

Université de Montréal

**Étude cas témoin de la nutrition, du style de vie et du
cancer du sein chez les femmes Canadiennes Françaises
porteuses d'une mutation fondatrice sur un des gènes
BRCA 1 ou BRCA 2.**

par

Najlaa Houssaini

Département de Nutrition

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise de recherche
en Nutrition

Avril, 2011

© Najlaa Houssaini, 2011

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

**Étude cas témoin de la nutrition, du style de vie et du
cancer du sein chez les femmes Canadiennes Françaises
porteuses d'une mutation fondatrice sur un des gènes
BRCA 1 ou BRCA 2.**

Présentée par :
Najlaa Houssaini

évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr. O. Receveur, président-rapporteur
Dr. P. Ghadirian, directeur de recherche
Dr. C. Maugard, co-directeur
Dr. M. Faraj, membre du jury

Résumé

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle, plusieurs facteurs socio-économiques, alimentaires ainsi que le style de vie ayant été incriminés dans son développement. Une mutation germinale sur un des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* serait responsable d'une augmentation du risque de développer un cancer du sein de 50 à 80% chez les femmes porteuses d'une mutation sur *BRCA1* ou *BRCA2* par comparaison aux non- porteuses.

Plusieurs études rapportant l'existence d'une association entre la fréquence des cancers du sein sporadiques, les habitudes alimentaires et le style de vie des femmes atteintes, ceci, nous a amené à nous interroger sur le rôle que pourrait jouer ces mêmes facteurs chez les femmes porteuses d'une mutation sur *BRCA1* ou *BRCA2*.

Pour répondre à cette question, nous avons effectué une étude cas-témoin. Nos quarante-quatre cas sont porteuses d'une mutation germinale parmi 6 des 14 mutations fondatrices sur *BRCA1* et *BRCA2* les plus fréquentes dans la population Canadienne Française. Elles sont issues d'une cohorte de plus de 1000 femmes Canadiennes Françaises atteintes de cancers du sein recrutées depuis 1994 et testées pour ces 6 mutations. Les témoins sont recrutés parmi des femmes de la population Canadienne Française, également porteuses d'une de ces six mutations fondatrices de *BRCA1* ou *BRCA2*, mais indemnes de cancers. Quinze d'entre elles ont été recrutées dans les familles des cas de l'étude initiale. Vingt-neuf ont été recrutées à la clinique des cancers familiaux du CHUM, nous permettant ainsi de totaliser 44 témoins.

Deux questionnaires ont été administrés aux cas et aux témoins. Le premier, dit *Questionnaire de base*, a servi à recenser les informations sociodémographiques et le style de vie, couvrant ainsi les deux années précédant la découverte du cancer du sein pour les cas et les deux années précédant la découverte de la mutation pour les témoins.

Le deuxième questionnaire, *Questionnaire de nutrition*, a permis de colliger les informations sur les habitudes alimentaires durant la même période de recueil de données.

Une association positive et significative entre le risque de cancer du sein et le niveau d'éducation a été observé parmi les sujets de niveau universitaire (>14 années d'étude) comparés aux sujets n'ayant pas dépassé le niveau d'études secondaires (<11 années d'études) [OR= 7,82; IC95% : (1,99-30,69); p=0,003].

Nous avons mis en évidence que le risque de cancer du sein augmentait lorsque les sujets atteignaient leur poids maximum à un âge avancé > 48 ans [OR = 4,27 ; IC 95% : (0,82-22,25)].

Nous avons montré que le risque du cancer du sein diminuait pour une durée d'allaitement supérieure à 7 mois par comparaison aux femmes n'ayant jamais allaité [OR= 0,35; IC 95% : (0,12-1,06)] mais cette association est non significative.

Les porteuses qui pratiquent plus de 22,45 Met-h-sem d'activité physique modérée, comparativement à celles qui pratiquent moins de 11,45 Met-h-sem voient leur risque de cancer du sein diminué de 72% [OR=0,28- IC 95% : (0,08-0,95); p=0,04]. Celles qui pratiquent plus de 31,95 Met-h-sem d'activité physique totale comparativement à celles qui pratiquent moins de 16,40 Met-h-sem voient leur risque de cancer du sein réduit de 79 % [OR=0,21; IC 95% : (0,06-0,75); p= 0,02].

L'analyse des macro et micronutriments et des groupes alimentaires a démontré qu'une consommation de plus de 23,20 g/j d'acide gras monoinsaturés est responsable d'une augmentation du risque de cancer du sein de 6 fois par comparaison à une consommation inférieure à 17,08 g/j [OR=6,00; IC 95% : (0,97-37,02); p=0,05].

Une consommation de plus de 221,79 µg/j de vitamine K réduit le risque du cancer du sein de 83 % par comparaison à une consommation inférieure à 143,57 µg/j [OR= 0,17; IC95% : (0,05-0,61) ; p=0,007].

La consommation de fruits est associée à une réduction du risque de cancer du sein de 73% chez les porteuses de mutations qui en consomment plus de 563,31 g/j comparée à celles qui en consomment moins de 356,18 g/j [OR= 0,27; IC 95% : (0,07-1,01) ; p=0,05].

Nos résultats confortent l'hypothèse selon laquelle le style de vie et les habitudes alimentaires jouent un rôle dans le développement du cancer du sein chez les Canadiennes Françaises porteuses de mutations d'une des 6 mutations fondatrices de *BRCA1* ou 2 étudiées. En effet, un niveau d'éducation élevé, un gain de poids sont associés à un risque élevé de développer un cancer du sein. De plus la pratique de l'allaitement et d'une activité physique modérée sont associées à une réduction de ce risque.

Nous montrons aussi que la consommation d'acides gras monoinsaturés est responsable d'une augmentation du risque de ce cancer et que la consommation de vitamine K et de fruits permet de réduire ce risque.

Nos résultats ouvrent une nouvelle voie de recherche par rapport au rôle de certains nutriments dans le développement du cancer du sein chez les porteuses de mutation d'un des gènes *BRCA*. Cette voie pourrait également être explorée chez les non porteuses.

Mots-clés : Cancer du sein, *BRCA*, Canadienne Française, Nutrition, Style de vie.

Abstract

Breast cancer is a multifactorial disease and several dietary and lifestyle factors have been implicated in the development of breast cancer.

Women carriers of a *BRCA1* or *BRCA2* germline mutation have a lifetime risk of 50 to 80% to develop breast cancer compared with 11 % in non carriers.

Several studies have reported the existence of an association between the incidence of sporadic breast cancers, dietary factors and lifestyle which lead us to investigate the effects of these factors on breast cancer risk in women carriers of a *BRCA1* or *BRCA2* mutation.

We have carried out a case-control study among French Canadian women in Montreal. Cases were from a cohort of around 1000 women affected with breast cancer, recruited since 1994. We have identified 44 affected women who have been tested for *BRCA1* and *BRCA2* for six founders mutations in the French Canadian population. All these cases were carriers of one of the six mentioned mutations.

Controls were also women carriers of one of these six in *BRCA1* or *BRCA2* mutations but, unaffected with cancers. Fifteen of them coming from the same families of the studied cases and twenty-nine were identified at the familial cancer clinic of the CHUM, resulting in a total of 44 controls.

A core questionnaire was administered to both cases and controls to gather information on socio-demographic and lifestyle risk factors covering the two years preceding the diagnosis of breast cancer for cases and the two years before the discovery of the mutation for controls.

A validated semi-quantitative food frequency questionnaire was administered to ascertain dietary intake corresponding to the same period of time for both cases and controls.

A positive and significant association between breast cancer risk and higher education was observed among subjects with a university education (> 14 years of study) compared with subjects who had no more than high school education (<11 years of studies) [OR = 7.82, 95% CI :(1.99-30.69), p = 0.003].

We have found that breast cancer risk increased when gene mutation carriers reached their maximum weight at age > 48 years [OR = 4.27; 95% CI (0.82-22.25)].

In this study it was observed that breast cancer risk in carriers decreased with more than 7 months breast feeding compared with no breastfeeding [OR = 0.35, 95% CI = (0.12-1.06)] but this association was not significant.

Women who practiced more than 22.45 MET-hours per week of moderate physical activity, compared with those practicing less than 11.45 MET-hours per week had a cancer risk decreased by 72% [OR = 0,28 - 95% IC (0.08-0.95), p = 0.04]. Those who practiced more than 31.95 MET-hours per week of total physical activity compared with less than 16.40 showed a risk reduced of around 79% [OR = 0.21; 95% CI:(0.06-0.75), p = 0.02].

The analysis of macro and micro-nutrients and food groups showed that consumption of more than 23.20 g/d of monounsaturated fatty acid increased the risk of breast cancer significantly compared with a consumption of less than 17.08 g/d [OR = 6.00, 95% CI:(0.97-37.02), p = 0.05].

We also observed that an intake of more 221.79 mg/d of vitamin K reduced the risk of breast cancer by 83% compared with those consuming less than 143.57 mg/d [OR = 0.17, 95% (0.05-0.61), p = 0.007].

High intake of fruits was associated with a lower risk of breast cancer risk (73%) among carriers who consumed more than 563.31 g / d compared with less than 356.18 g/d [OR = 0.27; 95% CI :(0.07-1.01), p = 0.05].

The results of our study support the role of lifestyle and dietary habits in the aetiology of breast cancer among French Canadian with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation.

In general, we have observed that a high level of educational and weight gain increased the risk of breast cancer among gene mutation carriers, while breastfeeding and a moderate physical activity reduced this risk.

Regarding food habits and nutrition, our results suggest that high intake of mono-unsaturated fatty acids increased the risk of breast cancer. The higher intake of vitamin K and fruits showed a protective role against breast cancer.

In our knowledge, this is the first finding of the possible relationship between nutrition, lifestyle and risk of breast cancer among French Canadian carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutation. Due to the small sample size of our study, more investigations are needed in the future to clarify this relationship.

Keywords: Breast cancer, *BRCA*, French Canadian, Nutrition, Lifestyle.

Table des matières

CHAPITRE 1	REVUE DE LA LITTÉRATURE	19
1.1	RAPPELS :	19
1.1.1	Physiopathologie de la glande mammaire :	19
1.1.2	Données statistiques sur le cancer du sein :	20
1.2	Pathogénie et facteurs de risque:	22
1.2.1	Les facteurs sociodémographiques :	22
1.2.2	Les facteurs familiaux et héréditaires:	24
1.2.3	Les radiations ionisantes :	29
1.2.4	Les facteurs hormonaux et reproductifs :	29
1.2.5	La densité de la glande mammaire en mammographie :	35
1.2.6	Les facteurs liés au mode de vie :	36
1.2.7	Les facteurs liés aux habitudes alimentaires :	46
CHAPITRE 2	MÉTHODOLOGIE	57
2.1	Description de la population étudiée : Critères d'inclusion dans l'étude.....	57
2.1.1	Les cas	57
2.1.2	Les témoins	60
2.2	Aspects éthiques :	61
2.3	Déroulement de l'étude :	61
2.3.1	Questionnaire de base :	61
2.3.2	Questionnaire de fréquence alimentaire :	62
2.3.3	Rôle de l'étudiante dans le projet de recherche :	64
2.4	Analyses statistiques des données :	65
CHAPITRE 3	RÉSULTATS	67
3.1.	Caractéristiques générales de la population étudiée :	67
3.2	Résultats des analyses uni- et multivariées après ajustement :	69

3.3	Tableaux :.....	72
CHAPITRE4	DISCUSSION.....	107
4.1	Discussion méthodologique :.....	107
4.2	Discussion des résultats :	108
4.2.1.	Variables socio-économiques :	109
4.2.2	Variables associées au style de vie :	110
4.2.3	Variables associées à l'alimentation :	112
BIBLIOGRAPHIE	118
ANNEXES	129

Liste des tableaux

Tableaux I : Caractéristiques généraux de la population étudiée.....	72
Tableau I a : La distribution de l'âge dans la population étudiée.....	72
Tableau I b : Caractéristique du niveau d'éducation et de la situation matrimoniale dans la population étudiée.....	73
Tableau I c : Caractéristiques des facteurs hormonaux et reproductifs dans la population étudiée.....	74
Tableau I d : Histoire du poids dans la population étudiée.....	76
Tableau I e : Distribution de la pratique de l'activité physique dans la population étudiée.....	77
Tableau I f : Consommation tabagique dans la population étudiée.....	78
Tableaux II : Répartition des différentes catégories d'aliments ingérés selon les groupes.....	79
Tableau II a : Répartition des Macronutriments.....	79
Tableau II b : Répartition des Micronutriments : Les Minéraux.....	81
Tableau II c : Répartition des Micronutriments : Vitamines et Anti-oxydants.....	82
Tableau II d : Distribution du cholestérol total et des acides gras saturé et insaturé.....	84
Tableau II e : Distribution des aliments selon les groupes alimentaires.....	85
Tableau III : Résultat de l'analyse univariée et multivariée pour l'histoire du poids après ajustement.....	86

Tableau IV : Résultat de l'analyse univariée et multivariée pour les variables associées à l'âge, le niveau d'éducation et la durée totale d'allaitement.....	89
Tableau V : Résultats de l'analyse univariée et multivariée pour les variables associées au style de vie (Café, Tabac et Éthanol).....	90
Tableau VI : Résultat de l'analyse univariée et multivariée pour l'activité physique après ajustement.....	91
Tableaux VII : Résultat de l'analyse univariée et multivariée pour les différents nutriments après ajustement.....	92
Tableau VII a : Les Macronutriments.....	92
Tableau VII b : Les Micronutriments : Les Minéraux	95
Tableau VII c: Les Micronutriments : Les Vitamines et les antioxydants.....	98
Tableau VII d: Le Cholestérol et les acides gras saturé et insaturés.....	102
Tableau VII e : les groupes alimentaires	104

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AGI: Acide gras insaturé

AGMI: Acide gras mono insaturé

AGPI: Acide gras poly insaturé

AGS: Acide gras saturé

ANR: Apport nutritionnel de référence

AR: Androgen receptor

BC: Breast cancer

BMI: Body mass index

BRCA1: Breast cancer 1

BRCA2: Breast cancer 2

Kcal: Kilocalories

CHEK2: Checkpoint kinase

CHUM: Centre hospitalier de l'université de Montréal

CIRC: Centre international de recherche sur le cancer

CORE: Questionnaire d'information général

CCS: Canadian cancer society

CGHFBC: The Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer

CS: Cancer du sein

CYP : Cytochrome P450c17 enzyme

FFQ: Food frequency questionnaires

HZ: Hazard ratio

IC_{95%}: Intervalle de confiance à 95%

IGF: Insulin growth-factor

IMC: Indice de masse corporel

LMNH: Lymphome malin non hodgkinien

MEDLINE: National Library of Medicine

MET: Metabolic equivalent rate

MUFA: Monounsaturated fatty acids

NAS: National academy of science

OMS: Organisation mondiale de la santé

OR: Odds ratio/ Rapport de cote

PUFA: Polyunsaturated fatty acids

QFA: Questionnaire de fréquence alimentaire

RR: Risque relatif

SFA: Saturated fatty acids

SPSS: Statistical package for the social sciences

TP53: Tumor protein p53

Dédicace :

Je dédie ce modeste travail :

A mes chers parents

Pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices. Je vous aime.

A mes frères Mouaad et Anasse :

*Pour votre soutien et vos encouragements permanents qui m'ont été des plus précieux.
Puisse Dieu vos apporter beaucoup de bonheur et exaucer vos rêves.*

A mon cher époux et mes filles Riham et Arwa

*Vous savez que l'amour que je vous porte est sans limite. Pour l'amour que vous me portez
et l'affection dont vous me comblez, pour votre soutien et vos encouragements, merci.*

Remerciements

J'offre mes sincères remerciements à Dr Parviz Ghadirian, le directeur de cette recherche, pour les conseils, le soutien et les encouragements qui ont permis la réalisation de ce mémoire. Travailler auprès de vous et de votre équipe a été une expérience des plus enrichissantes qui me guidera certes, dans le reste de mon cheminement.

Je désire également remercier Dre Christine Maugard, la codirectrice de ce mémoire, dont les conseils, la rigueur et l'expérience ont énormément contribué à l'élaboration de ce travail.

À Madame Marguerite Désaulniers, pour l'aide et les conseils pour la préparation des fichiers (SPSS), j'offre mes sincères remerciements.

Au Dre Marie-Éve Beauchamp pour l'aide et les conseils pour les analyses statistiques des données de cette étude, j'exprime ma gratitude.

Au Dre Vishnee Bissonauth pour ses conseils et son soutien, merci.

Je remercie également les membres du jury, le Dr Olivier Receveur et la Dre May Faraj qui ont acceptés, sans réserve aucune, d'évaluer ce mémoire et de faire part de leur remarques qui seront, sans nul doute, pertinentes et contribueront au perfectionnement de ce travail.

INTRODUCTION

Le cancer du sein demeure le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes canadiennes et la deuxième cause de décès par cancer. En 2010, on estime à 23 200 le nombre de femmes qui recevront un diagnostic de cancer du sein au Canada (6100 au Québec) avec un taux d'incidence normalisé pour l'âge de 102 pour 100 000 habitants. Cinq mille trois cent d'entre elle (1400 au Québec) le nombre de celles qui en mourront avec un taux standardisé de 21 pour 100 000 habitants (Canadian Cancer Society, 2010).

On estime également que 180 hommes recevront un diagnostic de cancer du sein et que 50 en meurent (Canadian Cancer Society, 2010).

En moyenne, chaque semaine, 445 Canadiennes apprennent qu'elles sont atteintes du cancer du sein et chaque semaine 100 Canadiennes en meurent. Une femme sur neuf risque de développer un cancer du sein au cours de sa vie et une femme sur 28 en mourra (Canadian Cancer Society, 2010).

Objectif général :

Cette étude est menée dans le but d'explorer l'existence d'une éventuelle association entre l'apparition d'un cancer du sein (infiltrant ou in situ) et les habitudes de vie, les habitudes alimentaires chez les canadiennes françaises porteuses d'une mutation fondatrice d'un des gènes *Breast cancer1(BRCA1)* ou *Breast cancer2*.

Objectifs spécifiques :

Rechercher chez ces femmes s'il existe une association entre l'apparition du cancer du sein, qu'il soit infiltrant ou in situ et les habitudes de vie : la consommation d'alcool, de tabac et activité physique.

Rechercher s'il existe une association chez ces femmes entre l'apparition du cancer du sein et la prise de poids.

Rechercher s'il existe une association chez ces femmes entre l'apparition du cancer du sein et les habitudes alimentaires en évaluant la consommation de macro et micronutriments notamment les fruits, les légumes, les produits laitiers, la viande, les vitamines (A, D, E...) et les minéraux d'origine alimentaire.

Hypothèse

La majorité des études sur l'association entre le cancer du sein, le mode de vie et les habitudes alimentaires portent sur la population générale. Peu d'entre elles ont portées sur les populations porteuses d'une mutation du gène *BRCA1* et *BRCA2*. Ainsi nous émettons l'hypothèse suivante :

Il existe une relation entre le développement du cancer du sein qu'il soit infiltrant ou in situ, d'une part les habitudes de vie et d'autre part les habitudes alimentaires chez les Canadiennes Françaises porteuses d'une mutation fondatrice sur l'un des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*

CHAPITRE 1 REVUE DE LA LITTÉRATURE

1.1 RAPPELS :

1.1.1 Physiopathologie de la glande mammaire :

La glande mammaire est une glande exocrine, sécrétant le lait. Le plus souvent dans l'espèce humaine existe deux glandes mammaires situées au niveau des seins

Chaque glande mammaire est constituée de 10 à 20 lobes subdivisés en lobules. Les lobes sont drainés par des canaux galactophores collecteurs dans lesquels circule le lait, ces canaux s'ouvrant individuellement à la peau au niveau du mamelon. Chaque lobe est lui-même constitué de lobules, chaque lobule étant constitué de tubulo-alvéoles correspondant à la partie sécrétrice de la glande. Un tissu conjonctif dense sépare les lobes de la glande mammaire, qui sont entourés de tissu adipeux. Il va également séparer les lobules. Il existe également du tissu conjonctif lâche dans les lobules. Chez la femme jeune, le sein est essentiellement constitué de glandes et canaux galactophores, chez la femme plus âgée le tissu adipeux prédomine.

La majorité des cancers du sein sont des adénocarcinomes (développés aux dépens de glandes mammaires). Ils se développent le plus souvent à partir des cellules des canaux galactophoriques (Drake, Vogel, & Mitchell, 2005) donnant lieu à des cancers canalaires. Une plus faible proportion se développe dans les lobules, permettant le développement de

cancers lobulaires. Si les cellules cancéreuses restent dans les lobules ou dans les canaux, on parle alors de cancer lobulaire in situ ou de cancer canalaire in situ selon les cas. Le plus souvent, il s'agit de cancers canaux in situ. Si les cellules envahissent le tissu environnant, on parle alors de cancers invasifs. Le cancer canalaire représente plus de 80% des cancers du sein, le cancer lobulaire environ 10%. D'autres formes histologiques moins fréquentes peuvent être rencontrées : carcinomes tubuleux, cribriforme, médullaire, apocrine, mucineux, pour ne citer que quelques-uns des types histologiques de tumeurs épithéliales existant en dehors des 2 types les plus fréquents canaux et lobulaires précédemment cités. Peuvent également être observés des tumeurs neuro-endocrines, des carcinomes micropapillaire ou papillaire, métaplasique, une maladie de Paget du mamelon, la liste n'est pas exhaustive... Enfin des formes mixtes peuvent être observées associant des composantes de différentes natures avec différents niveaux d'infiltration.

1.1.2 Données statistiques sur le cancer du sein :

Au Canada, en 2010 le cancer du sein représente 27,6% des cancers féminins. On estime le nombre de nouveau cas à 23 200 avec un taux d'incidence normalisé pour l'âge chez les femmes de 102 pour 100 000 habitants (Canadian Cancer Society, 2010) .

Au Québec, en 2010 le nombre de nouveaux cas de cancer du sein est estimé à 6100 femmes ce qui donne un taux d'incidence normalisé selon l'âge de 109 cas pour 100000 habitants (Canadian Cancer Society, 2010).

L'incidence du cancer du sein a constamment augmenté entre 1980 et le début des années 1990, tendance qui s'explique en partie par l'introduction du dépistage mammographique systématique. Cependant son incidence a continué à croître après 1990 témoignant de

l'existence d'autres facteurs de risque responsable de cette augmentation constante d'incidence. Nous reviendrons plus loin sur les facteurs de risque de cancer du sein (Canadian Cancer Society, 2010).

Le cancer du sein se classe au deuxième rang au plan de la mortalité estimée à 14,6% en 2010 chez la femme canadienne. Le taux de mortalité estimé quant à lui a diminué depuis le milieu des années 80. Ainsi, le taux de mortalité normalisé pour l'âge a chuté de plus de 30% depuis le pic atteint en 1986 passant de 32,0 à 21,4% pour 100000 habitants. Cette tendance s'est accélérée pour atteindre 1,8% par an en 1999. Le taux de mortalité par cancer du sein a atteint son taux le plus bas jamais enregistré depuis 1950 (Canadian Cancer Society, 2010).

Ainsi au Canada, il a été estimé que 5300 femmes en sont mortes en 2010 dont 1400 au Québec, soit un taux standardisé de 21 pour 100 000 femmes. Cette tendance à la baisse de la mortalité est observée dans d'autres pays industrialisés tel que les États-Unis, l'Australie, ou d'autres pays Européens comme le Royaume Uni (Canadian Cancer Society, 2010).

Cette chute de mortalité s'explique non seulement par un diagnostic de plus en plus précoce, du fait du recours au dépistage, mais aussi par l'efficacité accrue du traitement du cancer du sein de plus en plus individualisé s'appuyant sur l'étude de la tumeur.

1.2 Pathogénie et facteurs de risque:

Plusieurs facteurs de risque sont mis en avant dans le développement du cancer du sein avec au premier plan l'âge, les facteurs génétiques, mais aussi des facteurs hormonaux, environnementaux, la densité mammographique et le mode de vie.

1.2.1 Les facteurs sociodémographiques :

1.2.1.1 L'âge :

L'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge (Singh, Hellman, & Heimann, 2004). Une femme sur 225 développe un cancer du sein à moins de 40 ans. Une femme sur 24 est atteinte entre 40 et 59 ans et une femme sur 14 dans la tranche d'âge 60-79 ans (Singh, et al., 2004). Au Canada, comme dans l'ensemble des pays industrialisés, le cancer du sein frappe surtout les femmes entre 50 et 69 ans. Vingt huit pourcent des cancers du sein seront diagnostiqué chez les femmes de plus de 69 ans et 19% chez les femmes de moins de 50 ans. La plus forte proportion de nouveaux cas de cancer du sein survenant chez les femmes entre 50 et 69 ans, ceci explique que le dépistage de masse soit initié chez la femme à partir de 50 ans dans la population générale (Canadian Cancer Society, 2010).

1.2.1.2 Le sexe :

Le cancer du sein est une maladie rare chez l'homme, il représente moins de 1% de tous les cancers masculins (Anderson, Jatoi, Tse, & Rosenberg, 2009; Ottini, et al., 2009). Comme chez la femme, l'incidence du cancer du sein chez l'homme connaît une augmentation (Ottini, et al., 2009), elle passe de 1 pour 100,000 à la fin des années 70 à environ 1,2 pour 100,000 au début de cette décade (Stang & Thomssen, 2008). Cette incidence est plus élevée en Amérique du Nord, en Europe et en Afrique qu'en Asie (Ottini, et al., 2009).

La mortalité due au cancer du sein connaît une baisse dans les deux sexes avec une tendance à la baisse, plus importante chez la femme. La comparaison entre le cancer du sein chez l'homme et chez la femme, montre que le cancer du sein masculin se développe à un âge plus avancé, à un stade haut et que la tumeur est de bas grade et présente des récepteurs hormonaux aux œstrogènes positifs (Anderson, et al., 2009).

L'âge est le principal facteur de risque du cancer du sein masculin (Speirs & Shaaban, 2009). S'y ajoutent d'autres facteurs de risque notamment hormonaux tel un déficit en testostérone et un excès d'œstrogène (Ottini, et al., 2009). D'autres facteurs environnementaux et occupationnels dont l'exposition aux radiations ionisantes, la chaleur et les radiations électromagnétiques ont été également incriminés dans le développement du cancer du sein masculin (Ottini, et al., 2009; Speirs & Shaaban, 2009). Une histoire familiale de cancer du sein augmente le risque de ce cancer chez l'homme par 2 à 3 fois en présence d'un apparenté au premier degré atteint (Ottini, et al., 2009). Une mutation de *BRCA 2* est considérée comme le principal facteur de prédisposition héréditaire au cancer du sein masculin. Des mutations dans *BRCA1* ont également pu être observées.

L'alimentation, à l'exception de la consommation d'alcool, semble jouer un rôle marginal dans le développement du cancer du sein chez l'homme (Anderson, Jatoi, Tse, & Rosenberg, 2010).

1.2.2 Les facteurs familiaux et héréditaires:

1.2.2.1 L'histoire familiale :

Une histoire familiale de cancer du sein est un facteur important dans la prédiction du risque individuel de développer un cancer du sein (Arai, Utsunomiya, & Miki, 2004). Dans une étude cas témoins, menée entre 1994 et 1998 par Claus, et al. sur 875 femmes avec un carcinome canalaire in situ (DCIS) et 123 femmes avec un carcinome lobulaire in situ (LCIS) âgées de 20 à 79 ans et 999 témoins indemnes de cancer, a conclu qu'en présence d'une histoire familiale de cancers du sein le risque est augmenté de 1,5 (IC95% : 1,2-1,8). Ce risque passe à 1,6 et 1,8 en cas d'apparenté au premier degré porteur respectivement de DCIS ou de LCIS. Il atteint 1,3 et 1,4 en cas d'apparenté au deuxième degré porteuses respectivement de DCIS et LCIS. L'analyse du risque en fonction de l'âge du développement du cancer a conclu que pour un cancer du sein diagnostiqué vers l'âge de 49 ans il est de 2,1 et qu'au-delà de cet âge ce risque est de 1,5 (Claus, Stowe, & Carter, 2003).

Dans une revue et analyse de 52 études épidémiologiques, incluant 58209 femmes avec cancer du sein et 101986 témoins indemne de cancer, portant sur la relation entre l'histoire familiale et le risque de développer le cancer du sein, *The Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* (CGHFBC) a conclu que, ce risque double si une

apparentée de premier degré (mère, fille, sœur) est atteinte et triple si trois apparentées de premier degrés sont atteintes. Il est réduit de moitié s'il s'agit d'une apparentée au deuxième degré. Le cancer du sein bilatéral doit être considéré comme deux cancers distincts. Donc, le risque est le même en présence d'un cancer du sein bilatéral chez un membre de la famille ou en présence de deux membres de la famille avec chacun un cancer du sein unilatéral. Enfin, la survenue d'un cancer du sein à un jeune âge chez un apparenté augmente le risque personnel du développement de ce cancer (CGHFBC, 2001; Cuzick, 2003).

Une étude menée par Metcalfe, et al. en 2010 au sujet de l'influence de l'histoire familiale sur le développement du cancer du sein chez les porteuses de mutation de *BRCA1* ou *2* a conclu que chez les femmes porteuses d'une mutation sur *BRCA1*, ce risque augmente de 1,2 pour chaque apparenté au premier degré présentant un cancer du sein avant l'âge de 50 ans (IC 95% : 0,94-1,57). Il est de 1,7 (IC 95% : 1,04-2,07) chez les porteuses de mutation sur *BRCA2* pour chaque apparenté au premier degré âgé de moins de 50 ans.

Plusieurs facteurs sont considérés pour estimer ce risque, plus particulièrement le nombre de cas de cancer dans la famille, par-rapport au nombre de cas non-atteints, l'âge au diagnostic de ces cancers, le degré de parenté avec la personne atteinte de cancer et la bilatéralité de ces cancers (Claus, et al., 2003; Cuzick, 2003).

Ces facteurs de risque ont été intégrés dans des modèles de calcul et des logiciels ont été développés reposant sur ces modèles : BODICEA (Antoniou, Pharoah, Smith, & Easton, 2004b) et BRCAPRO (Berry, et al., 2002a) qui permet à la fois de calculer le risque de survenue d'un cancer du sein dans les familles à risque selon le modèle de Claus et le modèle de Dukes (Antoniou, Durocher, et al., 2006).

1.2.2.2 Gènes de prédisposition héréditaire :

La mutation de certains gènes est un facteur de prédisposition pour le cancer du sein et/ou des ovaires fréquemment retrouvé dans les familles présentant un haut risque pour ces cancers (Ford, et al., 1998). Les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, ils sont responsables de 20 à 25% de risque supplémentaire lorsqu'ils sont mutés (Simard, et al., 2007).

BRCA1 a été localisé sur le chromosome 17q en 1990 (Hall, et al., 1990) et identifié en 1994 (Miki, et al., 1994). Dans les familles avec syndrome sein-ovaire, c'est-à-dire présence d'au moins un cas de cancer de l'ovaire chez des apparentés au premier et second degré de patientes atteintes de cancer du sein, une mutation de *BRCA1* a été identifiée dans 52% des familles.

BRCA2 a été localisé sur le chromosome 13 q en 1994 (Wooster, et al., 1994) et identifié en 1995. Une mutation sur *BRCA2* a été identifiée dans 32% des familles comportant au moins un cas de cancer du sein masculin associé aux cancers du sein féminin chez les apparentés (syndrome sein masculin) dans l'étude initiale de Ford (Ford, et al., 1998).

Une mutation au niveau des gènes *BRCA1* et *BRCA2* est présente dans une large proportion de familles avec de multiples cas de cancer du sein sans cancers de l'ovaire. On parle alors de syndrome de sein seul (Antoniou, et al., 2003; Ford, et al., 1998).

Le dépistage de ces mutations est actuellement largement effectué. Ceci permet de prodiguer un conseil génétique à ces familles, de proposer de rechercher la mutation identifiée chez les apparentés du cas-index (premier cas atteint chez lequel a été identifiée la mutation) et d'offrir aux porteurs l'alternative entre des chirurgies prophylactiques (mastectomie bilatérale prophylactique et/ ou annexectomie bilatérale prophylactique) et un

suivi très rapproché du fait de leur risque élevé de développer un cancer du sein et / ou des ovaires (Kent, 2010).

Le risque *à priori* pour un individu d'être porteur d'une mutation sur *BRCA1* et *BRCA2*, c'est-à-dire le risque calculé avant d'avoir recherché une mutation par une analyse moléculaire pour un membre d'une famille présentant soit un syndrome sein-ovaire, un syndrome sein-seul ou un syndrome sein masculin, dépend du nombre de personnes atteintes, du type histologique du cancer du cas-index, de l'âge au diagnostic de ce cancer et de l'origine ethnique de la population étudiée. Il peut être calculé soit avec le logiciel Bodicea (Antoniou, Pharoah, Smith, & Easton, 2004a), ou bien le logiciel Cagene qui permet de calculer ce risque avec sa fonction BRCAPROB (Berry, et al., 2002b). Le risque familial de trouver une mutation indépendamment de l'individu considéré peut être calculé grâce au score de Manchester (Evans & Lalloo, 2010).

Dans une méta-analyse de 22 études menée par Antoniou, et al en 2003, incluant 8 139 patients avec une histoire familiale de cancer du sein féminin dans 86% des cas et masculin dans 2% des cas, une histoire de cancer des ovaires dans 12 % des cas, 500 d'entre eux ont été identifiés comme porteurs de mutation sur l'un des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Les femmes porteuses d'une mutation sur *BRCA1* ont un risque cumulatif moyen de 65% (IC95 % : 51%-75%) de développer un cancer du sein avant 70 ans. Il est de 45% (IC95% : 33%-54%) pour les porteuses de mutation sur *BRCA2* (Antoniou, et al., 2003) ("ERRATUM," 2003). Ce risque relatif diminue significativement avec l'âge chez les porteuses d'une mutation sur *BRCA1* ($p=0,0012$) mais pas chez les porteuses d'une mutation sur *BRCA2*. Ce risque est plus élevé si le cas index a été diagnostiqué avant l'âge de 35 ans. La variation du risque en fonction de l'âge suggère l'existence de gènes modificateurs de ce risque chez les porteurs d'une mutation (Antoniou, et al., 2003) ("ERRATUM," 2003).

Dans les familles canadiennes françaises le risque cumulé sur la vie d'avoir développé un cancer du sein avant l'âge de 70 ans est estimé chez les porteuses de mutation sur *BRCA1* à 72% (IC 95% : 0-93) et chez les porteuses de mutations sur *BRCA2* à 75% (IC95% : 0-97%) (Antoniou, Durocher, et al., 2006). Il est nécessaire de recruter davantage de familles, compte-tenu de l'intervalle de confiance observé dans cette étude.

D'autres gènes que *BRCA1* et *BRCA2* peuvent être impliqués dans la prédisposition héréditaire au cancer du sein. Ils sont responsables de syndromes moins fréquemment observés. Le syndrome de Li Fraumeni, associé à la présence d'une mutation ou d'un grand réarrangement (grande délétion, duplication) sur *TP53*, peut être responsable de l'apparition de cancers du sein, de sarcomes, de tumeurs cérébrales, de leucémies, de cancers pulmonaires et de corticosurréalome, certaines de ces tumeurs pouvant apparaître chez l'enfant et l'adulte jeune (Tinat, et al., 2009).

Le syndrome de Cowden, est un syndrome à transmission autosomale dominante associé à une mutation sur *PTEN*. Elle prédispose à un risque élevé du cancer du sein, de la thyroïde et de l'endomètre (Gustafson, Zbuk, Scacheri, & Eng, 2007) .

Le syndrome ataxie-télangiectasie (ATM) est une maladie héréditaire à transmission récessive, dont les porteurs hétérozygotes ont un risque relatif estimé initialement à 6,8 pour le développement du cancer du sein (Swift, Reitnauer, Morrell, & Chase, 1987), il peut être de 8,43 [IC95% : (2,73-19,8) ; $p < 0,001$] et après ajustement il est de 5,85 [IC 95% : (0,96-61,4)] chez les femmes hétérozygotes âgées de moins de 45 ans (Geoffroy-Perez, et al., 2001). Plus récemment, une publication concernant 443 cancers du sein familiaux et 521 contrôles a retrouvé 12 mutations chez des individus atteints et 2 chez les témoins ($p = 0,0047$), ce qui confirme le rôle « d'ATM comme gène de prédisposition au cancer du sein » (Renwick, et al., 2006).

1.2.3 Les radiations ionisantes :

L'exposition aux radiations associée au diagnostic médical ou au traitement est un facteur de risque établi du cancer du sein (Ronckers, Doody, Lonstein, Stovall, & Land, 2008; Salehi, et al., 2008). Le risque est plus élevé en cas d'exposition pendant l'enfance que pour une exposition à l'âge adulte. L'augmentation du risque semble survenir 10 à 15 ans après l'exposition et atteindre un pic en général vers l'âge de 30 à 40 ans (Andrieu, Easton, et al., 2006).

Andrieu et al. a mené en 2006 une étude rétrospective en Europe et au Québec, sur une cohorte de 1,601 femmes, porteuses d'une mutation sur l'un des gènes *BRCA1* ou *BRCA 2* recrutées entre 1997 et 2002. Elle a étudié l'effet de l'exposition à de faibles doses de radiations ionisantes ($<0,1\text{Gy}$) sur le risque de développement du cancer du sein en cas d'irradiation thoracique, en excluant les femmes ayant réalisé des mammographies. L'étude a conclu à une augmentation du risque du développement de ce cancer (HR= 1,54; $p=0,007$), avec un risque plus élevé chez les femmes âgées de 40 ans et moins (HR=1,97; $p<0,001$) et chez les femmes nées après 1949 (HR=2,56 ; $p<0,001$) particulièrement pour celles exposées uniquement avant l'âge de 20 ans (HR=4,64; $p<0,001$).

1.2.4 Les facteurs hormonaux et reproductifs :

1.2.4.1 L'âge à la ménarche :

L'âge précoce à la ménarche est un facteur de risque établi de survenue de cancers du sein dans la population générale (Kotsopoulos, Lubinski, et al., 2005; Petridou, et al.,

1996). En effet, cela signifie pour ces femmes une exposition précoce et prolongée à un climat hormonal, notamment aux œstrogènes et à la progestérone, et un cycle ovulatoire régulier (Kelsey, Gammon, & John, 1993). Or ce dernier facteur a été associé à un risque élevé de cancers du sein (Henderson, Ross, Judd, Krailo, & Pike, 1985).

Chez les porteuses d'une mutation sur *BRCA1* ou *BRCA2* la présence de mutation n'aurait aucune influence sur l'âge d'apparition des menstruations (Kotsopoulos, Lubinski, et al., 2005). Dans une étude cas-témoin portant sur 1311 paires de femmes porteuses d'une mutation de *BRCA1* ou *BRCA2* menée dans 55 centres et 8 pays, en 2005, Kotsopoulos et al. ont observé une diminution du risque de survenue du cancer du sein chez les porteuses d'une mutation sur *BRCA1* lorsque la ménarche était survenue entre 14 et 15 ans, une réduction de 54% du risque du développement du cancer du sein (OR = 0,46; CI 95% (0,30– 0,69)) comparativement à celles dont la ménarche survenait avant l'âge de 11 ans. En revanche, aucune association n'a été observée chez les porteuses de mutation sur *BRCA2* (p=0,49).

1.2.4.2 L'âge à la ménopause :

Une ménopause tardive constituerait un facteur de risque d'apparition du cancer du sein. Ceci est expliqué par une longue exposition aux hormones sexuelles ainsi qu'une possible exposition à des cycles anovulatoires résultant d'un manque de progestérone (Parsa & Parsa, 2009). Ainsi, une ménopause artificielle suite à une annexectomie bilatérale prophylactique permet une réduction du risque de développement du cancer du sein. Au Canada, 60% des femmes prendraient la décision de réaliser une annexectomie bilatérale un an après la confirmation de la présence de mutation sur *BRCA1/2* (Eisen, et al., 2005).

Une importante étude cas témoin incluant 1439 paires de femmes porteuses d'une mutation de *BRCA 1* ou *BRCA2* menée dans 48 centres dans 7 pays situés en Amérique du Nord, en Europe et en Israël, a permis d'observer une réduction du risque du cancer du sein durant les 15 années suivant l'annexectomie bilatérale. Un effet plus important a été observé chez les patientes ayant eu une annexectomie prophylactique à un âge précoce (avant 40 ans). Il en est de même du risque de second cancer du sein chez les femmes ayant développé un premier cancer du sein avant l'âge de 40 ans. Chez les porteuses d'une mutation de *BRCA1* le risque est réduit de 62% [OR=0,38; IC 95% :(0,25 à 0,59)], et de 57% [OR= 0,43; IC 95% : (0,19- 0,99)] chez les porteuses de mutation sur *BRCA2* (Eisen, et al., 2005). Ces résultats montrent que la déprivation hormonale en estrogène entraîne également une réduction du risque de développement de cancers du sein héréditaire (Eisen, et al., 2005).

1.2.4.3 Les contraceptifs oraux :

L'usage de contraceptifs oraux augmenterait le risque d'apparition du cancer du sein dans la population générale (Newcomb, et al., 1996) (CGHFBC, 1996). Ce risque augmente de 25% durant la période de prise de contraceptifs mais diminue à leur arrêt. Ainsi, aucune augmentation significative du risque n'est décelée 10 ans après la cessation (Key, Verkasalo, & Banks, 2001).

Lee et al. ont étudié au États-Unis, dans une population de femmes âgées de 20 à 49 ans, le risque de survenue de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation sur *BRCA1* ou *BRCA2* et chez les non porteuses. Ils n'ont trouvé aucune association entre la prise de contraceptifs oraux, la durée de leur prise ou la durée depuis l'arrêt de la prise de

contraceptifs et le développement du cancer du sein dans aucun de ces deux groupes (porteuses et non porteuses de mutation) (Lee, et al., 2008).

L'analyse de la prise de contraceptifs oraux minidosés a conclu à l'existence d'un effet protecteur contre le développement du cancer du sein par rapport aux contraceptifs normodosés chez les non-porteuses de mutation, mais cette association est non significative. Cet effet n'a pas été retrouvé chez les porteuses d'une mutation sur *BRCA1* ou *BRCA2*. La prise de contraceptifs oraux avant l'âge de 30 ans chez les porteuses de mutation sur *BRCA1/2* n'est pas associé à une augmentation significative du risque de cancer du sein (Lee, et al., 2008).

Narod et al dans une étude cas-témoin menée en 2002 portant sur 1311 paires de femmes, recrutées dans 52 centres dans 11 pays, porteuses de mutation de *BRCA1* ou *BRCA2* avec ou sans cancer du sein, a conclu que la prise de contraceptifs n'est pas associée à une augmentation du risque de développer un cancer du sein chez les porteuses de mutation *BRCA2*. Chez les porteuses de mutation sur *BRCA1*, l'usage de contraceptifs est associé à une légère augmentation de ce risque [OR = 1,20; IC 95% : (1,02 – 1,40)].

1.2.4.4 L'âge à la première grossesse et la multiparité:

Les femmes de la population générale ayant eu leur première grossesse après l'âge de 35 ans ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein comparativement aux femmes ayant eu leur première grossesse avant l'âge de 25 ans (Parsa & Parsa, 2009). Ceci est dû aux changements que subit la glande mammaire durant la grossesse, changements qui sont accentués durant les grossesses ultérieures (Russo, et al., 2006). En revanche,

aucune association significative entre l'âge à la première grossesse et le développement du cancer du sein chez les porteuses de mutations *BRCA1 / 2* n'a été observé (Antoniou, Shenton, et al., 2006).

Chez les porteuses de mutations de *BRCA1* ou *BRCA2*, la parité semble avoir un effet protecteur sur le développement du cancer du sein. L'augmentation du nombre de grossesses est associée à une réduction du risque de l'apparition du cancer du sein, chaque grossesse viable réduirait le risque du cancer du sein de 10% [HR = 0,90; IC 95% : (0,80-1,00); p = 0,058] (Antoniou, Shenton, et al., 2006).

Cullinane et al, dans une étude cas témoin menée en Amérique du Nord, en Europe et en Israël en 2005 sur 2,073 patientes porteuses de mutations sur *BRCA1* ou *BRCA2*, avec et sans cancer du sein, a en revanche conclu que les femmes porteuses d'une mutation sur *BRCA1*, et ayant eu 3 enfants ou moins ont le même risque de développer un cancer du sein que les femmes nullipares. Ce n'est donc qu'à partir du quatrième enfant que l'effet protecteur de la parité se manifeste entraînant une réduction du risque de 38% (OR=0,62%; p=0,02). Chez les porteuses de mutations *BRCA2* une augmentation non-significative du risque de développer un cancer du sein chez les multipares comparativement aux nullipares a été observée (p= 0,12), le risque de développer un cancer du sein augmenterait de 15% avec chaque naissance.

1.2.4.5 L'allaitement :

L'allaitement maternel, surtout s'il est prolongé, est à l'origine d'une réduction du risque de développer un cancer du sein invasif et ceci même chez les patientes porteuses d'une mutation sur *BRCA1*. Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont à l'origine de

cette réduction : diminution du nombre des cycles ovulatoires, différenciation cellulaire de l'épithélium mammaire pendant la lactation, excrétion d'agents carcinogènes par le lait (Freund, Mirabel, Annane, & Mathelin, 2005).

Sur une étude de cohorte prospective française incluant 100,000 femmes âgées de 40 à 65 ans, Clavel-Chapelon et le groupe E3N ont observé qu'une durée totale d'allaitement supérieure à trois mois diminuait le risque relatif de cancer du sein de 16 % par comparaison aux femmes n'ayant jamais allaité [IC 95 % (0,71–0,99)] (Clavel-Chapelon, 2002).

Andrieu, Goldgar et al dans une étude rétrospective menée en Europe et au Canada sur 1601 femmes porteuses de mutations *BRCA1/2* (International *BRCA1/2* Carrier Cohort Study) n'ont observé aucune différence statistiquement significative entre les patientes n'ayant jamais allaité et celles ayant déjà allaité plus de 12 mois (Andrieu, Goldgar, et al., 2006).

Dans une autre étude cas témoin menée en Amérique du Nord, en Europe et en Israël sur 965 patientes dont 685 porteuses de mutations sur *BRCA1* et 280 porteuses de mutations sur *BRCA2*, Jernström et al. a montré en 2004, chez les femmes porteuses de mutation *BRCA1*, celles qui ont allaité pour un an ou plus ont une diminution de 45 % du risque de développement d'un cancer du sein par comparaison à celles qui n'ont jamais allaité [OR = 0,55; IC95 % :(0,38–0,80)]. L'allaitement n'était pas associé à une réduction significative du risque de cancer du sein parmi les patientes porteuses d'une mutation sur *BRCA2*.

1.2.4.6 Le traitement hormonal substitutif (THS):

La prise de traitement hormonal substitutif (THS) constitue une source exogène d'hormones chez la femme ménopausée. Plusieurs études ont rapporté l'augmentation de l'incidence du cancer du sein chez les femmes sous THS, plus particulièrement avec l'association œstrogène et progestérone, par rapport à celles ne prenant pas d'hormones (Feigelson, Jonas, Teras, Thun, & Calle, 2004).

Une étude menée en Angleterre portant sur 1.084.110 femmes de 50 à 64 ans recrutées entre 1996 et 2001 dans le cadre de la Million Women Study a montré que les femmes qui étaient sous TSH ou qui l'avaient arrêté récemment, avaient une augmentation du risque relatif (RR) de développer un cancer du sein [RR=1,66; IC 95% :(1,58–1,75); $p < 0,0001$] ainsi que du risque d'en mourir [RR=1,22 ;IC 95%(1,00-1,48); $p=0,05$] (Million Women Study Collaborators, 2003).

Le risque de développer un cancer du sein est plus important pour un usage de TSH de plus de 5 ans (Cuzick, 2003). Ce risque diminue après l'arrêt du traitement, d'où la nécessité de limiter la durée de la prise du THS à la plus courte période possible permettant le contrôle des symptômes de la ménopause (Cuzick, 2008).

1.2.5 La densité de la glande mammaire en mammographie :

La densité mammaire est une mesure de l'étendue du tissu fibroglandulaire (stroma et épithélium) qui atténuent les rayons X et sont donc radiodenses en mammographie (McCormack & dos Santos Silva, 2006). La densité mammaire varie selon les femmes et pour chaque femme au cours du cycle menstruel, pendant la grossesse et avec l'âge. Le

risque du cancer du sein est de 4 à 5 fois plus élevé chez les femmes présentant une augmentation de la densité de la glande mammaire de plus de 75% comparativement à celles dont la densité de la glande mammaire est faible (Boyd, et al., 2009). Une densité sur plus de 50% de la glande mammaire représente à elle seule un facteur de risque important chez les femmes en pré et post ménopause (Cuzick, 2003).

McCormack et dos Santos Silva, ont effectué une méta-analyse visant à étudier l'association entre la densité mammaire à la mammographie et le risque de cancer du sein. Ils ont inclu 42 études avec plus de 14,000 cas et 226,000 témoins. Les résultats confirment la présence d'une forte association entre la densité mammographique et le risque de cancer du sein dans la population générale. Le risque relatif combiné de survenue du cancer du sein dans la population générale est de 4,64 (IC95% : (3,64-5,91)) pour une densité \geq 75% du tissu mammaire ; 2,92 (IC95% :(2,49-3,42)) pour une densité comprise entre 50 et 74%; 2,11 (IC95% :(1,70-2,63)) pour une densité comprise entre 25 et 49%; enfin, il est de 1,79 (IC95% :(1,48-2,16)) pour une densité comprise entre 5 et 24%, comparativement aux femmes dont la densité mammaire est inférieure à 5% sur les mammographies antérieures au diagnostic de cancer du sein (McCormack & dos Santos Silva, 2006) .

1.2.6 Les facteurs liés au mode de vie :

1.2.6.1 Le tabac :

Les études sur les animaux ont prouvé que les tumeurs mammaires chez le rat, les souris et les hamsters peuvent être induites par certains composés carcinogènes de la fumée du tabac. Chez l'être humain, plusieurs composés de la fumée du tabac ont été trouvés dans

les fluides mammaires des femmes non allaitantes. De même la nicotine a été retrouvée dans les fluides mammaires à des concentrations supérieures à celle retrouvée dans le plasma (Johnson, 2005).

La relation entre le tabagisme et le développement du cancer du sein a fait l'objet de plusieurs études avec souvent des résultats contradictoires. Dans une étude récente, Bissonauth et al (2009) ont trouvé que pour les femmes canadiennes françaises, non porteuses des 6 mutations fondatrices sur *BRCA1* ou *BRCA2* que nous avons étudié ici, et ayant fumé plus de 9 paquets années ont un risque de développer un cancer du sein de 59% [OR=1,59 ; IC 95% :(1,57-2,87)] par comparaison aux non-fumeuses. Ce risque atteignait 63% chez les femmes non-ménopausées [OR= 1,63; IC 95% (1,23-2,47)] et 49% chez les femmes ménopausées [OR= 1,49; IC 95% : (1,33-2,31)].

Une autre étude cas témoin menée au Massachusetts sur l'exposition passive et active au tabac, a conclu, elle, à l'absence d'association entre l'exposition passive à la fumée secondaire et le développement du cancer du sein, de même qu'à l'absence d'association entre le tabagisme actif (plus de 23 paquets / années) et le risque de développer un cancer du sein comparativement aux non-fumeurs (Ahern, Lash, Egan, & Baron, 2009).

Brunet, Ghadirian et al. avaient publié en 1998 une étude cas témoin effectuée en Amérique du Nord sur la relation entre le tabagisme et le risque de développer un cancer du sein chez les porteuses de mutation sur un des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* incluant 300 patientes. Cette étude a conclu à une réduction significative du risque de développer un cancer du sein de 53% chez les porteuses de mutation sur *BRCA1* ayant fumé plus de 4 paquets/années [OR =0,47; IC 95%:(0,26-0,86)]. Chez les porteuses de mutation *BRCA2* la réduction du risque n'était pas significative. La diminution du risque augmentait avec l'augmentation du nombre de paquets fumés / années.

Une autre étude cas témoins, menée en Europe, en Amérique du nord et en Israël, sur 2,538 patientes atteintes de cancer du sein et porteuses de mutation sur *BRCA1* ou *BRCA2*, n'a observé aucune relation entre le tabagisme et le développement du cancer du sein chez les porteuses de mutation sur *BRCA1* ou *BRCA2* (respectivement [OR = 1,09; IC95% :(0,95–1,24)] [OR = 0,81;IC 95% :(0,63–1,05)]). Une légère augmentation non significative du risque du cancer du sein a été observée chez les porteuses de mutation sur *BRCA1* ayant fumé dans le passé mais pas chez les fumeuses actuelles respectivement ([OR = 1,27; IC95% :(1,06–1,50)], [OR=0,95;IC95% :(0,81–1,12)]). Ces derniers résultats suggèrent que les carcinogènes contenus dans la fumée du tabac peuvent avoir des effets différents en fonction du moment d'exposition chez les porteuses de mutations sur *BRCA1* ou *BRCA2* (Ginsburg, et al., 2009).

1.2.6.2 Le café :

Le rôle du café dans le développement de pathologies bénignes du sein a été proposé par Minton et al en 1979, devant l'amélioration des symptômes de patientes atteintes de maladies bénignes du sein lorsqu'on éliminait le café de leur alimentation.

Chez les animaux la caféine est responsable, selon l'espèce et la phase de la carcinogénèse (initiation / promotion) où la caféine est introduite soit de la suppression soit au contraire de la stimulation de la croissance des tumeurs mammaires (Lubin & Ron, 1990).

Le café contient aussi des composés phénoliques incluant les lignanes, phytoestrogènes, qui peuvent exercer un rôle soit oestrogéniques, soit anti-oestrogéniques, voire un rôle antioxydants. Les lignans peuvent en effet être convertis chez l'homme en

entérolactone et en entérodiol possédant des propriétés anti-oestrogénique et anti-oxydantes. De ce fait, ces composés pourraient potentiellement réduire le risque de certains cancers du sein. Des expériences réalisées *in vitro* ont montré que les boissons riches en composés phénols possédaient un pouvoir antioxydants et pouvait protéger les cellules mammaires d'effets génotoxiques et prévenir le développement du cancer par des mécanismes anti-oestrogéniques ou protéger la cellule des effets des radicaux libres donc de la toxicité mitochondriale (Ganmaa, et al., 2008). Ces résultats expérimentaux pourraient suggérer l'existence d'une relation entre la consommation du café et le développement du cancer du sein.

Nkondjock, Ghadirian et al dans une étude cas-témoin incluant 2,474 femmes porteuses de mutations sur *BRCA1* ou *BRCA2* recrutées dans 40 centres participants situés dans 4 pays, ont trouvé une association inverse entre la consommation de café et le développement du cancer du sein avec une réduction du risque de 75% [OR= 0,25; IC95% : (0,09-0,71)]. Pour chaque tasse additionnelle la réduction du risque de cancer du sein était de 15% [IC 95%:(0-34%)] (Nkondjock, Ghadirian, et al., 2006).

Une étude cas témoin menée à Toronto par le Centre for Research in Women's Health sur 411 patientes porteuses de mutation sur *BRCA1* ou *BRCA2* atteintes de cancer du sein, a corroboré les résultats de cette première étude montrant que la consommation de café réduisait le risque de développer un cancer du sein de 64% par rapport au patientes qui n'avaient jamais consommé de café [OR=0,36; IC 95% : 0,18-0,73](Kotsopoulos, et al., 2007).

En revanche une autre étude prospective menée aux États Unis sur une population de 85 987 sujets sur 22 ans, n'a objectivé aucun rapport entre la consommation de café et le développement du cancer du sein invasif sporadique. Mais il s'agissait cette fois de cas incidents de cancers invasifs (Ganmaa, et al., 2008). Ainsi, cette étude n'a pas stratifié sur la présence ou non d'antécédents familiaux

Bissonauth et al ont conclu dans une étude cas-témoin menée sur 280 femmes Canadiennes Françaises atteintes de cancer du sein, non-porteuses des 6 mutations fondatrices de *BRCA1/2* que nous avons analysé dans la présente étude, que la consommation de plus de 8 tasses de café par jour augmentait le risque de développement du cancer du sein [OR=1,40; IC 95% (1,09-2,24); p= 0,03] (Bissonauth, et al., 2009).

Une méta-analyse plus récente portant sur des études menées entre 1966 et 2008 incluant 9 études de cohorte et 9 étude cas-témoin menées en Europe, aux États-Unis et en Asie et regroupant 25,250 cas et 375,169 témoins, retrouve une tendance en limite de la significativité statistique d'augmentation du risque de cancer du sein chez les cas avec une consommation importante de café (Tang, Zhou, Wang, & Yu, 2009).

En stratifiant sur l'origine géographique des études, cette tendance ne se retrouve que dans les études de cohortes, et cas-témoins menées en Europe et en Amérique du Nord mais pas en Asie, suggérant une possible influence de la manière de consommer le café. La stratification n'a pas porté sur l'existence de facteurs génétiques tels qu'une mutation sur les gènes *BRCA*.

1.2.6.3 L'alcool :

L'association entre la consommation d'alcool et le développement de cancers du sein a été rapportée dans plusieurs études épidémiologiques et plusieurs mécanismes ont été avancés. L'alcool peut avoir un effet carcinogène direct sur le tissu mammaire ou agir indirectement via l'induction ou l'inhibition des cytochromes P450. D'autres études rapportent une association entre la consommation d'alcool et l'augmentation de la densité mammographique. L'alcool augmenterait la sécrétion hépatique des IGF dont un taux élevé

peut promouvoir le développement ou la croissance de tumeurs mammaires (Key, et al., 2006). De plus l'alcool augmenterait le taux d'estrogènes endogènes qui peuvent agir sur les récepteurs hormonaux au niveau du tissu mammaire et stimuler la croissance tumorale (Dorgan, et al., 2001).

Selon une méta-analyse incluant 98 études épidémiologiques, l'augmentation du risque associé à la consommation d'alcool est de 22% (IC95%:(9-37%)). Pour chaque 10 g d'éthanol supplémentaire consommé par jour, il est observé une augmentation du risque de cancer du sein de 10% (IC 95% :(5-15%)) (Key, et al., 2006) . Le mécanisme évoqué par les auteurs serait une augmentation de la stimulation de la croissance tumorale.

Dans une autre étude cas-témoins les auteurs ont observé que la consommation de plus de 9 g d'éthanol par jour augmentait le risque de développement du cancer du sein de 55% [OR= 1,55; IC 95% :(1,02-2,37); p =0,004] (Bissonauth, et al., 2009).

Une étude récente, s'est intéressée à l'association entre la consommation de l'alcool et les différents types histologiques du cancer du sein sporadique. Elle a conclu à une association positive avec tous les types histologiques, quelque soit le statut des récepteurs hormonaux et quelque soit le type d'alcool consommé (bière, vin, alcool fort) [OR=1,04; IC95% :(1,02-1,05)]. Une augmentation significative du risque a été objectivée au-delà de 10 g d'éthanol par jour. Le risque augmentait avec l'augmentation de la consommation, ceci fut observé dans le cadre de la *National Institutes of Health (NIH)-AARP Diet and Health Study cohort* menée aux États-Unis sur 184,418 femmes post-ménopausées âgées de 50 à 71 ans (Lew, et al., 2009).

Denis et al., dans une étude cas témoin menée sur 1925 patientes essentiellement en pré ménopause et porteuses de mutations sur *BRCA1* ou *BRCA2* , a montré que la consommation d'alcool était associée à une légère réduction du risque du développement du cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation sur *BRCA1* [OR =0,82;

IC95% : (0,70-0,96)], mais pas chez les femmes porteuses de mutations sur *BRCA2* [OR =1,00; IC95% : (0,71-1,41)]. La consommation exclusive de vin comparativement à l'absence de consommation d'alcool était associée à une réduction significative du risque de cancer du sein (p-trend=0,01) chez les porteuses de mutation sur *BRCA1*. Ceci n'est pas observé chez les porteuses d'une mutation sur *BRCA2* (Dennis, et al., 2010) .

1.2.6.4 L'activité physique et l'obésité :

Plusieurs études ont rapporté une réduction du risque du développement du cancer du sein avec l'augmentation de l'activité physique. Une revue de littérature menée sur les publications à ce sujet jusqu' en Septembre 2007, a retrouvé 62 études dont 34 études cas-témoin et 28 études de cohorte, étudiant l'impact des différentes composantes de l'activité physique sur le développement du cancer du sein, en fonction du type d'activité pratiqué, de l'âge auquel elle a été pratiquée ainsi que de son intensité. D'autres critères ont aussi été considérés tel que l'index de masse corporelle, le groupe racial, l'histoire familiale de cancers, le statut hormonal, la quantité d'énergie consommée et la parité. Cette revue a conclu à une réduction du risque dans 47 sur 62 (76%) des études avec une réduction moyenne du risque de 25 à 30% (Friedenreich & Cust, 2008). Un effet dose réponse a été observé dans 28 des 33 études. Une importante diminution du risque a été observé pour les activités récréationnelles, pour l'activité physique pratiquée toute la vie ou à un âge avancé, pour l'activité vigoureuse, chez les femmes ménopausées, chez les femmes ayant un IMC normal, chez les personnes de race autre que blanche, les femmes atteintes d'une tumeur avec récepteurs hormonaux négatifs, les femmes sans histoire familiale de cancer de sein et les femmes non nullipares (Friedenreich & Cust, 2008).

Plusieurs mécanismes biologiques expliquant la relation entre le développement du cancer du sein et l'activité physique sont proposés dépendamment de la population de femmes cibles notamment en fonction du statut ménopausique.

Le rôle des œstrogènes dans le développement et la croissance du cancer du sein est bien établi, stimulant la mitose des cellules épithéliales et intervenant dans la régulation de la progression du cycle cellulaire (Doisneau-Sixou, et al., 2003). Les androgènes peuvent avoir un effet direct sur le tissu mammaire en fournissant des substrats pour la conversion en œstrogène (Kaaks, et al., 2005).

Il existerait deux grands mécanismes qui permettraient aux femmes pratiquant une activité physique de diminuer leur exposition aux œstrogènes et aux autres hormones endogènes (Friedenreich & Cust, 2008). D'une part, l'activité physique maintiendrait la balance énergétique favorisant la réduction de la masse grasse corporelle, et donc une diminution de l'index de masse corporelle. La réduction du tissu adipeux aurait plus d'effet sur la réduction du risque du développement du cancer du sein en post ménopause, car en l'absence du fonctionnement des ovaires la seule source d'œstrogène endogène est la conversion des androgènes en œstrogène par l'aromatase présente dans le tissu adipeux (Neilson, Friedenreich, Brockton, & Millikan, 2009). D'autre part, l'activité physique intense réduirait le taux des hormones circulantes entraînant un retard de la ménarche, un cycle irrégulier ou allongé. Ainsi, par le même mécanisme, l'obésité peut être associée à une ménarche précoce et à une ménopause tardive (Friedenreich & Cust, 2008).

Une méta-analyse réalisée en 2008 sur 31 études rétrospectives a mis en évidence qu'une augmentation de 12% du risque du développement du cancer du sein chez les femmes ménopausées était observée pour chaque tranche d'augmentation de l'IMC de 5 kg/m² [RR= 1,12 ; IC 95% :(1,08-1,16)] (Renehan, Tyson, Egger, Heller, & Zwahlen, 2008).

Sprague, et al. ont mené en 2007, dans les états du Massachusetts, New Hampshire et Wisconsin, une étude cas témoin sur 1,705 femmes âgées de 20 à 69 ans atteintes de cancer du sein invasif ou in situ. Il a conclu qu'en moyenne une réduction de 23% du risque du cancer du sein invasif était observé chez les femmes pratiquant plus de 6 heures par semaine d'activité récréationnelle intense comparativement aux femmes qui n'avaient rapporté aucune pratique de ce type d'activité. Aucune relation n'a été trouvée entre l'activité physique et le développement du cancer du sein in situ.

Dans une autre étude cas témoin menée sur une population de femmes Canadiennes Françaises atteintes du cancer du sein et porteuses de mutation d'un des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* incluant 89 cas et 48 témoins indemnes, aucune relation n'a été notée entre une activité physique intense et le développement du cancer du sein (Nkondjock, Robidoux, Paredes, Narod, & Ghadirian, 2006b). Cependant le nombre restreint de porteuses incluses dans cette étude peut être responsable de l'absence d'effet observé.

1.2.6.5 La prise de poids :

Le gain de poids à l'âge adulte représente un facteur important dans le développement du cancer du sein chez les femmes ménopausées, particulièrement chez celles n'ayant jamais pris de traitement hormonal substitutif (TSH). Cette observation a été avancée en premier par Huang et al en 1997 dans une étude de cohorte et plusieurs études l'ont confirmé par la suite.

L'âge de survenue de l'augmentation du poids est un facteur de risque important dans le développement du cancer du sein. En pré-ménopause l'obésité provoque une réduction du taux d'œstrogène et de progestérone en provoquant une anovulation. En

revanche en post-ménopause les œstrogènes circulant proviennent essentiellement du tissu adipeux (Huang, et al., 1997).

Dans l'étude de cohorte de "*the Cancer Prevention Study- II Nutrition Cohort*" effectuée aux États-Unis et incluant 1,934 femmes ménopausées atteintes de cancer du sein. Un gain de poids de 21 à 30 livres était associé à une augmentation d'environ 40% du risque de cancer du sein [RR=1,42; IC 95% :(1,10-1,83)] chez les femmes sous traitement hormonal substitutif (TSH). Le risque doublait pour un gain de poids supérieur à 70 livres durant la vie adulte comparativement aux femmes ayant une fluctuation de moins de 5 livres depuis l'âge de 18 ans (Feigelson, et al., 2004).

Une autre étude cas-témoin conduite sur 1073 paires de femmes porteuses d'une mutation sur l'un des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* avec un cancer du sein recrutées dans 41 centres participants dans 5 pays : le Canada, les États-Unis , le Royaume Unis, la Pologne et Israël, a montré qu'une perte de poids de 10 livres entre 18 et 30 ans était associée à une diminution du risque du cancer du sein de 53% entre 30 et 49 ans [OR=0,47; IC 95% : (0,28-0,79)]. En revanche, un gain de poids durant la même période n'était pas associé à une augmentation de ce risque. Un changement du poids entre 30 et 40 ans n'avait aucun effet sur le développement du cancer en pré ou en post ménopause (Kotsopoulos, Olopade, et al., 2005).

1.2.7 Les facteurs liés aux habitudes alimentaires :

1.2.7.1 Les fruits et légumes :

Plusieurs fruits et légumes contiennent des substances jouant un rôle protecteur vis-à-vis du risque du cancer du sein par exemple les fibres alimentaires, les vitamines, les minéraux et autres composés possédant des effets anti-carcinogènes dont les dithioléthiones, l'isothiocyanate, l'indole-3 carbinol (I3C), les flavonoïdes et lignanes avec pour certains d'entre eux un effet anti-oxydant (Bissonauth, Shatenstein, & Ghadirian, 2008; Terry, Suzuki, Hu, & Wolk, 2001).

Les crucifères comme le brocoli, les choux-fleurs et les choux de bruxelles sont d'importantes sources pour les indoles comme le di-indolyméthane (DIM) et son précurseur l'indole-3-carbinol (I3C). Ce dernier induit une mort cellulaire au niveau des cellules cancéreuses du sein. Il est aussi capable d'induire une prévention contre le cancer en augmentant le catabolisme et l'élimination des carcinogènes et de l'œstradiol. Il induit aussi la réponse antiproliférative et anti-apoptotique dans les récepteurs ostrogéniques alpha négative des cellules cancéreuses du sein (Moiseeva & Heukers, 2008). Des études récentes ont montré que de faibles doses de DIM protégeraient les cellules contre le stress oxydatif en stimulant le gène suppresseur de tumeur *BRCA1*. Cet effet protecteur interviendrait par différents mécanismes (Fan, Meng, Saha, Sarkar, & Rosen, 2009).

La relation entre la consommation de fruits et légumes a été le sujet de plusieurs études dont les résultats sont assez controversés. Une étude cas-témoin menée en Chine de 2007 à 2008 sur une population de 876 femmes âgées de 20 à 70 ans atteintes de cancers du sein diagnostiqués dans les 3 mois précédent le recrutement a conclu à une forte relation

inverse entre la consommation de fruits et légumes et le développement du cancer du sein, aussi bien chez les femmes non-ménopausées que chez les femmes ménopausées. La réduction du risque associé à la consommation de tous les types de légumes était de 76% [OR =0,24 ; IC 95% :(0,14-0,40); p< 0,001] chez les femmes non ménopausées et de 68% [OR =0,32 ; IC 95% :(0,14-0,73); p=0,004] en post- ménopause. La consommation de tous les types de fruits permettait une réduction de 28 % du risque avant la ménopause [OR= 0,72; IC 95% :(0,43-1,21); p=0,0079] et de 73% après la ménopause [OR= 0,27; IC95% : (0,12-0,62); p=0,001] (Zhang, et al., 2009).

Van Gils, et al ont effectué en Europe dans le cadre de "*the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition*", une étude prospective l'EPIC Study incluant 285,526 femmes âgées de 25 à 70 ans. Ces dernières ont complété un questionnaire de nutrition entre 1992 et 1998 et ont été suivies sur une période moyenne de 5 ans jusqu'en 2002 pour la survenue du cancer du sein. Cette étude n'a montré aucune association entre la consommation des fruits et légumes et le risque de développer un cancer du sein (van Gils, et al., 2005). Il est possible que dans certains cas l'effet protecteur des légumes et/ou fruits sur le cancer du sein soit contré par les effets des pesticides (Michels, Mohllajee, Roset-Bahmanyar, Beehler, & Moysich, 2007).

Une analyse de 8 études de cohorte dont l' *Adventist Health Study*, l'*Iowa Women's Health Study*, la *New York State Cohort*, la *New York University Women's Health Study*, la *Nurses' Health Study (a)*, la *Nurses' Health Study (b)*, et la *Sweden Mammography Cohort*, regroupant un total de 351,825 femmes a retrouvé une association non significative entre la consommation totale de fruits [RR=0,93; IC 95% :(0,86-1,00)] et la consommation totale de légumes [RR=0,96; IC95% : (0,89-1,04)], en comparant le quartile le plus haut au quartile plus bas pour le risque du cancer du sein (Smith-Warner, et al., 2001).

1.2.7.2 Les produits laitiers:

Les produits laitiers sont composés de plusieurs facteurs alimentaires qui peuvent influencer le risque du cancer du sein. Plusieurs mécanismes sont avancés pour expliquer le rôle qu'ils peuvent jouer dans le développement du cancer du sein.

Certains produits laitiers comme le lait entier et certains fromages peuvent être une importante source d'acide gras saturé. Une grande consommation de ces produits pourrait être à l'origine d'un taux circulant élevé de ces acides gras, ce qui pourrait augmenter le risque du cancer du sein en augmentant le taux d'œstrogène circulant (Moorman & Terry, 2004). Cependant, il n'existe pas d'études montrant une association évidente entre le risque de cancer du sein et la consommation de produits laitiers ou selon le type de produits laitiers consommé, riche en acides gras saturés ou pauvre en acides gras saturés, ou en tenant compte de la consommation de lait, beurre, fromage. Les produits laitiers peuvent également contenir des contaminants tels les pesticides potentiellement cancérigènes (Moorman & Terry, 2004). Enfin, ils peuvent contenir des facteurs de croissance tel que l'IGF I qui peut jouer un rôle promoteur de la croissance tumorale mammaire (Michels, et al., 2007). Il s'agirait d'un facteur mitogène qui jouerait un rôle important dans la régulation de la prolifération, la différenciation et l'apoptose cellulaire. Ainsi les études expérimentales ont montré que le blocage des récepteurs de l'IGFI des membranes cellulaire pourrait bloquer la transformation maligne au niveau de la cellule concernée (Yu & Rohan, 2000).

Tous ces facteurs pourraient être à l'origine de l'augmentation du risque du cancer du sein. D'autres hypothèses suggèrent au contraire que les produits laitiers ont des propriétés anti-carcinogènes de part certains de leurs constituants tel que le calcium, la

vitamine D et l'acide linoléique conjugué (Moorman & Terry, 2004), (Lof & Weiderpass, 2009).

Le calcium et la vitamine D sont des facteurs importants dans la régulation de la croissance cellulaire. La 1-25 dihydroxy vitamine D (1,25(OH) D), forme active de la vitamine D₃, est présente en quantité importante en cas de grossesse ou de lactation dans le sein normal. Elle jouerait donc un rôle dans la différenciation de la glande mammaire en supprimant les signaux de stimulation de la croissance mammaire et potentialisant ceux inhibant la croissance cellulaire (Narvaez, Zinser, & Welsh, 2001).

La 1,25(OH) D est essentielle pour l'homéostasie du calcium et son absorption cellulaire, qui va jouer un rôle régulateur de la différenciation et la prolifération cellulaire. (Moorman & Terry, 2004)

Ainsi, lorsqu'on revoit les études de cohorte et de cas-témoins qui ont mis en évidence la relation entre les produits laitiers et le cancer du sein, il faut garder en tête les composants présents dans ces produits laitiers et les différents mécanismes à travers lesquels ils peuvent soit stimuler ou au contraire participer au contrôle du développement tumoral au niveau mammaire. Ceci explique la difficulté d'interprétation des effets de ces produits sur le risque de survenue de cancers du sein

Moorman and Terry dans une revue de littérature, reprenant 10 études de cohorte et 36 études cas-témoins, ont conclu à l'absence de relation entre le développement du cancer du sein et la consommation de produits laitiers (Moorman & Terry, 2004).

La cohorte européenne EPIC conduite sur 23 centres et incluant 367,993 femmes n'a permis de conclure à aucune relation entre le risque du cancer du sein et la consommation du lait (Pala, et al., 2009).

Ghadirian et al. dans une étude menée en 2009 sur des femmes Canadiennes Françaises porteuses d'une mutation sur *BRCA1* ou *BRCA2* et atteintes de cancer du sein n'ont conclu à aucune association entre le développement du cancer du sein et la consommation de produits laitiers.

1.2.7.3 La viande, les volailles et le poisson :

Plusieurs études ont examiné la relation entre la consommation de viande et le développement du cancer du sein avec des résultats contradictoires.

Le rôle de la viande rouge dans l'augmentation du risque du cancer du sein serait dû à la présence d'amines hétérocycliques et d'hydrocarbures aromatiques polycycliques dans la viande cuite à haute température (friture) et sur feu (barbecue). Ces derniers sont connus pour leurs propriétés cancérigènes (Pala, et al., 2009).

Dans le cadre de l'étude EPIC une large étude prospective, incluant 319,826 femmes âgées entre 20 et 70 ans recrutées dans plusieurs centres en Europe, 7119 porteuses de cancer du sein invasif ont été identifiées après un suivi de 8,8 ans. La relation entre la consommation de viande et le risque du cancer du sein a été étudiée en stratifiant les résultats en fonction des habitudes de consommation par pays. Une association significative a été observée dans les pays avec une grande proportion de viande cuite à haute température [HR= 1,16; IC 95% :(1,03-1,32)] et pour chaque 150 g/j supplémentaire, mais aucune association n'a été trouvée dans les pays avec faible proportion de viande cuite à haute température (Pala, et al., 2009).

Une autre revue de 8 études prospectives a conclu à l'absence d'association entre la consommation de la viande rouge et le cancer du sein. Une seule relation significative a été trouvée dans le cadre de la *Nurse's Health Study II* RR=1,13 pour chaque 100g de viande supplémentaire consommé par jour [IC 95% (1,03-1,21)] (Missmer, et al., 2002).

Aucune association significative n'a été mise en évidence entre la consommation de volailles et le risque du développement du cancer du sein dans aucun modèle dans le cadre de l'étude EPIC.

Une analyse de 8 large études prospectives a rapporté l'absence de relation significative entre la consommation de volailles et le cancer du sein (Missmer, et al., 2002). En revanche une étude cas-témoin a conclu à une diminution du risque du cancer du sein de 54% [OR= 0,46; IC 95% : (0,23-0,90); p=0,02] (Delfino, et al., 2000). L'effet protecteur éventuel de la consommation de la viande de volailles reste largement inexpliqué. Il pourrait être dû à la teneur en acides aminés de la viande blanche qui conférerait une meilleure fonction immunitaire, assurant ainsi une meilleure immuno-surveillance du développement tumoral à des niveaux plus élevés de consommation (Bissonauth, et al., 2008; Delfino, et al., 2000).

La consommation de poissons fournit un apport considérable en protéines, acides gras insaturés ainsi qu'en vitamines et minéraux. Selon l'OMS, l'augmentation de la consommation de poissons et d'acide gras oméga 3 aurait un effet préventif sur le développement du cancer du sein. Les études chez l'animal ont conclu à l'effet inhibiteur des omégas 3 sur le développement du cancer du sein (Engeset, et al., 2006).

Une large étude cas-témoin a été menée en Suède par Terry et al, sur l'association survenue de cancer du sein et la consommation de poisson chez 2,085 des femmes atteintes, âgées de 50 à 74 ans entre 1993 et 1995. Elle a montré qu'une consommation de poisson supérieure à 3 fois par semaine était faiblement associée à une réduction du risque du

cancer du sein (association non significative). Aucune association n'a été trouvée en stratifiant sur le type de poissons gras ou maigre (Terry, Rohan, Wolk, Maehle-Schmidt, & Magnusson, 2002).

L'étude européenne multicentrique EPIC n'a observé aucune association entre la consommation de poisson et le risque du cancer du sein (Engeset, et al., 2006).

Dans une étude récente menée entre 2007 et 2008 en Corée sur 358 cas et 360 témoins, Kim et al, a trouvé en comparant le quartile le plus élevé vs le plus bas de consommation de poisson qu'un apport important en poisson gras était associé à une réduction du risque du cancer du sein sporadique chez les femmes, [OR=0,19; IC 95%:(0,08-0,45);p=0,001] en pré-ménopause, [OR=0,27; IC 95% :(0,11-0,66);p=0,005] en post-ménopause (Kim, et al., 2009).

1.2.7.4 L'énergie totale :

Il a été démontré que, chez les souris et les rats, la restriction calorique était à l'origine d'une inhibition de la croissance des tumeurs mammaires. Elle provoquerait une diminution du taux plasmatique de l'insuline, augmenterait l'activité enzymatique anti-oxydante et stimulerait la réparation de l'ADN (Kritchevsky, 1997).

Chez l'humain, la quantité totale d'énergie consommée peut modifier le risque du cancer du sein à travers son effet sur le niveau de l'insuline et de l'IGF-I qui favorise son développement (Kaaks & Lukanova, 2001; Silvera, Jain, Howe, Miller, & Rohan, 2006).

Malin, Matthews et al dans le cadre de la *Shanghai Breast Cancer Study*, étude cas-témoin incluant 1409 femmes atteintes de cancer du sein, n'ont observé aucune association d'une consommation élevée de calories sur le risque du cancer du sein (Malin, et al., 2005).

Une autre étude de cohorte menée sur 49,613 femmes canadiennes participant à la *National Breast Screening Study NBSS* a conclu à une association positive entre la consommation totale de calories et le cancer du sein ($p=0,01$) avec une augmentation du risque du cancer du sein chez les femmes non-ménopausées inactives présentant une surcharge pondérale ou une obésité [HR=1,60 ; IC 95% : (1,08-2,37)] (Silvera, et al., 2006).

Nkondjock et al sur une étude cas témoin concernant 80 familles Canadiennes Françaises dont 89 porteuses de mutation d'un des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* a retrouvé une relation positive entre la quantité totale d'énergie ingérée et le développement du cancer du sein chez le patientes porteuses de mutation [OR=2,76; IC 95% : (1,10–7,02); $p=0,026$] (Nkondjock, Robidoux, et al., 2006b).

1.2.7.5 La consommation de graisses totales :

L'association entre la consommation de graisses dans l'alimentation et le cancer du sein à été largement étudiée mais les résultats de ces études sont assez controversés. Les études chez l'animal ainsi que les études cas-témoins chez l'homme suggèrent qu'une élévation de l'apport en graisse totale augmente le risque du cancer du sein, ce qui n'est pas le cas des études prospectives. Plusieurs raisons sont avancées pour expliquer la discordance entre ces différentes études, d'une part les difficultés méthodologiques à

quantifier l'apport en graisses, à classer les différents types de graisses consommées mais également la différence d'âge des participantes lors de la collecte de données sur l'alimentation (Lof & Weiderpass, 2009).

Une étude de cohorte incluant 44,569 femmes âgées de 30 à 49 ans avec un suivi de 13 ans menée en Suède a conclu à l'absence de rôle de la quantité totale de graisses ingérées (acide gras saturé (SFA), mono-insaturé (MUFA) ou polyinsaturé (PUFA)) dans le développement du cancer du sein. En revanche, les femmes avec une consommation de MUFA ou de PUFA située dans les quintiles les plus élevés ont un risque réduit de développer un cancer du sein après 50 ans comparativement aux femmes dont la consommation est située dans le quintile le plus bas respectivement [HR=0,45, IC95% :(0,25-0,99), p=0,01] et [HR=0,54; IC95% :(0,35-0,85), p=0,08] (Lof, et al., 2007) .

Une étude menée au États Unis sur une large cohorte de 188736 femmes ménopausées avec un suivi moyen de 4,4 ans, la *National Institute of Health-AARP Diet and Health Study*, dans laquelle sont apparus 3501 cas de cancers du sein invasifs sporadiques, a conclu à une association positive entre la consommation totale de graisses et risque de survenue d'un cancer du sein invasif en post-ménopause [HR= 1,11; IC 95% :(1-1,24); p= 0,017]. Une association positive a également été observée avec la consommation d'acides gras saturés [HR=1,13; IC 95% :(1,03-1,21)] et d'acides gras polyinsaturés [HR=1,1.; IC 95% :(1,01-1,20)] (Thiebaut, et al., 2007). En conclusion, dans cette grande cohorte la consommation de graisses a été associée avec le risque de survenue de cancers du sein après la ménopause.

1.2.7.6 Les vitamines, les minéraux et les antioxydants :

Les vitamines A comme les caroténoïdes, ainsi que les vitamines C et E pourraient exercer un effet protecteur du risque de cancer du sein du fait de leur propriétés antioxydantes (Lof & Weiderpass, 2009; Michels, et al., 2007). La vitamine A préformée est impliquée dans la différenciation cellulaire. Les vitamines C et E peuvent réduire les dommages oxydatifs à l'ADN et stimuler les fonctions immunitaires (Bissonauth, et al., 2008).

Michels et al, effectuant une revue d'une série d'études prospectives, a rapporté l'absence de relation entre l'apport alimentaire en vitamines A, C et E et le développement du cancer du sein dans ces études, soulignant en revanche que certaines d'entre elles retrouvaient une association entre un apport élevé en β carotène et en α tocophérol et une diminution du risque observé de cancers du sein (Michels, et al., 2007).

Cependant, la *Women's Health Initiative Observational Study*, étude menée sur une population de 84 805 femmes, a conclu que la consommation d' α carotène et de β carotène d'origine alimentaire étaient inversement associés avec le risque de survenue de cancers du sein exprimant à la fois les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. Dans cette étude, il n'existait en revanche aucune relation entre la consommation de vitamines C et E d'origine alimentaire, quelque soit leurs source, et le risque de développer un cancer du sein (Cui, Shikany, Liu, Shagufta, & Rohan, 2008).

L'acide folique, les vitamines B₆ et B₁₂ sont impliqués dans la méthylation de l'ADN; ils pourraient ainsi jouer un rôle dans l'expression différentielle de certains gènes (mécanismes épigénétiques). Cependant, dans la *Nurses Health Study*, il a été démontré qu'une consommation élevée de ces nutriments n'entraînait aucun effet sur le risque de

cancer du sein chez la femme non ménopausée. Les résultats étaient similaires quelque soit le niveau d'alcool ingéré pour le risque de survenue de cancers du sein n'exprimant pas de récepteurs oestrogéniques chez la femme non-ménopausée (Cho, Holmes, Hankinson, & Willett, 2007).

Maruti et al, ont conclu également sur une cohorte de 35,023 femmes post-ménopausées, suivies dans le cadre de la *Vital Study*, à l'absence de relation entre la consommation récente ou à long terme de folates et le risque de survenue de cancer du sein (Maruti, Ulrich, & White, 2009).

Enfin, Nkondjock et al n'ont pas trouvé de relation entre la teneur des aliments en vitamines C , E et acide folique et le risque de développement du cancer du sein chez les patientes porteuses d'une mutation sur *BRCA1* ou *BRCA2* (Nkondjock, Robidoux, et al., 2006b). En conclusion, les études chez l'homme ne semblent pas confirmer une réduction du risque du cancer du sein en rapport avec une alimentation riche en vitamines, malgré leurs propriétés anti-oxydantes.

CHAPITRE 2 MÉTHODOLOGIE

2.1 Description de la population étudiée : Critères d'inclusion dans l'étude

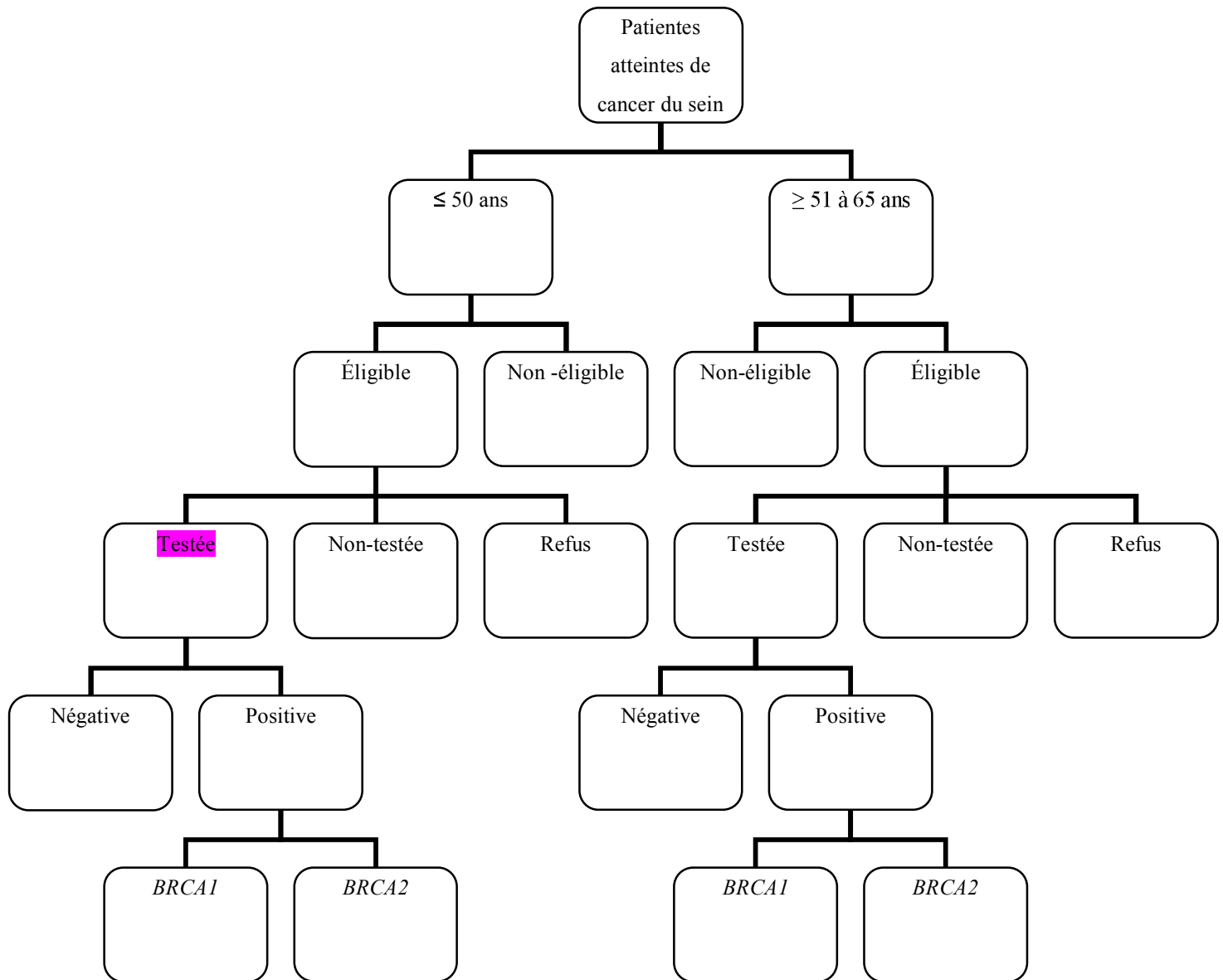
2.1.1 Les cas

Il s'agit de patientes recrutées par l'équipe du centre de recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM) entre 2004 et 2008 âgées entre 25 et 65 ans au moment du diagnostic de leur cancer du sein, primitif infiltrant non métastatique ou *in situ*, le diagnostic ayant été confirmé par biopsie. Nos cas, sont d'origine Canadienne Française du Québec, c'est-à-dire dont les ancêtres éloignés sont d'origine française et dont les arrière-grands-parents vivaient au Québec. Nous avons également inclus dans l'étude les patientes dont une branche d'hérédité seulement était québécoise d'origine Canadienne Française dans la mesure où cette branche d'hérédité correspondait à celle où avait été transmise la mutation identifiée chez notre patiente. Toutes les patientes âgées de moins de 50 ans, présentant un cancer du sein primitif infiltrant non métastatique ou *in situ* étaient incluses dans l'étude. Les patientes atteintes âgées de plus de 50 ans, faisant partie d'une famille présentant au moins 3 cas de cancer du sein diagnostiqué avant l'âge de 65 ans, ou un cancer épithélial des ovaires ou un cas de cancer du sein chez un homme, apparenté au premier, deuxième ou troisième degré (appartenant à la même branche familiale) avec la personne à tester, étaient incluses dans l'étude.

Quand une patiente rencontrait les critères d'éligibilité, elle était contactée par une assistante de recherche qui lui fournissait les informations concernant le sujet de l'étude et lui remettait le formulaire de consentement. Si la patiente acceptait de faire partie de l'étude elle signait le formulaire de consentement. Un questionnaire de base et un questionnaire de nutrition lui étaient administrés. Un prélèvement sanguin était effectué dans le but de définir le statut de porteuse ou non d'une des 6 mutations fondatrices sur *BRCA1* ou *BRCA2*, si la patiente avait consenti à l'analyse. Quand une mutation était découverte, la patiente était contactée pour un conseil génétique. Elle rencontrait une assistante de recherche pour réaliser son arbre généalogique. La mutation identifiée dans le laboratoire de recherche devait être confirmée dans un laboratoire de diagnostic.

Nos patientes sont porteuses de l'une des six mutations de *BRCA1* ou *BRCA2* les plus fréquemment retrouvées dans les familles québécoises Canadienne Française (*BRCA1*C4446T, *BRCA1*3875delGTCT, *BRCA1*2953delGTainsC, *BRCA2*28765delAG, *BRCA2*26085G> T, *BRCA2* 3398delAAAAG) (Tonin, Mes-Masson, Narod, Ghadirian, & Provencher, 1999). Le choix de ces 6 mutations permettait de restreindre l'analyse à effectuer à des mutations très fréquentes dans la population Canadienne Française.

Au total quarante-quatre patientes ont été identifiées comme porteuses d'une des 6 mutations fondatrices sur les gènes *BRCA1* ou *BRCA2* et ont été finalement incluses dans notre étude. (Schéma I)



**Schéma I : Méthodologie de recrutement des patientes au CRHUM Hôtel-Dieu
Octobre 2004-Septembre 2008.**

2.1.2 Les témoins

Les femmes témoins sont recrutées dans la même population, c'est-à-dire Canadiennes Françaises résidant au Québec. Elles devaient être porteuses d'une des six mutations fondatrices de *BRCA1* ou *BRCA2* retrouvées chez les cas. A la différence des cas, elles sont indemnes de cancer du sein.

Quinze de ces témoins (34,1%) ont été recrutés dans les familles des cas faisant partie de l'étude initiale et ont consenti à participer à cette étude.

Au total, 40 témoins supplémentaires ont été recensés à la clinique des cancers familiaux du CHUM comme participante à cette étude car indemnes de cancers et porteuses d'une des 6 mutations étudiées dans cette étude. Après accord du comité d'éthique local, une lettre leur expliquant les objectifs de cette étude et les invitant à y participer (Annexe IV) leur a été adressée par leur médecin.

Vingt-neuf (72,5%) des 40 patientes recensées, ont finalement consenti à participer à notre étude et ont complété les deux questionnaires de base et de nutrition que nous décrivons plus loin.

Onze témoins potentiels (27%) n'ont pas été retenus. Dans deux cas (5%), les participantes potentielles n'avaient pas donné de réponse jusqu'à la date limite de collecte de données. Dans un cas (2,5%), la patiente se sentait incapable de fournir des réponses concernant ces habitudes alimentaires. Dans un cas (2,5%), la patiente ne se sentait pas suffisamment bien pour participer à l'étude. Enfin, dans 5 cas (12,5%) aucune réponse n'a été obtenue suite à la lettre de sollicitation de participation à l'étude et dans deux autres cas (5%) les patientes avaient changé de coordonnées. Au total 44 témoins ont été recrutés.

2.2 Aspects éthiques :

L'anonymat et la confidentialité des informations étaient rigoureusement respectés et les données n'ont été accessibles qu'au personnel de l'étude. Le formulaire de consentement a été signé avant l'inclusion des sujets dans l'étude. Les données étaient codées de manière à protéger l'identité des participantes et respecter l'anonymat (Annexe I).

Notre projet a obtenu une approbation initiale du comité d'éthique à la recherche en juin 2004 et qui a été renouvelée annuellement tout au long de la période d'étude (Annexe VI).

2.3 Déroulement de l'étude :

2.3.1 Questionnaire de base :

Le questionnaire de base administré aux cas et aux témoins, a été développé, évalué et testé par l'unité de recherche en épidémiologie. Il comprend des informations relatives aux caractéristiques sociodémographiques, aux mesures anthropométriques (poids, taille), aux informations sur la parité, sur la notion de prise hormonale : contraception ou traitement hormonal substitutif (TSH), la notion de maladie du sein (bénigne/maligne), la consommation d'alcool, de tabac et de café (Annexe II).

2.3.2 Questionnaire de fréquence alimentaire :

Il s'agit d'un questionnaire de fréquence alimentaire semi-quantitatif (QFA) développé par l'Institut National du Cancer du Canada (INCC), traduit testé et validé dans sa version française par notre équipe. Ce questionnaire a été utilisé pour évaluer les habitudes alimentaires des participantes. Le QFA comprend des questions sur la fréquence de consommation de 164 aliments, 22 questions sur les vitamines, suppléments et produits naturels, ainsi qu'une section sur l'activité physique (Annexe III).

Chaque aliment est composé soit d'un aliment simple (fruit, légume ou boisson..) ou d'un regroupement d'aliments faisant partie de la même catégorie (par exemple, fruits citrins, légumes à racines). Les composantes des items sont pondérées selon leur contribution à la diète de la population d'intérêt.

La liste des aliments du QFA dérivait d'études précédentes menées à Toronto (Ontario) et a été adaptée au contexte alimentaire des Québécois (Jain et coll., 1982). Ce questionnaire a été testé et validé pour les macro- et micronutriments (Jain et coll., 1996) (Ghadirian & Shatenstein, 1996; Shatenstein & Ghadirian, 1996) dans un échantillon de 95 hommes et 108 femmes tirées de la population générale à Toronto. Un journal alimentaire (JA) effectué sur sept jours consécutifs a servi de référence (gold standard). Les corrélations moyennes (r de Pearson) entre le QFA et le JA étaient de 0,55 pour les macronutriments et de 0,48 pour les micronutriments chez les hommes et de 0,48 pour les macronutriments et 0,54 pour les micronutriments chez les femmes (Bissonauth, Vishnee, 2008, Mode de vie, habitudes alimentaires et cancer du sein: Étude cas-témoins chez les Canadiennes-Françaises non porteuses de mutations des gènes *BRCA* , Université de Montréal, Montréal, <http://hdl.handle.net/1866/2857>).

Le questionnaire de fréquence alimentaire a été administré aux cas et aux témoins.

Les patientes devaient indiquer pour chaque aliment, son rythme de consommation (quotidienne, hebdomadaire ou mensuelle) ainsi que la fréquence à laquelle il était consommé soit par jour, semaine ou mois ainsi que le nombre de mois par année (soit par saison, soit par année). Le QFA couvrait les deux années précédant le diagnostic du cancer du sein chez les cas et les 2 années précédant la découverte de la mutation sur *BRCA1* ou *BRCA2* chez les témoins, ceci pour avoir une meilleure représentativité des habitudes alimentaires des participantes. En effet, ces dernières auraient pu changer leurs habitudes alimentaires soit après avoir reçu le diagnostic de cancer du sein soit après avoir pris connaissance qu'elles étaient porteuses d'une mutation.

Le QFA comporte aussi une section qui s'intéresse à l'activité physique, qui a été développée et utilisée à l'Unité de recherche en épidémiologie du CHUM, Hôtel-Dieu. Les cas et les témoins ont décrit leurs activités physiques durant les deux années précédant le diagnostic du cancer du sein ou de la découverte d'une mutation sur *BRCA1* ou *BRCA2*.

Les activités couvertes par le questionnaire sont : la marche, le jogging ou la course, le jardinage, le ménage, le golf, le tennis, les quilles ou le curling, la natation, le ski ou le patinage, le vélo et la danse. Il s'agit des 12 activités physiques les plus pratiquées au Canada.

Pour chacune de ces activités il a été demandé le nombre des saisons ou la participante la pratiquait, ainsi que la fréquence à laquelle elle la pratiquait soit moins d'une fois par mois, 1-3 fois par mois, 1-2 fois par semaine, 3-6 fois par semaine ou tous les jours, et la durée de pratique soit moins de 15 minutes, 15 à 30 minutes, 31 à 60 minutes ou plus de 60 minutes.

Toutes les activités ont un niveau d'énergie assigné basé sur la dépense d'énergie exprimé en équivalent métaboliques (MET) qui représente le nombre de calories par heure par kilogramme de poids corporel dépensés dans l'activité physique.

L'intensité de l'activité physique a été classée en modérée ou vigoureuse, le MET score utilisé était de 4 pour une activité modérée et de 7 pour une activité physique vigoureuse (Ainsworth et al., 2000).

Le nombre de MET-heures par semaine a été calculé en multipliant le MET score par la durée de l'activité physique, pour chacune des activités.

L'activité physique totale par semaine pour chaque participante, a été calculée en faisant la somme de l'intensité de toutes les activités physiques hebdomadaires.

Le QFA était analysé en utilisant le fichier canadien des aliments nutritifs (Fichier canadien sur les éléments nutritifs (FCÉN), version 2007b, santé Canada; www.santecanada.gc.ca/fcen).

L'évaluation de l'apport nutritif journalier a été réalisée en multipliant la fréquence de consommation quotidienne pour chaque aliment du QFA par sa densité. Par la suite l'apport nutritif total journalier a été obtenu en multipliant le poids calculé de chaque aliment par la composition de cet aliment telle que donnée par la table de correspondances puis en faisant la somme de tous les aliments consommé pour chaque participante.

2.3.3 Rôle de l'étudiante dans le projet de recherche :

Mon rôle dans le projet de recherche, a été de contacter les témoins potentiels faisant partie des patientes suivis au sein de la clinique de médecine génique du CHUM, après qu'une lettre les invitants à participer à un projet de recherche leur a été envoyé. Je leur expliquais le projet de recherche et répondait à leur questions. A la réception des formulaires de consentements, les sujets étaient contactés pour compléter les questionnaires de base et de fréquence alimentaire.

J'ai par la suite effectué la double saisie des données et le nettoyage des fichiers puis l'analyse des données et finalement la rédaction du mémoire.

2.4 Analyses statistiques des données :

Trois fichiers informatiques ont été créés dans SPSS (version 14, SPSS Inc., Chicago IL) pour la saisie des données. Le premier fichier contient les données du questionnaire de base QB, les deux autres les données du questionnaire de fréquence alimentaire QFA (alimentation et activité physique). Une double saisie a été effectuée et les deux entrées de données ont été comparées afin d'éliminer les erreurs de saisie.

Les aliments du QFA consommés moins de deux fois par an ont été exclus des analyses statistiques. Les fichiers ont été fusionnés avec le code d'identification des participantes pour créer un fichier final qui a servi à la réalisation des analyses statistiques.

Des statistiques descriptives ont été produites pour caractériser les sujets. La distribution des caractéristiques démographiques et des facteurs de risque, reliés au mode de vie et aux habitudes alimentaires, a été comparé entre cas et témoins par un test t de Student pour les variables continues et un test exact de Fisher pour les variables catégorielles.

Nous avons utilisé des modèles de régression logistique conditionnelle pour estimer l'association entre plusieurs variables et le cancer du sein.

Les facteurs de risque étudiés dans notre travail sont les suivants: l'âge actuel, l'âge lors des premières menstruations, l'histoire du poids, la prise de contraceptifs oraux, la prise d'hormones de substitution pour la ménopause, la parité, l'allaitement, l'activité

physique, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'apport total en matières grasses et la quantité totale de calories ingérée.

Les variables associées au mode de vie et aux habitudes alimentaires ont été subdivisées en trois catégories, du fait de la petite taille de notre échantillon de population, en tenant compte de leur distribution chez les témoins. Le tertile le plus faible a été utilisé pour le calcul des rapports de cote ou odd-ratio (OR) dans les modèles de régression logistique.

Parmi les facteurs de risque, seuls ceux présentant une différence statistiquement significative en analyse univariée ($p \leq 0.05$) entre les cas et les témoins, ainsi que les variables identifiées dans la littérature comme ayant une influence sur le développement du cancer du sein, ont été introduites dans le modèle de régression.

Le modèle utilisé est un modèle de régression logistique conditionnelle permettant de calculer l'effet modificateur du risque de cancer du sein des variables présentant une différence de distribution significative en analyse univariée.

Le résultat est fourni sous la forme d'un Odd-ratio (OR) avec un intervalle de confiance à 95% (IC95%). Les tests de tendance linéaire ont été effectués et un p de tendance linéaire a été obtenu en comparant «le tertile» le plus bas au « tertile» le plus haut. Les tests de tendance linéaire ont été effectués. L'hypothèse nulle a été testée en utilisant le Wald X^2 calculé pour le coefficient de régression de la variable analysée. Tous les tests statistiques effectués étaient bilatéraux.

CHAPITRE 3 RÉSULTATS

3.1. Caractéristiques générales de la population étudiée :

Les caractéristiques de la population étudiée sont résumées dans le tableau I.

Il n'existe pas de différence statistiquement significative lorsque nous comparons l'âge moyen de nos cas et celui des témoins, $48,3 \pm 9,9$ ans pour les cas et $45,9 \pm 11,01$ ans pour les témoins (Tableau I a).

Les données concernant la situation matrimoniale montrent que 6,80% des cas seulement sont célibataires contre 13,60% des témoins; 88,60% des cas sont mariés contre 72,70% des témoins, aucun cas n'est séparé ni divorcé, alors que 11,40% des témoins le sont. Enfin, 4,50% des cas sont veuves contre 2,30% des témoins ($p=0,05$) (Tableau I b).

L'allaitement maternel a été pratiqué par 52,60% des cas contre 70,30% des témoins. La durée moyenne (\pm DS) de l'allaitement est significativement différente entre les 2 groupes : $8 \pm 6,3$ mois pour les cas et $11,9 \pm 7,6$ mois pour les témoins ($p=0,01$) (Tableau I c).

Le poids moyen à 20 ans était plus élevé chez les témoins ($123,80 \pm 20,01$ Lb) que chez les cas ($115,2 \pm 19,5$ Lb) ($p=0,04$), avec un poids maximum atteint à un âge légèrement plus avancé chez les cas, 43 ans, que chez les témoins, 37,4 ans ($p=0,05$) (Tableau I d).

Les cas avaient plus souvent fumé au cours de leur vie que les témoins ($p=0,02$), avec un nombre de paquets-années plus élevé chez les cas que chez les témoins : respectivement $8,57 \pm 10,85$ et $4,54 \pm 8,08$ paquets-années ($p=0,05$). (Tableau I f)

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative pour l'âge à la ménarche, la prise de contraceptifs oraux, la parité, l'âge à la ménopause, ou la prise de traitement hormonal substitutif. Aucune différence du niveau d'éducation n'a été observée entre les 2 groupes. Nous n'avons pas non plus observé de différence significative en ce qui concerne le poids actuel moyen, le poids moyen à 30 et 40 ans chez les cas et les témoins.

Il n'y avait pas de différence significative entre cas et témoins qu'il s'agisse de la pratique d'activité physique modérée, vigoureuse et totale et d'autre part la quantité totale de calories ingérée.

Le tableau II résume les caractéristiques de l'apport alimentaire en macro et micronutriments ainsi que les groupes alimentaires ingérés dans la population étudiée.

La consommation moyenne en lipides totaux était significativement plus élevée chez les cas que chez les témoins, $66,87 \pm 29,04$ g pour les cas et $56,45 \pm 18,56$ g pour les témoins ($p=0,04$), de même que la consommation moyenne en acides gras monoinsaturés ($23,58 \pm 9,42$ g contre $19,5 \pm 7,32$ g ($p=0,02$)) (Tableau II a).

La consommation moyenne en sodium était également significativement plus élevée chez les cas que chez les témoins avec $2381,13$ mg contre $2002,40$ mg ($p=0,05$) (Tableau II b).

La consommation moyenne de protéines, d'alcool, de caféine, de fibres, ainsi que le pourcentage de calories provenant des lipides, des protéines, des carbohydrates et de l'alcool, la consommation de fruits et de légumes, de produits laitiers ainsi que de viandes,

de vitamines et des minéraux, ne présentaient aucune différence significative entre les 2 groupes.

3.2 Résultats des analyses uni- et multivariées après ajustement :

Les tableaux III, IV, V, VI et VII présentent les différents résultats obtenus en régression uni- variée et multivariée après ajustement sur les variables suivantes: âge, IMC actuel, la consommation de tabac en paquets années et la quantité totale de calories ingérées.

La relation entre développement du cancer du sein chez les porteuses de mutation de *BRCA 1* ou *BRCA2* et leur histoire pondérale est présentée dans le tableau III.

Après ajustement, nous avons mis en évidence que le risque de cancer du sein augmentait lorsque les sujets atteignaient leur poids maximum à un âge avancé > 48 ans [OR = 4,27 ; IC 95% : (0,82-22,25)]. Nous avons observé un effet protecteur associé à un IMC à 20 ans de plus de 20,98 kg /m² par comparaison à un IMC inférieur à 18,83 kg /m² [OR= 0,32; IC 95% : (0,09- 1,05)] mais cette association était non significative.

Le tableau IV résume les effets des variables associées à l'âge, l'éducation et la durée totale de l'allaitement sur le risque du cancer du sein chez les porteuses de mutations sur *BRCA 1* ou *BRCA2*.

Une association positive entre le risque de cancer du sein et le niveau d'éducation a été observée chez les sujets de niveau universitaire (>14 années d'étude) comparés aux

sujets n'ayant pas dépassé le niveau d'études secondaires (<11 années d'études) [OR= 7,82; IC95% : (1,99-30,69); p=0,003].

Nous avons montré que le risque du cancer du sein diminuait avec une durée d'allaitement supérieure à 7 mois par comparaison à une absence totale d'allaitement [OR= 0,35; IC 95%= (0,12-1,06)] mais cette association est non significative.

Le Tableau V résume les effets des variables associées à la consommation du café, du tabac et de l'alcool sur le risque du cancer du sein chez les porteuses d'une mutation sur *BRCA1* ou *BRCA2*.

Le risque de cancer du sein est augmenté de 20% chez les femmes consommant plus de 8,07 g/j d'alcool par comparaison à celle consommant moins de 2,65 g/j [OR=1,20; IC 95% : (0,39- 3,71)] mais cette association est non significative.

Le Tableau VI résume les effets des variables associées à la pratique de l'activité physique sur le risque du cancer du sein chez les porteuses de mutation sur *BRCA 1* ou *BRCA2*.

Les femmes qui pratiquent plus de 22,45 (équivalent métabolique) Met-h-sem d'activité physique modérée, comparativement à celles qui en pratiquent moins de 11,45 Met-h-sem voient leur risque de cancer du sein diminué de 72% [OR=0,28- IC 95% : (0,08- 0,95); p=0,04]. Cette diminution est statistiquement significative.

Celles pour qui la pratique d'activité physique totale fournissant plus de 31,95 Met-h-sem voient leur risque de cancer du sein réduit de 79 % [OR=0,21; IC 95% : (0,06-0,75); p= 0,02] comparativement à celles pour qui la pratique d'activité totale est inférieure à 16,40 Met-h-sem.

Aucune association significative n'a été observée entre le risque de cancer du sein et la pratique d'une activité physique vigoureuse.

Le Tableau VII résume les résultats de la régression univariée et multivariée de l'effet des différents nutriments ingérés sur le risque de cancer du sein après ajustement.

Une consommation de vitamine K supérieure à 221,79 $\mu\text{g/j}$ réduit le risque du cancer du sein de 83 % par comparaison à une consommation inférieure à 143,57 $\mu\text{g/j}$ [OR= 0,17; IC95% : (0,05-0,61) ; p=0,007] (Tableau VII c).

Nous avons observé que la consommation de plus de 23,20 g/j d'acide gras monoinsaturés est responsable d'une augmentation de 6 fois du risque de cancer du sein par comparaison à une consommation inférieure à 17,08 g/j [OR=6,00; IC 95% : (0,97-37,02); p=0,05] (Tableau VII d).

La consommation de fruits est associée à une réduction du risque de cancer du sein de 73% chez les porteuses de mutations qui consomment plus de 563,31 g/j comparée à celles qui en consomment moins de 356,18 g/j [OR= 0,27; IC 95% : (0,07-1,01) ; p=0,05] (TableauVIIe).

3.3 Tableaux :

Tableau I : Caractéristiques généraux de la population étudiée

Tableau I a : La distribution de l'âge dans la population étudiée :

Variables	Cas		Témoins		p*
	N (moyenne ± DS)	N (moyenne ± DS)	N (moyenne ± DS)	N (moyenne ± DS)	
Age (moyenne ± DS)	44 (48,3 ± 9,9)	44 (45,9 ± 11,01)	44 (45,9 ± 11,01)	44 (45,9 ± 11,01)	0,26
< 35 an : N(%)	2 (4,5%)	2 (4,5%)	8 (18,2%)	8 (18,2%)	
35-45	16(36,4)	16(36,4)	12 (27,3)	12 (27,3)	
45-55	11 (25)	11 (25)	13 (29,5)	13 (29,5)	
>55	15 (34,1)	15 (34,1)	11 (27)	11 (27)	

*Les valeurs de p ont été obtenues par le test T de Student pour les variables continues et le χ^2 pour les variables catégorielles,

DS : Déviation standard

Tableau I b : Caractéristique du niveau d'éducation et de la situation matrimoniale dans la population étudiée :

Variables	Cas	Témoins	p*
Niveau d'éducation (Moyenne (année) ± DS)	44 (13,64 ± 2,2)	44 (13,21 ± 2,5)	0,41
Situation matrimoniale%			0,05
Célibataire	6,80%	13,60%	
Mariée /conjoint de fait	88,6	72,7	
Séparée / divorcée	0	11,4	
Veuve	4,5	2,3	

*Les valeurs de p ont été obtenues par le test T de Student pour les variables continues et le χ^2 pour les variables catégorielles,

DS : Déviation standard

Tableau I c : Caractéristiques des facteurs hormonaux et reproductifs dans la population étudiée

Variables	Cas N (Moyenne ± DS)	Témoins N (Moyenne ± DS)	p*
Âge à la ménarche année (moyenne ± DS)	40 (12,88 ± 1,36)	41 (12,80 ± 1,34)	0,76
Prise de contraceptifs oraux			
Oui	93,20%	95,50%	
Non	6,80%	4,50%	
Parité			
Nullipare	20,50%	20,50%	1
≥ 1	79,50%	79,50%	
Allaitement			
Oui	52,60%	70,30%	0,15
Non	47,40%	29,70%	

Suite Tableau Ic :

Variables	Cas N (Moyenne ± DS)	Témoins N (Moyenne ± DS)	p*
Durée totale d'allaitement : (moyenne (mois) ± DS)	44 (8,00 ± 6,3)	44 (11,90 ± 7,6)	0,01
Ménopausée			0,50
Oui	70,50%	61,40%	
Non	29,50%	38,60%	
Âge à la ménopause (moyenne (année) ± DS)	31 (44,23 ± 6,5)	27 (43,30 ± 7,88)	0,93
Prise de traitement hormonal substitutif			0,77
Oui	18,20%	13,60%	
Non	81,80%	86,40%	

*Les valeurs de p ont été obtenues par le test T de Student pour les variables continues et le χ^2 pour les variables catégorielles,

Tableau I d : Histoire du poids dans la population étudiée

Variables	Cas		Témoins		p*
	N	(Moyenne ± DS)	N	(Moyenne ± DS)	
Poids actuel (Lb, moyenne± DS)	44	(141,70 ± 25,8)	44	(143,15 ± 25,19)	0,74
Poids à 20 ans (Lb, moyenne ± DS)	43	(115,2 ± 19,5)	44	(123,80 ± 20,01)	0,04
Poids à 30 ans (Lb, moyenne ± DS)	42	(124,52 ± 19,3)	41	(132,65 ± 23,96)	0,94
Poids à 40 ans (Lb, moyenne ± DS)	34	(132,49 ± 24,49)	30	(134,70 ± 21,95)	0,70
Poids maximum (Lb, moyenne ± DS)	44	(147,62 ± 26,77)	44	(151,17 ± 28,54)	0,54
Age au poids maximum (année, moyenne± DS)	44	(43 ± 12,9)	43	(37,40 ± 13,5)	0,05
Prise de poids à 20 ans (Lb, moyenne ± DS)	43	(26,27 ± 24,5)	44	(19,76 ± 20,13)	0,17
Prise de poids à 30 ans (Lb, moyenne ± DS)	42	(17,90 ± 22,45)	41	(11,80 ± 14,56)	0,14
Prise de poids à 40 ans (Lb, moyenne ± DS)	34	(13,27 ± 22,38)	30	(5,43 ± 11,48)	0,07

*Les valeurs de p ont été obtenues par le test T de Student pour les variables continues et le χ^2 pour les variables catégorielles.

DS : Déviation standard

Tableau I e : Distribution du niveau de pratique de l'activité physique dans la population étudiée

Variables	Cas N (Moyenne ± DS)	Témoins N (Moyenne ± DS)	p *
Activité physique (moyenne (MET-heure / semaine), ± DS)			
Activité physique Modérée (4)	44 (18,90 ± 16,2)	44 (22,70 ± 15,3)	0, 26
Activité physique Vigoureuse (7)	44 (6,30 ± 9,2)	44 (7,20 ± 11,5)	0, 69
Activité physique Totale (Activité physique modérée+ activité physique vigoureuse)	44 (25,30 ± 18,1)	44 (30 ± 21,6)	0, 27

*Les valeurs de p ont été obtenues par le test T de Student pour les variables continues et le χ^2 pour les variables catégorielles.

Met : équivalent métabolique,

DS : Déviation standard

Tableau I f: Consommation tabagique dans la population étudiée

Variables	Cas N (Moyenne ± DS)	Témoins N (Moyenne ± DS)	p*
Consommation régulière de tabac			0,0
Oui	72,20%	47,70%	2
Non	27,30%	52,30%	
Tabagisme (moyenne (paquets/ année) ± DS)	44 (8,57 ± 10,85)	44 (4,54 ±8,08)	0,0
		5	

*Les valeurs de p ont été obtenues par le test T de Student pour les variables continues et le χ^2 pour les variables catégorielles,

DS : Déviation standard

Tableaux II : Répartition des différentes catégories d'aliments ingérés selon les groupes

Tableau II a : Répartition des Macronutriments :

Nutriments	C		*
	as	Témoin	
	Moyenne \pm DS		
Énergie totale (Kcal)	1902,13 \pm 584,07	1791,68 \pm 764,8	,44
Lipides totaux (g)	66,87 \pm 29,04	56,45 \pm 18,56	,04
Protéines (g)	71,37 \pm 21,62	68,29 \pm 26,07	

Carbohydrates totaux (g)	249,09 ± 79,38	241,20 ± 90,94	,66
Sucres (g)	107,9 ± 38,22	112,09 ± 58,75	,69
Éthanol (g)	9,03 ± 10,09	14,10 ± 48,84	,50
Caféine (mg)	201,87 ± 141,19	152,57	205,11 ± ,91
Fibres (g)	24,15 ± 10,77	26,08 ± 12,87	,44

Suite Tableau II a :

Nutriments	Cas		p*
	Moyenne ± DS	Témoin	
	31,2 ± 6,46	29,29 ± 5,91	

Pourcentage de calories %:		
Lipides %		,15
Protéines %	15,31 ± 2,97	15,55 ± 2,45 ,67
Carbohydrates %	52,70 ± 7,41	54,38 ± 6,84 ,27
Alcool %	3,25 ± 3,38	3,64 ± 6,61 ,72

*Les valeurs de p ont été obtenues par le test T de Student pour les variables continues et le χ^2 pour les variables catégorielles.

Tableau II b : Répartition des Micronutriments : Minéraux.

Nutriments	Cas		p*
	Moyenne ± DS	Témoin	
Calcium (mg)	957,07 ± 374,16	921,69 ± 481,18	0,70
Fer (mg)	12,14 ± 5,12	12,2 ± 5,02	0,95
Magnésium (mg)	370,19 ± 136,92	369,02 ± 165,15	0,97
Phosphore mg)	1331,86 ± 449,11	1277± 559,65	0,61
Potassium (mg)	3923,96 ± 1260,90	4018,7 ± 1838,79	0,77
Sodium (mg)	2381,13 ± 936,64	2002,40 ± 905,03	0,05
Sélénium (µg)	84,03 ± 29,80	79,54 ± 29,97	0,48
Cuivre (mg)	1,7 ± 0,70	1,7 ± 0,73	0,99
Zinc (mg)	9,97 ± 3,62	9,37 ± 3,65	0,43

*Les valeurs de p ont été obtenues par le test T de Student pour les variables continues et le χ^2 pour les variables catégorielles

Tableau II c : Répartition des Micronutriments : Vitamines et Anti-oxydants :

Nutriments	Cas		p*
	Moyenne ± DS	Témoin	
Vitamine D (µg)	4,29 ± 2,55	4,02 ± 3,18	0,65
Thiamine (mg)	1,53 ± 0,6	1,46 ± 0,63	0,56
Riboflavine (mg)	2,17 ± 0,7	2,16 ± 0,87	0,98
Niacine (mg)	31,49 ± 10,87	29,85 ± 10,89	0,48
Vitamine B6 (mg)	1,90 ± 0,70	1,91 ± 0,86	0,93
Vitamine B12 (µg)	4,09 ± 2,03	4,34 ± 2,40	0,59
Vitamine K (µg)	200,49 ± 152,02	246,8 ± 190,37	0,21
Vitamine C (mg)	238,99 ± 114,70	255,45 ± 156,56	0,57
Rétinol	492,97 ± 356,91	553,36 ± 492,57	0,47

Suite Tableau II c :

Nutriments	Cas		Témoïn		p*
	Moyenne ± DS		Moyenne ± DS		
Lycopène	12571,29 ± 8637,71		10970,17 ± 8627,17		0,38
Alpha-carotène	1065,5 ± 695,51		1012,44 ± 874,08		0,75
Beta-carotène	6077,15 ± 3975,3		6369,35 ± 3950,29		0,73

*Les valeurs de p ont été obtenues par le test T de Student pour les variables continues et le χ^2 pour les variables catégorielles

Tableau II d : Distribution du cholestérol total et acides gras saturé et insaturé

Nutriments	Cas		Témoins	p*
	Moyenne ± DS			
Cholestérol total (mg)	205,77 ± 75,30		189,36 ± 62,93	0,27
Acide gras saturé (g)	23,53 ± 12,19		19,50 ± 7,27	0,06
Acide gras monounsaturés (g)	23,58 ± 9,42		19,5 ± 7,32	0,02
Acide gras polyinsaturé (g)	12,94 ± 7,4		11,22 ± 5,4	0,25
Ag18-2 (g)	11,17 ± 6,64		9,37 ± 4,49	0,13
Ag18-3 (g)	1,41 ± 0,81		1,39 ± 0,84	0,94

*Les valeurs de p ont été obtenues par le test T de Student pour les variables continues et le χ^2 pour les variables catégorielles

Tableau II e : Distribution des aliments selon les groupes alimentaires.

Groupe alimentaire	Cas		Témoins		p*
	Moyenne	DS	Moyenne	DS	
Fruits et légumes (g)	1036,93	±452,48	1120,92	± 611,73	0,46
Produits laitiers (g)	388,81	± 286,39	364,78	± 299,32	0,70
Viandes, volailles, poissons (g)	77,19	± 40,25	78,83	± 36,22	0,84

*Les valeurs de p ont été obtenues par le test T de Student pour les variables continues et le χ^2 pour les variables catégorielles.

Tableau III : Résultat de l'analyse univariée et multivariée pour l'histoire du poids après ajustement.

Variables	Q1	Q2	Q3	P
IMC actuel (kg/m²)				
Cas / Témoins (N)	≤21,62 13 16	>21,62 et ≤24,98 15 15	>24,98 16 13	
Univariée OR (IC 95 %)	1	1,23 (0,44-3,42)	1,51 (0,54-4,26)	0,43
Multivariée* OR (IC 95 %)		1,46 (0,45-4,73)	1,72 (0,55-5,42)	0,35
IMC 20 (kg/m²)				
Cas / Témoins (N)	≤18,83 18 8	>18,83 et ≤20,47 12 19	>20,47 13 17	
Univariée OR (IC 95 %)	1	0,28 (0,09-0,84)	0,34 (0,11-1,02)	0,05
Multivariée* OR (IC 95 %)		0,26 (0,08-0,85)	0,32 (0,09-1,05)	0,06
IMC 30 (kg/m²)				
Cas / Témoins (N)	≤20,07 13 12	>20,07 et ≤21,86 15 15	>21,86 14 14	
Univariée OR (IC 95 %)	1	0,92 (0,32-2,67)	0,92 (0,31-2,72)	0,88
Multivariée* OR (IC 95 %)		0,47 (0,14-1,54)	0,83 (0,26-2,68)	0,76
IMC 40 (kg/m²)				
Cas / Témoins (N)	≤20,08 8 4	>20,08 et ≤22,83 13 18	>22,83 13 8	
Univariée OR (IC 95 %)	1	0,36 (0,08-1,46)	0,81 (0,18-3,60)	0,78
Multivariée* OR (IC 95 %)		0,36 (0,08-1,55)	0,96 (0,19-4,85)	0,96

Suite Tableau III :

Variables	Q1	Q2	Q3	p
IMC maximum (kg/m²)				
Cas / Témoins (N)	≤22,64 14 15	>22,64 et ≤25,57 15 15	>25,57 15 14	
Univariée OR (IC 95 %)	1	1,07 (0,39-2,97)	1,15 (0,41-3,22)	0,79
Multivariée* OR (IC 95 %)		1,02 (0,34-3,11)	1,02 (0,33-3,15)	0,97
Âge au poids maximum (année)				
Cas / Témoins (N)	≤35 13 22	> 35 et ≤ 48 12 10	> 48 19 11	
Univariée OR (IC 95 %)	1	2,03 (0,69-6,00)	2,68 (0,99-7,26)	0,05
Multivariée* OR (IC 95 %)		2,13 (0,57-7,95)	4,27 (0,82-22,25)	0,08
Gain de poids depuis l'âge de 20 ans (Lbs)				
Cas / Témoins (N)	≤10 14 17	> 10 et ≤ 27,66 12 15	> 27,66 17 12	
Univariée OR (IC 95 %)	1	0,97 (0,34-2,74)	1,72 (0,62-4,78)	0,30
Multivariée* OR (IC 95 %)		1,41 (0,43-4,61)	1,58 (0,36-6,99)	0,55
Gain de poids depuis l'âge de 30 ans (Lbs)				
Cas / Témoins (N)	≤5 15 16	> 5 et ≤ 18 9 13	> 18 18 12	
Univariée OR (IC 95 %)	1	0,74 (0,24-2,23)	1,60 (0,58-4,41)	0,36
Multivariée* OR (IC 95 %)		0,75 (0,23-2,40)	1,10 (0,27-4,47)	0,89

Suite Tableau III :

Variables	Q1	Q2	Q3	P
Gain de poids depuis l'âge de 40 ans (Lbs)	0	> 0 et ≤ 10	> 10	
Cas / Témoins (N)	12 15	8 4	14 11	
Univariée OR (IC 95 %)	1	2,50 (0,60-10,34)	1,60 (0,53-4,76)	0,4
Multivariée* OR (IC 95 %)		2,96 (0,64-13,70)	1,21 (0,26-5,62)	0,8

Multivariée* : Ajustée pour l'âge, l'IMC actuel, le tabac et l'énergie totale ingérée.

Tableau IV : Résultat de l'analyse univariée et multivariée pour les variables associées à l'âge, le niveau d'éducation et la durée totale d'allaitement après ajustement.

Variables	Q1	Q2	Q3	P
Âge (années)				
Cas / Témoins	≤42,89 12 16	>42,89 et ≤51,38 16 15	>51,38 16 13	
Univariée (IC 95%)	1	1,42 (0,51-3,97)	1,64 (0,58-4,67)	0,35
Multivariée OR* (IC 95%)		1,06 (0,35-3,18)	1,30 (0,41-4,02)	0,65
Niveau d'éducation (année)				
Cas / Témoins	≤ 11(secondaire)	>11 et ≤ 14	> 14 (universitaire)	
Univariée (IC 95%)	13 18	7 6	24 19	0,28
Multivariée OR* (IC 95%)	1	1,61 (0,44-5,94)	1,66 (0,66-4,20)	0,003
		2,65 (0,54-12,85)	7,82 (1,99-30,69)	
Durée totale d'allaitement (mois)				
Cas / Témoins	0	>0 et ≤ 7,25	>7,25	
Univariée (IC 95%)	24 18	11 6	9 20	0,03
Multivariée OR* (IC 95%)	1	1,37 (0,43-4,42)	0,34 (0,12-0,91)	0,06
		1,12 (0,32-3,87)	0,35 (0,12-1,06)	

Multivariée: *Ajustée pour l'âge, l'IMC actuel, le nombre de paquets /année et l'énergie totale ingérée.

Tableau V : Résultats de l'analyse univariée et multivariée pour les variables associées au style de vie (Café, Tabac et Éthanol) :

Variables	Q1	Q2	Q3	P
Café (g/j)				
Cas / Témoins	≤0,42 12 17	>0,42 et ≤0,95 18 12	>0,95 14 15	
Univariée (IC 95%)	1	2,12 (0,75-6,00)	1,32(0,47-3,73)	0,60
Multivariée OR* (IC 95%)		2,25 (0,72-6,98)	0,83 (0,25-2,82)	0,77
Tabac (paquets/années)				
Cas / Témoins	0 13 23	>0 et ≤6,19 13 10	>6,19 18 11	
Univariée (IC 95%)	1	2,3 (0,79-6,69)	2,89(1,05-7,97)	0,04
Éthanol (g/j)				
Cas / Témoins	≤2,65 13 15	>2,65 et ≤8,07 15 16	>8,07 16 13	
Univariée (IC 95%)	1	1,08 (0,38-3,01)	1,42 (0,5-4,03)	0,51
Multivariée OR* (IC 95%)		0,87 (0,29-2,65)	1,20 (0,39-3,71)	0,75

Multivariée: *Ajustée pour l'âge, l'IMC actuel, le tabac et l'énergie totale ingérée.

Tableau VI : Résultat de l'analyse univariée et multivariée pour l'activité physique après ajustement.

Variables	Q1	Q2	Q3	p
Activité physique modérée (Met/h/sem.)	≤11,45	>11,45 et ≤22,45	>22,45	
Cas / Témoins	17 12	16 14	11 18	
Univariée (IC 95%)		0,80 (0,28-2,26)	0,43 (0,15-1,23)	0,11
Multivariée OR* (IC 95%)		0,95 (0,31-2,92)	0,28 (0,08-0,95)	0,04
Activité physique vigoureuse (Met/h/sem.)	≤0,69	>0,69 et ≤7,87	>7,87	
Cas / Témoins	16 13	13 16	15 15	
Univariée (IC 95%)		0,66 (0,23-1,86)	0,81 (0,29-2,61)	0,69
Multivariée OR* (IC 95%)		0,73 (0,23-2,32)	0,63 (0,20-2,00)	0,44
Activité physique totale (Met/h/sem.)	≤16,40	>16,40 et ≤31,95	>31,95	
Cas / Témoins	17 11	15 16	12 17	
Univariée (IC 95%)		0,60 (0,21-1,70)	0,46 (0,16-1,32)	0,14
Multivariée OR* (IC 95%)		0,39 (0,12-1,27)	0,21 (0,06-0,75)	0,02

Multivariée.*Ajustée pour l'âge, l'IMC actuel, le tabac et l'énergie totale ingérée.

Tableaux VII : Résultat de l'analyse univariée et multivariée pour les différents nutriments après ajustement.**Tableau VII a : Les Macronutriments :**

Nutriments	Q1	Q2	Q3	p
Énergie total (Kcal/j)	≤1505,60	>1505,60 et ≤1959,02	>1959,02	
Cas / Témoins	13 16	11 19	20 9	
Univariée (IC 95%)	1	0,71 (0,25-2,02)	2,73 (0,93-8,00)	0,06
Multivariée OR* (IC 95%)		0,65 (0,21-2,04)	2,29 (0,75-7,02)	0,14
%Cal Lipides	≤26,85	>26,85 et ≤ 32,37	>32,37	
Cas / Témoins	13 16	14 16	17 12	
Univariée (IC 95%)	1	1,08 (0,39-3,00)	1,74 (0,62-4,93)	0,30
Multivariée OR* (IC 95%)		1,08 (0,36-3,21)	1,30 (0,41-4,07)	0,65
%Cal Glucides	≤50,18	>50,18 et ≤ 57,48	>57,48	
Cas / Témoins	17 12	15 15	12 17	
Univariée (IC 95%)	1	0,70 (0,25-1,97)	0,50 (0,17-1,42)	0,20
Multivariée OR* (IC 95%)		0,71 (0,23-2,17)	0,65 (0,21-2,03)	0,46
%Cal Protéines	≤14,43	>14,43 et ≤ 16,65	>16,65	
Cas / Témoins	16 13	12 18	16 13	
Univariée (IC 95%)	1	0,54 (0,19-1,52)	1,00 (0,35-2,81)	1
Multivariée OR* (IC 95%)		0,56 (0,18-1,78)	1,40 (0,44-4,53)	0,57

Suite Tableau VII a :

Nutriments	Q1	Q2	Q3	p
%Cal Alcool	≤1,20	>1,20 et ≤3,22	>3,22	
Cas / Témoins	14 15	14 16	16 13	
Univariée (IC 95%)	1	0,94 (0,34-2,60)	1,32 (0,47-3,70)	0,60
Multivariée OR* (IC 95%)		0,94 (0,31-2,84)	1,39 (0,45-4,29)	0,57
Protéines (g/j)	≤57,32	>57,32 et ≤76	>76	
Cas / Témoins	12 17	15 15	17 12	
Univariée (IC 95%)	1	1,42 (0,51-3,96)	2,00 (0,70-5,70)	0,20
Multivariée OR* (IC 95%)		1,43 (0,42-4,84)	1,10 (0,21-5,84)	0,91
Lipides (g/j)	≤48,29	>48,28 et ≤71	>71	
Cas / Témoins	12 17	13 17	19 10	
Univariée (IC 95%)	1	1,08 (0,39-3,04)	2,69 (0,93-7,80)	0,06
Multivariée OR* (IC 95%)		0,88 (0,24-3,24)	1,12 (0,17-7,26)	0,91

Suite Tableau VII a :

Nutriments	Q1	Q2	Q3	P
Glucides (g/j)				
Cas / Témoins	≤198,62 14 15	>198,62 et ≤267,89 13 17	>267,89 17 12	
Univariée (IC 95%)	1	0,82 (0,29-2,28)	1,52 (0,54-4,28)	0,43
Multivariée OR* (IC 95%)		0,52 (0,10-2,59)	0,37 (0,05-2,57)	0,31
Sucres (g/j)				
Cas / Témoins	≤81,21 13 16	>81,21 et ≤ 126,06 16 14	>126,06 15 14	
Univariée (IC 95%)	1	1,40 (0,50-3,92)	1,32 (0,47-3,70)	0,60
Multivariée OR* (IC 95%)		1,20 (0,37-3,94)	0,70 (0,18-2,67)	0,60
Fibres (g/j)				
Cas / Témoins	≤18,66 14 15	>18,66 et ≤27,23 16 14	>27,23 14 15	
Univariée (IC 95%)	1	1,22 (0,44-3,40)	1,00 (0,36-2,80)	1,00
Multivariée OR* (IC 95%)		1,14 (0,36-3,58)	0,37 (0,08-1,63)	0,19

Multivariée.*Ajustée pour l'âge, l'IMC actuel, le tabac et l'énergie totale ingérée.

Tableau VII b : Les Micronutriments : Les Minéraux :

Nutriments	Q1	Q2	Q3	p
Calcium (mg/j)				
Cas / Témoins	≤746,36 13 16	>746,36 et ≤1029,58 13 17	>1029,58 18 11	
Univariée (IC 95%)	1	0,94 (0,34-2,63)	2,01(0,70-5,74)	0,20
Multivariée OR* (IC 95%)		0,91 (0,30-2,75)	1,45 (0,39-5,43)	0,58
Fer (mg/j)				
Cas / Témoins	≤9,60 14 15	>9,60 et ≤12,94 16 14	>12,94 14 15	
Univariée (IC 95%)	1	1,22 (0,44-3,40)	1,00 (0,36-2,80)	1,00
Multivariée OR* (IC 95%)		0,92 (0,25-3,40)	0,25 (0,04-1,37)	0,11
Magnésium (mg/j)				
Cas / Témoins	≤284,66 13 16	>284,66 et ≤390,23 15 15	>390,23 16 13	
Univariée (IC 95%)	1	1,23 (0,44-3,43)	1,51 (0,54-4,26)	0,43
Multivariée OR* (IC 95%)		1,13 (0,35-3,62)	0,73 (0,17-3,15)	0,68
Phosphore (mg/j)				
Cas / Témoins	≤1030 14 15	>1030 et ≤1407,17 12 18	>1407,17 18 11	
Univariée (IC 95%)	1	0,71 (0,25-2,00)	1,75 (0,62-5,00)	0,30
Multivariée OR* (IC 95%)		0,70 (0,21-2,36)	1,04 (0,23-4,76)	0,96

Suite Tableau VII b :

Nutriments	Q1	Q2	Q3	P
Potassium (mg/j)	≤3154,28	≤3154,28 et ≥4366,73	>4366,73	
Cas / Témoins	14 17	15 15	15 14	
Univariée (IC 95%)	1	1,07 (0,38-2,97)	1,15 (0,41-3,22)	0,80
Multivariée OR* (IC 95%)		0,88 (0,26-3,05)	0,37 (0,07-1,90)	0,23
Sodium (mg/j)	≤1770,53	>1770,53 et ≤2285,30	>2285,30	
Cas / Témoins	12 17	13 17	19 10	
Univariée (IC 95%)	1	1,08 (0,38-3,04)	2,70 (0,93-7,80)	0,06
Multivariée OR* (IC 95%)		0,92 (0,26-3,22)	1,57 (0,36-6,84)	0,55
Zinc (mg/j)	≤7,71	>7,71 et ≤10,82	>10,82	
Cas / Témoins	12 17	14 15	18 12	
Univariée (IC 95%)	1	1,32 (0,47-3,73)	2,12 (0,75-6,00)	0,15
Multivariée OR* (IC 95%)		1,30 (0,40-4,24)	1,14 (0,24-5,34)	0,87
Cuivre (mg/j)	≤1,20	>1,20 et ≤1,86	>1,86	
Cas / Témoins	13 15	16 15	15 14	
Univariée (IC 95%)	1	1,23 (0,44-3,42)	1,24 (0,44-3,50)	0,68
Multivariée OR* (IC 95%)		0,87 (0,26-2,87)	0,40 (0,09-1,72)	0,22

Suite Tableau VII b :

Nutriments	Q1	Q2	Q3	P
Manganèse (mg/j)	≤2,93	>2,93 et ≤4,65	>4,65	
Cas / Témoins	17 12	11 19	16 13	
Univariée (IC 95%)	1	0,41 (0,14-1,16)	0,86 (0,31-2,46)	0,79
Multivariée OR* (IC 95%)		0,29 (0,08-1,03)	0,31 (0,06-1,44)	0,13
Sélénium (µg/j)	≤68,12	>68,12 et ≤87,27	>87,27	
Cas / Témoins	12 17	16 14	16 13	
Univariée (IC 95%)	1	1,62 (0,58-4,53)	1,74 (0,62-4,93)	0,29
Multivariée OR* (IC 95%)		1,30 (0,39-4,30)	1,08 (0,24-4,94)	0,92

Multivariée.* Ajustée pour l'âge, l'IMC actuel, le tabac et l'énergie totale ingérée.

Tableau VII c: Les Micronutriments: Les Vitamines et antioxydants:

Nutriments	Q1	Q2	Q3	p
Rétinol				
Cas / Témoins	≤278,08 14 15	>278,08 et ≤561,72 17 13	>561,72 13 16	
Univariée (IC 95%)	1	1,40 (0,50-3,91)	0,87 (0,31-2,44)	0,79
Multivariée OR* (IC 95%)		1 (0,32-3,04)	0,52 (0,16-1,68)	0,27
Alpha tocophérol				
Cas / Témoins	≤4,76 13 16	>4,76 et ≤6,98 16 14	>6,98 15 14	
Univariée (IC 95%)	1	1,41 (0,50-3,92)	1,32 (0,47-3,70)	0,60
Multivariée OR* (IC 95%)		1,52 (0,51-4,58)	0,51 (0,12-2,15)	0,36
Vitamine D (µg/j)				
Cas / Témoins	≤2,61 13 16	2,61 et ≤4,58 14 16	>4,58 17 12	
Univariée (IC 95%)	1	1,08 (0,39-3,00)	1,74 (0,62-4,93)	0,29
Multivariée OR* (IC 95%)		0,93 (0,31-2,75)	1,18 (0,33-4,16)	1,18
Vitamine C (mg/j)				
Cas / Témoins	≤182,60 13 16	>182,60 et ≤273,98 17 13	>273,98 14 15	
Univariée (IC 95%)	1	1,61 (0,58-4,50)	1,15 (0,41-3,23)	0,79
Multivariée OR* (IC 95%)		1,35 (0,44-4,11)	0,97 (0,27-3,38)	0,96

Suite Tableau VII c :

Nutriments	Q1	Q2	Q3	p
Thiamine				
Cas / Témoins	≤1,18 13 16	>1,18 et ≤1,55 14 16	>1,55 17 12	
Univariée (IC 95%)	1	1,07 (0,39-3,00)	1,74 (0,62-4,93)	0,29
Multivariée OR* (IC 95%)		0,90 (0,26-3,07)	1,01 (0,20-5,14)	0,98
Riboflavine				
Cas / Témoins	≤1,83 14 14	>1,83 et ≤2,42 15 15	>2,42 15 15	
Univariée (IC 95%)	1	1,00 (0,36-2,80)	1,00 (0,36-2,80)	1,00
Multivariée OR* (IC 95%)		1,00 (0,36-2,80)	1,00 (0,36-2,80)	1,00
Niacine (mg/j)				
Cas / Témoins	≤24,53 11 18	>24,53 et ≤33,55 17 13	>33,55 16 13	
Univariée (IC 95%)	1	2,14 (0,75-6,06)	2,01 (0,71-5,74)	0,19
Multivariée OR* (IC 95%)		2,51 (0,53-11,74)	1,37 (0,20-9,57)	0,75
Acide-pantothénique (mg/j)				
Cas / Témoins	≤5,14 14 15	>5,14 et ≤6,82 16 14	>6,82 14 15	
Univariée (IC 95%)	1	1,22 (0,44-3,40)	1,00 (0,36-2,80)	1,00
Multivariée OR* (IC 95%)		0,87 (0,26-2,90)	0,40 (0,10-1,65)	0,21

Suite Tableau VII c :

Nutriments	Q1	Q2	Q3	P
Vitamine B6 (mg/j)	≤1,47	>1,47 et ≤2,04	>2,04	
Cas / Témoins	13 15	14 17	17 12	
Univariée (IC 95%)	1	0,61 (0,21-1,74)	0,58 (0,21-1,62)	0,30
Multivariée OR* (IC 95%)		0,99 (0,31-3,11)	0,85 (0,19-3,87)	0,84
Vitamine B12 (µg/j)	≤2,95	>2,95 et ≤4,73	>4,73	
Cas / Témoins	13 16	15 15	16 13	
Univariée (IC 95%)	1	1,23 (0,44-3,43)	1,51 (0,54-4,26)	0,43
Multivariée OR* (IC 95%)		1,08 (0,36-3,28)	0,96 (0,29-3,23)	0,95
Vitamine K (µg/j)	≤143,57	>143,57 et ≤221,79	>221,79	
Cas / Témoins	20 9	12 18	12 17	
Univariée (IC 95%)	1	0,3 (0,10-0,88)	0,32 (0,11-0,93)	0,03
Multivariée OR* (IC 95%)		0,27 (0,08-0,89)	0,17 (0,05-0,61)	0,007
Vitamine A (µg/j)	≤767,57	>767,57 et ≤1164,29	>1164,29	
Cas / Témoins	16 13	14 16	14 15	
Univariée (IC 95%)	1	0,71 (0,25-1,98)	0,76 (0,27-2,13)	0,60
Multivariée OR* (IC 95%)		0,64 (0,21-1,98)	0,33 (0,09-1,24)	0,10

Suite Tableau VII c :

Nutriments	Q1	Q2	Q3	P
EFA				
Cas / Témoins	≤393,41 13 16	393,41 et ≤534,25 18 12	>534,25 13 16	
Univariée (IC 95%)	1	1,85 (0,66-5,19)	1,00 (0,35-2,81)	1
Multivariée OR* (IC 95%)		1,19 (0,34-4,16)	0,24 (0,04-1,35)	0,10
Alpha-carotène				
Cas / Témoins	≤620,83 11 18	>620,83 et ≤1133,56 18 12	>1133,56 15 14	
Univariée (IC 95%)	1	2,45 (0,86-7,00)	1,75 (0,62-4,98)	0,29
Multivariée OR* (IC 95%)		3,40 (1,03-11,21)	1,27 (0,35-4,65)	0,71
Béta carotène				
Cas / Témoins	≤3993,08 15 14	>3993,08 et ≤6774,69 13 17	>6774,69 16 13	
Univariée (IC 95%)	1	0,71 (0,26-2,00)	1,15 (0,41-3,23)	0,79
Multivariée OR* (IC 95%)		0,72 (0,23-2,18)	0,63 (0,18-2,21)	0,47
Lycopène				
Cas / Témoins	≤7171,83 12 17	>7171,83 et ≤13014,53 16 14	>13014,53 16 13	
Univariée (IC 95%)	1	1,62 (0,58-4,53)	1,74 (0,62-4,93)	0,29
Multivariée OR* (IC 95%)		1,63 (0,54-4,90)	1,22 (0,36-4,07)	0,75

Multivariée: *Ajustée pour l'âge, l'IMC actuel, le tabac et l'énergie totale ingérée.

Tableau VII d: Le Cholestérol et les acides gras saturé et insaturé:

Nutriments	Q1	Q2	Q3	P
Cholestérol (mg/j)				
Cas / Témoins	≤170,50 12 17	>170,50 et ≤225,61 14 16	>225,61 18 11	
Univariée (IC 95%)	1	1,24 (0,44-3,47)	2,32 (0,81-6,64)	0,12
Multivariée OR* (IC 95%)		0,91 (0,29-2,92)	1,20 (0,33-4,38)	0,78
Acide gras trans (g/j)				
Cas / Témoins	≤0,36 14 15	>0,36 et ≤0,84 14 16	>0,84 16 13	
Univariée (IC 95%)	1	0,94 (0,34-2,60)	1,32 (0,47-3,70)	0,60
Multivariée OR* (IC 95%)		1,01 (0,34-3,04)	1,06 (0,35-3,20)	0,92
Acide gras saturé (g/j)				
Cas / Témoins	≤17,08 13 16	>17,08 et ≤23,23 12 17	>23,23 19 11	
Univariée (IC 95%)	1	0,87 (0,31-2,46)	2,13 (0,75-6,03)	0,15
Multivariée OR* (IC 95%)		0,65 (0,19-2,25)	1,04 (0,24-4,54)	0,96
Acide gras monosaturés (g/j)				
Cas / Témoins	≤17,14 9 20	>17,14 et ≤23,20 15 15	>23,20 20 9	
Univariée (IC 95%)	1	2,22 (0,77-6,43)	4,94 (1,62-15,02)	0,005
Multivariée OR* (IC 95%)		3,17 (0,81-12,44)	6,00 (0,97-37,02)	0,05

Suite Tableau VII d :

Nutriments	Q1	Q2	Q3	p
Acide gras polyinsaturé (g/j)	≤8,49	>8,49 et ≤12,62	>12,62	
Cas / Témoins	12 17	15 15	17 12	
Univariée (IC 95%)	1	1,42 (0,50-3,96)	2,00 (0,71-5,70)	0,20
Multivariée OR* (IC 95%)		1,45 (0,39-5,38)	1,14 (0,25-5,14)	0,86

Multivariée: * Ajustée pour l'âge, l'IMC actuel, le tabac et l'énergie totale ingérée.

Tableau VII e : les groupes alimentaires :

Nutriments	Q1	Q2	Q3	p
Fruits et légumes (g/j)	≤827,00	>827,00 et ≤1200,00	>1200,00	
Cas / Témoins	15 14	15 15	14 15	
Univariée (IC 95%)	1	0,93 (0,34-2,60)	0,87 (0,31-2,44)	0,79
Multivariée OR* (IC 95%)		0,75 (0,23-2,42)	0,42 (0,11-1,70)	0,22
Fruits (g/j)	≤356,18	>356,18 et ≤563,31	>563,31	
Cas / Témoins	16 13	17 13	11 18	
Univariée (IC 95%)	1	1,06 (0,38-2,97)	0,50 (0,17-1,41)	0,19
Multivariée OR* (IC 95%)		0,83 (0,27-2,56)	0,27 (0,07-1,01)	0,05
Légumes (g/j)	≤338,22	>338,22 et ≤501,11	>501,11	
Cas / Témoins	14 15	15 15	15 14	
Univariée (IC 95%)	1	1,07 (0,39-2,97)	1,15 (0,41-3,22)	0,79
Multivariée OR* (IC 95%)		1,33 (0,44-4,03)	0,58 (0,16-2,16)	0,42
Produits laitiers (g/j)	≤227,27	>227,27 et ≤426,20	>426,20	
Cas / Témoins	14 15	12 18	18 11	
Univariée (IC 95%)	1	0,71 (0,25-2,00)	1,75 (0,62-4,99)	0,29
Multivariée OR* (IC 95%)		0,79 (0,27-2,34)	1,47 (0,46-4,71)	0,51

Suite Tableau VII e :

Nutriments	Q1	Q2	Q3	p
Viandes, volailles, poissons (g/j)	≤56,27	>56,27 et ≤83,79	>83,79	
Cas / Témoins	14 15	17 13	13 16	
Univariée (IC 95%)	1	1,40 (0,50-3,91)	0,87 (0,31-2,44)	0,79
Multivariée OR* (IC 95%)		1,33 (0,44-4,02)	0,50 (0,15-1,69)	0,26

Multivariée: * Ajustée pour l'âge, l'IMC actuel, le tabac et l'énergie totale ingérée.

CHAPITRE4 DISCUSSION

La relation entre le cancer du sein, le style de vie et l'alimentation a fait l'objet de plusieurs études, mais peu d'entre elles ont porté sur les patientes porteuses d'une mutation sur l'un des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*.

Notre étude a pour but d'étudier la relation entre le développement du cancer du sein et le mode de vie et les habitudes alimentaires chez les Canadiennes Françaises porteuses de l'une des 6 mutations fondatrices les plus fréquemment observées dans cette population sur l'un des gènes *BRCA1* et *BRCA2*.

4.1 Discussion méthodologique :

La taille de notre échantillon est un facteur limitant de cette analyse, pouvant entraîner un manque de puissance et nous amener à ignorer l'effet de certaines variables sur le risque de cancer du sein. Cette étude devra être poursuivie sur une population de plus grande taille pour en augmenter la représentativité, sa particularité étant de concerner la population Canadienne Française. La cohorte de l'étude CARTaGENE, qui vise à recruter un échantillon aléatoire de 20 223 adultes âgés de 40 à 69 ans provenant des 4 régions métropolitaines de recensement du Québec permettant ainsi d'étudier les facteurs génétiques de santé et de maladie (http://www.cartagene.qc.ca/index.php?option=com_content&task=view&id=14&Itemid=22), pourrait à terme fournir des éléments intéressants pour élargir notre étude, d'autant qu'il s'agit à la fois d'une banque de données

et de matériel biologique. Nous devons considérer la présente étude comme une étude de faisabilité.

Les données sur l'alimentation ont été obtenues par l'utilisation d'un questionnaire de fréquence alimentaire et en se basant sur l'alimentation des deux années précédant le diagnostic du cancer du sein chez les cas et des deux années précédant l'identification d'une mutation pour les témoins. Ceci a pu introduire un biais de rappel, les participantes pouvant ne pas se souvenir avec exactitude de leurs habitudes alimentaires (Shatenstein, Nadon, Godin, & Ferland, 2005). Elles peuvent en effet avoir sous estimé la quantité des aliments consommés. Mais ce biais devrait être observé aussi bien chez les cas que chez les témoins. Leurs réponses pourraient être également influencées par leur choix alimentaire actuel, modifié par l'annonce qu'elles sont porteuses d'une mutation pour les témoins et qu'elles ont un cancer pour les cas. Là aussi, ce biais observé concerne aussi bien les témoins que les cas.

Les questionnaires de base et de fréquence alimentaire n'ont pas été administrés par la même personne pour les cas et les témoins, ceci pourrait introduire un biais de l'intervieweur, mais l'effet de ce biais est faible vu la nature des questions qui ne laissent pas lieu à l'interprétation personnels par l'interviewer des réponses des participantes.

4.2 Discussion des résultats :

La discussion des résultats portera sur les variables statistiquement significatives en analyse multivariée après ajustement pour l'âge, l'IMC actuel, le tabac (nombre de paquets/année) et l'énergie totale ingérée.

4.2.1. Variables socio-économiques :

Nous avons mis en évidence une association positive entre un niveau d'éducation plus élevé et le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses de mutations de *BRCA 1* ou *BRCA2* en comparant le tertile le plus élevé au tertile le plus bas. L'intervalle de confiance (IC) obtenu pour l'OR calculé est large, bien que le p soit très significatif. Ceci est probablement dû à la petite taille de notre population, [OR=7,82; IC 95 % : (1,99-30,69); p=0,003].

Ces résultats sont comparables à ceux rapportés dans la littérature pour la population générale (Clegg, et al., 2009). En revanche, cette variable a été peu étudiée chez les porteuses d'une mutation sur l'un des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*.

Ce résultat s'explique par le fait qu'un niveau élevé d'éducation est souvent associé à un report des grossesses et à un nombre réduit d'enfant de même qu'à l'utilisation prolongée de contraceptifs oraux. L'effet de cette variable est donc probablement le reflet d'autres facteurs de risque de cancer du sein habituellement identifiés, c'est-à-dire la parité et l'âge à la première grossesse (Hussain, Altieri, Sundquist, & Hemminki, 2008). Ceci pose le problème de l'indépendance de la variable niveau d'éducation par-rapport aux variables parité et âge à la première grossesse.

Une étude prospective menée en Islande entre 1982 et 2004 sur 60 194 hommes et 58 505 femmes âgées de 20 à 64 ans, portant sur le risque de développer un cancer en rapport avec le niveau d'étude, a conclu à une association positive entre le risque de cancer du sein sporadique et le niveau d'éducation [SIR=1,19;IC 95% : (1,07-1,33);p<0.001] (Vidarsdottir, et al., 2008).

Une autre étude menée dans une population de 1,571, 511 femmes, suédoise entre 1990 et 2004 par Hussain et al, s'est intéressée à la relation entre le niveau d'éducation et le risque du cancer du sein invasif ou in situ ainsi qu'à la survie de ces femmes. Cette étude a conclu que les femmes ayant un niveau d'étude universitaire (deuxième cycle et au delà) ont un risque augmenté de 44% de développer un cancer du sein in situ [HR=1,44 ; IC 95% : (1,28-1,63)] et de 28% de développer un cancer du sein invasif [HR=1.28; IC 95% : (1.20-1,36)] par comparaison à celles ayant effectué moins de 9 ans d'étude.

4.2.2 Variables associées au style de vie :

Nous avons montré qu'une activité physique modérée serait associée à une réduction de 72% du risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation sur *BRCA1* ou *BRCA2* ($p=0,04$). De même, la pratique d'une activité physique en général réduirait le risque du développement du cancer du sein de 79% ($p=0,02$) ce qui est en accord avec les données de la littérature.

Plusieurs études (Friedenreich & Cust, 2008; Nkondjock, Robidoux, Paredes, Narod, & Ghadirian, 2006a) (Bissonauth, et al., 2009) (Eliassen, Hankinson, Rosner, Holmes, & Willett, 2010) ont montré qu'une réduction du risque du cancer du sein est associée avec la pratique d'activité physique. Ceci s'explique par plusieurs mécanismes dont la diminution du taux d'hormones sexuelles circulantes, l'augmentation de la sensibilité à l'insuline et la diminution de la graisse corporelle, source d'œstrogène en post-ménopause (Kruk, 2009).

La revue de la littérature effectuée jusqu'à septembre 2007, par Friedenreich & Cust en 2008 et concernant 62 études dont 34 études cas témoins et 28 études de cohorte, portant

sur l'impact de l'activité physique sur le cancer du sein, a retrouvé une diminution moyenne du risque de cancer du sein de 25 à 30% observée dans 47 (76%) des études. Il existait un effet dose de la réponse à l'activité physique dans 28 des 33 études (Friedenreich & Cust, 2008).

Dans une autre étude cas-témoin de notre groupe (Bissonauth, et al., 2009), menée sur un échantillon de 280 Canadiennes Françaises atteintes de cancer du sein et non porteuses d'une des 6 mutations fondatrices de *BRCA1* ou *BRCA2* identifiées dans la population que nous avons étudiée ici, nous avons conclu que la pratique de plus de 24,8 MET/h/semaine comparativement à la pratique de moins de 10,7 MET/h/semaine d'activité physique modérée permettait une réduction de 52% du risque de cancer du sein ($p=0,01$) et que la pratique d'une activité physique de 16,2 à 33,2 MET/h/semaine permettait d'observer une réduction du risque de 43% ($p=0,05$), comparativement à moins de 16,2 MET/h/semaine d'activité physique totale.

Dans une étude cas-témoin, incluant 89 femmes Canadiennes Françaises atteintes de cancer du sein et 48 femmes non-atteintes, toutes porteuses de mutation sur *BRCA 1* ou *2*, l'analyse de l'effet de la diète et du style de vie sur le risque de cancer du sein n'a trouvé aucune relation entre la pratique d'activité physique et le risque de développement du cancer du sein que l'activité soit modérée [OR=1,40 ; IC95% : (0,58–3,40); $p=0,4$], vigoureuse [OR= 0,73; IC95% :(0,27–1,94); $p=0,56$] ou que l'on considère l'ensemble de l'activité [OR= 1,05; IC= (0,42–2,60); $p=0,91$] (Nkondjock, Robidoux, et al., 2006a, 2006b). Cependant, le petit nombre de cas inclus dans cette étude peut être responsable de l'absence d'effet observé.

4.2.3 Variables associées à l'alimentation :

Nous avons constaté une relation négative entre consommation de vitamine K et le risque de cancer du sein, en comparant le tertile le plus élevé au tertile le plus bas. L'IC obtenu est large ce qui est probablement dû à la petite taille de notre échantillon [OR= 0,17; IC95% : (0,05-0,61); p=0,007], mais le p calculé est très significatif.

La vitamine K, connue pour ses propriétés anti-thrombotiques a été à l'origine de nombreuses recherches ayant montré son potentiel anticancéreux. Découverte en 1943, comme la vitamine de la coagulation, son potentiel d'inhibition de la croissance cellulaire des cellules malignes *in vitro* et *in vivo* a pu être mise en évidence par la suite (Lamson & Plaza, 2003). Plusieurs théories expliquent son mécanisme d'action. Son effet prédominant est celui sur le stress oxydatif via une oxydo-réduction « redox-cycling » de la quinone en produisant des radicaux hydroxyle, super-oxyde et du peroxyde d'hydrogène (Lamson & Plaza, 2003). Ceci provoque des dommages macromoléculaires au niveau de la cellule cancéreuse, une perturbation de l'homéostasie du calcium, une augmentation de la peroxydation des lipides, une fragmentation de l'ADN puis la mort cellulaire. Cet effet est deux fois plus élevé sur les cellules cancéreuses que sur les cellules normales de la glande mammaire (Akiyoshi, Matzno, Sakai, Okamura, & Matsuyama, 2009).

L'effet anti-oncogénique de la vitamine K a été démontré sur plusieurs types de cancer dont le cancer du foie, le cancer de l'oropharynx, le cancer de la vessie, le cancer des poumons, le lymphome malin non-Hodgkinien et le cancer du sein (Akiyoshi, et al., 2009; Lamson & Plaza, 2003; Pengo, Denas, Jose, & Pengo, 2010). Les études qui se sont intéressées au potentiel anticancéreux de la vitamine K ont toutes analysé l'effet sur les cellules cancéreuses notamment mammaires de certaines formes de vitamine K telle que la Phylloquinone (K₁), la Ménaquinone (K₂) et la Vitamine K₃. Mais dans tous les cas il s'agissait de l'effet de la vitamine K d'origine médicamenteuse contenue dans les

anticoagulants. Aucune étude n'a examiné l'effet de la vitamine K d'origine alimentaire sur le risque du développement du cancer du sein, notre étude serait donc la première à s'y être intéressée. Une étude sur une plus large population serait très intéressante.

Nous avons également montré qu'une consommation de plus de 23,20 g/j d'acide gras monoinsaturé est responsable d'une augmentation par 6 fois du risque de cancer du sein chez les porteuses de mutation de *BRCA1 / 2* ($p=0,05$).

La relation entre la consommation d'acides gras d'origine alimentaire et le cancer du sein est souvent lié à l'effet de ceux-ci sur le poids. En effet, une alimentation riche en acide gras est à l'origine d'une prise de poids reliée à une augmentation du risque du cancer du sein surtout en post-ménopause. Cette notion a été initialement basée sur les études chez l'animal, chez qui une diète riche en acide gras stimule la carcinogénèse mammaire. Les études épidémiologiques s'intéressant aux femmes originaire de pays à faible incidence de cancer du sein ayant immigrées dans un pays à forte incidence de cancer du sein et, montrent que le passage d'une alimentation faible en acide gras à une alimentation de type occidentale riche en acide gras, va être responsable d'une augmentation du risque de cancer du sein qui devient similaire à celui du pays hôte (Thiebaut, et al., 2007).

Les études concernant la relation entre acides gras monoinsaturés (MUFA) et le risque de cancer du sein donnent des résultats contradictoire en fonction de l'origine alimentaire des MUFA (Bissonauth, et al., 2008).

Binukumar et al dans une revue des publications concernant la relation entre graisses alimentaires et le risque du cancer du sein entre 1990 et 2003 a rapporté que 3 études cas témoins portant sur les acides gras monoinsaturés totaux sur 12, ont conclu à une association positive avec effet dose entre la consommation d'acides gras monoinsaturés et le risque de cancer du sein. L'odds ratio (OR) varie de 1,04 à 1,89 pour le niveau le plus élevé de consommation des acides gras monoinsaturés. Dans 3 études, l'augmentation du risque était non significative et dans les 6 autres aucune association n'était rapportée. Trois

de ces études ont rapporté une association positive statistiquement significative entre l'augmentation de la consommation d'acide gras monoinsaturé et le risque de cancer du sein avec un risque relatif variant de 1,72 à 2,01 pour le niveau de consommation le plus élevée. Trois études ont observé une association inverse entre le niveau de consommation le plus élevé et le risque du cancer du sein avec un risque relatif variant de 0,61 à 0,94. Enfin, dans 5 études une augmentation non significative du risque a été observée tandis qu'aucune association n'a été trouvée dans une dernière étude (Binukumar & Mathew, 2005).

Nkondjock et al, en 2003 dans une étude cas-témoin menée sur 414 cas et 429 témoins d'origine Canadienne Française n'a conclu à aucune relation entre la consommation d'acide gras et le développement du cancer du sein dans cette population.

Le même groupe, dans une autre étude cas-témoins incluant 89 cas avec cancer du sein et 48 témoins indemnes de cancer, toutes porteuses d'une mutation sur *BRCA*, a montré que les cas avaient une consommation d'acide gras plus importante que les témoins ($p < 0,05$). L'ajustement pour les variables d'intérêt n'a conclu à aucune association significative entre le tertile le plus élevée vs le tertile le plus bas de consommation d'acide gras et le risque de cancer du sein chez les porteuses de mutation *BRCA* (Nkondjock, Robidoux, et al., 2006a).

D'autres études expérimentales indiquent un effet protecteur des acides gras monoinsaturés spécialement l'acide oléique (Lof, et al., 2007). En effet, l'huile d'olive riche en acide oléique est réputée diminuer le risque de cancer du sein dans les populations méditerranéennes (Katsouyanni, et al., 1994).

Les études portant sur l'effet des acides gras monoinsaturés et le cancer du sein sont limitées (MacLennan & Ma, 2010).

L'effet des acides gras sur le développement du cancer du sein peut être très différent. Cela est dû d'une part à leur grande variété mais aussi à la particularité de la

glande mammaire, dont les canaux galactophores poursuivent leur croissance qui ne cesse que vers l'âge de 35 ans environ ou pendant la grossesse en préparation de la glande mammaire à l'allaitement. Chaque étape de développement présente donc un risque particulier (MacLennan & Ma, 2010).

Ainsi, les études récentes s'intéressent d'avantage à l'effet des acides gras sur le développement du cancer du sein à différentes étapes de la vie : effet *in utero*, pendant la puberté mais aussi au cours de la grossesse et de l'allaitement. Ces dernières étapes sont réputées être sensibles à l'effet de la diète en ce qui concerne le développement du cancer du sein (De Assis & Hilakivi-Clarke, 2006; MacLennan & Ma, 2010).

Nous avons montré qu'une consommation de plus de 563,31 g/ de fruits est associée à une réduction de 73% du risque de développement du cancer du sein comparativement à une consommation inférieure à 356,18 g/j ($p=0,05$).

Les fruits contiennent des fibres, des substances à effet antioxydant telles que les vitamines et les minéraux, réputés avoir un effet protecteur contre le développement du cancer du sein. Plusieurs mécanismes sont impliqués dans ce processus. Ainsi, les fibres réduisent le taux d'œstrogènes circulants en se liant avec ceux-ci dans le système entéro-hépatique interférant ainsi avec leur réabsorption. Les antioxydants protègent contre la formation de radicaux libres intervenant dans la carcinogénèse (Ghadirian, et al., 2009).

L'association entre la consommation de fruits ou de fruits et de légumes a été l'objet de plusieurs études cas-témoins mais de peu d'études de cohorte (Bissonauth, et al., 2008).

Une étude de cas menée sur une population de 738 cancers du sein incidents chez des Canadiennes Françaises dont 38 étaient porteuses de mutation sur *BRCA 1/2* a porté sur le risque de cancers du sein en relation avec la diversité de l'alimentation. Cette étude comparant le quartile le plus élevé à celui le plus bas pour la consommation de fruits et légumes a conclu à une relation inverse entre la consommation de fruits et légumes et le

risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation sur *BRCA1/2* (OR=0,27; IC 95% : (0,10-0,80); p=0,03] (Ghadirian, et al., 2009)

Lissowska, et al., a mené une étude cas témoins en Pologne entre 2000 et 2003 par (Lissowska, et al., 2008) sur 2,386 cas et 2,503 témoins. Elle a porté sur la relation entre la consommation de fruits et légumes et le risque de cancer du sein. Cette étude, comparant le quartile le plus haut au quartile le plus bas, a montré une réduction de 24% du risque de cancer du sein en association à une consommation élevée de fruits [OR=0,76 ; IC95%(0,63-0,91); p=0,01]. Cette relation inverse était significative pour les femmes avec présence de récepteurs tumoraux aux œstrogènes sur leur tumeur [OR=0,69; IC 95%:(0,54-0,88), p = 0,01], mais ne l'était pas pour les femmes dont la tumeur n'exprimait pas de récepteurs hormonaux [OR=0,89; IC95%:(0,67-1,19), p=0,57]. Une méta-analyse, portant sur 8 études prospectives incluant au total 7377 cas de cancer du sein invasif a montré, elle, une réduction modérée mais non significative du risque de cancer du sein associé à une consommation élevée de fruits [RR= 0,93; IC 95% : (0,86-1,00); p =0,08] (Smith-Warner, et al., 2001).

Les résultats publiés sont donc discordants d'une étude à l'autre. Aucune étude à ma connaissance excepté celle que nous présentons ici et une étude de cas de notre groupe, ne s'est intéressée à l'effet de la consommation de fruits chez les porteuses de mutation. Il semblerait au vu de nos 2 études que l'effet protecteur de la consommation de fruits et légumes vis à vis du risque de cancer du sein s'exerce essentiellement chez les femmes porteuses d'une mutation de ces gènes, mais ceci demande à être confirmé sur de plus grands effectifs.

CONCLUSION

En résumé, nos résultats vont bien dans le sens de l'hypothèse que nous avons émise au début de ce travail quant au rôle des habitudes de vie et de l'alimentation dans le développement du cancer du sein chez les Canadiennes Françaises porteuses de mutation fondatrices sur *BRCA1* ou *BRCA2*. Ils démontrent qu'un niveau d'éducation élevé, un gain de poids seraient associés à un risque élevé de développer un cancer du sein. Par ailleurs, la pratique de l'allaitement et d'une activité physique modérée seraient associées à une réduction de ce risque.

Nos résultats suggèrent également que la consommation d'acides gras monoinsaturés serait associée à l'augmentation du risque de ce cancer et que la consommation de vitamine K et de fruits permettrait d'en réduire le risque.

Nos résultats confirment les données de la littérature en ce qui concerne l'effet du style de vie et l'alimentation sur le développement du cancer du sein.

À notre connaissance, notre étude est la première à se pencher sur la relation entre le style de vie et l'alimentation d'une part et le développement du cancer du sein d'autre part chez les canadiennes françaises porteuses de mutations fondatrices sur *BRCA1* et *BRCA2*.

Nos résultats ouvrent une nouvelle voie de recherche concernant le rôle de certains nutriments dans le développement du cancer du sein chez les porteuses de mutation sur l'un des gènes *BRCA*, mais aussi chez les non porteuses. Des études sur un plus grand effectif donneraient plus de puissance aux résultats et permettrait d'envisager de fournir des recommandations aux personnes porteuses de mutations sur ces gènes, en les incitant à modifier leur style de vie et à adopter une alimentation ayant un effet préventif sur le développement de cancer du sein héréditaire.

BIBLIOGRAPHIE

- Ahern, T., Lash, T., Egan, K., & Baron, J. (2009). Lifetime tobacco smoke exposure and breast cancer incidence. *Cancer Causes and Control*
- Akiyoshi, T., Matzno, S., Sakai, M., Okamura, N., & Matsuyama, K. (2009). The potential of vitamin K3 as an anticancer agent against breast cancer that acts via the mitochondria-related apoptotic pathway. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 65(1), 143-150
- Anderson, W. F., Jatoi, I., Tse, J., & Rosenberg, P. S. (2009). Male Breast Cancer: A Population-Based Comparison With Female Breast Cancer. *J Clin Oncol*, JCO.2009.2023.8162.doi:10.1200/jco.2009.23.8162
- Anderson, W. F., Jatoi, I., Tse, J., & Rosenberg, P. S. (2010). Male Breast Cancer: A Population-Based Comparison With Female Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 28(2), 232-239.doi:10.1200/jco.2009.23.8162
- Andrieu, N., Easton, D. F., Chang-Claude, J., Rookus, M. A., Brohet, R., Cardis, E., et al. (2006). 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*, 24(21), 3361-3366.doi:10.1200/jco.2005.03.3126
- Andrieu, N., Goldgar, D. E., Easton, D. F., Rookus, M., Brohet, R., Antoniou, A. C., et al. (2006). Pregnancies, Breast-Feeding, and Breast Cancer Risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J. Natl. Cancer Inst.*, 98(8), 535-544.doi:10.1093/jnci/djj132
- Antoniou, A., Durocher, F., Smith, P., Simard, J., members, I. B. p., & Easton, D. (2006). BRCA1 and BRCA2 mutation predictions using the BOADICEA and BRCAPRO models and penetrance estimation in high-risk French-Canadian families. *Breast Cancer Research*, 8(1), R3
- Antoniou, A., Pharoah, P. D. P., Narod, S., Risch, H. A., Eyfjord, J. E., Hopper, J. L., et al. (2003). Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. *The American Journal of Human Genetics*, 72(5), 1117-1130
- Antoniou, A., Shenton, A., Maher, E., Watson, E., Woodward, E., Lalloo, F., et al. (2006). Parity and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Research*, 8(6), R72
- Antoniou, A. C., Pharoah, P. P., Smith, P., & Easton, D. F. (2004a). The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer*, 91(8), 1580-1590.doi:10.1038/sj.bjc.6602175

6602175 [pii]

- Antoniou, A. C., Pharoah, P. P. D., Smith, P., & Easton, D. F. (2004b). The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer*, *91*(8), 1580-1590
- Antoniou, A. C., Rookus, M., Andrieu, N., Brohet, R., Chang-Claude, J., Peock, S., et al. (2009). Reproductive and Hormonal Factors, and Ovarian Cancer Risk for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, *18*(2), 601-610.doi:10.1158/1055-9965.epi-08-0546
- Arai, M., Utsunomiya, J., & Miki, Y. (2004). Familial breast and ovarian cancers. *International Journal of Clinical Oncology*, *9*(4), 270-282
- Berry, D. A., Iversen, E. S., Gudbjartsson, D. F., Hiller, E. H., Garber, J. E., Peshkin, B. N., et al. (2002a). BRCAPRO Validation, Sensitivity of Genetic Testing of BRCA1/BRCA2, and Prevalence of Other Breast Cancer Susceptibility Genes. *Journal of Clinical Oncology*, *20*(11), 2701-2712.doi:10.1200/jco.2002.05.121
- Berry, D. A., Iversen, E. S., Jr., Gudbjartsson, D. F., Hiller, E. H., Garber, J. E., Peshkin, B. N., et al. (2002b). BRCAPRO validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes. *J Clin Oncol*, *20*(11), 2701-2712
- Binukumar, B., & Mathew, A. (2005). Dietary fat and risk of breast cancer. *World J Surg Oncol*, *18*(3), 45
- Bissonauth, V., Shatenstein, B., Fafard, E., Maugard, C., Robidoux, A., Narod, S., et al. (2009). Risk of Breast Cancer Among French-Canadian Women, Noncarriers of More Frequent *BRCA1/2* Mutations and Consumption of Total Energy, Coffee, and Alcohol. *The Breast Journal*, *15*(s1), S63-S71
- Bissonauth, V., Shatenstein, B., & Ghadirian, P. (2008). Nutrition and breast cancer among sporadic cases and gene mutation carriers: An overview. *Cancer Detection and Prevention*, *32*(1), 52-64
- Boyd, N. F., Martin, L. J., Rommens, J. M., Paterson, A. D., Minkin, S., Yaffe, M. J., et al. (2009). Mammographic Density: A Heritable Risk Factor for Breast Cancer. *Cancer Epidemiology* (pp. 343-360).
- Brunet, J., Ghadirian, P., Rebbeck, T., Lerman, C., Garber, J., Tonin, P., et al. (1998). Effect of smoking on breast cancer in carriers of mutant BRCA1 or BRCA2 genes. *J. Natl. Cancer Inst.*, *90*(10), 761-766.doi:10.1093/jnci/90.10.761
- Canadian Cancer Society. (2010). Statistiques canadiennes sur le cancer 2010.Toronto: Société canadienne du cancer , 2010.,

- CGHFBC. (2001). Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58[*punctuation space*]209 women with breast cancer and 101[*punctuation space*]986 women without the disease. *The Lancet*, 358(9291), 1389-1399
- CGHFBC, C. G. o. H. F. i. B. C. (1996). 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. *The Lancet*, 347(9017), 1713-1727
- Cho, E., Holmes, M., Hankinson, S. E., & Willett, W. C. (2007). Nutrients Involved in One-Carbon Metabolism and Risk of Breast Cancer among Premenopausal Women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 16(12), 2787-2790.doi:10.1158/1055-9965.epi-07-0683
- Claus, E. B., Stowe, M., & Carter, D. (2003). Family History of Breast and Ovarian Cancer and the Risk of Breast Carcinoma in situ. *Breast Cancer Research and Treatment*, 78(1), 7-15
- Clavel-Chapelon, F. (2002). Cumulative number of menstrual cycles and breast cancer risk: results from the E3N cohort study of French women. *Cancer Causes and Control*, 13(9), 831-838
- Clegg, L., Reichman, M., Miller, B., Hankey, B., Singh, G., Lin, Y., et al. (2009). Impact of socioeconomic status on cancer incidence and stage at diagnosis: selected findings from the surveillance, epidemiology, and end results: National Longitudinal Mortality Study. *Cancer Causes and Control*, 20(4), 417-435.doi:10.1007/s10552-008-9256-0
- Cui, Y., Shikany, J. M., Liu, S., Shagufta, Y., & Rohan, T. E. (2008). Selected antioxidants and risk of hormone receptor-defined invasive breast cancers among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Clin Nutr*, 87(4), 1009-1018
- Cuzick, J. (2003). Epidemiology of breast cancer - selected highlights. *The Breast*, 12(6), 405-411
- Cuzick, J. (2008). Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *European Journal of Cancer*, 44(16), 2344-2349
- De Assis, S., & Hilakivi-Clarke, L. (2006). Timing of Dietary Estrogenic Exposures and Breast Cancer Risk. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1089(1), 14-35.doi:10.1196/annals.1386.039
- Delfino, R. J., Sinha, R., Smith, C., West, J., White, E., Lin, H. J., et al. (2000). Breast cancer, heterocyclic aromatic amines from meat and N-acetyltransferase 2 genotype. *Carcinogenesis*, 21(4), 607-615.doi:10.1093/carcin/21.4.607

- Dennis, J., Ghadirian, P., Little, J., Lubinski, J., Gronwald, J., Kim-Sing, C., et al. (2010). Alcohol consumption and the risk of breast cancer among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *The Breast*, 19(6), 479-483
- Doisneau-Sixou, S., Sergio, C., Carroll, J., Hui, R., Musgrove, E., & Sutherland, R. (2003). Estrogen and antiestrogen regulation of cell cycle progression in breast cancer cells. *Endocr Relat Cancer*, 10(2), 179-186. doi:10.1677/erc.0.0100179
- Dorgan, J. F., Baer, D. J., Albert, P. S., Judd, J. T., Brown, E. D., Corle, D. K., et al. (2001). Serum Hormones and the Alcohol-Breast Cancer Association in Postmenopausal Women. *J. Natl. Cancer Inst.*, 93(9), 710-715. doi:10.1093/jnci/93.9.710
- Drake, R. I., Vogel, W., & Mitchell, A. W. M. (2005). *Gray's anatomie pour les étudiants*.
- Eisen, A., Lubinski, J., Klijn, J., Moller, P., Lynch, H. T., Offit, K., et al. (2005). Breast Cancer Risk Following Bilateral Oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: An International Case-Control Study. *J Clin Oncol*, 23(30), 7491-7496. doi:10.1200/jco.2004.00.7138
- Eliassen, A. H., Hankinson, S. E., Rosner, B., Holmes, M. D., & Willett, W. C. (2010). Physical Activity and Risk of Breast Cancer Among Postmenopausal Women. *Arch Intern Med*, 170(19), 1758-1764. doi:10.1001/archinternmed.2010.363
- Engeset, D., Alsaker, E., Lund, E., Welch, A., Khaw, K.-T., Clavel-Chapelon, F., et al. (2006). Fish consumption and breast cancer risk. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *International Journal of Cancer*, 119(1), 175-182
- ERRATUM. (2003). *American journal of human genetics*, 73(3), 709
- Evans, G. R., & Lalloo, F. (2010). Development of a scoring system to screen for *BRCA1/2* mutations. *Methods Mol Biol*, 653, 237-247. doi:10.1007/978-1-60761-759-4_14
- Fan, S., Meng, Q., Saha, T., Sarkar, F. H., & Rosen, E. M. (2009). Low Concentrations of Diindolylmethane, a Metabolite of Indole-3-Carbinol, Protect against Oxidative Stress in a BRCA1-Dependent Manner. *Cancer Research*, 69(15), 6083-6091. doi:10.1158/0008-5472.can-08-3309
- Feigelson, H. S., Jonas, C. R., Teras, L. R., Thun, M. J., & Calle, E. E. (2004). Weight Gain, Body Mass Index, Hormone Replacement Therapy, and Postmenopausal Breast Cancer in a Large Prospective Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 13(2), 220-224. doi:10.1158/1055-9965.epi-03-0301
- Ford, D., Easton, D. F., Stratton, M., Narod, S., Goldgar, D., Devilee, P., et al. (1998). Genetic Heterogeneity and Penetrance Analysis of the BRCA1 and BRCA2 Genes in Breast Cancer Families. *The American Journal of Human Genetics*, 62(3), 676-689

- Freund, C., Mirabel, L., Annane, K., & Mathelin, C. (2005). Allaitement maternel et cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 33(10), 739-744
- Friedenreich, C. M., & Cust, A. E. (2008). Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *British Journal of Sports Medicine*, 42(8), 636-647. doi:10.1136/bjism.2006.029132
- Ganmaa, D., Willett, W. C., Li, T. Y., Feskanich, D., Dam, R. M. v., Lopez-Garcia, E., et al. (2008). Coffee, tea, caffeine and risk of breast cancer: A 22-year follow-up. *International Journal of Cancer*, 122(9), 2071-2076
- Geoffroy-Perez, B., Janin, N., Ossian, K., Laugé, A., Croquette, M.-F., Griscelli, C., et al. (2001). Cancer risk in heterozygotes for ataxia-telangiectasia. *International Journal of Cancer*, 93(2), 288-293. doi:10.1002/ijc.1329
- Ghadirian, P., Narod, S., Fafard, E., Costa, M., Robidoux, A., & Nkondjock, A. (2009). Breast cancer risk in relation to the joint effect of BRCA mutations and diet diversity. *Breast Cancer Research and Treatment*, 117(2), 417-422
- Ghadirian, P., & Shatenstein, B. (1996). Nutrient patterns, nutritional adequacy, and comparisons with nutrition recommendations among French-Canadian adults in Montreal. *J Am Coll Nutr*, 15(3), 255-263
- Ginsburg, O., Ghadirian, P., Lubinski, J., Cybulski, C., Lynch, H., Neuhausen, S., et al. (2009). Smoking and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. *Breast Cancer Research and Treatment*, 114(1), 127-135. doi:10.1007/s10549-008-9977-5
- Gustafson, S., Zbuk, K. M., Scacheri, C., & Eng, C. (2007). Cowden Syndrome. *Seminars in Oncology*, 34(5), 428-434
- Hall, J., Lee, M., Newman, B., Morrow, J., Anderson, L., Huey, B., et al. (1990). Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science*, 250(4988), 1684-1689. doi:10.1126/science.2270482
- Henderson, B. E., Ross, R. K., Judd, H. L., Krailo, M. D., & Pike, M. C. (1985). Do regular ovulatory cycles increase breast cancer risk? *Cancer*, 56(5), 1206-1208
- Huang, Z., Hankinson, S. E., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., Hunter, D. J., Manson, J. E., et al. (1997). Dual Effects of Weight and Weight Gain on Breast Cancer Risk. *JAMA*, 278(17), 1407-1411. doi:10.1001/jama.1997.03550170037029
- Hussain, S. K., Altieri, A., Sundquist, J., & Hemminki, K. (2008). Influence of education level on breast cancer risk and survival in Sweden between 1990 and 2004. *International Journal of Cancer*, 122(1), 165-169
- Johnson, K. C. (2005). Accumulating evidence on passive and active smoking and breast cancer risk. *International Journal of Cancer*, 117(4), 619-628

- Kaaks, R., Berrino, F., Key, T., Rinaldi, S., Dossus, L., Biessy, C., et al. (2005). Serum Sex Steroids in Premenopausal Women and Breast Cancer Risk Within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J. Natl. Cancer Inst.*, 97(10), 755-765. doi:10.1093/jnci/dji132
- Kaaks, R., & Lukanova, A. (2001). Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. *Proc Nutr Soc*, 60(1), 91-106. doi:S002966510100012X [pii]
- Katsouyanni, K., Trichopoulou, A., Stuver, S., Garas, Y., Kritselis, A., Kyriakou, G., et al. (1994). The association of fat and other macronutrients with breast cancer: a case-control study from Greece. *Br J Cancer*, 70(3), 537-541
- Kelsey, J. L., Gammon, M. D., & John, E. M. (1993). Reproductive Factors and Breast Cancer. *Epidemiol Rev*, 15(1), 36-47
- Kent, A. (2010). BRCA Mutation Carriers. *Rev Obstet Gynecol*, 3(4), 192
- Key, J., Hodgson, S., Omar, R., Jensen, T., Thompson, S., Boobis, A., et al. (2006). Meta-analysis of Studies of Alcohol and Breast Cancer with Consideration of the Methodological Issues. *Cancer Causes and Control*, 17(6), 759-770
- Key, T. J., Verkasalo, P. K., & Banks, E. (2001). Epidemiology of breast cancer. *The Lancet Oncology*, 2(3), 133-140
- Kim, J., Lim, S.-Y., Shin, A., Sung, M.-K., Ro, J., Kang, H.-S., et al. (2009). Fatty fish and fish omega-3 fatty acid intakes decrease the breast cancer risk: a case-control study. *BMC Cancer*, 9(1), 216
- Kotsopoulos, J., Ghadirian, P., El-Sohemy, A., Lynch, H. T., Snyder, C., Daly, M., et al. (2007). The CYP1A2 Genotype Modifies the Association Between Coffee Consumption and Breast Cancer Risk Among BRCA1 Mutation Carriers. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 16(5), 912-916. doi:10.1158/1055-9965.epi-06-1074
- Kotsopoulos, J., Lubinski, J., Lynch, H. T., Neuhausen, S. L., Ghadirian, P., Isaacs, C., et al. (2005). Age at menarche and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Causes and Control*, 16(6), 667-674
- Kotsopoulos, J., Olopade, O., Ghadirian, P., Lubinski, J., Lynch, H., Isaacs, C., et al. (2005). Changes in body weight and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Research*, 7(5), R833 - R843
- Kritchevsky, D. (1997). Caloric restriction and experimental mammary carcinogenesis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 46(2), 161-167
- Kruk, J. (2009). Lifetime Occupationnal Physical Activity and the Risk of Breast Cancer: a Case - control Study. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 10, 443-448

- Lamson, D. W., & Plaza, S. M. (2003). The anticancer effects of vitamin K. *Altern Med Rev*, 8(3), 303-318
- Lee, E., Ma, H., McKean-Cowdin, R., Van Den Berg, D., Bernstein, L., Henderson, B. E., et al. (2008). Effect of Reproductive Factors and Oral Contraceptives on Breast Cancer Risk in BRCA1/2 Mutation Carriers and Noncarriers: Results from a Population-Based Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 17(11), 3170-3178. doi:10.1158/1055-9965.epi-08-0396
- Lew, J. Q., Freedman, N. D., Leitzmann, M. F., Brinton, L. A., Hoover, R. N., Hollenbeck, A. R., et al. (2009). Alcohol and Risk of Breast Cancer by Histologic Type and Hormone Receptor Status in Postmenopausal Women: The NIH-AARP Diet and Health Study. *Am. J. Epidemiol.*, 170(3), 308-317. doi:10.1093/aje/kwp120
- Lissowska, J., Gaudet, M., Brinton, L., Peplonska, B., Sherman, M., Szeszenia-Dabrowska, N., et al. (2008). Intake of fruits, and vegetables in relation to breast cancer risk by hormone receptor status. *Breast Cancer Research and Treatment*, 107(1), 113-117
- Lof, M., Sandin, S., Laggiou, P., Hilakivi-Clarke, L., Trichopoulos, D., Adami, H. O., et al. (2007). Dietary fat and breast cancer risk in the Swedish women's lifestyle and health cohort. *Br J Cancer*, 97(11), 1570-1576
- Lof, M., & Weiderpass, E. (2009). Impact of diet on breast cancer risk. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 21(1), 80-85
- Lubin, F., & Ron, E. (1990). Consumption of methylxanthine-containing beverages and the risk of breast cancer. *Cancer Letters*, 53(2-3), 81-90
- MacLennan, M., & Ma, D. (2010). Role of dietary fatty acids in mammary gland development and breast cancer. *Breast Cancer Research*, 12(5), 211
- Malin, A., Matthews, C. E., Shu, X.-O., Cai, H., Dai, Q., Jin, F., et al. (2005). Energy Balance and Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 14(6), 1496-1501. doi:10.1158/1055-9965.epi-04-0880
- Maruti, S. S., Ulrich, C. M., & White, E. (2009). Folate and one-carbon metabolism nutrients from supplements and diet in relation to breast cancer risk. *Am J Clin Nutr*, 89(2), 624-633. doi:10.3945/ajcn.2008.26568
- McCormack, V. A., & dos Santos Silva, I. (2006). Breast Density and Parenchymal Patterns as Markers of Breast Cancer Risk: A Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15, 1159-1169. doi:DOI:10.1158/1055-9965.EPI-06-0034
- Michels, K. B., Mohllajee, A. P., Roset-Bahmanyar, E., Beehler, G. P., & Moysich, K. B. (2007). Diet and breast cancer. *Cancer*, 109(S12), 2712-2749

- Miki, Y., Swensen, J., Shattuck-Eidens, D., Futreal, P., Harshman, K., Tavtigian, S., et al. (1994). A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*, *266*(5182), 66-71. doi:10.1126/science.7545954
- Million Women Study Collaborators. (2003). Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet*, *362*(9382), 419-427
- Missmer, S. A., Smith-Warner, S. A., Spiegelman, D., Yaun, S.-S., Adami, H.-O., Beeson, W. L., et al. (2002). Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int. J. Epidemiol.*, *31*(1), 78-85. doi:10.1093/ije/31.1.78
- Moiseeva, E., & Heukers, R. (2008). Indole-3-carbinol-induced modulation of NF- κ B signalling is breast cancer cell-specific and does not correlate with cell death. *Breast Cancer Research and Treatment*, *109*(3), 451-462
- Moorman, P. G., & Terry, P. D. (2004). Consumption of dairy products and the risk of breast cancer: a review of the literature. *Am J Clin Nutr*, *80*(1), 5-14
- Narvaez, C. J., Zinser, G., & Welsh, J. (2001). Functions of 1[alpha],25-dihydroxyvitamin D3 in mammary gland: from normal development to breast cancer. *Steroids*, *66*(3-5), 301-308
- Neilson, H. K., Friedenreich, C. M., Brockton, N. T., & Millikan, R. C. (2009). Physical Activity and Postmenopausal Breast Cancer: Proposed Biologic Mechanisms and Areas for Future Research. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, *18*(1), 11-27. doi:10.1158/1055-9965.epi-08-0756
- Newcomb, P. A., Longnecker, M. P., Storer, B. E., Mittendorf, R., Baron, J., Clapp, R. W., et al. (1996). Recent Oral Contraceptive Use and Risk of Breast Cancer (United States). *Cancer Causes & Control*, *7*(5), 525-532
- Nkondjock, A., Ghadirian, P., Kotsopoulos, J., Lubinski, J., Lynch, H., Kim-Sing, C., et al. (2006). Coffee consumption and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *International Journal of Cancer*, *118*(1), 103-107
- Nkondjock, A., Robidoux, A., Paredes, Y., Narod, S. A., & Ghadirian, P. (2006a). Diet, lifestyle and BRCA-related breast cancer risk among French-Canadians. *Breast Cancer Res Treat*, *98*(3), 285-294. doi:10.1007/s10549-006-9161-8
- Nkondjock, A., Robidoux, A., Paredes, Y., Narod, S. A., & Ghadirian, P. (2006b). Diet, lifestyle and BRCA-related breast cancer risk among French-Canadians. *Breast Cancer Research and Treatment*, *98*(3), 285-294
- Ottini, L., Palli, D., Rizzo, S., Federico, M., Bazan, V., & Russo, A. (2009). Male breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, *73*(2), 141-155. doi:S1040-8428(09)00078-X [pii] 10.1016/j.critrevonc.2009.04.003

- Pala, V., Krogh, V., Berrino, F., Sieri, S., Grioni, S., Tjonneland, A., et al. (2009). Meat, eggs, dairy products, and risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Am J Clin Nutr*, *90*(3), 602-612. doi:10.3945/ajcn.2008.27173
- Parsa, P., & Parsa, B. (2009). Effects of Reproductive Factors on Risk of Breast Cancer : A Litterature Review. *Asian Pacific J Cancer Prev*, *10*
- Pengo, V., Denas, G., Jose, S. P., & Pengo, M. F. (2010). Cancer prevention and vitamin K antagonists: An overview. *Thrombosis Research*, *125*(Supplement 2), S103-S105
- Petridou, E., Syrigou, E., Toupadaki, N., Zavitsanos, X., Willett, W., & Trichopoulos, D. (1996). Determinants of age at menarche as early life predictors of breast cancer risk. *International Journal of Cancer*, *68*(2), 193-198
- Renehan, A. G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R. F., & Zwahlen, M. (2008). Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet*, *371*(9612), 569-578
- Renwick, A., Thompson, D., Seal, S., Kelly, P., Chagtai, T., Ahmed, M., et al. (2006). ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet*, *38*(8), 873-875
- Ronckers, C. c. M., Doody, M. M., Lonstein, J. E., Stovall, M., & Land, C. E. (2008). Multiple Diagnostic X-rays for Spine Deformities and Risk of Breast Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, *17*(3), 605-613. doi:10.1158/1055-9965.epi-07-2628
- Russo, J., Balogh, G. A., Heulings, R., Mailo, D. A., Moral, R., Russo, P. A., et al. (2006). Molecular basis of pregnancy-induced breast cancer protection. *European Journal of Cancer Prevention*, *15*(4), 306-342
- Salehi, F., Turner, M. C., Phillips, K. P., Wigle, D. T., Krewski, D., & Aronson, K. J. (2008). Review of the Etiology of Breast Cancer with Special Attention to Organochlorines as Potential Endocrine Disruptors. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B: Critical Reviews*, *11*(3), 276 - 300
- Shatenstein, B., & Ghadirian, P. (1996). Nutrient patterns and nutritional adequacy among French-Canadian children in Montreal. *J Am Coll Nutr*, *15*(3), 264-272
- Shatenstein, B., Nadon, S., Godin, C., & Ferland, G. (2005). Development and validation of a food frequency questionnaire. *Can J Diet Pract Res*, *66*(2), 67-75
- Silvera, S., Jain, M., Howe, G., Miller, A., & Rohan, T. (2006). Energy balance and breast cancer risk: a prospective cohort study. *Breast Cancer Research and Treatment*, *97*(1), 97-106

- Simard, J., Dumont, M., Moisan, A. M., Gaborieau, V., Malouin, H., Durocher, F., et al. (2007). Evaluation of BRCA1 and BRCA2 mutation prevalence, risk prediction models and a multistep testing approach in French-Canadian families with high risk of breast and ovarian cancer. *J Med Genet*, *44*(2), 107-121.doi:jmg.2006.044388 [pii]
- 10.1136/jmg.2006.044388
- Singh, R., Hellman, S., & Heimann, R. (2004). The natural history of breast carcinoma in the elderly. *Cancer*, *100*(9), 1807-1813.doi:10.1002/cncr.20206
- Smith-Warner, S. A., Spiegelman, D., Yaun, S.-S., Adami, H.-O., Beeson, W. L., van den Brandt, P. A., et al. (2001). Intake of Fruits and Vegetables and Risk of Breast Cancer: A Pooled Analysis of Cohort Studies. *JAMA*, *285*(6), 769-776.doi:10.1001/jama.285.6.769
- Speirs, V., & Shaaban, A. (2009). The rising incidence of male breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, *115*(2), 429-430.doi:10.1007/s10549-008-0053-y
- Stang, A., & Thomssen, C. (2008). Decline in breast cancer incidence in the United States: what about male breast cancer? *Breast Cancer Research and Treatment*, *112*(3), 595-596.doi:10.1007/s10549-007-9882-3
- Swift, M., Reitnauer, P. J., Morrell, D., & Chase, C. L. (1987). Breast and Other Cancers in Families with Ataxia-Telangiectasia. *New England Journal of Medicine*, *316*(21), 1289-1294.doi:doi:10.1056/NEJM198705213162101
- Tang, N., Zhou, B., Wang, B., & Yu, R. (2009). Coffee consumption and risk of breast cancer: a metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *200*(3), 290.e291-290.e299
- Terry, P., Rohan, T. E., Wolk, A., Maehle-Schmidt, M., & Magnusson, C. (2002). Fish Consumption and Breast Cancer Risk. *Nutrition and Cancer*, *44*(1), 1 - 6
- Terry, P., Suzuki, R., Hu, F. B., & Wolk, A. (2001). A Prospective Study of Major Dietary Patterns and the Risk of Breast Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, *10*(12), 1281-1285
- Thiebaut, A. C. M., Kipnis, V., Chang, S.-C., Subar, A. F., Thompson, F. E., Rosenberg, P. S., et al. (2007). Dietary Fat and Postmenopausal Invasive Breast Cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort. *J. Natl. Cancer Inst.*, *99*(6), 451-462.doi:10.1093/jnci/djk094
- Tinat, J., Bougeard, G., Baert-Desurmont, S. p., Vasseur, S. p., Martin, C., Bouvignies, E., et al. (2009). 2009 Version of the Chompret Criteria for Li Fraumeni Syndrome. *Journal of Clinical Oncology*, *27*(26), e108-e109.doi:10.1200/jco.2009.22.7967

- Tonin, P. N., Mes-Masson, A. M., Narod, S. A., Ghadirian, P., & Provencher, D. (1999). Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in French Canadian ovarian cancer cases unselected for family history. *Clin Genet*, *55*(5), 318-324
- van Gils, C. H., Peeters, P. H. M., Bueno-de-Mesquita, H. B., Boshuizen, H. C., Lahmann, P. H., Clavel-Chapelon, F., et al. (2005). Consumption of Vegetables and Fruits and Risk of Breast Cancer. *JAMA*, *293*(2), 183-193.doi:10.1001/jama.293.2.183
- Vidarsdottir, H., Gunnarsdottir, H. K., Olafsdottir, E. J., Olafsdottir, G. H., Pukkala, E., & Tryggvadottir, L. (2008). Cancer risk by education in Iceland; a census-based cohort study. *Acta Oncologica*, *47*(3), 385-390.doi:doi:10.1080/02841860801888773
- Wooster, R., Neuhausen, S., Mangion, J., Quirk, Y., Ford, D., Collins, N., et al. (1994). Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science*, *265*(5181), 2088-2090.doi:10.1126/science.8091231
- Yu, H., & Rohan, T. (2000). Role of the Insulin-Like Growth Factor Family in Cancer Development and Progression. *J. Natl. Cancer Inst.*, *92*(18), 1472-1489.doi:10.1093/jnci/92.18.1472
- Zhang, C.-X., Ho, S. C., Chen, Y.-M., Fu, J.-H., Cheng, S.-Z., & Lin, F.-Y. (2009). Greater vegetable and fruit intake is associated with a lower risk of breast cancer among Chinese women. *International Journal of Cancer*, *125*(1), 181-188

ANNEXES

Annexes I : Formulaire de consentement.

Annexes II : Questionnaire de base.

Annexes III : Questionnaire de fréquence alimentaire.

Annexes IV : Lettre aux participantes.

Annexes V : Approbation du comité d'éthique.

ANNEXE I : Formulaire de consentement

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT



TITRE DU PROJET:

Analyse des facteurs de risque pour les cancers héréditaires du sein et des ovaires

CHERCHEURS PRINCIPAUX:

Dr Steven Narod, CHUM
 Dr Parviz Ghadirian, CHUM
 Dr Christine Maugard, CHUM
 D^r André Robidoux, CHUM
 Dr Claude Potvin, CHUM
 Dr Ginette Martin, CHUM
 Dr Erika Patocskai, CHUM
 Dr William Foulkes, Hôpital Général de Montréal

SITE :

CHUM

OBJET DE L'ÉTUDE :

Je reconnais avoir été invitée à participer à un projet de recherche sur le cancer familial. L'objectif principal de cette étude est d'identifier les facteurs hormonaux, reproductifs, génétiques et d'habitudes de vie qui sont associés au risque de développer le cancer du sein ou des ovaires chez les femmes à haut risque.

J'ai été informée que ma participation est volontaire et que je peux refuser de participer ou me retirer en tout temps sans aucun préjudice sur les soins ou avantages médicaux auxquels j'ai droit. Je reconnais que ma participation à ce projet n'affectera ni mon

choix, ni mon accès à un traitement ou à un test de dépistage. Ma participation à l'étude peut prendre fin à tout moment, avec ou sans mon consentement.

PROCÉDURE

J'ai été informée que si j'accepte de participer à cette étude, je serai appelée à répondre à des questions concernant mes antécédents médicaux et familiaux. D'autre part, Il y aura un questionnaire biennal auquel j'aurai à répondre durant la durée de ce projet. Je donne aussi au responsable de ce projet l'autorisation de consulter mon dossier médical pour des informations qui seront pertinentes au projet. Ces données et informations confidentielles seront gardées dans des endroits strictement réservés au personnel de recherche. D'autre part, je donne l'autorisation si nécessaire d'étudier les tissus tumoraux prélevés sur mon sein lors de ma chirurgie au sein (s'il y a lieu). Une prise de sang de 30 cc (deux cuillerées à soupe) sera demandée. J'ai été informée que des examens seront effectués sur cet échantillon sanguin dans le but d'identifier les marqueurs génétiques du risque de cancer.

Les échantillons d'ADN pourraient être envoyés à d'autres institutions académiques pour des recherches complémentaires sur les fondements héréditaires du cancer. Dans ce cas, aucune information pouvant servir à votre identification ne sera fournie. Les échantillons sanguins ne sont pas maintenus comme une banque de données mais ils sont gardés dans le laboratoire de recherche du Dr Narod. J'ai été informée que l'ADN servira exclusivement à l'étude du cancer familial.

Les résultats des tests fourniront des informations relatives à mon risque spécifique de développer le cancer au cours de ma vie. Je reconnais avoir été informée que les tests d'ADN peuvent ne pas être exacts à 100%. Si j'en fais la demande, cette information sera fournie à mon médecin traitant qui pourrait me donner mon résultat si désiré. J'aurais aussi droit à une conseillère en génétique lors de l'annonce de mon résultat.

CONFIDENTIALITÉ

J'ai été informée que les renseignements, médicaux ou autres, collectés au cours de cette étude resteront strictement confidentiels. Ils seront soumis aux règles de confidentialité et de protection des renseignements personnels du Centre de recherche du CHUM où ils seront conservés de façon sécuritaire. Ces renseignements ne feront pas partie de mon dossier médical. Ces informations seront accessibles à l'équipe de recherche, et seront transmis seulement à notre siège social situé à Toronto mais ne pourront être transférées à une tierce partie que si j'y consens expressément par écrit. Les informations relatives à mes antécédents médicaux ou aux résultats de mes tests ne peuvent être révélées à aucun autre membre de ma famille. Les informations relatives aux antécédents médicaux des autres membres de ma famille ne me seront pas communiqués. J'ai été informée que les représentants de l'Institut National de Cancer du Canada (l'organisme subventionnaire de la recherche) vérifieront les données de recherche.

AVANTAGES :

Un conseil génétique sera disponible pour moi et ma famille. L'équipe de recherche pourra fournir les informations les plus récentes sur l'évaluation des risques génétiques. Sur demande, l'équipe de recherche pourra référer le(s) intéressé(e)s aux centres de dépistage du cancer. J'ai été informée que si j'en fais la demande, j'aurai accès à toutes les informations relatives à mon risque personnel de développer un cancer. Je peux également participer à cette étude sans être informée de mes risques particuliers de développer un cancer.

COMPENSATION ET INDEMNISATION :

En dehors des soins médicaux, j'ai été informée qu'il n'y a aucune compensation pour ma participation à ce projet de recherche. En signant le présent formulaire, je ne renonce à aucun de mes droits légaux ni ne libère le chercheur, ni l'hôpital de leur

responsabilité civile et professionnelle. Ceci ne constitue d'aucune manière une renonciation à mes droits légaux.

RISQUES ET INCONFORTS :

Les risques potentiels de cette recherche sont avant tout de nature psychologique pour les personnes qui choisissent d'être informées de leurs résultats. Un résultat non-concluant peut soit être frustrant et accroître l'incertitude de la situation de risque soit provoquer un soulagement. Un risque augmenté ainsi qu'un risque diminué peut générer de sérieuses conséquences psychologiques telles que la dépression, le sentiment de futilité, le désespoir, le stress et la culpabilité. J'ai été informée qu'une conseillère sera disponible pour me permettre de m'ajuster à l'information qui m'aura été fournie.

Le seul risque physique associé à la participation à cette étude est minime et résulte du prélèvement sanguin à partir d'une veine du bras. J'ai été informée que je recevrai tous les soins médicaux nécessaires pour les blessures ou maladies qui résulteraient du prélèvement sanguin. Nos résultats au niveau génétique ne seront jamais remis à des compagnies ou organisations qui pourraient nuire au niveau socio-économique de la patiente.

PERSONNES-RESSOURCES :

J'ai été informée que je peux poser des questions supplémentaires sur l'étude à tout moment. Le D^r Parviz Ghadirian 514-890-8000 #12742 (assistante de recherche : Yosabeth Paredes #14008), infirmière de recherche : Eve Fafard #15088 et le D^r André Robidoux #14944 (Coordonatrice : Nicole Tremblay #15535) sont disponibles pour répondre à mes questions et à mes inquiétudes. Je peux également m'adresser pour renseignement sur mes droits comme participantes à une étude à la responsable du traitement des plaintes de l'Hôtel-Dieu madame Morin Michelle au (514)890-8000 #12761, et à l'Hôpital Notre-Dame madame Louise Brunelle au #26047.

CONFIRMATION DE MA PARTICIPATION :

Je confirme que le but du projet de recherche, les procédures que je subirai et les inconforts possibles, ainsi que les avantages que je pourrais en tirer m'ont été expliqués en détails et de façon suffisante.

J'ai été informée que ma participation est volontaire et que je peux refuser de participer ou me retirer en tout temps sans aucun préjudice sur mes soins de santé actuels ou futurs.

☐ J'autorise le Dr Parviz Ghadirian, et l'équipe de recherche à me contacter par téléphone si des informations complémentaires étaient nécessaires.

(Vos initiales SVP) OUI _____ Téléphone _____

NON _____

J'aimerais être informée des moyens disponible pour avoir les résultats de mes tests génétiques qui pourraient fournir des renseignements sur mes risques personnels de développer un cancer du sein ou des ovaires.

(Vos initiales SVP) OUI _____ NON _____

Participant

Date

Témoïn

Date

Je certifie qu'on a expliqué au sujet la nature du projet de recherche ainsi que le contenu du présent formulaire, qu'on a répondu à toutes ses questions et qu'on lui a indiqué qu'elle reste à tout moment libre de mettre un terme à sa participation. Une copie signée du formulaire lui est remise.

Chercheur(e)

Date

Personne qui a obtenu le consentement

Date

ANNEXE II : Questionnaire de Base

Questionnaire de base
Unité de recherche en épidémiologie
Centre de recherche du CHUM
Hôtel-Dieu



ÉTUDE D'ÉPIDÉMIOLOGIE GÉNÉTIQUE
DU CANCER DU SEIN CHEZ LES CANADIENNES-FRANÇAISES

Questionnaire de Base

Code d'identification : |C|H|U|M| |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Fam.

Ind.

Date de l'entrevue : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

j

m

a

Bonjour, je suis _____ de l'Unité de recherche en épidémiologie du Centre de recherche du CHUM, Hôtel-Dieu. Ce questionnaire fait partie de la recherche effectuée pour augmenter nos connaissances sur la prévention et le traitement des cancer héréditaires du sein et de l'ovaire.

A. CARACTÉRISTIQUES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES

Pour débiter nous avons quelques questions sur vos origines.

- | | | |
|------|---|--|
| A.1 | Quelle est votre date de naissance? _____ / _____ /19 _____ | <input type="text"/>
<input type="text"/>
j m
a |
| A.2 | Quel est votre lieu de naissance (ville, province): _____ | <input type="text"/> |
| A.3 | Nombre d'années passées dans ce lieu après la naissance: _____ | <input type="text"/> |
| A.4 | Quel est votre lieu de résidence (ville, province): _____ | <input type="text"/> |
| A.5 | Nombre d'années passées dans ce lieu: _____ | <input type="text"/> |
| A.6 | Quelle est la région d'origine de vos grands parents paternels? _____ | <input type="text"/> |
| A.7 | Quelle est la région d'origine de vos grands parents maternels? _____ | <input type="text"/> |
| A.8 | Quelle est la date de naissance de votre mère? _____ | <input type="text"/>
<input type="text"/>
j m
a |
| A.9 | Avez-vous un jumeau ou une jumelle? Non
Oui, identique oui ___ non ___ | <input type="text"/>
<input type="text"/> |
| A.10 | Quel est votre plus haut degré de scolarité complété? | <input type="text"/> |

| □□

B. CARACTÉRISTIQUES CORPORELLES

B.1 Quelle est votre taille? _____

| □□□□

| □□

cm

pi po

B.2 Quel est votre poids actuel? _____

| □□□□

| □□

kg

lbs

B.3 Quel était votre poids à:
20 ans _____

| □□□□

| □□

30 ans _____

| □□□□

| □□

40 ans _____

| □□□□

| □□

kg

lbs

B.4 Quel a été votre poids le plus élevé? _____
(en excluant les grossesses)

| □□□□

| □□

kg

lbs

B.5 À quel âge? _____

| □□

C. HISTOIRE DE FERTILITÉ

/

- C.1 Avez-vous déjà été enceinte? 1: oui
2: non (aller à C.6)

- C.2 Si oui, pour chaque grossesse, de la 1ère à la dernière, dites-nous à quelle date et comment elle s'est terminée.

Pour chaque enfant, dites-nous si vous l'avez allaité, et si oui, pendant combien de temps vous l'avez allaité (s'il n'y a pas eu d'allaitement, inscrire 0).

Date de la fin grossesse		Fin de la grossesse		Durée en semaine de la grossesse	Césarienne	Allaitement	Sexe de l'enfant	
Mois	Année	1: enfant vivant	2: mort-né ou à 3: fausse couche 4: avortement					1: oui
01	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
02	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
03	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
04	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
05	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
06	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
07	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
08	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
09	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
10	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

(Naissance de jumeaux: inscrire un J à la ligne correspondante)

- C.3 Avez-vous eu de la difficulté à allaiter par manque de lait?

Non

- Oui Pour quel enfant (encerclez chacun des enfants)?
 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
- C.4 Avez-vous déjà reçu une médication pour arrêter la montée de lait?
 Non
 Oui Pour quel enfant (encerclez chacun des enfants)?
 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
- C.5 Avez-vous reçu cette médication par (encerclez la réponse):
 injection ou pilule
- Nom du produit (si connu): _____
- C.6 À quel âge avez-vous eu vos premières menstruations? _____
 (si jamais menstruée, inscrire 00)
- C.7 Au cours de votre vie adulte, votre cycle était-il: 1: toujours régulier
 2: parfois régulier
 3: jamais régulier
- C.8 En moyenne, quelle était la durée de votre cycle (en jours)? _____
 jours
- C.9 Vos menstruations ont-elles cessé? 1: oui
 2: non (aller à D.)

- C.10 Si oui, quel âge aviez-vous à l'arrêt des menstruations? _____
- C.11 Vos menstruations ont-elles cessé? 1: naturellement
2: chirurgicalement
3: par chimiothérapie
4: autre: _____
- C.12 Situation Matrimoniale : 1 : Jamais mariée
2 : Mariée ou conjoint de fait
3 : Séparée
4 : Divorcée
5 : Veuve

D. PRISE D'HORMONES

D.1 - Pour infertilité

D.1.1 Avez-vous déjà consulté un médecin pour des problèmes de fertilité ou des difficultés à mener à terme une grossesse (ex: multiples fausses couches)?

1: oui

2: non (aller à D.1.3)

D.1.2 Si oui, d'écrire le problème: _____

D.1.3 Avez-vous déjà pris des médicaments (pilules, injection ou fertilisation in vitro) pour augmenter vos chances de devenir enceinte?

1: oui

2: non (aller à D.2)

D.1.4 Si oui, pour chaque cycle de traitement, dites-nous le nom du médicament, à quel âge vous l'avez débuté et pendant combien de mois vous l'avez pris.

Traitement	code	âge début	durée mois
01 _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
02 _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
03 _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
04 _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

D.2 - Contraceptifs

D.2.1 Avez-vous déjà pris des contraceptifs? 1: oui
2: non (aller à D.3)

D.2.2 Si oui, dites-nous de quel âge à quel âge (sans oublier d'exclure les arrêts).

01	de	<input type="text"/>	ans	à	<input type="text"/>	ans	Pilules / injection / implant
02	de	<input type="text"/>	ans	à	<input type="text"/>	ans	Pilules / injection / implant
03	de	<input type="text"/>	ans	à	<input type="text"/>	ans	Pilules / injection / implant
04	de	<input type="text"/>	ans	à	<input type="text"/>	ans	Pilules / injection / implant

D.2.3 Prenez-vous actuellement des contraceptifs? 1: oui
2: non

D.2.4 Si oui, nom du contraceptif et forme : _____
dose : _____

D.3 - Pour ménopause

D.3.1 Avez-vous déjà pris des hormones de remplacement pour la ménopause en pilule, en injection ou en patch ou en suppositoire vaginal? 1: oui
2: non (aller à E)

D.3.2 Si oui, dites-nous le nom de l'hormone, sous quelle forme vous l'avez prise et de quel

âge à quel âge.

		de	à
	Nom de l'hormone et forme	âge	âge
01		□□	□□
02		□□	□□
03		□□	□□
04		□□	□□

D.3.3 Prenez-vous actuellement des hormones?

1: oui

2: non (aller à E)

□

D.3.4 Si oui, nom de l'hormone : _____ Dose : __

□□

_____ Dose : __

□□

E. HISTOIRE CHIRURGICALE

E.1 - Sein

/

E.1.1 Avez-vous déjà été opérée au niveau du sein?

1: oui

2: non (aller à E.1.6)

E.1.2 Si oui, avez-vous été opérée pour:

	1:oui	en quelle	2:non	année
1. maladie fibro-kystique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	type de tumeur: _____	<input type="checkbox"/>
		tumeur bénigne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		_____	type de tumeur: _____	<input type="checkbox"/>
(fibroadénome, lipome, kyste)				
3. réduction mammaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
4. augmentation				<input type="checkbox"/>
				<input type="checkbox"/>
			type	
			d'implants: _	

			_____	<input type="checkbox"/>
mammaire par implants (prothèse)				
5. chirurgie préventive	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			type de	
			chirurgie: _	

			_____	<input type="checkbox"/>
du cancer du sein				

6. cancer du sein	<input type="checkbox"/>	si oui, cancer à 1 (seul sein) ou aux 2 seins? <input type="checkbox"/>	
7. autre raison:			<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>
			d'écrire:

			_____ <input type="checkbox"/>

E.1.3 Si cancer, dites-nous quel sein, et quels traitements vous avez-eu:

	Découvert	Chirurgie par	Radio- 1: tumorect.	thérapie
Sein		Chimio- au sein	Tamo- thérapie	1: elle-même 2: mastec. xifène
G		mastect.	2: médecin	3:
D	mois/année	3: mammo. 2: non	1: oui Bilatérale	1: oui 2: non
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

E.1.4 Si vous avez pris du tamoxifène, dites-nous à quelle fréquence vous en prenez ou preniez, et de quelle année à quelle année.

Nombre de pilules/jour	Années	
	début	fin
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

E.1.5 Prenez-vous actuellement du Tamoxifène? 1: oui
2: non
3: ne sait pas

E.1.6 Participez-vous ou avez-vous participé à des recherches sur la prévention du cancer du sein par le Tamoxifène ou le raloxifène?

1: oui

2: non

E.1.7 Si oui,
Tamox./Placebo de _____ (année) à _____ (année)

Tamox./Ralox. de _____ (année) à _____ (année)

E.2 - Ovaires

E.2.1 Avez-vous déjà eu une chirurgie au niveau des ovaires?

1: oui

2: non (aller à E.2.3)

E.2.2 Si oui, dites-nous la (les) raison(s), en quelle année, et si l'ovaire (en partie ou en entier) a été enlevée.

	Raison	code	année	ovaire enlevé 1: en partie 2: en entier
1er ovaire:	_____	□□□□	□□□□	_____ □
		□□□□	□□□□	_____ □
2e ovaire:	_____	□□□□	□□□□	_____ □
		□□□□	□□□□	_____ □

E.2.3 Avez-vous eu de la chimiothérapie pour le cancer de l'ovaire?

1: oui

2: non

E.2.4 Avez-vous eu de la radiothérapie au niveau de l'ovaire?

1: oui

2: non

E.3 Organes reproducteurs

E.3.1 Avez-vous déjà eu la ligature des trompes? 1: oui

2: non (aller à E.3.3)

E.3.2 Si oui, en quelle année?

19 _____

E.3.3 Avez-vous déjà eu une chirurgie aux autres organes reproducteurs: trompes, utérus, col de l'utérus. 1: oui

2: non (aller à E.4)

E.3.4 Si oui, quelle opération, pour quelle raison et en quelle année?

	Chirurgie ou organe et raison	code	année
01	_____	_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	_____	_____	
02	_____	_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	_____	_____	
03	_____	_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	_____	_____	
04	_____	_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	_____	_____	

E.4 - Autre chirurgie abdominale

/

E.4.1 Avez-vous déjà eu une autre opération à l'abdomen comme une cholécystectomie, appendicectomie, etc. 1: oui

2: non (aller à F)

□

E.4.2 Si oui, pour chaque opération, dites-nous le type de chirurgie et en quelle année vous l'avez eu.

	Chirurgie ou organe	code	année
01	_____	□□□□	□□
02	_____	□□□□	□□
03	_____	□□□□	□□
04	_____	□□□□	□□

F. AUTRES MALADIES

F.1 Avez-vous déjà pris des médicaments au cours de votre vie sur une base régulière?

NON

OUI

Médicaments _____ de _____ (année) à _____ (année)

Raison _____

Médicaments _____ de _____ (année) à _____ (année)

Raison _____

Médicaments _____ de _____ (année) à _____ (année)

Raison _____

Médicaments _____ de _____ (année) à _____ (année)

Raison _____

F.2 Avez-vous déjà eu les problèmes suivants:

Fièvre des foins:	non	oui	âge: _____
Autres allergies?	non	oui _____	âge: _____
Asthme?	non	oui	âge: _____
Eczéma?	non	oui	âge: _____
Autre problème de peau?	non	oui _____	âge: _____
Migraine?	non	oui	âge: _____

F.3 Pouvez-vous nous décrire brièvement d'autres problèmes médicaux dont il n'a pas été fait mention que vous avez déjà eu, spécialement ceux qui ont nécessité une hospitalisation.

Problème médical		code
		année
01 _____		_____

02 _____	_____	19 _____
03 _____	_____	19 _____

04 _____	□□□□	19 □□
----------	------	-------

G. EXPOSITION À CERTAINS PRODUITS

G.1 - Talc

G.1.1 Avez-vous déjà utilisé de la poudre de talc sur une base régulière pour vous mettre sur le corps?

Non (allez à G.2)

Oui

G.1.2 L'avez-vous mise directement sur la partie vaginale? Non Oui

G.1.3 L'avez-vous mise sur les serviettes sanitaires? Non Oui

G.1.4 L'avez-vous mise sur d'autres parties du corps? Non Oui

Décrire _____

G.1.5 À quel âge avez-vous commencé à l'utiliser? _____

G.2 - Tabac

G.2.1 Avez-vous déjà fumé la cigarette régulièrement? 1: oui
2: non (aller à G.2.8)

G.2.2 Si oui, à quel âge avez-vous commencé à fumer régulièrement? ____

G.2.3 Fumez-vous actuellement?
1: oui (aller à G.2.5) 2: non

G.2.4 Si non, à quel âge avez-vous cessé? _____

G.2.5 Si oui, en moyenne combien de paquets de cigarettes fumez-vous ou
fumiez-vous par semaine? _____

paquets

G.2.6 Avez-vous fumé durant vos grossesses ? 1 : oui
2 : non

Si Oui, lesquelles ? _____

Nombre de cigarettes par jour _____

G.2.7 Pendant vos grossesses étiez-vous une fumeuse passive ? 1 : oui

- Si Oui , lesquelles ? _____ 2 : non
- G.2.8 Lorsque votre mère était enceinte de vous fumait-elle ? 1 : oui
2 : non
- G.2.9 Était-elle une fumeuse passive ? 1 : oui
2 : non

G.3 - Alcool

- G.3.1 Buvez-vous des boissons alcoolisées? 1: oui
2: non (aller à G.4)

- G.3.2 Si oui, actuellement en moyenne à quelle fréquence buvez-vous par semaine?

	1: oui	Nombre par combien	Depuis
	2: non	semaine	d'années
Bière (1 bouteille)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Vin (1 verre de 4 oz)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Alcool (1 verre de 1,5 oz)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

G.4 Café

- G.4.1 Avez-vous déjà bu du café régulièrement?
Non
Oui

- G.4.2 À quel âge avez-vous commencé à boire du café ? _____

- G.4.3 Buvez-vous toujours du café ? Oui _____
Non _____

- G.4.4 À quel âge avez-vous cessé de boire du café? _____

- G.4.5 En moyenne, combien de tasse de café par jour buvez-vous ou buviez-vous?
Caféiné _____ Décaféiné _____ Total _____

FIN DE L'ENTREVUE
Merci de votre participation

K. ÉVALUATION DE L'ENTREVUE

- K.1 Entrevue faite: 1: par
téléphone
2: face à face

- K.2 Entrevue faite avec la patiente elle-même? 1: oui (aller à K.4)
2: non

K.3	Si non, lieu de parenté du répondant:	1: soeur 2: fille 3: mère 4: conjoint 5: autre _____		
K.4	Collaboration du répondant:	Code: 1: très bonne 2: bonne 3: moyenne 4: mauvaise 5: très mauvaise		
K.5	Crédibilité des informations:	Code: 1: très bonne 2: bonne 3: moyenne 4: mauvaise 5: très mauvaise		
K.6	Nom de l'interviewer:	_____ _____		

ANNEXE III : Questionnaire de Fréquence Alimentaire

HÔTEL-DIEU
UNITÉ DE RECHERCHE EN ÉPIDÉMIOLOGIE



*ÉTUDE DE LA NUTRITION, DE L'ALIMENTATION ET DES MALADIES
DU SEIN CHEZ LES CANADIENNES FRANÇAISES*

QUESTIONNAIRE DE FRÉQUENCE ALIMENTAIRE

|

Code de la famille|_|_|_|

Numéro de participant.....|_|_|_|_|

Nous aimerions connaître votre consommation de certains aliments et boissons que vous prenez au moins une fois par mois (les trois derniers mois). Vos réponses doivent représenter votre consommation habituelle un (1) an avant votre diagnostic (si vous êtes affectée) ou de l'année dernière (si vous n'êtes pas affectée).

1. Précisez le nombre de fois, par jour, par semaine ou par mois, que vous consommez cet aliment ou cette boisson (**Colonne B**);
2. Préciser en quelle quantité vous les consommez (**Colonne C**);

La quantité peut être donnée en tasses, cuillère à thé (cat), à table (catb), en onces (on.), en grammes (Brunet, et al.), en millilitres (ml), en unités (unt) ainsi qu'en donnant les dimensions 2 x 1,5 x 1,5. Les illustrations de la page suivante peuvent également vous aider.

Note : 1 on. = 30 ml, 4 on. = 115 ml, 8 on. = 230 ml, 1 cat = 5 ml, 1 catb = 15 ml, 1 tasse = 8 on./230 ml.

3. Certains aliments ne sont disponibles qu'une partie de l'année seulement, par exemple, les fraises. Indiquez le nombre de mois où vous consommez cet aliment à la fréquence donnée (**Colonne D**).

A	B				C	D	Usage du bureau		
ALIMENT ET QUANTITÉ	CODE	Fréquence de consommation				Quantité habituelle consommée si différente de section A	Nombre de mois par année de consommation	Nombre d'Unités	Unités
		PAR JOUR	PAR SEM.	PAR MOIS	Jamais				
BOISSONS								.	
LAIT ENTIER (8on./230ml)	01	1					12	.	
LAIT 2% (8on./230ml)	02		3			6 on	6	.	
LAIT ÉCRÉMÉ (8on./230ml)	03			4			12	.	
CHOCOLAT CHAUD, CACAO (8on./230ml)	04							.	
								.	
								.	
								.	

EXEMPLE

Exemples de portion

Photo A



Petite portion



Portion moyenne



Grosse portion

Photo B



Petite portion



Portion moyenne



Grosse portion

Photo C

*Petite portion**Portion moyenne**Grosse portion*

A	B				C	D	Usage du bureau		
	ALIMENT ET QUANTITÉ	CODE	Fréquence de consommation				Quantité habituelle consommée si différente de section A	Nombre de mois par année de consommation	Nombre d'Unités
PAR JOUR			PAR SEM.	PAR MOIS	Jamais				
BOISSONS									
LAIT ENTIER (8on./230ml)	01							.	
LAIT 2% (8on./230ml)	02							.	
LAIT ÉCRÉMÉ (8on./230ml)	03							.	
CHOCOLAT CHAUD, CACAO (8n./230ml)	04							.	
CAFÉ RÉGULIER (8on./230ml)	05							.	
CAFÉ DÉCAFÉINÉ (8on./230ml)	06							.	
THÉ (8on./230ml)	07							.	
SUCRE dans le café/thé (1cat/1 cube)	08							.	

A	B				C	D	Usage du bureau		
Aliment et quantité	CODE	Fréquence de consommation				Quantité habituelle consommée si différente de section A	Nombre de mois par année de consommation	Nombre d'Unités	Unités
		PAR JOUR	PAR SEM.	PAR MOIS	Jamais				
PRODUITS LAITIERS								.	
ŒUF POCHÉ, BOUILLI (1)	26							.	
ŒUF FRIT, BROUILLÉ, OMELETTE (1)	27							.	
FROMAGE COTTAGE, RICOTTA (½ tasse)	28							.	
FROMAGE À LA CRÈME (1on./2catb/30ml)	29							.	
FROMAGE À PATE FERME (1on./30ml/1tranche)	30							.	
FROMAGE À PATE FERME DIÈTE (6 à 15% MG) (1on./30ml/tranche)	31							.	
FROMAGE À PATE FERME DIÈTE (moins de 5% MG) (1on./30ml/1tranche)	32							.	
CRÈME À CAFÉ OU SURE RÉGULIER (1catb/15ml)	33							.	
CRÈME MOTIÉ-MOITIÉ OU SURE DIÈTE (1catb/15ml)	34							.	
COLORANT À CAFÉ (coffee mate) (1catb/15ml)	35							.	

A	B				C	D	Usage du bureau		
ALIMENT ET QUANTITÉ	CODE	Fréquence de consommation				Quantité habituelle consommée si différente de section A	Nombre de mois par année de consommation	Nombre d'Unités	Unités
		PAR JOUR	PAR SEM.	PAR MOIS	Jamais				
CHILI CON CARNE (1 tasse/8on./230ml)	47							.	
LÉGUMES								.	
PATATES bouillies, en purée, au four (1 moyenne/½ tasse)	48							.	
PATATES FRITES (1 tasse/8on./230ml)	49							.	
CAROTTES (1 moyenne/½ tasse)	50							.	
BROCOLI (1 tasse)	51							.	
CHOU, SALADE DE CHOU (½ tasse)	52							.	
CHOUX-FLEURS (½ tasse)	53							.	
CHOUX DE BRUXELLES (½ tasse)	54							.	
MAIS (épi/½ tasse)	55							.	
POIS, FÈVES DE LIMA (½ tasse)	56							.	
FÈVES OU LENTILLES, SECS (pois chiches) (½ tasse cuit)	57							.	
FÈVES VERTES (½ tasse)	58							.	
ÉPINARD, autres légumes à feuilles vertes (½ tasse cuit)	59							.	
CONCOMBRE (½ tasse tranché)	60							.	
LAITUE, crue (1 tasse)	61							.	

PAIN À 60% DE GRAINS ENTIERS OU DE SEIGLE (1 tranche)	115							.	
PETIT PAIN BLANC, hot-dog, hamburger (1)	116							.	

A	B	C	D	Usage du bureau		
				Nombre d'Unités	Unités	
<i>ALIMENT ET QUANTITÉ</i>	CODE	Fréquence de consommation	Quantité habituelle consommée si différente de section A	Nombre de mois par année de consommation		
PETIT PAIN DE BLÉ ENTIER (1)	117					.
CRAQUELINS, soda, etc. (2)	118					.
BEURRE sur le PAIN (pat/cat)	119					.
MARGARINE SUR LE PAIN (pat/cat)	120					.
MUFFIN au SON (1 moyen/½ extra-large)	121					.
MUFFIN À L'AVOINE (1 moyen/½ extra-large)	122					.
AUTRE MUFFIN (1 moyen/½ extra-large)	123					.
GAUFRES, CRÊPES (1)	124					.
MACARONI, SPAGHETTI, NOUILLES, etc. (1 tasse cuite)	125					.
RIZ (½ tasse cuit)	126					.
CROUSTILLES, ships, popcorn, etc. (petit sac/1tasse)	127					.

FRUITS								.	
POMMES, POIRE (1), COMPOTE DE POMME (½ tasse)	128							.	
FRUITS CITRINS, orange (1), pamplemousse (½)	129							.	
RAISINS (½ tasse)	130							.	
FRAISES, FRAMBOISES, BLEUETS (½ tasse)	131							.	
BANANE (1)	132							.	
PÊCHE, PRUNE, NECTARINE, ABRICOT, frais (1)	133							.	
CANTALOUPE (1/8/1 tranche)	134							.	
MELON D'EAU (1 quartier de 3")	135							.	
MELON DE MIEL (1/8/1 tranche)	136							.	
MANGUE (1), PAPAYE (Antoniou, et al.), KAKI (1)	137							.	
AUTRES FRUITS, kiwi, grenade, etc.	138							.	
FRUITS EN BOÎTE (½ tasse)	139							.	
FRUITS SÉCHÉS, raisins, dattes (2catb/2dattes)	140							.	

A	B	C	D	Usage du bureau	
<i>ALIMENT ET QUANTITÉ</i>	Fréquence de consommation	Quantité	Nombre		

	CODE	PAR JOUR	PAR SEM.	PAR MOIS	Jamais	habituelle consommée si différente de section A	de mois par année de consom- mation	Nombre d'Unités	Unités
DIVERS								.	
GÂTEAUX (1 tranche, 2"x4"x1")	141							.	
BEINGES, PAINS SUCRÉS (1)	142							.	
CRÈME GLACÉE (½ tasse)	143							.	
CRÈME GLACÉE DIÈTE (½ tasse)	144							.	
POUDING (½ tasse)	145							.	
POUDING DIÈTE (½ tasse)	146							.	
TARTE (1 portion)	147							.	
BISCUIT (1)	148							.	
TABLETTE OU BONBON AU CHOCOLAT (1on.)	149							.	
BONBON, sans chocolat (1 on.)	150							.	
JELLO (½ tasse)	151							.	
TOFU, TEMPEH, (½tasse/2"x2"x1")	152							.	
BEURRE D'ARACHIDES (1catb)	153							.	
CONFITURE, GELEE, MIEL, SIROP (1cat)	154							.	
SAUCE (2catb)	155							.	
POPSICLE (1)	156							.	
SIROP AU CHOCOLAT, FRAISES (1catb)	157							.	
TARTINADE AU CHOCOLAT (1catb)	158							.	
KETCHUP (1catb)	159							.	
MAYONNAISE, sur pain, œuf, poulet, poisson, viande, etc (1catb)	160							.	

								.	
								.	
								.	
								.	

Cette section concerne les vitamines et minéraux, suppléments alimentaires et produits naturels que vous preniez en moyenne depuis au moins un (1) an avant votre diagnostic (si vous êtes affectée) ou que vous prenez depuis au moins l'année dernière (si vous n'êtes pas affectée). SVP indiquer la concentration par comprimé/gélule ou la marque du produit

A	B			C	Usage du bureau		
	Fréquence de consommation				Concentration par comprimé/gélule ou Marque du produit	Nombre d'Unités	Unités
	Nombre de comprimés/gélules						
Par JOUR	Par SEMAINE	Par MOIS					
VITAMINES, SUPPLÉMENTS ET PRODUITS NATURELS							
VITAMINE A					.		
COMPLEXE B					.		
VITAMINE B6					.		
VITAMINE B12							
VITAMINE D					.		
BETA-CAROTÈNE					.		
VITAMINE C					.		
VITAMINE E					.		
LUTÉINE					.		
LYCOPÈNE					.		
CALCIUM					.		
FIBRES					.		
FER					.		
ZINC					.		
SÉLÉNIUM					.		

ACIDE FOLIQUE					.	
GLUCOSAMINE					.	
ACIDES GRAS OMÉGA-3					.	
AIL					.	
GINSENG					.	
GINKO BILOBA					.	
AUTRES (svp indiquer)					.	
					.	
					.	
					.	

Pour les questions suivantes, cochez la case appropriée ou complétez en répondant à la question.

- | | |
|---|---|
| <p>1. Sous quelle forme utilisez-vous la margarine?
 <input type="checkbox"/> Dure <input type="checkbox"/> Molle <input type="checkbox"/> les 2 <input type="checkbox"/> pas utilisé</p> <p>2. Quelle quantité du gras visible de la viande mangez vous?
 <input type="checkbox"/> la majorité <input type="checkbox"/> un peu <input type="checkbox"/> très peu <input type="checkbox"/> pas de viande</p> <p>3. A quelle fréquence mangez-vous la peau de poulet?
 <input type="checkbox"/> jamais <input type="checkbox"/> quelquefois <input type="checkbox"/> souvent <input type="checkbox"/> toujours <input type="checkbox"/> pas de poulet</p> <p>4. Quel gras utilisez-vous pour la friture?
 <input type="checkbox"/> huile <input type="checkbox"/> shortening <input type="checkbox"/> lard <input type="checkbox"/> autre (spécifiez) <input type="checkbox"/> aucun
 végétale végétale </p> <p>5. Quelle sorte et quelle marque d'huile utilisez-vous pour la cuisson?</p> <p>6. Quels gras utilisez-vous habituellement pour la cuisson?
 <input type="checkbox"/> beurre <input type="checkbox"/> margarine <input type="checkbox"/> huile <input type="checkbox"/> lard <input type="checkbox"/> shortening <input type="checkbox"/> aucun
 végétale végétale</p> <p>7. Quels sont les aliments suivants que vous utilisez le plus souvent?
 <i>(cochez une seule case par ligne)</i></p> <p>Beurre <input type="checkbox"/> régulier <input type="checkbox"/> léger <input type="checkbox"/> les 2 <input type="checkbox"/> aucun</p> <p>Margarine <input type="checkbox"/> régulier <input type="checkbox"/> léger <input type="checkbox"/> les 2 <input type="checkbox"/> aucun</p> <p>Mayonnaise <input type="checkbox"/> régulier <input type="checkbox"/> léger <input type="checkbox"/> les 2 <input type="checkbox"/> aucun</p> <p>Fromage à la crème <input type="checkbox"/> régulier <input type="checkbox"/> léger <input type="checkbox"/> les 2 <input type="checkbox"/> aucun</p> <p>8. Suivez-vous couramment une diète spéciale? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> | <p>Ne pas écrire dans cet espace</p> <p>1. <input type="checkbox"/></p> <p>2. <input type="checkbox"/></p> <p>3. <input type="checkbox"/></p> <p>4. <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/></p> <p>5. <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/></p> <p>6. <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/></p> <p>7. <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/></p> <p>8. <input type="checkbox"/></p> |
|---|---|

9. Si oui, quel type de diète?

9.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Si oui, pendant combien de temps?

10.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Enfin à la page suivante, nous aimerions connaître votre pratique de l'activité physique

ACTIVITÉ PHYSIQUE

Deux (2) ans environ avant votre diagnostic (si vous êtes affectée) ou de recevoir ce questionnaire (si vous n'êtes pas affectée), combien de fois en moyenne pratiquez-vous les activités ci-après (cochez les réponses)

	Saison					Fréquence					Durée par séance			
	<i>Jamais</i>	<i>Printemps</i>	<i>Été</i>	<i>Automne</i>	<i>Hiver</i>	<i>Moins d'1 fois par mois</i>	<i>1-3 fois par mois</i>	<i>1-2 fois par semaine</i>	<i>3-6 fois par semaine</i>	<i>Chaque jour</i>	<i>Moins de 15 minutes</i>	<i>15-30 minutes</i>	<i>31-60 minutes</i>	<i>Plus de 60 minutes</i>
Marche	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Course/ exercice sur la piste	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Jardinage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ménage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Golf	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tennis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Jeu de quilles/curling	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ski/patinage sur skis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vélo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Danse	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Autre activité vigoureuse	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Merci infiniment d'avoir rempli ce questionnaire

Avant de nous le retourner, nous vous prions de vous assurer que vous avez répondu à toutes les questions et que vous n'avez pas sauté des pages.

Ce questionnaire a été complété par: _____

ANNEXE IV : Lettre aux participantes




D^r Pavel Hamet M.D., Ph.D.
Chef du service

Cindy Auclair
Agente administrative

Magali Breguet D.E.C. inf.
Infirmière en génétique

Stéphanie Côté
Coordonnatrice du service

Nadine Dumas, M.Sc. CCGC
Conseillère en génétique

Natasha Dufour M.D.
Psychiatre

Isabelle Gorska Ph.D.
Biologiste moléculaire

Manon Lébrun
Secrétaire médicale

Christine Maugard M.D., Ph.D.
Génétiennne et biologiste moléculaire

Serge Niolet Ph.D.
Biologiste moléculaire

Benoit Panzini M.D.
Gastroentérologue

Diane Provencher M.D.
Gynécologue oncologue

Carole Richard M.D.
Chirurgienne, colorectal et digestif

Johanne Richard M.D.
Omnipraticienne

Delphine Roigt D.E.S.S.
Conseillère en éthique

Philippe Sauthier M.D.
Gynécologue oncologue
Gestion médicale

Brigitte St-Pierre M.A.S.
Conseillère en éthique

Objet : Participation à une étude épidémiologique

Madame,

Vous avez été informée par le passé ou vous venez d'être informée que vous êtes porteuse d'une anomalie génétique (mutation) reliée au gène *BRCA1* ou au gène *BRCA2*.

Nous collaborons à un projet d'épidémiologie génétique d'analyse des facteurs de risque des maladies du sein chez la population canadienne-française. Votre participation à cette étude réalisée par les membres de la clinique des cancers familiaux du Service de médecine génétique du CHUM et approuvée par le comité d'éthique de la recherche de notre centre hospitalier serait très précieuse.

Le projet vise principalement à étudier les différents facteurs favorisant la survenue d'un cancer du sein (voir questionnaire de base). Un sous-projet associé à cette étude (voir questionnaire de fréquence alimentaire) traite de la nutrition et de ses effets sur la survenue de maladies du sein. Votre participation à cette recherche est essentielle car elle contribuera à augmenter les connaissances ayant trait aux facteurs modifiant le risque de survenue de cancers du sein chez les femmes porteuses d'une anomalie génétique reliée au gène *BRCA1* ou au gène *BRCA2*.

Nous vous invitons à lire le consentement de participation à l'étude. Si le projet vous intéresse, nous vous demandons alors de nous retourner le consentement ci-joint signé dans l'enveloppe préaffranchie. Une fois votre consentement obtenu, Madame Najlaa Houssaini communiquera avec vous par téléphone afin de compléter les deux questionnaires ci-haut mentionnés. Si vous désirez plus de renseignements sur cette étude, vous pouvez communiquer avec M^{me} Stéphanie Côté au (514) 890-8000 poste 14359.

Nous vous remercions à l'avance de votre participation et nous vous rappelons que toutes vos réponses seront enregistrées de façon anonyme. Les questionnaires ne renferme aucun renseignement permettant de vous identifier.

ANNEXE IV: Approbation du comité d'éthique



CENTRE DE RECHERCHE

Comités d'évaluation scientifique et d'éthique de la recherche
Édifice Cooper
3981, boulevard St-Laurent, Mezz 2
Montréal (Québec) H2W1Y5

Téléphone : 514 - 890-8000 - Poste 14485
Télécopieur : 514 - 412-7394
Courriel : ghislaine.otis.chum@ssss.gouv.qc.ca

Le 05 juin 2008

Dr Parviz Ghadirian, Ph.D.
Chercheur principal
Hôtel-Dieu
Pavillon Masson – Épidémiologie

Objet : ND04.039 – Renouvellement annuel 2008-2009

Analyse des facteurs de risque pour les cancers héréditaires du sein et des ovaires

Docteur,

J'accuse réception, en date du 04 juin 2008, de votre rapport annuel pour le projet susmentionné. Votre projet a été approuvé initialement par le comité d'éthique le 15 juin 2004.

Étant donné que l'approbation annuelle du projet se fait à la date anniversaire de l'approbation initiale, je renouvelle, ce jour, l'approbation de votre projet du 15 juin 2008 au 15 juin 2009.

Je vous prie d'accepter, Docteur, mes salutations distinguées.