

Quels risques, pour quelles femmes ? Facteurs de risque de cancer du sein

Risk factors for breast cancer

Mots-clés : Cancer du sein – Épidémiologie – Facteurs de risque.

Keywords: *Breast cancer – Epidemiology – Risk factors.*

F. Clavel-Chapelon*, M. Touillaud*, A. Fournier*

Le risque de développer un cancer du sein est très inégal à travers le monde, conduisant à faire l'hypothèse que les facteurs de risque varient considérablement d'une population à une autre. Les épidémiologistes cherchent à savoir quels sont les facteurs de risque, avec quelle magnitude ils agissent et comment les modifier en vue de freiner l'incidence de la maladie. Nous traiterons ici des facteurs hormonaux et des facteurs environnementaux, ces derniers étant pris au sens large et comprenant l'alimentation, l'activité physique, l'obésité ou encore la consommation de tabac et d'alcool.

Âge et statut ménopausique

L'âge est le facteur de risque le plus important : plus une femme vieillit, plus elle risque de développer un cancer du sein. Cependant, ce risque n'augmente pas de façon linéaire au cours de la vie ; on distingue généralement trois périodes : la période reproductive (entre 20 et 50 ans), où le risque augmente très rapidement avec l'âge ; à partir de 50 ans (moment de la ménopause), où l'augmentation du risque est plus modérée ; à partir de 80 ans, où le risque se stabilise. La mortalité due au cancer du sein évolue de façon parallèle à l'incidence jusqu'à 80 ans, puis elle augmente fortement.

* *Inserm, ERI20, Université Paris XI, EA 4045, Institut Gustave-Roussy, Villejuif.*

Facteurs hormonaux

On entend par “facteur hormonal” tout facteur qui augmente l'exposition aux hormones. En particulier, les œstrogènes sont parmi les plus importants facteurs de risque de ce cancer, qui est considéré comme un cancer hormono-dépendant.

L'âge à la puberté détermine le moment où les ovaires commencent à produire les œstrogènes. Une puberté précoce expose aux œstrogènes pendant une durée plus longue au cours de la vie ; l'augmentation correspondante du risque de cancer du sein est estimée à + 3 % par année.

À l'opposé, l'âge à la ménopause est le moment où les ovaires arrêtent de produire les œstrogènes : une ménopause tardive expose plus longtemps aux œstrogènes, augmentant ainsi le risque de cancer du sein.

De même, la longueur des cycles ovariens constitue aussi un facteur hormonal de risque : sur une vie entière à âges de puberté et de ménopause semblables, des cycles plus courts augmentent le nombre total de cycles, donc l'exposition aux œstrogènes et par conséquent le risque.

La parité (c'est-à-dire le fait d'avoir des enfants) et l'allaitement diminuent le risque de cancer. L'âge à la première grossesse menée à terme est un facteur bien connu : plus la première grossesse est tardive, plus le risque de cancer du sein augmente, avec une estimation à + 3 % par année supplémentaire. De plus, pour un âge égal à la première grossesse, plus le nombre d'enfants augmente, plus le risque diminue, avec une estimation de - 8 % par enfant ; cette diminution concerne essentiellement le cancer du sein postménopausique.

En revanche, il a été montré que le nombre d'avortements spontanés ne modifiait pas le risque de cancer du sein.

L'allaitement sur une longue période est également un facteur de diminution du risque. Notons que pendant une grossesse et durant les quelques années qui suivent, le risque de cancer du sein est fortement augmenté à cause de la forte imprégnation hormonale qu'elle engendre ; cependant, l'effet protecteur ultérieur de la grossesse est plus important à terme, et ce d'autant plus que la majorité des cancers du sein concernent les femmes ménopausées.

Pour expliquer les effets de ces facteurs hormonaux endogènes, les scientifiques ont proposé le concept de vieillissement des tissus mammaires. Cela signifie que le risque de cancer du sein augmente avec l'accumulation des dommages cellulaires ou moléculaires au cours de la vie. La grossesse et l'allaitement confèrent une protection en entraînant la différenciation des tissus mammaires, ce qui diminue à terme le risque de cancérogenèse. Cependant, les interactions biologiques sont complexes : il a été observé par exemple que le risque était plus élevé chez la femme ayant eu un premier enfant après 30 ans que chez la nullipare.

Des facteurs hormonaux exogènes tels que la prise de contraceptifs oraux ou de traitements hormonaux de la ménopause contribuent également à modifier le risque.

L'effet de l'utilisation des contraceptifs oraux a fait l'objet de nombreux travaux épidémiologiques. Globalement, on observe une augmentation de 25 % du risque chez les utilisatrices d'œstroprogestatifs, mais ce surrisque semble disparaître dix ans après l'arrêt du contraceptif. Il n'y aurait pas d'effet par rapport au type d'hormones (œstrogènes ou progestatifs), ni par rapport à la durée d'utilisation, ni par rapport au type de combinaison (œstroprogestatif ou progestatif seul).

Trois études majeures concernant l'impact de l'utilisation des traitements hormonaux de la ménopause (THM) sur le risque de cancer du sein ont récemment été publiées : l'essai clinique américain de la Woman's Health Initiative (juillet 2002), l'étude anglaise d'observation Million Women Study portant sur 1 million de femmes (août 2003), et enfin, l'étude de cohorte française E3N incluant près de 100 000 femmes volontaires adhérentes à la Mutuelle générale de l'Éducation nationale (2005). Ces études ont montré que les THM augmentaient globalement le risque de cancer du sein. Certaines suggèrent que des variations existent selon le type de traitement : en particulier, l'étude française a trouvé une augmentation du risque de 40 % associée à l'utilisation d'œstrogènes combinés à des progestatifs de synthèse, quels que soient la voie d'administration des œstrogènes et le type de progestatif, même pour des durées courtes d'utilisation (< 2 ans). En revanche, les œstrogènes associés à la progestérone micronisée n'étaient pas liés à une augmentation du risque, du moins lorsque la durée d'utilisation était courte (< 4 ans). À plus long terme, les données sont actuellement insuffisantes pour conclure, car les études ne bénéficient pas d'un recul suffisant. En 2005, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps) a rendu public un rapport sur les THM estimant que 650 à 1 200 cas de cancers du sein diagnostiqués en France chez les femmes de 40 à 65 ans durant l'année 2000 seraient attribuables aux THM, représentant entre 3 % et 6 % des 22 000 cas diagnostiqués dans cette tranche d'âge.

Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux de risque du cancer du sein incluent les facteurs liés au mode de vie et les facteurs de l'environnement à proprement parler. Les études épidémiologiques ont essentiellement étudié l'alimentation, l'activité physique, le surpoids et l'obésité, la consommation de tabac et les radiations ionisantes.

Le rôle de l'alimentation dans le cancer du sein est très difficile à estimer, pour la simple raison que l'alimentation est difficile à mesurer et que ses effets sont complexes. Depuis une trentaine d'années, les facteurs alimentaires mis en cause ont d'abord été l'apport énergétique, les graisses alimentaires et les fibres ; puis, toutes les hypothèses ont plus ou moins été réfutées par les grandes études prospectives sur le plan international.

À l'heure actuelle, les épidémiologistes considèrent de façon "probable" que la consommation d'alcool (> 1 verre/jour) augmente le risque de cancer du sein et que la consommation de légumes verts le diminue, alors que les fruits ne réduisent pas

le risque. Malgré de nombreuses études nutritionnelles, les éléments protecteurs des légumes restent inconnus ; il pourrait s'agir des caroténoïdes, des folates (vitamine B9), de la vitamine C, des phyto-œstrogènes et de certaines fibres.

Il est également possible que les graisses animales augmentent le risque et que certains acides gras poly-insaturés le réduisent. En revanche, les études épidémiologiques n'ont mis en évidence aucun effet lié à l'apport lipidique total ou au cholestérol.

Une activité physique régulière est un facteur avéré protecteur contre le risque de cancer du sein. En termes d'intensité, une activité vigoureuse semblerait davantage profitable qu'une activité de faible intensité. Les recommandations actuelles pour limiter le risque de cancer en général préconisent une activité physique d'intensité modérée à vive pendant une durée minimale de 30 minutes au moins cinq fois par semaine. Plusieurs mécanismes biologiques ont été proposés pour expliquer le rôle protecteur de l'activité physique, qui prennent en compte les modifications à la fois métaboliques, hormonales et immunitaires.

Le surpoids et l'obésité sont des facteurs étroitement liés à l'alimentation et à l'activité physique. Un excès d'apport énergétique et un manque de dépense physique sont en effet les causes majeures d'une prise de poids, quel que soit l'âge. Vis-à-vis du cancer du sein, la corpulence a deux effets opposés selon le statut ménopausique des femmes : le surpoids et l'obésité diminuent le risque avant la ménopause, alors qu'ils l'augmentent après. Le rôle de la masse grasseuse dans l'imprégnation hormonale serait principalement responsable de cette interaction entre statut ménopausique et obésité. Le cancer du sein touchant majoritairement les femmes ménopausées, le rôle de l'activité physique tout au long de la vie est primordial pour éviter l'excès de poids, pour avoir un poids optimal au moment de la ménopause et pour réduire le risque, en particulier après la ménopause.

La consommation de tabac est souvent associée à celle de boissons alcoolisées, ce qui rend plus difficile la mesure de l'effet propre du tabac sur le risque de cancer du sein. Les études épidémiologiques n'ont pas toujours montré de façon cohérente une augmentation du risque chez les fumeuses par rapport aux non-fumeuses. La méthodologie utilisée pourrait être en cause, d'autant plus qu'il a été montré que le tabagisme – actif ou passif – était un facteur de risque possible du cancer du sein et que les études expérimentales soutiennent une association positive plausible sur le plan biologique.

Les principaux facteurs environnementaux – au sens propre – qui interviennent dans le risque de cancer du sein sont les radiations ionisantes dues aux pratiques médicales ou aux accidents nucléaires. Il existe globalement une relation dose-effet des radiations ionisantes, avec un effet cumulatif des doses reçues et pas d'effet de fractionnement. De plus, on sait que l'augmentation du risque de cancer du sein est liée aux radiations reçues à un âge jeune (avant 40 ans). Notons néanmoins que les doses reçues en radiologie ont considérablement diminué au cours des décennies : environ 1 000 mSv/an pendant les années 1920-1930, 100 mSv/an pendant les années 1940-1950, et 50 mSv/an pendant les années 1960-1970. Actuellement, on ne constate plus d'excès de cancers du sein dûs à ces radiations, qui sont inférieures à 10 mSv/an

depuis les années 1970. Il reste cependant un surrisque dû à la fluoroscopie utilisée pour suivre les tuberculoses, et un surrisque dû à la radioscopie utilisée pour suivre les scolioses chez les femmes ayant subi ces examens dans le passé.

Conclusion

Le cancer du sein frappe en moyenne 1 femme sur 9 au cours de la vie. En France, on estime actuellement à 300 000 le nombre de femmes souffrant de ce cancer. Près de 50 000 nouveaux cas sont recensés chaque année, ce qui représente un doublement en 20 ans et une augmentation de + 2,4 % par an, qui n'est pas complètement expliquée par le dépistage systématique. Le cancer du sein provoque environ 12 000 décès par an en France. Il existe pourtant un espoir de pouvoir freiner l'incidence de cette maladie : environ 30 % des nouveaux cancers du sein pourraient être prévenus par une modification du mode de vie. Ces facteurs de risque modifiables incluent en particulier l'utilisation d'hormones exogènes, l'activité physique, l'alimentation et la consommation d'alcool.

Les scientifiques n'arrivent pas encore à identifier les causes réelles de ce cancer, car la maladie est complexe et multifactorielle. En revanche, comme nous venons de le voir, ils ont repéré un grand nombre de facteurs de risque. L'avenir de la recherche épidémiologique dans ce domaine est certainement l'épigénétique, avec pour objectif l'identification des facteurs de risque selon les gènes des individus. Certains polymorphismes génétiques en association avec le risque de cancer du sein ont déjà été trouvés. Plus largement, l'identification de génotypes à risque permettra de davantage cibler les groupes de populations, de mieux identifier les facteurs délétères ou protecteurs – en particulier parmi les facteurs de risque modifiables – et de davantage individualiser les modalités de prévention.