un surpoids chez les femmes ménopausées, une alimentation riche en graisses, la consommation d'alcool, le tabagisme, une exposition aux radiations à un jeune âge, avec, à l'inverse, un effet protecteur de la consommation de fruits et légumes, de la vitamine A, des phytoestrogènes et de l'activité physique. Enfin, le rôle de certains polymorphismes génétiques dans la prédisposition individuelle à développer un cancer du sein est probable. Dans tous ces cas, les résultats sont souvent contradictoires d'une étude à l'autre, et surtout, les risques relatifs sont généralement faibles, proches de 1 (*tableau I*).

Le modèle de Gail

Eu égard à l'incidence et à la mortalité des cancers du sein, il est apparu important de bien définir les facteurs de risque, de les situer les uns par rapport aux autres, afin, si possible, d'améliorer le dépistage, mais aussi de décider d'effectuer ou non un THS, ou d'utiliser d'éventuels moyens de prévention de la maladie, tels le tamoxifène. Le Breast Cancer Detection Demonstration Project a collecté, entre 1973 et 1980, les données épidémiologiques et les facteurs de risque sur 284 780 femmes caucasiennes participant à un essai de dépistage mammographique annuel. Après avoir évalué un grand nombre de facteurs de risque et leur combinaison, Gail a défini des populations à risque différent sur la base des facteurs suivants [41] (*tableau II*) :

- L'âge.
- L'âge des premières règles.
- L'âge lors de la première grossesse.
- Le nombre de parents au premier degré atteints de cancer du sein.
- Le nombre de biopsies mammaires effectuées.

Les risques relatifs de chacune de ces catégories se multiplient entre eux (par exemple : $RR : 1,10 \times 1,70 \times 1,00 = 1,87$ ou $RR : 1,21 \times 1,55 \times 2,88 = 5,4$). Pour déterminer le risque individuel, le score ainsi obtenu est ensuite multiplié par le risque de cancer du sein d'une femme n'ayant aucun facteur de risque.

Le modèle de Gail est une avancée certaine dans la définition des facteurs de risque de cancer du sein de la femme. Cependant, il présente plusieurs biais. Ces critères ne s'appliquent qu'aux femmes étant "entrées" dans l'essai BCDD de *screening* mammographique annuel. De même, on ne saurait extrapoler ces données à d'autres races. Gail a, par ailleurs, considéré que les cancers

invasifs, les carcinomes canalaire in situ et lobulaire in situ étaient tous des “événements” dans le sens de “survenue” d’un cancer, ce qui est très discuté, et a du reste été revu. Enfin, par définition, le nombre de biopsies effectuées est plus élevé chez les femmes à plus haut risque.

Ce modèle de calcul de risque a été ensuite modifié lors de la mise en place du P1 tamoxifen Breast Cancer Prevention Trial (BCPT), en incluant les femmes afro-américaines, et en ne considérant comme “événement” que les cancers invasifs. Ce modèle de Gail modifié est celui en cours pour l’éligibilité dans le NSABPP2 STAR trial (comparaison du tamoxifène et du raloxifène). C’est enfin celui qui sert de base de calcul pour le logiciel du NCI de risque individuel (NCI Breast Cancer Risk Assessment Tool). Il reste que ce modèle ne prend pas en considération l’âge à la ménopause. D’autres facteurs de risque ne sont pas inclus dans ce modèle parce qu’ils sont rares (comme l’exposition aux radiations), ou parce les risques sont faibles ou nuls (comme la contraception orale, les facteurs alimentaires, l’allaitement, ou les fausses couches...).

Si quelques études ont montré l’insuffisance du modèle de Gail dans la prédiction du risque individuel, la majorité d’entre elles ont confirmé une assez bonne précision de ce modèle dans la détermination du risque dans une population [42-45]. Par exemple, dans le groupe placebo du P1 BCPT, 155 cancers du sein sont apparus quand 159 avaient été “prévus”.

D’autres modèles de prédiction de risque existent, les plus connus étant

Tableau II. Risques relatifs d’après le modèle de Gail : les scores de risques combinés pour les femmes de moins de 50 ans et celles de 50 ans et plus sont calculés en multipliant les risques des catégories A, B et C. Ces scores sont ensuite traduits en risques de cancer du sein à 5 ans et cumulés en ajustant le chiffre par rapport à ceux de la population générale [41].

Facteur de risque	Risque relatif
Catégorie A	
Âge des premières règles	
≥ 14 ans	1,00
12-13 ans	1,10
< 12 ans	1,21
Catégorie B	
Nombre et âge des biopsies	
0 quel que soit l’âge	1,00
1	
< 50 ans	1,70
≥ 50 ans	1,27
2	
< 50 ans	2,88
≥ 50 ans	1,62
Catégorie C	
Nombre de parents au premier degré avec cancer du sein et âge de la première grossesse	
0	
< 20 ans	1,00
20-24 ans	1,24
25-29 ans ou nullipare	1,55
≥ 30 ans	1,93
1	
< 20 ans	2,61
20-24 ans	2,68
25-29 ans ou nullipare	2,76
≥ 30 ans	2,83
2	
< 20 ans	6,80
20-24 ans	5,78
25-29 ans ou nullipare	4,91
≥ 30 ans	4,17

celui de Claus dérivé de l'étude CASH qui prend en compte l'âge et les antécédents familiaux de façon plus précise que le modèle de Gail, et celui de Rosner et Colditz modifié, validé sur la population de la NHS (Nurse's Health Study) [46, 47].

La question concernant la validité du modèle de Gail ou d'autres dans d'autres populations que celle d'Amérique du Nord n'est pas résolue. Cependant, de nombreuses études cas/témoins, menées dans d'autres pays, ont identifié les mêmes facteurs de risque, notamment hormonaux, avec des risques relatifs similaires, y compris dans des pays de faible incidence du cancer du sein [13, 48-51].

Notons enfin que tous ces modèles sous-estiment certainement le risque de femmes dont la prédisposition génétique est avérée ou très probable.

Facteurs de risque chez les femmes avec antécédents familiaux de cancer du sein

Les femmes à risque héréditaire de cancer du sein constituent une population à part. D'une part, leur risque de cancer du sein est extrêmement élevé. D'autre part, le jeune âge de survenue de leur cancer s'explique probablement par des anomalies particulières de la carcinogénèse mammaire, ce qui fait que les facteurs de risque associés peuvent différer de ceux identifiés en contexte sporadique.

La connaissance des prédispositions génétiques au cancer du sein est relativement récente et le recul permettant de définir comment les autres facteurs de risque s'associent à ce risque héréditaire est pauvre, avec des résultats souvent contradictoires. Les facteurs hormonaux suscités semblent parfois influencer différemment le risque de cancer du sein dans cette population par rapport à la population générale. En fait, il convient de distinguer les femmes avec antécédents familiaux de celles présentant une mutation identifiée de BRCA1 ou de BRCA2. Les facteurs de risque pourraient différer dans ces trois populations.

Dans une analyse du CGHFBC reprenant 52 études épidémiologiques, le risque de cancer du sein chez des femmes ayant un(des) parent(s) atteint(s) au premier degré était associé avec le nombre des parents atteints et leur âge au diagnostic. Aucun lien n'était noté avec la vie reproductive, l'usage d'une contraception orale, ou d'un THS [52]. Colditz et al. ne rapportent pas d'effet délétère lié à des premiers cycles précoces ou à un âge tardif de survenue de la ménopause chez ces femmes [53]. À l'inverse de l'étude du CGHFBC et de ce qu'il semble en contexte sporadique, certains auteurs ont conclu que la survenue d'une grossesse augmente le risque de cancer du sein chez les femmes à risque héréditaire probable [53] ou prouvé, avec mutation identifiée [54]. En revanche, l'allaitement serait "protecteur" puisque, selon une étude récente, un allaitement total d'un an ou plus diminuerait le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 [55].

Concernant la contraception orale, les données sont contradictoires avec, pour certains, un surrisque (avec des risques relatifs de l'ordre de 1,4 à 3), mais chez les utilisatrices récentes, ou avec les anciennes formulations [56, 57]. Dans une étude récente de plus de 1300 femmes, Narod et al. ont également retrouvé ce surrisque, mais uniquement chez les femmes mutées pour BRCA1 [58]. Cependant, actuellement rien ne justifie de contre-indiquer une COP chez ces femmes [34]. Il n'y


a pas non plus de donnée consistante justifiant de contre-indiquer la prise d'un THS chez les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein, mais l'augmentation de risque semble probable [34]. En fait, chez les porteuses de mutation BRCA, aucune étude n'existe.

Le rôle de l'ovariectomie bilatérale a été étudié chez les patientes à risque génétique de cancer du sein et de l'ovaire de type BRCA. Cette attitude a certes pour but de diminuer le risque de cancer ovarien, mais il diminue dans toutes les études celui de cancer du sein d'environ 50 % [59]. Désormais, les recommandations actuelles en termes de prophylaxie comportent la proposition d'effectuer ce geste chez une femme vers l'âge de 40 ans.

Parmi les facteurs de risque non hormonaux, le risque de cancer du sein chez les femmes avec antécédents familiaux paraît plus élevé en cas de lésions d'hyperplasie atypique, avec un risque relatif de 7 à 11 fois [36, 37], et en cas d'hyperdensité mammaire, avec un risque relatif de 11,14 pour les femmes avec une densité mammaire plus élevée et un parent atteint au premier degré, à comparer avec un risque de 2,8 environ en cas d'antécédent familial seul sans "surdensité" [60].

Conclusion

À l'échelle d'une population, les facteurs de risque hormonaux jouent très probablement un rôle important dans la survenue des cancers du sein, même s'il est souvent difficile de les "isoler" d'autres facteurs environnementaux. Au niveau individuel, il apparaît difficile de prédire avec fiabilité un risque, même à l'aide de modèles de prédiction comme celui de Gail. Il faut garder à l'esprit que, par définition, ces calculs de risque sont des probabilités et donc surtout valables pour un groupe. Il est de toute façon peu probable qu'un modèle, quel qu'il soit, soit capable de prédire les risques avec suffisamment de précision, ce en raison des faibles associations entre la plupart des facteurs de risque hormonaux admis et la survenue d'un cancer du sein. Il est connu que ce n'est que lorsqu'un facteur de risque est extrêmement puissant qu'il permet de distinguer dans une population ceux qui auront la maladie et ceux qui en seront indemnes [61]. Il se trouve que les facteurs de risque épidémiologiques courants ont rarement une telle puissance, et ont donc un pouvoir discriminatoire faible. En matière de cancer du sein, l'existence d'une prédisposition héréditaire de type BRCA, qui confère des risques cumulés de 60 à 85%, est le seul facteur de risque ayant un fort pouvoir discriminatoire.

Il est peu probable que les facteurs de risque hormonaux diffèrent d'une population "géographique" à l'autre. Et si ces facteurs ne sont pas indépendants, mais associés à d'autres facteurs environnementaux, l'influence de ces derniers est vraisemblablement faible. En revanche, un effet âge spécifique avec des risques relatifs variant selon l'âge au diagnostic est probable. De même qu'en contexte héréditaire de cancer du sein, la carcinogenèse mammaire comporte vraisemblablement des altérations différentes selon l'âge, avec un rôle différent des facteurs de risque, notamment hormonaux. 

Références bibliographiques

[1] Bernstein L. *Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2002;7:3-15.

[2] Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer* 1990; 46:796-800.

- [3] Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, et al. Non-dietary factors as risk factors for breast cancer, and as effect modifiers of the association of fat intake and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 1997;8:49-56.
- [4] 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. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
- [5] Brinton LA, Schairer C, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest* 1988;6:245-54.
- [6] Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1972;48:605-13.
- [7] Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001;2:133-40.
- [8] Clavel-Chapelon F. Cumulative number of menstrual cycles and breast cancer risk: results from the E3N cohort study of French women. *Cancer Causes Control* 2002;13:831-8.
- [9] Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D et al. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med* 1994;331:5-9.
- [10] Bruzzi P, Negri E, La Vecchia C et al. Short term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy. *Brit Med J* 1988;297:1096-8.
- [11] Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int J Cancer* 1990;46:597-603.
- [12] 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.
- [13] Leon DA, Carpenter LM, Broeders MJ, Gunnarskog J, Murphy MF. Breast cancer in Swedish women before age 50: evidence of a dual effect of completed pregnancy. *Cancer Causes Control* 1995;6:283-91.
- [14] Trichopoulos D, Hsieh CC, MacMahon B et al. Age at any birth and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1983; 31:701-4.
- [15] MacMahon B, Cole P, Lin TM et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Organ* 1970; 43:209-21.
- [16] Clavel-Chapelon F. Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women. *Br J Cancer* 2002;86:723-7.
- [17] Tavani A, La Vecchia C, Franceschi S, et al. Abortion and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1996;65:401-5.
- [18] Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360:187-95.
- [19] Enger SM, Ross RK, Paganini-Hill A, Bernstein L. Breastfeeding experience and breast cancer risk among postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:365-9.
- [20] Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH et al. Elevated serum estradiol and testosterone concentrations are associated with a high risk for breast cancer. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med*, 1999;130:270-7.
- [21] Thomas HV, Reeves GK, Key TJ. Endogenous estrogen and postmenopausal breast cancer: a quantitative review. *Cancer Causes Control*, 1997;8:922-8.
- [22] Toniolo PG, Levitz M, Zeleniuch-Jacquotte A et al. A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:190-7.
- [23] Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001;344:276-85.
- [24] 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. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996;347:1713-27.
- [25] International Agency for Research on Cancer. Hormonal contraception and postmenopausal hormonal therapy. In IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 72. IARC, Lyon 1999:49-397.
- [26] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. 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.
- [27] Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2004;291:1701-12.
- [28] Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
- [29]. Klip H, Burger CW, Kenemans P, van Leeuwen FE. Cancer risk associated with subfertility and ovulation induction: a review. *Cancer Causes Control* 2000;11:319-44.
- [30] 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;87:1681-5.
- [31] Heck KE, Pamuk ER. Explaining the relation between education and postmenopausal breast cancer. *Am J Epidemiol* 1997;145:366-72.
- [32] 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;147:826-33.
- [33] Tavani A, Braga C, La Vecchia C et al. Attributable risks for breast cancer in Italy: education, family history and reproductive and hormonal factors. *Int J Cancer* 1997;70:159-63.

- [34] Eisinger F, Bressac B, Castaigne D et al. [Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004)]. *Bull Cancer* 2004;91:219-37.
- [35] Carter CL, Corle DK, Micozzi MS, Schatzkin A, Taylor PR. A prospective study of the development of breast cancer in 16,692 women with benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1988;128:467-77.
- [36] Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312:146-51.
- [37] London SJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Colditz GA. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *Jama* 1992;267:941-4.
- [38] Page DL, Kidd TE, Jr., Dupont WD, Simpson JF, Rogers LW. Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol* 1991;22:1232-9.
- [39] Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW, Tritchler DL, Yaffe MJ. Mammographic densities and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:1133-44.
- [40] Byrne C, Schairer C, Wolfe J et al. Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and menopause status. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1622-9.
- [41] Gail MH, Brinton LA, Byar DP et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1879-86.
- [42] Bondy ML, Lustbader ED, Halabi S, Ross E, Vogel VG. Validation of a breast cancer risk assessment model in women with a positive family history. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:620-5.
- [43] Costantino JP, Gail MH, Pee D et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1541-8.
- [44] Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, Hunter DJ, Colditz GA. Validation of the Gail et al. model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:358-66.
- [45] Spiegelman D, Colditz GA, Hunter D, Hertzmark E. Validation of the Gail et al. model for predicting individual breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:600-7.
- [46] Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer* 1994;73:643-51.
- [47] Rockhill B, Byrne C, Rosner B, Louie MM, Colditz G. Breast cancer risk prediction with a log-incidence model: evaluation of accuracy. *J Clin Epidemiol* 2003;56:856-61.
- [48] Gao YT, Shu XO, Dai Q et al. Association of menstrual and reproductive factors with breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study. *Int J Cancer* 2000;87:295-300.
- [49] Lambe M, Hsieh CC, Chan HW et al. Parity, age at first and last birth, and risk of breast cancer: a population-based study in Sweden. *Breast Cancer Res Treat* 1996;38:305-11.
- [50] Ramon JM, Escriba JM, Casas I et al. Age at first full-term pregnancy, lactation and parity and risk of breast cancer: a case-control study in Spain. *Eur J Epidemiol* 1996;12:449-53.
- [51] Tung HT, Tsukuma H, Tanaka H et al. Risk factors for breast cancer in Japan, with special attention to anthropometric measurements and reproductive history. *Jpn J Clin Oncol* 1999;29:137-46.
- [52] 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;358:1389-99.
- [53] Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. For the Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:365-71.
- [54] Jernstrom H, Lerman C, Ghadirian P et al. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. *Lancet* 1999;354:1846-50.
- [55] Jernstrom H, Lubinski J, Lynch HT et al. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1094-8.
- [56] Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *Jama* 2000;284:1791-8.
- [57] Ursin G, Henderson BE, Haile RW et al. Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA1/BRCA2 mutations more than in other women? *Cancer Res* 1997;57:3678-81.
- [58] Narod SA, Dube MP, Klijn J et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1773-9.
- [59] Rebbeck TR. Prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Eur J Cancer* 2002;38 Suppl 6:S15-7.
- [60] Boyd NF, Lockwood GA, Martin LJ et al. Mammographic densities and risk of breast cancer among subjects with a family history of this disease. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1404-8.
- [61] Wald NJ, Hackshaw AK, Frost CD. When can a risk factor be used as a worthwhile screening test? *Brit Med J* 1999;319:1562-5.
- [62] Sasco AJ, Kaaks R, Little RE. Breast cancer: occurrence, risk factors and hormone metabolism. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003;3:46-62.