



11. CANCER DU SEIN

1. Introduction

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent des cancers féminins en Belgique (1). Il est suivi par le cancer colorectal et le cancer des organes génitaux féminins. Plus de 2000 femmes meurent chaque année par cancer du sein dans notre pays (2), ce qui correspond à 4,7% de tous les décès féminins. Le cancer du sein est en fait la première cause de décès par cancer chez la femme (3).

Rare avant l'âge de 30 ans, le cancer du sein féminin voit sa fréquence augmenter avec l'âge (4) (77% des cancers du sein surviennent après l'âge de 50 ans). Comme il est précisé dans la fiche « Carcinogénèse », le développement d'un cancer est un processus de longue durée, prenant en moyenne 20 à 25 ans dans l'espèce humaine. L'apparition de cancers vers les quarante-cinquante ans peut donc faire évoquer l'intervention relativement précoce de certains facteurs au cours de la vie.

L'incidence du cancer du sein chez la femme augmente continuellement depuis plusieurs décennies et le risque de développer un cancer du sein croît avec l'année de naissance. En France, une femme née en 1953 semble avoir 1,8 fois plus de risque d'avoir un cancer du sein qu'une femme née en 1928 (5). Ainsi, pour celles nées en 1928, le risque de souffrir de ce cancer avant l'âge de 75 ans concerne une femme sur 14 alors qu'il toucherait une femme sur 8 parmi celles nées en 1953. Par contre, le risque de décéder d'un cancer du sein reste plutôt stable au fil des générations. Cette relative stabilité malgré l'augmentation d'incidence est à mettre en relation avec l'amélioration des traitements et la plus grande précocité du diagnostic. Par rapport aux autres états européens, notre pays semble particulièrement touché par ce cancer tant en terme d'incidence que de mortalité (6).

La possibilité d'avoir un cancer du sein existe chez l'homme mais est rarissime. En 2003, 81 cancers du sein masculins (dont 6 en Région bruxelloise) ont été dénombrés en Belgique soit un taux brut d'incidence de 1,6/100.000.

2. Symptômes, diagnostic, prévention et traitement

2.1. Symptomatologie

Le cancer du sein peut se révéler visuellement ou tactilement par une « petite tuméfaction » ou par un épaississement localisé, le plus souvent indolore. Les autres signes cliniques possibles sont une rétraction du mamelon, une déformation de l'aréole ou des contours du sein, une rétraction de la peau en regard de la lésion, une bosse ou une rougeur. Une différence de position d'un des mamelons, un écoulement ou des croûtes à ce niveau doivent également attirer l'attention.

2.2. Diagnostic

Dans ce chapitre, il est très important de distinguer les techniques de diagnostic de celles de dépistage. En effet, dans le cas du diagnostic, il s'agit d'emblée de mettre au point un symptôme tandis que le dépistage s'adresse à des femmes sans aucune plainte ni signe évocateur de maladie. Nous reviendrons sur le dépistage dans le paragraphe 2.3.

Le diagnostic sera en général basé sur plusieurs techniques : l'anamnèse et l'examen clinique (inspection et palpation), la mammographie, l'échographie et un prélèvement. La mammographie est un examen radiologique qui permet d'obtenir une image des tissus du sein. Elle permet souvent de préciser la nature de la tumeur (bénigne ou suspecte) et d'évaluer le reste du tissu mammaire. La mammographie numérique est en plein développement actuellement et devrait donner quelques avantages comme la possibilité d'agrandir certains détails ou de modifier les contrastes. L'échographie est notamment utile en cas de seins denses à la mammographie (ce qui peut être le cas chez les femmes jeunes) ; elle permet parfois de préciser le diagnostic. La résonance magnétique (IRM) pourrait détecter des tumeurs très petites mais sa place dans le diagnostic du cancer du sein n'est pas encore déterminée (le nombre de faux positifs est élevé). Le diagnostic de certitude n'est finalement apporté que par l'examen microscopique de tissu prélevé. Ce prélèvement peut être effectué soit par microbiopsie à l'aiguille (on recueille un fragment de tissu) soit par macrobiopsie (de manière à obtenir des quantités suffisantes de tissu (100 à 300 mg)). Un prélèvement chirurgical, sous anesthésie générale alors, est également possible.



Le bilan d'extension permet de préciser le stade du cancer de manière à définir le traitement le plus approprié. Il consiste en un bilan biologique (hémogramme, bilan hépatique, marqueurs du cancer du sein-CA 15-3) et en une recherche de localisations secondaires de la maladie au niveau des poumons, des os et du foie (7).

Une place essentielle est réservée au bien-être physique et psychique des femmes, avec une grande importance accordée à l'information de celle-ci. Ainsi, selon le parlement européen, le diagnostic devrait être révélé rapidement à la patiente de manière à ce que le traitement puisse démarrer dans un délai inférieur à 4 semaines après le diagnostic (8).

2.3. Dépistage

Selon les recommandations du programme "Europe contre le Cancer" et celles plus récentes du parlement européen (8), chaque femme âgée de 50 à 69 ans devrait pouvoir bénéficier tous les 2 ans d'une mammographie de dépistage dans un centre qui assure la qualité de l'examen. Afin de réduire la mortalité de façon significative, le dépistage doit toucher 70 % des femmes de cette tranche d'âge.

En Belgique, un programme organisé de dépistage par mammothest (mammographie qui respecte les critères de qualité définis par l'Europe contre le Cancer) a été élaboré suite à un protocole d'accord établi entre l'Etat fédéral, les Communautés et les Régions. Dès 2001, la Flandre lançait son programme, suivie en juin 2002 par la Région bruxelloise et la Communauté française.

Avant le lancement du programme, les dépistages se faisaient par mammographie seule ou par mammographie et échographie des seins. Ces dépistages étaient spontanés ou dépendaient d'initiatives locales. Ces dépistages existent encore actuellement malgré le programme organisé.

Selon le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (9), le développement du programme organisé repose principalement sur 2 arguments : d'abord, le traitement de la tumeur à un stade précoce est en général moins lourd et améliore le pronostic ; en outre, le programme assure un meilleur contrôle de qualité de la mammographie de dépistage. Les bénéfices du dépistage doivent cependant être mis en balance avec les effets négatifs de celui-ci : parmi ceux-ci on peut citer les résultats faux positifs qui entraînent des investigations complémentaires (inutiles et coûteuses) et une anxiété importante chez des femmes pourtant en bonne santé ; les résultats faux négatifs qui rassurent faussement et pourraient être la cause d'un retard de diagnostic ; un très faible excès de risque lié aux irradiations du mammothest ; des traitements administrés inutilement pour des tumeurs qui seraient restées occultes naturellement (dans certaines populations, une élévation de l'incidence a été observée chez les femmes âgées de 50 à 69 ans après l'introduction du dépistage, sans réelle diminution d'incidence dans les tranches d'âge plus élevée, ce qui évoque un surdiagnostic (10)).

La décision d'organiser un programme de dépistage du cancer du sein repose dès lors sur des critères précis, en terme de sélection de la population cible, de qualité d'examens à effectuer, de l'accessibilité des traitements etc. Des recommandations européennes définissent d'ailleurs les critères d'assurance de qualité pour la mammographie de dépistage (11).

Concernant le choix de la tranche d'âge (à savoir 50-69 ans), celui-ci repose sur des arguments scientifiques (9). Aucune étude de bonne qualité n'a en effet démontré à ce jour un bénéfice au dépistage de masse chez les femmes de 40 à 49 ans. Pire, les effets négatifs du dépistage seraient plus importants dans ce groupe d'âge que chez les femmes plus âgées. Par contre, si l'efficacité d'un dépistage systématique au-delà de 69 ans n'a pas encore été démontrée, nombreuses sont les discussions pour augmenter la limite supérieure à 74 ans chez les femmes ne présentant pas de comorbidité importante.

Concernant les examens complémentaires à la mammographie en matière de dépistage, il n'y a pas de consensus indiscutable sur l'intérêt de promouvoir l'auto-examen des seins par la femme elle-même, ou un examen clinique complet annuel par un médecin (cela ne signifie pas pour autant qu'ils doivent être supprimés). Aucune recommandation ne prône non plus d'associer d'emblée une échographie à la mammographie (excepté dans le cas d'implants mammaires (8) où une RMN peut même s'avérer nécessaire si cet implant est sous-glandulaire tant la tranche de tissu à investiguer est mince). L'échographie présente en effet des limitations en terme de dépistage et entraîne de nombreux faux positifs qui peuvent conduire à des examens plus invasifs. Les discussions restent cependant nombreuses à ce sujet. La thermographie et la résonance magnétique nucléaire ne sont pas non plus recommandées pour le dépistage du cancer du sein dans la population générale.



2.4. Traitement

Une stratégie thérapeutique est indispensable afin de guérir les cancers du sein qui, dans plus de la moitié des cas au moment du diagnostic clinique, ont dépassé le stade loco-régional. Elle associe le plus souvent la chirurgie et la radiothérapie, voire la chimiothérapie ou l'hormonothérapie et plus récemment l'immunothérapie (avec le trastuzumab).

L'objectif du traitement est double : traiter localement la tumeur d'une part (traitement primaire) ; empêcher la récurrence d'autre part (traitement adjuvant). La chimiothérapie peut se faire en milieu hospitalier ou en ambulatoire, en un ou plusieurs cycles. La chirurgie s'étend de la tumorectomie à la mastectomie radicale (de plus en plus rare). La chirurgie reconstructive du sein est essentielle et peut être envisagée soit immédiatement dans le décours de la mastectomie soit plus tardivement (18).

La durée du traitement varie en fonction du stade de la tumeur (taille de la tumeur, nombre et localisation des ganglions touchés, métastases à distance) et de la réponse à l'hormonothérapie ou à la chimiothérapie (18). Ainsi, on sait que la présence de récepteurs aux oestrogènes (ER+) est un facteur prédictif de la réponse au traitement hormonal. Un autre facteur qui peut influencer la stratégie thérapeutique est la présence de récepteurs 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER-2). Cela concerne 15 à 30% des cancers du sein. Pour ces patientes HER-2 ou neu, la recherche va bon train et une amélioration nette du pronostic peut être espérée avec les nouvelles molécules comme le trastuzumab (Herceptin) et le lapatinib (Tykerb) (12). En fait, la stratégie thérapeutique devient de plus en plus individualisée, choisie sur mesure selon les caractéristiques des patientes et de leurs tumeurs (20).

Enfin, le contrôle de la douleur, de l'état de nutrition, des effets secondaires des traitements, de l'état immunitaire, des contraintes psychiques et psychosexuelles des patientes doit également faire partie intégrante de la thérapeutique.

Dans un tel contexte, la prise en charge des patientes souffrant d'un cancer du sein se doit d'être multidisciplinaire. Selon le Parlement Européen, un centre pluridisciplinaire du sein doit répondre aux critères suivants (13):

- Chaque centre doit pratiquer au moins 150 interventions chirurgicales par an suite à un premier diagnostic, les chirurgiens spécialisés pour les affections malignes et bénignes réalisant au moins 50 opérations eux-mêmes. Des formes de coopération entre hôpitaux sont envisageables, si le nombre de 150 cas ne peut être atteint.
- L'équipe médicale d'un centre pluridisciplinaire du sein doit être spécialisée dans les affections malignes et bénignes et participer régulièrement à des programmes de perfectionnement, les chirurgiens n'opérant que les seins.
- Des conférences pluridisciplinaires hebdomadaires sur les différents cas rencontrés constituent un „impératif“ et doivent être organisées dans le centre où la patiente est opérée.

En Belgique, le concept de « clinique du sein » tend à fournir une approche pluridisciplinaire et intégrale suivie en matière de soins continus dispensés aux patientes. Des règles concernant les normes applicables à ces cliniques et leur agrégation sont prévues (14). Par ailleurs, il existe un Arrêté Royal de 2003 qui fixe les normes auxquelles les programmes de soins d'oncologie doivent répondre pour être agréés (15).

2.5. Prévention

Ni l'administration de tamoxifène ni celle de raloxifène ne sont actuellement recommandées à titre préventif chez les femmes à risque faible ou normal de cancer du sein (16). La question reste par contre posée quant à l'administration en prévention de ces substances chez les femmes à haut risque pour autant qu'on les informe correctement des bénéfices mais aussi des effets secondaires potentiels de cette prévention (17). Il en va de même pour la chirurgie prophylactique (17). Encore faut-il déterminer ces femmes à haut risque. Or les tests génétiques et en particulier la recherche de mutation des BRCA-1 et BRCA-2 ne peuvent se concevoir que dans des circonstances précises et avec un accompagnement pré- et post-test important (18).

Vu le très long temps de latence d'apparition des cancers, il faut garder à l'esprit que la découverte d'un cancer, même très petit, au cours d'un examen de dépistage est l'aboutissement d'un processus de carcinogénèse ayant débuté 25 ans plus tôt. C'est donc sur l'identification de la carcinogénèse que devront porter les recherches au cours des années à venir, d'autant plus que les modifications biochimiques et moléculaires caractéristiques sont à présent en bonne partie identifiées.



Leur mise en évidence devrait permettre le développement d'une stratégie de prévention dont une des particularités devrait être l'innocuité. Par ailleurs, favoriser les facteurs protecteurs confirmés (tels que décrits dans le chapitre suivant) du cancer du sein fait partie intégrante de la promotion de la santé.

3. Etiologie

Différents facteurs de risque sont cités dans le cancer du sein, à la fois génétiques, hormonaux et environnementaux. Les formes familiales avec une prédisposition génétique concerneraient 5 à 10 % des cancers du sein (5). L'influence de l'âge, des antécédents personnels d'hyperplasie atypique et l'exposition aux œstrogènes naturels sont clairement reconnus. Par contre de nombreuses études sont menées actuellement dans le but de montrer l'impact sur l'incidence du cancer du sein d'autres facteurs tels l'alimentation, la consommation d'alcool, le tabagisme (actif et passif), les rayonnements ionisants et certains produits chimiques (19). La différence d'incidence du cancer du sein selon les pays et le fait que le risque augmente clairement en 1 ou 2 générations chez des femmes ayant migré d'une région à faible incidence de cancer du sein vers une région à haute incidence (ce qui est le cas de Japonaises ayant migré aux Etats-Unis par exemple) plaide en faveur d'une influence externe, environnementale ou comportementale. Force est cependant de constater que le ou les responsable(s) de cette situation reste(nt) peu déterminé(s) à l'heure actuelle.

3.1. Facteurs prédisposants

Les facteurs prédisposants ne sont pas synonymes de développement systématique d'un cancer du sein. Ils révèlent simplement une vulnérabilité à celui-ci, vulnérabilité qui se traduira ou non en l'apparition de la maladie selon les individus et le contexte dans lequel ils évoluent.

3.1.1. Le sexe

C'est le facteur le plus important puisque le cancer du sein touche les hommes dans moins de 1% des cas et que 70% des femmes développant un cancer du sein n'ont d'autres risque que d'être une femme (20).

3.1.2. L'âge

Le risque de cancer du sein chez la femme augmente avec l'âge à partir de 30 ans. En Belgique, on observe une croissance rapide à partir de 35 ans (20).

3.1.3. Les facteurs héréditaires

Le risque de présenter un cancer du sein est plus important (2 à 3 fois) pour les femmes qui ont une mère, une sœur ou une fille qui a fait la maladie. Ces femmes développent un cancer à un âge plus jeune (avant la ménopause). Chez les femmes qui ont un parent au second degré atteint, le risque de cancer du sein est également plus élevé (un peu moins de 2 fois) (20). Une histoire familiale (du premier ou second degré) est évoquée par moins d'une femme sur 10 avec cancer du sein (mais par 35% des femmes de moins de 50 ans souffrant de cette maladie) (20).

3.1.4. Les facteurs génétiques

Des gènes de prédisposition au cancer du sein ont été identifiés. Il s'agit principalement de mutations du BCRA1 et du BCRA2 (21). Mais de nombreux autres gènes sont suspectés pour expliquer les cancers du sein héréditaires non BRCA1/BRCA2 (on parle parfois de tumeurs BRCAx), soit seul comme le gène de la protéine p53 (syndrome de Li et Fraumeni à transmission autosomique dominante) soit en combinaison (p.ex. CYP1A1, ESR1, AIB1, CHEK2 etc.) (22). La recherche de mutations génétiques pour évaluer le risque de cancer avant l'apparition de celui-ci soulève de nombreuses questions et ne semble pas recommandable à l'heure actuelle sauf après conseil génétique individuel chez des femmes dont l'histoire familiale laisse supposer un risque élevé de mutation (23).

3.1.5. Les antécédents

Des antécédents personnels comme le cancer de l'endomètre ou de l'ovaire ainsi que l'hyperplasie atypique bénigne du sein augmentent les chances de développer une tumeur maligne du sein (7).



3.1.6. L'exposition aux oestrogènes naturels

L'exposition totale et cumulative du tissu mammaire aux œstrogènes semble le facteur le plus important quant au développement d'un cancer du sein. Les femmes ayant eu précocement une ovariectomie bilatérale sans avoir jamais reçu de traitement substitutif ne développent pas de cancer du sein (20). Par contre, plus une personne est exposée à l'oestradiol c'est à dire plus il y a de cycles menstruels entre la puberté et la ménopause, plus le risque de développer un cancer du sein est élevé. Ainsi, le risque est augmenté chez les femmes qui ont commencé leurs menstruations à un âge précoce (avant 12 ans), chez celles qui atteignent tardivement la ménopause (après 55 ans), chez celles qui n'ont pas eu d'enfant et chez celles qui ont eu leur premier enfant après l'âge de 30 ans (24, 25).

3.2. Facteurs aggravants connus

3.2.1. L'obésité

Un excès de poids en début de ménopause entraîne une incidence plus élevée de cancers en post-ménopause (25). L'obésité et surtout la plus grande abondance de tissu adipeux favorise en effet la conversion périphérique des androgènes (d'origine surrénalienne) en oestrogènes.

3.2.2. La consommation d'alcool

Une consommation excessive d'alcool augmente le risque de cancer du sein et ce risque varie avec la quantité d'alcool consommé (25). Une des explications de ce phénomène serait que l'alcool augmente la concentration sanguine des hormones sexuelles (20).

3.2.3. Le traitement hormonal substitutif (THS)

Les traitements à base d'oestrogènes et de progestatifs tels que donnés à la ménopause sont associés à une augmentation du risque de développer un cancer du sein (25) et sont en tout cas déconseillés après un diagnostic de cancer du sein (20).

3.2.4. L'exposition aux rayonnements ionisants

Le risque de cancer lié à l'irradiation est avéré (25) mais il semblerait fonction de la dose et de l'âge au moment de l'exposition (avant 20 ans) (7). Il est cependant difficile de déterminer l'effet de faibles doses ou d'expositions peu fréquentes (comme lors d'une mammographie) sur le développement d'un cancer du sein (20).

3.3. Facteurs aggravants possibles

3.3.1. Les facteurs nutritionnels

L'influence de facteurs nutritionnels sur le développement des cancers a été soupçonnée depuis près d'un siècle, en fait depuis que l'on a observé qu'une restriction calorique globale réduisait l'incidence de cancers expérimentaux, notamment des cancers mammaires. Comme l'apport calorique est principalement assuré par les lipides, c'est une alimentation riche en graisses qui a été considérée comme responsable d'un risque plus élevé de développer un cancer du sein. La consommation de graisses animales (présentes dans la viande rouge principalement) a longtemps été incriminée dans ce cadre de même que celle des acides gras saturés (26). Ces observations restent cependant controversées (27), certaines revues de la littératures récentes concluant nettement en l'absence d'association entre ce type de produits alimentaires (graisses animales provenant de la viande ou de produits laitiers) et le risque du cancer du sein (26, 28, 29). Finalement, il semblerait que la quantité totale de calories ingérées soit plus en lien avec le risque de cancer du sein que les graisses elles-mêmes. Il faut aussi signaler qu'une consommation excessive de sucres et d'hydrates de carbone raffinés est évoquée comme facteur de risque du cancer du sein par insulino-résistance (20).

3.3.1.1. Les aminés hétérocycliques

Le rôle des amines hétérocycliques apparaissant lors de la cuisson des aliments dans l'augmentation du risque du cancer du sein semble démontré (20).



3.3.2. L'exposition à des composés chimiques, les perturbateurs hormonaux

Depuis un demi-siècle, des dizaines de milliers de composés chimiques ont été synthétisés, produits et consommés dans les pays industrialisés; des quantités considérables continuent à être exportées. Beaucoup de ces composés se caractérisent par leur non-biodégradabilité, ce qui entraîne leur persistance dans l'environnement et, en cas d'absorption/inhalation, leur accumulation dans les êtres vivants, notamment chez l'homme qui se trouve en bout de chaîne alimentaire. Or beaucoup de ces composés imitent ou perturbent des effets hormonaux, comparables à ceux induits par les hormones naturelles. Leurs effets se feront donc principalement sentir sur les fonctions endocriniennes et sur les cancers hormono-dépendants (sein, endomètre, ovaire, prostate, testicule). En ce qui concerne le cancer du sein, les oestrogènes étrangers (xénoestrogènes) qui agissent de la même manière que les oestrogènes naturels, peuvent accentuer les effets de ces derniers et accroître le risque. Les mécanismes qui interviennent sont cependant très complexes et les conclusions difficiles à tirer.

- Les xénoestrogènes environnementaux sont présents en très faibles concentrations et possèdent un pouvoir oestrogénique (très) faible par rapport aux oestrogènes naturels comme l'oestradiol. Pourtant, ils pourraient, selon certains, jouer un rôle essentiel dans la genèse des cancers oestrogéno-dépendants. Cette façon de voir repose sur les mécanismes d'action s'appliquant tant aux oestrogènes naturels qu'aux xénoestrogènes. Il y a en premier lieu le fait que seuls les oestrogènes libres – c'est-à-dire non liés aux protéines porteuses – sont biologiquement actifs ; or les oestrogènes naturels sont souvent liés à 999 pour 1000, ce qui laisse très peu de molécules disponibles pour exercer l'activité biologique ; par contre les xénoestrogènes ne sont que très faiblement liés, voire pas du tout (30). Dans ces conditions, des xénoestrogènes possédant une faible activité intrinsèque peuvent exercer des effets comparables à ceux de l'oestradiol. Il y a ensuite le fait que les disrupteurs hormonaux ne connaissent pas d'effet de seuil et peuvent dès lors exercer un effet biologique dès la concentration d'une seule molécule (31). Il y a également des effets de synergie très fréquents (32). Finalement, le métabolisme des xénoestrogènes donne fréquemment naissance à des métabolites génotoxiques, donc cancérigènes, contrairement aux oestrogènes naturels (33). Et puis, les effets des oestrogènes ne découlent pas exclusivement d'une action agoniste/antagoniste exercée par l'intermédiaire de leur fixation sur un récepteur nucléaire ; ils surviennent également par d'autres voies d'action, comme par exemple la stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire, se traduisant par de multiples perturbations dans le contrôle de l'ensemble des fonctions endocriniennes. pouvant entraîner une hyperprolactinémie et ses conséquences (34 , 35, 36, 37). Les composés possédant cette propriété augmentent le risque de cancer du sein ; c'est le cas par exemple de certains neuroleptiques comme le salpiride. C'était le cas également de la réserpine, l'alcaloïde hypotenseur de *Rauwolfia serpentina*, administré à des millions de femmes puis retiré en raison de l'hyperprolactinémie induite (38). Il faut noter que les états de stress élèvent le taux de prolactine.
- Les effets des oestrogènes dépassent donc de loin ceux qui ne comporteraient que la participation du récepteur d'oestrogènes.
- Des milliers de perturbateurs endocriniens sont actuellement utilisés partout dans le monde, certains en quantités très importantes, comme les pesticides et les plastifiants. Parmi les premiers, le DDT est interdit dans notre pays, mais il est toujours présent dans les aliments importés provenant de pays où l'usage de ce produit est autorisé (pays tropicaux). Les triazines, et parmi elles l'atrazine, sont largement utilisées en agriculture professionnelle et contaminent massivement les réserves d'eau ; leurs effets oestrogènes ont été mis en doute parce qu'ils n'impliquent pas l'intervention du récepteur d'oestrogènes... Par contre la stimulation de l'axe hypothalamo-pituitaire a été démontrée (36) et est utilisée pour expliquer la concordance observée dans le Kentucky (USA) entre la quantité d'atrazine utilisée par district, et la fréquence du cancer du sein dans ce même district (37). Parmi les plastifiants, les phtalates (utilisés comme assouplissants de plastiques) sont massivement utilisés dans l'industrie alimentaire, de même que les octyl- et nonyl- phénols. Leur action oestrogène est très préoccupante, car ces molécules sont larguées dans les boissons contenues dans des récipients en plastique. Enfin, les dioxines perturbent également le fonctionnement des systèmes endocriniens, notamment par des effets oestrogéniques et anti-oestrogéniques, mais aussi en influençant le fonctionnement de la thyroïde ainsi que celui du pancréas endocrine. L'exposition de longue durée à des concentrations faibles de 2, 3, 7, 8 – TCDD (dioxine de Seveso), telle qu'observée dans des milieux professionnels, a entraîné un doublement du risque de cancer du sein (39) ; par contre l'exposition unique à une concentration importante semble légèrement réduire



l'incidence du cancer du sein tout en augmentant l'incidence globale de cancer (40) ; les effets anti-oestrogènes semblent alors plus rapides à se manifester.

- Une série d'études épidémiologiques confirme l'existence d'un lien entre exposition aux xénoestrogènes et incidence du cancer du sein. Dès 1990, deux études permettaient d'établir un lien entre l'exposition à des pesticides à action oestrogénique et le développement d'un cancer du sein. En premier lieu, l'étude finlandaise de Mussalo-Rauhamaa et al (41) montrant une corrélation entre les concentrations dans le tissu adipeux (ou le sang) de beta-hexachlorocyclohexane ((-HCH), un métabolite du (-HCH (lindane) et la fréquence du cancer du sein ; en deuxième lieu, l'observation en Israël, d'une chute de 8% de la mortalité par cancer du sein entre 1976 et 1986, une dizaine d'années après la chute spectaculaire des concentrations de trois pesticides oestrogéniques dans le lait maternel, après leur interdiction (42). Une confirmation a été apportée par une série d'autres études, impliquant des pesticides et des PCB (43), du DDT et son métabolite le DDE (44, 45, 46), du beta-HCH (47), tous pesticides à action oestrogénique. Une étude cas-témoin liégeoise réalisée en 1999-2000 a montré des concentrations sanguines de DDT (principalement de son métabolite p, p'-DDE) et de HCB (hexachlorobenzène) nettement supérieure chez les femmes atteintes de cancer du sein par rapport aux témoins (48).
- Certains auteurs infirment cependant l'hypothèse d'une association entre le cancer du sein et les perturbateurs endocriniens, notamment en ce qui concerne les PCB et DDE (49). En fait, il semble d'autant plus difficile de tirer des conclusions claires à ce propos que la plupart des études épidémiologiques diffèrent quant aux composés recherchés, aux populations sélectionnées, aux moments de prélever les échantillons sanguins, aux méthodes d'analyse employées etc (48).

En conclusion, les résultats actuels laissent persister certains doutes quant à l'impact des perturbateurs endocriniens sur le cancer du sein et certaines questions restent en suspens : quelles sont les conséquences à long terme d'une exposition cumulative à un mélange de multiples substances chimiques ? Quelle est l'influence de la période de l'exposition au cours d'une vie (in utero, en néonatal, pendant la petite enfance, etc.) ? Que dire de la latence entre l'exposition et l'apparition d'un effet sur la santé ? (48)

3.4. Les facteurs aggravants controversés

3.4.1. La fumée de tabac

L'effet du tabagisme actif et passif n'apparaît pas comme un facteur clair de risque de cancer du sein. La question reste posée.

3.4.2. Les contraceptifs oraux

La relation entre l'usage des contraceptifs oraux et le risque de cancer du sein est toujours controversée (7). L'effet pourrait être lié au jeune âge lors de l'utilisation des contraceptifs (surtout avant 20 ans), à la présence d'un risque familial ou encore à celle d'un BRCA1 (25). Si effet il y a, celui-ci est négligeable et doit surtout être relativisé par rapport aux autres facteurs de risque de ce cancer (20).

3.4.3. Les déodorants, anti-transpirants et produits dépilatoires axillaires

Les sels d'aluminium et le parabens ont été incriminés mais l'existence d'une augmentation d'un risque du cancer du sein et l'utilisation de ces produits n'a jamais été démontrée au niveau épidémiologique (20).

3.4.4. La consommation chronique d'antibiotiques

Une étude a démontré récemment un lien statistique entre la consommation chronique d'antibiotiques (toutes classes confondues) et le risque de cancer du sein. L'altération de la flore intestinale, et donc la perte de protection contre certaines substances toxiques, serait à la base de ce lien. Mais les résultats de cette étude doivent être confirmés (20).

3.4.5. Les UV naturels et artificiels

Agents cancérigènes reconnus, leur impact sur le cancer du sein n'a cependant jamais été démontré et pourrait même être positif par leur production de vitamine D (20).



3.4.6. Les agents viraux

Il n'y a pas de preuve concernant le rôle étiologique d'agents viraux.

3.4.7. La densité mammaire

Le risque de cancer du sein pourrait être augmenté chez les femmes dont les seins sont denses, particulièrement si celles-ci n'ont jamais eu d'enfants (25).

3.5. Les facteurs protecteurs

3.5.1. L'allaitement au sein

Le fait d'allaiter ses enfants de manière prolongée semble protéger les femmes contre le cancer du sein (20, 25), particulièrement contre les cancers préménopausiques (7).

3.5.2. L'activité physique

Comme pour d'autres localisations cancéreuses, l'exercice physique modéré, de type récréationnel (par opposition à la compétition), s'accompagne d'une réduction du risque.

3.5.3. Les facteurs nutritionnels

Longtemps évoqués comme protecteurs potentiels vis-à-vis du cancer du sein (25), les fruits et légumes semblent récemment remis en cause (26). Il en va de même pour le soja, les vitamines A, C, E et le bêta-carotène (20). Par contre, un bon statut en acide folique pourrait avoir un effet positif sur le cancer du sein (comme il existe sur le cancer du colon) (20) et jouerait un rôle particulièrement préventif chez les femmes consommatrices d'alcool (25, 26). Par ailleurs, certains types de légumes tels les choux pourraient, parce qu'ils contiennent des composants chimiques particuliers (isocyanates p.ex.), avoir un effet protecteur contre le cancer du sein mais cela devrait être confirmé (26). Concernant les lipides, l'importance de la qualité des acides gras alimentaires a longtemps été mise en évidence par une série de travaux montrant les effets aggravants des acides gras saturés et poly-insaturés en ω -6 (acide linoléique contenu notamment dans les huiles de tournesol ou de maïs), par opposition aux effets protecteurs des acides gras poly-insaturés en ω -3 (acide linoléique contenu dans les poissons gras p.ex.). Finalement, c'est la balance entre les 2 qui jouerait un rôle en la matière, un rapport « acides gras poly-insaturés en ω -3/ poly-insaturés en ω -6 » élevé pouvant être considéré comme protecteur (26). Une baisse totale de la consommation des acides gras de tout type ne semble en tout cas pas protéger contre le cancer du sein (26). En conclusion, au niveau nutritionnel, de nombreuses recherches sont nécessaires avant de pouvoir donner des recommandations claires et l'étude de l'impact de l'alimentation et de l'alcool chez les adolescentes pré-pubères devrait en faire partie tant cet aspect des choses est lacunaire actuellement (26).

3.5.4. L'aspirine

La consommation d'aspirine pourrait diminuer le risque du cancer du sein mais aucune recommandation d'utilisation de cette substance en prévention n'est d'actualité (notamment au vu de ces effets secondaires) (20).

3.6. Groupes à risque

Certains facteurs de risque peuvent justifier un dépistage spécifique. Cela concerne les femmes qui ont des antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire chez des parentes au premier (ou second) degré, principalement si celles-ci avaient moins de 50 ans lors de l'apparition de ce cancer ; les femmes qui ont des antécédents personnels de cancer du sein (en ce compris les carcinomes in situ) ; les femmes qui ont une prédisposition génétique (gènes BRCA 1 et 2) ; les femmes avec antécédents personnels de lymphome hodgkinien ou autre pathologie oncologique apparue durant l'enfance (9).



4. Situation à Bruxelles

4.1. Exposition aux facteurs de risque

Il n'y a pas de données spécifiques en ce qui concerne les facteurs de risque environnementaux et ce cancer, tant au niveau national que régional. En ce qui concerne les pesticides dont l'association n'est pas clairement démontrée, ceux incriminés dans les études susmentionnées sont actuellement interdits en Belgique. Mais, outre leur longue persistance dans l'environnement, ils sont encore utilisés dans le Tiers Monde, et peuvent donc nous parvenir via les importations. L'étude liégeoise réalisée en 1999-2000 et précédemment citée démontre qu'il existe encore bel et bien des traces de DDE par exemple dans nos organismes (48).

4.2. Incidence et mortalité

Toutes les tumeurs, et parmi elles les cancers du sein, ont été enregistrées par le Registre National du Cancer depuis 1983 mais avec des données peu fiables pour le côté francophone pendant plusieurs années. Une nouvelle structure, la Fondation 'Registre du Cancer' (voir 5. Ressources) vient de voir le jour et a déjà pu fournir les données relatives des années 1999 à 2005.

Pour toute la Belgique, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein enregistrés atteignait 9.405 cas en 2005, ce qui correspond à un taux d'incidence standardisé pour l'âge (population européenne) de 146,4 personnes années.

L'incidence du cancer du sein varie avec l'âge puisque 24% des cancers du sein surviennent avant l'âge de 50 ans, 50% entre 50 et 69 ans et 26 % à 70 ans et plus (50).

Concernant Bruxelles, on observe que 886 cas de cancer du sein ont été enregistrés en 2005, ce qui correspond à un taux d'incidence standardisé pour l'âge (population européenne) 152,5/100.000 personnes années. Cela fait de Bruxelles, la région qui présente le plus haut taux d'incidence du cancer du sein en Belgique. Or la Belgique a le taux d'incidence du cancer du sein le plus élevé d'Europe.

En ce qui concerne les statistiques de mortalité, il y a eu 2.286 décès par cancer du sein féminin en Belgique en 2004. A Bruxelles, la même année, 228 femmes sont décédées suite à un cancer du sein, ce qui donne un taux de mortalité standardisé pour l'âge de 30,7/100.000 femmes. Il atteint 27,0/100.000 femmes en 2006.

Selon l'Observatoire de la Santé et du Social (50)(voir 5. Ressources), le taux moyen de mortalité estimé pour la période 1998 à 2004 égalait 46,5/100.000 femmes. Cela représente 4,3% de l'ensemble des décès et 19,3% des décès par cancer, soit la première cause de décès par cancer chez la femme.

Les taux de mortalité par cancer du sein augmentent avec l'âge. A Bruxelles, on note depuis 2003 une diminution de la mortalité dans le groupe d'âge des 50-69 ans. Le taux reste stable dans le temps pour les autres tranches d'âge.

4.3. Couverture du dépistage

Le programme de dépistage systématique et gratuit du cancer du sein a démarré en juin 2002 en Région bruxelloise. La coordination de ce programme est assurée par l'ASBL « Centre de Référence pour le dépistage du cancer du sein » Brumammo (voir le chapitre 5. Ressources), par convention avec la Commission Communautaire Commune (CCC)ⁱ.

Le programme organisé consiste en un dépistage gratuit tous les 2 ans par mammographie (appelée « mammothest ») offert à toutes les femmes âgées de 50 à 69 ans.

ⁱ Selon un protocole d'accord qui lie les différentes autorités compétentes, le financement des mammographies est pris en charge par le Ministère des Affaires Sociales, tandis que toutes les autres tâches qui permettent la mise en place du programme (invitations, sensibilisation, etc..) sont pris en charge par les Communautés (pour Bruxelles, il s'agit des communautés française et flamande et de la CCC de la Région de Bruxelles-Capitale).



Celles-ci peuvent en bénéficier en présentant dans une unité de mammographie agréée soit une invitation adressée automatiquement tous les 2 ans aux environs de la date anniversaire de chaque femme par le programme, soit une prescription d'un médecin. Le contrôle de qualité en radiologie fait partie intégrante du programme organisé. Il comprend un contrôle des installations, un contrôle de la qualité des clichés (qualité de l'image et positionnement du sein) et un système de double lecture des clichés (le second radiologue ne connaissant pas les résultats de la lecture du premier radiologue, et un avis étant demandé à un troisième radiologue en cas de discordance entre les deux premiers).

Préalablement au lancement de ce programme, il existait depuis plusieurs années à Bruxelles un programme pilote promouvant le dépistage du cancer du sein chez les femmes de 50 à 69 ans par mammographie. Selon l'Agence Intermutualiste (51), avant le lancement du programme, en 1999-2000, le dépistage spontané par mammographie atteignait déjà une couverture de 47% à Bruxelles. En 2004-2005 (52), 52% des femmes bruxelloises ont bénéficié d'une mammographie mais seulement 6,6% ont participé au programme organisé par mammothest. Il y avait donc une augmentation de la couverture totale avec une légère diminution des mammographies hors programme organisé (on passe de 48% à 45% de 2000-2001 à 2004-2005) mais très peu de femmes étaient passées d'une filière à l'autre. Il faut noter cependant qu'un problème technique avait empêché d'assurer l'envoi d'une partie des invitations (tant à Bruxelles qu'en Wallonie) ce qui limite l'interprétation de ces résultats. Ainsi, pour la période 2003-2004, seules 59,7% des femmes de 49 à 69 ans inscrites au Registre national avaient pu être invitées en Région Bruxelloise (50). Selon Brumammo (53), parmi les 50.801 femmes invitées en 2007, 4.732 ont passé un Mammothest, ce qui donne un taux de participation des femmes invitées de 9,3 %.

Un point important relevé par l'Observatoire de la Santé et du Social de Bruxelles-Capitale est la corrélation entre d'une part, le taux de participation au mammothest par secteur statistique de la région et d'autre part, la proportion de femmes sans emploi ou un revenu médian plus faible dans ce secteur statistique. Il semblerait donc que le programme touche préférentiellement les femmes des quartiers défavorisés. Ceci dit, l'évaluation de l'impact réel du programme n'est pas encore possible vu le manque de données disponibles sur l'incidence des nouveaux cas de cancers du sein pour la Région de Bruxelles-Capitale et il faudra compter plusieurs années avant d'espérer mesurer l'impact attendu sur la mortalité.

5. Ressources

- BRUMAMMO asbl, Centre bruxellois de Coordination pour le Dépistage du Cancer du Sein, Chaussée de Louvain 479, 1030 Bruxelles, tel : 02/736 19 84, fax : 02/742 21 33, e-mail : info@brumammo.be, <http://www.brumammo.be>.
- Fondation « Registre du Cancer », Rue Royale 215, 1210 Bruxelles, tel : 02/250 10 13, fax : 02/250 10 11.
- Observatoire de la Santé et du Social, Commission Communautaire Commune de Bruxelles-Capitale, Av. Louise 183, 1050 Bruxelles. tel : 02/552 01 89, fax : 02/502 59 05, e-mail : observat@ccc.irisnet.be. <http://www.observatbru.be>.
- Fondation contre le Cancer, chaussée de Louvain 479, 1030 Bruxelles, tel : 02/736 99 99, Cancerphone: 0800/15801, email : info@cancer.be, <http://www.cancer.be/>
- Centre de documentation du Centre Local de Promotion de la Santé (CLPS) de Bruxelles, 67 Avenue Emile De Beco, 1050 Bruxelles, tél. 02/639.66.81, fax. 02/639.66.86, e-mail : clps.doc@swing.be, site Internet : <http://www.clps-bxl.org>

6. Conclusion

Le cancer du sein est un problème prioritaire au niveau de la santé publique et fait l'objet de nombreuses recherches pour mieux documenter les différents facteurs de risque de cette maladie. En ce qui concerne la relation avec des facteurs environnementaux, peu de conclusions formelles peuvent être établies en raison du faible nombre d'études effectuées ou du caractère contradictoire de leurs résultats. Les excès de cancers du sein dans certains pays industrialisés ou dans certaines régions posent cependant question. La poursuite des études épidémiologiques, afin de mieux cerner les facteurs de risque et d'avoir des bases scientifiques quantitatives pour influencer les politiques de santé et la mobilisation de l'ensemble des acteurs de la prévention, afin de sensibiliser les femmes aux programmes de dépistage, doivent rester prioritaires pour continuer la lutte engagée contre cette maladie.



Il convient bien entendu de rappeler que le dépistage n'est pas une démarche préventive : lorsqu'elle est diagnostiquée, la pathologie est déjà installée, particulièrement pour les cancers dont le temps de latence est long ; il est donc essentiel de développer également une réelle prévention au niveau des facteurs de risque qui peuvent être contrôlés.

Sources

1. Stichting Kankerregister Cancer Incidence in Belgium: 2004-2005. Deel 1.
2. FOD ECONOMIE – ALGEMENE DIRECTIE STATISTIEK EN ECONOMISCHE INFORMATIE. «Doodsoorzaken – volgens geslacht, absolute cijfers (1993-1997)». 1998/2006. http://www.statbel.fgov.be/figures/d364_fr.asp#top
3. FOD ECONOMIE – ALGEMENE DIRECTIE STATISTIEK EN ECONOMISCHE INFORMATIE. «Belangrijkste doodsoorzaken (1994-1997)». 1998/2006. http://www.statbel.fgov.be/figures/d364_fr.asp#top
4. STICHTING KANKERREGISTER BELGIUM: «Females, number of invasive tumours per localisation and age group in 2003».
5. TRETARRE B., GUIZARD A.V., FONTAINE D., 2004. «Les membres du réseau Francim et le CépiDc-Inserm. Cancer du sein chez la femme : incidence et mortalité, France 2000». BEH, 44:209-10.
6. GLOBOCAN 2002, IARC. Western Europe-Breast. Downloadbaar via het adres: http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/Table2_sel.htm
7. MOUSSEAU M., GARNIER C., 2002. «Cancer du sein : épidémiologie, bilan d'extension, modalités thérapeutiques». Médecine Nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique, 26(1):7-21. <http://dossier.univ-st-etienne.fr/lbti/www/acomen/revue/2002/pdf1/mousseau.pdf>.
8. EUROPEES PARLEMENT. «Resolutie van het Europees parlement over borstkanker (2002/2279(INI))». Straatsburg 2003.
9. FEDERAAL KENNISCENTRUM VOOR DE GEZONDHEIDSZORG. «Opsporing van borstkanker». KCE reports vol. 11B. 2005.
10. ZAHL P.H., STRAND B.H., MAEHLLEN J., 2004 «Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: prospective cohort study». BMJ, 328(7445):921-4.
11. EUROPEAN COMMISSION. «European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis». Fourth Edition.
12. PICCART-GEBHART M., 2006. «Progrès dans le traitement médical du cancer du sein». Bordet News 78. Downloadbaar via het adres: <http://www.bordet.be/fr/infosmed/publica/news/78/10.htm>
13. JÖNS K., 2003. «Une stratégie européenne contre le cancer du sein. Le Parlement réclame un dépistage par mammographie et des centres du sein». Persbericht.
14. BELGISCHE KAMER VAN VOLKSVERTEGENWOORDIGERS, 2005. «Resolutie betreffende de implementatie en normering van borstklinieken in België». Tekst aangenomen in plenaire vergadering. Doc 51 1532/006.
15. Koninklijk besluit houdende vaststelling van de normen waaraan het zorgprogramma voor oncologische basiszorg en het zorgprogramma voor oncologie moeten voldoen om te worden erkend. 21 maart 2003. BS van 25.04.2003. Gecorrigeerd door het erratum, gepubliceerd in het BS van 02.06.2003.
16. NATIONAL GUIDELINES CLEARINGHOUSE, 2001. «Chemoprevention of breast cancer. A joint guideline from the Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC) and the Canadian Breast Cancer Initiative's Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer». CMAJ, 164(12) :1681-90.
17. NELSON H.D., HUFFMAN L.H., FU R., HARRIS E.L., 2005. «Clinical Guidelines. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: Systematic Evidence Review for the U.S». Preventive Services Task Force. Ann Intern Med, 143:362-379.



18. NATIONAL GUIDELINES CLEARINGHOUSE, 2005. «Breast Cancer». Philadelphia (PA) : Intracorp.
19. THE COLLABORATIVE ON HEALTH AND THE ENVIRONMENT. «CHE Toxicant and Disease Database». Breast cancer. <http://database.healthandenvironment.org/index.cfm>.
20. PUDDU M., TAFFOREAU J., 2005. «Opportunité van borstkankerscreening bij vrouwen van 40 tot 49 jaar». Stand van zaken in België: elementen voor een gezondheidsbeleid. IPH/EPI Reports 2005-001.
21. REMONTET L., BUEMI A., VELTEN M., JOUGLA E., ESTEVE J., 2003. Réseau français des registres du cancer, Francim Hôpitaux de Lyon, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Inserm, Institut de veille sanitaire, InVS. «Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000». Trétarre B. Sein, 2003: 99-105.
22. LACROIX M., LECLERCQ G., 2005. «The "portrait" of hereditary breast cancer». Breast Cancer Res Treat, 89(3):297-304.
23. U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2005. Clinical Guidelines. «Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: Recommendation Statement». Ann Intern Med, 143:355-361.
24. MEDINA D., 2005. «Mammary developmental fate and breast cancer risk». Endocrine-Related Cancer, 12:483-495.
25. DUMITRESCU R.G., COTARLA I., 2005. «Understanding breast cancer risk - where do we stand in 2005»? J Cell Mol Med, 9(1):208-221.
26. HANF V., GONDER U., 2005. «Nutrition and primary prevention of breast cancer: foods, nutrients and breast cancer risk». Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 123(2):139-49.
27. GONZALEZ C.A., 2006. «The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)». Public Health Nutr, 9(1A):124-6.
28. PARODI P.W., 2005. «Dairy product consumption and the risk of breast cancer». J Am Coll Nutr, 24(6 Suppl):556S-68S.
29. AL SARAKBI W., SALHAB M., MOKBEL K., 2005. «Dairy products and breast cancer risk: a review of the literature». Int J Fertil Womens Med, 50(6):244-9.
30. BRANHAM W.S., DIAL S., BAKER M.E., MOLAND C., SHEEHAN D.M. «Assessment of xenoestrogen binding to rat and human estrogen binding proteins». Presentatie op het colloquium over hormoonverstorende stoffen in Kopenhagen van 27-30/05/2000. Boek van samenvattingen blz. 81-82.
31. WELSHONS W.V., NAGEL S.C., THAYER K.A., JUDY B.M., VOM SAAL F.S., 1999. «Low dose bio activity of xenoestrogens in animals : fetal exposure to low doser of methoxychlor and other xenoestrogens increases adult prostate size in mice». Toxicology and Industrial Health, 15: 12-25.
32. HOWARD C.V., 1997. «Synergistic effects of chemical mixtures. Can we rely on traditional toxicology»? The Ecologist, 27: 192-195.
33. BRADLOW H.L., DAVIS D.L., LIN G., SEPKOVIC D., TIWARI R., 1995. «Effects of pesticides on the ratio 161/2 –Hydroxyestrone : a biologic marker of breast cancer risk». Environ. Health Perspect, 103 (Suppl 7):147-150.
34. WELSCH C.W., 1978. «Prolactin and the development and progression of early neoplastic mammary gland lesions». Cancer Research, 38: 4054-4058.
35. WATSON C.S., PAPPAS T.C., GAMETCHW B., 1995. «The other Estrogen Receptor in the Plasma Membrane : Implications of the Actions of Environmental Estrogens». Environ. Health Perspect, 103 (Suppl 7): 41-52.
36. COOPER R.L., STOKER T.E., GOLDMAN J.M., HEIN J., TYREY L., 1996. «Atrazine disrupts hypothalamic control of pituitary – ovarian function». Toxicologist, 30: 66.
37. KETTLES M.A., BROWNING S.R., SCOTT PRINCE T., HORSTMAN S.W., 1997. «Triazine herbicide exposure and breast cancer incidence : an ecologic study of Kentucky Counties». Environ. Health Perspect, 105: 1222-1227.



38. ROSS R.K., PAGANINI – HILL A., KRAILO M.D., GERKINS V.R., HENDERSON B.E., PIKE M.C., 1984. «Effects of reserpine on prolactin levels and incidence of breast cancer in post-menopausal women». *Cancer Research*, 44 : 3106-3108.
39. FLESCH – JANYS D., BERGER J., MANZ A., NAGEL S., OLLROGE I., 1993. «Exposure to polychlorinated dibenzo-p-dioxins and furans and breast cancer mortality in a cohort of female workers of a herbicide producing plant in Hamburg, Germany». *Proceedings of the 1993 Dioxin Conference, Vienna, 9 september 1993* pp 381-384.
40. BERTAZZI P.A., PESATORI A.C., CONSONNI D., TIRONI A., LANDI M.T., ZOCCHETTI C., 1993. «Cancer incidence in a population accidentally exposed to 2,3,7,8 – tetrachlorodibenzo-para-dioxin». *Epidemiology*, 4 : 398-406.
41. MUSSALO-RANHAMAA H., HASANEN E., PYYSALO H., ANTERVO K., KAUPPILA R., PANTZAR P., 1990. «Occurrence of Beta-Mexachloro cyclohexane in breast cancer patients». *Cancer*, 66 : 2124-2128.
42. WESTIN J.B., RICHTER, E., 1990. «The Israeli breast cancer anomaly». *Annals of the New York Academy of Sciences*, 609: 269-279.
43. FALCK F.Y., RICCI A.Jr., WOLFF M.S., GODBOLD J., DECKERS J., 1992. «Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer». *Archives of Environmental Health*, 47: 143-146.
44. WOLFF M.S., TONIOLO P.G., LEE E.W., RIVERA M., DUBIN M., 1993. «Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer». *Jl. Natl Cancer Inst*, 85: 648-652.
45. DEWAILLY E., DODIN S., VERREAULT R., AYOTTE P., SAUVE L., MORIN J., 1994. «High organochlorine body burden in women with estrogen receptor-positive breast cancer». *Jl. Natl Cancer Inst*, 86: 232-234.
46. WOLFF M.S., TONIOLO P.G., 1995. «Environmental Organochlorine Exposure as a potential etiologic Factor in Breast Cancer. *Environ. Health Perspect*», 103 (Suppl 7): 141-145.
47. HOYER A.P., GRANDJEAN P., JORGENSEN T., BROCK J.W., HARTVIZ A., 1998. «Organochlorine exposure and risk of breast cancer». *Lancet*, 352: 1816-1820.
48. CHARLIER C., ALBERT A., HERMAN P., HAMOIR E., GASPARD U., MEURISSE M., PLOMTEUX G., 2003. «Breast cancer and serum organochlorine residues». *Occup Environ Med*, 60(5):348-51.
49. SAFE S., 2004. «Endocrine disruptors and human health: is there a problem». *Toxicology*, 205(1-2):3-10.
50. OBSERVATOIRE DE LA SANTE ET DU SOCIAL DE BRUXELLES-CAPITALE. De dossiers van het Observatorium. Evaluatierapport van het georganiseerde screeningsprogramma voor borstkanker in het Brussels Gewest. Periode: juni 2002 tot december 2005. Gemeenschappelijke Gemeenschapscommissie. http://www.observatbru.be/fr/Sante/Cancer_sein_prot.pdf
51. INTERMUTUALISTISCH AGENTSCHAP, 2006. Screeningsprogramma voor borstkanker. Periodes 2001-2002 en 2003-2004. Rapport nummer 4 van het Intermutualistisch Agentschap.
52. FABRI V., REMACLE A., MERTENS R., 2007. Intermutualistisch Agentschap. Screeningsprogramma voor borstkanker. Periodes 2002-2003 en 2004-2005. Rapport nummer 5 van het Intermutualistisch Agentschap.
53. BRUMAMMO. «Activiteitenverslag 2007». April 2008.

Auteur(s) de la fiche

BOULAND Catherine, JONCKHEER Pascale

Relecture

BURRION Jean-Benoît, VANDENBROUCKE Anne

Date de relecture la plus récente : décembre 2010