



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATIONS DE SANTÉ PUBLIQUE

# Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage Volet 1

Date de validation par le collège : Mai 2012

Cette recommandation en santé publique est téléchargeable sur :  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Haute Autorité de santé  
Service documentation – Information des publics  
2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex  
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

## Vue d'ensemble

Table des matières .....	4
Introduction .....	7
1. Contexte .....	8
2. État des lieux du dépistage du cancer du sein en France .....	21
3. Cadre général de l'évaluation .....	24
4. Méthode de travail .....	27
5. Description des facteurs de risque du cancer du sein .....	35
6. Modèles de calcul du risque individuel de cancer du sein .....	52
7. Synthèse des facteurs de risque du cancer du sein .....	54
8. Avis du groupe de travail .....	57
9. Synthèse de l'audition.....	62
10. Avis du groupe de lecture .....	63
11. Résumé du rapport du KCE.....	64

## Table des matières

Introduction .....	7
<b>1. Contexte .....</b>	<b>8</b>
1.1 Épidémiologie du cancer du sein : maladie fréquente chez la femme, cause de décès.....	8
1.2 Histologie et histoire naturelle de la maladie .....	11
1.2.1 Classification anatomopathologique .....	11
1.2.2 Classification moléculaire .....	11
1.2.3 Classification histo-pronostique .....	11
1.2.4 Histoire naturelle du développement du cancer du sein.....	12
1.3 Facteurs de risque .....	12
1.4 Éléments de prévention primaire.....	12
1.5 Tests de dépistage .....	13
1.6 Traitement du cancer du sein : efficacité d'autant plus grande qu'il est pris en charge précocement.....	13
1.7 Coût de la maladie .....	13
1.8 Recommandations françaises sur le dépistage des femmes à haut risque .....	14
1.8.1 Recommandation d'un groupe d'experts réunis en 2003 à la demande du ministère de la Santé sur la prise en charge des prédispositions héréditaires du cancer du sein et de l'ovaire .....	14
1.8.2 Recommandation pour la pratique clinique de Saint-Paul de Vence sur la prise en charge des femmes à risque (2007).....	16
1.8.3 Recommandations de l'INCa sur la prise en charge des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2.....	19
1.8.4 Recommandation de l'INCa sur l'orientation des femmes à risque élevé et très élevé .....	19
1.9 Recommandations internationales .....	19
<b>2. État des lieux du dépistage du cancer du sein en France .....</b>	<b>21</b>
2.1 Objectifs du dépistage du cancer du sein.....	21
2.2 Programme national de dépistage organisé .....	21
2.3 Plan cancer 2009-2013.....	21
2.4 État des lieux du dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque en France ...	22
2.4.1 Motivation de la réalisation d'une mammographie chez les femmes dépistées (Source : Baromètre santé 2005 INPES ; Exploitation : HAS).....	22
<b>3. Cadre général de l'évaluation .....</b>	<b>24</b>
3.1 Saisine.....	24
3.2 Analyse de la demande .....	24
3.3 Analyse préliminaire des facteurs de risque identifiés .....	24
3.4 Libellé retenu pour l'évaluation .....	25
3.5 Objectif de l'évaluation .....	25
3.6 Questions d'évaluation.....	25
3.6.1 Identification et caractérisation des facteurs de risque du cancer du sein .....	25
3.6.2 Évaluation de la pertinence du dépistage et ses modalités en fonction des facteurs de risque .....	26
3.7 Critères d'évaluation .....	26
<b>4. Méthode de travail .....</b>	<b>27</b>
4.1 Champ de l'évaluation .....	27
4.2 Planification du travail .....	27
4.3 Analyse de la littérature .....	28
4.3.1 Sources d'information.....	28
4.3.2 Recherche documentaire.....	28
4.3.3 Sélection de la littérature .....	30
4.3.4 Analyse critique de la littérature .....	31
4.3.5 Description des facteurs de risque.....	32

4.4	Groupe de travail .....	33
4.4.1	Collèges professionnels, sociétés savantes et associations de patientes sollicités .....	33
4.4.2	Partenaires institutionnels.....	34
4.5	Audition.....	34
4.6	Groupe de lecture .....	34
<b>5.</b>	<b>Description des facteurs de risque du cancer du sein.....</b>	<b>35</b>
5.1	Âge .....	35
5.2	Antécédents médicaux.....	35
5.2.1	Antécédents personnels de cancer du sein.....	35
5.2.2	Antécédents d'autres cancers.....	35
5.2.3	Ovariectomie .....	36
5.2.4	Antécédents familiaux de cancer du sein.....	36
5.2.5	Irradiation thoracique médicale.....	36
5.3	Antécédents de pathologies du sein .....	37
5.3.1	Carcinome canalaire in situ (CCIS).....	37
5.3.2	Carcinome lobulaire in situ (CLIS) .....	37
5.3.3	Autres anomalies.....	38
5.4	Densité mammaire.....	38
5.5	Parité .....	38
5.5.1	Nulliparité contre la parité .....	39
5.5.2	Âge à la naissance du 1 <sup>er</sup> enfant.....	39
5.5.3	Allaitement .....	39
5.5.4	Caractéristiques associées à la grossesse .....	39
5.5.5	Pré-éclampsie .....	39
5.5.6	Avortement.....	40
5.6	Menstruations .....	40
5.7	Obésité et mesures anthropométriques .....	40
5.8	Traitement hormonal substitutif de la ménopause.....	41
5.9	Contraception hormonale orale.....	42
5.10	Autres expositions hormonales .....	42
5.10.1	Hormones endogènes .....	42
5.10.2	Exposition hormonale in utero .....	43
5.10.3	Molécules ostrogéniques ou interagissant avec la synthèse œstrogénique.....	43
5.10.4	Exposition in utero au diéthylstilbestrol (Distilbène®, DES).....	43
5.10.5	Traitements de l'infertilité.....	43
5.11	Facteurs nutritionnels.....	43
5.11.1	Consommation de graisses .....	44
5.11.2	Régimes alimentaires.....	44
5.12	Alcool.....	44
5.13	Activité physique.....	45
5.14	Tabagisme.....	45
5.15	Comorbidités.....	45
5.15.1	Diabète.....	45
5.15.2	Syndrome métabolique.....	45
5.15.3	Ovaires polykystiques.....	46
5.15.4	Maladies autoimmunes.....	46
5.15.5	Schizophrénie.....	46
5.16	Médicaments non hormonaux.....	46
5.17	Facteurs environnementaux.....	48
5.18	Stress psychosocial et événements de la vie .....	49
5.19	Produits de la vie courante.....	49
5.20	Géographie et facteurs sociaux .....	50
<b>6.</b>	<b>Modèles de calcul du risque individuel de cancer du sein .....</b>	<b>52</b>
6.1	Modèle de Gail.....	52
6.2	Modèle de Tyrer/Cuzick (modèle IBIS).....	52

6.3	Claus/CASH .....	53
6.4	BOADICEA.....	53
6.5	Conclusion générale sur les modèles .....	53
<b>7.</b>	<b>Synthèse des facteurs de risque du cancer du sein .....</b>	<b>54</b>
<b>8.</b>	<b>Avis du groupe de travail .....</b>	<b>57</b>
<b>9.</b>	<b>Synthèse de l'audition.....</b>	<b>62</b>
<b>10.</b>	<b>Avis du groupe de lecture .....</b>	<b>63</b>
<b>11.</b>	<b>Résumé du rapport du KCE .....</b>	<b>64</b>
	Annexe 1. Glossaire.....	65
	Annexe 2. Stratégie de recherche documentaire et sources Internet interrogées .....	66
	Annexe 3. Recommandations internationales de dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque .....	72
	Annexe 4. Références .....	85
	Annexe 5. Participants .....	106
	Annexe 6. Fiche descriptive.....	109

## Introduction

Le cancer du sein est, en France, le plus fréquent des cancers chez la femme et la première cause de décès par cancer.

À la demande de l'Institut National du Cancer (INCa) et dans le cadre plan Cancer 2009-2013, la Haute Autorité de Santé a souhaité élaborer des recommandations sur le dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque.

La pertinence et les modalités d'un tel dépistage ont été évaluées en regard du programme national de dépistage organisé et selon les principes d'évaluation a priori d'un programme de dépistage définis par l'ANAES en 2004 (1) (cf. partie Critères d'évaluation).

Ce travail s'articule avec la recommandation sur la participation au dépistage du cancer du sein des femmes de 50 à 74 ans publiée par la HAS en février 2012 et amorce le travail à venir sur la pertinence du dépistage organisé chez les femmes de 40 à 49 ans et 75 à 79 ans (inscrit au programme de travail 2012).

L'évaluation se présente en deux parties. La première s'intéresse à caractériser les facteurs de risque de cancer du sein et identifier les facteurs pour lesquels un dépistage spécifique paraît justifié (du point de vue épidémiologique) par rapport à celui offert actuellement en France dans le cadre du programme organisé ; facteurs pour lesquels l'évaluation sera poursuivie dans la seconde partie à venir (volet 2). Celle-ci sera consacrée à évaluer les stratégies possibles de dépistage pour les facteurs de risque retenus.

Le champ de l'évaluation a exclu le risque génétique de la première partie de l'analyse (repérage par l'analyse des antécédents familiaux et prise en charge spécialisée à l'issue de la consultation d'onco-génétique).

La bonne connaissance des facteurs de risque du cancer du sein est apparue comme un prérequis indispensable à l'évaluation.

A l'issue de la première partie, deux groupes de facteurs de risque ont été constitués :

- les facteurs de risque pour lesquels aucun dépistage spécifique n'est justifié (en dehors du programme de dépistage organisé) ;
- les facteurs pour lesquels l'évaluation sera poursuivie pour tenter de définir les stratégies pertinentes de dépistage (stratégies de dépistage efficaces, sûres et efficientes).

Ce classement est présenté dans le document Synthèse et recommandations.

Différentes terminologies sont employées en France pour identifier les femmes à haut risque et les distinguer des femmes à risque normal ou risque moyen, ciblées par le dépistage organisé du cancer du sein. La nécessité de qualifier le niveau de risque s'est imposé pour distinguer les femmes présentant des facteurs de risque (autre que le seul facteur âge) des femmes entre 50 et 74 ans dont le risque de cancer du sein a justifié la mise en place d'un dépistage organisé.

Ainsi, la HAS a retenu le qualificatif « haut risque » dans son évaluation et dans son titre.

## 1. Contexte

### 1.1 Épidémiologie du cancer du sein : maladie fréquente chez la femme, cause de décès

Avec 53 000 nouveaux cas en 2011 (intervalle de confiance non disponible), le cancer du sein est le plus fréquent chez la femme (33,5 % de l'ensemble des cas de cancers chez la femme) avant le cancer colorectal et le cancer du poumon. Il se situe également en tête de la mortalité avec 11 400 décès en 2011 (18,0 %).

Ces résultats pour l'année 2011, publiés par l'InVS, sont des projections calculées à partir de l'incidence observée pour la période 1975-2006 (réseau Francim) et à partir de la mortalité observée pour la période 1975-2008. Ils reposent sur des hypothèses qui considèrent, pour la localisation du sein, un taux d'incidence constant après 2005. Les épidémiologistes ont retenu ce scénario pour le sein (parmi 3 scénarios possibles) dans l'éventualité d'un effet de la diminution de la prescription des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause, similaire à ce qui a été observé dans d'autres pays (2).

L'incidence du cancer du sein a augmenté de façon importante et constante sur la période 1980-2005 : le taux d'incidence standardisé (selon la population mondiale) a presque doublé, passant de 56,8 en 1980 à 101,5 pour 100 000 personnes-années en 2005. Le taux d'évolution, en moyenne de 2,4 % par an entre 1980 et 2005, était cependant légèrement inférieur sur la période récente 2000-2005 (+2,1 % par an). Le risque de développer un cancer du sein avant 75 ans (risque cumulé 0-74 ans) a considérablement augmenté de 4,9 % pour les femmes nées en 1910 à 12,1 % pour les femmes nées en 1950. On observe toutefois un infléchissement de cette augmentation pour les générations de femme nées après 1945, possiblement lié à la stabilisation des facteurs de risque auxquels sont exposées les jeunes générations (3).

La mortalité, qui était restée stable depuis 1980, amorce une décroissance en 2000 : le taux d'évolution annuel de la mortalité est de -0,4 % sur l'ensemble de la période 1980-2005 alors qu'il est de -1,3 % sur la période récente 2000-2005.

Selon l'InVS, les évolutions inverses de la mortalité et de l'incidence du cancer du sein peuvent s'expliquer en partie par l'amélioration des thérapeutiques et le diagnostic plus précoce lié au développement du dépistage en France, sans que leurs parts respectives puissent être précisées. Les données analysées (jusqu'en 2003) n'ont pas permis d'observer l'effet de la diminution des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause survenue après cette date.

Plusieurs registres ont cependant observé une diminution du taux d'incidence après 2003, particulièrement chez les femmes de plus de 50 ans (4, 5).

L'incidence et la mortalité par tranche d'âge sont détaillées dans les Tableaux 1 et 2.

**Tableau 1. Incidence du cancer du sein par tranche d'âge en 2005\***

Tranche d'âge	Nombre de cas	Taux standardisé (pop. mondiale) pour 100 000 personnes-années
[0-14]	0	0
[15-19]	3	0,2
[20-24]	24	1,2
[25-29]	153	8
[30-34]	643	30,7
[35-39]	1 565	72,4
[40-44]	3 194	144
[45-49]	5 017	232,4
[50-54]	5 894	280
[55-59]	7 082	339,1
[60-64]	5 732	409,1
[65-69]	5 597	416
[70-74]	5 143	371,2
[75-79]	4 241	328,4
[80-84]	3 272	302,2
[85-89]	1 384	275,2
[90-94]	683	224,7
[95-]	187	168,2

**Tableau 2. Mortalité du cancer du sein par tranche d'âge en 2006\***

Tranche d'âge	Nombre de décès	Taux standardisé (pop. mondiale) pour 100 000 femmes
[0-14]	0	0
[15-19]	0	0
[20-24]	3	0,15
[25-29]	17	0,88
[30-34]	74	3,58
[35-39]	214	9,86
[40-44]	368	16,56
[45-49]	586	27,07
[50-54]	846	40,14
[55-59]	1 171	55,94
[60-64]	997	67,77
[65-69]	1 045	79,06
[70-74]	1 279	93,54
[75-79]	1 500	117,00
[80-84]	1 445	136,15
<b>[85-]</b>	<b>1 896</b>	<b>211,61</b>

L'InVS a comparé les évolutions du taux de mise en ALD (données disponibles de 1997 à 2009) et du taux d'incidence.

Les évolutions des taux de mise en ALD et taux d'incidence sont similaires sur la période 1997-2005, puis, sur la période de projection du taux d'incidence après 2005, une rupture de tendance est observée, avec une légère diminution des ALD contre une stabilisation du taux d'incidence (scénario retenu par les épidémiologistes). Cette diminution du taux de mise en ALD s'observe principalement chez les femmes de 50 à 74 ans et semble poursuivre une légère augmentation chez les femmes de 75 ans et plus (6).

## 1.2 Histologie et histoire naturelle de la maladie

### 1.2.1 Classification anatomopathologique

La classification de l'OMS de 2003 présente l'ensemble des lésions histologiques de tumeurs du sein (7).

Les tumeurs épithéliales sont les plus fréquentes (cf. ci-dessous), alors que les tumeurs non-épithéliales, beaucoup plus rares, comprennent les lymphomes mammaires, les tumeurs du mésenchyme, les tumeurs du mamelon. Les métastases intra-mammaires d'un autre cancer primitif ne sont pas considérées comme des cancers du sein.

Les cancers épithéliaux (invasifs) regroupent plusieurs catégories : les carcinomes canauxiaux invasifs (groupe hétérogène de tumeurs, 40 à 75 % des cancers du sein), le carcinome lobulaire invasif (5 à 15 %), le carcinome médullaire (1 à 5 %), le carcinome tubuleux, mucineux, cylindre (adénoïde cystique), inflammatoire, etc.

Parmi les lésions non invasives, l'OMS distingue :

- les lésions canauxiales proliférantes qui regroupent les catégories hyperplasie canalaire commune, atypie épithéliale plane (=métaplasie cylindrique avec atypie), hyperplasie canalaire atypique et carcinome canalaire in situ ;
- les néoplasies lobulaires qui regroupent les catégories hyperplasie lobulaire atypique et carcinome lobulaire in situ.

Il existe une bonne correspondance entre la classification OMS et la classification DIN (ductal intraepithelial neoplasia), mais la correspondance n'est pas aussi stricte avec la classification LIN (lobular intraepithelial neoplasia) (7, 8).

La différenciation entre les carcinomes in situ et les lésions hyperplasiques avec atypie est parfois difficile car elle repose non seulement sur des caractéristiques cytologiques, mais aussi sur des critères quantitatifs pouvant induire un certain degré de subjectivité (7, 9, 10).

### 1.2.2 Classification moléculaire

Avec le développement des techniques génomiques, la caractérisation moléculaire des cancers du sein vient compléter la caractérisation histologique. Cinq sous-types ont été identifiés sur la base de l'expression d'environ 500 gènes : luminal A, luminal B, basal, ERBB2 et normal. De nombreux cas de cancer du sein ne peuvent être inclus dans ces sous-types et demandent à être mieux caractérisés (9). La correspondance entre cette classification moléculaire et la classification histopronostique (ci-dessous) fait encore l'objet de recherche.

### 1.2.3 Classification histo-pronostique

La classification TNM de l'International Union Against Cancer (UICC) décrit la tumeur en fonction de trois dimensions : sa taille (T), l'existence d'un envahissement ganglionnaire (N) et l'existence de métastase (M). Ces trois éléments complétés par un nombre indiquent l'étendue du cancer.

Le grade SBR de Scarff-Bloom-Richardson (modifié par Elston et Ellis) prend en compte trois critères histologiques : la différenciation tubulo-glandulaire, le pléomorphisme nucléaire (degré d'atypie des noyaux cellulaires) et le nombre de mitoses. Il s'applique aux carcinomes infiltrants, pas aux carcinomes in situ.

En France en 2008, 14,3 % des cancers dépistés par le programme national étaient des cancers canaux in situ. Parmi les cancers invasifs, 36,5 % avaient une taille inférieure ou égale à 10 mm (parmi les cancers invasifs de taille connue), 75,0 % n'avaient pas d'envahissement ganglionnaire (parmi ceux ayant une exploration ganglionnaire connue) et 32,6 % avaient à la fois une taille inférieure ou égale à 10 mm et pas d'envahissement ganglionnaire (toujours parmi ceux ayant une exploration ganglionnaire connue) (2).

#### **1.2.4 Histoire naturelle du développement du cancer du sein**

Deux conceptions s'affrontent quant au développement du cancer du sein.

La plus ancienne défend l'hypothèse selon laquelle le cancer du sein est une maladie locale à extension locorégionale et métastatique. Son évolution est tout d'abord intra-épithéliale, sans franchissement de la membrane basale (cancer in situ), puis l'évolution se fait sur plusieurs années vers une forme de cancer invasif. La diffusion des cellules néoplasiques est alors possible par voie vasculaire et/ou lymphatique à l'ensemble de l'organisme (11).

Une deuxième école, celle de Fisher, s'appuie sur les échecs des chirurgies radicales pour soutenir l'hypothèse que le cancer du sein est une maladie d'emblée générale. Fisher a postulé que les cellules cancéreuses sont disséminées dans l'organisme tout d'abord par voie sanguine (et non par voie lymphatique), en amont de la phase clinique. La vitesse de croissance et de dissémination dépend alors du type histologique du cancer (de l'ordre de quelques mois pour les cancers mal différenciés contre des années pour les cancers bien différenciés) (12).

La filiation / le continuum entre les lésions hyperplasiques avec atypie, carcinome in situ et carcinome infiltrant est possible du fait de la coexistence fréquente de ces lésions sur un même prélèvement et de la présence de profil phénotypique et cytogénétique similaire. Cependant, le suivi à long terme de cohortes (plusieurs années) rapporte qu'une faible proportion de femmes porteuses de lésion hyperplasique avec atypie isolée ont présenté ultérieurement un carcinome infiltrant.

Le carcinome canalaire in situ est considéré comme un précurseur de cancer infiltrant alors que le carcinome lobulaire in situ seulement comme un facteur de risque.

L'ensemble de ces lésions est associé à un risque croissant de cancer du sein infiltrant (cf. partie Description des facteurs de risque du cancer du sein) (7, 8).

### **1.3 Facteurs de risque**

Les facteurs de risque du cancer du sein ont été étudiés à de nombreuses reprises dans la littérature. Le groupe de travail de la Commission III (cancérologie) de l'Académie nationale de médecine (13) a publié un rapport en 2008 sur les facteurs de risque de cancer du sein. Ce rapport, ainsi que deux revues de la littérature, publiées par le National Breast and Ovarian Cancer Center australien (14) et le New Zealand Health Technology Assessment (15), nous ont permis de constater la grande diversité des facteurs de risque et facteurs protecteurs reconnus aujourd'hui.

Leur analyse fait l'objet de la première partie de cette évaluation (cf. partie Questions d'évaluation).

### **1.4 Éléments de prévention primaire**

Plusieurs facteurs de risque de cancer du sein ne sont pas modifiables (âge, antécédents familiaux, etc.). Pour les autres, l'Académie nationale de médecine (13) recommande à toutes les femmes de les éviter autant que possible (alcool, obésité post-ménopausique, sédentarité, utilisation d'hormones exogènes non contrôlée) et de suivre les conseils d'hygiène de vie qui protègent également du diabète et des maladies cardiovasculaires. De même, l'Académie nationale de mé-

decine recommande d'informer les femmes sur le caractère protecteur de l'allaitement et d'une première grossesse précoce / avant 30 ans.

Pour ces deux facteurs, notre analyse de la littérature rapporte une réduction du risque relatif modeste pour l'allaitement, obtenue au bout d'un an d'allaitement cumulé pour tous les enfants (-4,3 % par année d'allaitement) et un risque relatif modeste (1,67) pour les femmes accouchant de leur premier enfant après 30 ans par rapport à celle qui accouchent avant 30 ans.

Pour certains facteurs de risque très spécifiques (mutations génétiques identifiées), la chirurgie prophylactique est également une stratégie de prévention primaire envisageable (cf. recommandation de l'INCa sur la prise en charge des femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 publiée en 2009, partie Recommandations françaises et internationales sur le dépistage des femmes à haut risque).

## **1.5 Tests de dépistage**

Les examens, les plus souvent évalués dans le but de dépister le cancer du sein, sont la mammographie, l'échographie, l'IRM ainsi que l'examen clinique des seins effectué par un médecin / une sage-femme ou par la patiente elle-même.

L'efficacité, la sécurité et l'efficacité du dépistage avec ces examens seront analysées dans la seconde partie de l'évaluation (cf. partie Questions d'évaluation).

## **1.6 Traitement du cancer du sein : efficacité d'autant plus grande qu'il est pris en charge précocement**

La prise en charge thérapeutique du cancer du sein en cas de dépistage positif a fait l'objet de plusieurs recommandations en France (guide ALD de la HAS, etc.). Il existe des spécificités pour certains facteurs de risque.

Les différentes stratégies de prise en charge doivent être discutées au sein d'une concertation pluridisciplinaire et adaptées à la situation personnelle de chaque femme.

Une exploration diagnostique est tout d'abord nécessaire, toute suspicion radiologique de cancer (ACR 4 ou 5 à la mammographie) justifiant une documentation histologique et un avis spécialisé sans délai. Le diagnostic de cancer doit donc être confirmé ou infirmé par un examen anatomopathologique de la lésion par micro ou macrobiopsies percutanées. La ponction cytologique n'est pas recommandée.

Une fois le diagnostic posé, un bilan d'extension locorégionale est réalisé, mais il ne doit cependant pas retarder la prise en charge. Un bilan pré-thérapeutique ayant pour but d'identifier les comorbidités de la patiente et la faisabilité des différents traitements envisagés peut également venir compléter le bilan d'extension.

Le choix de la stratégie thérapeutique se fait à l'issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire et en accord avec la patiente. Le traitement repose sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie (et les thérapies ciblées) et l'hormonothérapie (16).

## **1.7 Coût de la maladie**

Le coût de prise en charge du cancer du sein chez les seules femmes à haut risque n'est pas disponible.

Ce coût pour l'ensemble des cancers du sein (coûts directs médicaux, hors soins palliatifs et soins de support) a été évalué par l'INCa en 2004 à 1 456 078 278 € (796 736 165 € pour les soins en

établissement hospitalier et 659 342 112 € pour les soins de ville). Il correspond à 13,4 % des dépenses pour le cancer, le cancer du sein se situant à la troisième place derrière les cancers de l'appareil digestif et les cancers hématologiques (17).

Le coût de la prise en charge primaire d'un cancer du sein (hors récurrence) était alors estimé à 19 000 € par patiente (année 2002), estimation confirmée par des analyses microéconomiques qui retrouvaient un coût de 14 399 € en 1999 (17).

A ces coûts de la maladie s'ajoutent les pertes de production.

La méthode des coûts de friction mesure les pertes de production du point de vue de l'entreprise, en se basant sur la perte liée à l'absentéisme du salarié malade. Ces coûts ont été évalués en 2004 à 114 606 117 € (12 504 arrêts maladie) et étaient répartis de la façon suivante selon les tranches d'âge :

- 15-24 ans : 0 % ;
- 25-34 ans : 4 % ;
- 35-44 ans : 27 % ;
- 45-54 ans : 50 % ;
- 55-64 ans : 19 %.

A lui seul, le cancer du sein était responsable de presque la moitié de l'ensemble des pertes de production chez les femmes, et plus de 20 % des pertes de production totales (populations masculine et féminine confondues).

La méthode des flux de revenus actualisés mesure, elle, la valeur de la production qu'un individu aurait produite s'il n'était pas décédé précocement d'un cancer. Elles ont été évaluées en 2004 à 1 652 037 387 € pour le cancer du sein, réparties comme suit par tranche d'âge :

- 15-24 ans : 0,2 % ;
- 25-34 ans : 7,3 % ;
- 35-44 ans : 34,8 % ;
- 45-54 ans : 43,5 % ;
- 55-64 ans : 14,3 %.

Encore une fois, le cancer du sein était le cancer entraînant les plus grandes pertes de production chez la femme (plus de 25 % de ces pertes).

## **1.8 Recommandations françaises sur le dépistage des femmes à haut risque**

Les recommandations sont présentées à titre informatif par ordre chronologique et telles qu'elles ont été publiées par leurs auteurs. Elles intéressent autant le premier que le second volet de l'évaluation.

### **1.8.1 Recommandation d'un groupe d'experts réunis en 2003 à la demande du ministère de la Santé sur la prise en charge des prédispositions héréditaires du cancer du sein et de l'ovaire**

La recommandation s'appuie sur un travail réalisé en 2003 sur 12 mois par un groupe d'experts réunis par la Direction générale de la Santé à la demande du ministère de la Santé (18). Il est présenté comme une mise à jour des recommandations Inserm-FNCLCC publiées en 1998 et 1999. Pour ce travail, les experts ont bénéficié d'une formation assurée par l'Inserm, l'Anaes et le groupe « Standards, Options et Recommandations (SOR) » de la FNCLCC. Plus de 75 % des références scientifiques utilisées dans le rapport ont été publiées en 1998 et après.

A cette date, il est rappelé que la prise en charge des prédispositions génétiques n'était encore ni stabilisée, ni évaluée selon les niveaux de preuves les plus élevés.

### ► **Accès à la consultation d'oncogénétique**

Des recommandations nationales pour aider les médecins à orienter une patiente jugée comme étant à risque d'être porteuse d'une mutation BRCA1/2 vers une consultation d'oncogénétique ont été révisées en 2003.

Ainsi, les éléments d'une histoire personnelle devant indiquer une consultation d'oncogénétique sont :

- un adénocarcinome du sein très précoce (avant 30 ans) ;
- un cancer du sein et un cancer de l'ovaire (ou des trompes) ;
- un cancer du sein et un cancer du pancréas ;
- un cancer du sein et de la prostate chez un même homme ;
- un cancer du sein (ou un cancer de l'ovaire) et deux autres cancers (à l'exclusion de cancers peu ou non liés à des mutations constitutionnelles délétères comme le poumon, la sphère ORL, col de l'utérus, etc.).

De même, une consultation d'oncogénétique est recommandée quand l'histoire familiale est évocatrice. Il s'agit à la fois de prendre en compte la localisation des cancers ainsi que, pour chaque tumeur, l'âge d'apparition, le degré de parenté, la branche d'affiliation et le nombre de sujets atteints et non atteints.

Un score a été développé pour aider les médecins. Les éléments pris en compte et le poids de chacun sont indiqués dans le Tableau 3. La somme des poids respectifs de chaque cas doit être effectuée dans chacune des branches parentales séparément. Le score retenu en cas de plusieurs branches est le score le plus élevé. Le score s'interprète ensuite de la manière suivante :

- un score de 5 ou plus est une « excellente indication » d'une consultation d'oncogénétique ;
- un score de 3 ou 4 correspond à une « indication possible » ;
- un score de 2 ou moins indique une « utilité médicale faible » de la consultation.

**Tableau 3. Indication d'une consultation d'oncogénétique (18)**

Situation du cas	Poids
Mutation BRCA1/2 identifiée dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme < 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme 30-40 ans	3
Cancer du sein chez une femme 40-50 ans	2
Cancer du sein chez une femme 50-70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
<b>Cancer de l'ovaire</b>	<b>3</b>

## ► Dépistage

### Autoexamen des seins

La position des experts est de ne pas préconiser cet examen pour les femmes à haut risque car il ne semble pas efficace.

### Examen clinique par un médecin

Les données de la littérature confirment l'efficacité de cette approche, y compris en cas d'histoire familiale. Sont à discuter : l'âge du début (20-25 ans ?), la périodicité (4 ou 6 mois ?). L'intervention est donc recommandée pour les personnes ayant une mutation constitutionnelle délétère de BRCA ou dont la probabilité d'en avoir une est supérieure à 5-15 % (d'après les modèles de calcul de risque).

### Dépistage par imagerie

Une prise en charge par une équipe d'imagerie avec un protocole standardisé est recommandée. Cette équipe doit au minimum avoir répondu aux critères de contrôle de qualité. Une expérience (activité) importante, en particulier pour ces femmes ayant des seins denses, est souhaitable.

Le couple mammographie-échographie (pour les seins dont la densité mammographique est classée 3 ou 4, et parfois 2, selon les critères du Birads de l'ACR) apparaît comme un outil à proposer ; en mammographie : examen annuel avec une incidence de face et en oblique externe par sein et double lecture comparative des clichés à partir de 30 ans (faible prévalence avant, associée à une faible valeur prédictive et une possible toxicité). La périodicité d'un an peut être retenue, avec arrêt dès que l'espérance de vie est inférieure à 5-10 ans.

L'IRM pourrait devenir une option préférentielle.

Si, pour des raisons particulières, un examen d'imagerie systématique devait être réalisé avant l'âge de 30 ans, une échographie ± une IRM apparaîtraient comme les outils à privilégier.

### Dépistage biologique

Le dépistage par des techniques de biologie n'est pas une intervention préconisée. Il n'y a pas encore de validation clinique.

#### **1.8.2 Recommandation pour la pratique clinique de Saint-Paul de Vence sur la prise en charge des femmes à risque (2007)**

Le dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque a fait l'objet d'une recommandation pour la pratique clinique en 2007 par le groupe de Saint-Paul de Vence (19).

Le groupe de travail a souhaité en 2003 formaliser ce cours en RPC afin d'aider tous les acteurs de soin du cancer du sein dans leur pratique clinique. La première édition a été publiée en septembre 2005, avec pour projet une mise à jour biennale.

La deuxième édition, publiée en 2007 et d'intérêt ici, a été élaborée avec un groupe de travail multidisciplinaire constitué de 40 experts praticiens venant de tous les modes d'exercice (service public, établissements privés et centres de lutte contre le cancer) répartis géographiquement de façon homogène. Dix sociétés savantes étaient représentées. Un groupe de 140 experts a relu le document. Le groupe de travail a été accompagné d'un support méthodologique du programme « Standards, Options et Recommandations (SOR) en cancérologie ». Une relecture méthodologique a été assurée à deux reprises par des méthodologistes indépendants. Cinq patientes ont également participé à la relecture.

Cette RPC a été élaborée à partir d'une revue systématique de la littérature parue entre 2003 et 2006, assurée par le programme SOR. Les études sélectionnées ont été les suivantes : méta-

analyses et synthèses méthodiques, essais randomisés ou études prospectives ou rétrospectives lorsqu'aucun essai randomisé n'était disponible. Pour chaque recommandation ont été indiqués le niveau de preuve scientifique fourni par la littérature ainsi que le grade de la recommandation.

D'un point de vue méthodologique, la RPC a été établie de façon satisfaisante. En effet, elle remplit 8 des 10 critères de la grille de lecture établie par l'ANAES en 2000 dans son guide d'analyse de la littérature pour un document de recommandations. On peut cependant émettre deux critiques puisqu'elle ne remplit que partiellement 2 items de la grille : concernant la méthodologie employée pour l'élaboration des recommandations, nous regrettons l'absence de description de la méthode du recueil de l'avis des experts, d'autant plus que cette RPC, pour la partie sur la prise en charge des femmes à risque, en dépend largement. De même, concernant le processus de validation-relecture, la méthodologie employée n'est pas explicitée (grille de lecture ?) et le résumé des commentaires des relecteurs n'est pas disponible. L'évaluation de la qualité de la recommandation avec la grille AGREE II (Appraisal Guidelines Research and Evaluation), après double lecture, conforte ces points de critique concernant la rigueur d'élaboration. Le score était faible également concernant l'applicabilité de la recommandation. Les autres domaines (présentation du champ et des objectifs, participation des groupes concernés, clarté et présentation et indépendance éditoriale) étaient satisfaisants.

Cette RPC a considéré que seuls les facteurs de risque induisant à 70 ans un risque relatif supérieur ou égal à 2 (seuil arbitraire), correspondant à un risque absolu de près de 20% de cancer du sein, justifiaient d'une prise en charge et d'une surveillance spécifiques. Trois grandes catégories de facteurs de risque ont été identifiées :

- les facteurs personnels :
  - antécédent de cancer mammaire,
  - lésions histologiques à risque,
  - densité mammaire,
  - exposition à une irradiation importante avant l'âge de 20 ans (situation rare non abordée dans la RPC) ;
- les antécédents familiaux :
  - syndromes BRCA,
  - autres syndromes génétiques identifiés (Cowden, ATM, etc.),
  - histoire familiale significative sans mutation BRCA1/2 identifiée ;
- une combinaison de facteurs de risque individuels et de facteurs familiaux.

### ► **Cancers familiaux**

La RPC a tout d'abord rappelé les indications de la consultation génétique. Elle est indiquée quand on retrouve, dans la même branche parentale (accord d'experts) :

- 3 cas ou plus de cancers du sein ;
- 1 ou 2 cas de cancer du sein associé(s) à 1 cas de cancer ovarien ;
- 1 cas de cancer du sein chez l'homme ;
- 1 cas de cancer du sein bilatéral ou précoce (inférieur à 40 ans).

Il est recommandé que les indications de tests de génétique constitutionnelle soient portées par des médecins œuvrant dans des équipes spécialisées (accord d'experts).

Concernant les modalités de dépistage chez une femme asymptomatique à haut risque génétique, un examen clinique tous les 6 mois à partir de 25 ans est recommandé, ainsi qu'une mammographie annuelle systématique à partir de 30 ans (accord d'experts). La mammographie numérique

est à privilégier chez les femmes de moins de 50 ans, à forte densité mammaire ou en péri-ménopause (niveau 1). Trois études (de niveau 1, 2 et 3 respectivement) ayant montré l'intérêt de l'échographie en complément de la mammographie dans la population des femmes à haut risque, l'échographie mammaire est donc proposée avec l'examen clinique, annuellement à partir de 25 ans, jusqu'à 30 ans. Après 30 ans, l'échographie mammaire est proposée systématiquement annuellement (accord d'experts). Le recours à l'IRM mammaire est également recommandée chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 en raison de sa meilleure sensibilité (niveau 2, grade B). Elle est proposée en complément de la mammographie et de l'échographie annuellement à partir de 30 ans (accord d'experts).

Dans les situations à haut risque familial sans mutation délétère de BRCA1/2, l'estimation de la probabilité peut s'avérer utile. Lorsque le calcul de probabilité de mutation (modèle de Claus, BRCAPRO ou Manchester) est supérieur à 30 %, le même protocole de dépistage que pour les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 est proposé.

Dans les situations familiales à risque intermédiaire, un examen clinique 2 fois par an et une mammographie annuelle à partir de 40 ans ou 5 ans avant l'âge du premier cancer dans la famille sont proposés. L'échographie est indiquée en complément de l'examen mammographique.

### ► Forte densité mammaire

Il n'a pas été possible pour le groupe de Saint-Paul de Vence de proposer une prise en charge consensuelle des femmes avec seins denses comme seul facteur de risque eu égard au désaccord exprimé par la Société française de sénologie et pathologie mammaire (SFSPM).

### ► Lésions histologiques bénignes à risque de cancer du sein

Les entités histologiques comportant un risque relatif inférieur à 2 (hyperplasie canalaire simple, fibroadénose, fibroadénome, métaplasie cylindro-cubique simple) ne font pas indiquer une prise en charge spécifique en dehors d'une discordance radio-histo-clinique (accord d'experts).

En revanche, les entités histologiques avec un risque relatif supérieur ou égal à 2 (atypie plane et hyperplasie canalaire atypique, hyperplasie lobulaire atypique, néoplasie lobulaire, papillome, cicatrice radiaire) justifient d'une surveillance radio-clinique spécifique (accord d'experts).

Les recommandations concernant la surveillance des lésions à risque histologique relèvent de l'accord d'experts et sont les suivantes :

- diagnostiquées le plus souvent sur macrobiopsie, elles doivent faire l'objet d'une exérèse chirurgicale, permettant de mieux quantifier le niveau réel de risque pour orienter la surveillance ;
- ces lésions sont l'apanage des confrontations anatomo-radio-chirurgicales. Chaque décision thérapeutique devra être prise en concertation pluridisciplinaire avec la connaissance complète du dossier clinique et radiologique ;
- interviennent dans la décision : l'âge, les antécédents personnels et familiaux, les traitements hormonaux, l'extension lésionnelle histologique, des signes d'appel radiologiques, comme les microcalcifications ;
- la surveillance des femmes avec marqueurs de risque histologique (après exérèse chirurgicale) doit être annuelle et à la fois clinique, mammographique (de préférence numérique en cas de seins denses) et échographique. Toute anomalie nouvelle par rapport aux examens antérieurs sera explorée par prélèvement percutané ;
- actuellement, en dehors d'essai, il n'y a pas d'indication d'une IRM mammaire en raison des faux positifs ;
- les patientes avec risque histologique doivent être sorties du dépistage organisé.

Des recommandations de prise en charge thérapeutique pour ces facteurs de risque ont également été énoncées par le groupe de Saint-Paul de Vence, mais ne sont pas détaillées ici.

### **1.8.3 Recommandations de l'INCa sur la prise en charge des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2**

L'INCa a émis en 2009 des recommandations de prise en charge des femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 (20).

Il recommande :

- une surveillance clinique biannuelle à partir de l'âge de 20 ans ;
- un suivi radiologique mammaire à partir de l'âge de 30 ans, consistant en la réalisation d'une mammographie, d'une échographie en cas de seins denses, et d'un examen par IRM, le tout sur une période n'excédant pas 2 mois. Idéalement, l'examen IRM doit être réalisé en premier pour permettre d'orienter le bilan standard en cas d'anomalie détectée. Cette surveillance radiologique doit être réalisée à un rythme annuel.

Il n'y a pas de limitation dans le temps de ce suivi clinique. Il en est de même pour le dépistage par imagerie, à l'exception des femmes ayant eu une mastectomie bilatérale, prophylactique ou non.

Il est recommandé que la prise en charge soit organisée, coordonnée et conduite par un médecin référent travaillant dans une équipe multidisciplinaire prenant en charge les formes héréditaires de cancer. Les examens d'imagerie doivent être réalisés dans le même centre, et ce, année après année, pour une comparaison optimale entre les vagues d'examens.

L'alternative à la surveillance mammaire est la mastectomie prophylactique. Son bénéfice est maximal si elle est réalisée avant 40 ans.

Pour rappel, une échographie pelvienne doit également être réalisée annuellement à partir de l'âge de 35 ans pour prendre en charge le risque de cancer ovarien.

### **1.8.4 Recommandation de l'INCa sur l'orientation des femmes à risque élevé et très élevé**

En 2010, l'INCa a indiqué la conduite à tenir pour le dépistage du cancer du sein en fonction du niveau de risque des patientes (21). Il distingue deux niveaux de risque :

- le risque élevé :
  - antécédent personnel de cancer du sein,
  - image anormale lors de la dernière mammographie,
  - existence d'une néoplasie lobulaire in situ,
  - existence d'une hyperplasie épithéliale atypique ;
- le risque très élevé :
  - suspicion d'une forme héréditaire de cancer du sein (notamment en cas de mutations BRCA1/2).

Les femmes à risque élevé doivent bénéficier d'une surveillance personnalisée.

Les femmes à risque très élevé doivent être adressées à une consultation d'oncogénétique selon les critères d'adressage détaillés précédemment (Tableau 3).

## **1.9 Recommandations internationales**

Plusieurs organismes ont élaboré des recommandations de dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque. La recherche documentaire a fourni 18 recommandations présentées dans l'Annexe 4 (page 85).

Les recommandations sont le plus souvent incluses dans un document de recommandation plus global portant soit sur le dépistage du cancer du sein (y compris la population féminine en général)

soit sur la prise en charge du cancer du sein chez ces femmes à risque (y compris le diagnostic, le traitement et la prévention). La méthode d'élaboration des recommandations est inconstamment précisée. Quand elle est disponible, elle s'appuie le plus souvent sur une revue systématique de la littérature associée à l'avis d'un groupe d'experts.

Les recommandations traitent principalement du risque génétique (mutations des gènes BRCA1/2). Les autres facteurs abordés sont : les autres mutations génétiques, les antécédents d'irradiation thoracique, les antécédents personnels de cancer du sein, les lésions bénignes à risque et la densité mammaire.

Le haut risque est régulièrement décrit à partir d'outils de calcul du risque (modèle de Gail et autres) et défini pour un risque au cours de la vie supérieur à 15 à 25 % (risque absolu ou risque cumulé en fonction des recommandations, souvent non précisé). En dessous de ce seuil, certaines recommandations précisent explicitement qu'aucun dépistage spécifique n'est justifié. Le choix du seuil n'est jamais argumenté et les outils de calcul du risque sont au mieux cités, mais leur utilisation en pratique courante est rarement critiquée.

Pour les femmes avec un niveau à risque élevé tel que décrit dans les recommandations, l'examen clinique mammaire et la mammographie annuels dès 30 ans sont le plus souvent recommandés. L'IRM mammaire n'est pas systématiquement associée, même dans les recommandations les plus récentes.

Les recommandations chez les femmes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1/2 abordent également les indications de la consultation d'oncogénétique.

Enfin, plusieurs recommandations évaluent spécifiquement la pertinence de l'IRM mammaire en fonction des facteurs de risque.

## 2. État des lieux du dépistage du cancer du sein en France

### 2.1 Objectifs du dépistage du cancer du sein

L'objectif du dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque est le même que chez les femmes en population générale. Il s'agit de réduire la mortalité par cancer du sein et d'améliorer la qualité de la survie en identifiant précocement des cancers à un stade de meilleur pronostic que s'ils avaient été dépistés / diagnostiqués plus tardivement (plus petite taille, cancer non invasif, absence d'envahissement ganglionnaire).

### 2.2 Programme national de dépistage organisé

Le programme national de dépistage organisé du cancer du sein en France a été mis en place en 1994 par la Direction générale de la Santé (DGS) et généralisé à tout le territoire au début de l'année 2004. Il a pour cible les femmes âgées de 50 à 74 ans, qui bénéficient d'un examen clinique des seins et d'une mammographie de dépistage tous les 2 ans ainsi que d'une double lecture systématique en cas de cliché normal ou bénin.

Son cahier des charges, dans l'arrêté du 29 septembre 2006 relatif aux programmes de dépistage des cancers (22), exclut très clairement certaines populations de femmes, en particulier celles présentant des « facteurs de risque importants »<sup>1</sup> :

- les femmes porteuses d'une mutation constitutionnelle délétère prédisposant au cancer du sein ou à forte probabilité d'en être porteuses ;
- les femmes pour lesquelles une intervention chirurgicale avec biopsie a mis en évidence un facteur de risque histologique (néoplasie lobulaire in situ et hyperplasie canalaire atypique) ;
- les femmes ayant un antécédent personnel de cancer du sein.

Il est indiqué que ces femmes doivent bénéficier d'une surveillance personnalisée auprès d'équipes spécialisées dans un contexte pluridisciplinaire mettant en œuvre des protocoles de suivi évalués. Des recommandations concernant la prise en charge des femmes porteuses d'une mutation BRCA 1 ou BRCA 2 et l'indication de la consultation génétique en cas de suspicion de mutation dans un contexte personnel et familial évocateur sont présentées dans la partie Recommandations françaises et internationales sur le dépistage des femmes à haut risque.

Dans le cas où des femmes appartenant à ces groupes à risque répondraient à l'invitation et qu'il apparaisse qu'elles n'ont aucun suivi, il est indiqué dans le cahier des charges que le dépistage peut être l'occasion pour le radiologue de leur conseiller un suivi adapté, et d'en avvertir leur médecin traitant. Elles pourront exceptionnellement être incluses dans le programme national si elles ne bénéficient d'aucun suivi, ni d'aucune surveillance spécifique.

### 2.3 Plan cancer 2009-2013

Le plan cancer 2009-2013 (23) a émis le souhait que, à côté des programmes organisés visant des personnes à risque moyen, des actions et recommandations soient développées pour prendre en compte des « risques aggravés ou des susceptibilités particulières »<sup>1</sup>, lorsque les moyens de dépistage et les bénéfices attendus le permettent.

---

<sup>1</sup> Différentes terminologies sont employées en France pour identifier les femmes à haut risque (terme retenu pour la présente évaluation). Le programme national de dépistage parle des femmes « présentant des facteurs de risque importants ». Le plan cancer évoque des « risques aggravés » ou « des susceptibilités particulières ». Dans sa recommandation sur la conduite à tenir en fonction du niveau de risque, l'INCa distingue « les femmes à risque élevé » et les « femmes à risque très élevé » (cf. Partie Recommandations françaises et internationales sur le dépistage des femmes à haut risque).

- L'action 14.3 (« Favoriser l'accès aux examens adaptés aux niveaux de risque »), pilotée par l'INCa en partenariat avec les acteurs concernés, prévoit d'élaborer et de diffuser des recommandations visant à améliorer les conditions de dépistage des personnes à risque élevé et très élevé et à favoriser l'accès aux stratégies de dépistage adaptées et l'adhésion de la population concernée. Elle prévoit également d'informer sur les niveaux de risque et de former les professionnels de santé à mieux orienter les personnes à risque élevé et très élevé en précisant notamment les modalités d'accès aux consultations d'oncogénétique.
- L'action 16.1 (« Augmenter l'implication des médecins traitants dans les dispositifs de programmes nationaux de dépistage organisé des cancers »), également pilotée par l'INCa en partenariat avec les acteurs concernés, prévoit de mettre à disposition des médecins traitants des outils de formation, d'information et d'inclusion dans les programmes de dépistage. Ces outils doivent permettre aux médecins généralistes de proposer une stratégie de détection précoce et de dépistage adaptée à chaque niveau de risque et les aider à l'inclusion dans les programmes de dépistage des personnes ciblées.
- La mesure 23 vise à développer des prises en charge spécifiques pour les personnes porteuses de prédisposition génétique.

## **2.4 État des lieux du dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque en France**

Actuellement, aucun programme de dépistage n'est organisé pour les femmes à haut risque de cancer du sein en France. En effet, les femmes présentant un risque important sont exclues du programme national de dépistage organisé du cancer du sein (cf. paragraphe Programme national du dépistage organisé).

En l'absence de dépistage organisé, le dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque est strictement individuel.

Malgré un code CCAM spécifique (QEQK004 avec un autre motif que la prévention), il n'est pas possible à l'heure actuelle de quantifier le nombre de femmes ayant accès au dépistage individuel en raison d'un facteur de risque, ce code étant largement sous-utilisé par les radiologues.

Par ailleurs, pour un certain nombre de facteurs de risque (lésions histologiques bénignes à risque, antécédent personnel de cancer du sein), les mammographies peuvent également être codées QEQK001 ou QEQK005 (mammographie de diagnostic ou de suivi, uni- ou bilatérale). Ces deux codes servant aussi pour le diagnostic, il n'est pas possible d'isoler les actes réalisés dans le cadre du dépistage des facteurs de risque cités.

### **2.4.1 Motivation de la réalisation d'une mammographie chez les femmes dépistées (Source : Baromètre santé 2005 INPES ; Exploitation : HAS)**

La fréquence de réalisation d'une mammographie de dépistage pour facteur de risque ne pouvant être décrite dans les bases de l'Assurance Maladie, l'enquête du baromètre santé a permis d'approcher très grossièrement cette donnée.

Le baromètre santé est une enquête déclarative réalisée tous les 5 ans par l'INPES sur les attitudes et comportements de santé des Français incluant les pratiques de dépistage du cancer. La dernière pour laquelle les résultats sont disponibles date de 2005 (24).

Une analyse post-hoc sur 17 319 femmes, dont 9 036 ayant déjà eu une mammographie (52,2 %), a permis d'étudier la fréquence de la mammographie par tranche d'âge et les raisons de réalisation des mammographies. Parmi les femmes de 12 à 25 ans, 7,7 % avaient eu une mammographie. Cette proportion était de 22 % entre 26 et 34 ans, 64 % entre 35 et 49 ans, 95 % entre 50 et 64 ans et 91 % entre 65 et 75 ans.

Pour la majorité (61,7 %), il s'agit d'un suivi régulier, et pour 12,2 %, une autre raison avancée est la présence d'un antécédent familial de cancer du sein. Les autres motifs (inquiétude vis-à-vis de

symptômes, amie ayant eu un cancer, sensibilisation par une campagne de dépistage, conseil de l'entourage, autre) ne sont pas d'intérêt ici.

Les motivations de la réalisation de la mammographie par tranche d'âge font apparaître que 18,1 % des femmes entre 26 et 34 ans ayant déjà eu une mammographie l'ont faite en raison d'un antécédent familial de cancer du sein (14,1 % des femmes de 12-25 ans et 14,7 % des femmes de 35-49 ans). De plus, 21,9 % et 24,3 % des femmes de 12-25 ans et 26-34 ans respectivement, ayant eu une mammographie, l'ont faite dans le cadre d'un suivi régulier, et, en raison de leur âge, on peut penser (sans pouvoir l'affirmer) qu'il s'agit principalement d'un suivi en raison d'un facteur de risque (Tableau 4).

**Tableau 4. Motivation de la réalisation d'une mammographie par tranche d'âge (%)\***

	12-25 ans	26-34 ans	35-49 ans	50-64 ans	65-75 ans	Total
Famille a eu un cancer	14,1	18,1	14,7	9,1	7,6	12,2
Amie a eu un cancer	1,6	0,9	1,3	0,9	0,7	1,0
Inquiétée par des symptômes	48,8	46,9	18,5	8,5	10,2	17,3
Suivi régulier	21,9	24,3	57,9	75,6	71,0	61,7
Sensibilisée par une campagne	3,0	1,6	1,8	1,5	2,3	1,8
Conseillée par l'entourage	3,0	1,4	0,7	0,1	0,8	0,6
Autre	5,6	4,9	4,0	2,9	4,9	3,9
<b>NSP</b>	<b>2,0</b>	<b>1,9</b>	<b>1,2</b>	<b>1,4</b>	<b>2,5</b>	<b>1,5</b>

## 3. Cadre général de l'évaluation

### 3.1 Saisine

La saisine provient de l'Institut national du cancer (INCa) et s'inscrit dans le cadre du plan cancer 2009-2013 (23), axe prévention et dépistage.

L'INCa souhaite que la HAS établisse des recommandations sur le dépistage du cancer du sein chez les « femmes présentant des risques aggravés », qui auront pour but d'aider les professionnels de santé dans leur pratique clinique à cibler les patientes nécessitant un dépistage spécifique et à définir les modalités de ce dépistage, selon le(s) facteur(s) de risque qu'elles présentent. L'INCa est tout particulièrement intéressé par les populations se situant entre le risque de la population générale (risque lié au seul facteur âge) et le risque très élevé (femmes porteuses d'une mutation génétique, pour lesquelles la prise en charge est déjà codifiée), soit :

- les femmes ayant des antécédents familiaux mais ne rentrant pas dans les indications de la consultation d'oncogénétique (rappelées plus loin dans les recommandations de l'INCa) ;
- les femmes présentant des lésions histologiques à risque.

Par ailleurs, l'INCa souhaite que soit également abordée la question du cumul des facteurs de risque et du risque global des femmes.

### 3.2 Analyse de la demande

Cette demande de l'INCa s'inscrit dans le cadre du plan cancer 2009-2013 (23), axe prévention et dépistage.

Actuellement, les femmes présentant des facteurs de risque importants sont exclues du programme national de dépistage organisé du cancer du sein. Le programme prévoit cependant que ces femmes doivent bénéficier d'un suivi personnalisé dans un contexte pluridisciplinaire mettant en œuvre des protocoles de suivi évalués (22).

### 3.3 Analyse préliminaire des facteurs de risque identifiés

Les facteurs de risque de cancer du sein sont hétérogènes et leur prévalence dans la population, lorsqu'elle est connue, est variable, de la situation rare à des facteurs de risque qui concernent plusieurs millions de femmes en France.

On peut constater qu'un certain nombre de facteurs de risque concernent des femmes jeunes, plus jeunes que celles ciblées par le programme de dépistage organisé du cancer du sein.

On constate également que le niveau de risque (en termes de risque relatif par rapport à la population féminine non exposée) est variable d'un facteur à l'autre, de l'augmentation minimale du risque (3 % par année de retard de la ménopause, 7 % par verre standard d'alcool additionnel par jour) à des augmentations très élevées (RR = 33 pour les femmes âgées de 30 à 39 ans porteuses d'une mutation BRCA1).

De plus, les facteurs de risque les plus fréquents ne sont pas ceux pour lesquels le niveau de risque est le plus élevé.

Il est donc nécessaire de s'intéresser séparément à chaque facteur de risque ainsi que d'envisager les multiples combinaisons de facteurs de risque car une femme à risque a priori minime peut voir son risque modifié par d'autres facteurs qui augmentent (ou diminuent) son risque global.

Compte tenu de la diversité des facteurs de risque, il n'y a pas lieu d'envisager a priori des stratégies de dépistage identiques. Les recommandations françaises et internationales préconisent des combinaisons variées de l'examen clinique, de la mammographie, de l'échographie et de l'IRM mammaire. D'une recommandation à l'autre, l'âge de début du dépistage et la fréquence d'utilisation des examens d'imagerie varient également (cf. partie Recommandations françaises et internationales).

Enfin, il est important de souligner que les facteurs dont le niveau de risque est le plus élevé nécessitent eux-mêmes une investigation technique parfois invasive pour être mis en évidence (biopsie), souvent même plus technique et invasive que les examens ultérieurs nécessaires pour le dépistage de la maladie. Dans une perspective d'organisation du dépistage, le repérage de ces facteurs de risque dans la population générale sera donc particulièrement complexe.

### **3.4 Libellé retenu pour l'évaluation**

Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage.

Différentes terminologies sont employées en France pour identifier les femmes à haut risque et les distinguer des femmes à risque normal ou risque moyen, ciblées par le dépistage organisé du cancer du sein. Le plan cancer évoque des « risques aggravés » ou « des susceptibilités particulières ». Le programme national de dépistage parle des femmes « présentant des facteurs de risque importants ». Dans sa recommandation sur la conduite à tenir en fonction du niveau de risque, l'INCa distingue « les femmes à risque élevé » et les « femmes à risque très élevé ».

La nécessité de qualifier le niveau de risque dans le titre du rapport s'impose pour distinguer les femmes présentant des facteurs de risque (autre que le seul facteur âge) des femmes entre 50 et 74 ans dont le risque de cancer du sein a justifié la mise en place d'un dépistage organisé.

### **3.5 Objectif de l'évaluation**

L'objectif général est d'établir des recommandations de dépistage du cancer du sein, déclinées en fonction des différents facteurs de risque et combinaisons de facteurs de risque de la femme si la pertinence d'un tel dépistage est démontrée.

L'évaluation de la pertinence du dépistage (par facteur de risque) est fondée sur les critères du guide méthodologique de l'ANAES, publié en 2004, pour l'évaluation a priori d'un programme de dépistage (1) (cf. partie Critères d'évaluation).

### **3.6 Questions d'évaluation**

Pour répondre à l'objectif de l'évaluation, la bonne connaissance des facteurs de risque est un pré-requis de l'analyse.

#### **3.6.1 Identification et caractérisation des facteurs de risque du cancer du sein**

Quels sont les facteurs de risque identifiés du cancer du sein ?

Quel est le niveau de risque associé à chacun (et avec quel niveau de preuve) ?

Présentent-ils des spécificités épidémiologiques (âge de survenue du cancer du sein, spécificités histologiques et histoire naturelle de la maladie) ?

Peut-on calculer un risque global, fiable et utilisable en routine, pour les femmes présentant plusieurs facteurs de risque ?

### **3.6.2 Évaluation de la pertinence du dépistage et ses modalités en fonction des facteurs de risque**

Y a-t-il des facteurs de risque (ou des combinaisons de facteurs de risque) qui justifient un dépistage spécifique du cancer du sein par rapport au dépistage actuel ? Si oui, lesquels ?

Selon quelles modalités de dépistage (en incluant les examens de dépistage, l'âge de début du dépistage, sa fréquence, ses conditions de mise en œuvre, etc.) ? Ces modalités pourraient-elles s'intégrer dans le programme de dépistage organisé, sous forme de protocoles spécifiques selon les cas ?

Y a-t-il des facteurs de risque qui ne justifient pas de dépistage spécifique et qui s'inscrivent donc dans le cadre actuel du programme de dépistage organisé dès lors que la femme aura atteint l'âge de 50 ans, avec le protocole actuel (mammographie tous les 2 ans) ? Si oui, lesquels ?

## **3.7 Critères d'évaluation**

La pertinence du dépistage repose donc, pour chaque facteur de risque et combinaison de facteurs de risque, sur l'analyse des critères suivants, issus du Guide méthodologique de l'ANAES, publié en 2004, pour l'évaluation a priori d'un programme de dépistage (1). La pertinence du dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque s'évalue nécessairement au regard de l'organisation actuelle du dépistage en France déjà décrite.

Les critères d'évaluation sont les suivants :

- le risque élevé de cancer du sein par rapport aux femmes ne présentant pas le facteur de risque ;
- l'âge précoce de survenue du cancer (avant 50 ans) ;
- la progression plus rapide de la maladie et/ou le plus mauvais pronostic (par rapport à la maladie en l'absence du facteur de risque) ;
- l'absence d'intervention de prévention efficace visant à supprimer l'exposition au facteur de risque ou le caractère non modifiable de l'exposition ;
- l'existence d'une intervention de dépistage (test de dépistage) qui a fait la preuve de son efficacité (réduction de la mortalité) et de sa sécurité (limitation des effets secondaires : cancers du sein induits par l'irradiation, sur-diagnostic, conséquences des résultats faux positifs et faux négatifs) et qui est acceptable pour la femme dépistée ;
- l'efficacité des interventions de dépistage efficaces et sûres préalablement identifiées, en fonction des modalités de mise en œuvre envisageables en France.

La non vérification des quatre premiers critères permettra de classer le facteur de risque dans la catégorie des facteurs ne justifiant pas d'un dépistage spécifique et s'inscrivant donc dans le cadre actuel du programme de dépistage organisé (volet 1 de l'évaluation, cf. partie Planification du travail).

Pour les autres facteurs de risque, l'analyse des critères suivants permettra d'approfondir la question de la pertinence du dépistage, pour tenter de préciser ses modalités et d'envisager leur intégration dans le programme de dépistage organisé, sous forme de protocoles spécifiques selon les cas (volet 2).

## 4. Méthode de travail

### 4.1 Champ de l'évaluation

L'évaluation est limitée aux femmes présentant un facteur de risque de cancer du sein (autre que le seul facteur âge) ou une combinaison de facteurs de risque.

Le facteur de risque « âge » est déjà pris en compte par le programme national de dépistage organisé du cancer du sein. Il ne s'agit pas ici de réévaluer la pertinence du dépistage organisé (balance bénéfices-risque) ou d'envisager son extension à d'autres tranches d'âge. Il ne s'agit pas non plus d'évaluer la participation au dépistage chez les femmes de 50 à 74 ans, qui a fait l'objet d'un rapport et de recommandations récemment publiés par la HAS en février 2012.

Les mutations des gènes BRCA1/2 ont été exclues du champ de l'évaluation du fait de l'existence de recommandations de dépistage récentes publiées par l'INCa (2009). Les autres mutations et syndromes génétiques identifiés n'ont pas été traités non plus dans la logique de leur prise en charge en consultations d'oncogénétique et réunions de concertation pluridisciplinaire.

Enfin, le cancer du sein chez l'homme a également été exclu du champ de l'évaluation.

### 4.2 Planification du travail

Pour répondre aux questions d'évaluation, le travail a été décomposé en 2 parties.

L'identification et caractérisation des facteurs de risque a été réalisée par une première revue systématique de la littérature épidémiologique. Chaque facteur de risque a été décrit et le niveau de preuve de la littérature a été précisé.

Cette revue systématique a permis de renseigner, en partie, les quatre premiers critères d'évaluation (niveau de risque, âge de survenue de la maladie, facteurs pronostiques histologiques, interventions possibles de prévention primaire).

Seuls les résultats de cette première partie sont présentés ici.

Un chef de projet du Service évaluation économique et santé publique a coordonné ce travail. L'analyse de la littérature épidémiologique a été externalisée auprès de deux chargés de projet.

Lors de sa séance du 27 avril 2011, le Collège de la HAS a approuvé la note de cadrage présentée (hors critères d'évaluation) et a demandé à être informé en janvier 2012 de l'avancée de la première partie du dossier (25).

Dans un second temps, l'évaluation des derniers critères de la pertinence du dépistage pour certains facteurs de risque sera réalisée à partir de deux revues systématiques de la littérature, l'une portant sur l'efficacité et la sécurité du dépistage, l'autre sur son efficience en prenant en compte l'ensemble des stratégies concurrentes. Les études comparatives dans les différentes populations à risque seront sélectionnées en privilégiant les méta-analyses d'essais contrôlés randomisés de bonne qualité et en second lieu les études contrôlées randomisées. Les critères de jugement privilégiés seront :

- le nombre de décès par cancer du sein évités, le nombre de décès évités en mortalité globale ;
- les effets secondaires du dépistage, à savoir : l'estimation du sur-diagnostic et le nombre de cancers du sein radio-induits ;
- le rapport coût-efficacité par année de vie sauvée et par année de vie gagnée ajustée sur la qualité de vie.

En l'absence de données suffisantes pour conclure, une modélisation sera envisagée pour tester l'efficacité et l'efficience du dépistage dans certaines populations à risque. Ce travail sera également externalisé

## 4.3 Analyse de la littérature

### 4.3.1 Sources d'information

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : la base de données Medline ;
- pour la littérature francophone : la Banque de Données en Santé Publique ;
- la Cochrane Library ;
- les sites Internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- les sources spécialisées en épidémiologie, économie, éthique, réglementation, etc. (selon les thèmes).

La liste des sources Internet interrogées est détaillée en annexe 3.

Une étape commune à toutes les évaluations consiste à rechercher systématiquement les recommandations, articles de décision médicale, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Pour ce faire, tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) sont explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés.

Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture ont transmis des articles de leur propre fonds bibliographique.

### 4.3.2 Recherche documentaire

Plusieurs recherches dans la base de données Medline ont été conduites par combinaison de différents mots clés et ont rapporté un nombre très important de références, contenant de nombreuses références hors sujet (3 111 et 3 266 références sur une période réduite arbitrairement à 2005-2011 pour différentes stratégies de recherche).

Par ailleurs, au cours de la phase de cadrage et de ces recherches initiales, plusieurs documents pivots ont été identifiés :

- rapport du New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA) (Risk factors for breast cancer in women A systematic review of the literature, 2007, période de recherche documentaire : 1996 - 2006) (15).

Cette revue systématique, conduite à la demande du National Screening Unit (NSU) du ministère de la Santé néo-zélandais a estimé l'augmentation du risque de cancer du sein chez des femmes exposées à différents facteurs (liste pré-définie de facteurs de risque). Les sources de données comprenaient : Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Current Contents, and PubMed, the Cochrane Database of Systematic Reviews, the Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), HTA databases. La recherche était limitée aux références de langue anglaise publiées entre 1996 et fin janvier 2006. Les études sélectionnées incluaient au moins 20 femmes évaluées pour un cancer du sein et estimaient soit le rapport de risque, le risque relatif ou le rapport des côtes associés à l'un des facteurs de risque d'intérêt de la revue. Parmi les 2 861 références retrouvées dans la littérature, 139 études ont été jugées éligibles. Les niveaux de preuve étaient évalués selon les critères du NHMRC (National Health and Medical Research Council, Australie) et des tableaux d'évidence résumaient de façon sys-

tématique chaque étude avec les résultats clés et les limites. L'exhaustivité de la recherche, la qualité de la méthodologie et la présentation systématique des études et de leurs résultats ont conduit à choisir ce rapport comme élément pivot de la présente évaluation ;

- rapport de l'International Agency for Research on Cancer (IARC) (Attributable causes of cancer in France in the Year 2000, 2007) (26).

Ce rapport avait pour objectif de décrire le nombre de cas de cancers et décès par cancers attribués à des facteurs de risque dont la cancérogénicité ou l'association avec la carcinogénèse étaient démontrées (liste de facteurs pré-définie). Ce rapport présente une bibliographie pour chaque facteur étudié. Il a été complété par une monographie de l'IARC relative au traitement hormonal substitutif et à la contraception orale (Combined Estrogen-Progestogen Contraceptives and Combined Estrogen - Progestogen Menopausal Therapy, 2007) (27) ;

- rapport du National Breast and Ovarian Cancer Centre (NBOCC, Australie) (Breast cancer risk factors a review of the evidence, 2009, période de recherche documentaire : 2005-2008. Il s'agit d'une actualisation d'un précédent travail publié en 2005) (14).

L'objectif de ce travail était de présenter une revue des études épidémiologiques sur les facteurs de risque de cancer du sein. Les études randomisées, les analyses poolées de cohortes prospectives et les cohortes prospectives de grande taille étaient considérées comme de meilleur niveau de preuve, les études de petite taille ou de méthodologie inadéquate étaient exclues. Ce rapport ne présentant pas précisément sa méthode, il a été utilisé pour élargir la liste des facteurs de risque et des documents référencés dans le rapport néo-zélandais ;

- monographie sur l'épidémiologie du cancer du sein réalisée en 2007 par C. Hill (Service de Biostatistiques et Epidémiologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif) et F. Doyon (Inserm U605, Institut Gustave Roussy, Villejuif et Université Paris XI) (utilisé en document de travail) (28).

L'abondance de la bibliographie sur le cancer du sein a prouvé les limites des logiciels de recherche bibliographique avec une spécificité des requêtes plutôt faible (de l'ordre de 25 %).

Ainsi, nous avons décidé de nous appuyer sur le rapport néo-zélandais et de limiter la recherche documentaire dans la base de données Medline à la période 2006-2011 sans inclure de liste de facteurs de risque a priori dans la stratégie de recherche. La recherche a été limitée aux publications en langue française et anglaise : 1 906 références ont été identifiées par cette recherche.

La veille documentaire a été réalisée jusqu'en janvier 2012. Elle a permis d'identifier 83 nouvelles références.

Au cours de cette veille documentaire, un ultime rapport d'évaluation a été identifié en janvier 2012, publié par le KCE (Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé) traitant exactement le même sujet, à savoir, l'identification des femmes exposées à un risque accru et les techniques d'imagerie à utiliser (29). Le résumé et les recommandations sont présentés dans la dernière partie de cette évaluation (cf. partie Résumé du rapport du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE) intitulé Dépistage du cancer du sein : comment identifier les femmes exposées à un risque accru – quelles techniques d'imagerie utiliser ?).

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques interrogées est détaillée en annexe 3.

Le rapport néo-zélandais, les rapports de l'IARC et le rapport australien ont été lus dans leur intégralité et leur bibliographie a été indexée. Cette lecture a permis d'identifier les facteurs de risque pour lesquels les conclusions n'étaient pas stabilisées ou nécessitaient une mise à jour, par exemple l'étude des facteurs tel le rapport taille-hanche pour lesquels la littérature est plus récente et les facteurs environnementaux comme le travail de nuit.

Pour ces facteurs, une recherche ciblée a été effectuée dans le listing de la dernière recherche documentaire (période 2006-2011) et complétée par :

- une recherche des articles les plus récents ayant cité les articles indexés dans les ouvrages de référence (outil cross-ref dans Medline) ;
- la consultation systématique des références ayant trait aux facteurs de risque d'intérêt issues des cohortes suivantes : Women Health Initiative (WHI), Million Women Study (MWS), Nurse Health Study (NHS), Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale (E3N), European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) ;
- une veille documentaire sur le site de l'Institut National du cancer (INCa), rubrique nota bene, sur les années 2010-2011 ;
- une veille bibliographique hebdomadaire sur le site Internet de la Division Cancer Epidemiology and Genetic du National Cancer Institute ;
- une vérification de la sensibilité de la recherche bibliographie en consultant les communications les plus récentes (2010-2011) des experts de chaque risque : alcool (C. Hill), THS (A. Fournier) et obésité (G. Fagherazzi), etc.

Par cette recherche, 105 références ont été ajoutées.

La recherche documentaire sur les modèles de risque a été réalisée à partir d'une requête spécifique dans la base de données Medline (annexe 3) sur la période 2006-2011 qui a identifié 377 références. Cette requête a été combinée avec une recherche systématique dans la bibliographie référencée pour le modèle de Gail, mise à jour en 2011, sur le site du National Cancer Institute. Le modèle de Gail est le premier modèle de risque développé dans le cancer du sein en 1989. La base documentaire Medline a été interrogée afin de sélectionner tous les résumés citant ou étant cités par les articles de cette bibliographie de référence.

Les articles comparant les différents modèles de risque ont été particulièrement étudiés, en particulier les articles de synthèse français suivants : Cohen-Haguenaer, Les scores de risque du cancer du sein, 2009 (30) et De Pauw, Estimation du risque individuel de cancer du sein : intérêt et limites des modèles de calcul de risque (31).

Ce travail a permis de sélectionner 27 références.

### **4.3.3 Sélection de la littérature**

La mise à jour nécessaire pour certains facteurs de risque s'est fondée sur les critères suivants.

#### **► Critères d'inclusion**

- article traitant du facteur de risque d'intérêt.

#### **► Critères d'exclusion**

- article étudiant le cancer du sein chez l'homme ;
- revues combinant les données sur l'homme et sur l'animal ;
- articles relatifs à des modèles précliniques ;
- revues sur les mécanismes d'action des facteurs de risque ;
- articles n'étudiant que les relations doses-effets ;
- résumés ne présentant pas de résultats individualisés pour le cancer du sein ;

- articles sur des populations trop spécifiques (ex : Sud Pacifique, Japon) ;
- articles avec une exposition évaluée comme facteur de risque de différentes maladies dont cancer du sein (sauf si toutes les autres maladies sont des cancers) ;
- articles axés sur la méthodologie statistique sans évaluation du facteur de risque ;
- articles d'opinion.

Les références ont été sélectionnées sur la base de leurs titre et résumé.

#### ► Types d'étude privilégiés

Les méta-analyses d'études de cohortes de bonne qualité et revues systématiques de la littérature ont été privilégiées puis, en l'absence de ces types d'études, les études de cohortes et études cas-témoin ont été sélectionnées en second lieu.

#### 4.3.4 Analyse critique de la littérature

Les articles issus de la recherche bibliographique ciblée et les articles issus des documents pivots nécessitant une relecture ont été analysés et le niveau de preuve des études a été considéré à partir des recommandations STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) en tenant compte des dimensions suivantes (les modalités sont présentées par ordre décroissant d'importance) (32) :

- population d'étude :
  - cohorte ou base de référence : EPIC, E3N, WHS, NHS, etc.,
  - autre population bien définie (source),
  - mal définie, non renseignée ;
- taille de la population et durée de suivi suffisantes pour répondre à l'objectif (puissance nécessaire) :
  - nombre de patients et durée de suivi adéquats,
  - nombre de patients ou durée de suivi insuffisants ou non renseignés,
  - nombre de patients et durée de suivi insuffisants ou non renseignés ;
- type de cancer détaillé
  - oui,
  - non ;
- population ciblée :
  - toute la population,
  - population bien définie,
  - population mal définie ;
- qualité du recueil des facteurs de risque :
  - données individuelles,
  - données agrégées dont « écologiques »,
  - pas de précision ;
- prise en compte des facteurs de confusion :
  - oui, bien décrit (variables intégrées dans l'analyse multivariée) et méthodologiquement adapté,
  - oui, bien décrit et méthodologiquement inadapté,
  - oui, mal décrit,
  - non ;
- niveau de preuve/design de l'étude :
  - revue de la littérature ou cohorte prospective (dont cas-témoin emboîtés et données recueillies prospectivement dans les dossiers médicaux),

- ▶ cas-témoin, cohorte rétrospective,
- ▶ autres études ;
- période d'étude :
  - ▶ récente ( $\geq 1995$ ),
  - ▶ ancienne ( $< 1995$ ) ou non renseignée ;
- qualité et adéquation du journal :
  - ▶ revue généraliste ou de cancérologie de facteur d'impact supérieur à 10 pour les revues en cancérologie et pour les généralistes, revue d'épidémiologie de facteur d'impact supérieur à 5,
  - ▶ revue indexée dans Medline avec un facteur d'impact supérieur à 1,
  - ▶ revue inconnue ;
- précision sur la méthode :
  - ▶ critère de diagnostic, perte de vue, variables d'appariement si applicable, données manquantes,
  - ▶ pas de précision.

Cette analyse critique de la méthode des études a permis de juger de leur qualité et de la pertinence de leurs conclusions ainsi que de hiérarchiser leur niveau de preuve dans notre synthèse.

#### 4.3.5 Description des facteurs de risque

A l'issue de l'analyse des documents pivots et de la revue de la littérature complémentaires, les données suivantes ont été recherchées de façon systématique afin de décrire les facteurs de risque :

- risque relatif (RR) par rapport aux femmes qui ne présentent pas le facteur de risque (RR significatif si la valeur 1 n'est pas comprise dans l'intervalle de confiance, cf. annexe 1), décrit comme suit :
  - ▶ facteur délétère :
    - ▶  $RR > 4,0$  : augmentation majeure du risque,
    - ▶  $2,0 < RR \leq 4,0$  : augmentation modérée du risque,
    - ▶  $1,1 < RR \leq 2,0$  : augmentation modeste du risque,
    - ▶  $1,0 < RR \leq 1,1$  : augmentation très faible du risque ;
  - ▶ pas d'association entre le facteur et le risque de cancer du sein,
  - ▶ facteur protecteur :
    - ▶  $0,91 \leq RR < 1,0$  : diminution très faible du risque,
    - ▶  $0,5 \leq RR < 0,91$  : diminution modeste du risque,
    - ▶  $0,25 \leq RR < 0,5$  : diminution modérée du risque,
    - ▶  $RR < 0,25$  : diminution majeure du risque ;
- risque absolu de développer un cancer sur une période de temps donnée, à un âge donné, donnée disponible pour la France de préférence (cf. annexe 1) ;
- part attribuable du cancer associée au facteur de risque (cf. annexe 1).

Les spécificités épidémiologiques et les facteurs pronostiques du cancer pour chaque facteur de risque ont également été recherchés, à savoir :

- l'âge moyen de survenue du cancer du sein ;
- la taille de la population concernée ;
- les caractéristiques histologiques et facteurs pronostiques (vitesse de croissance de la tumeur, spécificité de forme ou présence/absence de microcalcifications, type histologique, grade, présence/absence de récepteurs hormonaux).

Les éléments suivants ont été ajoutés :

- caractère modifiable ou non de l'exposition au facteur de risque, accessibilité à des mesures de prévention ;

- mode de mesure du facteur de risque :
  - mesure directe, ex : indice de masse corporelle actuel de la patiente,
  - dossier médical, ex : poids de naissance, antécédents cliniques et thérapeutiques,
  - facteur difficilement mesurable ou non mesurable, ex : facteurs alimentaires.

Chaque modèle de risque a été décrit comme suit :

- description statistique du modèle (base méthodologique et paramétrage, type bayésien ou non) ;
- évaluation du modèle ;
- validité interne ;
- validité externe ;
- indice de concordance ;
- liste des facteurs de risque inclus dans le modèle ;
- déclinaison des outils proposés par le modèle et population relative à chaque outil.

## 4.4 Groupe de travail

### 4.4.1 Collèges professionnels, sociétés savantes et associations de patientes sollicités

Pour participer au groupe de travail, ont été sollicités les collèges professionnels et sociétés savantes suivants :

- Association des Épidémiologistes de Langue Française (Adelf) ;
- Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) ;
- Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) ;
- Conseil National de Cancérologie ;
- Conseil Professionnel de la Radiologie ;
- Fédération Nationale des Collèges de Gynécologie Médicale (FNCGM) ;
- Médecins coordonnateurs de structure de gestion et association des médecins coordonnateurs ;
- Regroupement des Sociétés Savantes de Médecine Générale (RSSMG) ;
- Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM) ;
- Société Française de Gynécologie ;
- Société Française de Pathologie (SFP) ;
- Société Française de Santé Publique (SFSP).

Les associations de patientes suivantes :

- Essentielles ;
- Etincelle ;
- Europa Donna Forum France ;
- Fédération Nationale des Comités Féminins pour le Dépistage du Cancer ;
- Ligue Nationale Contre le Cancer ;
- Vivre comme avant.

Un appel à candidature a été publié sur le site Internet de la HAS pour compléter le recrutement des experts.

Le groupe de travail s'est réuni une fois, le 26 octobre 2011.

## ► Gestion des conflits d'intérêts

Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles ont été analysées au regard de la grille d'analyse des intérêts déclarés figurant dans le Guide des déclarations d'intérêts et de prévention des conflits, en mai-juin 2011 (au démarrage de l'évaluation) et la composition du groupe de travail a été validée par le bureau de la CEESP le 2 septembre 2011.

L'ensemble des déclarations publiques d'intérêts des membres du groupe de travail est consultable sur le site Internet de la HAS.

### 4.4.2 Partenaires institutionnels

- INCa ;
- InVS ;
- INPES.

## 4.5 Audition

Une audition de deux experts a été organisée le 1<sup>er</sup> décembre 2011. Les questions suivantes ont été posées :

- Existence d'une classification reconnue du niveau de risque avec qualification des niveaux et/ou seuil admis ;
- Appel aux fonds bibliographiques sur les caractéristiques du cancer associé aux différents facteurs de risque ;
- Avis sur le classement des facteurs de risque discuté avec le groupe de travail ;
- Pour les facteurs de risque qui justifient un dépistage spécifique du cancer du sein, conduites à tenir pour le dépistage (par anticipation du volet 2).

## 4.6 Groupe de lecture

Dans le cadre de la constitution du groupe de lecture, les mêmes institutions sollicitées initialement pour le groupe de travail ont fait l'objet d'une relance pour compléter si besoin les effectifs.

Les médecins conseils nationaux des trois régimes de l'Assurance Maladie ont également été sollicités.

La période de relecture a eu lieu du 15 décembre 2011 au 13 janvier 2012.

## 5. Description des facteurs de risque du cancer du sein

### 5.1 Âge

L'âge, variable très facilement mesurable, est un facteur de risque de cancer du sein non modifiable. C'est un facteur de risque majeur, connu depuis longtemps : il n'est plus systématiquement traité (15), mais c'est un facteur de confusion qui doit toujours être pris en compte dans l'étude des autres facteurs. La monographie consacrée au cancer du sein (28) montre une augmentation majeure du risque relatif (RR>4) pour les femmes âgées de plus de 50 ans comparées à celles de moins de 50 ans. Le cancer du sein est une maladie du vieillissement : la revue australienne NBOCC précise que le risque de cancer d'une femme trentenaire est approximativement de 1 sur 250, alors que pour une femme septuagénaire, ce risque est de 1 sur 30 (14). La plupart des cancers sont diagnostiqués après la ménopause et 75 % des cancers du sein apparaissent après 50 ans (14).

### 5.2 Antécédents médicaux

#### 5.2.1 Antécédents personnels de cancer du sein

Les études de cohortes rétrospectives (33-36) et les études hospitalières (37, 38) citées par la revue systématique néo-zélandaise NZHTA (15) mettent en évidence des rapports d'incidences standardisés (SIR) de cancer du sein compris entre 2,8 et 7,4 comparé à la population générale. Ce sur-risque est retrouvé chez les femmes de moins de 50 ans dans toutes les analyses rétrospectives stratifiées sur l'âge (33-36), mais chez les plus de 50 ans, les résultats sont discordants et le sur-risque n'est pas toujours mis en évidence (33). Cependant, les facteurs de confusion ne sont pas bien pris en compte dans ces études et surtout, le biais de sélection associé à un meilleur suivi des femmes ayant présenté des antécédents de cancers, notamment des femmes jeunes, conduit à une probable surestimation de l'augmentation du risque.

D'autres études ont considéré le facteur de risque « antécédent de cancer du sein sur le sein controlatéral » (36, 38). Ces études ont montré, chez des femmes présentant un antécédent de cancer du sein avant 45 ans, des augmentations modérées du risque de cancer de sein controlatéral chez les femmes ayant un indice de masse corporelle >30kg/m<sup>2</sup> (RR=2,6 IC 95 % [1,1;5,9]) et chez les femmes ayant des antécédents de cancer familiaux (RR=4,5 IC 95 % [1,1-19,6]). Cependant, les mêmes biais entachent ces estimations.

Les études (39, 40) et revues (41) citées par le travail australien (14) confirment que le sur-risque de cancer du sein est plus important quand le premier cancer est survenu chez des femmes de moins de 40 ans (SIR compris entre 5 et 6), avec des antécédents familiaux (RR de l'ordre de 5 pour plusieurs parents atteints) et des indices de masse corporelle élevés (RR = 1,37 (IC 95 % [0,94 ; 2,00]) pour la catégorie 25–29 kg/m<sup>2</sup> et 1,77 (IC 95 % [1,00 ; 3,14]) pour la catégorie >= 30+ kg/m<sup>2</sup> comparées à la catégorie <25 kg/m<sup>2</sup>).

#### 5.2.2 Antécédents d'autres cancers

Le travail australien cite des rapports et des revues de la littérature (42-45) montrant une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes ayant présenté des cancers gynécologiques (utérus, ovaire) ou non (rein/urètre, thyroïde, mélanome, Hodgkin, cancer pédiatrique). L'hypothèse d'influences hormonales communes ou d'une susceptibilité génétique a été émise. Dans une étude chez des femmes ayant présenté un antécédent de cancer de la thyroïde (45), le sur-risque de cancer dans les 5-20 ans était modeste chez les femmes pré-ménopausées (RR = 1,42 IC 95 % [1,19-1,67]) et aucun sur-risque n'était mis en évidence chez les post-ménopausées (RR = 0,97, IC 95 % [0,80-1,17]). Le rôle des traitements du cancer par iode radioactive a été postulé.

Chez les femmes ayant un antécédent de maladie de Hodgkin (43), le risque relatif était de 2 (IC non disponible) chez les femmes de plus de 60 ans au moment du diagnostic, et supérieur à 4 (IC non disponible) chez celles de moins de 30 ans. Le risque relatif était plus élevé pour les anciennes thérapies des maladies de Hodgkin. Les femmes avec un antécédent de maladie de Hodgkin présentaient des cancers du sein à un âge plus jeune, le cancer était plus souvent bilatéral. Ce sur-risque peut s'expliquer par le traitement de la maladie de Hodgkin par irradiation thoracique (voir le paragraphe correspondant).

### **5.2.3 Ovariectomie**

La monographie consacrée au cancer du sein (28) décrit le rôle protecteur de l'ovariectomie effectuée avant l'âge de 35 ans sur la survenue de cancer du sein avec une diminution modérée du risque ( $0,25 \leq RR < 0,5$ ). Si aucun essai n'a évalué le rôle protecteur de l'ovariectomie sur la survenue de cancer du sein, plusieurs études ont montré une diminution du risque de cancer du sein chez les femmes ayant subi une ovariectomie prophylactique bilatérale avant l'âge de 45 ans (46-49).

### **5.2.4 Antécédents familiaux de cancer du sein**

Les antécédents familiaux de cancers du sein sont un facteur de risque important de survenue de cancer du sein, systématiquement intégré aux modèles de risque de cancer du sein (50). De plus, il s'agit d'un facteur de confusion pris en compte dans les études génétiques de type GWAS (Genome-Wide Association Studies). Les études (51, 52) citées par l'ouvrage de l'IARC sur les causes attribuables de cancer de sein (27) et celles (53-59) citées par le travail australien (14) montrent des augmentations du risque de l'ordre de 2 quand un parent du 1<sup>er</sup> degré a présenté un cancer du sein, et pouvant atteindre des risques relatifs supérieurs à 4 quand deux parents du 1<sup>er</sup> degré ont présenté un cancer du sein avant l'âge de 45 ans. Le sur-risque augmente donc avec le nombre d'antécédents familiaux et avec la précocité de l'âge des antécédents au diagnostic. Toutefois, la part attribuable à ce risque en population générale n'est que de 9,1% (IC 95 % [3,0-15,2]) (51). Une étude australienne (54) estime le risque absolu de survenue de cancer du sein dans les 10 ans à 2,5% à 40 ans et à 3,5% à 60 ans chez les femmes ayant un antécédent familial de 1<sup>er</sup> degré. Ce risque est estimé à 5,2% à 40 ans et à 5,6% à 60 ans chez les femmes ayant deux antécédents familiaux de 1<sup>er</sup> degré.

### **5.2.5 Irradiation thoracique médicale**

Ce paragraphe ne traite pas de l'irradiation induite par les mammographies. La monographie sur le cancer du sein (28) montre une augmentation modérée du risque de cancer du sein associé aux irradiations de la partie supérieure du thorax à haute dose autrefois liées aux radioscopies répétées pour le traitement de la tuberculose (pratique obsolète ayant disparu). Ce risque est d'autant plus important chez les femmes qui avaient été exposées avant l'âge de 20 ans, et augmente avec la dose (60). Cependant, la relation dose-effet reste mal connue, notamment l'effet des très faibles doses. La dose est liée aux circonstances motivant l'irradiation (exploration, traitement de pathologies bénignes, radiothérapie tumorale).

Le rapport de l'IARC souligne le manque de données pour calculer le risque attribuable de cancer associé à l'irradiation, mais précise que les doses reçues pour les examens d'imagerie en France sont parmi les plus élevées des pays industrialisés (26).

L'expertise de l'Inserm (9) détaille les modifications du risque associées à des antécédents d'irradiation pour pathologie bénigne (hémangiome, teigne du cuir chevelu, hypertrophie du thy-mus, pathologies pelviennes). L'augmentation du risque dépend de la proximité entre l'organe traité et les seins et donc de la dose effective de rayonnement reçue par les seins. Les seules augmentations modérées de risque ont été observées chez des femmes ayant été traitées pendant l'enfance et la surincidence se produisait 30 ans après le traitement. Dans cette même expertise, il n'y a pas d'éléments concordants montrant une augmentation du risque associé à des antécédents d'examen radiologiques répétés durant l'enfance (pour scoliose et tuberculose).

La radiothérapie pour maladie de Hodgkin est la principale circonstance actuelle d'irradiation thoracique à autre dose. Comme indiqué dans le paragraphe sur les antécédents médicaux, les femmes ayant un antécédent de maladie de Hodgkin présentent un sur-risque de cancer du sein (43), notamment quand la maladie est survenue à un âge jeune, pendant l'enfance. Ce sur-risque est principalement associé au traitement de la maladie de Hodgkin par irradiation thoracique, mais est aussi lié à des facteurs communs à la maladie de Hodgkin et au cancer du sein. Toutefois, les associations entre maladie de Hodgkin et cancer du sein ont été montrées chez des femmes irradiées il y a longtemps, il n'y a pas de données disponibles sur le sur-risque associé aux thérapeutiques actuelles.

### **5.3 Antécédents de pathologies du sein**

L'étude de ce facteur de risque est présentée dans le rapport NZHTA (15) : toutefois, de nombreuses références publiées sur ce facteur avant 1996 n'étaient pas incluses dans cette revue systématique. L'influence des antécédents de pathologie du sein, c'est-à-dire de lésion mammaire sur la survenue de cancer du sein, est très dépendante du type de lésion, notamment la taille de l'effet est très différente. C'est pourquoi les différents types de lésion sont présentés séparément dans les paragraphes suivants. Cependant, dans tous les ouvrages sources de notre rapport, se pose le problème de la nomenclature utilisée pour coder le diagnostic de pathologie bénigne, les classifications standards n'étant pas toujours employées (OMS, LIN, DIN, B-classification). Le niveau de risque est très dépendant de caractéristiques histologiques, telle la présence de cellules atypiques.

Cancer du sein invasif et carcinome in situ partagent les mêmes caractéristiques cellulaires, mais les carcinomes in situ sont non invasifs. Les carcinomes canaux in situ (CCIS) sont généralement admis comme des antécédents personnels de cancer du sein alors que les carcinomes lobulaires in situ (CLIS) sont considérés comme des lésions histologiques bénignes à risque. Les CCIS sont limités aux canaux galactophores (85% des carcinomes in situ), les CLIS sont confinés aux lobules (10%). Ces carcinomes étant diagnostiqués par mammographie, l'augmentation du dépistage par mammographie conduit donc à une augmentation de diagnostic de carcinomes in situ.

#### **5.3.1 Carcinome canalaire in situ (CCIS)**

Les carcinomes canaux in situ sont associés à une augmentation majeure de risque de cancer du sein invasif de 8 à 10 d'après les revues de la littérature (61, 62) citées par le rapport néo-zélandais (15). En raison de ce risque élevé de cancer invasif consécutif à un carcinome in situ, ceux-ci sont traités, le plus souvent par chirurgie suivie de radiothérapie (14). D'après une revue d'études de petite taille (63) décrivant l'histoire naturelle de ces lésions, les carcinomes canaux in situ seraient des précurseurs de cancer invasif, mais aussi des marqueurs du risque. En effet, les carcinomes canaux in situ et les cancers du sein invasifs partageant des facteurs de risque communs : antécédents familiaux, vie reproductive (63, 64), les femmes qui présentent des carcinomes canaux in situ appartiennent donc à des populations à risque augmenté de survenue de cancer du sein. Le carcinome in situ est un marqueur du risque de cancer du sein. Cependant, les facteurs qui pourraient différer entre ces deux pathologies restent à explorer (14). Les carcinomes canaux in situ surviennent à un âge plus jeune que les cancers du sein invasifs ; l'âge moyen de diagnostic de ces cancers est de 59 ans (14).

#### **5.3.2 Carcinome lobulaire in situ (CLIS)**

L'incidence des carcinomes lobulaire in situ étant plus faible et leur diagnostic plus difficile, l'effet de ces tumeurs sur le risque de survenue de cancer du sein est moins connu. Le risque relatif de survenue de cancer du sein invasif associé est estimé de 6 à 10 selon les études (62). Les facteurs de risque de carcinome lobulaire in situ seraient les mêmes que ceux observés pour les carcinomes canaux in situ (63, 65). Ils surviennent à un âge plus jeune que les carcinomes canaux in situ, à un âge moyen de 54 ans (14).

### 5.3.3 Autres anomalies

Les autres lésions mammaires des catégories, parfois regroupées sous le terme maladies fibro-kystiques, recouvrent un ensemble hétérogène d'anomalies. Comparés à l'absence d'antécédents de pathologie mammaire, les sur-risques de cancer du sein invasifs sont de l'ordre de 3,3 à 5,4 pour les hyperplasies atypiques, de 1,7 à 2,1 pour les lésions prolifératives non atypiques et de 1,2 à 1,4 pour les pathologies non prolifératives (66)

## 5.4 Densité mammaire

La densité mammaire mesurée par mammographie est le pourcentage de tissu dense (épithélial ou conjonctif) dans le sein, composé également de tissu graisseux et d'eau (14). Le support histologique de la densité n'est pas encore clairement identifié : notamment, la relation entre la densité et la nature du tissu n'est pas complètement établie.

Plusieurs classifications, classification BI-RADS (67) et Wolfe (68), décrivent la densité mammaire. Un seuil de 75% de tissu dense dans le sein est souvent retenu pour définir une densité élevée (15). Les nombreux travaux publiés (67-89) montrent une association entre haute densité mammaire et augmentation modérée à majeure du risque de survenue de cancer du sein, avec des estimations de RR atteignant 6, faisant de ce facteur l'un des facteurs les plus élevés. Cependant, se pose le problème de l'interprétation causale de ce facteur qui présente une forte interaction avec l'âge, puisque ce facteur n'est décrit que chez les femmes âgées.

Les mammographies de sein de haute densité (caractéristique observée chez les femmes jeunes) sont plus difficiles à interpréter : des tumeurs seraient plus souvent non diagnostiquées dans ces examens, et donc une sur-incidence de cancers observés après des mammographies révélant une haute densité serait en fait le reflet de cas prévalents lors de ces mammographies (effet masquant). Il s'agit d'un biais lié à une plus grande fréquence d'examen faux négatifs quand la densité est élevée. Des études de faible puissance (77, 87) n'ont cependant pas montré d'effet temporel : l'association entre densité et risque de cancer du sein est la même au cours du temps, ce qui tend à montrer que ce biais d'effet masquant est mineur.

La densité mammaire dépend de nombreux facteurs de confusion majeurs associés à la survenue de cancers : âge, vie reproductive, ethnie, obésité, traitements par oestrogènes, etc. La densité mammaire est sur le chemin causal entre ces facteurs et la survenue de cancer du sein : une partie de l'association observée entre densité mammaire et cancer du sein est due au fait que densité mammaire et cancer du sein sont des effets communs de facteurs sus-mentionnés.

Une revue récente de la littérature (90, 91) souligne le problème de définition de la densité mammaire, l'hétérogénéité de la catégorie de référence pour comparer les densités et l'absence de procédure standardisée pour mesurer la densité par mammographie. Cette revue montre que le biais associé aux faux négatifs n'est pas toujours contrôlé. Elle recommande l'utilisation d'explorations plus performantes, telles les mammographies numériques pour évaluer l'influence de la densité mammaire sur la survenue de cancers du sein.

La densité mammaire varie au cours du cycle menstruel (le sein est classé moins souvent comme dense à la première semaine du cycle), selon l'âge et le statut ménopausal : la proportion de sein dense passe de 60 % à 40-49 ans, à 30 % à 60-69 ans (92).

## 5.5 Parité

L'influence de la parité sur la survenue de cancer du sein est largement étudiée (51, 93-121). La parité, facteur de risque auquel les femmes sont exposées quand elles sont en âge de procréer, est multidimensionnelle : ses composantes sont hétérogènes (caractère modifiable ou non, mesurable ou non) et associées à des niveaux de risque différents. Ces composantes seront donc présentées séparément.

### **5.5.1 Nulliparité contre la parité**

Le rapport NZHTA définit « être pare » comme « avoir mené une grossesse à terme » (15). Les études de cohorte (116) et cas-témoins (36, 95, 97, 101, 102, 105, 108, 113, 118), présentées dans le rapport, concluent à une diminution modeste du risque de cancer du sein associé à la parité, comparée à la nulliparité ou à une absence d'association. Cependant, les études de taille les plus importantes et prenant en compte l'âge et les facteurs de confusion hormonaux retrouvent toutes une diminution, soit faible, soit modeste du risque, n'excédant pas 40 %. La monographie du cancer du sein (28) rapporte que le risque est réduit de 36 % chez les femmes qui ont au moins un enfant par rapport aux nullipares.

Si on considère le nombre de grossesses menées à terme, le risque de survenue de cancer du sein diminue de 5 à 10% par grossesse (15).

### **5.5.2 Âge à la naissance du 1<sup>er</sup> enfant**

Parmi les femmes ayant mené une grossesse à terme, le risque du cancer du sein augmente avec l'âge à la première grossesse à terme. L'ouvrage de l'IARC rapporte un risque relatif de cancer modeste de 1,67 pour les femmes qui accouchent pour la 1<sup>ère</sup> fois à 30 ans ou plus comparé à celles qui accouchent pour la 1<sup>ère</sup> fois avant 30 ans (26). Notons que, en France, l'âge de la première procréation a tendance à reculer ces dernières années. A titre de comparaison, en 1952, 25 % de femmes avaient 29 ans à la naissance du premier enfant, alors qu'en 1972, cette proportion était de 41 %. L'âge à la parité interagit avec le temps sur la survenue de cancer du sein : le surrisque est plus important en préménopause (14). Cependant, l'âge moyen de la survenue du cancer chez les femmes pares après 30 ans est de l'ordre de 60 ans (données non publiées).

### **5.5.3 Allaitement**

Ce facteur est généralement mesuré en nombre de mois cumulés d'allaitement pour tous les enfants.

Les études citées dans le rapport de l'IARC (26) trouvent une réduction du risque de cancer du sein associée à l'allaitement de l'ordre de 4,3 % par année d'allaitement. De plus, le risque attribuable était de -1,3 % en 1980 et de -1,6 % en 2000, soit une différence de -0,30 %.

En France, la proportion de femmes allaitantes et la durée d'allaitement ont beaucoup varié au cours du temps.

Le nombre moyen de mois d'allaitement par femme a nettement diminué après la Seconde Guerre mondiale, jusqu'à atteindre son minimum dans les années 1960, et a augmenté depuis : la génération des femmes françaises nées en 1952 ont allaité, en moyenne, 3,4 mois, alors que celles nées en 1972 ont allaité 4,2 mois.

### **5.5.4 Caractéristiques associées à la grossesse**

L'hypothèse d'associations entre le risque de cancer du sein et des facteurs tels que l'âge gestationnel (âge d'un fœtus ou d'un nouveau-né évalué par rapport au début de la grossesse), la croissance du fœtus, le poids pris pendant la grossesse, le diabète gestationnel, les anomalies du placenta, le sexe de l'enfant, a été envisagée, mais les données sont rares et conflictuelles (122). La revue de la littérature ne permet donc pas de conclure sur ces facteurs.

### **5.5.5 Pré-éclampsie**

La pré-éclampsie est une complication hypertensive rare qui apparaît dans les trois derniers mois de la grossesse et qui présente les caractéristiques suivantes : hypertension artérielle, œdème et albuminurie.

Une revue récente de la littérature (122) suggère une réduction d'environ 20-30 % du risque avec pré-éclampsie et/ou hypertension gestationnelle. Quand les deux facteurs sont étudiés séparément, il semblerait que leur degré de signification diminue. Cependant, les résultats peuvent être

biaisés par la mauvaise prise en compte d'autres facteurs comme le BMI et les facteurs hormonaux, et doivent être confirmés par d'autres études.

### 5.5.6 Avortement

La maturation des cellules du sein s'interrompant lorsqu'une grossesse est terminée avant terme, l'hypothèse d'une augmentation du risque de cancer du sein associée à l'avortement a été émise (123). La revue de la littérature référencée par le travail australien (14) rapporte que de récentes études n'ont montré aucune association entre la fin prématurée de grossesse et le risque de cancer du sein (124-127). Le risque relatif associé à la fausse couche spontanée est de 0,98 (IC 95 % [0,92-1,04]) et à l'avortement provoqué est de 0,93 (IC 95 %: [0,89-0,96]). Les estimations du risque relatif sont similaires quel que soit le nombre ou le moment de l'avortement, ceci pour les deux types.

Cependant, le risque de cancer du sein associé aux avortements spontanés peut être biaisé car nombre d'entre eux passent inaperçus.

## 5.6 Menstruations

Les facteurs « menstruations » recouvrent l'âge aux premières règles, l'âge à la ménopause et la durée du cycle menstruel. Ces trois facteurs sont assez facilement mesurables et non modifiables. Le rapport NZHTA (15) référence 29 articles qui étudient l'effet de l'âge aux premières règles sur le risque du cancer du sein. Les études n'ont pas le même découpage pour cette variable, mais concluent à un effet significatif modeste (RR entre 0,5 et 0,91) de l'âge plus tardif aux premières règles sur le risque du cancer du sein. La monographie consacrée au cancer du sein (28) rapporte que les femmes ayant leurs premières règles avant 12 ans ont un risque augmenté de 20 % comparé à celles ayant leurs premières règles après 14 ans.

Le travail australien (14) confirme une augmentation modeste du risque chez les femmes ménopausées après 55 ans par rapport aux femmes ménopausées avant 55 ans. Cependant, à âge et antécédents de parité égaux, les femmes ménopausées ont un risque de cancer du sein diminué de 15 à 50 % par rapport aux femmes non ménopausées. De plus, chez les ménopausées avant 55 ans, plus la ménopause survient tôt, plus le risque de cancer diminue : la différence de risque entre ménopausées et non ménopausées est maximale avant 40 ans où le risque des femmes ménopausées est la moitié du risque des non ménopausées. Par contre, à partir de 55 ans, il n'y a plus de différence de risque entre les femmes d'âge égal ménopausées et non ménopausées du même âge.

Le risque du cancer du sein est augmenté pour les femmes ayant un cycle menstruel de courte durée (14, 128, 129). Cependant, ce facteur reste peu étudié ou seulement sur des populations trop spécifiques.

## 5.7 Obésité et mesures anthropométriques

L'obésité est définie à partir de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) : les femmes dont l'IMC est compris entre 25 et 29 kg/m<sup>2</sup> sont considérées en surpoids, et celles dont l'IMC est supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup> sont considérées obèses. L'association entre le poids et l'IMC et le risque du cancer du sein est différente selon le statut ménopausal (14).

Chez les femmes non ménopausées, le risque de cancer pour les femmes pesant 80 kg ou plus diminue modestement comparé à celles pesant moins de 60 kg (RR = 0,58 IC 95 % [0,40-0,83]) (14). Les femmes obèses ont un risque relatif de 0,54 IC 95 % [0,34-0,85] comparé aux femmes dont le BMI est inférieur à 21 kg/m<sup>2</sup>.

Trois revues systématiques rapportées par la revue néo-zélandaise (15) étudient l'association entre le risque de cancer et l'obésité chez les femmes ménopausées définie par le rapport taille-hanches et/ou l'IMC. L'effet du rapport taille-hanches sur le risque disparaît après ajustement sur

l'IMC. Le risque relatif de cancer du sein associé à l'IMC est estimé à 1,12 (IC 95 % [0,91-1,38]) pour les femmes en surpoids et à 1,26 (IC 95 % [0,95-1,67]) pour les femmes obèses comparées aux femmes ayant un IMC inférieur à 25. Ces résultats sont confirmés dans le rapport de l'IARC (26). Le travail australien (14) précise que le risque de cancer pour les femmes pesant 80 kg ou plus augmente modestement comparées à celles pesant moins de 60 kg (RR = 1,25 IC 95 % [1,02-1,52]). De plus, le risque de cancer est modestement augmenté (de 1,21 à 1,43) pour les femmes en surpoids comparées à celles dont l'IMC est inférieur ou égal à 21 kg/m<sup>2</sup>. Le rapport NZHTA (15) émet qu'il est difficile de poser des conclusions claires concernant une tendance linéaire entre le BMI et le risque de cancer du sein, ceci étant dû à des conclusions discordantes entre les diverses études. Il en est de même pour le rapport taille-hanches.

Selon le rapport IARC (26), en 2000, le risque attribuable de cancer du sein associé à l'obésité et au surpoids était de 3,4 %.

L'association entre la taille et le risque du cancer du sein est décrite dans le rapport australien (14). Après ajustement sur les facteurs de risques reproductifs, alimentaires et autres, à l'âge adulte, le risque de cancer est augmenté de 7 % tous les 5 cm (RR = 1,07 IC 95 % [1,02-1,11]).

L'hypothèse d'une association entre taille du sein et risque de cancer a été émise de par la plus grande fréquence d'apparition des tumeurs dans le sein gauche que dans le sein droit, plus petit, et parce que les cancers du sein sont moins fréquents dans les populations asiatiques chez lesquelles la taille de la poitrine est plus petite. Cependant, ces populations ont des expositions très différentes à d'autres facteurs de risque connus (lieu de résidence, indice de masse corporelle, etc.). La revue australienne (14) ne rapporte pas d'études concluantes validant cette hypothèse.

## 5.8 Traitement hormonal substitutif de la ménopause

Le traitement hormonal de la ménopause (connu sous l'abréviation THS) est par définition prescrit à des femmes en période de ménopause naturelle. Le THS comporte des œstrogènes associés ou non à des progestatifs. La publication en 2002 d'un travail issu de la Women Health Initiative (WHI) mettant en évidence les effets délétères du THS a abouti à une baisse du nombre des femmes péri-ménopausées et post-ménopausées traitées. En décembre 2003, en France, 25,5 % des femmes ménopausées âgées de 45 et 70 ans prenaient un THS [[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/DP\\_THS.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/DP_THS.pdf)]. Parmi les femmes suivies dans le cadre du dépistage organisé, la proportion de femmes recevant un THS était de 27 % en 2000 et de 12 % en 2007 (130). En raison de cette importante diminution du nombre de femmes sous THS et du changement de nature des traitements prescrits, la fraction de risque attribuable de cancer du sein associée au THS, estimée à 12,7 % en 2000 dans le rapport de l'IARC, devrait donc avoir diminué fortement au cours du temps (données récentes non disponibles).

L'augmentation du risque de survenue de cancer du sein sous traitement hormonal substitutif de la ménopause a fait l'objet d'une littérature abondante (121, 131-168). Ce facteur a été traité par les revues systématiques sur les facteurs de risque de cancer du sein utilisées comme référence de notre travail (14, 15, 26-28) et une monographie de l'IARC spécifiquement consacrée au risque de cancer associé à la contraception et au THS (27).

Les travaux sur le risque de survenue de cancer du sein associé au THS reposent sur des études de haut niveau de preuve : méta-analyses (131, 135, 152) et essais randomisés de grande taille (160, 161, 166, 167), études de cohortes de référence dont MWS, WHI et E3N (140, 142, 147-150, 153, 154, 163).

La plupart des travaux et l'ensemble de ceux menés avec une méthodologie adéquate montrent une augmentation du risque de survenue de cancer du sein associée à l'exposition au THS. Cette augmentation du risque est modeste, de 20 à 100 %, et dépendante de plusieurs facteurs :

- type de THS : l'augmentation est plus importante pour les oestrogènes associés à des progestatifs que pour les oestrogènes seuls ; dans une étude de la cohorte E3N (148), le RR de cancers du sein est de 1,00 (IC 95 % [0,83-1,22]) pour œstrogène-progestérone, 1,16 (IC 95 %

[0,94-1,43]) pour œstrogène-dydrogestérone et 1,69 (IC 95 % [1,50-1,91]) pour œstrogène combiné à d'autres types de progestérone ;

- dose : plus la dose est élevée, plus le risque augmente ;
- fréquence des prises : plus le nombre de jours de traitement par mois est élevé, plus le risque augmente ;
- durée d'exposition au THS : plus cette durée est longue, plus le risque augmente.

A distance de la fin de prise du THS, le sur-risque de cancer du sein associé au THS diminue progressivement puis disparaît 1 à 5 ans après la fin de traitement.

L'analyse détaillée (169) de la WHI Estrogen-plus-Progestin Study a montré que les cancers présentés par les femmes ayant reçu un THS étaient diagnostiqués à un stade plus avancé que les cancers chez les femmes ayant reçu un placebo et avaient plus souvent disséminé dans les organes à proximité et les ganglions lymphatiques (24,5 % versus 16 %).

## 5.9 Contraception hormonale orale

La contraception hormonale orale est un facteur modifiable abondamment traité pour lequel le rapport de la NZHTA recense plus de 73 articles (15). D'après celui-ci, le facteur contraception hormonale a une modeste association avec le risque de cancer :

- Utilisateurs courants : le risque relatif est de 1,24 (IC 95 % [1,15-1,33]) ;
- 1-4 ans après l'arrêt : le risque relatif est de 1,16 (IC 95 % [1,08-1,23]) ;
- 5-9 ans après l'arrêt : le risque relatif est de 1,07 (IC 95 % [1,02-1,13]) ;
- >10 ans après l'arrêt : le risque relatif est de 1,01 (IC 95% [0,96-1,05]).

Quand on les compare aux femmes n'ayant jamais pris de contraception hormonale, les femmes en ayant déjà pris présentent une augmentation modeste du risque de cancer. Les résultats sur le délai depuis la première exposition, la durée d'utilisation de contraceptifs hormonaux et la durée de la première période de contraception avant la première grossesse à terme sont discordants. Cependant, l'étude de ces facteurs pose des problèmes de biais de sélection, notamment dans les études cas-témoins où la sélection des témoins est inadéquate (170-172). Le biais de mémoire peut se rencontrer dans les études sur l'effet de la durée d'exposition sur la survenue de cancer.

Selon le rapport IARC (26), en 2000, le risque attribuable de cancer du sein associé à la contraception hormonale orale était de 1 %.

## 5.10 Autres expositions hormonales

### 5.10.1 Hormones endogènes

La mesure des concentrations d'hormones endogènes est difficile car les variations physiologiques, notamment au cours des cycles menstruel et circadien, sont importantes. La reproductibilité des mesures est faible au sein d'un même laboratoire au cours du temps et entre les laboratoires. L'exposition à long terme est également difficile à évaluer (14).

Chez les femmes ménopausées, comparées aux concentrations plasmatiques faibles (1<sup>er</sup> quintile), les concentrations élevées (5<sup>ème</sup> quintile) d'œstrogènes endogènes et d'androgènes endogènes sont associées avec une augmentation modérée du risque de survenue de cancer du sein avec des risques relatifs compris entre 2,0 et 2,6 (173). Ces résultats sont retrouvés dans d'autres études (174-178). Cependant, chez la femme ménopausée, ces hormones proviennent du tissu adipeux et sont donc des marqueurs de l'obésité : ces facteurs étant sur le chemin causal entre le facteur obésité et la survenue de cancer du sein, il est difficile d'évaluer leur valeur pronostique.

Avant la ménopause, il n'y a pas de modification du risque de cancer du sein liée à la concentration d'œstrogènes, mais cette concentration est difficile à mesurer au cours du cycle menstruel (173, 179, 180). Une augmentation modeste du risque est associée à des concentrations

d'androgènes élevées (179, 180), qui traduisent une augmentation du risque de tumeurs exprimant des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone.

### **5.10.2 Exposition hormonale in utero**

Les modifications cellulaires des tissus mammaires fœtaux induites par les expositions hormonales in utero peuvent affecter le risque de cancer à l'âge adulte (14). Cette exposition n'est pas mesurée directement, mais des variables proxy comme le poids de naissance et l'âge de la mère la reflètent bien. Une cohorte de grande taille avec un long suivi et une méta-analyse ont montré des augmentations respectivement modeste et faible du risque de cancer du sein lorsque l'environnement hormonal fœtal est modifié : RR par kilogramme supplémentaire de poids de naissance estimé à 1,10 (IC 95 % [1,01 ; 1,20])(181) et à 1,15 (IC 95 % [1,09 ; 1,21])(182). Dans la méta-analyse, le risque de cancer du sein est aussi associé à la taille de naissance (RR=1,28 IC 95 % [1,11 ; 1,48]), l'âge de la mère (1,13 IC 95 % [1,02 ; 1,25]), et l'âge du père (1,12 IC 95 % [1,05 ; 1,19])

### **5.10.3 Molécules ostrogéniques ou interagissant avec la synthèse œstrogénique**

Le rapport NZHTA (15) conclut à l'absence d'association entre exposition aux xeno-œstrogènes et perturbateurs endocriniens et survenue de cancer du sein (183, 184).

Un faible effet protecteur du tamoxifène/raloxifène et des inhibiteurs d'aromatases (14, 185-194) a été mis en évidence dans la prévention des cancers exprimant les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. Les essais de prévention évaluant le tamoxifène et le raloxifène ont montré une diminution du risque relatif de 38 % (IC 95 % [28 ; 46];  $p < 0.0001$ ) (186) et pour le raloxifène spécifiquement une réduction de 47 % (IC 95 % [27 ; 62]) (195).

Un effet protecteur de la consommation de phyto-œstrogènes alimentaires dont le soja a été postulé (14), mais n'est pas confirmé dans les revues d'études épidémiologiques (196, 197). Les résultats sont contradictoires dans le rapport NZHTA (15) : effet protecteur ou non significatif (198-200).

### **5.10.4 Exposition in utero au diéthylstilbestrol (Distilbène®, DES)**

Les résultats de 4 études de petite taille (201-204) citées par le travail australien (14) chez les filles de femmes exposées au diéthylstilbestrol pendant la grossesse suggèrent que l'exposition in utero implique une modeste augmentation du risque de cancer du sein après 40 ans avec un RR=1,8 IC 95 % [1,1 ; 3,2].

En France, le pic de prescription de diéthylstilbestrol se situe entre 1965 et 1972.

### **5.10.5 Traitements de l'infertilité**

Les résultats des études ayant mesuré l'influence des traitements de l'infertilité sur la survenue de cancer du sein sont discordants (14) : effet non significatif, protecteur et délétère (205-210). Selon l'état actuel des connaissances, ces traitements ne modifient pas le risque de cancer du sein. Aucune association robuste entre traitement reçu dans le cadre d'une fécondation in vitro et survenue de cancer du sein n'est retrouvée dans les analyses ajustées sur les facteurs de confusion associés à la fertilité (vie reproductive) (206, 209).

## **5.11 Facteurs nutritionnels**

La prise en compte de ces facteurs est difficile. Il est souvent impossible d'isoler la consommation d'un aliment, car tout changement sur un aliment résulte en la modification de prise d'autres aliments. Toute modification diététique est susceptible d'entraîner des changements de poids, des changements morphologiques, facteurs de confusion à prendre en compte dans les modèles. Enfin, l'erreur de mesure est très difficile à contrôler dans l'étude des facteurs nutritionnels.

### 5.11.1 Consommation de graisses

La consommation de graisses aurait un faible effet délétère sur la survenue de cancer du sein d'après le rapport de la NZHTA (15), mais les résultats des études sont contradictoires (197, 211-215).

Selon une revue (197) et plusieurs études de cohortes (214, 216, 217), la consommation de graisses provenant de viande (consommation de viande rouge 1,5 fois par jour comparée à moins de 3 fois par semaine) augmenterait modérément la survenue de cancers ; l'augmentation concernerait les tumeurs exprimant des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone (214). Conjointement à la consommation de viande, une étude de cohorte a également considéré la consommation de lait (216) montrant une augmentation faible mais possiblement reflet de confusion, due à un mauvais contrôle du biais de sélection.

### 5.11.2 Régimes alimentaires

Selon les études de cohortes (218-222), une revue (223) et une méta-analyse (224) citées par le travail australien, la consommation de légumes aurait un faible effet protecteur à modeste, mais pas celle de fruits ; cette contradiction ne permet pas d'écarter un éventuel biais de sélection.

Aucune association avec un régime particulier (225-231), dont le régime méditerranéen (232), n'a été mise en évidence.

#### ► Café et thé

Aucune modification du risque de cancer du sein n'est associée à la consommation de café, thé noir ou thé vert. (14, 233).

#### ► Tomates

Une revue de la Food and Drug administration conclut à l'absence d'association entre consommation de tomates et risque de cancer du sein (234).

#### ► Pamplemousse

Une analyse de la cohorte prospective EPIC (235) a montré que la consommation de pamplemousse n'influence pas le risque de survenue de cancer du sein.

#### ► Index glycémique des aliments

Une étude cas-témoin (236) et une revue (237) citées par le rapport NZHTA (15) ne montrent pas d'association entre l'index glycémique des aliments et la survenue de cancer du sein.

## 5.12 Alcool

Ce facteur modifiable est difficile à mesurer. Le rapport NZHTA (15) résume les résultats de dix études.

Quatre études de cohorte (238-241) portent sur l'association entre la consommation d'alcool et le risque de cancer, sans tenir compte de la durée d'exposition à l'alcool. Les deux groupes comparés sont « consommatrices » versus « non-consommatrices ». Ces études ne définissent pas toute la consommation à partir du même seuil, ce qui rend difficile leur comparaison. Les résultats observés mettent en évidence des tailles d'effet différentes. Globalement, le risque de cancer du sein est modérément accru avec un niveau croissant de consommation, de l'ordre de 10 % pour 10 g d'alcool par jour, 25 % pour 25 g par jour et 55 % pour 50 g par jour.

Deux études de cohorte (242, 243) et une étude de cas-témoins (244) considèrent l'effet de la période d'exposition à l'alcool. Toutes ces études concluent qu'une exposition récente à l'alcool augmente le risque de cancer comparé à une exposition plus ancienne. Cependant, le biais de mé-

moire est très important dans ce genre d'étude : le niveau d'exposition à l'alcool est de plus en plus mal estimé à distance de la consommation.

La consommation d'alcool fait l'objet d'un biais de classification dans toutes les études épidémiologiques car ce sujet est tabou et donc la mesure de l'exposition par autoquestionnaire est systématiquement sous-évaluée.

La monographie du cancer du sein (28) renforce la conclusion globale du rapport NZHTA (15) : le risque du cancer du sein est augmenté de 7 % par 10 g d'alcool par jour.

Selon le rapport IARC (26), en 2000, le risque attribuable de cancer du sein associé à l'alcool était de 10 %.

### **5.13 Activité physique**

L'activité physique diminue le risque de cancer du sein (26) : l'effet préventif d'une activité physique sur le risque du cancer du sein croît avec sa durée et son intensité. Cet effet protecteur est indépendant de l'indice de masse corporelle. Selon une étude analysant la cohorte E3N (245), la réduction du risque est observée pour une activité modérée-intense à vigoureuse de 30-60 minutes par jour en plus de l'activité professionnelle et des tâches ménagères. Le risque relatif de survenue de cancer du sein associé à l'inactivité est de 1,32 [1,06-1,64] (245) et le risque attribuable est de 10,1 % (246, 247).

Une revue de la littérature de 2009 (248) a porté sur l'effet de l'activité physique à l'adolescence sur le risque de cancer du sein à l'âge adulte. Trop de divergences dans les conclusions des études incluses n'a pas permis d'établir d'association entre l'activité physique à l'adolescence et le risque de cancer.

### **5.14 Tabagisme**

Il n'y a d'influence ni du tabagisme actif (15, 249-254), ni du tabagisme passif (252, 255, 256) sur la survenue de cancer du sein. Les études qui montrent une association entre tabagisme et risque de cancer du sein présentent des biais de sélection, inhérents à leur design (études cas-témoins exclusivement) (9) dus à une mauvaise prise en compte du facteur « consommation d'alcool », ou la mesure du facteur d'exposition « tabagisme » est faussée par le biais de mémoire (14).

### **5.15 Comorbidités**

Des associations entre comorbidités et survenue de cancers du sein ont été envisagées car la pathologie étudiée et le cancer du sein peuvent avoir des mécanismes communs (troubles métaboliques, influence hormonale) ou certaines pathologies peuvent être associées à des modifications de l'immunité. Enfin, certains traitements de ces pathologies peuvent modifier le risque de cancer du sein.

#### **5.15.1 Diabète**

Une étude cas-témoin (257) sur les concentrations plasmatiques d'Insulin Growth Factor (IGF) 1 dans le travail de l'IARC (26) montre que le risque de cancer du sein augmente modestement chez les diabétiques (RR=1,20 ; IC 95 % [1,12-1,28]).

Cette augmentation est confirmée par plusieurs études : étude de cohorte (258), méta-analyse (259) et revue (260).

#### **5.15.2 Syndrome métabolique**

Le syndrome métabolique est une pathologie dont la définition pose problème. Ce facteur n'a pas encore été étudié à ce jour (260).

### 5.15.3 Ovaires polykystiques

Une revue systématique de la littérature (261) conclut à l'absence d'association entre le diagnostic d'ovaires polykystiques et la survenue de cancer du sein.

### 5.15.4 Maladies autoimmunes

Le risque de cancer du sein est modestement diminué chez les femmes ayant un lupus érythémateux (RR=0,76 IC95 % [0,69-0,85]) (262) et chez les femmes ayant une polyarthrite rhumatoïde (SIR 0,84 IC95 % [0,79- 0,90]) (263). En revanche, les associations entre diagnostic de sclérodermie et risque de cancer du sein sont encore incertaines et doivent faire l'objet d'autres investigations (264).

Le risque de cancer du sein ne semble pas être modifié par la survenue d'allergies (265)

### 5.15.5 Schizophrénie

Le lien entre schizophrénie et survenue de cancer du sein a été étudié, mais les résultats d'une revue de la littérature récente sont discordants (266).

## 5.16 Médicaments non hormonaux

### ► Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Le rapport australien (14) a étudié si le risque de cancer du sein était modifié par la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont l'aspirine et les traitements des céphalées, de l'arthrite, des crampes menstruelles, etc. Deux méta-analyses (267, 268) concluent à une réduction modeste du risque de cancer d'environ 20 % associée à une utilisation régulière d'AINS. Selon les études, la définition concernant l'utilisation régulière est définie par la prise d'au moins deux boîtes par semaine sur des durées assez étendues, au moins supérieures à un an. Cependant, les données disponibles sont insuffisantes pour estimer l'effet dose-réponse sur la durée et sur la fréquence d'utilisation de tous les types d'AINS. De plus, des études plus récentes (269-273) montrent des résultats assez discordants. L'essai randomisé contre placebo Women's Health Study a montré l'absence d'effet d'une faible dose d'aspirine (100mg), administrée tous les jours en moyenne pendant 10 ans, sur le risque de cancer du sein (RR=0,98 [0,87-1,09]) (274). Ces résultats sont discordants avec une méta-analyse récente (275) qui montre une diminution du risque (RR=0,88 IC95 % [0,84 ; 0,93]) associé à la prise d'AINS.

### ► Antibiotiques

Le rapport du NBOCC (14) ne valide pas les hypothèses biologiques d'association entre prise d'antibiotiques et risque de cancer du sein (effets plausibles des antibiotiques sur la flore intestinale naturelle et sur le métabolisme des phytoestrogènes provenant de l'alimentation et / ou effets sur le métabolisme des œstrogènes endogènes, ou effets sur le système immunitaire et inflammatoire). D'autres études doivent être menées pour évaluer l'effet de la prise d'antibiotiques, convenablement contrôlées sur le biais d'indication.

### ► Antidépresseurs

Ce même travail (14) ne conclut pas quant à l'effet de la prise d'antidépresseurs sur le risque de cancer du sein. Selon une revue de la littérature (276), les conclusions des différentes études sont discordantes, mais le peu d'études disponibles ont des durées de suivi limitées.

### ► Statines

Les statines lipophiles ont des propriétés anticancéreuses dans les tumeurs n'exprimant pas de récepteurs hormonaux. Des associations avaient été envisagées par des études anciennes (277, 278) mais une étude cas-témoin récente (279) ne montre d'influence de l'utilisation de statines lipophiles (≥2 ans versus jamais) ni sur le risque global de cancer du sein en général, ni sur aucun

sous-type dont les tumeurs n'expriment pas de récepteurs hormonaux. Ces résultats confirment ceux d'études antérieures (280-284) et de méta-analyses (285, 286).

### ► Biphosphonates

Une étude cas-témoin récente, de grande taille (195), rapporte que le risque de cancer du sein est diminué chez les patientes recevant des biphosphonates : diminution du risque de cancer du sein après le début de l'alendronate (HR = 0,53 IC 95 % : [0,38 ; 0,73]) et de l'édronate (HR = 0,80 IC 95 % [0,73 ; 0,89]). Cependant, aucune relation dose-réponse pour ces deux produits n'est montrée. Cette étude confirme les résultats d'une étude cas-témoin (287) antérieure estimant à 0,67 (IC 95 % [0,51 ; 0,89]) le risque relatif des utilisateurs courants de biphosphonates par rapport aux non-utilisateurs. Cependant, l'interprétation causale de cette association est difficile car se pose le problème du biais d'indication. En effet, la comparaison des cas et des témoins sur la période qui précède l'introduction des biphosphonates (1977-1996) montre que les deux groupes n'ont pas le même risque de survenue de cancer du sein (biais d'indication). La mauvaise prise en compte de facteurs de confusion de survenue de cancer du sein qui sont également associés à l'ostéoporose et à la prise de biphosphonates (exemple : indice de masse corporelle) (287) peut aussi biaiser ces résultats.

### ► Metformine

Une étude cas-témoin (288), sur une population de femmes diabétiques de type 2 a étudié l'association entre l'utilisation de metformine et le risque de cancer du sein : le risque relatif associé à l'utilisation à long terme de metformine (plus de 40 ordonnances, soit une durée de plus de 5 ans) comparé à la non-utilisation est de 0,44 (IC 95 % [0,24-0,82]). Ni l'utilisation de metformine à court terme, ni l'utilisation des sulfonurées ou d'autres médicaments antidiabétiques ne sont associées à une modification du risque de cancer du sein. Deux études (289, 290) confirment que l'utilisation de metformine diminue le risque de cancer du sein tandis que deux autres études montrent l'absence d'association (291) ou l'augmentation du risque (292).

### ► Supplémentation en vitamine D

Une revue de la littérature et une méta-analyse d'essais évaluant la supplémentation en vitamine D et calcium (293) rapporte des résultats contradictoires concernant l'association entre vitamine 25(OH)D sérique et risque de cancer du sein. Dans une autre méta-analyse parue la même année (294), les concentrations sériques les plus élevées de vitamine 25(OH)D (dernier quartile de l'échantillon) comparées aux concentrations les plus basses (premier quartile) sont associées à une diminution modeste du risque de cancer du sein (OR = 0,55 IC 95 % [0,38-0,80]). Il n'y a pas d'association significative entre vitamine 1 $\alpha$ ,25(OH)2D sérique et risque de cancer (OR = 0,99 IC 95 % [0,68-1,44]). Les auteurs émettent l'hypothèse d'un effet protecteur de la vitamine D sur la survenue de cancer, mais des essais cliniques doivent être menés pour mesurer l'effet causal de la prise de vitamine D sur la prévention du cancer du sein. Enfin, une étude cas-témoin (295) extraite de la cohorte E3N étudie l'association entre vitamine 25(OH)D sérique et risque de cancer selon le statut ménopausique et des facteurs pouvant influencer la concentration sérique de vitamine D tels que l'alimentation, la calcémie, la parathormone ou de l'estradiol sériques. Les cas et les témoins sont appariés sur l'âge, le statut ménopausique au prélèvement sérique, l'âge à la ménopause, et le centre et l'année du prélèvement. Une diminution modeste du risque de cancer du sein est observée chez les femmes ayant des concentrations élevées de vitamine 25(OH)D3 (troisième tercile) comparées aux femmes ayant des concentrations basses (premier tercile, OR = 0,73 IC 95 % [0,55-0,96], p-tendance = 0,02). Chez les femmes de moins de 53 ans, au prélèvement sanguin, cette association est confirmée (OR (rapport T3/T1) = 0,60 IC 95 % [0,37-0,98]; p-tendance = 0,04). Chez les femmes non ménopausées, le risque est aussi diminué sans atteindre la significativité.

### ► **Supplémentation en calcium**

Selon une méta-analyse (294), une prise élevée de calcium (dernier quartile de l'échantillon) diminue le risque de cancer du sein de 19 % (RR = 0,81 IC 95 % [0,72-0,90]) par rapport à une prise basse (premier quartile).

### ► **Supplémentation en multivitamines**

Selon une étude de cohorte (296), la consommation en prévention de maladies chroniques de multivitamines évaluée par auto-questionnaires augmente modestement le risque de cancer du sein (RR = 1,19 IC 95 % [1,04-1,37]). Ces résultats ne diffèrent pas selon le statut des récepteurs hormonaux. Cependant, une méta-analyse (297) ne montre aucune association entre prise de multivitamines et risque de cancer du sein. Cette méta-analyse indique que seule l'étude citée précédemment (296) montre une association significative. L'interprétation causale des résultats est difficile car les multivitamines sont un mélange de plusieurs vitamines et de sels minéraux et qu'un biais de sélection existe : les maladies chroniques, affections cardiovasculaires et cancers, pour lesquelles les femmes prennent des multivitamines, peuvent être associées à une modification du risque de cancer du sein.

### ► **Supplémentation en Omega 3**

L'association entre prise d'Omega 3 et risque de cancer du sein n'a pas fait l'objet d'études de niveau de preuve suffisant.

### ► **Supplémentation en folates**

Une revue critique (298) s'est intéressée à l'influence de la supplémentation en folates sur la survenue de cancer du sein. Comme les études rapportées dans cette revue sont discordantes et que l'interaction entre le folate et d'autres facteurs de risque du cancer du sein (lésions mammaires, consommation d'alcool) n'est pas bien définie, l'auteur conclut à une absence d'association entre supplémentation en folates et risque de cancer du sein.

## **5.17 Facteurs environnementaux**

L'exposition aux facteurs environnementaux est très difficile à mesurer : le plus souvent, les études ne disposent que de données écologiques (zone d'exposition des personnes vivant dans une même région). Pour nombres de facteurs, notamment les perturbateurs endocriniens, il existe des postulats biologiques d'une influence de l'exposition sur le risque de cancer du sein (299) sans que des études épidémiologiques aient prouvé le lien.

### ► **Radiations ionisantes**

L'exposition aux radiations thérapeutiques est traitée dans le paragraphe des antécédents médicaux. Les femmes peuvent être exposées à des radiations environnementales : explosion atomique, catastrophe nucléaire, profession exposée aux radiations.

Deux études de cohorte (71, 300) citées par la revue australienne (14) montrent une augmentation du risque de cancer du sein associé aux radiations ionisantes modeste à modérée de 1,4 à 2,2, plus importante si l'exposition a lieu avant l'âge de 20 ans.

### ► **Champs électromagnétiques**

Aucune association entre exposition aux champs électromagnétiques et risque de cancer du sein n'a été mise en évidence dans des études de petite taille pour les femmes exposées au cours de leur activité professionnelle (301, 302).

### ► **Exposition à la lumière de nuit et travail de nuit**

Aucune association robuste n'est retrouvée dans les publications (303-314) étudiant l'influence de l'exposition à la lumière pendant la nuit et du travail de nuit. Une relation durée d'exposition-effet a

également été envisagée (9). Si certaines de ces publications montraient une augmentation modeste du risque pour le travail de nuit RR = 1,8 (IC 95 % [1,1 ; 3,0]) (309) et RR = 1,5; IC95% = [1,4 ;1,6] (315) ainsi que pour le travail posté (en « trois huit ») RR = 1,4; IC95% = [1,3 ;1,6] (316), le problème de prise en compte des facteurs de confusion peut biaiser ces résultats monographie IARC (317).

De même, si quatre méta-analyses (315, 316, 318, 319) ont montré un risque de cancer du sein modestement augmenté pour le personnel navigant aérien (meta-SIR = 1,40; IC 95% [1,19-1,65], RR = 1,41 IC 95 % [1,22 ;1,62], RR = 1,7 IC 95% = [1,4 ;2,1] et RR = 1,4 IC 95% = [1,3 ;1,7]), les biais de sélection inhérents à ce type d'étude (sélection de femmes appartenant à des catégories socioprofessionnelles élevées) (317) impliquent de confirmer ces résultats avec des études contrôlant ces biais.

### ► Polluants

Dans une étude cas-témoin emboîtée dans une cohorte, l'exposition au dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) est associée à une augmentation majeure du risque : RR = 5,4 IC95 % [1,7 ; 17,1] (comparaison du dernier tercile au premier tercile de concentration sanguine de p,p' -DDT) (9, 320). Il est cependant difficile de tirer des conclusions de cette étude isolée. En effet, de nombreuses études sur l'association entre DDT et risque de cancer du sein présentent un contrôle insuffisant des facteurs de confusion et des biais de mesure de l'exposition. Les résultats d'une méta-analyse cumulée sur le risque de cancer du sein et exposition au DDE (métabolite du DDT) citée par le rapport IARC (26) montrent qu'au cours du temps, le sur-risque initialement trouvé disparaît. Le DDT, bien que persistant longtemps dans l'environnement, a été interdit en France dans les années 1970.

Aucune association avec les autres polluants, pesticides et herbicides, n'est retrouvée.

### ► Autres facteurs

Il n'y a pas d'association entre oligo-éléments et risque de cancer du sein, d'après une revue de la littérature (321).

## 5.18 Stress psychosocial et événements de la vie

Sur des bases biologiques impliquant le stress psychologique dans les dérégulations immunitaires, une augmentation du risque de cancer du sein associée au stress a été envisagée (14). A ce jour, aucune étude épidémiologique ne confirme cette hypothèse. La mesure de ce type de facteur est très difficile et pose des problèmes de biais de mémoire dans les études rétrospectives.

Les études de cohorte (322-325) analysant l'influence du stress sur la survenue de cancer du sein ont soit montré l'absence d'association (322), soit présenté des résultats discordants (323, 324). Cependant, en l'absence de prise en compte adaptée des facteurs de confusion tels que la catégorie socioprofessionnelle et la consommation d'alcool, les estimations peuvent être biaisées.

Une méta-analyse (326) du rôle pronostique des événements de la vie positifs ou négatifs (mariage, naissance, décès, divorce, etc.) ne trouve pas d'association.

Les études de cohorte (327, 328) et revue (329) sur l'influence de la personnalité (anxiété, dépression, colère) ne montrent pas d'association robuste avec le risque de cancer du sein ; la mesure de ce facteur est souvent trop subjective.

## 5.19 Produits de la vie courante

La revue australienne NBOCC (14) analyse trois facteurs de risque dont l'influence sur le risque de survenue de cancers du sein a fait l'objet de nombreuses spéculations dans les médias grand public, mais pour lesquels les études de haut niveau de preuve manquent.

### ► Port de soutien-gorge

L'hypothèse selon laquelle le port de soutien-gorge dont particulièrement ceux à armatures ou à ajustement serré augmente le risque de cancer n'a pas encore fait l'objet d'études scientifiques. Ce facteur de risque est difficilement mesurable au cours du temps (adolescence, grossesse), potentiellement entaché d'un biais de mémoire. L'influence du port de soutien-gorge avait aussi été envisagé pour expliquer les différences de survenue de cancers du sein chez les femmes asiatiques vivant en Asie et celles vivant en Amérique du Nord et en Europe. Cependant, l'exposition de ces femmes à d'autres facteurs de risque tels que la consommation de graisse, l'indice de masse corporelle, le niveau socio-économique diffère également.

### ► Prothèses silicone

Compte tenu du potentiel risque infectieux associé aux chirurgies du sein à visée esthétique, une association entre port de prothèse en silicone et risque de cancer du sein a été postulée. Une étude de cohorte rétrospective (330) trouve une diminution du risque de cancer du sein suite à un port de prothèses mammaires, mais ce résultat est discutable car la durée du suivi des femmes était très courte et un biais de sélection des femmes n'était pas écarté. Plus récemment, deux études de cohorte (331, 332) rapportent que le port d'implant en silicone n'augmente pas le risque de cancer et ne retrouve pas d'association avec le site, la matière et l'enveloppe de l'implant.

### ► Déodorant

La composition des déodorants et des anti-transpirants fait l'objet d'inquiétudes relayées par les médias grand public. Une première étude cas-témoin réalisée en 2002 sur des femmes âgées de 20 à 74 ans (333) montre l'absence d'influence des déodorants et des crèmes de rasage (immédiate ou à poser) sur la survenue de cancer du sein. Une autre étude (334) montre une association entre l'utilisation de ces produits et la survenue de cancer du sein à un âge plus précoce. Au final, peu de résultats existent et sont contradictoires. D'autres études sont à envisager, mais ce facteur de risque est très difficile à mesurer.

## 5.20 Géographie et facteurs sociaux

Ces facteurs sont traités dans le travail australien (14) et dans la monographie consacrée au cancer du sein (28).

### ► Continent de naissance

Ce facteur est facilement mesurable de manière directe et non modifiable (28). Il est majeur dans l'augmentation du risque : les personnes nées en Amérique du Nord ont un risque de cancer multiplié par 4 et plus comparées à celles nées en Asie ou en Afrique.

### ► Lieu de résidence

Les résidents urbains ont une augmentation du risque de cancer modeste (RR entre 1,1 et 2) comparé aux résidents ruraux (28). Cependant, la prise en compte de ce facteur peut poser problème : la mesure du facteur au cours du temps est difficile (différents lieux de résidence au cours de la vie), l'accès aux soins est différent entre les milieux urbains et ruraux, d'où un possible biais de diagnostic associé ; de plus, ce facteur doit être ajusté sur des facteurs de confusion majeurs tels que la catégorie socio-économique.

### ► Catégorie socio-économique

Les résultats de la monographie consacrée au cancer du sein (28) révèlent que les femmes de haut niveau de revenu ont un risque de cancer du sein augmenté par rapport aux femmes de niveau de revenu plus faible, mais cette augmentation est modeste. En revanche, une étude réalisée sur un échantillon de plus de 7 500 femmes américaines issues de la cohorte NHANES revues entre 1982 et 1984 et en 1987 (51) retrouve un effet de même taille, mais un risque attribuable important de 18,9 % (IC 95 % [-4,3 ; 42,1]). Cependant, cet effet est potentiellement surestimé en

raison du biais de surveillance, plus importante chez les femmes aisées. Toutefois, cette étude américaine montre aussi l'influence de ce facteur avant 1981, période où la surveillance n'était pas en routine.

## 6. Modèles de calcul du risque individuel de cancer du sein

### 6.1 Modèle de Gail

Le premier modèle de risque globale de cancer du sein a été proposé par Gail en 1989 (335) à partir de l'étude cas-témoins emboîtée dans une cohorte (Breast Cancer Detection and Demonstration Project, N=284780) incluant 2 852 cas et 3 146 témoins. Les femmes incluses dans cette étude étaient âgées de 35 à 79 ans – le modèle de Gail est applicable à cette tranche d'âge. Actualisé depuis (336-339), ce modèle inclut l'âge, les antécédents familiaux (nombre d'apparentés dont hommes du 1<sup>er</sup> degré atteints de cancer du sein, âge au diagnostic), les antécédents de pathologies mammaires (hyperplasie atypique et carcinome in situ), les facteurs de la vie reproductive (âge des premières règles, parité, âge à la parité) et les antécédents de biopsies mammaires (nombre).

L'indice de concordance mesure la capacité du modèle à prédire les femmes qui vont développer un cancer du sein avec des valeurs comprises entre 0,5 (mauvaise concordance) et 1 (concordance parfaite). Une étude de 2005 (340) a évalué l'indice de concordance, à 0,67 (IC 95 % = 0,65-0,68). Cet indice demeure donc assez modeste et le modèle de Gail ne prend pas en compte tous les antécédents familiaux (31, 50). Il existe des déclinaisons du modèle adaptées à des populations spécifiques (populations afro-américaine et asiatique aux États-Unis) (337, 341). Le grand public a accès au modèle de Gail via le site <http://www.cancer.gov/bcrisktool/>. Les femmes américaines de 35 ans et plus, sans antécédents de carcinome in situ, en fonction de leur ethnie, peuvent obtenir une estimation de leur risque de cancer du sein au cours de leur vie (jusqu'à 90 ans), comparée à l'estimation des femmes du même âge et de la même ethnie en population générale. Le résultat est fourni avec une notice explicative <http://understandingrisk.cancer.gov/>.

### 6.2 Modèle de Tyrer/Cuzick (modèle IBIS)

A partir de la modélisation de l'agrégation de cancers du sein dans une cohorte des filles de femmes atteintes de cancer du sein, le modèle IBIS de Tyrer/Cuzick, établi dans le cadre du Breast Cancer Prevention Collaborative Group (BCPCG) (31, 50), donne le risque de développer un cancer pour un génotype donné multiplié par l'effet des facteurs de risque individuels. Ce modèle inclut l'âge de la patiente, les antécédents médicaux (hyperplasie atypique et carcinome in situ), les antécédents familiaux (niveau de parenté et âge au diagnostic des parents atteints et âge des parents indemnes, nombre d'apparentés, antécédents familiaux de cancer de l'ovaire, origine ashkénaze, mutation BRCA), la densité mammaire, les facteurs de la vie reproductive (âge des premières règles, parité, âge à la parité et âge de la ménopause) et l'indice de masse corporelle. La densité mammaire, la taille et le rapport taille/hanches sont également pris en compte dans les versions les plus récentes du modèle (30, 342).

La validité de ce modèle à prédire la survenue d'un cancer du sein est insuffisamment étudiée (31), d'autant que c'est un modèle statistique basé sur la combinaison de risque relatif, et non un modèle directement établi à partir d'un échantillon de femmes (50). Le logiciel IBIS est téléchargeable sur Internet <http://www.ems-trials.org/riskevaluator/>, mais son utilisation difficile et non ergonomique en fait un outil destiné aux professionnels plutôt qu'au grand public. Le logiciel fournit le risque de survenue de cancer du sein dans les 10 ans et au cours de la vie, comparé aux risques observés dans la population générale. Les probabilités de portage de BRCA1 et BRCA2 sont également calculées et comparées aux portages dans la population générale. La documentation disponible sur le site est destinée à des professionnels.

### 6.3 Claus/CASH

Le modèle de Claus, également appelé modèle CASH car dérivant d'observations empiriques de la Cancer And Steroid Hormone Study mené par le Centers for Disease Control (50), est un modèle génétique dont les paramètres ont été définis par une analyse de ségrégation (31). Cette analyse de ségrégation visait à déterminer le mode de transmission du cancer du sein à partir de données familiales (mères et sœurs) de 4 730 femmes atteintes et 4 688 témoins (31). Ce modèle inclut l'âge de la patiente et les antécédents familiaux suivants : nombre et âge des apparentés de 1<sup>er</sup> et 2<sup>nd</sup> degré au diagnostic de cancer du sein. Ce modèle fournit une table, simple à lire, des risques estimés de cancer du sein par décennie de vie jusqu'à 79 ans (50). Cependant, les situations familiales disponibles sont limitées (31). Ce modèle repose sur des hypothèses non vérifiées sur la transmission des phénotypes (50) et sous-estime le risque de cancer du sein (31).

### 6.4 BOADICEA

Le modèle BOADICEA (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm) estime le risque de cancer du sein ; ses paramètres sont dérivés d'analyses de ségrégation effectuées sur différentes études de population de cancer du sein (31). Ce modèle inclut l'âge et les antécédents familiaux (niveau de parenté, année de naissance et âge de diagnostic des parents hommes et femmes atteints et âge des parents indemnes, nombre d'apparentés, antécédents familiaux de cancer de l'ovaire, de la prostate et du pancréas, origine ashkénaze, mutation BRCA). Ce modèle n'est pas à ce jour validé dans sa capacité à prédire un cancer (31) et il n'intègre pas de facteur de risque individuel.

### 6.5 Conclusion générale sur les modèles

Seuls les modèles intégrant les facteurs de risque individuels sont exploitables pour déterminer des populations à risque accru (ou diminué) de cancer du sein. La comparaison avec le risque en population générale permet de cibler des populations pouvant faire l'objet de recommandations spécifiques. Toutefois, la capacité des modèles à prédire la survenue de cancer du sein reste médiocre (indice de concordance autour de 0,65). Tous les facteurs de risque ne sont pas pris en compte, notamment les antécédents médicaux personnels, la contraception hormonale, la consommation d'alcool ne sont pas inclus dans les modèles. Enfin, les outils ne sont pas disponibles pour toutes les populations (femmes de moins de 35 ans, femmes américaines hispaniques, etc.).

A notre connaissance, ces modèles n'ont pas fait l'objet de validation dans la population française, et l'article de de Pauw et al. (31) montre que, pour une même femme présentant trois antécédents familiaux de cancers du sein, les différents modèles estiment des risques de survenue de cancer du sein très différents, de 13 à 34 %.

Ces modèles ne sont pas fournis avec des grilles de lecture et des algorithmes de décision pour le clinicien, permettant de choisir une stratégie de surveillance en fonction de l'estimation obtenue.

## 7. Synthèse des facteurs de risque du cancer du sein

Un tableau de synthèse des facteurs de risque du cancer du sein présentés précédemment est proposé (Tableau 5).

Le niveau de risque relatif est rapporté avec une borne basse et une borne haute (selon la classification adoptée dans la méthode de travail) pour tenir compte des résultats des différentes études. Les autres données épidémiologiques et les données concernant les caractéristiques du cancer du sein étant trop parcellaires pour être renseignées.

Les résultats sont présentés par ordre décroissant de niveau de risque.

**Tableau 5. Caractéristiques des facteurs de risque du cancer du sein (risque relatif)**

	RR estimation basse	RR estimation haute	Commentaires
Age	> 4,0	> 4,0	> 50 ans vs. < 50 ans
Carcinome canalaire in-situ	> 4,0	> 4,0	
Carcinome lobulaire in-situ	> 4,0	> 4,0	
DDT (dichlorodiphényl-trichloroéthane)	> 4,0	> 4,0	pesticide organochloré interdit en France depuis les années 1970
Continent de naissance	> 4,0	> 4,0	Amérique du Nord vs. Asie, Afrique
Antécédent personnel de cancer du sein invasif	2,0 < RR ≤ 4,0	> 4,0	Y compris risque de cancer sur le sein controlatéral
Antécédents familiaux de cancer du sein invasif	2,0 < RR ≤ 4,0	> 4,0	RR de l'ordre de 2 en cas d'antécédent chez un parent au 1 <sup>er</sup> degré et RR > 4 si deux parents au 1 <sup>er</sup> degré avant 45 ans
Hyperplasies atypiques	2,0 < RR ≤ 4,0	> 4,0	
Densité mammaire après la ménopause	2,0 < RR ≤ 4,0	> 4,0	Densité mammaire élevée vs. faible selon les classifications utilisées
Irradiation thoracique médicale à haute dose	2,0 < RR ≤ 4,0	2,0 < RR ≤ 4,0	Maladie de Hodgkin radiothérapie
Graisses de viande	2,0 < RR ≤ 4,0	2,0 < RR ≤ 4,0	
Radiations ionisantes	1,1 < RR ≤ 2,0	2,0 < RR ≤ 4,0	
Autres lésions mammaires (sans atypie)	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	Lésions proliférantes sans atypie
Traitement hormonal substitutif de la ménopause	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	Risque augmente avec la durée, la dose et les traitements oestrogéniques associés à des progestatifs
Nulliparité	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	Nulliparité vs. parité
Age de la ménopause	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	> 55 ans vs. < 55 ans
Age des premières règles	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	< 12 ans vs. > 14 ans
Age à la première naissance de l'enfant	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	> 30 ans vs. < 30 ans

	RR estimation basse	RR estimation haute	Commentaires
Alcool	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	Consommations vs. pas de consommation Risque augmente avec la consommation
Sédentarité	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	
Diabète	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	
Catégorie socio-économique	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	Haut niveau de revenu vs. revenu plus faible
Personnel navigant	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	
Antibiotiques	1,0 < RR ≤ 1,1	2,0 < RR ≤ 4,0	Pas de conclusion possible
Obésité après la ménopause (IMC)	1,0 < RR ≤ 1,1	1,1 < RR ≤ 2,0	
Contraception hormonale orale	1,0 < RR ≤ 1,1	1,1 < RR ≤ 2,0	
Autres expositions hormonales endogènes (oestrogènes, androgènes)	1,0 < RR ≤ 1,1	1,1 < RR ≤ 2,0	Après la ménopause : 5 <sup>e</sup> quintile vs. 1 <sup>er</sup> quintile Avant la ménopause, association modeste pour les androgènes
Exposition hormonale in utéro (androgènes)	1,0 < RR ≤ 1,1	1,1 < RR ≤ 2,0	Mesurée par des variables proxy
Lieu de résidence	1,0 < RR ≤ 1,1	1,1 < RR ≤ 2,0	Urbain vs. rural
Exposition in utéro au diéthylstilbestrol	1,0 < RR ≤ 1,1	1,0 < RR ≤ 1,1	
Autres graisses	NS	1,1 < RR ≤ 2,0	Pas de conclusion possible
Exposition à la lumière de nuit et travail de nuit	NS	1,1 < RR ≤ 2,0	Pas de conclusion possible
Supplémentation en multi-vitamines	NS	1,1 < RR ≤ 2,0	Pas de conclusion possible
Avortement	NS	NS	Pas d'association démontrée
Caractéristiques associées à la grossesse	NS	NS	Pas de conclusion possible
Rapport taille / hanches	NS	NS	Pas d'association démontrée
Taille poitrine	NS	NS	Pas de conclusion possible
Traitements de l'infertilité	NS	NS	Pas d'association démontrée
Syndrome métabolique	NS	NS	Pas de conclusion possible
Ovaires polykystiques	NS	NS	Pas d'association démontrée
Schizophrénie	NS	NS	Pas de conclusion possible
Antidépresseurs	NS	NS	Pas de conclusion possible
Statines	NS	NS	Pas d'association démontrée
Régimes alimentaires	NS	NS	Pas d'association démontrée
Café et thé	NS	NS	Pas d'association démontrée

	RR estimation basse	RR estimation haute	Commentaires
Tomates	NS	NS	Pas d'association démontrée
Pamplemousse	NS	NS	Pas d'association démontrée
Soja	NS	NS	Pas de conclusion possible
Tabagisme	NS	NS	Pas d'association démontrée
Tabagisme passif	NS	NS	Pas d'association démontrée
Supplémentation en Oméga 3	NS	NS	Pas de conclusion possible
Supplémentation en folates	NS	NS	Pas de conclusion possible
Champs électromagnétiques	NS	NS	
Pesticides (autres que DDT)	NS	NS	Pas d'association démontrée
Herbicides	NS	NS	Pas d'association démontrée
Stress psychosocial et événements de la vie	NS	NS	Pas d'association démontrée / pas de conclusion possible
Port de soutien-gorge	NS	NS	Pas de conclusion possible
Prothèse en silicone	NS	NS	Pas d'association démontrée
Déodorant	NS	NS	Pas de conclusion possible
Biphosphonates	$0,5 \leq RR < 0,91$	$0,91 \leq RR < 1,0$	Alendronate, étidronate Pas de relation dose-réponse démontrée
Allaitement	$0,91 \leq RR < 1,0$	$0,91 \leq RR < 1,0$	Allaitement prolongé > 1 an cumulé pour tous les enfants
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	$0,5 \leq RR < 0,91$	$0,91 \leq RR < 1,0$	
Obésité avant la ménopause	$0,5 \leq RR < 0,91$	$0,5 \leq RR < 0,91$	
Pré-éclampsie	$0,5 \leq RR < 0,91$	$0,5 \leq RR < 0,91$	
Molécules interagissant avec la synthèse oestrogénique (tamoxifène, raloxifène)	$0,5 \leq RR < 0,91$	$0,5 \leq RR < 0,91$	Cancers exprimant les récepteurs hormonaux
Supplémentation en vitamine D	$0,5 \leq RR < 0,91$	$0,5 \leq RR < 0,91$	Dosage sanguin : dernier quartile vs. premier quartile
Supplémentation en calcium	$0,5 \leq RR < 0,91$	$0,5 \leq RR < 0,91$	
Metformine	$0,25 \leq RR < 0,5$	$0,5 \leq RR < 0,91$	
Ovariectomie	$0,25 \leq RR < 0,5$	$0,25 \leq RR < 0,5$	Ovariectomie bilatérale prophylactique avant 45 ans

## 8. Avis du groupe de travail

Suite à la présentation des données épidémiologiques sur les facteurs de risque (cf. partie Description des facteurs de risque du cancer du sein), la discussion avec le groupe de travail a permis de les classer en deux groupes en argumentant le classement au moyen des critères d'évaluation retenus dans l'évaluation (cf. paragraphe Critères d'évaluation de la partie Cadre général de l'évaluation) :

- groupe 1 : facteurs de risque pour lesquels aucun dépistage spécifique n'est justifié (en dehors du programme de dépistage organisé) ;
- groupe 2 : facteurs pour lesquels un dépistage spécifique paraît justifié du point de vue épidémiologique et pour lesquels l'évaluation devrait être poursuivie pour tenter de définir, en fonction de leur pertinence, les modalités de dépistage.

L'ensemble des facteurs de risque pour lesquels aucune association n'a été mise en évidence et ceux pour lesquels aucune conclusion n'est possible à l'heure actuelle ont été classés dans le groupe 1.

Deux facteurs de risque ont fait l'objet d'une discussion particulière :

- le cancer canalaire in-situ : pour beaucoup, il s'agirait déjà d'un cancer à considérer donc au même titre qu'un antécédent personnel de cancer invasif ;
- la densité mammaire : la nature même de facteur de risque est débattue, malgré le niveau de risque élevé et le niveau de preuve de l'association mise en évidence avec le cancer du sein.

Ces deux facteurs de risque ont été classés en groupe 2, ce qui implique que l'évaluation sera poursuivie avec une recherche de données sur l'existence d'une intervention de dépistage qui a fait la preuve de son efficacité et de sa sécurité. La recherche de données sur l'efficacité des interventions identifiées en fonction des modalités de mise en œuvre envisageables en France complètera l'argumentaire de la pertinence de ces interventions.

Concernant les modèles de calcul du risque, leur utilisation en routine en France en consultation de médecine générale ou de gynécologie ne semble pas envisageable, compte tenu des nombreuses limites décrites dans l'argumentaire.

Les modèles resteraient cependant utiles dans le cadre de la consultation d'oncogénétique pour faire la synthèse des antécédents familiaux (BOADICEA, Claus).

Enfin, l'évaluation du risque en cas de cumul de facteurs de risque reste un problème non résolu dans toutes les situations où un facteur de risque ne « l'emporterait » pas sur tous les autres, justifiant à lui seul le dépistage.

**Tableau 6. Avis du groupe de travail concernant le classement des facteurs de risque du cancer du sein soit dans le groupe des facteurs de risque pour lesquels aucun dépistage spécifique n'est justifié (en dehors du programme de dépistage organisé) (Groupe 1), soit dans le groupe des facteurs pour lesquels un dépistage spécifique paraît justifié du point de vue épidémiologique et pour lesquels l'évaluation devrait être poursuivie pour tenter de définir les modalités de dépistage (Groupe 2)**

Facteur de risque	Niveau de risque (risque relatif)	Niveau de preuve documentant le risque	Age moyen de survenue du cancer du sein avant 50 ans	Caractéristiques histologiques et facteurs pronostiques péjoratifs	Mesure du facteur de risque et repérage dans la population générale	Avis du groupe de travail
Exposition hormonale in utero (androgènes)	Entre 1,1 et 1,3 en fonction des proxys (IC disponibles dans l'argumentaire)	Insuffisant	-	-	Difficile	Groupe 1
Exposition in utero au diéthylstilbestrol	1,8 IC [1,1 ; 3,2]	Insuffisant (études de petite taille)	-	-	-	Groupe 1
Obésité après la ménopause	Entre 1,12 et 1,26 pour les femmes en surpoids et obèses vs. IMC < 25 (IC disponibles dans l'argumentaire)	Suffisant	-	Associée plus souvent à des cancers du sein présentant les récepteurs hormonaux (bon pronostic)	-	Groupe 1
Contraception orale utilisatrice courante (vs. pas d'utilisation)	1,24 IC [1,15 ; 1,33]	Suffisant	-	-	-	Groupe 1
Diabète de type 2	1,2 IC [1,12 ; 1,28]	Suffisant Données insuffisantes sur les traitements (effet protecteur de la metformine ?) Chronologie diabète puis cancer du sein pas toujours vérifiée	-	-	-	Groupe 1
Catégorie socioprofessionnelle élevée	Augmentation modeste (entre 1,1 et 2 dans la classification retenue dans l'argumentaire)	-	-	-	Résumé probablement un profil de facteurs de risque (pas forcément tous connus) Problème de définition entre les études Mesure difficile et critère difficilement acceptable	Groupe 1

Facteur de risque	Niveau de risque (risque relatif)	Niveau de preuve documentant le risque	Age moyen de survenue du cancer du sein avant 50 ans	Caractéristiques histologiques et facteurs pronostiques péjoratifs	Mesure du facteur de risque et repérage dans la population générale	Avis du groupe de travail
Traitement hormonal substitutif chez la femme péri-post-ménopausée	Entre 1,2 et 2 selon les études Risque augmente avec la dose et la durée d'exposition Risque varie avec le type de traitement Risque persiste jusqu'à un an après l'arrêt du traitement	Suffisant	-	Associé plus souvent à des cancers lobulaires infiltrants (plus difficiles à diagnostiquer à la mammographie)	-	Groupe 2
Alcool	0,07 par 10 g d'alcool par jour Risque augmente avec la dose (1,55 pour 50 g par jour) Cohorte E3N retrouve une association avec le cancer uniquement après la ménopause	-	-	-	Difficile Aucun seuil fixé	Groupe 1
Lésions mammaires avec atypie (catégorie B3 et B4) Y compris carcinome lobulaire in situ	> 2, jusqu'à 6 selon les lésions concernées	-	-	-	Difficile Double lecture des lames serait nécessaire Repérage difficile dans la population Découverte sur signes d'appel cliniques ou suite au dépistage individuel ou organisé	Groupe 2
Graisse dans les viandes	Augmentation modérée (entre 2 et 4 dans la classification retenue dans l'argumentaire) Revoir l'estimation du risque (cf. cohorte E3N)	Insuffisant Résultats contradictoires	-	-	Difficile Résumé probablement un profil de facteurs de risque	Groupe 1
Hormones endogènes chez la femme post-ménopausée (œstrogène, androgène)	2 à 2,6 (dernier quintile vs. premier)	-	-	-	Difficile (variation physiologique, reproductibilité de la mesure)	Groupe 1

Facteur de risque	Niveau de risque (risque relatif)	Niveau de preuve documentant le risque	Age moyen de survenue du cancer du sein avant 50 ans	Caractéristiques histologiques et facteurs pronostiques péjoratifs	Mesure du facteur de risque et repérage dans la population générale	Avis du groupe de travail
	Problème de catégorie de référence (concentration normale préférable mais difficile à définir)				Comment définir l'exposition normale ? Quelle concentration d'hormone dans chaque quintile ? Ce facteur est-il un marqueur de risque ou un facteur de risque ?	Hormones endogènes chez la femme pré-ménopausée : pas d'association (groupe 1)
Densité mammaire radiologique après la ménopause Densité > 75 % (classification de BI-RADS)	Entre 2 et 6 (densité élevée vs. densité faible) Problème de catégorie de référence dans les études (densité normale préférable mais difficile à définir)	-	-	-	Difficile (absence de standardisation de la mesure) La nature même de facteur de risque est discutée Repérage difficile dans la population	Groupe 2 (Ce facteur a fait l'objet de nombreuses discussions au sein du groupe de travail dans le cadre des travaux du volet 1. Il a été considéré in fine comme ne nécessitant pas un dépistage spécifique.)
Densité mammaire avant la ménopause	Niveau de risque à compléter	Insuffisant	-	-	Difficile (variation au cours du temps et au cours du cycle menstruel)	Groupe 1
Irradiation thoracique médicale (dont antécédent de maladie de Hodgkin)	Entre 2 et 4 en fonction de l'âge de survenue de la maladie de Hodgkin	-	Le cancer du sein surviendrait le plus souvent dans les 10 ans après l'irradiation	-	-	Groupe 2

Facteur de risque	Niveau de risque (risque relatif)	Niveau de preuve documentant le risque	Age moyen de survenue du cancer du sein avant 50 ans	Caractéristiques histologiques et facteurs pronostiques péjoratifs	Mesure du facteur de risque et repérage dans la population générale	Avis du groupe de travail
Antécédents familiaux : score d'indication de la consultation d'oncogénétique $\geq 3$ (cf. recommandation de l'INCa 2010)	Exemple RR > 4 quand 2 parents du 1 <sup>er</sup> degré ont présenté un cancer du sein avant 45 ans Cette situation équivaut à un score de 4	-	-	-	-	Groupe 2  Score d'indication de la consultation d'oncogénétique $\leq 2$ : groupe 1
Antécédent personnel de cancer du sein Y compris carcinome canalaire in situ	Entre 2,8 et 7 selon les études	-	-	-	-	Groupe 2
DDT dichlorodiphényltrichloroéthane (pesticide organochloré)	> 5	Insuffisant (une seule étude cas-témoin)	-	-	Difficile (durée d'exposition, dose)	Groupe 1 ou groupe 2 ?

## 9. Synthèse de l'audition

Le classement des facteurs de risque proposé par le groupe de travail n'est pas remis en question. Seul le DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane, pesticide organochloré) devrait être classé en groupe 1 compte tenu du niveau de preuve insuffisant du risque associé de cancer du sein issu d'une unique étude cas-témoin.

La controverse au sujet de la densité mammaire n'est pas réglée à ce jour. La densité mammaire élevée engendre probablement plus un problème de lecture des mammographies qu'elle n'est un véritable facteur de risque. La mammographie numérique plein champ améliore la lecture en présence de seins denses.

La fréquence de la densité mammaire (seuil non précisé lors de la discussion) entre 50 et 60 ans serait d'environ 10 à 20 % d'après les données issues du programme de dépistage organisé. Cette fréquence serait quasi-nulle au-delà de 60 ans.

Concernant le second volet de l'évaluation, l'absence de données sur l'efficacité des stratégies potentielles de dépistage dans les différentes populations cibles sera une difficulté majeure pour produire des recommandations.

Aucune preuve scientifique n'est aujourd'hui disponible quant à l'efficacité en situation de dépistage de l'IRM, l'échographie, l'examen clinique des seins par un médecin.

## 10. Avis du groupe de lecture

Le groupe de lecture a relu le rapport dans son ensemble, y compris l'avis du groupe de travail et le classement en deux groupes. Le groupe de travail a également participé à la relecture et ses commentaires ont été analysés pour la partie argumentation.

Les résultats disponibles pour décrire les facteurs de risque reposent essentiellement sur le risque relatif qui n'est pas le meilleur critère pour élaborer les recommandations. Le risque cumulé à 10 ans serait plus utile, car il permettrait de prendre en compte l'âge dans l'estimation du risque associé à certains facteurs et de comparer le risque de femmes exposées à un ou plusieurs facteurs au risque de la femme de plus de 50 ans à risque « normal » qui est actuellement ciblée par le dépistage organisé. Malheureusement, cette estimation manque pour la très grande majorité des facteurs.

Concernant le classement des facteurs de risque, le groupe de lecture est d'accord dans 77 % des cas avec le classement proposé par le groupe de travail. Des modifications de classement, plus ou moins justifiées, étaient proposées :

- diabète de type 2 dans le groupe 2 ;
- antécédents familiaux dès le score 2 proposé par Eisinger dans le groupe 2 ;
- DDT dans le groupe 1 ;
- traitement hormonal de la ménopause dans le groupe 1 ;
- densité mammaire dans le groupe 1.

Un modèle de risque adapté à la population française serait très utile.

Enfin, des situations fréquentes de cumul de risque pourraient être étudiées, comme une hyperplasie canalaire atypique et un cancer du sein invasif chez une parente au premier degré ou des seins très denses après la ménopause et un cancer du sein invasif chez une parente au premier degré ou des seins très denses après la ménopause et l'obésité ou l'obésité, une consommation excessive d'alcool et un traitement hormonal de la ménopause.

## 11. Résumé du rapport du KCE

Au cours de la veille documentaire, un ultime rapport d'évaluation a été identifié en janvier 2012, publié par le KCE (Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé) traitant exactement du même sujet que la HAS, à savoir, l'identification des femmes exposées à un risque accru et les techniques d'imagerie à utiliser (29).

L'argumentaire repose sur deux rapports d'agence d'évaluation (NICE et NZHTA) et sur une actualisation basée sur les méta-analyses et revues systématiques publiées depuis 2003 pour le facteur de risque familial et 2006 pour les facteurs de risque non familiaux (individuels).

Le KCE a classé les facteurs de risque du cancer du sein en trois groupes : risque fortement accru, risque accru et impact limité.

Certains antécédents familiaux et les antécédents de radiothérapie à un jeune âge avec irradiation en mantelet ont été classés dans le groupe à risque fortement accru.

Le tissu mammaire très dense (BIRADS 4) et les antécédents de carcinome canalaire et lobulaire in situ ont été classés dans la catégorie à risque accru.

Les facteurs suivants ont été considérés avoir un impact limité sur le cancer du sein : tissu mammaire dense (BIRADS 3), obésité, consommation d'alcool, traitement hormonal de substitution, ménopause précoce, nulliparité, contraception hormonale ou prise d'autres hormones exogènes (diéthylstilbestrol). Pour ces facteurs, le KCE recommande aux femmes de ne pas se soumettre à un autre dépistage en dehors du dépistage organisé (50-69 ans en Belgique).

Concernant les modèles de risque, le KCE ne peut se prononcer sur la supériorité d'un modèle par rapport à un autre. Ils présentent tous un certain nombre de désavantages, et des développements sont encore nécessaires.

## Annexe 1. Glossaire

**Risque relatif** associé à un facteur : rapport des risques absolus chez les exposés et chez les non exposés à ce facteur. Ce rapport permet d'évaluer la modification du risque. Exemple : le risque relatif de cancer du sein associé à la nulliparité est le rapport du risque absolu de cancer du sein chez les femmes nullipares sur le risque absolu de cancer du sein chez les femmes paires.

**Risque absolu** : proportion de personnes présentant un nouvel événement (cas incident) parmi les personnes exposées suivies sur un intervalle de temps donné. Exemple : risque absolu à 5 ans de présenter un cancer du sein chez les femmes âgées de plus de 50 ans (ici les facteurs de risque sont le sexe et l'âge).

**Fraction de risque attribuable / part de risque attribuable** : nombre de cas attribuables à un facteur d'exposition, nombre de cas évités si l'exposition au facteur de risque était supprimée, divisé par le nombre de cas de la maladie. Le calcul de la fraction attribuable dépend à la fois du risque absolu et de la fréquence du facteur dans la population. Ainsi, un facteur associé à une augmentation modérée du risque mais très fréquent dans la population pourra être associé à une fraction attribuable plus élevée qu'un facteur très rare associé à une augmentation majeure du risque.

**Risque cumulé** (exprimé en pourcentage) : probabilité d'une personne, exposée constamment à un facteur de risque, de présenter un événement au cours d'une période de temps. Exemple : risque cumulé de cancer du sein chez les femmes exposées à une contraception orale.

## Annexe 2. Stratégie de recherche documentaire et sources Internet interrogées

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau ci-dessous présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline.

Type d'étude / sujet		Période	Nombre de références
Termes utilisés			
Cancer du sein et facteurs de risques			
<b>- Recommandations</b>		01/2006 - 06/2011	<b>6</b>
Étape 1	("Breast Neoplasms"[Mesh] OR (breast[ti] AND neoplasm*[ti]) OR (breast[ti] AND cancer*[ti]) OR (breast neoplasm*[tiab] OR breast cancer*[tiab]) OR (neoplasms[mesh:noexp] AND breast[tiab])) AND predisposition*[ti] OR increased risk[ti] OR cancer susceptibility[ti] OR high risk*[ti] OR Genetic Predisposition to Disease[mesh] OR cancer risk[ti] OR neoplasm risk*[ti] OR high-risk[ti] OR "Reproductive History"[Mesh] OR "Causality"[Mesh] OR "Epidemiologic Factors"[Mesh:NoExp] OR risk[mesh] OR "Risk Assessment"[Mesh] OR "Risk Factors"[Mesh] OR risk assessment[ti] OR risk*[ti] OR risk factor*[ti] OR (breast[tiab] AND cancer[tiab] AND risk*[tiab]) AND "Breast Neoplasms/epidemiology"[Mesh] OR epidemiology[tiab] OR epidemiologic[tiab] OR neoplasms/epidemiology[mesh] OR "Neoplasms, Radiation-Induced/epidemiology"[Mesh]		
NOT			
Étape 2	African Continental Ancestry Group[MeSH Terms] OR Antineoplastic Agents[Mesh] OR Asian Continental Ancestry Group[Mesh] OR Brain Neoplasms[Mesh] OR Breast Neoplasms/drug therapy[Mesh:noexp] OR Breast Neoplasms/psychology[Mesh:noexp] OR Breast Neoplasms/surgery[Mesh:noexp] OR Breast Neoplasms/therapy[Mesh:noexp] OR Cytochrome P-450 CYP2D6[Mesh] OR Depression/drug therapy[Mesh:noexp] OR European Continental Ancestry Group[Mesh] OR Genomics[Mesh] OR Heart/radiation effects[Mesh:noexp] OR Magnetic Resonance Imaging/methods[Mesh] OR "Mammography/methods"[Mesh:noexp] OR Mutation[Mesh:noexp] OR Ovarian Neoplasms/drug therapy[Mesh:noexp] OR Ovarian Neoplasms/therapy[Mesh:noexp] OR Polymorphism, Genetic[Mesh] OR Prognosis[Mesh:noexp] OR Radiotherapy, Adjuvant[MeSH Terms] OR "Combined Modality Therapy"[Mesh:noexp] OR "Radiotherapy"[Mesh:noexp] OR Transients and Migrants [Mesh] OR Colorectal Neoplasms[Mesh] OR "Mastectomy"[Mesh] OR Postmenopausal women[ti] OR Chemotherapy[ti] OR Iranian patient*[ti] OR Black patient*[ti] OR Asian patient*[ti] OR equine*[ti] OR hotspot*[ti] OR survival[ti] OR Depression[ti] OR Hawaii population[ti] OR Minority women[ti] OR Prognosis[ti] OR "Digestive System Neoplasms/pathology"[MeSH] OR "Lung Neoplasms/pathology"[MeSH] OR "Thymoma/pathology"[Mesh] OR "Thymus Neoplasms/pathology"[Mesh] OR "Uterine Cervical Neoplasms/pathology"[MeSH] OR "Breast Neoplasms/diagnosis"[Mesh:noexp] OR "Breast Neoplasms/surgery"[Mesh:noexp] OR "Abs"[Mesh]		
ET			
Étape 3	(guidelines as topic OR practice guidelines as topic OR health planning guidelines OR consensus development conferences as topic OR consensus development conferences, NIH as topic)/de OR (practice guideline OR guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH)/type de publication OR (recommendation* OR guideline*)/ti		
<b>- Méta-analyses</b>		01/2006 - 06/2011	<b>79</b>
Étape 1 NOT Étape 2			
ET			
Étape 4	meta-analysis as topic/de OR meta-analysis/type de publication OR (meta-analysis OR meta analysis OR metaanalysis		
<b>-Reuves systématiques</b>		01/2006	<b>302</b>

Type d'étude / sujet		Période	Nombre de
		– 06/2011	
Étape 1 NOT Étape 2			
ET			
Étape 4	"Review Literature as topic"[MeSH] OR "Review"[Publication Type] OR "systematic review"[title]		
<b>– Etudes de cohortes</b>		01/2006 – 06/2011	<b>500</b>
Étape 1 NOT Étape 2			
ET			
Étape 6	"Cohort Studies"[Mesh] OR cohort[tiab]		
<b>– Etudes cas/contrôle</b>		01/2006 – 06/2011	<b>255</b>
Étape 1 NOT Étape 2			
ET			
Étape 5	"Case-Control Studies"[Mesh] OR case control stud*[tiab] OR "Retrospective Studies"[Mesh] OR retrospective studi*[tiab]		
<b>– Etudes "cross-sectional"</b>		01/2006 – 06/2011	<b>45</b>
Étape 1 NOT Étape 2			
ET			
Étape 5	"Cross-Sectional Studies"[Mesh] OR cross sectional stud*[tiab]		
<b>– Etudes épidémiologiques</b>		01/2006 – 06/2011	<b>15</b>
Étape 1 NOT Étape 2			
ET			
Étape 5	"Epidemiologic Studies"[Mesh] OR epidemiologic stud*[tiab]		
<b>– Essais contrôlés randomisés</b>		01/2006 – 06/2011	<b>44</b>
Étape 1 NOT Étape 2			
ET			
Étape 5	"Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as topic"[MeSH] OR random*[Title]		
<b>– Essais contrôlés</b>		01/2006 – 06/2011	<b>66</b>
Étape 1 NOT Étape 2			
ET			
Étape 5	"Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trials as topic"[MeSH]		
<b>– Autres types d'études</b>		01/2006 – 06/2011	<b>597</b>
Étape 1 NOT Étape 2			
SAUF	Étape 3 OR Étape 4 OR Étape 5 OR Étape 6 OR Étape 7		

Type d'étude / sujet		Période	Nombre de références
	Termes utilisés		
<b>Modèle de risque et cancer du sein</b>			
<b>– Recommandations</b>		01/2006 – 06/2011	1
Étape 1	("Breast Neoplasms"[Mesh] OR breast neoplasm[tiab] OR breast cancer[tiab] OR (breast[tiab] AND neoplasm[tiab]) OR (breast[tiab] AND cancer[tiab]) OR (breast[tiab] AND cancer[tiab]) OR (breast[tiab] AND neoplasm[tiab]) OR (breast neoplasm[tiab] OR breast cancer[tiab])) AND ("Early Detection of Cancer"[Mesh] OR "Mass screening"[Mesh] OR "Breast Neoplasms/diagnosis"[Mesh] OR early diagnosis[mesh] OR diagnosis[ti] OR screening[ti] OR detection[ti] OR strateg*[ti] OR test[ti] OR testing[ti])		
NOT			
Étape 2	(markov chains[mesh] OR models, economic[mesh] OR monte carlo method[mesh] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh] OR reproducibility of results[mesh] OR markov chain*[tiab] OR "Cost-Benefit Analysis"[MeSH] OR economic* model*[tiab] OR monte carlo method[tiab] OR cost benefit analysis[tiab] OR cost-effectiveness model*[tiab] OR cost effectiveness model*[tiab] OR health model*[tiab] OR "Cost-Benefit Analysis"[tiab])		
ET			
Étape 3	(guidelines as topic OR practice guidelines as topic OR health planning guidelines OR consensus development conferences as topic OR consensus development conferences, NIH as topic)/de OR (practice guideline OR guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH)/type de publication OR (recommendation* OR guideline*)/ti		
<b>– Méta-analyses</b>		01/2006 – 06/2011	8
Étape 1 NOT Étape 2			
ET			
Étape 4	meta-analysis as topic/de OR meta-analysis/type de publication OR (meta-analysis OR meta analysis OR metaanalysis		
<b>– Revues systématiques</b>		01/2006 – 06/2011	25
Étape 1 NOT Étape 2			
ET			
Étape 4	"Review Literature as topic"[MeSH] OR "Review"[Publication Type] OR "systematic review"[title]		
<b>– Etudes de cohortes</b>		01/2006 – 06/2011	74
Étape 1 NOT Étape 2			
ET			
Étape 6	"Cohort Studies"[Mesh] OR cohort[tiab]		
<b>– Etudes cas/contrôle</b>		01/2006 – 06/2011	27
Étape 1 NOT Étape 2			
ET			
Étape 5	"Case-Control Studies"[Mesh] OR case control stud*[tiab] OR "Retrospective Studies"[Mesh] OR retrospective studi*[tiab]		
<b>– Etudes "cross-sectional"</b>		01/2006 – 06/2011	8
Étape 1 NOT Étape 2			
ET			
Étape 5	"Cross-Sectional Studies"[Mesh] OR cross sectional stud*[tiab]		
<b>– Etudes épidémiologiques</b>		01/2006 – 06/2011	60
Étape 1 NOT Étape 2			
ET			

Type d'étude / sujet		Période	Nombre de
Étape 5	"Epidemiologic Studies"[Mesh] OR epidemiologic stud*[tiab]		
<b>– Essais contrôlés randomisés</b>		01/2006 – 06/2011	25
Étape 1 NOT Étape 2			
ET			
Étape 5	"Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as topic"[MeSH] OR random*[Title]		
<b>– Essais contrôlés</b>		01/2006 – 06/2011	13
Étape 1 NOT Étape 2			
ET			
Étape 5	"Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trials as topic"[MeSH]		
<b>– Autres types d'études</b>		01/2006 – 06/2011	163
Étape 1 NOT Étape 2			
<b>SAUF</b>	<b>Étape 3 OR Étape 4 OR Étape 5 OR Étape 6 OR Étape 7</b>		

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract

Les sites Internet des agences publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique, ainsi que les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ont été explorés :

- Académie Nationale de Médecine
- Bibliothèque Interuniversitaire de Médecine - BIUM
- Bibliothèque médicale Lemanissier
- Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMef
- Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques – CEDIT
- Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques - DREES
- Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) - ETSAD
- Expertise collective - INSERM
- Fédération nationale des établissements d'hospitalisation à domicile – FNEHAD
- Haut Conseil de la Santé Publique – HCSP
- Institut de Recherche et Documentation en Économie de la Santé – IRDES
- Institut de Veille Sanitaire – InVS
- Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé - INPES
- Institut National du Cancer – INCa
- Ministère de la Santé et des Sports
- Réseau régional de cancérologie d'Île-de-France - ONCORIF
- Réseau régional de cancérologie de Lorraine - ONCOLOR
- Société Française de Médecine Générale – SFMG
- Société Française de sénologie et pathologie mammaire
- Academy of Breastfeeding Medicine Clinical Protocol Committee - BFMED
- Adelaide Health Technology Assessment - AHTA
- Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé – AETMIS
- Agence Nationale de la Santé publique du Canada
- Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ
- Alberta Heritage Foundation for Medical Research - AHFMR
- Alberta Medical Association
- American Cancer Society
- American College of Obstetricians and gynecologists - ACOG
- American College of Physicians – ACP

- American College of Radiology - ACR
- Blue Cross Blue Shield Association - BCBS - Technology Evaluation Center
- BMJ Clinical Evidence
- California Technology Assessment Forum - CTAF
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH
- Cancer Care Ontario
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
- Centre for Clinical Effectiveness – CCE
- Centre for Reviews and Dissemination databases
- Clinical Knowledge Summaries
- CMA Infobase
- Cochrane Library
- College of Physicians and Surgeons of Alberta - CPSA
- Development and Evaluation Committee - DEC (ex NCCHTA : rapports de 1995 à 2000)
- European School of Oncology
- Euroscan
- Guideline Advisory Committee - GAC
- Guidelines and Protocols Advisory Committee- GPAC
- Guidelines Finder (National Library for Health)
- Guidelines International Network - GIN
- Health Services Technology Assessment Text - HSTAT
- Horizon Scanning
- Institut Scientifique de la Santé publique
- Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES
- Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI
- Institute for Health Economics Alberta – IHE
- International Agency for Research on Cancer - IARC
- Intute Health & Life Sciences – INTUTE
- Medical Services Advisory Committee - MSAC
- Minnesota Department of Health – Health Technology Advisory Committee (jusqu'à 2002) – HTAC
- National Cancer Institute
- National Comprehensive Cancer Network - NCCN
- National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA
- National Guideline Clearinghouse - NGC
- National Health and Medical Research Council – NHMRC
- National Heart, Lung and Blood Institute - NHLBI
- National Horizon Scanning Centre – NHSC
- National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
- National Institute of Health - NIH
- New Zealand Guidelines Group - NZGG
- New Zealand Health Technology Assessment - NZHTA
- Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC
- Registered Nurses Association of Ontario – RNAO
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - RCOG
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN
- Singapore Ministry of Health
- Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada - SOGC
- Tripdatabase
- Veterans Affairs Technology Assessment Program
- Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines
- West Midlands Health Technology Assessment Collaboration – WMHTA

## **Veille**

En complément, une veille a été réalisée jusqu'au passage en Collège (jusqu'à mm/aaaa) sur les sites Internet énumérés ci-dessus.

Une mise à jour a été effectuée sur Medline jusqu'au passage en Collège (jusqu'à mm/aaaa).

Les sommaires des revues suivantes ont été examinés tout au long du projet :

British Medical Journal (BMJ), Journal of the American Medical Association (JAMA), The Lancet, The New England Journal of Medicine, la presse quotidienne médicale, paramédicale et l'Agence Presse Médicale (APM).

### Annexe 3. Recommandations internationales de dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque

Tableau 7. Recommandations internationales de dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque

Organisme	Méthode	Recommandations	Commentaires
<p>Etats-Unis 2009</p> <p>AHRQ/USPSTF – Screening for Breast Cancer Novembre 2009 (343, 344)</p>	<p>Revue de la littérature Groupe de lecture</p>	<p><u>Population générale :</u> Autoexamen des seins : non recommandé Examen clinique mammaire : absence de données suffisantes Mammographie tous les 2 ans entre 50 ans et 74 ans</p> <p><u>Facteurs de risque :</u> Mutation génétique exceptée (traitée dans la recommandation AHRQ ci-dessus), <b>les autres facteurs de risque n'augmentent pas le risque absolu de cancer du sein de façon cliniquement significative</b></p>	<p><b>Recommandation ne traitant pas des femmes à risque élevé.</b></p> <p>Pour des recommandations sur les femmes porteuses de la mutation BRCA, voir la recommandation ci-dessus. Les autres facteurs de risque n'augmentent pas le risque absolu de cancer.</p>
<p>Etats-Unis 2005</p> <p>AHRQ/USPSTF – Genetic Risk Assessment and BRCA Mutation Testing for Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Septembre 2005 (345)</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p><u>Indication de la consultation d'oncogénétique :</u> 2 apparentés au 1<sup>er</sup> degré atteints de cancer du sein, dont un avant l'âge de 50 ans 3 ou plus apparentés au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> degré atteints de cancer du sein, quel que soit l'âge au diagnostic 2 ou plus apparentés du 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> degré atteints de cancer de l'ovaire, quel que soit l'âge au diagnostic Association de cancers du sein et de l'ovaire chez des apparentés du 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> degré Antécédent familial de cancer du sein bilatéral chez un apparenté du 1<sup>er</sup> degré Antécédent familial de cancer du sein et de l'ovaire chez un apparenté au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> degré Antécédent familial de cancer du sein chez un homme Pour les femmes juives ashkénazes : antécédent familial de cancer du sein ou de l'ovaire chez un apparenté au 1<sup>er</sup> degré (ou chez 2 apparentés au 2<sup>ème</sup> degré dans la même branche familiale)</p> <p><u>Dépistage :</u> Les recommandations du <i>Cancer Genetics Studies Consortium</i> sont rappelées : Autoexamen des seins une fois par mois à partir de 18-21 ans</p>	<p><b>Recommandation ne traitant pas directement du dépistage chez les femmes à risque élevé.</b></p> <p>La balance bénéfique/risque de chaque examen de dépistage est examinée sans que des recommandations soient formulées, mais celles du <i>Cancer Genetics Studies Consortium</i> (1997) sont mentionnées.</p> <p>Les différents modèles de calcul de risque de mutation BRCA sont présentés. L'interprétation des résultats pour classer les femmes dans le groupe "histoire familiale à haut risque" n'est pas présentée.</p> <p>Il n'est pas recommandé d'effectuer de test génétique en routine.</p>

Organisme	Méthode	Recommandations	Commentaires
		<p>Examen clinique mammaire tous les 6 mois-1 an à partir de 25-35 ans Mammographie annuelle à partir de 25-35 ans</p>	
<p>Etats-Unis 2010  American Cancer Society – Breast Cancer: Early Detection Septembre 2010 (346)</p>	<p>Non décrite</p>	<p><b>Population générale :</b> Autoexamen des seins : option possible pour les femmes à partir de 20 ans Examen clinique mammaire : une fois tous les 3 ans pour les femmes de 20 ans ou plus, une fois par an à partir de 40 ans Mammographie : une mammographie annuelle est recommandée chez les femmes de 40 ans et plus sans limite d'âge (en l'absence d'une dégradation de l'état de santé)</p> <p><b>Femmes à risque élevé</b> (risque de cancer du sein au cours de la vie supérieur à 20 %) : mammographie et IRM annuelles à partir de 30 ans</p> <p><b>Facteurs de risque concernés :</b> Mutation de BRCA1/2 ou femme non testée apparentée au 1<sup>er</sup> degré à une patiente porteuse d'une mutation Risque de cancer du sein au cours de la vie de 20 % à 25 % en utilisant les outils de calcul de risque tels que le modèle de Gail, le modèle de Claus et le modèle de Tyrer-Cuzick Antécédent d'irradiation thoracique entre l'âge de 10 et 30 ans Antécédent personnel ou au 1<sup>er</sup> degré d'un syndrome de Li-Fraumeni, syndrome de Cowden ou syndrome de cancer gastrique diffus héréditaire</p> <p><b>Femmes à risque modérément augmenté</b> (risque de cancer du sein au cours de la vie entre 15 et 20 %) : l'ajout de l'IRM à la mammographie annuelle doit être discuté au cas par cas.</p> <p><b>Facteurs de risque concernés :</b> Risque au cours de la vie de 15 % à 20 % en utilisant les outils de calcul de risque cités plus haut Antécédent personnel de cancer du sein, de carcinome in situ ou d'hyperplasie atypique Seins très denses ou d'une densité hétérogène à la mammographie</p>	<p><b>Recommandation ne s'adressant pas spécifiquement aux femmes à risque élevé.</b></p> <p>Facteurs de risque traités : Mutation BRCA1/2 et autres mutations génétiques identifiées Antécédent d'irradiation thoracique entre 10 et 30 ans Antécédent personnel de cancer du sein, de carcinome in situ ou d'hyperplasie atypique Seins très denses ou d'une densité hétérogène Femmes ayant un risque au cours de la vie supérieur à 15 % en utilisant un outil de calcul de risque</p> <p><b>Méthode non décrite</b></p> <p>Les outils de calcul du risque de cancer sont cités. Ils donnent une estimation plutôt approximative du risque de cancer du sein et peuvent donner des résultats différents pour une même femme. Les résultats doivent être discutés avec le médecin avant de mettre en place un dépistage par IRM.</p> <p>Il est recommandé que l'IRM ait lieu dans un centre dans lequel une biopsie guidée par l'IRM pourra être réalisée dans le même temps que l'acte de dépistage.</p>

Organisme	Méthode	Recommandations	Commentaires
<p>Etats-Unis 2007</p> <p>American Cancer Society – Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography <i>Recommandations toujours valables à la date de février 2011</i> (347)</p>	<p>Revue de la littérature Groupe de travail Accord d'experts quand les données de la littérature étaient insuffisantes</p>	<p><u>IRM mammaire annuelle en association avec la mammographie (recommandation basée sur la littérature) :</u> Mutation BRCA ou mutation BRCA identifiée chez un apparenté au 1<sup>er</sup> degré Risque au cours de la vie supérieur à 20-25 % défini par le modèle BRCAPRO ou un autre modèle dépendant fortement de l'histoire familiale</p> <p><u>IRM mammaire annuelle en association avec la mammographie (recommandation basée sur un consensus d'experts) :</u> Antécédent d'irradiation thoracique entre 10 et 30 ans Syndrome de Li-Fraumeni, syndrome de Cowden ou de Bannayan-Riley-Ruvalcaba et apparentés au 1<sup>er</sup> degré</p> <p><u>Données insuffisantes pour recommander en faveur ou contre l'utilisation de l'IRM pour :</u> Risque au cours de la vie supérieur à 15-20 % Antécédent personnel de cancer du sein (invasif ou in situ) ou d'hyperplasie atypique Densité mammaire hétérogène ou très importante</p>	<p><b>Recommandation portant sur la place de l'IRM dans le dépistage du cancer du sein.</b></p> <p>Facteurs de risque traités : Mutation BRCA1/2 et autres mutations génétiques identifiées chez la patiente ou des parents au 1<sup>er</sup> degré Femmes ayant un risque au cours de la vie supérieur à 15 % en utilisant un outil de calcul de risque Antécédent d'irradiation thoracique entre 10 et 30 ans Antécédent personnel de cancer du sein, de carcinome in situ ou d'hyperplasie atypique Seins très denses ou d'une densité hétérogène</p> <p>Il n'est pas recommandé d'IRM mammaire annuelle chez les femmes ayant un risque inférieur à 15 %.</p> <p>Les outils de calcul du risque de cancer sont cités (cf. recommandation ci-dessus). Les outils de calcul du risque de mutation BRCA sont cités (modèle BRCAPRO et modèle BOADICEA).</p>
<p>Etats-Unis 2009</p>	<p>Revue de la littérature (sous-entendue mais non détaillée)</p>	<p><u>Indication de la consultation d'oncogénétique :</u> Patients ayant un risque supérieur à 20-25 % d'avoir</p>	<p><b>Recommandation ne traitant pas directement du dépistage du</b></p>

Organisme	Méthode	Recommandations	Commentaires
<p>American College of obstetricians and gynecologists – Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome Avril 2009 (348)</p>		<p>hérité une prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire, soit :</p> <p>Antécédent personnel de cancer du sein et de l'ovaire</p> <p>Antécédent personnel de cancer de l'ovaire et antécédent familial au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> degré de cancer de l'ovaire ou de cancer du sein en préménopause (ou les 2)</p> <p>Antécédent personnel de cancer de l'ovaire chez une femme juive Ashkenaze</p> <p>Antécédent personnel de cancer du sein avant 50 ans et antécédent familial au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> degré de cancer de l'ovaire ou de cancer du sein chez un homme</p> <p>Antécédent personnel de cancer du sein avant 40 ans chez une femme juive Ashkenaze</p> <p>Mutation BRCA1/2 identifiée chez un apparenté au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> degré</p> <p>Pour les patientes ayant un risque supérieur à 5-10 % d'avoir hérité une prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire, l'évaluation du risque génétique peut être utile (situations cliniques décrites)</p> <p><u>Femmes porteuses de la mutation BRCA1/2</u> (recommandation du <i>National Comprehensive Cancer Network</i>) :</p> <p>Examen clinique mammaire tous les 6 mois</p> <p>Mammographie et IRM mammaire annuelle à partir de 25 ans (ou plus tôt selon l'âge au diagnostic de la plus jeune apparenté atteinte)</p>	<p><b>cancer du sein chez les femmes BRCA mais de l'accès à la consultation d'oncogénétique et de la prévention primaire.</b></p> <p>Facteur de risque traité : Mutation BRCA1/2 (basé sur les recommandations du <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)</p> <p><b>Méthode non décrite</b></p> <p>L'estimation du risque d'avoir hérité d'une prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire n'est pas obtenue par l'utilisation d'un modèle mais par l'identification de situations cliniques.</p> <p>L'évaluation du risque génétique doit être faite par un médecin spécialisé en génétique des cancers.</p>
<p>Etats-Unis 2003</p> <p>American College of obstetricians and gynecologists – Breast Cancer Screening Avril 2003 (349)</p>	<p>Revue de la littérature (sous-entendue mais non détaillée)</p>	<p>Autoexamen des seins : il peut être recommandé malgré l'absence de preuves définitives</p> <p>Examen clinique mammaire : une fois par an</p> <p>Mammographie : une fois tous les 1-2 ans pour les femmes entre 40 et 49 ans, puis une fois par an à partir de 50 ans</p> <p><b>La présence de facteurs de risque (facteurs génétiques exceptés) ne doit pas modifier la prise en charge (recommandation de l'AHRQ).</b></p> <p><u>Femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2</u> (recommandation du <i>Cancer Genetics Studies Consortium</i>) :</p>	<p><b>Recommandation ne s'adressant pas spécifiquement aux femmes à risque élevé.</b></p> <p>Facteurs de risque traités : Mutation BRCA1/2 (basé sur les recommandation du <i>Cancer Genetics Studies Consortium</i>)</p> <p><b>Les autres facteurs n'augmentent pas le risque.</b></p>

Organisme	Méthode	Recommandations	Commentaires
		<p>Autoexamen mensuel Examen clinique annuel ou biennuel à partir de 25-35 ans Mammographie annuelle à partir de 25-35 ans <u>Indication de la consultation d'oncogénétique :</u> Femme dont l'histoire familiale évoque une transmission des cancers autosomique dominante (âge au diagnostic, type de cancer) ou pour laquelle une mutation BRCA a été mise en évidence dans la famille.</p>	<p><b>Méthode non décrite</b></p> <p>Les outils de calcul de risque ne sont pas utilisés pour obtenir un risque global.</p>
<p>Etats Unis 2010</p> <p>American College of Radiology &amp; Society of Breast Imaging – Breast Cancer Screening With Imaging: Recommendations From the Society of Breast Imaging and the ACR on the Use of Mammography, Breast MRI, Breast Ultrasound, and Other Technologies for the Detection of Clinically Occult Breast Cancer Janvier 2010 (350)</p>	<p>Revue de la littérature (privilegiant les journaux avec comité de lecture) Consensus d'experts dans les cas où les données publiées étaient insuffisantes</p>	<p><b>Risque moyen (population générale) :</b> Mammographie annuelle à partir de 40 ans</p> <p><b>Risque élevé :</b> <u>Mutation BRCA1/2 identifiée ou femme non testée apparentée au 1<sup>er</sup> degré à une patiente porteuse d'une mutation :</u> Mammographie et IRM annuelles à partir de 30 ans (pas avant 25 ans) <u>Risque de développer un cancer du sein au cours de leur vie supérieur ou égal à 20 %, en se basant sur leurs antécédents familiaux :</u> Mammographie et IRM annuelles à partir de 30 ans (pas avant 25 ans), ou 10 ans avant l'âge au diagnostic de la plus jeune parente atteinte <u>Antécédent d'irradiation thoracique entre l'âge de 10 et 30 ans :</u> Mammographie et IRM annuelles à partir de 8 ans après le traitement (la mammographie ne devant pas débuter avant 25 ans) <u>Antécédent personnel de cancer du sein (carcinome invasif ou CCIS), cancer de l'ovaire, ou de biopsie ayant diagnostiqué une néoplasie lobulaire ou une hyperplasie canalaire atypique :</u> Mammographie annuelle à partir du diagnostic. Une IRM annuelle ou une échographie mammaire peuvent également être envisagées, la réalisation d'une IRM rendant inutile la réalisation de l'échographie <u>Seins denses :</u> L'ajout de l'échographie à la mammographie peut être utile.</p>	<p><b>Recommandation traitant de toutes les situations du dépistage.</b></p> <p>La mammographie numérique peut être préférée à la mammographie analogique chez les femmes en pré ou péri-ménopause, âgées de moins de 50 ans ou ayant des seins denses.</p> <p>Les outils disponibles pour calculer le risque global de cancer du sein sont décrits (modèle de Gail, modèle de Claus, modèle BRCAPRO, modèle BOADICEA, modèle de Tyrer-Cuzick).</p>

Organisme	Méthode	Recommandations	Commentaires
<p>Etats-Unis 2007</p> <p>American College of Physicians – Screening mammography for women 40 to 49 years of age: A clinical practice guideline from the American College of Physicians Avril 2007 (351)</p>	<p>Revue de la littérature (méthode publiée à part)</p>	<p>Il est recommandé aux cliniciens d'évaluer le risque individuel de chaque patiente entre 40 et 49 ans tous les 1-2 ans pour orienter leur prescription de mammographie (à l'aide éventuellement d'un modèle de calcul de risque).</p> <p>La prescription d'un dépistage du cancer du sein par mammographie (tous les 1-2 ans) chez les femmes de 40 à 49 ans doit tenir compte des bénéfices et des effets indésirables de la mammographie pour chaque femme, ainsi que de son profil de risque et de ses préférences.</p> <p><u>Identification du risque élevé :</u> Les femmes présentant les facteurs de risque suivants sont considérées comme étant à plus haut risque qu'une femme de 50 ans : 2 antécédents familiaux au 1<sup>er</sup> degré de cancer du sein 2 biopsies mammaires 1 antécédent familial au 1<sup>er</sup> degré et 1 biopsie mammaire Antécédent personnel de cancer du sein, CCIS ou hyperplasie atypique Antécédent personnel d'irradiation thoracique Mutation BRCA1/2</p> <p>Pour ces femmes, la recommandation renvoie à celle de l'USPSTF de 2005 sur l'évaluation du risque génétique (345).</p>	<p><b>Recommandation ne s'adressant pas spécifiquement aux femmes à risque élevé.</b></p> <p>Il est recommandé pour ces femmes une prise en charge personnalisée adaptée à leur niveau de risque.</p> <p>L'outil de calcul du risque de cancer du sein est celui disponible sur le site du NIH, basé sur le modèle de Gail. L'interprétation du score n'est pas proposée.</p> <p>Méthode publiée plus loin dans la revue</p>
<p>Etats-Unis 2010</p> <p>National Comprehensive Cancer Network – Breast cancer, 2010 (352)</p>	<p>Non décrite</p>	<p><u>Femme à risque normal de plus de 40 ans</u> Examen clinique annuel Mammographie annuelle</p> <p><u>Antécédent de radiothérapie thoracique chez une</u></p>	<p><b>Recommandations non spécifiques aux femmes à risque élevé</b> (diagnostic, prise en charge thérapeutique)</p>

Organisme	Méthode	Recommandations	Commentaires
Breast cancer screening and diagnosis, 2010 (353)		<p><u>femme de plus de 25 ans</u>                      Examen clinique tous les 6-12 mois                      Mammographie annuelle                      Considérer la pertinence de l'IRM annuelle  <u>Femme de plus de 35 ans avec un risque à 5 ans de cancer invasif &gt; 1,7 % (modèle de Gail modifié)</u>                      Examen clinique tous les 6-12 mois                      Mammographie annuelle  <u>Femme dont le risque vie entière &gt; 20% (modèles se fondant principalement sur les antécédents familiaux)</u>                      Examen clinique tous les 6-12 mois                      Mammographie annuelle                      Considérer la pertinence de l'IRM annuelle  <u>Antécédents familiaux forts et prédisposition génétique chez une femme de plus de 25 ans</u>                      Examen clinique tous les 6-12 mois                      Mammographie annuelle                      IRM annuelle                      Considérer la pertinence de la consultation génétique  <u>Carcinome lobulaire in situ et hyperplasie atypique</u>                      Examen clinique tous les 6-12 mois                      Mammographie annuelle                      Considérer la pertinence de l'IRM annuelle (CLIS)                      Surveillance d'un éventuel traitement par tamoxifène  <u>Carcinome canalaire in situ (surveillance post-thérapeutique)</u>                      Examen clinique tous les 6-12 mois pendant 5 ans puis annuel                      Mammographie annuelle                      Surveillance d'un éventuel traitement par tamoxifène  <u>Antécédent de cancer du sein invasif (surveillance post-thérapeutique)</u>                      Examen clinique tous les 4-6 mois pendant 5 ans puis annuel                      Mammographie annuelle                      Surveillance d'un éventuel traitement par tamoxifène</p> <p>L'autopalpation des seins (« breast awareness ») est systématiquement recommandée dans tous les cas.                      La mammographie comprend deux incidences par sein (craniocaudale et transversale oblique).</p>	<p>Facteurs de risque traités :                      Antécédent d'irradiation thoracique                      Antécédents familiaux et génétiques                      CLIS, CCIS, hyperplasie atypique                      Antécédent personnel de cancer du sein                      Risque augmenté après calcul</p> <p>Toutes les recommandations sont de niveaux 2A (fondées sur un niveau de preuve faible mais avec consensus du groupe NCCN).</p> <p><b>La méthode n'est pas décrite.</b></p> <p>Calcul du risque de cancer à 5 ans avec le modèle de Gail modifié (présenté en annexe)                      Calcul du risque de cancer sur la vie entière avec les modèles se fondant principalement sur les antécédents familiaux de type BRCA1, BRCA2, BOADICEA et autres</p> <p>Des mesures de réduction du risque sont décrites dans le document Breast cancer risk reduction, 2010 (354)</p> <p>Les indications de l'IRM dans le dépistage des femmes à haut risque sont reprises de l'<i>American Cancer Society</i> 2007. Les conditions techniques de réalisation ne sont pas décrites (renvoi aux reco de l'<i>European Society of Breast Imaging</i> et de l'<i>American College of Radiology</i>).</p> <p>Les indications de la consultation génétique et des tests sont préci-</p>

Organisme	Méthode	Recommandations	Commentaires
		L'échographie et la mammographie numérique sont évoquées en discussion : pour l'échographie, des preuves existent de son utilité dans le dépistage chez la femme à haut risque et en cas de seins denses mais insuffisantes (« preliminary evidence ») pour être incluses dans les recommandations.	sées dans le document Genetic/familial high risk assessment: breast and ovarian, 2010 (355).
Etats-Unis 2007  National Society of Genetic Counselors (Etat-Unis) – Risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer: recommendations of the national society of genetic counselors 2007 (356)	Revue systématique de la littérature Groupe de travail Groupe de lecture	Femmes à haut risque (mutation prouvée) Autoexamen des seins à partir de 18-21 ans Examen clinique mammaire tous les 6 mois à partir de 25 ans Mammographie annuelle à partir de 25 ans L'IRM, l'échographie et la mammographie numérique peuvent également être considérées chez les femmes jeunes. <u>Femmes à risque modéré (mutation non prouvée mais histoire familiale significative et/ou présentant une mutation de signification indéterminée)</u> Autoexamen des seins à partir de 18-21 ans Examen clinique mammaire tous les 6 mois à partir de 25 ans Mammographie annuelle à partir de 25 ans <u>Femmes à risque faible (pas de mutation ni d'antécédents familiaux = risque de la population générale)</u> Autoexamen des seins à partir de 18-21 ans Examen clinique mammaire tous les 3 ans entre 25-40 ans puis annuel après 40 ans Mammographie annuelle à partir de 40 ans	<p><b>Recommandation portant uniquement sur la prise en charge du risque génétique</b> (aborde aussi la prévention et la consultation d'oncogénétique)</p> <p>Facteurs de risque traités : Mutation génétique avérée ou histoire familiale significative</p> <p>Les modèles de calcul du risque de mutation et leur utilisation en pratique sont décrits. Les modèles de calcul du risque de cancer du sein renvoient à une reco précédente de la National Society of Genetic Counselors (2004).</p>
Canada 2007  Action Cancer Ontario – Magnetic resonance imaging screening of women at high risk for breast cancer Avril 2007 (357)	Revue systématique de la littérature Groupe de travail dont méthodologiste	<u>Indication de l'IRM en association à la mammographie</u> Fréquence annuelle, entre 30 et 69 ans (accord d'experts) pour : Mutation génétique prouvée ou parent au 1 <sup>er</sup> degré d'une personne chez laquelle une mutation a été trouvée Histoire familiale cohérente avec un syndrome héréditaire de cancer du sein et estimation du risque de cancer au cours de la vie > 25%	<p><b>Recommandation portant sur la place de l'IRM dans le dépistage des femmes à haut risque.</b></p> <p>Les outils de calcul du risque de cancer du sein ne sont pas mentionnés.</p>

Organisme	Méthode	Recommandations	Commentaires
		<p>Les données de la littérature sont insuffisantes pour conclure pour ou contre pour :</p> <p>Antécédent d'irradiation thoracique &lt; 30 ans (et datant d'au moins 8 ans)</p> <p>Lésion à risque sur biopsie (hyperplasie atypique et CLIS)</p> <p>Mais les experts considèrent que les bénéfices surpassent les effets délétères.</p>	
<p>Canada 2007</p> <p>Agence canadienne des médicaments et technologies de santé (anciennement CCOHTA) – Effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) screening for women at high risk of breast cancer Octobre 2007 (358)</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p><u>Conclusion :</u></p> <p>Les femmes à haut risque, telles que celles porteuses d'une mutation BRCA, ayant un apparenté au 1<sup>er</sup> degré porteur d'une mutation BRCA ou une histoire familiale de cancer du sein significative, bénéficieraient le plus de l'addition de l'IRM aux pratiques de dépistage actuelles.</p>	<p><b>Recommandation portant sur la place de l'IRM dans le dépistage des femmes à haut risque.</b></p> <p>L'évaluation n'a pas défini le haut risque dans l'argumentaire. La définition variait selon les études analysées.</p>
<p>Canada 2007</p> <p>TOP program (toward optimized practice) Alberta, Canada – Guideline for the early detection of breast cancer 2007 (359)</p>	<p>Non décrite</p>	<p><u>Femmes présentant une prédisposition génétique</u></p> <p>Informations et conseils délivrés dans les centres de recherche en génétique des cancers (cancer genetics research clinics)</p> <p>Mammographie (fréquence non précisée). Début du dépistage à 40 ans ou 5 à 10 ans avant l'âge du premier cas dans la famille</p> <p>Autres techniques (IRM, échographie) encore à l'étude</p> <p><u>Indications de la consultation des centres de recherche en génétique des cancers :</u></p> <p>Antécédents personnels/familiaux proches de cancer du sein &lt; 35 ans, cancer de l'ovaire &lt; 50 ans, cancer du sein bilatéral &lt; 50 ans ou cancer du sein et de l'ovaire</p> <p>2 membres de la famille avec cancer du sein/ovaire &lt; 50 ans pour les 2</p> <p>3 membres ou plus avec cancer du sein/ovaire dont 1 membre &lt; 50 ans</p> <p>4 membres ou plus avec cancer du sein/ovaire tous</p>	<p>Recommandation non spécifique aux femmes à risque élevé (dépistage en fonction des classes d'âge)</p> <p>La méthode n'est pas décrite.</p>

Organisme	Méthode	Recommandations	Commentaires
		âges Familles Ashkenazes avec cancer du sein/ovaire tous âges Antécédent de cancer du sein chez l'homme Mutation connue des gènes de susceptibilité chez un membre de la famille ou forte suspicion de mutation	
Royaume-Uni 2006  NICE et SIGN – Familial breast cancer. The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care 2006 (360)	Revue systématique et critique de la littérature Modèle économique	IRM incluant des séquences dynamiques réalisées après les clichés de contraste, double lecture. <u>IRM annuelle chez :</u> Femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou 2 âgées de 30-49 ans et femmes porteuses d'une mutation TP53 à partir de l'âge de 20 ans Femmes qui n'ont pas de mutation mais qui ont un risque de cancer du sein à 10 ans > 8 % entre 30-39 ans et > 20 % entre 40-49 ans ou > 8 % entre 40-49 ans en cas de seins denses (outils de calcul de risque) Femmes qui n'ont pas été testées pour les mutations (BRCA ou TP53) mais qui ont un risque d'être porteuses > 50 % âgées de 30-49 ans dans une famille testée ou dans une famille non testée dont le risque > 60 %	<b>Recommandation spécifique à l'IRM dans le dépistage des femmes présentant un risque familial</b>  Calcul du risque de cancer avec des outils de type Tyrer-Cuzick ou BOADICEA (Modèles non détaillés, considérés comme validés)  Calcul du risque de mutation non précisé
Belgique 2005  KCE– Dépistage du cancer du sein 2005 (361)	Revue de la littérature Groupe de travail Validation par 3 experts	<u>Facteurs de risque justifiant d'un dépistage du cancer du sein spécifique (population identifiée mais exclue du champ de l'évaluation) :</u> Antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire chez des parentes au 1 <sup>er</sup> ou 2 <sup>ème</sup> degré, en particulier avant 50 ans Antécédent personnel de cancer du sein dont CIS Mutation BRCA1/2 Antécédent personnel de lymphome hodgkinien ou autre pathologie oncologique durant l'enfance	<b>Recommandation portant uniquement sur le dépistage du cancer du sein chez les femmes à risque moyen</b>  Aucune recommandation de dépistage spécifique n'est apportée pour les femmes à risque augmenté.
Belgique 2005  Institut Scientifique de la santé publique (Belgique) – Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans	Analyse critique des données de la littérature scientifique disponible sur le sujet	<u>Femmes à risque majoré :</u> Antécédents familiaux Mutation BRCA Antécédent personnel de cancer du sein (dont CCIS et CLIS) ou d'hyperplasie atypique Irradiation à but thérapeutique à un jeune âge (en parti-	<b>Recommandation ne portant pas spécifiquement sur les femmes à haut risque.</b>  Une révision régulière de ces recommandations est souhaitée.

Organisme	Méthode	Recommandations	Commentaires
Mars 2005 (362)		<p>culier pour le traitement d'une maladie de Hodgkin ou après irradiation thymique)</p> <p>Il est recommandé de ne pas effectuer de dépistage systématique des personnes à haut risque, ni d'utiliser des tests génétiques sur une large échelle. Une mammographie annuelle est préconisée uniquement dans le cadre d'un protocole strict ou d'une étude clinique.</p>	<p>Les outils de calcul de risque sont présentés, particulièrement le modèle de Gail et le modèle de Claus, mais l'interprétation du score n'est pas précisée.</p> <p>La stratégie recommandée pour évaluer le risque familial est celle du <i>UK Cancer Family Study Group</i> déconnectée des modèles.</p>
Singapour 2010  Ministère de la Santé, Singapour – Cancer Screening Janvier 2010 (363)	Revue de la littérature Groupe de travail Relecture par les sociétés savantes	<p><b>Risque moyen :</b> Autoexamen des seins : à partir de 30 ans Examen clinique mammaire à partir de 30 ans Mammographie : tous les 2 ans entre 50 et 69 ans ; entre 40 et 49 ans, information des femmes sur les bénéfices et les effets indésirables pour une décision éclairée. Si le dépistage par mammographie a lieu, il doit se faire tous les ans.</p> <p><b>THS :</b> Mammographie tous les 2 ans chez les 50-69 ans ; tous les ans chez les 40-49 ans.</p> <p><b>Risque génétique :</b> <u>Indication de la consultation d'oncogénétique :</u> Cancer du sein avant 40 ans Antécédent personnel de cancer du sein et de l'ovaire Antécédent de cancer du sein personnel et familial chez un parent proche masculin Antécédent personnel de cancer du sein avant 50 ans (ou de 2 cancers du sein) et 1 ou plus parent proche atteint d'un cancer du sein avant 50 ans et/ou 1 parent proche atteint d'un cancer de l'ovaire Antécédent personnel de cancer du sein et 2 ou plus parents proches atteints de cancer du sein ou de l'ovaire Mutation BRCA identifiée dans la famille</p> <p>Dépistage (à partir de 25-30 ans quand mutation mise</p>	<p><b>Recommandation non spécifique au cancer du sein (portant sur le dépistage de tous les cancers)</b> Facteurs de risque traités : Prise de THS Mutation et histoire familiale significative Antécédent de cancer du sein ou lésion histologique à risque Implants mammaires Injections mammaires de silicone</p> <p>Les femmes suspectées d'être à haut risque génétique doivent être adressées à des centres tertiaires pour l'évaluation du risque.</p> <p>L'échographie ne doit pas être utilisée en routine pour le dépistage.</p> <p>Les outils de calcul de risque ne sont pas mentionnés.</p>

Organisme	Méthode	Recommandations	Commentaires
		<p><u>en évidence, sinon 5-10 ans avant l'âge au diagnostic de la plus jeune parente atteinte) :</u>                      Autoexamen des seins mensuel                      Examen clinique tous les 6 mois                      Mammographie annuelle (numérique si seins denses ou &lt; 50 ans)                      IRM annuelle</p> <p><b><u>Antécédent de cancer du sein (dont CCIS) ou de lésion mammaire à risque :</u></b>                      Mammographie annuelle du sein atteint et du sein controlatéral pendant 5 ans suivant le traitement, puis même dépistage que les femmes à risque moyen</p> <p><b><u>Implants mammaires :</u></b>                      Mammographie tous les 1-2 ans, selon leur âge (pas de risque augmenté)</p> <p><b><u>Injections mammaires de silicone :</u></b>                      Les techniques habituelles de dépistage sont inefficaces. L'IRM peut être utile dans les cas où la suspicion de cancer est très importante</p>	
<p>Luxembourg 2006</p> <p>Ministère de la Santé du Luxembourg – Guide de bonne pratique : programme de dépistage du cancer du sein par mammographie au Grand-Duché du Luxembourg 2006 (364)</p>	<p>Non décrite</p>	<p><b><u>Antécédents familiaux chez les femmes &gt; 50 ans</u></b>                      Mammographie annuelle : participation au DO avec mammographie tous les 2 ans + prescription d'une mammographie dans l'intervalle</p> <p><b><u>Antécédents familiaux chez les femmes &lt; 50 ans</u></b>                      Si risque au 1<sup>er</sup> degré, mammographie annuelle à partir de 10 ans avant l'âge au diagnostic de l'apparenté</p> <p><b><u>Antécédent personnel de cancer du sein</u></b>                      Suivi spécialisé au moins annuel. Après 50 ans, elles peuvent participer au DO tous les 2 ans en plus de leur suivi habituel</p> <p>L'IRM est réservée aux femmes à haut risque génétique (<u>mutation BRCA1/2</u>), pas de fréquence définie.</p>	<p><b>Recommandation ne portant pas spécifiquement sur les femmes à haut risque</b></p> <p>Facteurs de risque traités :                      Antécédents familiaux (1<sup>er</sup> degré)                      Antécédent personnel de cancer du sein                      Mutation génétique (que partiellement traité)</p> <p><u>Définition du haut risque :</u>                      Antécédent personnel de cancer du sein                      Antécédent familial au 1<sup>er</sup> degré                      Lésion à haut risque histologique prouvée</p>

Organisme	Méthode	Recommandations	Commentaires
		<p>L'échographie est indiquée :                      Après une mammographie normale : en cas de <u>seins denses chez des femmes à haut risque</u>                      En 1<sup>ère</sup> intention : chez les <u>femmes très jeunes avec prédisposition génétique</u></p>	<p>Prédisposition génétique prouvée</p> <p>La méthode n'est pas décrite (revue de la littérature ?).                      Le risque individuel doit être évalué, mais les outils ne sont pas cités.</p>

## Annexe 4. Références

1. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guideméthodologique : comment évaluer *a priori* un programme de dépistage ? Guide pratique. Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2004.  
[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_433375/comment-evaluer-a-priori-un-programme-de-depistage](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_433375/comment-evaluer-a-priori-un-programme-de-depistage)
2. Institut de veille sanitaire, Lastier D, Salines E, Danzon A. Programme de dépistage du cancer du sein en France: résultats 2007-2008, évolutions depuis 2004. Saint-Maurice: InVS; 2011.
3. Institut de veille sanitaire, Belot A, Velten M, Grosclaude P, Bossard N, Launoy G, *et al.* Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. Saint Maurice: INVS; 2008.  
[http://www.invs.sante.fr/publications/2009/estimation\\_cancer\\_1980\\_2005/estimation\\_cancer\\_1980\\_2005.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2009/estimation_cancer_1980_2005/estimation_cancer_1980_2005.pdf)
4. Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Boitard JB, Poncet F, Grosclaude P, Colonna M. Breast cancer incidence and time trend in France from 1990 to 2007: a population-based study from two French cancer registries. *Ann Oncol* 2011;22(2):329-34.
5. Fontenoy AM, Leux C, Delacour-Billon S, Allieux C, Frenel JS, Campone M, *et al.* Recent trends in breast cancer incidence rates in the Loire-Atlantique, France: a decline since 2003. *Cancer Epidemiol* 2010;34(3):238-43.
6. Institut de veille sanitaire, Uhry Z, Remontet L, Grosclaude P, Belot A, Colonna M. Tendances récentes des données d'affections de longue durée: intérêt pour la surveillance nationale de l'incidence des cancers. Période 1997-2009. Saint Maurice: InVS; 2011.
7. International Agency for Research on Cancer, World Health Organisation, Tavassoli F, Devilee P. Tumors of the breast. Dans: Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. Lyon2003.
8. Lavoué V, Graesslin O, Classe JM, Fondrinier E, Angibeau H, Levêque J. Management of lobular neoplasia diagnosed by core needle biopsy: study of 52 biopsies with follow-up surgical excision. *Breast* 2007;16(5):533-9.
9. Institut national de la santé et de la recherche médicale, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Cancers et environnement. Paris: Inserm; 2008.
10. Ansquer Y, Santulli P, Colas C, Jamali M, Tournigand C, Duperray L, *et al.* Néoplasies lobulaires intra-épithéliales: hyperplasie lobulaire atypique et cancer lobulaire in situ. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010;39(2):91-101.
11. Tubiana M, Koscielny S. Histoire naturelle des cancers humains et facteurs pronostiques. L'exemple du cancer du sein. *Bull Cancer* 1987;74(1):43-57.
12. Fisher B, Wolmark N, Fischer E, Deutsch M. Lympectomy and axillary dissection for breast cancer . Surgical, pathological and radiation considerations. *World J Surg* 1985;9:692-8.
13. Académie Nationale de Médecine. Cancer du sein, incidence et prévention. Paris: ANM; 2008.
14. National Breast and Ovarian Cancer Centre. Breast cancer risk factors a review of the evidence. Sydney: NBOCC; 2009.  
<http://nbocc.org.au/download-document/rfrw-breast-cancer-risk-factors-a-review-of-the-evidence>
15. New Zealand Health Technology Assessment, Weir R, Day P, Ali W. Risk factors for breast cancer in women. A systematic review of the litterature. Christchurch: NZHTA; 2007.  
<http://nzhta.chmeds.ac.nz/publications/breast%20cancer07.pdf>

16. Haute Autorité de Santé, Institut national du cancer. La prise en charge du cancer du sein. Guide patient ALD n° 30. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.  
[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_985221/ald-n-30-cancer-du-sein](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_985221/ald-n-30-cancer-du-sein)
17. Institut national du cancer. Analyse économique des coûts du cancer en France. Impact sur la qualité de vie, prévention, dépistage, soins, recherche. Boulogne Billancourt: INCa; 2007.  
[http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc\\_download/1286-4265etudeeconomieducancerpdf](http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/1286-4265etudeeconomieducancerpdf)
18. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu P, Lansac J, Lefranc J, *et al.* Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004). Bull Cancer 2004;91(4):219-37.
19. Cours St-Paul de Vence. Recommandations pour la pratique clinique: Saint Paul de Vence 2007 "Cancers du sein"; 2007.  
<http://cours-saint-paul.fr/10/recommandations/texte-integral.pdf>
20. Institut national du cancer. Principales recommandations de prise en charge des femmes porteuses d'une mutation de *BRCA1* ou *BRCA2*. Boulogne-Billancourt: INCa; 2009.
21. Institut national du cancer. Dépistage du cancer du sein. Schéma simplifié des conduites à tenir en fonction du niveau de risque. Boulogne-Billancourt: INCa; 2010.
22. Arrêté du 29 septembre 2006 relatif aux programmes de dépistage des cancers. Journal Officiel 2006;21 décembre.
23. Ministère de la Santé et des Sports, Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. Plan cancer 2009-2013. Boulogne Billancourt: INCa; 2009.  
[http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_cancer\\_2009-2013.pdf](http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_cancer_2009-2013.pdf)
24. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, Beck F, Guilbert P, Gautier A. Baromètre santé 2005. Saint Denis: INPES; 2007.  
<http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1109.pdf>
25. Haute Autorité de Santé. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.  
[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1050648/note-de-cadrage-depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1050648/note-de-cadrage-depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage)
26. Académie nationale de médecine, Académie des Sciences, Institut de France, Centre International de recherche sur le cancer, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Institut national du cancer, *et al.* Les causes du cancer en France. Lyon: IARC; 2007.  
[http://www.iarc.fr/fr/publications/pdfs-online/wrk/wrk3/CausesofCancerFrance2000\\_Fr.pdf](http://www.iarc.fr/fr/publications/pdfs-online/wrk/wrk3/CausesofCancerFrance2000_Fr.pdf)
27. International Agency for Research on Cancer. Combined Estrogen-Progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans 2007;91.
28. Association Française de chirurgie. Cancer du sein. Rapport présenté au 109<sup>ème</sup> congrès français de chirurgie, Paris 3-10 octobre 2007. Paris: Arnette; 2007.
29. Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), Verleye L, Desomer A, Gailly J, Robays J. Dépistage du cancer du sein : comment identifier les femmes exposées à un risque accru? Quelles techniques d'imagerie utiliser? Bruxelles: KCE; 2011.  
[https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/KCE\\_172B\\_depistage\\_cancer\\_du\\_sein.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_172B_depistage_cancer_du_sein.pdf)
30. Cohen-Haguenaer O, Espie M. Les scores de risque du cancer du sein [Dossier]. Réalité Gynécol Obstét 2009;141.

31. De Pauw A, Stoppa-Lyonnet D, Andrieu N, Asselain B. Estimation du risque individuel de cancer du sein : intérêt et limites des modèles de calcul de risque. *Bull Cancer* 2009;96(10):979-88.
32. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, *et al.* The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007;147(8):573-7.
33. Volk N, Pompe-Kirn V. Second primary cancers in breast cancer patients in Slovenia. *Cancer Causes Control* 1997;8(5):764-70.
34. Soerjomataram I, Louwman WJ, de Vries E, Lemmens VE, Klokman WJ, Coebergh JW. Primary malignancy after primary female breast cancer in the South of the Netherlands, 1972-2001. *Breast Cancer Res Treat* 2005;93(1):91-5.
35. Soerjomataram I, Louwman WJ, Lemmens VE, de Vries E, Klokman WJ, Coebergh JW. Risks of second primary breast and urogenital cancer following female breast cancer in the south of The Netherlands, 1972-2001. *Eur J Cancer* 2005;41(15):2331-7.
36. Li CI, Malone KE, Porter PL, Daling JR. Epidemiologic and molecular risk factors for contralateral breast cancer among young women. *Br J Cancer* 2003;89(3):513-8.
37. Kollias J, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Clinical and histological predictors of contralateral breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1999;25(6):584-9.
38. Gajalakshmi CK, Shanta V, Hakama M. Risk factors for contralateral breast cancer in Chennai (Madras), India. *Int J Epidemiol* 1998;27(5):743-50.
39. Largent JA, Capanu M, Bernstein L, Langholz B, Møller L, Malone KE, *et al.* Reproductive history and risk of second primary breast cancer: the WECARE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(5):906-11.
40. Chen Y, Semenciw R, Kliewer E, Shi Y, Mao Y. Incidence of second primary breast cancer among women with a first primary in Manitoba, Canada. *Breast Cancer Res Treat* 2001;67(1):35-40.
41. Chen Y, Thompson W, Semenciw R, Mao Y. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8(10):855-61.
42. Horn-Ross PL. Multiple primary cancers involving the breast. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):169-76.
43. Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM, Schonfeld SJ, Lynch CF, Storm H, *et al.* Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1489-97.
44. Deniz K, O'Mahony S, Ross G, Purushotham A. Breast cancer in women after treatment for Hodgkin's disease. *Lancet Oncol* 2003;4(4):207-14.
45. Chen AY, Levy L, Goepfert H, Brown BW, Spitz MR, Vassilopoulou-Sellin R. The development of breast carcinoma in women with thyroid carcinoma. *Cancer* 2001;92(2):225-31.
46. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN, Fraumeni JF. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest* 1988;6(3):245-54.
47. Meijer WJ, van Lindert AC. Prophylactic oophorectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;47(1):59-65.
48. Parazzini F, Braga C, La Vecchia C, Negri E, Acerboni S, Franceschi S. Hysterectomy, oophorectomy in premenopause, and risk of breast cancer. *Obstet Gynecol* 1997;90(3):453-6.
49. Studd J. Prophylactic oophorectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96(5):506-9.
50. Culver J, Lowstuter K, Bowling L. Assessing breast cancer risk and *BRCA1/2* carrier probability. *Breast Dis* 2006;27:5-20.

51. 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(22):1681-5.
52. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 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(9291):1389-99.
53. Weischer M, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Axelsson CK, Nordestgaard BG. Increased risk of breast cancer associated with *CHEK2\*1100delC*. *J Clin Oncol* 2007;25(1):57-63.
54. Taylor R, Boyages J. Absolute risk of breast cancer for Australian women with a family history. *Aust N Z J Surg* 2000;70(10):725-31.
55. Scott CL, Jenkins MA, Southey MC, Davis TA, Leary JA, Easton DF, *et al*. Average age-specific cumulative risk of breast cancer according to type and site of germline mutations in *BRCA1* and *BRCA2* estimated from multiple-case breast cancer families attending Australian family cancer clinics. *Hum Genet* 2003;112(5-6):542-51.
56. Pharoah PDP, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BAJ. Family history and the risk of breast cancer. A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997;71(5):800-9.
57. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, Wasielewski M, de Snoo A, Oldenburg R, *et al*. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to *CHEK2(\*)1100delC* in noncarriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *Nat Genet* 2002;31(1):55-9.
58. Dite GS, Jenkins MA, Southey MC, Hocking JS, Giles GG, McCredie MRE, *et al*. Familial risks, early-onset breast cancer, and *BRCA1* and *BRCA2* germline mutations. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(6):448-57.
59. Breast Cancer Case-Control Consortium. *CHEK2\*1100delC* and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10,860 breast cancer cases and 9,065 controls from 10 studies. *Am J Hum Genet* 2004;74(6):1175-82.
60. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, *et al*. Surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. A report from the children's oncology group. *Ann Intern Med* 2010;152(7):444-55.
61. El-Wakeel H, Umpleby HC. Systematic review of fibroadenoma as a risk factor for breast cancer. *Breast* 2003;12(5):302-7.
62. Arpino G, Laucirica R, Elledge RM. Premalignant and in situ breast disease: biology and clinical implications. *Ann Intern Med* 2005;143(6):446-57.
63. Erbas B, Provenzano E, Armes J, Gertig D. The natural history of ductal carcinoma *in situ* of the breast: a review. *Breast Cancer Res Treat* 2006;97(2):135-44.
64. Claus EB, Stowe M, Carter D. Oral contraceptives and the risk of ductal breast carcinoma *in situ*. *Breast Cancer Res Treat* 2003;81(2):129-36.
65. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Storer BE, Remington PL. Risk factors for carcinoma *in situ* of the breast. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(7):697-703.
66. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, *et al*. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(3):229-37.
67. Vacek PM, Geller BM. A prospective study of breast cancer risk using routine mammographic breast density measurements. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(5):715-22.
68. Nagao Y, Kawaguchi Y, Sugiyama Y, Saji S, Kashiki Y. Relationship between mammographic density and the risk of breast cancer in Japanese women: a case-control study. *Breast Cancer* 2003;10(3):228-33.

69. Boyd NF, Greenberg C, Lockwood G, Little L, Martin L, Byng J, *et al.* Effects at two years of a low-fat, high-carbohydrate diet on radiologic features of the breast: results from a randomized trial. Canadian Diet and Breast Cancer Prevention Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(7):488-96.
70. Boyd NF, Lockwood GA, Martin LJ, Knight JA, Jong RA, Fishell E, *et al.* Mammographic densities and risk of breast cancer among subjects with a family history of this disease. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(16):1404-8.
71. Boyd NF, Stone J, Martin LJ, Jong R, Fishell E, Yaffe M, *et al.* The association of breast mitogens with mammographic densities. *Br J Cancer* 2002;87(8):876-82.
72. Boyd NF, Dite GS, Stone J, Gunasekara A, English DR, McCredie MR, *et al.* Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(12):886-94.
73. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hopper JL, Yaffe MJ, *et al.* Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol* 2005;6(10):798-808.
74. Byng JW, Yaffe MJ, Lockwood GA, Little LE, Tritchler DL, Boyd NF. Automated analysis of mammographic densities and breast carcinoma risk. *Cancer* 1997;80(1):66-74.
75. Byrne C, Schairer C, Brinton LA, Wolfe J, Parekh N, Salane M, *et al.* Effects of mammographic density and benign breast disease on breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2001;12(2):103-10.
76. Kerlikowske K, Shepherd J, Creasman J, Tice JA, Ziv E, Cummings SR. Are breast density and bone mineral density independent risk factors for breast cancer? *J Natl Cancer Inst* 2005;97(5):368-74.
77. Maskarinec G, Pagano I, Lurie G, Wilkens LR, Kolonel LN. Mammographic density and breast cancer risk: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol* 2005;162(8):743-52.
78. McTiernan A, Ulrich C, Slate S, Potter J. Physical activity and cancer etiology: associations and mechanisms. *Cancer Causes Control* 1998;9(5):487-509.
79. Nagata C, Matsubara T, Fujita H, Nagao Y, Shibuya C, Kashiki Y, *et al.* Mammographic density and the risk of breast cancer in Japanese women. *Br J Cancer* 2005;92(12):2102-6.
80. Oza AM, Boyd NF. Mammographic parenchymal patterns: a marker of breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):196-208.
81. Pankow JS, Vachon CM, Kuni CC, King RA, Arnett DK, Grabrick DM, *et al.* Genetic analysis of mammographic breast density in adult women: evidence of a gene effect. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(8):549-56.
82. Spicer DV, Ursin G, Parisky YR, Pearce JG, Shoupe D, Pike A, *et al.* Changes in mammographic densities induced by a hormonal contraceptive designed to reduce breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(6):431-6.
83. Torres-Mejía G, De Stavola B, Allen DS, Perez-Gavilan JJ, Ferreira JM, Fentiman IS, *et al.* Mammographic features and subsequent risk of breast cancer: a comparison of qualitative and quantitative evaluations in the Guernsey prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(5):1052-9.
84. Ursin G, Pike MC, Spicer DV, Porrath SA, Reitherman RW. Can mammographic densities predict effects of tamoxifen on the breast? *J Natl Cancer Inst* 1996;88(2):128-9.
85. Ursin G, Ma H, Wu AH, Bernstein L, Salane M, Parisky YR, *et al.* Mammographic density and breast cancer in three ethnic groups. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12(4):332-8.
86. Vachon CM, Kuni CC, Anderson K, Anderson VE, Sellers TA. Association of mammographically defined percent breast density with epidemiologic risk factors for breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2000;11(7):653-62.

87. van Gils CH, Otten JD, Verbeek AL, Hendriks JH. Mammographic breast density and risk of breast cancer: masking bias or causality? *Eur J Epidemiol* 1998;14(4):315-20.
88. van Gils CH, Hendriks JH, Otten JD, Holland R, Verbeek AL. Parity and mammographic breast density in relation to breast cancer risk: indication of interaction. *Eur J Cancer Prev* 2000;9(2):105-11.
89. Yaffe MJ, Boyd NF, Byng JW, Jong RA, Fishell E, Lockwood GA, *et al.* Breast cancer risk and measured mammographic density. *Eur J Cancer Prev* 1998;7(Suppl 1):S47-S55.
90. Colin C, Prince V, Valette PJ. Can mammographic assessments lead to consider density as a risk factor for breast cancer? *Eur J Radiol* 2010.
91. Colin C, Schott AM. Re: Breast tissue composition and susceptibility to breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(1):77.
92. Boutet G. La densité mammaire: un facteur établi de risque de cancer du sein? *J Radiol* 2008;89(9 Pt 2):1140-50.
93. McCredie M, Paul C, Skegg DC, Williams S. Reproductive factors and breast cancer in New Zealand. *Int J Cancer* 1998;76(2):182-8.
94. Gammon MD, Neugut AI, Santella RM, Teitelbaum SL, Britton JA, Terry MB, *et al.* The Long Island Breast Cancer Study Project: description of a multi-institutional collaboration to identify environmental risk factors for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002;74(3):235-54.
95. Gao YT, Shu XO, Dai Q, Potter JD, Brinton LA, Wen W, *et al.* Association of menstrual and reproductive factors with breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study. *Int J Cancer* 2000;87(2):295-300.
96. Ghadirian P, Lacroix A, Perret C, Maisonneuve P, Boyle P. Sociodemographic characteristics, smoking, medical and family history, and breast cancer. *Cancer Detect Prev* 1998;22(6):485-94.
97. Gilani GM, Kamal S. Risk factors for breast cancer in Pakistani women aged less than 45 years. *Ann Hum Biol* 2004;31(4):398-407.
98. Gomes AL, Guimarães MD, Gomes CC, Chaves IG, Gobbi H, Camargos AF. Risk factors for breast cancer among pre- or post-menopausal women in Belo Horizonte, Brazil. *Gynecol Obstet Invest* 2001;52(3):173-9.
99. Holmberg E, Anderson H, Lundell M, Karlsson P. The impact of reproductive factors on breast cancer risk the feasibility of using Swedish population-based registers to account for the effect of confounding in cohort studies. *Cancer Causes Control* 2005;16(3):235-43.
100. Hu YH, Nagata C, Shimizu H, Kaneda N, Kashiki Y. Association of body mass index, physical activity, and reproductive histories with breast cancer: a case-control study in Gifu, Japan. *Breast Cancer Res Treat* 1997;43(1):65-72.
101. Kojo K, Pukkala E, Auvinen A. Breast cancer risk among Finnish cabin attendants: a nested case-control study. *Occup Environ Med* 2005;62(7):488-93.
102. Kuru B, Ozaslan C, Ozdemir P, Dinc S, Camlibel M, Alagöl H. Risk factors for breast cancer in Turkish women with early pregnancies and long-lasting lactation a case-control study. *Acta Oncol* 2002;41(6):556-61.
103. Lambe M, Hsieh CC, Chan HW, Ekblom A, Trichopoulos D, Adami HO. Parity, age at first and last birth, and risk of breast cancer: a population-based study in Sweden. *Breast Cancer Res Treat* 1996;38(3):305-11.
104. Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang MT, Daling JR. Reproductive and anthropometric factors in relation to the risk of lobular and ductal breast carcinoma among women 65-79 years of age. *Int J Cancer* 2003;107(4):647-51.
105. Lumachi F, Ermani M, Brandes AA, Basso U, Paris M, Basso SM, *et al.* Breast cancer risk in healthy and symptomatic

women: results of a multivariate analysis. A case-control study. *Biomed Pharmacother* 2002;56(8):416-20.

106. Clavel-Chapelon F, and the E3N-Epic Group. 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(5):723-7.

107. Magnusson CM, Persson IR, Baron JA, Ekblom A, Bergström R, Adami HO. The role of reproductive factors and use of oral contraceptives in the aetiology of breast cancer in women aged 50 to 74 years. *Int J Cancer* 1999;80(2):231-6.

108. Wu AH, Ziegler RG, Pike MC, Nomura AMY, West DW, Kolonel LN, *et al.* Menstrual and reproductive factors and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Br J Cancer* 1996;73(5):680-6.

109. McCredie MR, Dite GS, Giles GG, Hopper JL. Breast cancer in Australian women under the age of 40. *Cancer Causes Control* 1998;9(2):189-98.

110. Minami Y, Ohuchi N, Fukao A, Hisamichi S. Risk factors for breast cancer: a case-control study of screen-detected breast cancer in Miyagi Prefecture, Japan. *Breast Cancer Res Treat* 1997;44(3):225-33.

111. Ng EH, Gao F, Ji CY, Ho GH, Soo KC. Risk factors for breast carcinoma in Singaporean Chinese women: the role of central obesity. *Cancer* 1997;80(4):725-31.

112. Nichols HB, Trentham-Dietz A, Love RR, Hampton JM, Hoang Anh PT, Allred DC, *et al.* Differences in breast cancer risk factors by tumor marker subtypes among premenopausal Vietnamese and Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(1):41-7.

113. Oran B, Celik I, Erman M, Baltali E, Zengin N, Demirkazik F, *et al.* Analysis of menstrual, reproductive, and life-style factors for breast cancer risk in Turkish women: a case-control study. *Med Oncol* 2004;21(1):31-40.

114. Ramon JM, Escriba JM, Casas I, Benet J, Iglesias C, Gavalda L, *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(5):449-53.

115. Talamini R, Franceschi S, La Vecchia C, Negri E, Borsa L, Montella M, *et al.* The role of reproductive and menstrual factors in cancer of the breast before and after menopause. *Eur J Cancer* 1996;32A(2):303-10.

116. Tamakoshi K, Yatsuya H, Wakai K, Suzuki S, Nishio K, Lin Y, *et al.* Impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Japan: results of the JACC study. *Cancer Sci* 2005;96(1):57-62.

117. Tavani A, Gallus S, La Vecchia C, Negri E, Montella M, Dal Mas L, *et al.* Risk factors for breast cancer in women under 40 years. *Eur J Cancer* 1999;35(9):1361-7.

118. Tryggvadóttir L, Tulinius H, Eyfjord JE, Sigurvínsson T. Breast cancer risk factors and age at diagnosis: an Icelandic cohort study. *Int J Cancer* 2002;98(4):604-8.

119. Viladiu P, Izquierdo A, De Sanjosé S, Bosch FX. A breast cancer case-control study in Girona, Spain. Endocrine, familial and lifestyle factors. *Eur J Cancer Prev* 1996;5(5):329-35.

120. Wrensch M, Chew T, Farren G, Barlow J, Belli F, Clarke C, *et al.* Risk factors for breast cancer in a population with high incidence rates. *Breast Cancer Res* 2003;5(4):R88-102.

121. Pathak DR, Osuch JR, He J. Breast carcinoma etiology. Current knowledge and new insights into the effects of reproductive and hormonal risk factors in black and white populations. *Cancer* 2000;88(5 Suppl):1230-8.

122. Nechuta S, Paneth N, Velie EM. Pregnancy characteristics and maternal breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *Cancer Causes Control* 2010;21(7):967-89.

123. Brind J, Chinchilli VM, Severs WB, Summy-Long J. Induced abortion as an independent risk factor for breast cancer: a comprehensive review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 1996;50(5):481-96.
124. Michels KB, Willett WC. Does induced or spontaneous abortion affect the risk of breast cancer? *Epidemiology* 1996;7(5):521-8.
125. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G, Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83 000 women with breast cancer from 16 countries. *Lancet* 2004;363(9414):1007-16.
126. Michels KB, Xue F, Colditz GA, Willett WC. Induced and spontaneous abortion and incidence of breast cancer among young women. A prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2007;167(8):814-20.
127. Reeves GK, Kan SW, Key T, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, *et al.* Breast cancer risk in relation to abortion. Results from the EPIC study. *Int J Cancer* 2006;119(7):1741-5.
128. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):36-47.
129. Bernstein L. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2002;7(1):3-15.
130. Gautier CP, Sérador B. Fréquence d'utilisation et évolution du THS dans la population dépistée par le programme national. 30<sup>es</sup> journées de la SFSPM. *Lettre Sénologue* 2008(48):49.
131. Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of breast cancer: a meta-analysis of epidemiological studies and randomized controlled trials. *Hum Reprod Update* 2005;11(6):561-73.
132. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 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. *Lancet* 1997;350(9084):1047-59.
133. Bush TL, Whiteman M, Flaws JA. Hormone replacement therapy and breast cancer: a qualitative review. *Obstet Gynecol* 2001;98(3):498-508.
134. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347(9017):1713-27.
135. Garbe E, Levesque L, Suissa S. Variability of breast cancer risk in observational studies of hormone replacement therapy: a meta-regression analysis. *Maturitas* 2004;47(3):175-83.
136. Warren MP. A comparative review of the risks and benefits of hormone replacement therapy regimens. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(4):1141-67.
137. Lee SA, Ross RK, Pike MC. An overview of menopausal oestrogen-progestin hormone therapy and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2005;92(11):2049-58.
138. Shah NR, Borenstein J, Dubois RW. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2005;12(6):668-78.
139. Fabre A, Fournier A, Mesrine S, Desreux J, Gompel A, Boutron-Ruault MC, *et al.* Oral progestagens before menopause and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2007;96(5):841-4.
140. Tjønneland A, Christensen J, Thomsen BL, Olsen A, Overvad K, Ewertz M, *et al.* Hormone replacement therapy in relation to breast carcinoma incidence rate ratios. A prospective Danish cohort study. *Cancer* 2004;100(11):2328-37.
141. Bakken K, Alsaker E, Eggen AE, Lund E. Hormone replacement therapy and

incidence of hormone-dependent cancers in the Norwegian Women and Cancer study. *Int J Cancer* 2004;112(1):130-4.

142. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362(9382):419-27.

143. Bouchardy C, Morabia A, Verkooijen HM, Fioretta G, Wespi Y, Schäfer P. Remarkable change in age-specific breast cancer incidence in the Swiss canton of Geneva and its possible relation with the use of hormone replacement therapy. *BMC Cancer* 2006;6(78).

144. Chevallier T, Daurès JP, Micheletti MC, Reginster JY, et le groupe MISSION. Méthodologie de l'enquête MISSION (Ménopause, risque de cancer du Sein, morbidité et prévalence). *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005;34(7 Pt 1):658-65.

145. Clarke CA, Glaser SL, Uratsu CS, Selby JV, Kushi LH, Herrinton LJ. Recent declines in hormone therapy utilization and breast cancer incidence: clinical and population-based evidence. *J Clin Oncol* 2006;24(33):e49-e50.

146. Cogliano V, Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El GF, *et al.* Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet Oncol* 2005;6(8):552-3.

147. de Lignières B, de Vathaire F, Fournier S, Urbinelli R, Allaert F, Le MG, *et al.* Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3175 women. *Climacteric* 2002;5(4):332-40.

148. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107(1):103-11.

149. Ewertz M, Mellekjær L, Poulsen AH, Friis S, Sørensen HT, Pedersen L, *et al.* Hormone use for menopausal symptoms and

risk of breast cancer. A Danish cohort study. *Br J Cancer* 2005;92(7):1293-7.

150. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005;114(3):448-54.

151. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000;283(4):485-91.

152. Reeves GK, Beral V, Green J, Gathani T, Bull D, Million Women Study Collaborators. Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006;7(11):910-8.

153. Jernström H, Bendahl PO, Lidfeldt J, Nerbrand C, Agardh CD, Samsioe G. A prospective study of different types of hormone replacement therapy use and the risk of subsequent breast cancer: the women's health in the Lund area (WHILA) study (Sweden). *Cancer Causes Control* 2003;14(7):673-80.

154. Lopes P. Que penser des résultats de la Women's Health Initiative (WHI) et de la Million Women Study (MWS) qui remettent en question l'intérêt du traitement hormonal de la ménopause? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003;32(6):500-2.

155. Olsson HL, Ingvar C, Bladström A. Hormone replacement therapy containing progestins and given continuously increases breast carcinoma risk in Sweden. *Cancer* 2003;97(6):1387-92.

156. Stahlberg C, Pedersen AT, Lynge E, Andersen ZJ, Keiding N, Hundrup YA, *et al.* Increased risk of breast cancer following different regimens of hormone replacement therapy frequently used in Europe. *Int J Cancer* 2004;109(5):721-7.

157. Espié M, Mares P, de Reilhac P, Chevallier T, Daurès JP. Breast cancer in postmenopausal women with and without hormone replacement therapy: preliminary

results of the MISSION study. *Gynecol Endocrinol* 2006;22(8):423-31.

158. Persson I, Weiderpass E, Bergkvist L, Bergström R, Schairer C. Risks of breast and endometrial cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *Cancer Causes Control* 1999;10(4):253-60.

159. Pike MC, Spicer DV, Dahmouch L, Press MF. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):17-35.

160. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, *et al.* Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(14):1701-12.

161. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, Rodabough RJ, McTiernan A, Margolis KL, *et al.* Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006;55(2):103-15.

162. Ravdin PM, Cronin KA, Howlander N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, *et al.* The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007;356(16):1670-4.

163. Beral V, Reeves G, Bull D, Green J, Million Women Study Collaborators. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(4):296-305.

164. Canfell K, Banks E, Moa AM, Beral V. Decrease in breast cancer incidence following a rapid fall in use of hormone replacement therapy in Australia. *Med J Aust* 2008;188(11):641-4.

165. Santen RJ. Risk of breast cancer with progestins: critical assessment of current data. *Steroids* 2003;68(10-13):953-64.

166. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, Aragaki A, Beresford SAA, Brzyski R, *et al.* Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008;299(9):1036-45.

167. Women's Health Initiative Investigators, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, *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(3):321-33.

168. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, Hendrix SL, Rodabough RJ, Paskett ED, *et al.* Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006;295(14):1647-57.

169. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, *et al.* Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289(24):3243-53.

170. Norsa'adah B, Rusli BN, Imran AK, Naing I, Winn T. Risk factors of breast cancer in women in Kelantan, Malaysia. *Singapore Med J* 2005;46(12):698-705.

171. Yavari P, Mosavizadeh M, Sadrol-Hefazi B, Mehrabi Y. Reproductive characteristics and the risk of breast cancer--a case-control study in Iran. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2005;6(3):370-5.

172. Althuis MD, Brogan DR, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE, *et al.* Hormonal content and potency of oral contraceptives and breast cancer risk among young women. *Br J Cancer* 2003;88(1):50-7.

173. Hankinson SE, Eliassen AH. Endogenous estrogen, testosterone and progesterone levels in relation to breast cancer risk. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;106(1-5):24-30.

174. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G, Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(8):606-16.

175. Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ, Berrino F, Peeters PHM, Biessy C, *et al.* Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(4):1071-82.
176. Manjer J, Johansson R, Berglund G, Janzon L, Kaaks R, Agren A, *et al.* Postmenopausal breast cancer risk in relation to sex steroid hormones, prolactin and SHBG (Sweden). *Cancer Causes Control* 2003;14(7):599-607.
177. Zeleniuch-Jacquotte A, Shore RE, Koenig KL, Akhmedkhanov A, Afanasyeva Y, Kato I, *et al.* Postmenopausal levels of oestrogen, androgen, and SHBG and breast cancer: long-term results of a prospective study. *Br J Cancer* 2004;90(1):153-9.
178. Missmer SA, Eliassen AH, Barbieri RL, Hankinson SE. Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(24):1856-65.
179. Kaaks R, Berrino F, Key T, Rinaldi S, Dossus L, Biessy C, *et al.* Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2005;97(10):755-65.
180. Eliassen AH, Missmer SA, Tworoger SS, Spiegelman D, Barbieri RL, Dowsett M, *et al.* Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast cancer among premenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(19):1406-15.
181. Ahlgren M, Melbye M, Wohlfahrt J, Sørensen TI. Growth patterns and the risk of breast cancer in women. *N Engl J Med* 2004;351(16):1619-26.
182. Xue F, Michels KB. Intrauterine factors and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *Lancet Oncol* 2007;8(12):1088-100.
183. Ibarluzea JJ, Fernández MF, Santa-Marina L, Olea-Serrano MF, Rivas AM, Aurrekoetxea JJ, *et al.* Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. *Cancer Causes Control* 2004;15(6):591-600.
184. Aschengrau A, Coogan PF, Quinn M, Cashins LJ. Occupational exposure to estrogenic chemicals and the occurrence of breast cancer: an exploratory analysis. *Am J Ind Med* 1998;34(1):6-14.
185. Jordan VC. New insights into the metabolism of tamoxifen and its role in the treatment and prevention of breast cancer. *Steroids* 2007;72(13):829-42.
186. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, *et al.* Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003;361(9354):296-300.
187. Mortimer JE, Urban JH. Long-term toxicities of selective estrogen-receptor modulators and antiaromatase agents. *Oncology (Williston Park)* 2003;17(5):652-9.
188. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, *et al.* Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(22):1652-62.
189. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, *et al.* Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006;295(23):2727-41.
190. Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, Ritter MW, Vogel VG, Lee M, *et al.* Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006;295(23):2742-51.
191. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal

- women (Review). The Cochrane Database of Systematic Review 2007; Issue 4: CD003370.
192. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, *et al.* Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer 96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(4):272-82.
193. Richardson H, Johnston D, Pater J, Goss P. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MAP.3 trial: an international breast cancer prevention trial. *Curr Oncol* 2007;14(3):89-96.
194. Vogel VG. Chemoprevention strategies 2006. *Curr Treat Options Oncol* 2007;8(1):74-88.
195. Vestergaard P, Fischer L, Mele M, Mosekilde L, Christiansen P. Use of bisphosphonates and risk of breast cancer. *Calcif Tissue Int* 2011;88(4):255-62.
196. Peeters PH, Keinan-Boker L, van der Schouw YT, Grobbee DE. Phytoestrogens and breast cancer risk. Review of the epidemiological evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2003;77(2):171-83.
197. Gerber B, Müller H, Reimer T, Krause A, Friese K. Nutrition and lifestyle factors on the risk of developing breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003;79(2):265-76.
198. Qin LQ, Xu JY, Wang PY, Hoshi K. Soyfood intake in the prevention of breast cancer risk in women. A meta-analysis of observational epidemiological studies. *J Nutr Sci Vitaminol* 2006;52(6):428-36.
199. Trock BJ, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Meta-analysis of soy intake and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(7):459-71.
200. Cassidy A, Albertazzi P, Nielsen IL, Hall W, Williamson G, Tetens I, *et al.* Critical review of health effects of soyabean phyto-oestrogens in post-menopausal women. *Proc Nutr Soc* 2006;65(1):76-92.
201. Hatch EE, Palmer JR, Titus-Ernstoff L, Noller KL, Kaufman RH, Mittendorf R, *et al.* Cancer risk in women exposed to diethylstilbestrol in utero. *JAMA* 1998;280(7):630-4.
202. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971;284(15):878-81.
203. Troisi R, Hatch EE, Titus-Ernstoff L, Hyer M, Palmer JR, Robboy SJ, *et al.* Cancer risk in women prenatally exposed to diethylstilbestrol. *Int J Cancer* 2007;121(2):356-60.
204. Sassoon D. Wnt genes and endocrine disruption of the female reproductive tract: a genetic approach. *Mol Cell Endocrinol* 1999;158(1-2):1-5.
205. Lerner-Geva L, Rabinovici J, Lunenfeld B. Ovarian stimulation: is there a long-term risk for ovarian, breast and endometrial cancer? *Womens Health (Lond Engl)* 2010;6(6):831-9.
206. Vlahos NF, Economopoulos KP, Fotiou S. Endometriosis, *in vitro* fertilisation and the risk of gynaecological malignancies, including ovarian and breast cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010;24(1):39-50.
207. Cetin I, Cozzi V, Antonazzo P. Infertility as a cancer risk factor. A review. *Placenta* 2008;29(Suppl B):S169-S77.
208. Jensen A, Sharif H, Olsen JH, Krüger Kjaer S. Risk of breast cancer and gynecologic cancers in a large population of nearly 50,000 infertile Danish women. *Am J Epidemiol* 2008;168(1):49-57.
209. Brinton L. Long-term effects of ovulation-stimulating drugs on cancer risk. *Reprod Biomed Online* 2007;15(1):38-44.
210. Jensen A, Sharif H, Svare EI, Frederiksen K, Krüger Kjaer S. Risk of breast cancer after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(7):1400-7.
211. Boyd NF, Stone J, Vogt KN, Connelly BS, Martin LJ, Minkin S. Dietary fat and

breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer* 2003;89(9):1672-85.

212. Thiébaud AC, Kipnis V, Chang SC, Subar AF, Thompson FE, Rosenberg PS, *et al.* Dietary fat and postmenopausal invasive breast cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(6):451-62.

213. Moorman PG, Terry PD. Consumption of dairy products and the risk of breast cancer: a review of the literature. *Am J Clin Nutr* 2004;80(1):5-14.

214. Cho E, Chen WY, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Hankinson SE, *et al.* Red meat intake and risk of breast cancer among premenopausal women. *Arch Intern Med* 2006;166(20):2253-9.

215. Alexander DD, Morimoto LM, Mink PJ, Lowe KA. Summary and meta-analysis of prospective studies of animal fat intake and breast cancer. *Nutr Res Rev* 2010;23(1):169-79.

216. Missmer SA, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson WL, *et al.* Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* 2002;31(1):78-85.

217. Sonestedt E, Ericson U, Gullberg B, Skog K, Olsson H, Wirfalt E. Do both heterocyclic amines and omega-6 polyunsaturated fatty acids contribute to the incidence of breast cancer in postmenopausal women of the Malmö diet and cancer cohort? *Int J Cancer* 2008;123(7):1637-43.

218. Cade JE, Burley VJ, Greenwood DC, UK Women's Cohort Study Steering Group. Dietary fibre and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. *Int J Epidemiol* 2007;36(2):431-8.

219. van Gils CH, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, Lahmann PH, Clavel-Chapelon F, *et al.* Consumption of vegetables and fruits and risk of breast cancer. *JAMA* 2005;293(2):183-93.

220. Terry P, Jain M, Miller AB, Howe GR, Rohan TE. No association among total dietary fiber, fiber fractions, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(11):1507-8.

221. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson WL, van den Brandt PA, *et al.* Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer. A pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 2001;285(6):769-76.

222. Gandini S, Merzenich H, Robertson C, Boyle P. Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. *Eur J Cancer* 2000;36(5):636-46.

223. Riboli E, Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2003;78(3 Suppl):559S-69S.

224. Holmes MD, Liu S, Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, Willett WC. Dietary carbohydrates, fiber, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2004;159(8):732-9.

225. Männistö S, Dixon LB, Balder HF, Virtanen MJ, Krogh V, Khani BR, *et al.* Dietary patterns and breast cancer risk: results from three cohort studies in the DIETSCAN project. *Cancer Causes Control* 2005;16(6):725-33.

226. Mezzetti M, La Vecchia C, Decarli A, Boyle P, Talamini R, Franceschi S. Population attributable risk for breast cancer: diet, nutrition, and physical exercise. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(5):389-94.

227. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, *et al.* Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295(6):629-42.

228. Sieri S, Krogh V, Pala V, Muti P, Micheli A, Evangelista A, *et al.* Dietary patterns and risk of breast cancer in the ORDET cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(4):567-72.

229. Adebamowo CA, Hu FB, Cho E, Spiegelman D, Holmes MD, Willett WC. Dietary patterns and the risk of breast cancer. *Ann Epidemiol* 2005;15(10):789-95.
230. Velie EM, Schairer C, Flood A, He JP, Khattree R, Schatzkin A. Empirically derived dietary patterns and risk of postmenopausal breast cancer in a large prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2005;82(6):1308-19.
231. Terry P, Suzuki R, Hu FB, Wolk A. A prospective study of major dietary patterns and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(12):1281-5.
232. Michels KB, Mohllajee AP, Roset-Bahmanyar E, Beehler GP, Moysich KB. Diet and breast cancer. A review of the prospective observational studies. *Cancer* 2007;109(12 Suppl):2712-49.
233. Sun CL, Yuan JM, Koh WP, Yu MC. Green tea, black tea and breast cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Carcinogenesis* 2006;27(7):1310-5.
234. Kavanaugh CJ, Trumbo PR, Ellwood KC. The U.S. Food and Drug Administration's evidence-based review for qualified health claims: tomatoes, lycopene, and cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(14):1074-85.
235. Spencer EA, Key TJ, Appleby PN, van Gils CH, Olsen A, Tjønneland A, *et al.* Prospective study of the association between grapefruit intake and risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 2009;20(6):803-9.
236. Romieu I, Lazcano-Ponce E, Sanchez-Zamorano LM, Willett W, Hernandez-Avila M. Carbohydrates and the risk of breast cancer among Mexican women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(8):1283-9.
237. Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, Cantwell MM. Dietary glycaemic index, glycaemic load and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2008;99(7):1170-5.
238. Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi K, Wakai K, Kondo T, Niwa Y, *et al.* Prospective study of alcohol consumption and breast cancer risk in Japanese women. *Int J Cancer* 2005;116(5):779-83.
239. Mattisson I, Wirfält E, Wallström P, Gullberg B, Olsson H, Berglund G. High fat and alcohol intakes are risk factors of postmenopausal breast cancer: a prospective study from the Malmö diet and cancer cohort. *Int J Cancer* 2004;110(4):589-97.
240. Petri AL, Tjønneland A, Gamborg M, Johansen D, Høidrup S, Sørensen TI, *et al.* Alcohol intake, type of beverage, and risk of breast cancer in pre- and postmenopausal women. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28(7):1084-90.
241. Suzuki R, Ye W, Rylander-Rudqvist T, Saji S, Colditz GA, Wolk A. Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(21):1601-8.
242. Horn-Ross PL, Canchola AJ, West DW, Stewart SL, Bernstein L, Deapen D, *et al.* Patterns of alcohol consumption and breast cancer risk in the California Teachers Study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(3):405-11.
243. Tjønneland A, Christensen J, Thomsen BL, Olsen A, Stripp C, Overvad K, *et al.* Lifetime alcohol consumption and postmenopausal breast cancer rate in Denmark: a prospective cohort study. *J Nutr* 2004;134(1):173-8.
244. McDonald JA, Mandel MG, Marchbanks PA, Folger SG, Daling JR, Ursin G, *et al.* Alcohol exposure and breast cancer: results of the women's contraceptive and reproductive experiences study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(12):2106-16.
245. Tehard B, Friedenreich CM, Oppert JM, Clavel-Chapelon F. Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: results from the E3N cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(1):57-64.

246. Kearney JM, Kearney MJ, McElhone S, Gibney MJ. Methods used to conduct the pan-European Union survey on consumer attitudes to physical activity, body weight and health. *Public Health Nutr* 1999;2(1a):79-86.
247. Vaz de Almeida MD, Graca P, Afonso C, D'Amicis A, Lappalainen R, Damkjaer S. Physical activity levels and body weight in a nationally representative sample in the European Union. *Public Health Nutr* 1999;2(1A):105-13.
248. Fuemmeler BF, Pendzich MK, Tercyak KP. Weight, dietary behavior, and physical activity in childhood and adolescence: implications for adult cancer risk. *Obes Facts* 2009;2(3):179-86.
249. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, *et al.* Alcohol, tobacco and breast cancer collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002;87(11):1234-45.
250. Terry PD, Rohan TE. Cigarette smoking and the risk of breast cancer in women: a review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(10 Pt 1):953-71.
251. Slattery ML, Curtin K, Giuliano AR, Sweeney C, Baumgartner R, Edwards S, *et al.* Active and passive smoking, *IL6*, *ESR1*, and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109(1):101-11.
252. Morabia A. Smoking (active and passive) and breast cancer: epidemiologic evidence up to June 2001. *Environ Mol Mutagen* 2002;39(2-3):89-95.
253. Khuder SA, Mutgi AB, Nugent S. Smoking and breast cancer: a meta-analysis. *Rev Environ Health* 2001;16(4):253-61.
254. Ha M, Mabuchi K, Sigurdson AJ, Freedman DM, Linet MS, Doody MM, *et al.* Smoking cigarettes before first childbirth and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 2007;166(1):55-61.
255. Pirie K, Beral V, Peto R, Roddam A, Reeves G, Green J, *et al.* Passive smoking and breast cancer in never smokers: prospective study and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008;37(5):1069-79.
256. Khuder SA, Simon VJ. Is there an association between passive smoking and breast cancer? *Eur J Epidemiol* 2000;16(12):1117-21.
257. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, *et al.* Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet* 1998;351(9113):1393-6.
258. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Hyperinsulinaemia and increased risk of breast cancer: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Cancer Causes Control* 2004;15(3):267-75.
259. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2007;121(4):856-62.
260. Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. *Am J Clin Nutr* 2007;86(3):823S-35S.
261. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2009;19(3):398-405.
262. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Foulkes WD, Gordon C, Clarke AE. Breast, ovarian, and endometrial malignancies in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2011;104(9):1478-81.
263. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10(2):R45.
264. Wooten M. Systemic sclerosis and malignancy: a review of the literature. *South Med J* 2008;101(1):59-62.

265. Merrill RM, Isakson RT, Beck RE. The association between allergies and cancer: what is currently known? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99(2):102-17.
266. Bushe CJ, Bradley AJ, Wildgust HJ, Hodgson RE. Schizophrenia and breast cancer incidence: a systematic review of clinical studies. *Schizophr Res* 2009;114(1-3):6-16.
267. González-Pérez A, García Rodríguez LA, López-Ridaura R. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cancer sites other than the colon and rectum: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2003;3:28.
268. Khuder SA, Mutgi AB. Breast cancer and NSAID use: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2001;84(9):1188-92.
269. Marshall SF, Bernstein L, Anton-Culver H, Deapen D, Horn-Ross PL, Mohrenweiser H, *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and breast cancer risk by stage and hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(11):805-12.
270. Jacobs EJ, Thun MJ, Connell CJ, Rodriguez C, Henley SJ, Feigelson HS, *et al.* Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer incidence in a large U.S. cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(1):261-4.
271. Ready A, Velicer CM, McTiernan A, White E. NSAID use and breast cancer risk in the VITAL cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109(3):533-43.
272. Gill JK, Maskarinec G, Wilkens LR, Pike MC, Henderson BE, Kolonel LN. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and breast cancer risk: the multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* 2007;166(10):1150-8.
273. Friis S, Thomassen L, Sørensen HT, Tjønneland A, Overvad K, Cronin-Fenton DP, *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and breast cancer risk: a Danish cohort study. *Eur J Cancer Prev* 2008;17(2):88-96.
274. Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, *et al.* Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(1):47-55.
275. Takkouche B, Regueira-Méndez C, Etminan M. Breast cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(20):1439-47.
276. Reich M, Lesur A, Perdrizet-Chevallier C. Depression, quality of life and breast cancer: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2008;110(1):9-17.
277. Cauley JA, McTiernan A, Rodabough RJ, Lacroix A, Bauer DC, Margolis KL, *et al.* Statin use and breast cancer: prospective results from the Women's Health Initiative. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(10):700-7.
278. Kumar AS, Benz CC, Shim V, Minami CA, Moore DH, Esserman LJ. Estrogen receptor-negative breast cancer is less likely to arise among lipophilic statin users. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(5):1028-33.
279. Woditschka S, Habel LA, Udaltsova N, Friedman GD, Sieh W. Lipophilic statin use and risk of breast cancer subtypes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(10):2479-87.
280. Browning DRL, Martin RM. Statins and risk of cancer: a systematic review and metaanalysis. *Int J Cancer* 2007;120(4):833-43.
281. Friedman GD, Flick ED, Udaltsova N, Chan J, Quesenberry CP, Habel LA. Screening statins for possible carcinogenic risk: up to 9 years of follow-up of 361,859 recipients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17(1):27-36.
282. Friedman GD, Flick ED, Udaltsova N, Chan J, Quesenberry CP, Habel LA. Erratum: Screening statins for possible carcinogenic risk: up to 9 years of follow-up of 361 859 recipients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17(7):751.
283. Boudreau DM, Yu O, Miglioretti DL, Buist DS, Heckbert SR, Daling JR. Statin use and breast cancer risk in a large population-

based setting. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(3):416-21.

284. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Serum lipids, lipid-lowering drugs, and the risk of breast cancer. *Arch Intern Med* 2005;165(19):2264-71.

285. Kuoppala J, Lamminpaa A, Pukkala E. Statins and cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2008;44(15):2122-32.

286. Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger J, White CM. Statins and cancer risk: a meta-analysis. *JAMA* 2006;295(1):74-80.

287. Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Hampton JM. Bisphosphonates for osteoporosis treatment are associated with reduced breast cancer risk. *Br J Cancer* 2010;102(5):799-802.

288. Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR. Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer. *Diabetes Care* 2010;33(6):1304-8.

289. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005;330(7503):1304-5.

290. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JMM. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(9):1620-5.

291. Currie CJ, Poole CD, Gale EAM. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52(9):1766-77.

292. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006;29(2):254-8.

293. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: serum vitamin D and breast cancer risk. *Eur J Cancer* 2010;46(12):2196-205.

294. Chen P, Hu P, Xie D, Qin Y, Wang F, Wang H. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121(2):469-77.

295. Engel P, Fagherazzi G, Boutten A, Dupré T, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, *et al*. Serum 25(OH) vitamin D and risk of breast cancer: a nested case-control study from the French E3N cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(9):2341-50.

296. Larsson SC, Akesson A, Bergkvist L, Wolk A. Multivitamin use and breast cancer incidence in a prospective cohort of Swedish women. *Am J Clin Nutr* 2010;91(5):1268-72.

297. Chan ALF, Leung HWC, Wang SF. Multivitamin supplement use and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2011;45(4):476-84.

298. Kim YI. Does a high folate intake increase the risk of breast cancer? *Nutr Rev* 2006;64(10 Pt 1):468-75.

299. Brody JG, Moysich KB, Humblet O, Attfield KR, Beehler GP, Rudel RA. Environmental pollutants and breast cancer: epidemiologic studies. *Cancer* 2007;109(12 Suppl):2667-711.

300. Andrieu N, Easton DF, Chang-Claude J, Rookus MA, Brohet R, Cardis E, *et al*. Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among *BRCA1/2* mutation carriers in the international *BRCA1/2* carrier cohort study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3361-6.

301. Feychting M, Forssén U. Electromagnetic fields and female breast cancer. *Cancer Causes Control* 2006;17(4):553-8.

302. Erren TC. A meta-analysis of epidemiologic studies of electric and magnetic fields and breast cancer in women and men. *Bioelectromagnetics* 2001;Suppl 5:S105-S19.

303. Viswanathan AN, Schernhammer ES. Circulating melatonin and the risk of breast

- and endometrial cancer in women. *Cancer Lett* 2009;281(1):1-7.
304. Travis RC, Allen DS, Fentiman IS, Key TJ. Melatonin and breast cancer: a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(6):475-82.
305. Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, *et al.* Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol* 2007;8(12):1065-6.
306. Schwartzbaum J, Ahlbom A, Feychting M. Cohort study of cancer risk among male and female shift workers. *Scand J Work Environ Health* 2007;33(5):336-43.
307. Schernhammer ES, Hankinson SE. Urinary melatonin levels and postmenopausal breast cancer risk in the Nurses' Health Study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(1):74-9.
308. Schernhammer ES, Berrino F, Krogh V, Secreto G, Micheli A, Venturelli E, *et al.* Urinary 6-sulfatoxymelatonin levels and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(12):898-905.
309. Schernhammer ES, Kroenke CH, Laden F, Hankinson SE. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology* 2006;17(1):108-11.
310. Schernhammer ES, Hankinson SE. Urinary melatonin levels and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(14):1084-7.
311. Hansen J. Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology* 2001;12(1):74-7.
312. Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(20):1557-62.
313. Reed VA. Shift work, light at night, and the risk of breast cancer. A guide to administrative action for health care institutions. *AAOHN J* 2011;59(1):37-45.
314. Kolstad HA. Nightshift work and risk of breast cancer and other cancers a critical review of the epidemiologic evidence. *Scand J Work Environ Health* 2008;34(1):5-22.
315. Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E, Schernhammer ES. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2005;41(13):2023-32.
316. Erren TC, Pape HG, Reiter RJ, Piekarski C. Chronodisruption and cancer. *Naturwissenschaften* 2008;95(5):367-82.
317. International Agency for Research on Cancer, World Health Organisation. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Painting, firefighting, and shiftwork Lyon: IARC Press; 2010.  
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol98/index.php>
318. Tokumaru O, Haruki K, Bacal K, Katagiri T, Yamamoto T, Sakurai Y. Incidence of cancer among female flight attendants: a meta-analysis. *J Travel Med* 2006;13(3):127-32.
319. Buja A, Mastrangelo G, Perissinotto E, Grigoletto F, Frigo AC, Rausa G, *et al.* Cancer incidence among female flight attendants: a meta-analysis of published data. *J Womens Health* 2006;15(1):98-105.
320. Cohn BA, Wolff MS, Cirillo PM, Sholtz RI. DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. *Environ Health Perspect* 2007;115(10):1406-14.
321. Navarro Silvera SA, Rohan TE. Trace elements and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer Causes Control* 2007;18(1):7-27.
322. Schernhammer ES, Hankinson SE, Rosner B, Kroenke CH, Willett WC, Colditz GA, *et al.* Job stress and breast cancer risk. The nurses' health study. *Am J Epidemiol* 2004;160(11):1079-86.
323. Nielsen NR, Zhang ZF, Kristensen TS, Netterstrøm B, Schnohr P, Grønbaek M. Self reported stress and risk of breast cancer:

- prospective cohort study. *BMJ* 2005;331(7516):548.
324. Lillberg K, Verkasalo PK, Kaprio J, Teppo L, Helenius H, Koskenvuo M. Stress of daily activities and risk of breast cancer: a prospective cohort study in Finland. *Int J Cancer* 2001;91(6):888-93.
325. Kroenke CH, Hankinson SE, Schernhammer ES, Colditz GA, Kawachi I, Holmes MD. Caregiving stress, endogenous sex steroid hormone levels, and breast cancer incidence. *Am J Epidemiol* 2004;159(11):1019-27.
326. Duijts SFA, Zeegers MPA, Borne BVD. The association between stressful life events and breast cancer risk: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2003;107(6):1023-9.
327. White VM, English DR, Coates H, Lagerlund M, Borland R, Giles GG. Is cancer risk associated with anger control and negative affect? Findings from a prospective cohort study. *Psychosom Med* 2007;69(7):667-74.
328. Butow PN, Hiller JE, Price MA, Thackway SV, Krickler A, Tennant CC. Epidemiological evidence for a relationship between life events, coping style, and personality factors in the development of breast cancer. *J Psychosom Res* 2000;49(3):169-81.
329. O'Donnell MC, Fisher R, Irvine K, Rickard M, McConaghy N. Emotional suppression: can it predict cancer outcome in women with suspicious screening mammograms? *Psychol Med* 2000;30(5):1079-88.
330. Brinton LA, Lubin JH, Burich MC, Colton T, Brown SL, Hoover RN. Breast cancer following augmentation mammoplasty (United States). *Cancer Causes Control* 2000;11(9):819-27.
331. Brisson J, Holowaty EJ, Villeneuve PJ, Xie L, Ugnat AM, Latulippe L, *et al.* Cancer incidence in a cohort of Ontario and Quebec women having bilateral breast augmentation. *Int J Cancer* 2006;118(11):2854-62.
332. McLaughlin JK, Lipworth L, Fryzek JP, Ye W, Tarone RE, Nyren O. Long-term cancer risk among Swedish women with cosmetic breast implants: an update of a nationwide study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(8):557-60.
333. Mirick DK, Davis S, Thomas DB. Antiperspirant use and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(20):1578-80.
334. McGrath KG. An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants/deodorants and underarm shaving. *Eur J Cancer Prev* 2003;12(6):479-85.
335. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, *et al.* Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81(24):1879-86.
336. Gail MH, Costantino JP, Bryant J, Croyle R, Freedman L, Helzlsouer K, *et al.* Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(21):1829-46.
337. Gail MH, Costantino JP, Pee D, Bondy M, Newman L, Selvan M, *et al.* Projecting individualized absolute invasive breast cancer risk in African American women. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(23):1782-92.
338. Gail MH, Mai PL. Comparing breast cancer risk assessment models. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(10):665-8.
339. Gail MH. Personalized estimates of breast cancer risk in clinical practice and public health. *Stat Med* 2011;30(10):1090-104.
340. Tice JA, Cummings SR, Ziv E, Kerlikowske K. Mammographic breast density and the Gail model for breast cancer risk prediction in a screening population. *Breast Cancer Res Treat* 2005;94(2):115-22.
341. Matsuno RK, Costantino JP, Ziegler RG, Anderson GL, Li H, Pee D, *et al.* Projecting individualized absolute invasive breast cancer

- risk in asian and pacific islander american women. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(12):951-61.
342. Santen RJ, Boyd NF, Chlebowski RT, Cummings S, Cuzick J, Dowsett M, *et al.* Critical assessment of new risk factors for breast cancer: considerations for development of an improved risk prediction model. *Endocr Relat Cancer* 2007;14(2):169-87.
343. Agency for Healthcare Research and Quality, Nelson H, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan B, *et al.* Screening for breast cancer: systematic evidence review update for the US preventive services task force. Rockville: AHRQ; 2009.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK36392/pdf/TOC.pdf>
344. U.S.Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: Recommendation statement. Rockville: AHRQ; 2009.  
<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf09/breastcancer/brcanrs.htm>
345. Agency for Healthcare Research and Quality. Genetic risk assessment and *BRCA* mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility. Evidence synthesis. Rockville: AHRQ; 2005.  
<http://www.ahrq.gov/downloads/pub/prevent/pdfer/brcagensyn.pdf>
346. American Cancer Society. Breast Cancer: Early detection. Atlanta: ACS; 2010.  
<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003165-pdf.pdf>
347. American Cancer Society, Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach M, *et al.* American Cancer Society. Guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007;57:75-89.
348. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin number 103. Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. *Obstet Gynecol* 2009;113(4):957-66.
349. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin number 42. Breast cancer screening. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;80(3):313-23.
350. Lee C, Dershaw D, Kopans D, Evans P, Monsees B, Monticciolo D, *et al.* Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *J Am Coll Radiol* 2010;7:18-27.
351. Qaseem A, Snow V, Sherif K, Aronson M, Weiss K, Owens D. Screening mammography for women 40 to 49 years of age: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007;146:511-5.
352. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer. Washington: NCCN; 2010.
353. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer screening and diagnosis. Washington: NCCN; 2010.
354. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer risk reduction. Washington: NCCN; 2010.
355. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Washington: NCCN; 2010.
356. National Society of Genetic Counselors, Berliner J, Musial Fay A. Risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer: recommendations of the national society of genetic counselors. *J Genet Counsel* 2007;16:241-60.
357. Cancer Care Ontario, Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, *et al.* Magnetic resonance imaging screening of women at high risk for breast cancer. Toronto: CCO; 2007.  
<http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?serverId=6&path=/File%20Database/CCO%20Files/PEBC/pebcmris.pdf>

358. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Dunfield L, Seven M. Effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) screening for women at high risk of breast cancer. Ottawa: CADTH; 2007.

[http://www.cadth.ca/media/pdf/13010\\_MRI-Breast-Cancer\\_tr\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/13010_MRI-Breast-Cancer_tr_e.pdf)

<http://www.sante.public.lu/publications/rester-bonne-sante/cancer-prevention-depistage/guide-bonnes-pratiques-programme-mammographie/guide-bonnes-pratiques-programme-mammographie.pdf>

359. Toward Optimized Practice. The early detection of breast cancer. Edmonton: TOP; 2007.

[http://topalbertadoctors.org/informed\\_practice/clinical\\_practice\\_guidelines/complete%20set/Breast%20Cancer/breast\\_cancer\\_guideline.pdf](http://topalbertadoctors.org/informed_practice/clinical_practice_guidelines/complete%20set/Breast%20Cancer/breast_cancer_guideline.pdf)

360. National Institute for Health and Clinical Excellence. Familial breast cancer. The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. London: NICE; 2006.

<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG41NICEguidance.pdf>

361. Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), Paulus D, Mambourg F, Bonneux L. Dépistage du cancer du sein. Bruxelles: KCE; 2005.

[http://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/d20051027306.pdf](http://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20051027306.pdf)

362. Institut scientifique de la santé publique, Puddu M, Tafforeau J. Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans. Etat des connaissances et données disponibles pour le développement d'une politique de santé en Belgique. Bruxelles: ISSP; 2005.

363. Ministry of Health Singapore. Cancer screening. Singapore: Ministry of Health; 2010.

[http://www.moh.gov.sg/mohcorp/uploadedFiles/Publications/Guidelines/Clinical\\_Practice\\_Guidelines/cpg\\_Cancer%20Screening%20Booklet.pdf](http://www.moh.gov.sg/mohcorp/uploadedFiles/Publications/Guidelines/Clinical_Practice_Guidelines/cpg_Cancer%20Screening%20Booklet.pdf)

364. Ministère de la Santé du Luxembourg. Guide de bonnes pratiques. Programme de dépistage du cancer du sein par mammographie au Grand Duché de Luxembourg. Luxembourg: Ministère de la santé; 2006.

## Annexe 5. Participants

### ► Les sociétés savantes et associations professionnelles suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations :

- Association des Épidémiologistes de Langue Française (Adelf) ;
- Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) ;
- Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) ;
- Conseil National de Cancérologie ;
- Conseil Professionnel de la Radiologie ;
- Fédération Nationale des Collèges de Gynécologie Médicale (FNCGM) ;
- Médecins coordonnateurs de structure de gestion et association des médecins coordinateurs ;
- Regroupement des Sociétés Savantes de médecine Générale (RSSMG) ;
- Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM) ;
- Société Française de Gynécologie ;
- Société Française de Pathologie (SFP) ;
- Société Française de Santé Publique (SFSP).

### ► Les associations de patientes suivantes :

- Essentielles ;
- Étincelle ;
- Europa Donna Forum France ;
- Fédération Nationale des Comités Féminins pour le Dépistage du Cancer ;
- Ligue Nationale Contre le Cancer ;
- Vivre comme avant.

### ► Partenaires institutionnels

- INCa ;
- InVS ;
- INPES.

### ► Groupe de Travail

Dr Nadine ANDRIEU, épidémiologie, Paris	François EISINGER, médecine interne, Marseille
Pr Emmanuel BARRANGER, gynécologie obstétrique, Paris	Mr Guy FAGHERAZZI, épidémiologie, Villejuif
Mme Elisabeth BERNIGAUD-MAURICE, association de patientes, Paris	Dr Lydia GUITTET, épidémiologie, Caen
Dr Valérie COEVOET-ALBIN, radiologie, Evreux	Dr Jocelyn JACQUEMIER, anatomo-pathologie, Marseille
Dr Odile COHEN-HAGUENEAUER, oncogénétique, Paris	Dr Christine LASSET, oncogénétique, Lyon
Dr Catherine COLIN, radiologie, Pierre-Bénite	Dr Vincent LAVOUÉ, gynécologie obstétrique, Rennes
Dr Florence COUSSY, gynécologie médicale, Saint-Cloud	Dr Elizabeth PAGANELLI, gynécologie médicale, Tours

Dr Sylvia GIARD, chirurgie sénologie, Lille Pr Jean-Christophe THALABARD, gynécologie médicale, Paris

Dr Sophie GIRAUD, oncogénétique, Lyon Dr Emmanuelle SALINES, Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice

### ► Audition

Pr Hélène Sancho-Garnier, épidémiologie, Montpellier Dr Brigitte Séradour, radiologie, Marseille

### ► Groupe de lecture

Dr Corinne ALLIOUX, santé publique, Nantes Dr Monelle LECLERCQ, gynécologie médicale, Marcq-en-Baroeuil

Dr Maryam ASAD-SYED, radiologie, Bordeaux Pr Fabrice LECURU, gynécologie obstétrique, Paris

Dr Véronique BOUTE, radiologie, Caen Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, médecine générale, Tours

Pr Nathalie CHABBERT-BUFFET, gynécologie obstétrique, Paris Dr Elisabeth LUPORSI, oncologie médicale, Vandoeuvre-lès-Nancy

Dr Dominique CHOLLEY, Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, Toulouse Pr Philippe MERVIEL, gynécologie obstétrique, Amiens

Dr Cédric DE BAZELAIRE, radiologie, Paris Dr Florence MOLINIÉ, épidémiologie, Nantes

Dr Jérôme DELEFORTRIE, gynécologie obstétrique, Saint-Herblain Dr Elsa PAROT-SCHINKEL, épidémiologie, Angers

Dr Pia DE REILHAC, gynécologie médicale, Nantes Dr Ronan PLANTADE, radiologie, Nice

Dr Isabelle DOUTRIAUX-DUMOULIN, radiologie, Saint-Herblain Dr Mathilde RISSE, Régime Social des Indépendants, Paris

Dr Marie-Françoise FLORI, médecine générale, Lyon Dr Bruno SALICRU, radiologie, Grenoble

Mme Catherine FOULHY, cadre de santé sage-femme, Clermont-Ferrand Dr Somany SENGCHANH, santé publique, Tours

Mme Fabienne GALLEY-RAULIN, cadre de santé sage-femme, Verdun Dr Brigitte SIGAL-ZAFRANI, anatomo-pathologie, Paris

Dr René GILLES, radiologie, Bordeaux Dr Anne TARDIVON, radiologie, Paris

Pr Anne GOMPEL, gynécologie obstétrique, Paris Pr Michel TOURNAIRE, gynécologie obstétrique, Paris

Dr Jean GUILLOT, gynécologie obstétrique, Dr Lawrence VON KARSA, Centre International de Re-

Dammarie-les-Lys

cherche sur le Cancer, Lyon

Dr Guillaume LAFFARGUE, radiologie, Montpellier

Pr Yves ZERBIB, médecine générale, Lyon

Pr Jacques LANSAC, gynécologie obstétrique,  
Tours

### ► Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des membres cités ci-dessus ainsi que les personnes dont les noms suivent, pour leur implication particulière dans la rédaction de certains paragraphes ou annexes de l'argumentaire ou leur relecture en interne au sein de la HAS :

- Aurélien DANCOISNE, documentaliste dans le Service documentation et information des publics, pour son travail sur la caractérisation des femmes à haut risque de cancer du sein, réalisé en 2010 ;
- Morgane MICHEL, interne en santé publique, pour la préparation de la note de cadrage ;
- Emilie LANOY, épidémiologiste, et Vanessa ROUSSEAU, statisticienne, pour leur analyse de la littérature épidémiologique.

## Annexe 6. Fiche descriptive

Recommandation de santé publique	Dépistage du cancer du sein : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage volet 1
Méthode de travail	Recommandation en santé publique
Date de mise en ligne	19 Mai 2014
Objectif(s)	L'objectif général est d'établir des recommandations de dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque, déclinées en fonction des différents facteurs de risque.
Professionnel(s) concerné(s)	Gynécologues-obstétriciens, gynécologues médicaux, radiologues, oncologues, oncogénéticiens, médecins généralistes
Demandeur	Institut National du Cancer (INCa)
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), Service évaluation économique et santé publique
Pilotage du projet	Coordination : Dr Grégoire Jeanblanc, chef de projet Service évaluation économique et santé publique (chef de service : Catherine Rumeau-Pichon, adjoint : Dr Olivier Scemama) Secrétariat : Aurore Hernie Recherche documentaire : Aurélien Dancoisne, avec l'aide de Laurence Frigere (chef de service : Frédérique Pagès)
Participants	Sociétés savantes Groupe de travail Groupe de lecture
Recherche documentaire	De 01/2006 à 01/2012 2 501 articles identifiés, 674 articles analysés dont 358 cités
Auteurs de l'argumentaire	Dr Grégoire Jeanblanc, HAS Emilie Lanoy, épidémiologiste, Institut Gustave Roussy, Villejuif Vanessa Rousseau, statisticienne, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Validation	Avis de la Commission Évaluation économique et santé publique le 10 avril 2012 Validation du Collège de la HAS le 09 mai 2012
Autres formats	/
Documents d'accompagnement	Recommandation en santé publique « Dépistage du cancer du sein : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage » volet 2







Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur :  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)