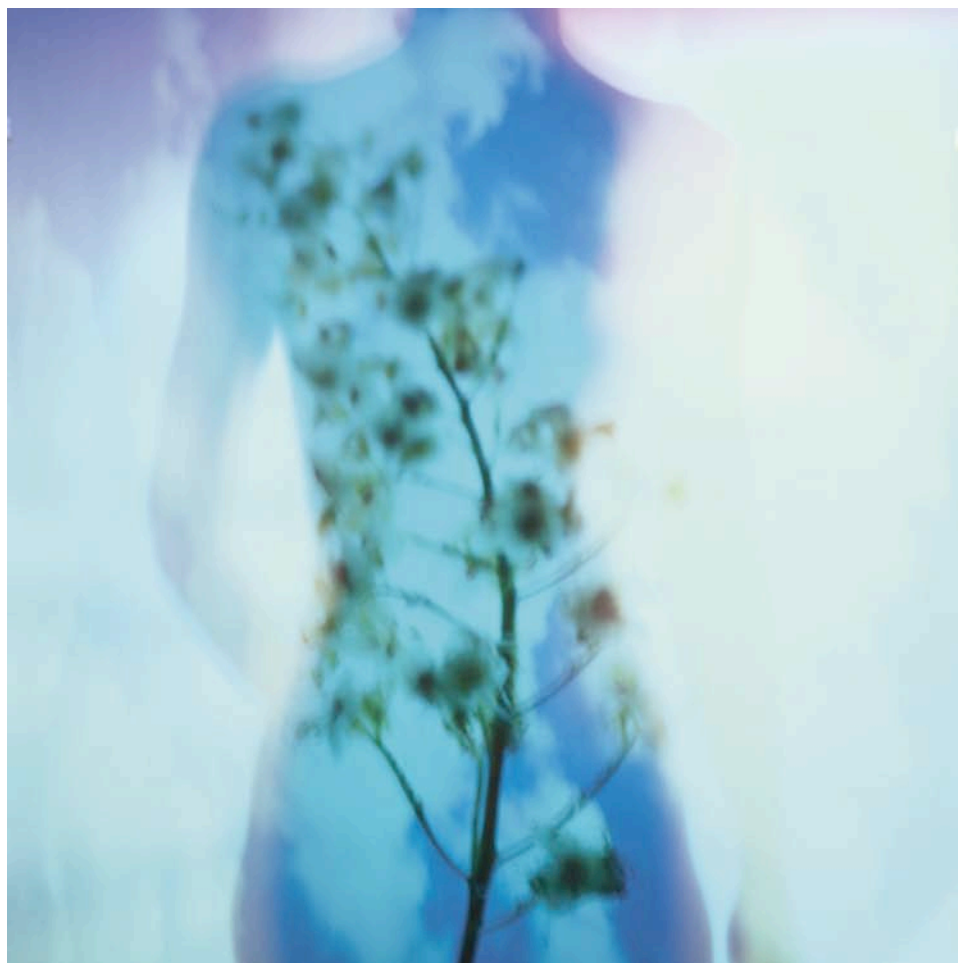


2008

PREMIÈRE ÉDITION FRANÇAISE



Édition française réalisée par l'Action cancer du sein de Montréal

L'État des connaissances

**La relation entre l'environnement
et le cancer du sein**

Sous la direction de Janet Gray, Ph. D.

PREMIÈRE ÉDITION FRANÇAISE

2008

L'État des connaissances

La relation entre l'environnement et le cancer du sein

Sous la direction de Janet Gray, Ph. D.

Dédicace

L'édition 2008 de *l'État des connaissances : la relation entre l'environnement et le cancer du sein* est dédiée à Nancy Evans, consultante en sciences de la santé pour le *Breast Cancer Fund* et militante de longue date pour la santé environnementale. Nancy a été la principale rédactrice des quatre premières éditions de ce rapport et un précieux membre de l'équipe éditoriale de cette publication.

Nous sommes tous redevables à Nancy, une survivante du cancer du sein depuis 17 ans, pour sa perspicacité et son courage dans l'articulation des ramifications politiques et personnelles du cancer du sein par le biais de son travail éditorial, de ses écrits et des films qu'elle a réalisés, dont le film primé, *Rachel's Daughters: Searching for the Causes of Breast Cancer* (Les filles de Rachel : à la recherche des causes du cancer du sein). En 2000, elle a été honorée Héroïne du *Breast Cancer Fund* par le prix Bella Abzug.

Son dévouement et son engagement pour la santé environnementale et pour la sensibilisation au cancer du sein (et au corpus scientifique sous-jacent) ne cessent de nous inspirer dans notre quête d'un monde où les femmes n'auront plus à vivre dans la peur de perdre leurs seins ou même leur vie à cause du cancer. Son humour, sa passion, et son amitié nous soutiennent toutes dans notre travail. Sa présence dans notre famille est une bénédiction.

Remerciements

Sous la direction de :

Janet Gray, Ph.D.

Professeur, Département de Psychologie et Programme de sciences, Technologie et Société, Vassar College, à Poughkeepsie, N.Y.

Pour le *Breast Cancer Fund*

Nancy Evans,

Consultante en sciences de la santé

Brynn Taylor,

Gestionnaire de programme

Jeanne Rizzo, R.N.,

Directrice exécutive

Janet Nudelman,

Directrice, Programme et politique

Kevin Donegan,

Directeur des communications

Marisa Walker,

Coordonnatrice des communications *senior*

Le *Breast Cancer Fund* tient à remercier les experts qui ont examiné et commenté les sections Cadre et Connaissances de l'édition 2008 de *l'État des connaissances : La relation entre l'environnement et le cancer du sein* :

Kristan Aronson, Ph.D.

Professeure, santé communautaire et épidémiologie, directeur du *Queen's Institute of Population and Public Health*, Université Queen's, Ontario, Canada

Devra Lee Davis, Ph.D., M.P.H.

Directrice, Center for Environmental Oncology, et professeure, Département d'épidémiologie, Graduate School of Public Health, Université de Pittsburgh, Penn.

Suzanne E. Fenton, Ph.D.

Biologiste chercheuse, Direction de l'endocrinologie, Division de la toxicologie de la reproduction, NHEERL, Agence de la protection de l'environnement (EPA) des ÉU, Research Triangle Park, N.C.

Annie J. Sasco, M.D., Dr.P.H.

Directrice de l'équipe d'Épidémiologie pour la prévention du cancer, INSERM, CRE U897, Université Victor Ségalen Bordeaux 2, Bordeaux, France

Ana Soto, M.D.

Professeure, Département d'anatomie et de biologie cellulaire, Tufts University School of Medicine, Boston, Mass.

Le *Breast Cancer Fund* est le seul responsable du contenu de ce rapport. Certains éléments d'information peuvent ne pas refléter les opinions des experts ci-dessus. L'assistance de ces experts dans la rédaction de ce rapport n'implique pas l'approbation par leurs institutions respectives.

Le *Breast Cancer Fund* tient à remercier les fondations et les sociétés suivantes, qui ont soutenu la production et l'impression de cette édition de *l'État des connaissances : La relation entre l'environnement et le cancer du sein* :

La *Betsy Gordon Foundation*, La *Fondation Twinkle*, Inc, la fondation Heinz, le *Center for Environmental Oncology* au *Cancer Institute* de l'Université de Pittsburgh comme participants du programme *Healthy Places, Healthy People* de la Fondation Highmark; la *Devra Lee Davis Charitable Foundation*, et Clif Bar & Co., fabricants de LUNA.

© 2002, 2003, 2004, 2006
par le *Breast Cancer Fund* et
Breast Cancer Action

© 2008 par le *Breast Cancer Fund*
www.breastcancerfund.org



Remerciements

La traduction de *State of the Evidence 2008* était un projet conjoint du **Action cancer du sein de Montréal** et du *Breast Cancer Fund*.

La réalisation de ce projet a pu se faire grâce à **La fondation FACT** et au *Breast Cancer Fund*.

Impression financée par **la Feigelson Foundation (Fondation Feigelson)**.

Traduction : **Pierre-Alain Gouanvic**

Annie J. Sasco, M.D., Dr.P.H. conseillère scientifique et médicale des éditions anglaises précédentes et ayant également revu la traduction en français.

Reproduction des graphiques en français : **Gerry Goodfriend**

Mise en forme : **Joanna Baldwin et Lisa Lipowski, B.Sc., Communications Curly Dog Inc.**

Table des matières

Sommaire.....	6
Cadre du rapport	
I. Introduction.....	12
II. Contexte.....	13
III. Deux grands thèmes : le <i>quand</i> et le <i>comment</i>	19
IV. <i>Les cancers du sein</i>	26
V. L'état des méthodologies.....	28
Nos connaissances sur la relation entre l'environnement et le cancer du sein	31
I. Les hormones et les perturbateurs endocriniens.....	33
II. Autres substances associées au cancer du sein	55
III. Les rayonnements ionisants et non-ionisants.....	58
<i>Aller de l'avant</i> : Les recommandations politiques et scientifiques du <i>Breast Cancer Fund</i>	
I. Pour l'environnement, contre le cancer du sein : comment bâtir un mouvement rassembleur.....	63
II. Réduire l'exposition aux radiations et aux substances chimiques synthétiques.....	64
III. Outils et études nécessaires à un renforcement de la preuve et à la réduction des expositions.....	81
Appendices	
I. Liste du CIRC des cancérogènes connus, possibles et probables associés au cancer du sein ou au cancer mammaire.....	90
II. Liste des perturbateurs endocriniens	94
Index	96
Références	101

Sommaire

Aux États-Unis, le risque à vie de cancer du sein n'a cessé de croître de façon marquée.^{1,2} Entre 1973 et 1998, les taux d'incidence ont augmenté de plus de 40 pour cent.³ Aujourd'hui, aux États-Unis, le risque à vie de contracter un cancer du sein est de un sur huit.⁴

Le cancer du sein frappe plus de femmes dans le monde que tout autre cancer, à l'exception du cancer de la peau. Au cours du XX^{ème} siècle, aux États-Unis, le risque au cours de la vie de cancer du sein n'a cessé de croître de façon marquée.^{1,2} Entre 1973 et 1998, les taux d'incidence ont augmenté de plus de 40 pour cent.³ Aujourd'hui, aux États-Unis, le risque à vie de contracter un cancer du sein est de un sur huit.⁴

De décennie en décennie, depuis la seconde guerre mondiale, les taux d'incidence de cancer du sein augmentent parallèlement à la prolifération des produits chimiques de synthèse. On estime que 80 000 produits chimiques sont utilisés actuellement aux États-Unis et qu'au moins 1000 nouveaux produits chimiques apparaissent chaque année.⁵ Seulement 7 pour cent de tous ces produits chimiques ont subi un examen toxicologique complet.⁶ Pourtant, nombreux sont ceux qui persistent dans l'environnement,^{7,8} s'accumulent dans les masses adipeuses et peuvent rester dans le tissu mammaire pendant des décennies.⁹ Nous ne savons rien de l'effet sur la santé humaine d'un nombre considérable de produits chimiques.

Les données les plus récentes (2003-2004)^{10,11} indiquent que l'incidence du cancer du sein a diminué de façon significative chez les Américaines. Cependant, cette tendance pourrait n'être pertinente que pour le groupe des femmes âgées de 50 ans et plus ayant une certaine sous-catégorie de cancer du sein (les cancers positifs aux récepteurs des œstrogènes).^{12,13,14} L'hypothèse la plus couramment admise est que cette baisse d'incidence résulterait de la récente perte de faveur de l'hormonothérapie substitutive (HTS), notamment suite à la découverte d'une association avec un risque accru de cancer du sein.^{15,16}

Une enquête récente du *Silent Spring Institute* (SSI) du Massachusetts indique qu'un total de 216 produits chimiques et sources de radiations sont reconnus par les agences de contrôle nationales et internationales comme des cancérogènes associés au cancer du sein.¹⁷ Les chercheurs du SSI mettent en évidence que beaucoup d'autres produits chimiques, en particulier les perturbateurs endocriniens (PE), ne font pas partie de cette liste, malgré la quantité importante et toujours croissante de données soutenant une telle association.^{18,19}

Dans *l'État des connaissances 2008*, nous nous penchons sur les données, de plus en plus élaborées et probantes, qui permettent d'établir une association entre l'incidence actuelle du cancer du sein et la myriade de produits chimiques et les nombreuses sources de radiations présentes dans notre environnement. Nous n'entendons pas remettre en question

l'importance des facteurs de risque couramment étudiés, tels que les mutations génétiques,²⁰ les antécédents gynécologiques et obstétricaux,²¹ les facteurs liés au mode de vie (le surpoids,²² la consommation d'alcool,^{23,24} le manque d'exercice²⁵), mais nous affirmons que tous ces facteurs, même s'ils dominent le discours, sont loin d'expliquer les taux d'incidence actuels.²⁶

La démonstration du rôle des radiations et des produits chimiques d'usage courant dans cette impressionnante augmentation du nombre de cancer du sein s'appuie sur un imposant corpus scientifique. Dans la vie de tous les jours, nous sommes rarement exposées à chaque substance isolément. Bien des substances chimiques sont omniprésentes dans notre quotidien. Il serait donc plus exact de dire que nous sommes soumises, pendant des semaines, des mois et parfois même des années, à une multitude d'expositions chroniques, diffuses. Plusieurs études récentes démontrent que des *mélanges* de produits chimiques, des *interactions* entre produits chimiques et radiations, ou encore des *interactions* entre certaines substances et certains terrains génétiques ou hormonaux, peuvent causer des altérations susceptibles d'augmenter le risque de cancer. Ces études ne donnent qu'un aperçu de la complexité des processus pouvant mener à l'apparition du cancer du sein, de cet écheveau de facteurs, souvent connectés les uns aux autres, qui agiront directement et indirectement, de par leurs interactions, sur les fonctions normales du tissu mammaire.

Longtemps on a cru que la *dose* seule fait le poison. Les chercheurs et chercheuses savent désormais que le *moment*, la *durée* et les *modes d'exposition* sont tout aussi importants, sinon plus, que la dose, lorsque l'on étudie le potentiel cancérigène de substances, de radiations, ou d'habitudes de vie sur le risque de cancer du sein. Un nombre croissant d'études, non seulement chez les animaux mais aussi chez les humains, indiquent que l'exposition à des substances chimiques ou à des radiations pendant la période foetale, la petite enfance ou l'adolescence amènent à une prédisposition très marquée au cancer du sein à l'âge adulte.^{27,28} Le *moment* de l'exposition est crucial dans ce cas en raison de la vulnérabilité du tissu mammaire pendant son

développement, de la phase foetale à la première grossesse menée à terme, en passant par la puberté et l'adolescence.²⁹

Dans un premier temps, nous analyserons le vaste corpus scientifique, riche de plus de 400 études, établissant une relation entre l'exposition aux substances chimiques et aux radiations et le risque de cancer du sein. La complexité des processus en jeu suscite plusieurs problématiques méthodologiques; nous aborderons certaines des questions que la recherche pose actuellement.

La section intitulée *Aller de l'avant* propose des outils pour prévenir le cancer du sein. Elle s'adresse aux défenseuses des droits des femmes, aux militantes pour la justice environnementale et la santé environnementale et à toutes les écocitoyennes souhaitant voir les politiques, aux divers paliers de gouvernement, et les programmes de recherche se tourner vers l'élimination des sources environnementales du problème.

Dans ce rapport, nous avons tenu compte des études donnant à penser que la baisse récente des taux d'incidence de cancer du sein serait liée au déclin de l'hormonothérapie substitutive. Mais nous avons aussi pris la mesure des efforts d'assainissement de notre environnement qui ont été menés au cours des 30 dernières années. Ce faisant, nous avons été menées à conclure que si nous poursuivons sur cette lancée, en diminuant plus encore l'exposition aux cancérigènes, notamment les œstrogènes de substitution, les pseudo-œstrogènes et les perturbateurs endocriniens, nous pourrions espérer diminuer encore l'incidence du cancer du sein, et même prévenir cette maladie.

Les hormones et les perturbateurs endocriniens associés au cancer du sein

Il est largement admis que l'exposition chronique aux **œstrogènes** du corps augmente le risque de cancer du sein. L'**hormonothérapie substitutive**,³⁰ les **contraceptifs oraux**,^{31,32} de même que certains médicaments ont un effet analogue. Les œstrogènes de forme chimique naturelle, qu'on appelle œstrogènes stéroïdiens (en raison de leur structure chimique), font maintenant partie de la liste des

cancérogènes connus du Programme de toxicologie national des États-Unis (*National Toxicology Program*). Le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC; IARC) considère tous les œstrogènes, stéroïdiens et non-stéroïdiens, comme des cancérogènes connus depuis 1987.

Les agents synthétiques qui imitent l'action des œstrogènes sont appelés **xénoœstrogènes** (ou, parfois, **pseudoœstrogènes**). Ils font partie de la famille des **perturbateurs endocriniens** (PE), un ensemble de substances nuisant aux processus biologiques normaux en gênant l'action de diverses hormones, incluant, outre les œstrogènes, les androgènes et les hormones thyroïdiennes. Tous les perturbateurs endocriniens sont susceptibles d'accroître le risque de cancer du sein.

On trouve des PE dans plusieurs pesticides, ainsi que dans des carburants, des matières plastiques, des détergents, des solvants industriels, la fumée de cigarette, des produits de soins personnels, et dans certains médicaments. Certains additifs alimentaires sont des perturbateurs endocriniens.^{34,35} L'existence de cette multitude de xénoœstrogènes, omniprésents et persistants, pourrait contribuer à expliquer l'augmentation des cas de cancer dans les pays industrialisés.

Dans plusieurs cas, les effets cancérogènes ont été démontrés. Les perturbateurs endocriniens suivants augmentent le risque de cancer du sein chez l'humain ou de cancer mammaire chez l'animal :

■ Une grande variété de pesticides

- Le **DDT**, qui demeure omniprésent, même s'il a été interdit;
- La **dieldrine** et l'**aldrine**. Ces deux pesticides sont maintenant interdits, mais leur utilisation massive des années 50 aux années 80 pourrait avoir une influence sur l'incidence de cancer du sein au-delà de cette période.
- Les herbicides de la famille des triazines. Alors que l'**atrazine** est interdit dans toute l'Europe, il est épandu à grande échelle aux États-Unis, sur de nombreuses cultures de première importance.
- L'**heptachlore**. Il y a 10 ans, cet insecticide était très répandu; il est maintenant interdit.

■ Le bisphénol A : On l'utilise pour produire les

plastiques polycarbonés, les résines époxydes et les scellants buccodentaires, en dentisterie. C'est une des substances chimiques les plus omniprésentes de la vie moderne.

- **Les hydrocarbures polyaromatiques** : Produits de combustion ubiquitaires.
- **La fumée de cigarette** : Les perturbateurs endocriniens qu'on y trouve se propagent aussi par la fumée secondaire.
- **Les dioxines** : Dérivés d'incinération, de procédés d'usinage et de la combustion des carburants. Elles contaminent pratiquement toute la chaîne alimentaire; les dioxines sont présentes dans les cultures, les viandes et les produits laitiers.
- **Les alkylphénols** : Produits chimiques industriels utilisés dans la production de détergents et d'autres produits nettoyants.
- **Les métaux** : Cuivre, cobalt, nickel, plomb, mercure, cadmium et chrome, notamment.
- **Les phtalates** : Produits chimiques servant à rendre les plastiques plus flexibles; aussi présents dans certains cosmétiques.
- **Les parabènes** : Antimicrobiens utilisés dans certains cosmétiques et certains produits de soins personnels.
- **Les additifs alimentaires** : Somatotropine bovine recombinante (**STBr**) et **zéranol**, tous deux administrés aux bovins et aux moutons pour stimuler la croissance.

(Cette liste n'est pas exhaustive)

Autres substances associées au cancer du sein

Les substances chimiques causant le cancer du tissu mammaire ne sont pas toutes des perturbateurs endocriniens. Certaines substances omniprésentes dans notre environnement exercent leurs effets cancérogènes en attaquant directement l'ADN des cellules du tissu mammaire. D'autres diminuent la capacité des cellules à faire face aux stress environnementaux ou internes qui augmentent le risque de contracter le cancer. Quelques exemples :

- **Le benzène** : Solvant produit en grandes quantités par l'industrie pétrochimique. On le

trouve dans les vapeurs d'essence, les gaz d'échappement, la fumée de cigarette et les émissions résultant des combustions industrielles.

- **Les solvants organiques volatils** : Utilisés notamment dans l'électronique, dans la production des pièces d'ordinateurs, des textiles, des meubles, ainsi que dans l'imprimerie;
- **Le polychlorure de vinyle (PVC)** : D'usage très répandu, on le trouve dans des produits médicaux, des emballages alimentaires, des électroménagers, des jouets, des pipes à eau et d'innombrables autres produits.
- **Le 1, 3-butadiène** : Un sous-produit du raffinage du pétrole et de la combustion de l'essence; aussi utilisé dans la manufacture du caoutchouc de synthèse.
- **L'oxyde d'éthylène** : Employé dans la stérilisation des instruments chirurgicaux; on le trouve dans certains cosmétiques.
- **Les amines aromatiques** : Sous-produits de la synthèse de plastiques, de pesticides, de teintures et des mousses de polyuréthane; produits lors de la cuisson à haute température.

Les rayonnements associés au cancer du sein

On a constaté que les deux grandes catégories de rayonnements, non pas seulement les radiations ionisantes mais aussi les radiations non-ionisantes (en particulier les champs électromagnétiques), pouvaient augmenter le risque de cancer du sein.

- **Les radiations ionisantes** : Première cause de cancer du sein à avoir été établie. Les radiations ionisantes augmentent le risque de cancer du sein en attaquant directement l'ADN et en perturbant les processus cellulaires et intracellulaires normaux. Les radiations ionisantes peuvent aussi augmenter le potentiel cancérigène de certaines hormones et de certaines autres substances.^{36,37}
- **Les radiations non-ionisantes (champs électromagnétiques; champs ÉM)** : Comprennent les micro-ondes, les ondes radio et radar, ainsi que la lumière artificielle. On comprend mal, à l'heure actuelle, par quels

mécanismes les champs ÉM affectent la santé humaine. Nous savons, en revanche, que les champs ÉM ainsi que l'exposition nocturne à la lumière artificielle (ou lumière la nuit; LLN) abaissent les concentrations de mélatonine, l'hormone sécrétée par la glande pinéale pendant les périodes d'obscurité.³⁸ Par le biais de complexes interactions avec les œstrogènes et de certaines communication cellulaires,³⁹ la mélatonine semble avoir des propriétés anti-cancer.⁴⁰

Nouvelles recherches présentées dans l'État des connaissances 2008

- Dans des études sur des femmes des États-Unis⁴¹ ou d'Europe⁴² porteuses de mutations dans les gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, les groupes ayant une plus forte incidence de cancer du sein étaient nés récemment, durant les décennies où l'on a observé une augmentation de l'exposition à une multitude de cancérigènes mammaires connus. Ces récents résultats confirment une étude antérieure qui avait mis en évidence un tel effet de cohorte.⁴³
- Plusieurs études récentes ont confirmé les conclusions des études publiées en 2001 et 2002 : l'utilisation de l'hormonothérapie substitutive avec œstrogènes et progestine en combinaison augmente le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées. Ces cancers ont un bas taux de prolifération (ou index mitotique) et un pronostic favorable.^{44,45,46}
- L'utilisation de contraceptifs oraux (CO) dans les cinq dernières années a causé des augmentations significatives des taux de cancer du sein chez des groupes de femmes hispaniques et blanches. On a observé que l'effet était magnifié si l'usage de CO s'étalait sur 20 ans ou plus. Conformément aux études antérieures, toujours chez les femmes hispaniques et non-hispaniques (blanches), on a observé une augmentation significative du nombre de tumeurs négatives pour les récepteurs des œstrogènes (RE-; angl. : ER-).
- Des chercheurs ont voulu connaître les effets à long terme de l'exposition au DDT, un pesticide interdit d'usage. Ils ont mesuré les concentrations sanguines de DDT chez des jeunes femmes, au moment de donner naissance, pour établir un

- marqueur des concentrations du pesticide durant la jeunesse. Ils ont ensuite suivi ces femmes pendant deux décennies, en consignait les cas de cancer du sein invasifs et non-invasifs survenant avant l'âge de 50 ans ainsi que les décès par cancer avant cet âge. L'exposition au DDT pendant l'enfance et la prime adolescence, dans cette étude, a quintuplé le risque de contracter un cancer du sein avant 50 ans.⁴⁸
- L'exposition au pesticide atrazine *in utero* retarde le développement des glandes mammaires du rat à la puberté, ce qui a pour effet d'étirer la période de vulnérabilité aux cancérogènes mammaires.⁴⁹ De même, l'exposition à un mélange de métabolites de l'atrazine pendant la gestation amène des altérations du développement des glandes mammaires qui perdurent jusqu'à l'âge adulte.⁵⁰
 - L'insecticide heptachlore a été impliqué comme facteur de risque de cancer du sein. De récentes études sur la charge corporelle en époxyde d'heptachlore, son principal métabolite, montrent que des concentrations élevées dans les biopsies des tissus adipeux mammaires⁵² et dans le lait⁵¹ sont associées à une augmentation de l'incidence de cancer du sein.
 - Une méta-analyse des publications confirme que l'exposition à la fumée secondaire de tabac augmente le risque de cancer du sein chez les femmes préménopausées.⁵³
 - Plusieurs études chez le rat et la souris démontrent que même de brèves expositions à des doses de bisphenol A (BPA) de l'ordre de ce que l'on trouve couramment dans l'environnement, *in utero* ou pendant la période périnatale, amènent des transformations de la structure du tissu mammaire qui prédisent l'apparition ultérieure de tumeurs. En outre, ces doses accroissent la vulnérabilité aux œstrogènes à la puberté.^{54,55,56,57}
 - Une exposition précoce, *in utero*, au BPA cause des aberrations du développement du tissu mammaire observables tout au long de la gestation.⁵⁸ L'exposition des rats au BPA *in utero* augmente aussi le nombre de modifications précancéreuses dans le tissu mammaire, ainsi que le nombre de tumeurs mammaires consécutives à une exposition, à l'âge adulte, à un cancérogène en doses plus faibles que son seuil cancérogène.⁵⁹
 - L'exposition *in utero* à la dioxine TCDD perturbe le développement ultérieur de la glande mammaire d'une telle manière que le risque de cancer des cellules mammaires est accru, à l'âge adulte.⁶⁰
 - Dans des biopsies des tissus mammaires cancéreux ainsi que dans le sang de femmes ayant un diagnostic de cancer, on a découvert des accumulations anormales de fer, nickel, chrome, zinc, cadmium, mercure et plomb.^{61,62}
 - En laboratoire, une étude sur des rats a récemment montré que l'application de méthoxycinnamate d'octyle (MCO) augmente la pénétration cutanée de l'herbicide 2,4-D, un perturbateur endocrinien.⁶³ Le MCO est fréquemment employé dans les crèmes solaires.
 - Une étude cas-témoin de 128 travailleuses latino-américaines de Californie ayant eu un diagnostic récent de cancer du sein a montré que trois pesticides, le chlordane, le malathion et le 2,4-D, étaient associés avec une augmentation du risque de cancer du sein. Les chercheurs ont découvert que le risque était plus grand chez les jeunes femmes et dans les cas de cancer du sein précoce.⁶⁴
 - De récentes études dans les forces armées américaines⁶⁵ et sur différentes catégories professionnelles en Israël⁶⁶ ont montré une augmentation significative du risque de cancer du sein chez les femmes exposées aux concentrations de benzène les plus élevées.
 - En laboratoire, l'administration de benzène aux souris cause l'induction de tumeurs mammaires. On observe une augmentation des mutations dans certains gènes suppresseurs du développement des tumeurs.⁶⁷
 - Dans une étude récente, l'administration de questionnaires a permis de montrer une association entre une consommation élevée de viandes et de poissons cuits au grill (sur la période d'une vie) et une augmentation de l'incidence de cancer du sein à la ménopause.⁶⁸ On observe la formation d'amines aromatiques hétérocycliques (AAH) et d'amines aromatiques polycycliques (AAP) suite à la cuisson au grill ou à haute température des viandes et des poissons.
 - Dans des échantillons de lait et de canaux galactophores, des adduits d'AAH ont été

- découverts dans l'ADN.^{69,70} Ces adduits signalent une perturbation des mécanismes de réparation de l'ADN, un des indicateurs les plus précoces du développement tumoral.
- Dans des cultures de cellules mammaires humaines, on a démontré que les AAH simulent l'action des œstrogènes et peuvent aussi agir directement sur la division cellulaire, ce qui peut stimuler le développement tumoral.⁷¹
 - Les taux de cancer du sein ont augmenté dans les régions voisines de la centrale de Tchernobyl, dont l'explosion d'un réacteur en 1986 a causé une pollution radioactive massive. Plus les femmes étaient jeunes au moment de l'accident, plus les effets observés lors de l'étude étaient dévastateurs.⁷²
 - On a montré récemment que les femmes porteuses de certaines mutations génétiques prédisposant au cancer du sein (par exemple, dans les gènes *ATM*, *TP53* et *BRCA 1* et 2) seraient tout particulièrement vulnérables aux effets cancérogènes des rayonnements ionisants.^{73,74}
 - Chez des jeunes filles et des adolescentes traitées par radiothérapie pour lymphome non-Hodgkinien⁷⁵ ou acné,⁷⁶ un accroissement du risque de contracter le cancer du sein plusieurs décennies plus tard a été démontré.
 - Chez des techniciennes en radiologie, on a démontré que l'exposition quotidienne et à long terme à des radiations ionisantes cause une augmentation du risque de cancer du sein. Ceci s'applique notamment aux femmes qui ont commencé à travailler comme techniciennes à l'adolescence et à celles qui ont commencé ce travail avant les années 40, quand les expositions étaient beaucoup plus élevées qu'elles le sont depuis les dernières décennies.^{77,78}
 - Chez des femmes ménopausées ayant subi une radiothérapie pour cancer du sein dans le passé, on a constaté une augmentation du risque de cancer du sein induit par radiations.^{79,80}
 - Aux États-Unis, une étude de population cas-témoin sur les effets des champs électromagnétiques de basse, moyenne et haute intensité dans différents milieux de travail a été menée. Les chercheurs ont constaté une augmentation d'incidence de cancer du sein faible mais statistiquement significative.⁸¹
 - Une vaste étude cas témoin polonaise a révélé une augmentation du risque de cancer du sein chez les cols blancs (commerce, publicité, gestion, génie, sciences sociales et économie). Une augmentation a aussi été notée chez les cols bleus, par exemple chez des opératrices de machinerie travaillant dans divers environnements de travail. Il n'a pas été possible d'isoler une substance chimique ou quelque autre exposition unique qui expliquerait l'augmentation des risques, ce qui a amené les chercheurs à conclure que l'exposition aux champs électromagnétiques au travail méritait des recherches plus approfondies.⁸²
 - Le rapport Bioinitiative, une récente synthèse des connaissances sur les effets des champs électromagnétiques sur la santé, a évalué les risques de cancer du sein et de maladies neurodégénératives induits par ces radiations. Il s'agit d'un rapport révolutionnaire couvrant plus de 2000 études. Ses conclusions sont sans équivoque : si nous voulons éviter de futurs cas de cancer et bien d'autres maux et maladies, chez les enfants comme chez les adultes, nous devons renforcer nos normes de sécurité.

Aller de l'avant. Les recommandations politiques et scientifiques du Breast Cancer Fund

Un effort collectif est nécessaire. Il nous faut caractériser les origines environnementales de cancer du sein et les éliminer. La section *Aller de l'avant* appelle les militants et les législateurs et tous les écocitoyens à la mobilisation. Nous proposons toute une gamme de méthodes d'intervention permettant de jouer un rôle actif dans la prévention du cancer du sein. Vous trouverez les outils nécessaires pour concevoir de nouvelles réglementations aux divers paliers de gouvernement, ainsi que de nouvelles pistes de recherche. Nous pouvons tous faire notre part. Le fardeau de la preuve est imposant, et il ne cesse de s'alourdir. Nous pouvons réduire l'exposition aux cancérogènes chimiques et aux radiations : les moyens sont là.

Cadre du rapport

Introduction

Objectifs du rapport

Un des principaux objectifs de *l'État des connaissances 2008* est d'examiner les données, de plus en plus élaborées et probantes, qui permettent d'établir une association entre l'incidence actuelle du cancer du sein et la myriade de produits chimiques et les nombreuses sources de radiations présentes dans notre environnement. Nous n'entendons pas remettre en question l'importance des facteurs de risque couramment étudiés, tels que les mutations génétiques,⁸³ les antécédents gynécologiques et obstétricaux,⁸⁴ les facteurs liés au mode de vie (le surpoids,⁸⁵ la consommation d'alcool,^{86,87} le manque d'exercice⁸⁸), mais nous débiterons en montrant que ces facteurs sont loin d'expliquer les taux d'incidence actuels.²⁶ Un imposant corpus scientifique indique que l'exposition aux contaminants et aux radiations, seuls ou combinés, pourraient bien contribuer à expliquer des taux d'incidence de cancer du sein qu'on peut qualifier d'intolérables.

Un autre objectif de ce rapport est de montrer comment la recherche peut informer et guider les recherches futures et de nouvelles politiques publiques pour une réduction des expositions. Nous espérons inspirer militants, éducateurs, législateurs, scientifiques et citoyens à collaborer dans un vaste effort de détoxification de l'environnement et, par conséquent, dans le sens d'une future réduction du fardeau qu'est le cancer du sein.

L'environnement : une définition

Nous reconnaissons que l'environnement comporte tous les facteurs extérieurs susceptibles d'affecter la santé, y compris les conditions de vie et de travail dans leur intégralité, aussi bien que les réponses de natures physiques, biologiques, sociales

et culturelles qui leurs sont associées. Cependant, pour les fins du présent rapport, nous nous concentrerons sur les expositions aux pesticides, dioxines, agents plastifiants, et à toutes les autres substances chimiques, ainsi qu'aux diverses radiations, que subit la population. Cela signifie que, par exemple, nous ne nous attarderons pas sur la recherche, souvent compliquée et peu concluante, reliant alimentation, stress, obésité et cancer du sein.⁹⁰ Cela implique aussi que nous nous préoccuperons de molécules bien réelles, pesticides, herbicides, hormones, substances se dégageant des emballages alimentaires, et de leurs effets potentiels sur d'autres produits de synthèse dont l'effet cancérigène sur le sein est déjà avéré.

On peut éviter certaines expositions, en choisissant de ne pas utiliser certains produits. Mais certaines expositions sont involontaires.⁹¹ Jour après jour, nous subissons des expositions multiples, par l'air, l'eau, la terre, certains médicaments et plusieurs cosmétiques d'usage courant. Le lieu de travail est une autre source d'expositions que l'on ne peut éviter. C'est en s'informant des preuves existantes que les citoyens, individuellement, comme consommateurs responsables, et collectivement, en tant que membres actifs de leur communauté, pourront faire pression sur la recherche et sur les différents paliers de gouvernement.

En tournant les regards vers toutes ces sources environnementales de cancer du sein, nous espérons non seulement réduire l'incidence de ce fléau dans l'avenir, pour le bien de nos enfants et petits enfants, mais nous voulons aussi nous joindre aux rangs de celles qui, comme nous, veulent changer la donne dans la lutte contre de nombreuses autres maladies. La triste réalité est que notre environnement est non seulement impliqué dans l'escalade des taux de cancer du sein, mais aussi dans d'autres cancers, ainsi que dans diverses autres maladies : asthme, maladies reproductives, neurodégénératives, troubles de l'apprentissage.^{92, 93, 94, 95, 96}

Contexte

Les statistiques sur le cancer du sein

Le cancer du sein frappe plus de femmes dans le monde que tout autre cancer, à l'exception du cancer de la peau. Aux États-Unis, le risque à vie de cancer du sein, pour les femmes, n'a cessé de croître de façon marquée à partir des années 1930, époque à laquelle on a commencé à enregistrer des statistiques d'incidence (les premières statistiques américaines ont été compilées au Connecticut).^{97,98} Entre 1973 et 1998, les taux d'incidence ont augmenté de plus de 40 pour cent.⁹⁹ Aujourd'hui, aux États-Unis, le risque à vie de contracter un cancer du sein est de un sur huit.¹⁸⁰

Les données les plus récentes (2003-2004)^{101,102} indiquent que l'incidence du cancer du sein a

Les femmes qui quittent un pays où l'incidence de cancer du sein est relativement basse et s'installent dans un pays industrialisé ont tôt fait de devenir à haut risque, comme leurs nouvelles concitoyennes.

diminué de façon significative chez les Américaines.

Cependant, cette tendance pourrait n'être pertinente que pour le groupe des femmes âgées de 50 ans et plus ayant une certaine sous-catégorie de cancers du sein (les cancers positifs aux récepteurs aux œstrogènes).^{103,104,105}

L'hypothèse la plus couramment admise est que cette baisse d'incidence résulterait de la récente perte de faveur de l'hormonothérapie substitutive (HTS), notamment suite à la

reconnaissance d'une association avec un risque accru de cancer du sein.^{106,107}

Il y a une variabilité importante des taux d'incidence du cancer du sein, qui est attribuable à de nombreux facteurs, dont l'âge et l'origine ethnique. Aux États-Unis, entre 2000 et 2004, les femmes blanches¹⁰⁸ avaient le taux d'incidence le plus élevé (132,5 cas pour 100 000 femmes années), suivies par les femmes d'origine africaine (118,3 pour 100 000), les latino-américaines (89,3 pour 100 000), les femmes

originaires d'Asie et des Îles du Pacifique (89,0 pour 100 000) et les autochtones, y compris les habitantes de l'Alaska (69,8 pour 100 000). En dépit de cette grande hétérogénéité, on observe plusieurs constantes. La vaste majorité des femmes reçoivent leur diagnostic à partir de 45 ans, et les Blanches sont plus fréquemment atteintes que les Afro-américaines. En revanche, la situation est inversée chez les jeunes femmes de 35 ans et moins; fait important, les cancers du sein, dans cette tranche d'âge, et chez les Afro-américaines tout particulièrement, sont plus sévères et plus difficiles à traiter.^{110,111}

En termes de mortalité globale à l'échelle nationale (aux États-Unis), le cancer, tous sites confondus, est la première cause de décès pour les femmes entre 40 et 79 ans et la seconde dans toutes les autres tranches d'âge. C'est le cancer de cet organe qui fauche le plus de vies entre 20 et 59 ans. Au delà de cet âge, le cancer du poumon prend la première place, mais les taux de mortalité due au cancer du sein restent élevés.^{112,113}

À l'échelle mondiale, plus de 1,15 million de femmes ont eu un diagnostic de cancer du sein en 2002.^{114,115} Les taux d'incidence sont plus élevés dans les pays industrialisés de l'Amérique du Nord et de l'Europe occidentale et sont moins élevés dans l'ouest de l'Asie, le sud de l'Afrique, et en Amérique du sud. Même dans ces parties du monde, le cancer du sein demeure la forme de cancer la plus fréquemment diagnostiquée chez les femmes.¹¹⁶ En Afrique du Nord et dans d'autres pays en transition ou en développement, nous assistons à une escalade des taux d'incidence.^{117,118,119} Bien que cette hausse marquée puisse être partiellement attribuable à une amélioration des moyens diagnostiques, à des transformations du mode de vie et des antécédents gynécologiques et obstétricaux, les études de migration donnent à penser que la variabilité observée à l'échelle internationale serait liée à des facteurs environnementaux.

Les études de migration

Les femmes qui quittent un pays où l'incidence de cancer du sein est relativement basse et s'installent dans un pays industrialisé ont tôt fait de devenir à

haut risque, comme leurs nouvelles concitoyennes. Par exemple, chez les femmes venant d'Asie, où les taux sont de 4 à 7 fois moins élevés qu'aux États-Unis, ils se produit une augmentation de risque de 80 pour cent après avoir vécu plus de dix ans dans ce pays.^{137, 138} Une génération plus tard, chez leurs filles, le risque avoisine déjà celui des femmes nées aux États-Unis. Les Latino-américaines nées aux États-Unis ont un risque plus élevé que les immigrantes de la même origine, et plus le temps passe, plus le risque augmente. Ce phénomène est particulièrement frappant chez les femmes qui ont immigré avant l'âge de 20 ans.¹³⁹

De la même manière, une étude suédoise a montré que, chez des personnes atteintes de différents types de cancer, c'était l'âge au moment d'immigrer qui déterminait si le risque de cancer était celui du pays d'origine ou celui du pays d'adoption : « Naître en Suède établit le mode d'incidence du cancer typique à la Suède, indépendamment de la nationalité d'origine, tandis que si on arrive au pays après 20 ans, il est trop tard, car l'environnement a déjà laissé son empreinte, le destin de cancer est déjà programmé. »¹⁴⁰

Migrer dans un pays industrialisé peut modifier plusieurs facteurs. Le risque de cancer du sein d'une immigrante (comme d'ailleurs celui de ses filles) peut augmenter si elle adopte un mode de vie à l'Occidentale. Si l'alimentation joue bien un rôle, il peut s'agir de l'action des composantes nutritionnelles, des composantes non-nutritionnelles (contaminants et additifs alimentaires), ou d'une combinaison des deux. Mais une migration peut occasionner une modification des attitudes face à la reproduction; une femme peut choisir de prendre la pilule contraceptive¹⁴¹ ou d'avoir des enfants à un âge différent de ce que la culture d'origine préconisait. Mais s'installer dans un pays industrialisé peut aussi augmenter l'exposition à la pollution chimique, à des produits de consommation comme les cosmétiques et les produits nettoyants, ainsi qu'à des solvants industriels dont l'effet cancérigène a été démontré. Nombre de preuves chez l'animal et chez l'humain (voir la section Le quand, ci-dessous) convergent vers l'idée que l'exposition aux radiations et aux polluants pendant la période foetale, la petite enfance ou l'adolescence accroissent

Les taux de cancer du sein seraient-ils en train de chuter ?

C'est ce que des données récentes des États-Unis indiquent. Il y a de quoi se réjouir : c'est la première fois depuis des décennies que le risque de cancer du sein, une fois tous les facteurs de risque combinés, semble décroître. Une hypothèse intéressante soulevée par plusieurs études récentes est que la baisse des taux de cancer du sein de type positif aux récepteurs aux œstrogènes après la ménopause serait attribuable à la toute récente baisse de faveur de l'hormonothérapie substitutive chez les femmes post-ménopausées.

Mais d'autres facteurs pourraient être en jeu. Il y a une trentaine d'années, plusieurs pesticides, dont le DDT, ont été interdits. Bien que nous portions toutes des résidus de DDT provenant de cette époque où l'épandage était massif, il est incontestable que les jeunes filles sont exposées à des concentrations de DDT beaucoup moins élevées qu'il y a quelques décennies pendant la période de maturation du sein.

De la même manière, d'autres réglementations ont permis de mettre fin à l'usage courant de produits associés à une augmentation du risque de cancer du sein. L'air que nous respirons, par exemple, est plus sain qu'il l'était il y a 35 ans; il y a moins de HAP et de plusieurs autres polluants qu'auparavant. À cela il faut ajouter les interdictions de fumer dans les lieux publics, qui ont énormément diminué notre degré d'exposition à la fumée secondaire, facteur tout particulièrement important, encore une fois, pour les jeunes enfants et les adolescents.

Comme pour toutes les autres maladies, ces tendances statistiques que l'on observe doivent être vues sur le long terme. Quoiqu'il en soit, cette tendance laisse présager que si nous diminuons notre exposition aux œstrogènes exogènes, aux perturbateurs endocriniens et aux autres cancérigènes, nous pourrions continuer sur cette voie et peut-être même, un jour, prévenir le cancer du sein.

considérablement le risque de contracter un cancer du sein plus tard dans l'existence.¹⁴² Ces données s'accordent avec les études montrant que l'environnement a une incidence sur le risque ultérieur de cancer du sein, particulièrement si la migration vers un pays plus industrialisé a eu lieu à un jeune âge.

Les gènes et l'environnement

Une autre indication que la transformation de notre environnement influence le risque de cancer du sein vient des études d'incidence faites sur les porteuses de mutations associées à la maladie. Deux « gènes du cancer », *BRCA1* et *BRCA2*, ont reçu beaucoup de publicité récemment, malgré le fait qu'ils ne rendent compte que de 10 pour cent, au plus, des cas de cancer du sein actuellement diagnostiqués.¹⁴³ Il est vrai que le fait d'être porteuse d'un gène *BRCA1* ou *BRCA2* mutant augmente considérablement les risques, surtout si l'on vient d'une famille déjà dévastée par des cancers mammaires ou ovariens.

Toutefois, porter un gène mutant ne signifie pas nécessairement que l'on contractera la maladie : les femmes porteuses de mutations dans les gènes *BRCA1* ou *BRCA2* ont entre 60 et 82 pour cent de risque de recevoir un diagnostic de cancer du sein au cours de leur vie.¹⁴⁴ Cela donne à penser que d'autres facteurs existent, au-delà des causes génétiques, des habitudes de vie et des facteurs environnementaux fréquemment partagés par les membres d'une même famille. En d'autres mots, l'environnement détermine largement si les gènes du cancer *BRCA1* et *BRCA2* seront associés à un diagnostic de cancer.

Chez des Américaines^{145,146} et des Européennes¹⁴⁷ porteuses de mutations dans les gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, celles chez qui l'incidence était la plus élevée étaient les plus jeunes, celles qui étaient nées dans les dernières décennies, période pendant laquelle la population a été exposée à une quantité et une variété croissantes de produits de synthèse impliqués dans la genèse du cancer du sein. Par exemple, les porteuses d'un *BRCA1* mutant nées après 1940 avaient près de deux fois plus de risques de contracter la maladie, entre 40 et 50 ans, que celles qui étaient nées plus tôt.¹⁴⁸ Les plus jeunes étaient plus susceptibles d'être exposées à des radiations et

à des contaminants pendant les périodes vulnérables de leur développement.

D'autres recherches ont départagé les contributions respectives des gènes et de l'environnement par des études de jumeaux. Dans la plus grande étude de jumeaux jamais menée, on a montré que ce sont les facteurs environnementaux particuliers à chaque femme qui contribuent le plus à déterminer le risque de cancer du sein. Le patrimoine génétique contribuait à 27 pour cent, l'environnement commun ne comptait que pour 6 à 9 pour cent du risque, alors que les facteurs environnementaux non partagés constituaient la plus large part du risque : entre 60 et 67 pour cent.¹⁴⁹ Ceci indique que la majeure partie du risque de cancer du sein n'est pas « dans les gènes ». Une récente ré-analyse de cette grande étude a permis de conclure que « les susceptibilités génétiques apportent une contribution de petite à modérée » à l'incidence du cancer du sein.^{150,151}

Tout récemment, des chercheurs ont tenté de comprendre les contributions respectives d'une grande variété de gènes et sont parvenus à identifier, dans les derniers mois, plusieurs candidats potentiels.^{152,153,154,155} Il reste à comprendre comment ces divers gènes candidats peuvent interagir, comment ils sont modulés par les comportements face à la reproduction, par le mode de vie et par les facteurs environnementaux.

Contaminants de l'environnement, contaminants de l'organisme

Comme nous l'avons vu plus haut, il y a un parallèle à faire entre la progression de l'incidence de cancer du sein et la prolifération des produits chimiques de synthèse depuis la Seconde Guerre mondiale. 80 000 produits chimiques sont en usage aux États-Unis, et il s'en rajoute plus d'un millier par année.¹⁵⁶ Et pourtant, on ne dispose d'analyses de biovigilance complètes que pour 7 pour cent de ceux-ci; 90 pour cent n'ont jamais été testés pour en connaître les effets sur l'humain.¹⁵⁷

Une enquête récente du *Silent Spring Institute* (SSI) du Massachusetts indique qu'un total de 216 produits chimiques et sources de radiations sont reconnus par

les agences de contrôle nationales et internationales comme des cancérrogènes associés au cancer du sein.^{158, 159} Beaucoup de ces substances persistent dans l'environnement,^{160, 161} s'accumulent dans les tissus adipeux, et peuvent rester dans le tissu mammaire pendant des dizaines d'années.¹⁶² (Voir l'Appendice 1 pour un inventaire des substances qui ont été enregistrées par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC; *angl.* : IARC) en tant que cancérrogènes et qui ont aussi été évaluées par des organismes de réglementation en regard de leur aptitude à induire des cancers mammaires chez l'humain et chez l'animal)

Les *Centers for Disease Control and Prevention of chemical body burdens* des États-Unis ont montré que la charge corporelle des Américains comporte plusieurs contaminants et que ce sont les femmes qui sont le plus contaminées.¹⁶³ Certains ont été associés à la formation de tumeurs mammaires chez les animaux, dont des carburants d'usage courant, des solvants et des résidus industriels.^{164, 165}

Plusieurs ont été détectés chez des fillettes (âgées entre 6 et 8 ans) dans les états de New York, de l'Ohio et de la Californie.¹⁶⁶ Chez des femmes enceintes ou venant d'accoucher, l'analyse d'échantillons de sang, de tissus placentaires et de lait a permis de montrer que les contaminants sont transmis de la mère à l'enfant pendant la grossesse et la période d'allaitement.^{167, 168, 169, 170} C'est une découverte très inquiétante car il est de plus en plus manifeste que les expositions survenant tôt dans la vie, du stade foetal à l'adolescence, ont un impact profond sur le développement du tissu mammaire pour tout le reste de l'existence, et sur le risque à vie qu'un cancer se développe.

Incidence du cancer du sein et mortalité selon les origines raciales et ethniques

Les disparités raciales quant à la santé ne peuvent pas s'expliquer uniquement par le statut social, l'accès aux soins de santé ou les facteurs environnementaux. L'étiologie de ces disparités est complexe, car il s'agit d'une interaction entre tous ces facteurs plus les facteurs génétiques.¹²⁰

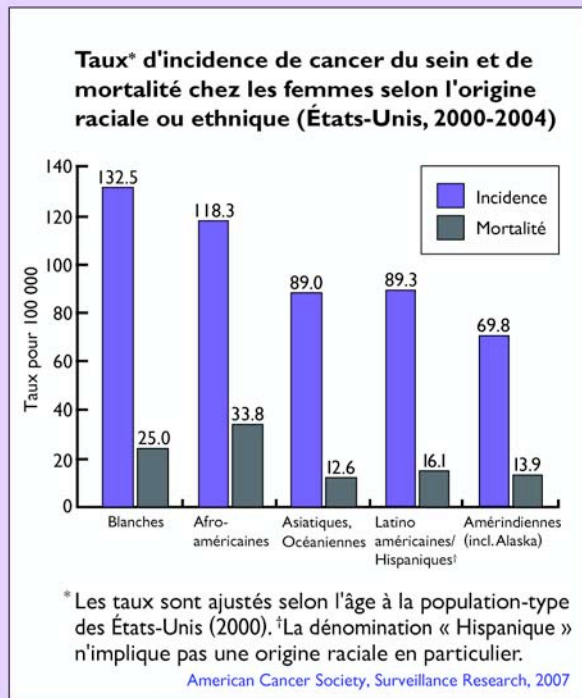
Les taux d'incidence et de mortalité varient largement selon les groupes ethniques / raciaux, les tranches d'âge, les localités, les régions et les nations. Dans l'ensemble, les taux d'incidence sont plus élevés chez les femmes d'ascendance européenne vivant dans un pays industrialisé. Mais une vue d'ensemble est comme une photographie aérienne : on ne voit

pas les détails de ce qui se passe sur le terrain, dans les communautés et chez les personnes.

La diversité des populations s'accroît rapidement, mais la recherche biomédicale sur les populations hétérogènes n'a pas progressé à un tel rythme. Les méthodes diagnostiques et les traitements actuellement disponibles sont issus de recherches menées chez des femmes blanches. On commence à peine à se pencher sur le cancer chez les personnes de couleur. Malgré tout, nous savons déjà que les facteurs génétiques modulent les effets de l'environnement et déterminent certaines caractéristiques des tumeurs elles-mêmes. Il est clair que le cancer du sein frappe plus violemment dans certains groupes ethniques.

L'incidence

Aux États-Unis, les femmes blanches (ce qui exclut les Latino-Américaines) sont le groupe où l'incidence de la maladie est la plus élevée, quel que soit l'âge. Aux États-Unis, ce sont les autochtones (y compris les résidentes de l'Alaska) qui ont le moins de risque de contracter la maladie.¹²¹ Le risque est



American Cancer Society. *Breast Cancer Facts and Figures 2007–2008*. Atlanta: American Cancer Society, Inc.

beaucoup moins grand chez les Latino-Américaines que chez les Blanches et les Noires, mais il s'accroît.

L'incidence de la maladie chez les Américaines d'ascendance africaine qui sont âgées de moins de 35 ans est plus élevée que chez les Blanches du même âge et le pronostic est moins favorable pour elles. La forme typique de tumeur qu'elles contractent est parfois nommée « triple négative », car elle est négative pour les récepteurs de l'œstrogène, de la progestérone, pour les HER2, et qu'elle est de type basal. Les tumeurs triple négatives ne répondent pas aux thérapies hormonales, comme le traitement au tamoxifène.^{122, 123} En plus, au diagnostic, les jeunes Afro-américaines ont des formes avancées de tumeurs : celles-ci sont notamment plus volumineuses et elles ont envahi plus de ganglions lymphatiques.¹²⁴

Au cours des années 90, l'incidence de cancer du sein inflammatoire (CSI), un type rare de cancer affectant surtout les femmes pré-

ménopausées, a subi une augmentation chez les Blanches et les Noires.¹²⁵ Cependant, l'incidence du CSI reste plus élevée chez ces dernières. Comme le CSI ne cause pas de masse au sein, il peut être diagnostiqué comme une infection, erreur diagnostique causant un retard de traitement.

En outre, les recherches actuelles indiquent que les facteurs de risque aussi sont différents. Un premier accouchement précoce et plus de quatre grossesses à terme avant 45 ans prédisposent au cancer du sein chez les Noires, tandis qu'une grossesse précoce, chez une Blanche, est protecteur.¹²⁶ Les contraceptifs oraux semblent être facteurs de risque chez les personnes d'origine africaine, manifestement parce qu'ils haussent les concentrations du facteur de croissance IGF-1, un facteur trophique associé au cancer du sein. Chez les femmes dites caucasiennes, c'est l'inverse qui se produit : l'IGF-1 est inhibé par la pilule contraceptive.¹²⁷

Disparités dans les taux de mortalité

Les femmes d'origine africaine ont aussi le plus haut taux de mortalité par cancer du sein. Aux États-Unis, les femmes d'origine asiatique, en particulier les Japonaises et les Chinoises, sont celles qui décèdent le moins du cancer du sein.¹²⁸ Bien que les raisons de ce phénomène soient inconnues, il est indubitable que des facteurs socioéconomiques sont en jeu, puisque ces facteurs ont une incidence sur les types d'expositions subies et sur l'accès aux soins de santé. Selon les chercheurs des CDC, la charge corporelle de plusieurs produits chimiques, dont les BPC, le mercure, le plomb, les HAP, les dioxines et les phtalates, est plus importante chez les Afro-Américaines que chez les femmes d'ascendance européenne ou mexicaine. Ces dernières, par contre, ont plus des pesticides suivants dans leur organisme : DDT/DDE, lindane et 2,4,5,TCP.¹²⁹ Par la biosurveillance, nous pourrions comprendre certains aspects

importants de ces disparités, et donc mieux comprendre les causes du cancer.

Le cancer du sein est la première cause de mortalité par cancer chez les Latino-Américaines des États-Unis. Comme chez les Afro-Américaines, les redoutables tumeurs triples négatives y sont beaucoup plus fréquentes.¹³⁰ L'environnement pourrait être un facteur, en particulier chez celles qui travaillent dans les champs.¹³¹ Il est aussi prouvé que l'hormonothérapie substitutive est plus risquée chez les latino-américaines post-ménopausées que chez les Blanches.¹³² Les Autochtones des États-Unis (incluant l'Alaska) ont la plus faible incidence de cancer du sein et un des taux de mortalité les plus bas. Toutefois, la Société américaine du cancer nous met en garde : « Les taux d'incidence de cancer chez les autochtones des États-Unis ont fait l'objet d'une étude plus systématique dans le Sud-ouest du pays qu'ailleurs, et pourraient ne pas être représentatifs du vécu des autres Autochtones des États-Unis (dont l'Alaska) qui résident ailleurs. »¹³³ Le programme SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) de l'Institut national du cancer américain reflète surtout les taux de cancer dans les réserves situées dans le Nouveau-Mexique et dans les zones urbaines de la Californie. Il est donc possible qu'un grand nombre de cas de cancer, en particulier dans les réserves rurales, où l'accès aux soins de santé est limité, soient exclus des statistiques

Implications pour la recherche

La recherche sur les disparités ethniques ou raciales doit prendre acte de la disparité existant à l'intérieur même de chacun des groupes. Les Afro-Américains sont un groupe aussi varié que le sont les régions de l'Afrique d'où leurs ancêtres viennent.¹³⁴ Les Latino-Américains sont en fait une mosaïque de

personnes provenant de Cuba, de Puerto Rico, de la République Dominicaine, du Mexique, de l'Amérique du Sud et de l'Amérique Centrale. Les Asiatiques et les Océaniens sont en fait plusieurs peuples : ils sont chinois, philippins, coréens, hawaïens, indiens, samoans, japonais, vietnamiens, entre autres. Les peuples autochtones comportent plus de 500 tribus se distinguant par la culture, la langue, et les facteurs sociodémographiques.¹³⁵

Dresser des statistiques par grands ensembles raciaux et ethniques pourrait occulter de grandes variations au sein de groupes spécifiques. Citons en exemple une étude sur des femmes originaires d'Asie résidant à Los Angeles : dans ce groupe, on a découvert que le risque de cancer du sein était deux fois plus élevé chez les Japonaises et les Philippines que chez les Chinoises et les Coréennes. Bien que l'incidence de la maladie soit relativement basse chez les Asiatiques, elle se met à augmenter dès l'arrivée aux États-Unis.¹³⁶

Il est urgent de comprendre en détails le cancer du sein chez toutes les femmes de couleur. Il faut aller plus loin que l'analyse des mammographies selon les groupes ethniques : des études d'exposition au travail et des analyses typologiques de tumeurs devront être menées.

Deux grands thèmes : le *quand* et le *comment*

L'analyse de données complexes et soulevant parfois même des controverses scientifiques nous renvoie fréquemment à deux questions : *quand* dans la vie, l'exposition a-t-elle lieu ? (*angl. : timing*); et *comment* cette exposition se présente-t-elle ?

Comprendre le *comment* est nécessaire car nous ne sommes pas des sujets dépourvus d'antécédents biologiques et sociaux, et les contaminants eux-mêmes ne se présentent pas isolément, mais en tant qu'éléments d'un mélange. Comprendre cette complexité est extrêmement ardu, mais nécessaire : il est de plus en plus clair que l'examen des facteurs de risque doit prendre en compte une multitude d'interactions et de facteurs de prédisposition.¹⁷¹

Mais il faut aussi connaître le *quand*, c'est à dire le moment de l'exposition. De plus en plus de recherches, tant épidémiologiques que toxicologiques (sur les animaux), indiquent que l'exposition aux cancérogènes et aux radiations pendant les périodes précoces du développement pourraient prédisposer au cancer du sein.

Mélanges, combinaisons de facteurs et interactions : le *comment*

Dans le cas d'une maladie aussi complexe que le cancer du sein, il est extrêmement difficile de

Les femmes ne sont pas exposées à des contaminants isolés.

concevoir, puis de mener, des études à long terme sur des substances chimiques, même prises isolément. Entre le moment de l'exposition et l'apparition de la maladie, il peut se passer des dizaines d'années; les femmes peuvent ignorer à

quelles substances elles sont ou ont été exposées; du reste, elles ne sont jamais exposées à une seule substance à la fois. De plus en plus de chercheurs prennent conscience que ce qui compte dans l'analyse de risques, c'est « le vécu des populations, à l'échelle locale »¹⁷² ou celui des personnes à risque. En pratique, c'est une tâche redoutable. C'est pourquoi on complémente les études

épidémiologiques avec des études toxicologiques sur les animaux : on peut alors contrôler plus aisément divers facteurs, comme les substances elles-mêmes, mais aussi les hormones et les mutations génétiques, seules ou combinées, pour étudier le risque de contracter des tumeurs mammaires ultérieurement.

Plusieurs des contaminants jugés importants dans l'accroissement du risque de cancer du sein interfèrent avec de nombreux processus biologiques, y compris ceux qui sont physiologiquement régulés par l'œstradiol, une des hormones femelles. C'est pour cette raison que les scientifiques disent de ces contaminants qu'ils ont des propriétés œstrogéniques, ou que ce sont des perturbateurs endocriniens (ou hormonaux), selon les systèmes qu'ils perturbent.

De nombreuses études sur des animaux indiquent qu'il importe de caractériser les types de mélanges auxquels les animaux (et, probablement, les humains) sont exposés lorsque l'on détermine le risque ultime.¹⁷³ Malheureusement, on n'a testé que quelques combinaisons de substances et de doses jusqu'à présent. Cela n'est peut-être pas étranger au fait que, d'après l'équipe de Koppe, il faudrait mener 166 millions d'expériences pour tester toutes les combinaisons possibles de trois substances synthétiques, parmi les mille plus courantes (sur un total de 80 000).¹⁷⁴ Bien qu'on n'ait mené que quelques études de ce genre, plusieurs de celles-ci indiquent des effets d'additivité (pour illustrer : $2 + 3 = 5$) ou de synergie ($2 + 3 = 9$) lorsque des substances en faibles concentrations sont mélangées, selon des protocoles pertinents à la recherche sur les risques de cancer du sein.

Comme si ce n'était pas déjà assez complexe, les substances peuvent aussi avoir des effets distincts selon la concentration et le moment de l'exposition. Quoiqu'il en soit, il existe plusieurs études illustrant ces phénomènes d'interactions entre produits chimiques, entre produits chimiques et radiations, ou entre produits chimiques et profils génétiques ou hormonaux, menant à des altérations de certains processus biologiques et, possiblement, à une augmentation du risque de cancer.

Par exemple, avec divers protocoles expérimentaux, deux pesticides aux propriétés œstrogéniques faibles (la dieldrine et le toxaphène) ont présenté des effets d'additivité¹⁷⁵ ou de synergie¹⁷⁶, dépendamment des doses et des conditions expérimentales. De même, la combinaison de doses très faibles de surfactants chimiques (des agents servant à solubiliser ou à disperser d'autres produits chimiques) et d'herbicides a des effets synergiques de grande ampleur chez un poisson sauvage sensible, comme pour le tissu mammaire humain, à l'œstradiol et aux autres substances œstrogéniques.¹⁷⁷ Une autre étude a examiné les effets de quatre substances chimiques présentes dans l'environnement de types très différents : un résidu de pesticide (o,p'-DDT), la génistéine, qui est un phyto-œstrogène (substance végétale à activité œstrogénique) et deux alkylphénols utilisés comme surfactants (agents moussants et disperseurs chimiques; 4-n-octylphénol et 4-nonylphénol). Des effets d'additivité évidents ont été observés entre les quatre substances.¹⁷⁸

Une étude sur 11 contaminants différents, tous à des concentrations si faibles que chacun était sans effet observable isolément, a révélé des effets d'additivité

Même en faibles concentrations, les contaminants peuvent exacerber certains des effets biologiques des œstrogènes.

non seulement entre chacune des substances, mais aussi des substance avec l'œstradiol naturellement présent dans le corps.¹⁷⁹ De la même manière, le bisphénol A, un agent plastifiant omniprésent dans notre quotidien, a été capable d'augmenter les effets de l'œstradiol, à des concentrations couramment rencontrées dans la vie quotidienne.¹⁸⁰ Ces résultats démontrent que les substances chimiques de notre environnement, même à de faibles concentrations, peuvent exacerber certains des effets des œstrogènes naturels.

L'ensemble de ces recherches toxicologiques indique que beaucoup des molécules sont préoccupantes parce qu'elles imitent les œstrogènes naturels ou en augmentent l'action. On sait que l'exposition

excessive à l'œstradiol et aux molécules apparentées est commune à plusieurs facteurs de risque reconnus, comme les antécédents gynécologiques et obstétricaux (âge aux premières menstruations, nombre d'enfants, âge au début de la ménopause, utilisation de contraceptifs oraux et d'hormonothérapie substitutive, etc.), l'alimentation et la consommation d'alcool.¹⁸¹

Dans des études histologiques sur le développement du tissu mammaire animal, l'exposition à des mélanges de substances couramment trouvées dans l'environnement a sensibilisé ce tissu aux œstrogènes présents dans l'environnement. Cette sensibilité anormale a donné lieu à des anomalies qui, dans d'autres études,¹⁸² ont été associées à la formation de tumeurs mammaires. Un phénomène analogue a été observé dans une étude sur l'exposition à de faibles doses de radiations : suite à ce traitement, le nombre de tumeurs consécutives à une exposition à un cancérigène connu était supérieur à la normale.¹⁸³

Récemment, de grandes études cliniques sur des femmes atteintes de cancer du sein ont été menées pour connaître les effets des substances chimiques et des radiations en combinaison avec d'autres facteurs. Les nombreuses données qui ont été ainsi compilées illustrent la complexité des interactions entre les facteurs de risque, et ainsi permettent de lever certaines contradictions observées dans de grandes études épidémiologiques.

Par exemple, dans une étude sur la relation possible entre les résidus de pesticides organochlorés et le risque de cancer du sein chez des femmes afro-américaines et des femmes blanches de Caroline du Nord, aucune association n'a été observée (les concentrations plasmatiques étaient mesurées). D'un autre côté, ce que les données de l'étude indiquaient, c'est que des facteurs tels que la race / l'origine ethnique, la masse corporelle, les antécédents gynécologiques et obstétricaux et les conditions sociales pourraient conditionner la susceptibilité aux pesticides organochlorés.¹⁸⁴

Nous observons de plus en plus d'études montrant comment certaines combinaisons de gènes

Nous serons bien moins servis par une recherche de causes directes et simples que par une prise de conscience de la multiplicité des facteurs en jeu, et de leurs interactions, qui sont probablement fréquentes.

pourraient rendre certaines femmes plus vulnérables que d'autres à certains cancérigènes. Tous ces résultats appuient la conclusion que, dans bien des cas, plusieurs facteurs couramment étudiés, dont la génétique, pourraient interagir avec les cancérigènes environnementaux pour causer un grand nombre de cancers du sein. Cela se produit non pas seulement avec des gènes de susceptibilité au cancer comme le *BRCA1* ou le *BRCA2*. C'est dire que ces facteurs ne sont pas comme ces « gènes du cancer » qui assurent une transmission de la maladie de génération en génération. Néanmoins, de telles mutations auraient un effet sur la susceptibilité aux contaminants.^{185, 186, 187}

En somme, toute cette complexité indique clairement une chose : l'étiologie du cancer, l'origine de cette maladie, est en soi complexe, tant et si bien que nous serons bien moins servis par une recherche de causes directes et simples que par une prise de conscience de la multiplicité des facteurs en jeu, et de leurs interactions, qui sont probablement fréquentes. Il est temps de dépasser le paradigme de la relation de cause à effet simple, unique, linéaire; il pourrait même être nécessaire de délaissier les graphiques qui départagent les facteurs de risques comme des parts de gâteau. Nous devons penser le cancer du sein comme le résultat d'un écheveau de facteurs, pour une large part interconnectés, chacun agissant directement et en interaction avec les autres, sur la cellule du sein comme sur son milieu extracellulaire.

Le quand

Depuis des siècles, on croit, avec Paracelse, que « seule la dose fait le poison ». Vingt ans de recherches sur des animaux de laboratoire,

des espèces sauvages et des cellules en culture ont mis à mal ce lieu commun. En vérité, de faibles doses peuvent avoir des effets plus profonds que de fortes doses. Cela rend la recherche sur les facteurs environnementaux et sur les maladies elles-mêmes encore plus ardue.¹⁸⁸

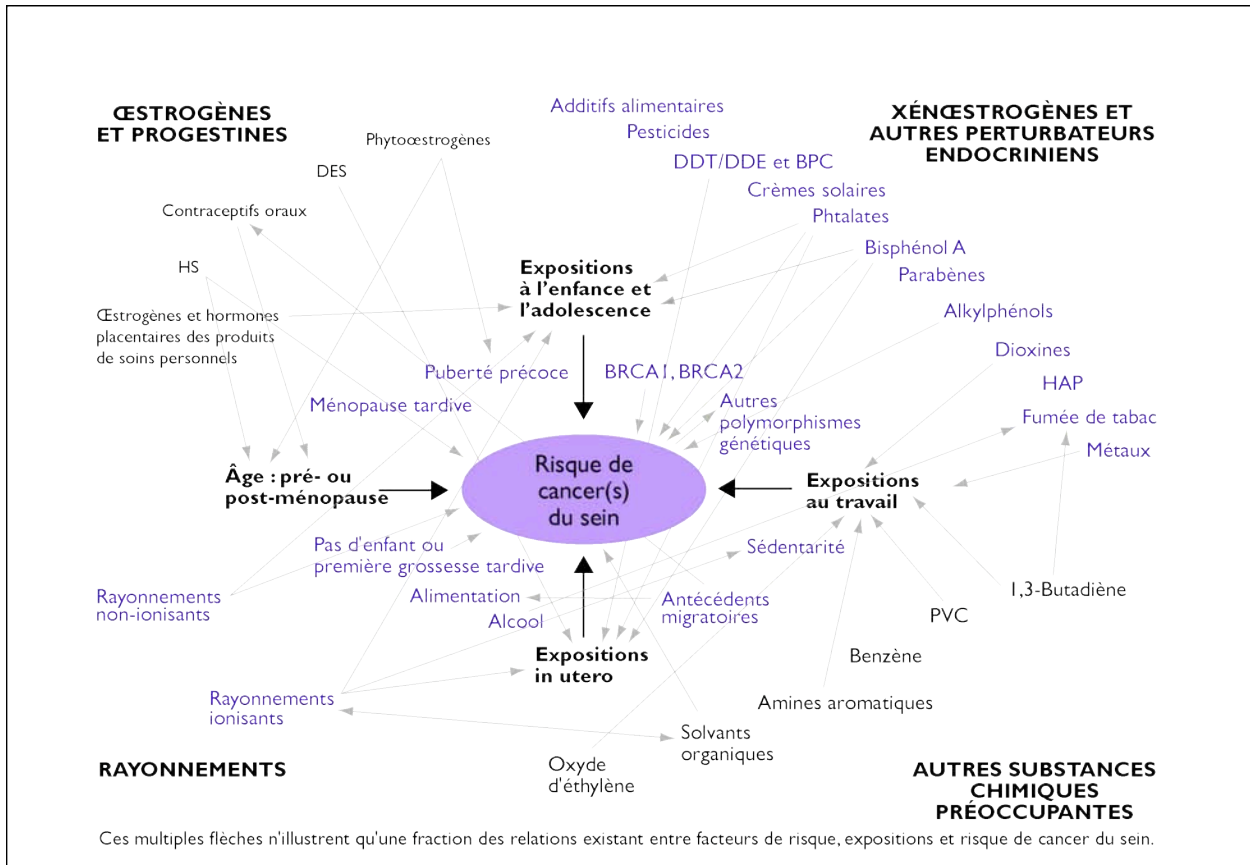
Il reste que la recherche sur le cancer du sein, désormais, se tourne vers le *quand*, le moment, la durée et la fréquence, qu'il s'agisse de caractériser le mode de vie, les expositions aux contaminants ou les expositions aux radiations. Une masse importante de données issues de la recherche sur les animaux justifie cette méthodologie.¹⁸⁹ Les cellules mammaires ont une plus grande susceptibilité aux cancérigènes quand elles sont dans leurs phases précoces de développement. De l'utérus à l'adolescence, jusqu'à la grossesse, les effets cancérigènes des hormones, des substances chimiques et des radiations sont potentialisés.¹⁹⁰

In utero

Le diéthylstilbestrol (DES), de triste mémoire, est un œstrogène de synthèse autrefois prescrit pour prévenir les fausses couches. Il s'agit d'une bonne illustration des origines intra-utérines du cancer.¹⁹¹ Entre 1938 et 1971, de 5 à 10 millions d'Américaines ont recouru au DES,¹⁹² sans se douter qu'elles causeraient des difformités des organes reproducteurs, de l'infertilité, des cancers vaginaux et cervicaux chez leurs filles.¹⁹³ Les recherches des dernières décennies ont indiqué que l'exposition au DES, aussi bien chez les mères^{194, 195} que chez les filles, *in utero*,¹⁹⁶ est aussi associée au risque de cancer du sein.

Il est déjà assez difficile de revenir en arrière pour déterminer ce que la mère (et le fœtus, indirectement) a pris comme médicaments ou drogues pendant la grossesse. Mais, tout au moins, ces expositions ont été enregistrées. Rien de tel n'a été fait pour déterminer les expositions subies dans la vie de tous les jours. Distinguer les expositions aux contaminants et aux radiations subies *in utero* de celles subies plus tard dans la vie, sur de plus longues périodes de temps, est terriblement ardu. Il est rare qu'une exposition à un agent

L'enchevêtrement des liens de causalité



environnemental soit aussi limitée dans le temps que lors de la période intra-utérine; pire, il est extrêmement difficile d'en garder un souvenir ou un compte rendu utilisables 30 à 60 ans plus tard, au moment du diagnostic de cancer du sein.

Cela rend l'étude de ces expositions pratiquement impossible, du moins si l'on se sert des outils conventionnels de l'épidémiologie, comme les questionnaires et les dossiers médicaux. Les données récentes indiquent néanmoins que des transformations de l'environnement utérin, exposant le fœtus à des concentrations anormales d'œstrogènes et de pseudoœstrogènes, ont vraiment un impact sur l'incidence de cancer du sein à l'âge adulte. Il s'agit d'études sur des marqueurs indirects de l'exposition foetale aux œstrogènes, principalement le poids à la naissance. Un poids élevé à la naissance est associé à des concentrations

élevées d'œstrogènes provenant de la mère, ainsi qu'à une hausse d'incidence de cancer du sein, particulièrement de cancer du sein préménopausique.¹⁹⁷

Curieusement, une malnutrition sévère, particulièrement lors du premier trimestre, multiplie les risques de cancer du sein chez les filles.¹⁹⁸ On ne connaît pas encore les mécanismes qui sous-tendent cet effet, mais force est de constater que les événements survenant *in utero* ont un impact profond sur le risque de cancer du sein bien plus tard dans la vie.

Il existe cependant au moins une étude sur les effets directs des contaminants pendant la période périnatale. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont des sous-produits d'incinération présents dans l'air pollué, les gaz

L'exposition *in utero* aux œstrogènes environnementaux pourrait prédisposer à la formation de cancers dans les glandes mammaires à l'âge adulte.

d'échappement (particulièrement de diesel), la fumée de tabac, les fumées diverses, et les aliments cuits au gril. Leur effet cancérigène est démontré; dans les cellules mammaires, ils ont une activité œstrogénique.¹⁹⁹ Récemment, une étude cas-témoin dans l'ouest

de New York a recensé les enregistrements des niveaux de pollution tenus entre 1959 et 1997 pour établir les concentrations de HAP dans l'air des zones résidentielles. Cette étude sur 3 200 femmes âgées entre 35 et 79 ans a montré que de fortes concentrations aériennes de HAP au moment de leur naissance étaient associées à un risque accru de cancer du sein postménopausique.²⁰⁰

Des recherches en laboratoire soutiennent la thèse que l'exposition intra-utérine aux contaminants environnementaux peut augmenter le risque de contracter la maladie ultérieurement. Le bisphénol A (BPA) est une substance omniprésente dans les emballages et les contenants alimentaires. On a récemment montré que 95 pour cent des personnes testées avaient des concentrations détectables de ce contaminant dans l'urine, preuve de son caractère ubiquitaire dans nos corps comme dans l'environnement.²⁰¹ Chez des souris, l'exposition pendant la période foetale à de faibles concentrations de BPA a causé plusieurs modifications : elle a retardé la synthèse d'ADN dans les cellules épithéliales, qui bordent les canaux galactophores, ainsi que dans le tissu conjonctif des glandes mammaires (stroma); augmenté le nombre et la longueur des canaux et des bourgeons terminaux, là où le cancer naît; accru la sensibilité aux œstrogènes des glandes mammaires pour le reste de la vie.^{202, 203} Cela indique que les altérations structurelles de la glande mammaire observées à partir de la puberté chez des animaux exposés pendant la période périnatale ont véritablement une origine aussi précoce. Pire, les doses requises étaient très faibles et la présence d'un autre cancérigène n'a pas été

nécessaire. Markey *et al.* concluent : « (Ces résultats) appuient l'hypothèse que l'exposition *in utero* aux œstrogènes environnementaux prédispose la glande mammaire à la carcinogénèse à l'âge adulte. »²⁰⁴

Plus important encore, dans cette étude, le bisphénol A a causé des lésions préneoplasiques et néoplasiques (hyperplasies intracanalaires et carcinomes *in situ*, respectivement) observables dès la puberté.²⁰⁵ On a aussi observé, suite à une semblable exposition *in utero*, que les animaux adultes arboraient plus de formations cancéreuses et précancéreuses suite à une brève exposition à un cancérigène connu après la puberté.²⁰⁶ D'une manière analogue, l'exposition *in utero* à la dioxine TCDD^{207, 208, 209} et à un catabolite (un produit de dégradation) de l'herbicide atrazine²¹⁰ ont altéré le développement de la glande mammaire pour la rendre plus susceptible de contracter un cancer ultérieurement, chez l'animal parvenu à l'âge adulte. Toutes ces études démontrent qu'il existe une période critique, *in utero*, où les expositions ont un impact sur la glande mammaire observable au stade de l'âge adulte.

Nous pourrions conclure de toutes ces données que de telles expositions durant la grossesse, tant chez l'humain que chez l'animal, causent des aberrations du développement du tissu mammaire qui augmenteront gravement le risque de cancer ultérieur.

Les expositions subies pendant l'enfance et l'adolescence

Il est plus difficile de connaître les substances auxquelles les femmes ont été exposées pendant l'enfance et l'adolescence que celles auxquelles elles ont été exposées précédemment ou ultérieurement. Néanmoins, une récente étude a permis de montrer que le DDT, un pesticide autrefois très utilisé qui est maintenant interdit, quintuplait le risque de cancer du sein avant 50 ans s'il était absorbé pendant l'enfance ou au début de l'adolescence.²¹²

Il existe aussi de nombreuses études démontrant que l'exposition à l'effet cancérigène des radiations ionisantes,^{213, 214} de l'alcool (probablement), d'une

mauvaise alimentation et d'un manque d'exercice physique, pendant l'enfance et l'adolescence, se répercutent sur le risque de cancer du sein plus tard dans la vie. Le peu d'études animales (rats et souris) sur les contaminants environnementaux ne sont pas concluantes, et les effets péripubertaires (période coïncidant avec la puberté et l'adolescence humaines) de la plupart des substances chimiques de notre environnement n'ont pas été étudiés.²¹⁵

Par contre, la relation entre l'exposition aux radiations durant l'enfance ou l'adolescence et le cancer du sein est plus claire. Elle a été confirmée chez des survivantes de bombardements atomiques.^{216, 217, 218} Pour les femmes qui avaient moins de 20 ans au moment où les forces américaines ont largué les bombes sur Hiroshima et Nagasaki, les risques de cancer étaient plus élevés.²¹⁹ On a observé le même phénomène dans les localités voisines de Tchernobyl, dans l'ex-Union Soviétique, suite à la catastrophe qui a causé une pollution radioactive massive en 1986. Bien qu'il soit trop tôt pour décrire les conséquences de l'accident dans toutes ses ramifications physiologiques, on peut affirmer que les effets furent plus dévastateurs chez les plus jeunes.⁷²

Nous savons par contre que, chez des adolescentes souffrant de scoliose dont le suivi comportait des séances de radiographies du dos répétées, l'incidence de cancer du sein s'en est trouvée augmentée de façon significative par rapport à celles qui n'avaient pas subi de radiographies répétées. Chez les femmes plus âgées on n'a pas noté un tel effet.²²⁰

La radiothérapie du lymphome Hodgkinien chez les jeunes filles, les adolescentes et les très jeunes adultes a causé des augmentations significatives du risque de cancer du sein plus tard à l'âge adulte. Qui plus est, la plupart des cancers sont apparus dans les zones qui avaient été irradiées.^{221, 222} Une pareille augmentation de risque a été observée chez celles qui, enfants ou adolescentes, avaient été traitées pour un lymphome non-Hodgkinien.²²³ Chez des femmes qui avaient subi étant enfant des expositions de fluoroscopie pour traiter la tuberculose, le jeune âge et la dose de radiation

L'âge de la puberté est en chute chez les jeunes Américaines

Aux États-Unis, les jeunes filles ont leurs premières menstruations quelques mois en moyenne plus tôt qu'il y a 40 ans. Leurs seins se développent beaucoup plus tôt qu'auparavant, soit un an ou deux plus tôt. En quelques décennies, c'est l'enfance des jeunes américaines qui a été tronquée.

Une puberté précoce prédispose au cancer du sein chez l'adulte : une femme qui a eu ses premières menstruations à 12 ans voit son risque augmenter de 50 % par rapport à celles qui les a eues à 16 ans.²¹¹ On n'a pas encore éclairci les mécanismes sous-tendant ce phénomène, mais nous avons quelques indices. La puberté précoce est associée à une exposition accrue aux œstrogènes (qui augmentent le risque de cancer du sein), ce qui étire la période de vulnérabilité s'étalant de la première menstruation à la première grossesse.

En 2007, le *Breast Cancer Fund* a commandé le rapport *The Falling Age of Puberty in U.S. Girls: What We Know, What We Need to Know* (La chute de l'âge de la puberté chez les jeunes Américaines. Ce que l'on connaît, ce qu'on devrait connaître), par Sandra Steingraber, Ph.D. Le rapport couvre l'ensemble des publications pertinentes, dans une douzaine de domaines d'études, pour proposer un bilan de la recherche sur les facteurs contribuant à la précocité croissante de la puberté et sur les conséquences du phénomène sur la santé physique et mentale. Pour en savoir plus, veuillez télécharger le rapport à l'adresse suivante : www.breastcancerfund.org/pubertyreport (en anglais).

furent associés à une hausse de l'incidence de la maladie à l'âge adulte.²²⁴ En comparant les taux d'incidence de cancer du sein chez des femmes ayant été traitées étant enfant par radiothérapie pour une hypertrophie du thymus au taux chez leurs sœurs qui n'avaient pas reçu ce traitement, on a démontré une augmentation du risque en raison de l'exposition aux rayons X.²²⁵

En ce qui concerne les effets de l'alimentation sur le risque de contracter la maladie ultérieurement, on en connaît peu qui soient certains et reproductibles, quelle que soit la tranche d'âge.²²⁶ Il existe cependant des preuves assez solides qu'un apport élevé de graisses d'origine animale (et non végétale)^{227, 228} augmenterait le risque de cancer du sein plus tard dans la vie. Les effets protecteurs éventuels de la génistéine ou du soya seraient plus marqués s'ils ont été consommés comme partie intégrante de l'alimentation, et ce durant la puberté (résultats obtenus chez le rat)²²⁹ ou l'adolescence (chez les filles).²³⁰ De même, mais de façon plus probante, il a été montré que l'exercice fait pendant l'adolescence diminuait le risque de contracter la maladie ultérieurement,²³¹ ce qui met en relief que les facteurs métaboliques et les changements hormonaux associés peuvent modifier le risque de cancer du sein plus tard dans la vie.

Il est nécessaire de mener plus de recherches, si nous voulons comprendre l'impact à long terme des expositions subies entre les premiers moments du développement et l'adolescence et ainsi prévenir non seulement le cancer du sein, mais plusieurs autres maladies. Entre temps, les militants et les législateurs auront avantage à pêcher par excès de précaution. Dans certains cas, on pourra envisager une élimination complète des contaminants ou des sources de radiations ionisantes, et non pas seulement une réduction d'exposition.

Les cancers du sein

Dans ce rapport, nous abordons le cancer du sein comme s'il s'agissait d'une seule et unique maladie. C'est un raccourci fréquent, autant dans le discours public que dans celui qui est tenu par les scientifiques. En réalité, la maladie a plusieurs présentations distinctes. La typologie des cancers du sein est de plus en plus sophistiquée. Parfois, on distingue les cancers selon leur origine (canal galactophore ou lobule). Des deux formes les plus courantes de cancer du sein, celle affectant les canaux galactophores est la plus fréquente (85 pour cent de tous les cas). Cependant, les cancers qui prennent leur source dans le lobe sont difficiles à diagnostiquer, et c'est pourquoi ils sont en moyenne plus volumineux et plus tenaces lorsqu'on parvient à les diagnostiquer.²³² D'un autre type est le cancer du sein inflammatoire. Celui-ci est relativement rare (entre 1 et 6 pour cent des cancers du sein diagnostiqués aux États-Unis; soulignons qu'il est beaucoup plus fréquent en Afrique du Nord), mais en revanche c'est une forme extrêmement sévère de la maladie, caractérisée par une croissance rapide, une rougeur et de l'irritation, qui ne sont pas nécessairement associés avec l'apparition d'une masse dans le sein.²³³

Ces tumeurs sont toutes envahissantes, c'est-à-dire qu'elles se sont propagées au-delà des canaux ou des lobes du tissu mammaire. Un grand nombre d'études ne portent que sur les cas de cancer invasifs. Pourtant, dans les vingt dernières années, avec l'usage de plus en plus courant de la mammographie, les diagnostics de carcinomes canaux *in situ* (CCIS) sont devenus 4 à 5 fois plus courants qu'auparavant. Le CCIS est diagnostiqué à l'apparition de cellules anormales dans les parois des canaux du sein. À ce moment-là, il ne met pas en jeu la vie de la patiente (seuls les cancers invasifs sont mortels). Cependant, certains CCIS se transformeront en cancers invasifs, mais il est impossible de prédire de façon fiable chez quelles femmes cela se produira. C'est pourquoi de nombreuses femmes ayant un CCIS sont traitées comme si elles étaient atteintes d'un cancer invasif, à renfort de chirurgies, de radiothérapie, ou des deux.²³⁴

Les cancers du sein sont souvent divisés en deux catégories, selon l'âge au moment du diagnostic. Généralement, 50 ans est la ligne de démarcation arbitraire entre les phases préménopausique et postménopausique.

Parfois, il est possible de glaner des informations précises en interrogeant les femmes ou leurs dossiers médicaux. L'âge à la ménopause est important parce que c'est à partir de ce moment que la sécrétion d'œstrogènes commence à graduellement décroître. Comme nous l'avons vu, le total des expositions aux œstrogènes, aux pseudoœstrogènes, et aux perturbateurs endocriniens, qu'importe leur source, est associé au cancer du sein plus tard dans la vie.

En relevant plusieurs marqueurs biologiques (des gènes ou des protéines cellulaires associées à des mécanismes sous-jacents au développement du cancer du sein; voir tableau, page suivante) il a été possible d'établir un autre ensemble de sous-types de cancers du sein : basal, surexpression de HER2, luminal A, luminal B, normal et inclassable.^{235, 236} Le sous-type basal (RE négatif, RP négatif, HER2 négatif) ne représente que 15 pour cent des cas de cancer du sein, mais il est démontré que ce cancer est d'un type agressif, qu'il ne répond pas aux traitements et qu'en bout de ligne il annonce un pronostic défavorable.^{237, 238} Les données de l'étude *Carolina Breast Cancer Study* (2006) indiquent que ce type virulent de cancer est en progression marquée chez les Afro-Américaines préménopausées, ce qui contribue sans doute au pronostic comparativement défavorable dans ce groupe racial/ethnique, dans cette tranche d'âge.²³⁹

Enfin, il est important de signaler qu'un pour cent, à peu près, de tous les cancers du sein diagnostiqués touchent des hommes. La recherche indique que plusieurs des facteurs de risque sont sensiblement les mêmes que pour les femmes, soit une combinaison de facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux.²⁴⁰

... il est important de signaler qu'un pour cent, à peu près, de tous les cancers du sein diagnostiqués touchent des hommes.

Parmi les problématiques environnementales qui ont été associées au cancer du sein chez l'homme, mentionnons l'exposition à l'essence et aux gaz d'échappement, aux HAP, aux champs électromagnétiques et à certains solvants industriels.^{241, 242, 243, 244} Néanmoins, pratiquement toute la recherche est tournée vers le cancer du sein et ses causes chez la femme et les animaux femelles, si bien que nous devons nous limiter à cet aspect du problème. Il est à espérer que notre exploration des causes complexes de la maladie chez la femme permettra de mettre en lumière des facteurs agissant aussi dans le développement de la maladie chez l'homme.

Les marqueurs moléculaires du cancer du sein

Ce tableau présente un court aperçu de certains marqueurs moléculaires présents dans différentes formes de cancer du sein et une explication succincte de leur importance.

Marqueur moléculaire	Description	Importance biologique
Récepteur des œstrogènes RE+ RE-	Protéine nécessaire à l'activation d'un grand nombre de mécanismes régis par les œstrogènes.	Peut être bloqué par les anti-œstrogènes (par exemple, le tamoxifène).
Récepteur de la progestérone RP+ RP-	Protéine produite suite à l'activation du récepteur des œstrogènes.	Nécessaire à l'action de la progestérone.
HER2 HER2+ HER2-	Protéine de la membrane cellulaire importante dans la traduction de signaux menant à la stimulation de la croissance des cellules et à leur prolifération	Peut être bloqué par certains médicaments (par exemple, l'herceptine).
<i>BRCA1, BRCA2</i>	Au début des années 1990, on a découvert l'importance de ces gènes dans la transmission héréditaire du cancer du sein, chez une minorité des cas (5 à 10 pour cent).	Codent des protéines impliquées dans la réparation des mutations de l'ADN.
Autres gènes <i>p53</i> <i>FGFR2</i> et autres	Gènes impliqués dans le codage de protéines modifiant des chemins métaboliques associés au développement du cancer du sein.	Des mutations de ces gènes peuvent influencer la vulnérabilité à divers facteurs, notamment les facteurs environnementaux et hormonaux.

L'état des méthodologies

Il est très difficile de parvenir à une compréhension satisfaisante d'une maladie aussi complexe que le cancer du sein. Nous avons vu qu'elle se présente de différentes manières, sous plusieurs formes. Les facteurs de risque aussi pourraient différer. Chaque profil génétique pourrait répondre différemment aux effets potentiels du mode de vie et des expositions biologiques et environnementales. Il arrive souvent que les expositions aient eu lieu des dizaines d'années avant le diagnostic. En outre, toute exposition simple n'est qu'une composante d'un ensemble plus grand, d'un mélange de facteurs de risque en interaction.

Malgré tout, un nombre grandissant de recherches indique que les facteurs environnementaux sont impliqués dans l'actuelle incidence du cancer du sein. Aucune méthodologie ni aucun protocole de recherche ne pourront prouver qu'un facteur en

Aucune méthodologie ni aucun protocole de recherche ne pourront prouver qu'un facteur en particulier est responsable d'un cas de cancer du sein particulier.

particulier est responsable d'un cas de cancer du sein particulier. Cependant, les données accumulées selon différentes méthodes peuvent améliorer notre compréhension d'ensemble des mécanismes menant au cancer du sein. Les

études épidémiologiques et les recherches en laboratoire sur des animaux (*in vivo*) et des cellules en culture (*in vitro*) sont particulièrement probantes.

Les études épidémiologiques

Ces études explorent la relation entre l'environnement ainsi que les populations humaines et les conditions d'apparition de la maladie dans certains groupes particuliers. L'étude épidémiologique est le point de départ de toute hypothèse, de toute réflexion, sur les expositions subies par les populations et les personnes. Certaines études épidémiologiques

permettent de tester des hypothèses spécifiques avec une grande fiabilité. Il est possible de combiner un grand nombre de statistiques provenant de recherches épidémiologiques variées pour obtenir des relations de cause à effet particulièrement probantes. Malheureusement, il est courant que des contraintes méthodologiques entravent la conception, et encore plus l'interprétation, de ces études.

L'étude des cas d'expositions aiguës à des substances ou des radiations permet le suivi et l'examen des changements dans l'incidence d'une maladie comme le cancer du sein. Il s'agit de cas inhabituels et, le plus souvent, de situations imprévues : par exemple, les bombardements d'Hiroshima et Nagasaki, la catastrophe de Tchernobyl, le déversement de dioxines de Seveso, en Italie, ou encore les cas d'exposition massive et prolongée à la pollution chimique ou radioactive survenus dans certaines industries.

Ce qui est plus fréquent, c'est que des femmes, des adolescentes, des jeunes filles et des fœtus soient exposées sans qu'on le sache à une multitude de substances chimiques à de plus faibles doses. C'est ce qui rend la tâche des chercheurs difficile : quelle exposition, à quel moment dans la vie, à quel dosage, fera qu'une femme contracte le cancer du sein ? Ajoutons que plusieurs des substances incriminées ont impact sur des facteurs tels que le moment de la puberté ou de la ménopause, qui, en retour, modulent les effets des facteurs environnementaux. Dans une société industrialisée en perpétuel changement, les facteurs confondants ou difficilement quantifiables abondent et peuvent même compromettre la compréhension de phénomènes aussi complexes et l'évaluation des facteurs de risque.²⁴⁵

Les chercheurs mettent au point des méthodes permettant d'augmenter la portée des études épidémiologiques. Mentionnons les Systèmes d'information géographique (*Geographic Information Systems*; GIS) du *Silent Spring Institute* du Massachusetts, qui cartographient, par couches superposées, les relevés d'analyses d'exposition amassés au cours des années, les bilans de contamination chimique locaux et les données extraites de questionnaires sur l'utilisation de

L'étude épidémiologique est le point de départ de toute hypothèse, de toute réflexion, sur les expositions subies par les populations et les personnes.

produits chimiques et sur les antécédents médicaux, pour en faire la synthèse.^{246, 247, 248} Il s'agit d'un travail monastique, mais combien précieux, puisqu'il peut être utilisé à volonté pour établir des corrélations entre des informations détaillées sur les individus ou les groupes et l'apparition des maladies, y compris le cancer du sein.

Une autre avancée importante est l'utilisation grandissante de la biosurveillance (ou biovigilance; angl.: *biomonitoring*) des substances chimiques présentes dans nos corps,²⁴⁹ qui permet d'étudier leur accumulation, ou celle de leurs produits de dégradation, appelés métabolites, particulièrement dans les abondants tissus adipeux des seins. La biosurveillance des substances excrétées dans l'urine, circulant dans le sang ou sécrétées dans la salive est relativement facile, si les échantillons sont prélevés régulièrement et suffisamment longtemps. Par contre, mesurer des concentration tissulaires dans le sein, ou même dans les graisses, est problématique : la multiplication des biopsies n'est pas pratique, comporte des risques et soulève des problèmes éthiques. Il est possible, néanmoins, de mener des analyses pertinentes en prélevant des échantillons de tissus adipeux, pour mesurer les concentrations d'œstrogènes et de perturbateurs endocriniens lipophiles qu'ils contiennent, lors de chirurgie du sein pour le cancer ou d'autres maladies. Par exemple, une étude récente a montré que, s'il on intégrait des données démographiques détaillées et la masse corporelle dans l'analyse des échantillons de masses adipeuses chez des patientes en chirurgie, une incidence élevée de cancer du sein était corrélée à des concentrations supérieures à la moyenne de contaminants (total des xénoœstrogènes) chez les femmes ménopausées et minces.^{250, 251}

Une approche moins invasive consiste à mesurer les

concentrations de substances chimiques dans le tissu placentaire ou ombilical à l'accouchement, ou encore dans le lait maternel, dans les semaines qui suivent, ce qui permet d'obtenir des informations sur les expositions pendant deux périodes cruciales du développement, les périodes foetale et périnatale.^{252, 253}

En général, les études épidémiologiques ont deux fonctions importantes : l'observation (des relations entre les facteurs démographiques, le mode de vie ou l'environnement, d'une part, et l'apparition de la maladie, d'autre part), et la formulation d'hypothèses et d'analyses quantitatives complexes (sur ces relations). Pour une compréhension détaillée des mécanismes sous-tendant ces relations, on recourt aux études expérimentales *in vivo* (sur des animaux, comme des rats ou des souris) ou *in vitro* (par exemple, sur des cellules tumorales ou pré-tumorales en culture, dans des boîtes de Petri).

Les études expérimentales *in vivo*

Les modèles animaux, notamment les rongeurs, permettent aux chercheurs d'étudier des quantités et des combinaisons précises, pendant des périodes déterminées du développement. Ce type d'étude s'est montré essentiel à la compréhension des risques latents de cancer du sein chez des animaux sains et intacts, à tout autre égard. Les rongeurs sont particulièrement susceptibles aux cancérogènes chimiques, ce qui en fait de bons systèmes expérimentaux pour l'étude des processus cellulaires et intercellulaires en jeu dans l'apparition et la progression des tumeurs mammaires. La durée de la vie des souris et des rats et le fait que leurs phases de développement sont analogues aux nôtres font que ces animaux sont des bons modèles pour étudier la vulnérabilité aux toxines de l'environnement et leur effet tumorigène.^{254, 255}

Les rongeurs sont des modèles animaux qui ont eu un rôle déterminant dans notre compréhension présente de la complexité du processus de développement des tumeurs.²⁵⁶ Grâce aux études sur les rongeurs, nous avons découvert que le cancer ne s'expliquait pas par une accumulation de mutations génétiques dans le tissu lésé, mais plutôt par des

transformations dans le développement des cellules du sein (cellules épithéliales, stromales, et autres), et dans leurs modes d'interaction.^{257, 258} Ce saut épistémologique est essentiel à une compréhension du contexte biologique dans lequel se développe le cancer, aux plans moléculaire, intracellulaire et tissulaire (dans les systèmes d'organisation des tissus).

Parmi les limites des modèles animaux, soulignons leur durée de vie, qui est beaucoup plus courte : les périodes de latence entre les expositions et les diagnostics de cancer du sein sont longues, mais la vie des animaux est courte. Il est possible que cette différence ait son importance. De plus, chez les rats et les souris, il y a des différences significatives par rapport aux humains dans les taux de progression des tumeurs mammaires et dans les processus mis en jeu.²⁵⁹

Malgré tout, les rats et les souris demeurent des modèles animaux importants pour décrypter les processus complexes de la formation des tumeurs *in vivo*. Ces animaux ont eu une importance déterminante dans la découverte et la caractérisation des contaminants environnementaux associés au cancer du sein chez l'humain.

Les études expérimentales *in vitro*

Une large part de ce que l'on sait sur la biologie fondamentale du cancer du sein provient d'études sur des systèmes de cellules isolées en culture. Au moyen d'une biopsie, les chercheurs obtiennent des cellules cancéreuses ou précancéreuses humaines pour ensuite les faire croître et proliférer dans des récipients prévus à cet effet (parfois, on peut faire proliférer une culture de cellules sur des centaines ou même des milliers de générations). Les cellules en culture sont des systèmes caractérisés par différents profils de biomarqueurs cellulaires pertinents à l'objet d'étude (comme nous l'avons vu, les biomarqueurs sont des gènes ou des protéines que l'on peut détecter et qui sont associés au risque de cancer du sein; voir tableau ci-dessus).

Par exemple, certaines souches de cellules sont RE+ et RP+ tandis que d'autres sont négatives pour ces

deux récepteurs.²⁶⁰ En comparant les deux types de cellules, les chercheurs ont été en mesure de distinguer différentes susceptibilités et différents comportements dans diverses conditions, en étudiant soigneusement les événements cellulaires et moléculaires présidant à la transformation de cellules normales en cellules cancéreuses.

Comme il est possible de faire de multiples tests simultanément sur plusieurs cellules à l'origine identiques, mais soumises à diverses conditions, les effets peuvent être observés assez aisément et rapidement, sans mettre en jeu de nombreuses vies d'animaux. En ajoutant des cellules stromales, des nutriments et des facteurs normalement présents dans l'environnement du tissu mammaire, il devient possible d'étudier des processus plus complexes de la cellule tumorale.^{261, 262}

La principale limite des cultures de cellules, des études *in vitro*, est tout simplement leur caractère artificiel. Qu'on apporte encore plus de cellules de types différents, que l'on ajoute une plus grande variété de nutriments, nous n'obtiendrons rien qui s'apparente à la complexité d'un système biologique. Les cellules, dans ces études *in vitro*, ne reçoivent pas la rétroaction normale provenant de toutes les autres cellules et de tous les systèmes de l'organisme. Le développement et le fonctionnement des cellules mammaires qui ont été mises en culture ne peuvent être normaux qu'en présence de tous les types de cellules, de toute la matrice extracellulaire, et de toutes les enzymes de soutien qui les entourent normalement.²⁶³

Nous allons maintenant nous tourner vers les résultats de la recherche qui appuient la conclusion que l'exposition aux contaminants et aux radiations que nous subissons actuellement contribue à faire que l'incidence de cancer du sein soit aussi élevée. Il sera important de garder en mémoire la problématique de la complexité qui a été abordée dans la section Cadre. Il sera aussi essentiel de reconnaître la force combinée des résultats, malgré la variété des modèles expérimentaux employés. Toutes ces données, une fois synthétisées, envoient un puissant message.

Nos connaissances sur la relation entre l'environnement et le cancer du sein

En juin 2007, les chercheurs du *Silent Spring Institute* du Massachusetts ont publié une analyse de l'ensemble de la recherche sur les contaminants environnementaux considérés par les agences nationales et internationales comme des cancérigènes capables de stimuler le développement de tumeurs mammaires chez des animaux. On trouve, parmi ces 216 cancérigènes : produits chimiques industriels, solvants chlorés, produits de combustion, pesticides, teintures, radiations ionisantes, sous-produits de la désinfection de l'eau potable, médicaments, hormones, produits de santé naturelle, produits chimiques utilisés dans la recherche.²⁶⁴ La base de donnée du *Silent Spring Institute* est riche en informations, sur bien plus de substances qu'il nous sera possible d'analyser dans ce rapport. Nous encourageons fortement les lecteurs voulant avoir une vue d'ensemble détaillée du domaine à se référer à cette base de données. Un autre ouvrage, aussi issu du *Silent Spring Institute*, comporte un recensement et une analyse critique des données épidémiologiques sur la relation entre plusieurs de ces substances et le risque de cancer du sein chez les femmes.²⁶⁵

Dans les sections suivantes, nous examinerons une bonne partie des substances auxquelles nous pouvons être exposés dans notre quotidien. Nous avons réparti les recherches en trois catégories :

- **Hormones et perturbateurs endocriniens**
- **Autres substances**
- **Rayonnements ionisants et non ionisants**

Chaque section, qui est divisée selon les substances, les groupes de substances ou les types de radiations, comporte un survol rapide des substances ou radiations, incluant leur source et leur mode

d'action en tant que cancérigènes impliqués dans le cancer du sein. Suivent les données épidémiologiques (chez l'humain) ou les études expérimentales pertinentes (sur les animaux ou les cellules en culture), ou les deux, le cas échéant.

Lorsque c'est applicable, nous ajoutons une description et une notation (voir légende, dans l'encadré ci-contre) provenant du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) ou du *National Toxicology Program* (NTP). Le CIRC est la division officielle de l'Organisation mondiale de la santé qui évalue les catégories de risque associées aux substances susceptibles de contribuer à causer le cancer du sein, et les codifie.²⁶⁶ Le NTP, un programme de l'Institut national des sciences de la santé environnementale de l'Institut national des science des États-Unis, propose des indices de cancérigénicité basés sur la recherche *in vivo*, sur les animaux et les humains.²⁶⁷ Toutes les substances n'ont pas été classées par le CIRC ou le NTP.

Enfin, nous avons indiqué lesquelles des substances agissent comme des perturbateurs endocriniens (PE).

Légende pour la section Connaissances

Institutions	Classement
Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC; IARC)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Connu ■ Probable □ Possible
Programme de toxicologie national des États-Unis (NTP)	<ul style="list-style-type: none"> ● Connu ● Raisonnablement présumé
	◆ Perturbateur endocrinien

Substances associées au cancer du sein	IARC			NTP		PERTURBATEURS ENDOCRINIENS
	CONNU	PROBABLE	POSSIBLE	CONNU	PRÉSUMÉ RAISONNA- BLEMENT	
Association des hormones et des perturbateurs endocriniens avec le cancer du sein						
Œstrogènes et progestines						
Hormonothérapie substitutive (HTS) et contraceptifs oraux (CO)	X			X		
Diéthylstilbestrol (DES)	X			X		
Œstrogènes et hormones placentaires (progestine) contenues dans les produits de soins personnels	X			X		
Xénoœstrogènes et autres perturbateurs endocriniens (PE)						
Dioxines	X			X		X
Organochlorés persistants : DDT/DDE et BPC						
DDT/DDE			X	X		X
BPC		X			X	X
Pesticides						
Herbicide triazine : atrazine						X
Heptachlore			X			X
Dieldrine et aldrine						X
Autres pesticides						X
Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)		X			X	X
Tabac : fumées primaire et secondaire	X			X		X
Bisphénol A (BPA)						X
Alkylphénols						X
Métaux	X			X		X
Phtalates						X
Parabènes						X
Crèmes solaires (anti-UV)						X
Stimulateurs de croissance utilisés dans l'agroalimentaire						
Hormone de croissance bovine; somatotropine bovine recombinante (STBr)						X
Zéranol (Ralgro)						X
Autres substances associées au cancer du sein						
Benzène	X			X		
Autres solvants organiques		X			X	
Chlorure de vinyle	X			X		
1,3-Butadiène		X		X		
Oxyde d'éthylène	X			X		
Amines aromatiques		X			X	X

Les hormones et les perturbateurs endocriniens

Œstrogènes et progestines

Introduction

L'ovaire de la femme, son organe reproducteur, produit deux types principaux d'hormones : les œstrogènes et les progestines. Ces hormones ont des effets en partie complémentaires, et en partie opposés. Ensemble, ces deux hormones sont fondamentales au maintien du cycle menstruel, au déroulement de la grossesse, et au développement des seins en préparation de la lactation.

L'œstrogène le plus abondant est l'œstradiol (deux autres œstrogènes importants sont l'œstriol et l'œstrone) et la progestine la plus abondante est la progestérone. La surexposition à ces deux hormones, particulièrement l'œstradiol, a été impliquée comme mécanisme augmentant le risque de cancer du sein²⁶⁸ et on pense qu'un grand nombre de cancérogènes agissent en imitant certaines de ces hormones ou en perturbant les chemins métaboliques qui sont régis par ces hormones.

L'œstrogène a notamment été impliqué dans une forme rare de la maladie, le cancer du sein masculin. Ceux qui contractent ce cancer arborent des concentrations anormales d'œstrogènes produites par les testicules ou les glandes surrénales.²⁶⁹ Les hormones comme l'œstradiol ou la progestone sont lipophiles (lipo : gras, lipides; phile : aime, attiré par), ce qui veut dire qu'elles ont tendance à s'accumuler dans les graisses. Le sein est surtout composé de lipides, ce qui en fait un dépôt pour les hormones stéroïdes mais aussi pour tous les contaminants qui sont eux aussi lipophiles. Le tissu mammaire contient aussi plusieurs enzymes (protéines facilitant la conversion de composés en d'autres structures) dont l'aromatase, qui convertit les hormones androgènes présentes dans le sein en œstrogènes. L'activité de l'aromatase est anormalement élevée dans les tissus du sein qui sont cancéreux.²⁷⁰

L'hormonothérapie substitutive et les contraceptifs oraux ■ ●

Depuis plusieurs décennies, les compagnies pharmaceutiques mettent au point diverses formulations à base d'hormones ovariennes naturelles ou synthétiques conçues pour la contraception ou l'hormonothérapie substitutive (à la ménopause). Le CIRC a ajouté les œstrogènes à son inventaire des cancérogènes humains connus en 1987²⁷¹ et les hormones de cette catégorie en 1976. En 2002, le NTP a ajouté l'hormonothérapie substitutive et les œstrogènes des contraceptifs oraux au nombre des cancérogènes humains connus.²⁷²

Ces classifications sont venues confirmer toute la recherche accumulée depuis les années 1930 sur la relation entre les œstrogènes stéroïdiens et le risque de cancer.²⁷³ Les données indiquent maintenant que si une femme supplée à sa propre production d'œstrogènes par des contraceptifs oraux ou par des traitements d'hormonothérapie substitutive, son risque de contracter le cancer du sein augmente.^{274, 275, 276} Celles qui avaient reçu des contraceptifs oraux et ont reçu plus tard un traitement d'HTS font face à un risque plus élevé que si un seul des traitements avait été suivi.^{277, 278} Les effets seraient plus prononcés chez celles qui ont suivi les deux traitements avant la ménopause.²⁷⁹

L'hormonothérapie substitutive (HTS)

En 2002, il a fallu interrompre prématurément une étude de grande envergure portant sur les risques et les bienfaits de l'hormonothérapie substitutive (œstrogènes et progestines combinées) après la ménopause. Ce grand projet de recherche, la *Women's Health Initiative* (WHI), avait recruté plus de 16 000 femmes entre 50 et 79 ans. Le groupe traité recevait le Prempro, une combinaison d'œstrogènes et de progestine, tandis que le groupe contrôle recevait un placebo. Les chercheurs durent mettre fin à l'étude quand ils virent le risque relatif de cancer du sein grimper de 26 pour cent (38 cas sur 30 par 10 000 personnes-années) et qu'ils observèrent que les risques de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral et de thrombose avaient aussi augmenté.²⁸⁰

Quand ils recalculèrent les risques de cancer du sein en prenant compte des sorties d'études (pas moins de 42 pour cent des participantes s'étaient retirées de l'étude), les chercheurs comprirent que l'augmentation de risque de cancer du sein n'était pas de 26%, mais plutôt de 49% (43 cas de cancer du sein sur 30 par 10 000 personnes-années), et que les autres risques aussi avaient augmenté plus encore qu'ils ne le pensaient.

De récentes analyses montrent que l'augmentation de risque de cancer du sein dans l'étude WHI était attribuable à la combinaison d'œstrogènes et de progestines, mais pas aux œstrogène pris seuls.²⁸¹

En 2003, des chercheurs suédois durent eux aussi interrompre une étude sur l'HTS, cette fois chez des femmes ayant déjà eu le cancer du sein, qui aurait dû durer 5 ans, après deux ans seulement. Chez les femmes recevant un traitement d'HTS, le taux de récurrence de nouvelles tumeurs avait triplé (en comparaison des taux chez les femmes qui recevaient d'autres traitements contre les symptômes de la ménopause).²⁸²

La même année, les chercheurs de la *Million Women Study* (MWS) du Royaume Uni conclurent que toutes les formes d'HTS utilisées après la ménopause augmentait le risque de cancer du sein de façon significative. Encore une fois, on observa que le risque était plus élevé dans le groupe traité par œstrogènes et progestines combinées. Ainsi, cette étude avait recruté plus d'un million de femmes âgées entre 50 to 64 ans. Chez ces femmes, l'usage d'œstrogènes et de progestine en combinaison sur 10 ans augmenta de 4 fois le risque de cancer du sein par rapport à l'usage d'œstrogènes seuls (19 cas supplémentaires pour 1 000 contre 5 pour 1 000).

L'usage de l'HTS par les femmes âgées entre 50 et 64 ans pendant la dernière décennie au Royaume-Uni a causé l'apparition de 20 000 nouveaux cas de

... l'usage d'œstrogènes et de progestine en combinaison sur 10 ans augmenta de 4 fois le risque de cancer du sein par rapport à l'usage d'œstrogènes seuls.

Historique des hormones sexuelles et de l'utilisation des œstrogènes pour la ménopause

La production d'hormones pour le marché pharmaceutique suscite des débats sur les risques d'induction de malignités.	Des doutes sont émis sur l'usage d'hormones pour la ménopause. En dépit de cela, la Prémarine est un succès commercial : les femmes commencent à l'utiliser.	L'évolution du statut de la femme et de l'espérance de vie favorisent l'hormonothérapie pour la ménopause. <i>Feminine Forever</i> fait la promotion de l'HTS en la présentant comme un façon d'éviter la « carence en œstrogènes » et de rester féminine.	Montée du féminisme et du mouvement pour la santé des femmes. Les féministes soulignent les dangers de l'hormonothérapie et citent en exemple le cas du DES, interdit en 1970. Le signalement d'un accroissement de l'incidence de cancer de l'endomètre chez les femmes employant l'HTS diminue de moitié le nombre de prescriptions d'HTS de moitié.
1930	1940-1950	1960	1970

cancer du sein, approximativement, dont 15 000 dus à la combinaison œstrogène-progestine; le nombre de morts ne peut encore pas être évalué.²⁸³

De nombreuses études ont confirmé que l'hormonothérapie de substitution après la ménopause accroît le risque de cancer du sein. L'examen histologique au moment du diagnostic révèle une présentation accrue de cancers d'origine lobulaire,^{284, 285} et de cancers à faible taux de prolifération (index mitotique bas), dont le pronostic est favorable.^{286, 287, 288}

Les contraceptifs oraux

De nombreuses études ont démontré une augmentation du risque de la maladie chez les femmes prenant des contraceptifs oraux.^{290, 291, 292, 293, 294} Le risque est plus élevé chez les femmes prenant encore les contraceptifs ou ayant arrêté récemment, celles qui en ont pris pendant plus de 5 ans, particulièrement si elles avaient commencé tôt; chez les femmes préménopausées, celles qui avaient des antécédents familiaux de cancer du sein²⁹⁵ et, probablement, les porteuses de mutations aux gènes *BRCA1* ou *BRCA2*.^{296, 297} Comme dans le cas de

l'HTS, on observe une présentation accrue de cancers d'origine lobulaire,²⁹⁸ ainsi que de cancers négatifs aux récepteurs de l'œstrogène (RE-) (peu ou pas de récepteurs aux œstrogènes).²⁹⁹

Une récente étude sur le risque de cancer du sein chez des femmes latino-américaines et des Blanches prenant des contraceptifs oraux s'est terminée récemment. Chez les Latino-Américaines, le risque est quelque peu moins élevé et les cancers de type positif aux récepteurs aux œstrogènes (RE+) sont plus fréquents. Indépendamment de ces distinctions, dans cette étude, l'utilisation de contraceptifs oraux pendant les 5 années précédentes a causé une augmentation de l'incidence de cancer du sein. Dans les deux groupes, l'effet était magnifié si l'utilisation de CO s'était étalée sur plus de 20 ans. On a aussi noté une augmentation significative des tumeurs ER positives dans les deux groupes, ce qui reflète les résultats d'autres études.³⁰⁰

Les femmes ménopausées qui avaient utilisé des CO pendant huit ans ou plus mais en avait interrompu l'usage pendant plus de dix ans, par contre, n'arboraient pas d'augmentation du risque.^{301, 302}

Introduction du traitement aux œstrogènes avec progestatifs à grande échelle, pour les femmes dont l'utérus est intact. L'HTS est présentée comme une thérapie préventive : passage de « jeune et attirante pour toujours » à « en santé pour toujours ». Dès le début des années 1980, augmentation soutenue de l'usage de l'HTS (mesuré par le nombre de prescriptions et de ventes), malgré les critiques qui persistent. Avant la fin des années 1980, le nombre de prescriptions d'HTS dépasse les valeurs d'avant 1975.

1980

L'augmentation continue toujours, sans fléchir. La plupart des médecins la recommandent chaudement, en particulier aux États-Unis, où elle est présentée comme de la médecine préventive individualisée. Des critiques provenant de scientifiques, d'universitaires féministes et de militantes continuent à se faire entendre. La WHI, la première grande étude prospective randomisée sur les hormones prises pour la ménopause, commence, en partie pour répondre aux critiques de l'HTS émises par les féministes.

1990

L'étude HERS surprend avec ses résultats sur les maladies coronariennes. L'étude WHI est interrompue prématurément en raison de cas de cancer et d'incidents cardiovasculaires imprévus. En 2002 et 2003, le nombre de prescriptions d'HTS diminue de façon marquée dans les pays anglophones. En 2004, la baisse d'incidence de cancer du sein aux États-Unis est attribuée en partie à la perte de popularité de l'HTS. La diminution des HTS a eu lieu principalement chez les femmes de 50 ans et plus, les principales utilisatrices de l'HTS; le déclin était particulièrement évident pour les tumeurs positives aux récepteurs des œstrogènes.²⁸⁹

2000

Le diéthylstilbestrol ■ ●

Les preuves les plus claires d'une augmentation du risque de cancer du sein causée par un œstrogène synthétique administré plusieurs décennies plus tôt proviennent des études sur les tragiques événements entourant le diéthylstilbestrol (DES). Entre 1938 et 1971, les médecins ont prescrit le DES aux femmes enceintes pour prévenir les fausses couches. Le médicament fut interdit quand on découvrit une augmentation du risque d'un cancer du vagin extrêmement rare chez les filles des mères ayant pris le DES.^{303, 304, 305} La recherche indique aussi une augmentation du risque de cancer du sein due au DES chez les femmes l'ayant pris dans les années 1950.^{306, 307}

Dans une étude de suivi sur des filles exposées *in utero* au DES, on a observé que le risque de cancer du sein avait pratiquement doublé, chez les femmes de 40 ans et plus.^{308, 309} L'effet était encore plus important chez les femmes âgées de plus de 50 ans, mais le nombre de femmes ayant atteint cet âge n'était pas encore assez élevé pour tirer des conclusions définitives.³¹⁰

Les œstrogènes et les hormones placentaires (progestines) dans les produits de soins personnels ■ ●

Les extraits placentaires, qui ont vraisemblablement de fortes concentrations de progestérone³¹¹ et de substances ayant une activité œstrogénique, sont parfois utilisés dans les cosmétiques et dans les produits de soins capillaires, particulièrement ceux qui sont conçus pour les personnes de couleur. L'ajout d'hormones et d'extraits est présenté comme un moyen de promouvoir la croissance et la robustesse des cheveux. Ce que la recherche indique, par contre, est que ces produits, s'ils sont utilisés chez des bambins ou des enfants, seraient associés à une puberté précoce et une maturation sexuelle prématurée.^{312, 313, 314} La puberté précoce prédispose au cancer du sein plus tard dans la vie.³¹⁵ Récemment, des chercheurs ont proposé l'hypothèse que l'utilisation de ces produits à activité endocrinienne pourrait contribuer à l'augmentation de l'incidence de cancer du sein, particulièrement chez les jeunes femmes afro-américaines.³¹⁶

Les phyto-œstrogènes (œstrogènes de source végétale)

Les données sur les effets nocifs des œstrogènes synthétiques qui prévalent actuellement doivent être mises en regard des données sur les effets des phyto-œstrogènes. Une variété de végétaux, tels que les grains entiers, les fèves, les pois, le brocoli, le chou-fleur et, en particulier, les dérivés du soja, sont riches en phyto-œstrogènes. Même si les résultats de la recherche indiquent que les phyto-œstrogènes ont des bienfaits d'ordre nutritionnel et qu'ils sont associés à une alimentation saine, les données sont plus équivoques au sujet de leur effet sur le risque de cancer du sein précisément, puisqu'ils ont été tour à tour jugés bénéfiques, néfastes et sans effets observables.^{317, 318}

Selon certaines recherches, les phyto-œstrogènes seraient aptes à contrecarrer les œstrogènes synthétiques. On a observé que l'ajout de produits à base de soja dans l'alimentation diminuait les concentrations d'œstrogènes néfastes dans l'organisme.³¹⁹ Certaines études en laboratoire et d'autres sur les humains donnent à penser que la consommation de phyto-œstrogènes sur de longues périodes, particulièrement dans l'enfance et l'adolescence, peut contribuer à diminuer le risque ultérieur de cancer du sein.³²⁰

D'un autre côté, des chercheurs japonais ont mis en évidence que la génistéine, un phyto-œstrogène présent dans le soja, et la daidzéine, un autre phyto-œstrogène, ainsi que leurs métabolites, causent des lésions oxydatives de l'ADN, phénomène qu'on pense associé à la cancérogénèse.³²¹ Selon encore d'autres études, ces deux phyto-œstrogènes du soja auraient un effet inhibiteur sur la tamoxifène, un médicament utilisé dans le traitement du cancer du sein.^{322, 323} Globalement, les données actuelles sont insuffisantes pour nous permettre de dire si les phyto-œstrogènes alimentaires augmentent ou, tout au contraire, diminuent le risque de cancer du sein chez les femmes, à l'âge adulte. Chez les femmes porteuses de tumeurs RE+, il pourrait être plus sage d'éviter d'augmenter la consommation de phyto-œstrogènes.

Les xénoœstrogènes et les autres perturbateurs endocriniens (PE)

Introduction

Les substances décrites ci-dessus, dans la section *Œstrogènes et progestines*, ont des effets endocriniens connus, et c'est pour cela qu'elles sont, ou qu'elles ont été, utilisées. Les conséquences néfastes sur les jeunes filles et les femmes, causées par des expositions survenant à différentes périodes de leur vie, étaient inattendues.

Dans cette section, en revanche, nous aborderons le problème de ces nombreuses substances utilisées, ou à tout le moins produites, pour des raisons totalement indépendantes de leur action sur les systèmes endocriniens. Ces substances sont synthétisées pour devenir des additifs pour matières plastiques, des solvants industriels, des pesticides, des herbicides; ou alors ce sont des sous-produits de combustion ou de procédés industriels courants.

C'est pendant les vingt dernières années que nous nous sommes rendus compte que ces substances imitaient les œstrogènes de l'organisme, ou en perturbaient l'action : on les appelle « xénoœstrogènes » (ou, parfois, « pseudoœstrogènes »), pour indiquer qu'elles sont étrangères à l'organisme. Les xénoœstrogènes sont une catégorie de substances de synthèse appartenant à la grande classe des perturbateurs endocriniens. Ces derniers sont des substances qui imitent ou perturbent l'activité ou la liaison d'un vaste ensemble d'hormones, dont les androgènes (par exemple, la testostérone), les hormones surrénales (par exemple, la corticostérone), les hormones thyroïdiennes, etc. Le terme « perturbateur endocrinien » met en relief la large gamme d'effets que ces substances chimiques peuvent avoir sur le système endocrinien, et non pas seulement sur les œstrogènes, pas seulement par imitation.

Les effets des perturbateurs endocriniens en général et des xénoœstrogènes en particulier sur la reproduction et le développement ont été bien établis chez plusieurs espèces animales sauvages.³²⁴ En ce qui concerne les humains, les données sont ambiguës et parfois matières à controverses. Beaucoup de ces substances sont omniprésentes, et

elle se présentent comme des composantes de mélanges complexes : il est donc difficile de déterminer des relations claires entre des produits chimiques pris isolément et le risque de contracter un cancer ou toute autre maladie. Comme nous l'avons vu dans la section *Cadre* de ce rapport, il est pertinent d'aborder de complexes problématiques méthodologiques si l'on souhaite vraiment comprendre les effets de nos expositions aux perturbateurs endocriniens, et le risque de cancer du sein qu'elles posent. À l'heure actuelle, ni le NTP ni le CIRC n'ont classé la plupart des perturbateurs endocriniens comme cancérogènes pour l'humain. Cet immobilisme s'explique par une combinaison de facteurs : controverses scientifiques, pressions considérables de l'industrie, incapacité de la communauté scientifique et des agences de santé publique à s'entendre sur les méthodologies et les critères de classement. Par exemple, l'Agence de protection de l'environnement (EPA) des États-Unis n'en est pas encore à déterminer quels perturbateurs endocriniens sont cancérogènes : elle n'a pas encore déterminé les méthodes expérimentales pour mesurer leur effets strictement endocriniens.

Pourtant, même si bien des xénoœstrogènes ne sont pas formellement classés comme cancérogènes, il n'en demeure pas moins qu'un imposant édifice scientifique incrimine un grand nombre de perturbateurs endocriniens dans l'actuelle escalade des taux de cancer du sein. Plusieurs données proviennent d'études en laboratoire, sur des animaux et des cellules en culture. Mais le nombre d'études épidémiologiques confirmant les études en laboratoire augmente.

Comme la recherche a avancé l'hypothèse que le principal mécanisme par lequel ces substances augmentent le risque de cancer du sein est par l'imitation des œstrogènes ou la perturbation de leur action ou de leur liaison,³²⁵ nous les avons incluses dans la présente section, tout juste après la section *Œstrogènes et progestines*.

Des cultures de cellules aux populations humaines : preuves expérimentales et épidémiologiques que l'on a raison d'être inquiets

En 1991, des chercheurs de l'Université Tufts découvrirent qu'une substance se dégageant

d'éprouvettes en polystyrène faisait croître des cellules mammaires cancéreuses *in vitro*, même si l'on n'avait pas ajouté d'œstrogènes aux cultures. Subséquemment, on réussit à identifier la substance : il s'agissait du *p*-nonyl-phénol, un additif couramment utilisé dans la fabrication des plastiques, et qui se comporte comme un œstrogène naturel.³²⁶ Cette découverte historique suscita un intérêt intense pour les substances qu'on appelle maintenant des xénoœstrogènes.³²⁷

La recherche s'intensifia plus encore après la découverte, en 1994, que certains pesticides (l'endosulfan, le toxaphène et la dieldrine) étaient aussi des xénoœstrogènes, puisqu'ils causaient la prolifération de cellules mammaires cancéreuses en culture.³²⁸ Depuis 15 ans, d'autres substances ont été ajoutées à l'inventaire des perturbateurs endocriniens avérés ou probables. En 2004, la Commission des Communautés européennes en identifiait 147 comme tels.³²⁹ (Voir l'appendice II pour une sélection de perturbateurs endocriniens présents dans notre quotidien.)

Que dire du vécu des femmes? Dans la région de Cape Cod, au Massachusetts, dans le Maine, 9 villes sur 15 ont des taux de cancer du sein de 20 pour cent plus élevés que la moyenne de cet état de la Nouvelle Angleterre. Les chercheurs du *Silent Spring Institute* qui sont actuellement à l'œuvre dans ces localités ont incriminé les œstrogènes synthétiques.³³⁰ Plus l'on vit longtemps dans la région, plus le risque de cancer du sein augmente; il suffit de cinq ans dans la région de Cape Cod pour que le risque augmente. C'est pour celles qui ont résidé dans la région pendant 25 à 29 ans que le risque est le plus grand. Les sources environnementales seraient, notamment, des pesticides et des contaminants dans l'eau potable provenant de son usage antérieur dans les industries, les cultures et les terrains privés.³³¹

L'étude des lieux de vie et de travail a révélé que des fosses septiques, des eaux souterraines contaminées par des eaux d'égouts et certaines eaux de source sur des terrains privés seraient en cause.³³² On a ensuite procédé à l'analyse de l'air intérieur et des poussières de maison dans 120 résidences, en testant la présence de 89 agents ayant une action sur le

système endocrinien ou sur la tumorigénèse mammaire. Les chercheurs ont trouvé pas moins de 52 composés dans l'air et 66 dans la poussière : phthalates, parabènes, alkylphénols, ignifuges, HAP, BPC (biphényles polychlorés), bisphénol A, pesticides interdits et licites, entres autres.³³³

Dans les sections qui suivent, nous allons nous pencher sur les perturbateurs endocriniens les plus omniprésents actuellement et dresser un bilan de la recherche les associant au cancer du sein.

Les dioxines ■ ● ◇

De tous les substances toxiques, les dioxines sont sans doute les plus répandues. Aujourd'hui, tout être humain, dès le berceau, porte des dioxines dans les compartiments adipeux de son corps. Ces substances résultent de l'incinération des produits contenant des substances chlorées telles que les PVC et les BPC, mais aussi des procédés industriels impliquant le chlore et de la combustion des carburants (dont le diesel). Les dioxines se biodégradent très lentement; dans la faune, ils s'accumulent dans les compartiments adipeux et se bioaccumulent dans toute la chaîne alimentaire.

Les dioxines sont reconnues comme cancérigènes pour l'humain et comme perturbateurs endocriniens. Une des dioxines, la TCDD (2,3,7,8-tetra chlorodibenzo-para-dioxine), a été classée cancérigène humain par le CIRC.³³⁴ En 2000, l'Agence de la protection de l'environnement (EPA) des États-Unis l'a reconnue officiellement comme cancérigène.

Les principales sources de dioxines pour l'humain sont la viande et le lait maternel.³³⁵ Les dioxines sont exhalées par les usines qui incinèrent des composés chlorés et sont rejetées dans les gaz d'échappement. Elle pénètrent dans la chaîne alimentaire quand elles se déposent dans les champs pour être ensuite absorbées par les animaux d'élevage, puis par les humains qui en consomment la viande et les produits laitiers.

Fort peu d'études épidémiologiques ont examiné l'association entre les dioxines et le risque de cancer du sein. Celles qui ont été menées sont pour la plupart de petite envergure et ne mesurent les

De tous les substances toxiques, les dioxines sont sans doute les plus répandues. Aujourd'hui, tout être humain, dès le berceau, porte des dioxines dans son corps.

concentrations de dioxines qu'au moment du diagnostic, plutôt que pendant la période où les dioxines sont susceptibles d'avoir induit le cancer. Les concentrations de dioxines dans le tissu mammaire peuvent varier énormément pendant la période de sa vie où une femme est fertile. On observe en effet une diminution marquée des concentrations de cette substance dans les tissus adipeux du sein après les périodes d'allaitement, signe,

hélas, qu'elle a été transférée au nouveau-né par le lait. Les effets potentiellement délétères des dioxines sont largement contrebalancés par les nutriments et les facteurs stimulant l'immunité contenus dans le lait maternel.³³⁶

Comme on pouvait s'y attendre, les limites methodo-logiques des études font que les résultats, à l'heure actuelle, sont ambigus. La récente étude de suivi sur les suites de la catastrophe de Seveso, en Italie, fait exception. L'étude des conséquences d'une explosion dans une usine de produits chimiques en 1976 permet de tirer des conclusions plus claires sur le lien entre les dioxines et le cancer du sein.³³⁷ Les chercheurs ont analysé des échantillons sanguins prélevés après l'explosion, les ont comparé et ont observé des corrélations avec les cas de cancer survenus ultérieurement. Ils découvrirent que lorsque les concentrations de TCDD décuplent, les risques de cancer du sein sont plus que doublés. Les femmes qui étaient enfants au moment de l'accident sont sur le point d'atteindre l'âge où le cancer du sein est susceptible de se développer. Les chercheurs suivent ces femmes et s'attendent à observer de nouveaux cas de cancer du sein dans un avenir rapproché.

Une autre étude a recensé la mortalité par cancer auprès d'ouvriers d'une usine de produits chimiques où ils étaient exposés à de fortes concentrations de TCDD. On n'a pas noté d'augmentation globale de la mortalité par cancer chez les femmes. Cependant, chez celles qui travaillaient là où les concentrations

de TCDD étaient les plus fortes, il y eut une augmentation significative de la mortalité par cancer du sein.³³⁸

Plusieurs études en laboratoire ont démontré que, lorsqu'il est question du risque de cancer plus tard dans la vie, il faut se demander quand l'exposition a eu lieu. Tandis qu'une exposition à l'âge adulte peut fort bien n'avoir aucune incidence sur le risque de cancer, une exposition précoce peut avoir de lourdes conséquences. Plusieurs études ont montré que l'administration de dioxines à des rates gestantes (en particulier la TCDD) causait un développement anormal des structures du tissu mammaire et, à l'âge adulte, un plus grand nombre de tumeurs chez leur progéniture.^{339, 340, 341, 342}

Les organochlorés persistants : DDT/DDE et BPC

Le dichloro-diphényl-trichloroéthane (DDT) et les biphényles polychlorés (BPC), une grande famille de composés chimiques autrefois utilisés dans la production d'appareils électriques et de nombreux autres produits industriels et domestiques, sont deux types de perturbateurs endocriniens bien connus. Le DDT et les BPC ont été interdits aux États-Unis il y a 30 ans, et pourtant, on en trouve encore dans le sol, dans le lit des rivières et dans les maisons, sous formes de particules dans la poussière.^{343, 344} Les périodes pendant lesquelles les populations ont été exposées au DDT et les BPC se chevauchent et ces composés chimiques ont des similitudes de structure et de fonction; c'est pourquoi ils sont souvent abordés simultanément. La recherche, par contre, a aussi exploré les effets du DDT et des BPC séparément.

Le DDT (ou DDE) □ ● ◇

Le DDT fut le premier pesticide synthétique à être utilisé à grande échelle. C'est à ce pesticide que nous devons la disparition de la malaria aux États-Unis et en Europe. On lui attribue aussi l'apparition de troubles de la reproduction dévastateurs, qui ont frappé des générations d'espèces animales sauvages, ainsi que plusieurs effets indésirables sur la santé humaine.³⁴⁵ Alors qu'il est prohibé dans de nombreux pays pour tout usage agricole, il est utilisé dans 17 pays pour empêcher la propagation de

la malaria.³⁴⁶ Sa persistance et son usage dans ces parties du monde expliquent qu'il demeure, encore aujourd'hui, présent partout sur Terre. La plupart des animaux, mais aussi les humains, ingèrent des aliments contaminés et retiennent dans leurs tissus le DDT et son principal métabolite, le DDE. On trouve des concentrations significatives de ces deux substances dans les graisses, le lait maternel et le placenta.^{347, 348, 349}

Les recherches épidémiologiques sur les effets du DDT et du DDE sur le risque de cancer du sein ont donné des résultats mitigés. Par exemple, le *Long Island Breast Cancer Study Project* n'a pas mis en évidence une association entre le DDT ou le DDE (ni même les BCP, d'ailleurs) et le cancer du sein.³⁵⁰ Comme bien d'autres, cette étude n'a pas pris en compte les concentrations de contaminants pendant les périodes critiques du développement du tissu

Le DDT fut le premier pesticide synthétique à être utilisé à grande échelle. C'est à ce pesticide que nous devons la disparition de la malaria aux États-Unis et en Europe. On lui attribue aussi l'apparition de troubles de la reproduction dévastateurs, qui ont frappé des générations d'espèces animales sauvages, ainsi que plusieurs effets indésirables sur la santé humaine.

mammaire, et ne s'est attardée qu'aux concentrations de ces perturbateurs endocriniens au moment du diagnostic; les effets de mélanges n'ont pas été pris en compte, non plus que les métabolites-clés.

Récemment, des chercheurs ont examiné les années de naissance de plusieurs femmes, en guise d'indicateur approximatif des concentrations de DDT, dont on connaît l'usage passé, ainsi que les concentrations

sanguines de la substance lorsqu'elles ont accouché. Ils ont ensuite suivi ces femmes pendant les vingt années suivantes pour observer l'incidence de cancer

du sein (invasif ou pas) et les décès suite à la maladie, avant l'âge de 50 ans. Les résultats indiquèrent que l'exposition au DDT dans l'enfance et l'adolescence (avant 14 ans) faisait quintupler le risque de cancer du sein avant 50 ans. Les auteurs d'ajouter : "De nombreuses Américaines qui ont été massivement exposées au DDT pendant leur enfance vont atteindre la cinquantaine. L'impact de cette exposition au DDT pourrait se révéler important."³⁵¹

Une relation a aussi été établie en laboratoire : il a été démontré que la forme de DDT analogue à l'œstrogène stimulait la croissance des tumeurs mammaires positives aux œstrogènes (RE+),^{352,353} qui sont les formes les plus courantes de tumeurs cancéreuses du sein. Aux États-Unis, le pourcentage de tumeurs ER+ est passé de 73 % à 78% entre 1973 et 1992, période pendant laquelle on pouvait craindre que les femmes exposées au DDT pendant leur jeunesse ne manifestent une incidence accrue de cancer du sein relié au DDT.³⁵⁴ Une autre étude, pourtant, n'a pas mis en évidence d'association entre les concentrations de DDT/DDE dans les tissus adipeux du sein et les tumeurs ER+. Cependant, les données de l'étude indiquent que de fortes concentrations de ces composés étaient associées, en revanche, aux tumeurs les plus actives et aux pronostics les plus défavorables.³⁵⁵

Les BPC ■ ● ◇

Les BPC ont été interdits par l'EPA en 1976. Trente ans plus tard, pas moins des deux tiers des produits suivants contiennent des BPC : fluides isolants, plastiques, adhésifs, papiers, encres, peintures, teintures. Ces produits perdurent depuis l'interdiction d'en produire de nouveaux sans BPC. Le tiers restant n'a pas disparu, cependant : ils ont été mis au rebut, ce qui veut dire qu'ils sont maintenant dans les sites d'enfouissement et les décharges publiques.³⁵⁶

Les concentrations de BPC dans le corps humain, qui étaient élevées avant qu'on ne les interdise aux É-U, décroissent lentement depuis les trente dernières années.³⁵⁷ Élevées, elles l'étaient, pour bien des enfants et des adolescentes qui sont maintenant devant un diagnostic de cancer du sein. Selon une récente étude, les mères et leurs filles qui vivent près

Les BPC ont été interdits par l'EPA en 1976. Trente ans plus tard, pas moins des deux tiers des produits suivants contiennent des BPC : fluides isolants, plastiques, adhésifs, papiers, encres, peintures, teintures. Ces produits perdurent depuis l'interdiction d'en produire de nouveaux sans BPC.

de terrains contaminés ont toujours de telles concentrations de BPC, et le dragage suivi d'une décontamination peuvent les diminuer.³⁵⁸

La compréhension des BPC est, pour ainsi dire, une science en soi. Plus de 200 BPC sont divisés en trois catégories selon leurs effets cellulaires. La première regroupe les BPC qui imitent l'action des œstrogènes. La seconde regroupe les anti-œstrogènes. Dans la troisième catégorie, on trouve tous les BPC qui ne semblent pas avoir

d'activité hormonale, mais qui peuvent stimuler des systèmes enzymatiques chez les humains et les animaux (comme le font certains médicaments, comme le phénobarbital), ainsi que d'autres toxiques.³⁵⁹

On peut donc dire que toutes ces substances sont des perturbateurs cellulaires, qui perturbent soit des hormones, soit des enzymes. La plupart des études ont regroupé les BPC, sans considérer les catégories auxquelles chacun appartenait. Un petit nombre de recherches, cependant, ont porté sur l'apparition du cancer en association avec des BPC particuliers.

En 2004, une étude cas-témoin révéla la présence de concentrations sanguines de BPC, de BPC 153 en particulier, significativement plus élevées chez des femmes atteintes de cancer du sein par rapport à des femmes présumées saines. Le BPC 153, selon des études *in vitro* et *in vivo* (sur des animaux), a une action analogue à celle des œstrogènes. Des chercheurs canadiens ont mesuré les concentrations de plusieurs types de BPC ainsi que de DDE, dans des biopsies de tissu mammaire. Comparées aux femmes saines, celles qui étaient atteintes de cancer du sein avaient plus de BPC 105 et 118 (pour les

femmes préménopausées) et de BPC 170 et 180 (pour les femmes postménopausées).³⁶¹

De plus, les BPC ont été impliqués dans des cas de récurrence de cancer du sein non-métastatique. Celles dont les concentrations de BPC totaux et de BPC 118 étaient les plus élevées dans les tissus adipeux étaient presque trois fois plus à risque de cancer du sein récurrent que celles qui avaient les concentrations les moins élevées.³⁶²

Certaines recherches n'ont pas pu établir de lien BPC-cancer du sein. Mais de nouvelles données indiquent que certains de ces composés auraient un grand impact chez certaines femmes ayant certaines susceptibilités, cas invisibles à un regard se posant sur de grands échantillons. De telles statistiques ne disent pas tout sur l'influence des BPC sur le risque de cancer. En guise d'exemple, les chercheurs qui évaluaient les données de la *Nurses' Health Study* ont dû revoir leurs conclusions au sujet des BPC et du DDE. Leur première conclusion, basée sur les concentrations sanguines de ces polluants, était qu'il n'était pas vraisemblable qu'ils expliquent l'incidence élevée de cancer du sein.³⁶³ Mais en 2002, suite à la découverte de vulnérabilités individuelles d'origine génétique, ils déclarèrent que la recherche devait se poursuivre.³⁶⁴

In vitro, plusieurs BPC stimulent la prolifération de cellules mammaires cancéreuses humaines en agissant sur des chemins métaboliques des récepteurs de l'œstrogène,^{365,366} en activant des enzymes-clés dans le passage à la malignité, et en causant des transformations cellulaires typiques de ce passage.³⁶⁷

Pesticides

Un rapport du *Long Island Breast Cancer Study Project* a démontré en 2006 que l'usage de pesticides résidentiels sur la durée d'une vie (tel qu'estimé par les utilisatrices) était associé à une augmentation du risque de cancer du sein. L'augmentation a été notée chez celles qui avaient signalé un usage de produits chimiques en général, et aussi chez celles qui avaient signalé un usage de pesticides pour la pelouse et le jardin en particulier.³⁶⁸ Ces résultats sont importants parce qu'ils portent sur les expositions aux contaminants telles qu'elles se produisent dans la vie

Un rapport du Long Island Breast Cancer Study Project a démontré en 2006 que l'usage de pesticides résidentiels sur la durée d'une vie (tel qu'estimé par les utilisatrices) était associé à une augmentation du risque de cancer du sein.

de tous les jours, dans toute sa complexité, avec ses effets de mélanges et les nombreux produits de synthèse que l'on peut utiliser. Bien des études ont tenté de débusquer des substances ou des classes de substances isolément, avec des résultats, comme on pouvait s'y attendre, contradictoires,

selon les durées et les périodes d'exposition, les substances à l'étude, et ainsi de suite. Malgré tout, plusieurs pesticides et herbicides ont été classés cancérigènes pour l'humain, ou pour certains animaux (voir Appendice I). On en trouve plusieurs dans l'eau³⁶⁹ et dans l'air et les poussières domestiques.³⁷⁰

Les herbicides triazines : l'atrazine ◆

Les triazines sont des herbicides très répandus : ce sont les produits chimiques les plus utilisés en agriculture aux États-Unis. Les triazines comprennent l'atrazine, la simazine, la propazine et la cyanazine. Même si tous causent le cancer mammaire chez les rats, en laboratoire,³⁷¹ on ne connaît que peu de choses sur la simazine et la cyanazine dans la genèse du cancer du sein. Il y a bien plus de données sur l'atrazine.

Dupont, la société qui produit la cyanazine, a négocié un retrait graduel de ce pesticide avec l'EPA, à compter de 1997. Les stocks de cyanazine restant après décembre 1999 pouvaient être écoulés jusqu'à la fin de 2002. L'atrazine a été interdite par l'Union Européenne en 2005 en raison de ses fortes concentrations dans l'eau potable, de ses effets avérés sur les espèces sauvages et de ses effets probables sur les humains. L'atrazine est toujours approuvée aux États-Unis. Plus de 34 millions de

kilos d'atrazine sont épandus chaque année aux États-Unis, surtout pour enrayer la croissance des dicotylédones dans les cultures de maïs et de sorgho du Midwest.³⁷²

Chaque printemps, jusqu'à l'été, des concentrations élevées d'atrazine apparaissent dans l'eau potable et dans les eaux souterraines des régions agricoles.^{373, 374, 375} L'eau contaminée aux triazines (en particulier à l'atrazine) a été associée à une augmentation du risque de cancer du sein.³⁷⁶

L'atrazine est un perturbateur endocrinien reconnu qui cause des dommages très importants sur le système reproducteur des grenouilles³⁷⁷ et d'autres espèces sauvages. La recherche sur les rongeurs a montré que l'exposition à l'atrazine perturbait la fonction pituitaire-ovarienne, en abaissant notamment la prolactine et l'hormone lutéinisante, ce qui contribue à l'augmentation démontrée du nombre de tumeurs mammaires.^{378, 379}

Selon de récentes données *in vitro*, l'atrazine agirait aussi comme perturbateur endocrinien en stimulant l'activité d'une enzyme, l'aromatase.^{380, 381}

L'aromatase catalyse (facilite) la conversion de la testostérone et d'autres androgènes en œstrogènes, dont l'œstradiol. Les androgènes sont présents chez les femmes, mais en concentrations plus faibles que chez les hommes. Cependant, la production d'œstrogènes par ce chemin métabolique est suffisamment importante dans l'étiologie du cancer du sein pour qu'il existe toute une classe de médicaments bloqueurs de l'aromatase.

L'exposition à l'atrazine *in utero* retarde le développement de la glande mammaire à la puberté chez le rat, ce qui étire la période de vulnérabilité aux cancérigènes mammaires.³⁸² De la même manière, une exposition à un mélange de métabolites communs de l'atrazine en fin de grossesse chez les rates amène des

L'atrazine a été interdite par l'Union Européenne en 2005 en raison de ses fortes concentrations dans l'eau potable, de ses effets avérés sur les espèces sauvages et de ses effets probables sur les humains.

Les pesticides et le cancer du sein

Pesticide	Cancérogène		Perturbateur endocrinien	Source / ampleur de l'exposition
	Pour la glande mammaire animale*	Pour l'homme (évaluation du risque †)	Perturbateur endocrinien, activité œstrogénique ou autre ‡	
1,2-Dibromo-3-chloropropane (DBCP)	X	CIRC : possible; NTP : présumé raisonnablement		Pesticide : interdit comme fumigène des sols en 1985, polluant atmosphérique, exposition par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés
Acide 2,4-dichloro-phénoxyacétique			X	Pesticide : herbicide
Atrazine (un herbicide triazine)	X	CIRC : inclassable	X	Pesticide : herbicide, polluant atmosphérique, fréquemment trouvé dans les plans d'eau, exposition par ingestion d'eau ou d'aliments, interdit par l'UE en 2005, 75 millions de livres sont utilisées aux É-U principalement pour le maïs et le sorgho
Captafol	X	CIRC : probable		Pesticide : fongicide, pas d'usage licite aux États-Unis
Chlordane	X		X	Pesticide : insecticide (tiques et acariens), produit vétérinaire, polluant atmosphérique, usage comme insecticide interdit aux É-U, persiste dans les viandes et les poissons, trouvé dans les poussières domestiques
Chlorpyrifos			X	Pesticide : insecticide (tiques et acariens).
Clonitralide	X			Pesticide : exposition par contact cutané ou par ingestion d'eau traitée avec ce pesticide (pour éliminer les escargots et la lamproie marine) ou de poissons contaminés
Cyperméthrine			X	Pesticide : insecticide
DDT (Dichloro-diphényl-trichloroéthane)		NTP : présumé raisonnablement	X	Pesticide : insecticide de contact, interdit dans de nombreux pays, utilisé pour limiter la progression du paludisme (malaria) dans d'autres, DDT et DDE, un métabolite, sont toujours présents dans les tissus adipeux des Américains, malgré l'interdiction en 1973
Dichlorvos	X	CIRC : possible		Pesticide : polluant atmosphérique, exposition par inhalation et contact avec les rubans, les vaporisateurs et les colliers utilisés comme pesticides, ainsi que par ingestion d'aliments préparés où l'on utilise ce pesticide
Dieldrine, aldrine, endrine (pesticides en « drine »)			X	Pesticides : insecticides, entre 1950 et 1970, la dieldrine et l'aldrine étaient utilisés pour les cultures de maïs et de coton, furent interdits en 1987, mais persistent dans l'environnement
Fenvalérate	X	CIRC : Inclassable		Pesticide : utilisé dans l'aménagement paysager, l'entretien des pelouses et dans les soins pour animaux
Heptachlore		CIRC : possible	X	Pesticide : insecticide, utilisé contre les termites jusque dans les années 1980 aux É-U, l'utilisation a persisté jusqu'en 1993, particulièrement pour les ananas
Lindane		NTP : présumé raisonnablement	X	Pesticide : insecticide
Malathion			X	Pesticide : insecticide
Méthoxychlore			X	Pesticide : insecticide, produit vétérinaire
Nifurthiazole	X	CIRC : possible		Pesticide
Pentachlorophénol			X	Pesticide : insecticide (termites), agent de conservation pour le bois.
Perméthrine, sumithrine			X	Pesticide : insecticide
Simazine (un herbicide triazine)	X	CIRC : Inclassable		Pesticide : polluant atmosphérique, largement utilisé contre les mauvaises herbes dans les cultures et les étangs, dans la lutte contre la contamination aux algues des piscines et des fontaines, faibles concentrations détectées dans l'air, l'eau de pluie et les plans d'eau
Sulfallate	X	CIRC : possible; NTP : présumé raisonnablement		Pesticide : utilisé jusqu'au début des années 1990 aux É-U, exposition par ingestion de résidus persistant dans les cultures
Toxaphène		NTP : présumé raisonnablement	X	Pesticide : insecticide
Tributylétain (chlorure)			X	Pesticide : biocide, utilisé pour chasser les rongeurs
Vinclozoline			X	Pesticide : fongicide utilisé en agriculture, notamment dans les vignes

transformations persistantes dans le développement des glandes mammaires chez leur progéniture. Ces aberrations perdurent jusqu'à l'âge adulte.³⁸³

L'heptachlore □ ◇

Cet insecticide a été largement utilisé aux États-Unis pendant les années 1980, particulièrement contre les termites. En 1988, l'Agence de la protection de l'environnement des États-Unis a restreint l'utilisation de l'heptachlore à la lutte contre les fourmis rouges. Cela n'a pas empêché son usage agricole jusqu'en 1993, permis jusqu'à l'épuisement des stocks.³⁸⁴ L'utilisation d'heptachlore a été particulièrement répandue à Hawaii. Il était utilisé sur les cultures d'ananas, et, par conséquent, contaminait les champs et la production laitière. Il y a eu une forte augmentation des taux de cancer du sein à Hawaii pendant les quarante dernières années, dans tous les groupes ethniques.³⁸⁵

Les sols et les humains sont toujours contaminés. On sait que l'époxyde d'heptachlore (EH) s'accumule dans les graisses, y compris dans les graisses du sein. Les concentrations sont plus élevées chez les femmes de plus de 20 ans, mais on trouve de l'EH dans l'organisme des adolescentes (entre 12 et 19 ans)³⁸⁶ et dans le cordon ombilical, à la naissance, 8 fois sur 10.³⁸⁷

Des concentrations élevées dans le lait³⁸⁸ et dans les biopsies de tissu adipeux du sein³⁸⁹ ont été associées à un risque accru de cancer du sein.

L'époxyde d'heptachlore accroît le risque de cancer du sein même s'il n'agit pas comme les œstrogènes : cette substance augmente les concentrations

d'œstrogènes en altérant leur métabolisme hépatique. L'EH a aussi un effet sur la communication intercellulaire (entre les cellules) démontré sur des tissus mammaires en culture³⁹⁰ et il augmente la production de monoxyde d'azote (NO), un gaz produit par les cellules capable d'endommager l'ADN.³⁹¹

La dieldrine et l'aldrine ◇

La dieldrine et l'aldrine (qui est dégradée en dieldrine, le composé actif) étaient largement répandues entre les années 50 et les années 70, en particulier dans la culture du maïs et du coton. En 1975, des inquiétudes au sujet des effets de la dieldrine et de l'aldrine sur la nature et, possiblement, sur l'humain, ont amené l'EPA à les interdire pour tous usages, à l'exception de la lutte contre les infestations de termites; l'agence américaine les a totalement interdits en 1987.³⁹² Ainsi, la charge corporelle humaine de dieldrine et d'aldrine provient d'expositions passées ou d'expositions à des résidus persistant dans l'environnement.

Comme bien d'autres pesticides présents dans l'environnement, la dieldrine est un perturbateur endocrinien : on a montré qu'elle stimulait les systèmes régulés par les œstrogènes et interférait avec les systèmes régis par les androgènes.

Renvois pour le tableau en page 43

*La synthèse du *Silent Spring Institute*, publiée dans la revue *Cancer* en 2007, comprend des informations sur 216 cancérigènes mammaires pour l'animal. www.sciencereview.silent.spring.org

[†]Le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) appuie sa classification des risques de cancer sur le potentiel de développement de tumeurs en général, et non pas uniquement dans le tissu mammaire. Classes : *connu, probable, possible*, et quelques autres. Le Programme toxicologique national (*National Toxicology Program*) des États-Unis, qui dépend du *National Institute of Environmental Health Sciences*, qui fait partie des *National Institutes of Health*, établit une classification selon les données des recherches sur l'animal et sur l'homme. Classes : *connu, présumé raisonnablement*, et quelques autres. (*Report on Carcinogens*, Onzième Édition; *U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program*.) Les classifications du CIRC et du NTP de sont pas exhaustives.

[‡]Le CIRC et le NTP n'ont toujours pas classé la plupart des perturbateurs endocriniens comme cancérigènes humains. La liste des perturbateurs endocriniens provient de Brody JG, Rudel RA (2003). Environmental pollutants and breast cancer. *Environmental Health Perspectives* 111: 1007-1019.

Une analyse de charge corporelle a montré une association claire entre la dieldrine et le cancer du sein. Cette étude sur une banque exceptionnelle d'échantillons sanguins prélevés sur des femmes avant le développement du cancer du sein a été menée par le Centre d'études prospectives de Copenhague en collaboration avec les *Centers for Disease Control* des États-Unis.³⁹³ Entre la fin des années 70 et le début des années 80, des échantillons sanguins ont été prélevés sur approximativement 7 500 Danoises âgées entre 30 et 75 ans. Les chercheurs ont détecté des organochlorés chez la plupart des 240 femmes qui contractèrent un cancer du sein (avant la réalisation de l'étude, en 2000). Ils ont trouvé de la dieldrine, qui a démontré une activité œstrogénique *in vitro*, chez 78 pour cent des femmes qui contractèrent un cancer du sein. Chez celles qui avaient les concentrations les plus élevées de dieldrine bien avant l'apparition du cancer, le risque était plus du double de ce qu'il était dans le groupe où les concentrations de dieldrine étaient les plus basses. Enfin, cette étude a permis de montrer que le degré d'exposition à la dieldrine était corrélé avec le caractère envahissant des cancers du sein : plus les concentrations de dieldrine étaient élevées, plus la mortalité l'était.³⁹⁴ Comme bien d'autres pesticides présents dans l'environnement, la dieldrine est un perturbateur endocrinien : on a montré qu'elle stimulait les systèmes régulés par les œstrogènes et interférait avec les systèmes régis par les androgènes. L'ajout de dieldrine à des cultures de

cellules mammaires cancéreuses MCF-7 stimule leur croissance et leur prolifération.^{395, 396}

Autres pesticides ◇

Une étude cas-témoin de 128 travailleuses des champs latino-américaines ayant eu un diagnostic récent de cancer du sein a incriminé trois pesticides : le chlordane, le malathion et le 2,4-D. Les chercheurs ont mis en évidence un risque accru associé à l'utilisation de ces pesticides chez les jeunes femmes et dans les cas de cancer du sein de présentation précoce

(en comparaison avec un groupe témoin de femmes non-exposées).³⁹⁷

L'Institut national du cancer des États-Unis s'est penché sur le risque de ce cancer chez les épouses des agriculteurs de l'*Agricultural Health Study*. Cette grande étude de cohorte prospective a recruté plus de 30 000 femmes de l'Iowa et de la Caroline du Nord. Les chercheurs ont trouvé des preuves d'une augmentation du risque de cancer du sein pour les femmes qui utilisaient l'acide 2-(2,4,5-trichlorophénoxy) propionique (2,4,5-TP) et possiblement chez les femmes qui utilisaient la dieldrine et le captan, quoique le petit nombre de cas parmi le nombre de celles qui avaient eu une utilisation personnelle de pesticides n'a pas permis de tirer de conclusion ferme. Le risque était modérément élevé si la résidence était proche d'un site où les pesticides étaient appliqués.³⁹⁸

Une toute nouvelle étude portant sur des fermiers et leurs familles a montré que les enfants âgés entre 4 et 11 ans avaient des concentrations élevées de 2,4,5-TP dans les urines tout juste après l'épandage du pesticide, phénomène préoccupant quand on connaît la vulnérabilité des enfants aux différentes substances chimiques.³⁹⁹

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ■ ● ◇

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques sont des sous-produits de combustion ubiquitaires. Ils émanent de sources aussi variées que le charbon, le coke, le diesel, les viandes et le tabac. Les résidus de HAP sont souvent associés aux particules aériennes en suspension; l'inhalation est une des principales voies d'exposition aux HAP.⁴⁰⁰ Dans l'étude du *Silent Spring Institute* sur les contaminants présents dans les poussières de maison, trois HAP (le pyrène, le benz(a)anthracène et le benzapyrène) ont été trouvés dans trois quarts des maisons testées.⁴⁰¹

Comme bien d'autres substances associées au cancer du sein, les HAP sont lipophiles : ils sont stockés dans le tissu adipeux du sein.⁴⁰² On a montré que les HAP augmentent le risque de cancer du sein par divers mécanismes. Les HAP les plus courants ont une activité œstrogénique, quoique faible, parce qu'ils interagissent avec les récepteurs aux

Une étude cas-témoin de 128 travailleuses des champs latino-américaines ayant eu un diagnostic récent de cancer du sein a incriminé trois pesticides : le chlordane, le malathion et le 2,4-D.

œstrogènes.⁴⁰³ Les principaux récepteurs auxquels les HAP s'associent sont les récepteurs des hydrocarbures aryliques (R_hA; *AhR*). L'activation des *AhR* déclenche une série de transformations cellulaires menant à une perturbation de la signalisation cellulaire et, en bout de ligne, à une augmentation des taux de mutation de l'ADN.^{404, 405} Les HAP peuvent aussi être génotoxiques, ce qui signifie que ces substances, ou leurs dérivés, peuvent interagir directement avec les gènes et détruire des parties de l'ADN.⁴⁰⁶

Plusieurs études épidémiologiques ont associé les HAP à une augmentation du risque de cancer du sein. Une des études du *Long Island Breast Cancer Study Project* a révélé que celles qui arboraient le plus de composés d'addition HAP-ADN étaient 50 pour cent plus à risque. Les composés d'addition (ou adduits) HAP-ADN sont indicateurs de dérangements dans les processus de réparation de l'ADN, un des premiers signes distinctifs du développement du cancer.⁴⁰⁷ Dans un précédent rapport, les chercheurs ont étudié la présence de composés d'addition HAP-ADN dans des échantillons de tissus mammaires prélevés de femmes ayant eu un diagnostic de cancer du sein, en comparaison avec des tissus provenant de femmes ayant une maladie bénigne du sein. Les échantillons cancéreux étaient deux fois plus susceptibles de comporter des composés d'addition HAP-ADN.⁴⁰⁸

Des études d'exposition professionnelle se sont penchées sur des travailleurs exposés régulièrement à des vapeurs d'essence et à des gaz d'échappement, les principales sources de HAP (ainsi que de benzène). Ces expositions professionnelles sont associées à un risque accru de cancer du sein chez les femmes pré-ménopausées⁴⁰⁹ et chez les hommes. Précisément dans le cas du cancer du sein masculin, les HAP peuvent augmenter le risque chez ceux qui sont porteurs de mutations dans les gènes *BRCA1* ou *BRCA2*.⁴¹⁰

Une récente étude cas-témoins dans l'ouest de New York a indiqué qu'une exposition très précoce (autour du moment de la naissance) à des concentrations élevées de particules en suspension (total des particules, un indicateur des concentrations de HAP) est associée à un risque accru de cancer du sein chez les femmes ménopausées.⁴¹¹

Le tabac : fumées secondaires et primaires ■ ● ◇

La fumée de tabac contient également des HAP, ce qui est une explication possible du lien entre le risque de cancer du sein et les expositions aux fumées secondaires et primaires. La fumée de tabac contient des centaines d'autres substances chimiques,⁴¹² dont trois cancérigènes humains connus (le polonium-210,⁴¹³ un élément radioactif, le benzène et le chlorure de vinyle), ainsi que le toluène et le 1,3-butadiène, qui sont tous deux capables de provoquer des tumeurs mammaires chez les animaux.

Des chercheurs du Centre national du cancer du Japon ont récemment communiqué les résultats d'une étude portant sur 21 000 femmes âgées entre 40 et 59 ans. Ils ont constaté que le tabagisme et la fumée secondaire augmentaient le risque de cancer du sein préménopausique.⁴¹⁴

Une vaste étude sur des enseignantes californiennes a révélé une augmentation du risque de cancer du sein chez les fumeuses, en particulier celles qui avaient commencé à fumer à l'adolescence ou au moins cinq ans avant leur première grossesse à terme, ainsi que chez celles qui avaient fumé longtemps ou abondamment.⁴¹⁵ Plusieurs études antérieures ont également indiqué que les femmes qui commencent à fumer à l'adolescence sont confrontées à un risque de cancer du sein accru.^{416, 417, 418, 419 420}

Jusqu'à récemment, nous avons plus de preuves associant la fumée secondaire au cancer du sein. Les données actuelles laissent croire que les deux types d'expositions sont des facteurs de risque à des degrés à peu près équivalents, malgré l'importante différence dans les degrés d'exposition aux agents cancérigènes.^{421, 422} Une explication possible serait que le tabagisme aurait une action anti-œstrogénique en endommageant les ovaires. Des chercheurs ont émis l'hypothèse que le niveau inférieur d'œstrogènes diminuerait le risque de cancer du sein, et qu'en même temps les cancérigènes de la fumée de cigarette augmenteraient le risque de cancer du sein chez les fumeuses. Les fumeuses passives ne recevraient pas une dose de fumée suffisante pour abaisser les concentrations d'œstrogènes. Un rapport de l'Agence de protection de

l'environnement de Californie par l'*Air Resources Board*, un comité d'experts sur l'environnement atmosphérique, a conclu en 2005 :

L'ensemble des données, incluant les études de biomarqueurs, les expériences sur les animaux et les études épidémiologiques, est compatible avec la notion d'une association de cause à effet entre la fumée de tabac ambiante (FTA) et le cancer du sein qui semble être plus importante avant la ménopause.⁴²³

Une récente revue des recherches a confirmé la conclusion que, lorsque des effets de la fumée de tabac secondaire sur le risque de cancer du sein sont observés, il ne sont significatifs que pour les femmes pré-ménopausées.⁴²⁴

Le bisphénol A (BPA) ◇

Le bisphénol A (BPA) est l'une des substances chimiques les plus répandues de la vie moderne. Plus de 900 000 tonnes de BPA, approximativement, sont produites aux États-Unis chaque année, et la quantité produite à l'échelle mondiale est plusieurs fois supérieure à cela.⁴²⁵ Le BPA est la matière première

pour la fabrication des plastiques polycarbonate et est aussi utilisé dans la fabrication de résines époxydes. Des concentrations importantes de BPA ont été mesurées dans l'air ambiant,⁴²⁶ les poussières de maisons,⁴²⁷ les eaux potables et les eaux courantes.⁴²⁸

Le BPA est communément trouvé dans l'enduit des boîtes de conserve et dans certains types de contenants alimentaires en plastique : biberons, bouteilles d'eau, contenants et ustensiles pour le four à micro-ondes.

Parce que le BPA est un polymère instable et qu'il est également lipophile, il peut se diffuser dans les formules pour nourrissons et les autres aliments, surtout quand il y a cuisson.⁴²⁹ Une fois dans la

nourriture, le BPA peuvent aisément se retrouver dans l'organisme, ce qui est particulièrement préoccupant pour les femmes en âge de procréer et les jeunes enfants. Le BPA a été trouvé dans les échantillons de sang de fœtus ainsi que dans le liquide amniotique qui l'environne,⁴³⁰ et il a été mesuré dans le tissu placentaire et dans le sang du cordon ombilical à la naissance.⁴³¹ Les chercheurs des CDC ont également relevé la présence de BPA dans 95 pour cent des quelque 400 échantillons d'urine provenant d'un large échantillon d'adultes de toutes les régions des États-Unis.⁴³²

Plusieurs études sur des souris et des rats ont montré que l'exposition à des concentrations de BPA analogues à ce que l'on trouve dans l'environnement, même brève, in utero ou au moment de la naissance, amène des transformations structurelles des tissus mammaires qui annoncent le développement ultérieur de tumeurs. L'exposition au BPA entraînerait également une sensibilité accrue aux œstrogènes pendant la puberté.^{433, 434, 435, 436}

De nouvelles données montrent que l'exposition précoce au BPA conduit à des anomalies dans le développement des tissus mammaires qui sont observables même pendant la gestation.⁴³⁷

L'exposition de rats au BPA in utero a également conduit à une augmentation du nombre de lésions précancéreuses et de tumeurs in situ (carcinomes⁴³⁸), ainsi qu'à un nombre accru de tumeurs mammaires suite à une exposition, à l'âge adulte, à une dose de cancérigène inférieure à la dose-seuil (la dose la plus faible requise pour induire des tumeurs).⁴³⁹

Des études sur des cultures de cellules mammaires humaines cancéreuses montrent que le BPA agit par les mêmes chemins de réponse physiologique que l'œstradiol, l'œstrogène naturel.^{440, 441} Le BPA peut avoir une interaction faible avec le récepteur aux œstrogènes (RE) intracellulaire, peut modifier la réactivité des cellules mammaires cellulaires et induire leur prolifération *in vitro* et *in vivo*. Le BPA affecte les fonctions cellulaires de par son interaction avec les récepteurs des œstrogènes membranaires.^{442, 443} En plus de nombreux autres effets sur la croissance et la prolifération cellulaire, le BPA a aussi une action œstrogénique capable de causer des dommages directs de l'ADN de cellules mammaires cancéreuses humaines en culture.⁴⁴⁴

Le bisphénol A (BPA) est l'une des substances chimiques les plus répandues de la vie moderne. Plus de 900 000 tonnes de BPA, approximativement, sont produites aux États-Unis chaque année, et la quantité produite à l'échelle mondiale est plusieurs fois supérieures à cela.⁴²⁵

À pleins poumons

Polluant(s) atmosphérique(s)	Description	Sources d'exposition
Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)	Produits de combustion Exemple : benza(a)pyrène	<ul style="list-style-type: none"> • Pollutions atmosphériques extérieure et intérieure • Fumée du tabac • Fours à coke et à charbon • Gaz d'échappement (diesel) • Alimentation : <ul style="list-style-type: none"> ○ Aliments fumés et grillés ○ Aliments contaminés par la pollution atmosphérique • Expositions au travail
Dioxines	Substances résultant de la combustion du PVC, des BPC et d'autres produits chlorés Exemple : tetra chlorodibenzo- <i>p</i> -dioxine (TCDD)	<ul style="list-style-type: none"> • Pollution atmosphérique • Incinération des déchets • Pâtes et papiers, autres procédés industriels • Alimentation (exposition indirecte et primaire) : <ul style="list-style-type: none"> ○ Matières grasses (lait, œufs, poissons, viandes, en particulier) ○ Aliments contaminés par la pollution atmosphérique • Expositions au travail
Solvants organiques	Classe de substances incluant les solvants chlorés et d'autres solvants Exemples : toluène, chlorure de méthylène, trichloroéthylène, formaldéhyde	<ul style="list-style-type: none"> • Pollutions atmosphériques extérieure et intérieure • Incinération des déchets • Utilisés dans l'usinage de pièces d'ordinateurs • Utilisés dans la productions de produits nettoyants et de certains cosmétiques • Expositions au travail
Alkylphénols	Produits chimiques industriels utilisés dans la production de biens de consommation Exemple : 4-nonylphénol	<ul style="list-style-type: none"> • Air et poussières de maison • Produits de soins personnels <ul style="list-style-type: none"> ○ Produits capillaires ○ Spermicides • Utilisés dans la productions de produits nettoyants et de détergents • Expositions au travail
Chlorure de vinyle	Libéré lors de la production du PVC. Le PVC est très courant dans les emballages alimentaires, les voitures, les jouets, les cartes de crédit, les imperméables et plusieurs autres produits.	<ul style="list-style-type: none"> • Pollutions atmosphériques extérieure et intérieure • Fumée du tabac • Pollution atmosphérique à proximité de dépotoirs et de sites d'enfouissement • Expositions au travail pendant la manipulation du PVC
Benzène	Produit en masse par l'industrie pétrochimique	<ul style="list-style-type: none"> • Pollutions atmosphériques extérieure et intérieure • Fumée du tabac • Vapeurs d'essence • Gaz d'échappement (diesel) • Combustion industrielle • Expositions au travail sévères
Oxyde d'éthylène	Produit chimique utilisé pour stériliser certains accessoires médicaux et dans certains cosmétiques	<ul style="list-style-type: none"> • Air de maison surtout • Cosmétiques (possible) • Expositions au travail dans les installations de stérilisation et dans la production de cosmétiques
Amines aromatiques	Substances présentes dans les industries du plastique et des produits chimiques. Sous-produits de combustion résultant de l'usinage. Types : monocycliques, polycycliques, hétérocycliques	<ul style="list-style-type: none"> • Pollutions atmosphériques extérieure et intérieure • Fumée du tabac • Combustion de copeaux de bois et du caoutchouc • Sous-produits de la synthèse de mousses polyuréthanes, de teintures, de pesticides et de certains médicaments • Gaz d'échappement (diesel) • Alimentation : viandes et poissons grillés • Expositions au travail

À pleins poumons (suite)

Polluant(s) atmosphérique(s)	Description	Sources d'exposition
Pesticides	Utilisations agricole et résidentielle pour éliminer les espèces nuisibles aux animaux et aux plantes Exemples : atrazine, heptachlore, dieldrine, DDT	<ul style="list-style-type: none"> • Pollutions atmosphériques extérieure et intérieure • Poussières de maison • Alimentation non-biologique • Expositions au travail
1,3-Butadiène	Produit par les moteurs à combustion interne et les raffineries de pétrole	<ul style="list-style-type: none"> • Pollutions atmosphériques extérieure et intérieure • Fumée du tabac • Sous-produit de la fabrication de certains fongicides et de produits à base de caoutchouc • Expositions au travail

Sources : Brody JG, Moysich KB, Humblet O, Attfield KR, Beehler GP, Rudel RA (2007). Environmental pollutants and breast cancer: Epidemiologic studies. *Cancer*. 109 (12 Suppl): 2667-71 |

Rudel RA, Attfield KA, Schifano JN, Brody JC (2007). Chemicals causing mammary gland tumors in animals signal new directions for epidemiology, chemicals testing, and risk assessment for breast cancer prevention. *Cancer*. 109 (12 Suppl): 2635-66.

Les alkylphénols ◇

Les alkylphénols sont des produits chimiques industriels utilisés dans la production de détergents et d'autres produits de nettoyage, et comme antioxydants dans les produits à base de matières plastiques et de caoutchouc. Ils sont également présents dans les produits de soins personnels, en particulier les produits capillaires. Les alkylphénols sont composants actifs de nombreux spermicides. Dans l'étude de l'Institut *Silent Spring* sur les contaminants domestiques, les alkylphénols, en particulier le 4-nonylphénol (4-NP) et ses produits de dégradation, ont été trouvés dans tous les échantillons d'air de maison et dans 80 pour cent des poussières domestique testées.⁴⁵⁷ Des concentrations substantielles d'alkylphénols ont également été trouvées dans les eaux usées associées aux égouts domestiques⁴⁵⁸ et aux dépotoirs municipaux.⁴⁵⁹

Il est prouvé que les alkylphénols, y compris le 4-NP, imitent l'action de l'œstradiol par le biais des récepteurs aux œstrogènes (RE).⁴⁶⁰ Ils se lient également aux récepteurs aux œstrogènes membranaires, de découverte récente, et causent des réponses cellulaires analogues à celles normalement contrôlées par l'œstradiol.⁴⁶¹

Une exposition in utero au 4-NP chez le rat cause une altération du développement de la glande

mammaire, ainsi que des modifications dans les proportions des populations de récepteurs stéroïdiens dans plusieurs tissus reproducteurs.⁴⁶² Une récente étude a montré que le traitement de souris avec le 4-NP conduisait à une augmentation de la synthèse hépatique de l'œstriol, un œstrogène naturel faible. En comparaison avec des souris traitées avec des doses équivalentes d'œstradiol, les souris exposées au 4-NP avaient un risque accru de cancer mammaire.⁴⁶³

Les métaux ■ ● ◇

Des accumulations de fer, nickel, chrome, zinc, cadmium, mercure et plomb ont été trouvées dans des biopsies de tissu mammaire cancéreux. De semblables surcharges ont aussi été trouvées dans des échantillons de sérum de femmes ayant un diagnostic de cancer.^{464, 465}

Des études *in vitro* ont montré qu'un certain nombre de métaux, dont le cuivre, le cobalt, le nickel, le plomb, le mercure, l'étain, le cadmium et le chrome ont des effets œstrogéniques sur des cellules du cancer du sein (MCF-7).^{466, 467} Une nouvelle étude australienne signale que le méthylmercure aussi peut altérer de façon significative la signalisation liée à la croissance dans les cellules MCF-7, et ainsi perturber les processus cellulaires à régulation endocrine.⁴⁶⁸

Les phtalates ◇

Les phtalates sont un groupe de perturbateurs endocriniens couramment utilisés pour rendre les plastiques souples et flexibles. On les trouve dans les jouets en plastique mou mâchés par les nourrissons et dans certaines variétés de vernis à ongles, de parfums, d'hydratants pour la peau, d'arômes et de solvants. Des phtalates ont été mesurés dans l'air intérieur et dans la poussière domestique,⁴⁶⁹ ainsi que dans des échantillons de sang et d'urine.⁴⁷⁰ Les concentrations sont plus élevées chez les enfants âgés entre 6 et 11 ans et chez les femmes.⁴⁷¹

Les phtalates sont considérés comme des perturbateurs endocriniens en raison de leurs effets complexes sur plusieurs systèmes hormonaux, dont ceux régis par les œstrogènes et les androgènes. Il est bien établi que les produits chimiques de cette classe sont des perturbateurs endocriniens pour la progéniture mâle de rates traitées avec des phtalates pendant la grossesse. Les anomalies signalées incluent : la rétention des mamelons, le rétrécissement de la distance ano-génitale et la cryptorchidie (non-descente des testicules).^{472, 473} L'exposition aux phtalates chez les mères (humaines), telle que mesurée par l'analyse des échantillons d'urine, a récemment été associée au rétrécissement de la distance ano-génitale chez leurs garçons nouveaux-nés.⁴⁷⁴

Certains phtalates, notamment le butyl benzyl phtalate (BBP) et le di-n-butyl phtalate (DBP), agissent comme des mimétiques faibles des œstrogènes sur des cellules en culture. Ils peuvent se lier aux récepteurs aux œstrogènes (RE), provoquer des réponses cellulaires de type œstrogénique et agir avec l'œstradiol de façon additive pour perturber ces systèmes de cellules en culture.^{475, 476} Le BBP, le DBP et un autre phtalate, le di-(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP) accroissent sensiblement la prolifération des cellules mammaires cancéreuses MCF-7. En outre, dans des cellules du même type (MCF-7), les trois phtalates ont inhibé l'action anti-tumorale du tamoxifène.⁴⁷⁷

Dans des études sur le rat, les phtalates ont démontré une action perturbatrice sur le développement et le fonctionnement des systèmes reproducteurs mâles et femelles, en interférant avec la production de

testostérone et d'œstradiol, respectivement.^{478, 479}

Les phtalates lient également les récepteurs aux androgènes (RA), quoique faiblement, perturbant ainsi les mécanismes cellulaires ordinairement déclenchés par les androgènes.⁴⁸⁰

Les phtalates qui lient le plus fermement ces récepteurs, dont on peut attendre les plus grands effets (par ce chemin), sont le DBP, le di-i-butyl phtalate et le BBP.⁴⁸¹ Le rôle que ces mécanismes androgéniques pourraient jouer, le cas échéant, dans le développement du cancer du sein demeure à explorer.⁴⁸²

Les parabènes ◇

Les parabènes sont un groupe de composés antimicrobiens largement utilisés comme agents conservateurs dans les aliments, les produits pharmaceutiques et les produits cosmétiques, y compris les déodorants. Les parabènes sont absorbés par la peau et à partir du tube digestif et de la circulation sanguine. Des concentrations mesurables de six différents parabènes ont été observées dans des échantillons de tumeurs mammaires.⁴⁸³ Les différents parabènes ont été trouvés à des concentrations relatives cohérentes avec leur utilisation dans la synthèse de cosmétiques.⁴⁸⁴ Les parabènes ont également été mesurés dans pratiquement tous les échantillons d'urine provenant d'un bassin démographique diversifié d'Américains adultes.⁴⁸⁵

On a prouvé que les parabènes imitaient les œstrogènes en se liant, quoiqu'avec une affinité faible, aux récepteurs cellulaires aux œstrogènes.⁴⁸⁶ Ils augmentent aussi l'expression de gènes généralement contrôlés par l'œstradiol et causent la croissance et la prolifération des cellules mammaires tumorales MCF-7, *in vitro*.⁴⁸⁷

Les crèmes solaires (anti-UV) ◇

La préoccupation croissante au sujet des rayons solaires ultraviolets (UV) et du risque de cancer de la peau qu'ils posent a conduit à une large utilisation de crèmes solaires. La recherche a révélé que de nombreuses crèmes solaires contiennent des substances (également présentes dans divers cosmétiques) qui ne sont pas seulement

Les mésaventures de deux œstrogènes, le BPA et le DES

Le bisphénol A (BPA) est l'un des produits chimiques les plus omniprésents de la vie moderne : on le trouve dans des biberons, des enduits des conserves, de nombreux contenants alimentaires, des scellants dentaires et d'innombrables autres produits. On en trouve également dans l'air, la poussière, les fleuves et les estuaires... et dans l'organisme des Américains de tous âges, y compris les nouveau-nés. Plus de 2 milliards de livres de BPA sont produites aux États-Unis chaque année, et, au niveau mondial, plus de 2,5 millions de tonnes de BPA sont produites annuellement. À l'échelle mondiale, le BPA génère 1 million de dollars par jour en revenus pour des sociétés telles que Bayer, Dow, GE Plastics et Sunoco.

Le BPA est le résultat de la recherche, dans les années 1930, d'œstrogènes synthétiques bon marché, qui donneraient aux femmes ménopausées la « féminité éternelle » et une croissance miraculeuse des profits aux industries du bétail et de la volaille.⁴⁴⁵ Le BPA a été synthétisé en 1936, pour être rapidement supplanté, en 1938, par un œstrogène de synthèse plus puissant : le diéthylstilbestrol (DES), dont nous savons maintenant qu'il cause le cancer et des troubles de la reproduction chez les mâles et les femelles.⁴⁴⁶

Bien qu'ils diffèrent en puissance, le DES et le BPA ont des similitudes frappantes de structure, de fonction et ils ont eu un destin semblable. Les deux produits chimiques :

- ont été mis au point à une époque où les effets des œstrogènes sur la santé étaient mal compris. Dès le début, cependant, des études *in vivo* avaient associé ces deux substances à un risque accru de cancers mammaires et d'autres anomalies de la reproduction;
- entrent dans la chaîne alimentaire: le DES, comme additif alimentaire, et le BPA, par l'intermédiaire des contenants et des emballages alimentaires. Le DES a été prescrit aux femmes enceintes pour prévenir les fausses couches (en fait, il n'est pas efficace⁴⁴⁷) et le BPA est associé au risque de fausses couches, comme on l'a vu dernièrement dans une étude japonaise;

- eurent une mise en marché tapageuse, en dépit des recherches recommandant plus de prudence. Le BPA est toujours commercialisé mondialement. La *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis a passé outre les preuves de la toxicité du DES sur l'appareil reproducteur de l'animal et l'a approuvé pour usage médical chez l'homme en 1941, puis pour aider la grossesse, et enfin pour l'élevage du bétail et de la volaille en 1947. Lorsque des travailleurs agricoles exposés au DES devinrent stériles et contractèrent des cancers du sein, la FDA en interdit l'utilisation pour la volaille, mais pas pour le bétail ni même pour les femmes. Entre 1938 et 1971, on estime que 5 à 10 millions de femmes américaines se sont fait prescrire du DES.⁴⁴⁹ L'utilisation du DES pour l'élevage bovin a perduré jusqu'aux années 1980.

En 1970, les médecins observèrent un nombre sans précédent de cancers du vagin d'un type rare chez des jeunes femmes dont les mères avaient pris du DES pendant la grossesse. Le DES s'avéra un cancérigène transgénérationnel et un toxique de la reproduction, ce qui mit enfin la FDA en alerte. Des recherches ultérieures ont montré une indiscutable relation de cause à effet entre l'utilisation maternelle du DES et le carcinome à cellules claires du vagin chez les filles. Le DES a également augmenté le risque de cancer du sein chez les mères, et les recherches actuelles montrent que l'augmentation de risque est transmise aux filles. Plusieurs dizaines d'années de recherche sur les enfants du DES ont montré à quel point les études sur les animaux peuvent être précieuses pour prédire les effets des contaminants sur les populations. Pour plus d'informations sur le DES, consulter les CDC au www.cdc.gov/des.

Après avoir été rejeté comme œstrogène de substitution, le BPA a été redécouvert par la science des polymères, à la fin des années 1940, et est rapidement devenu un pilier de l'industrie du plastique. Il s'agit d'une matière première des plastiques polycarbonates; il est aussi utilisé dans la fabrication des résines époxydes et d'autres matières plastiques telles que le polyester et le styrène.

Le BPA n'a jamais été approuvé pour usage médical et n'a jamais été ajouté délibérément aux aliments. Il n'en demeure pas moins que cet œstrogène synthétique entre dans la chaîne alimentaire quand il se dégage d'emballages et de contenants en plastique par l'effet du temps ou de la chaleur. Une fois dans l'alimentation, le BPA aboutit rapidement dans nos corps et dans les tissus placentaires et ombilicaux, où il peut perturber le déroulement normal du développement prénatal, même à de faibles concentrations : quelques parties par milliard, voire par trillion (millier de milliards).⁴⁵⁰

L'exposition au BPA pendant les périodes critiques du développement a été associée à des risques accrus de cancer du sein, de la prostate et des testicules. Il est également associé à une grande variété de troubles et de maladies : anomalies congénitales, troubles neurocomportementaux, risque accru de fausses couches, baisse de production de spermatozoïdes, puberté précoce chez les filles, obésité et diabète insulino-résistant.

Une étude récente a montré que l'exposition néo-natale de souris à de faibles concentrations de BPA cause des fibromes utérins, des kystes aux ovaires et des lésions précancéreuses, quand les souris atteignent un âge moyen. Ces effets sont fort semblables à ceux obtenus avec des expositions au DES à des concentrations comparables.⁴⁵¹ Chez les femmes, ces effets jouent un rôle important dans l'infertilité et sont les raisons les plus courantes d'hystérectomie. Pour les recherches sur l'association BPA-cancer du sein, se reporter à la section sur cette substance, ci-dessus.

De plus en plus de scientifiques et de gens du public sont préoccupés par le BPA en raison (1) de son volume de production élevé, (2) du fait qu'il est omniprésent et (3) des preuves de sa toxicité sur la reproduction chez les animaux, en laboratoire. La plupart des recherches indiquant des risques associés à une exposition précoce au BPA ont été accumulées depuis 1995 et sont sans équivoque. Pourtant, cette substance chimique reste réglementée comme si la recherche avait cessé en 1984. La dose de BPA sécuritaire selon l'EPA, qui est appelée dose de référence, est de 50 microgrammes par kilogramme de masse

corporelle, par jour. Des études gouvernementales indiquent que l'exposition humaine au BPA serait 10 fois supérieure à cette dose de référence.

Le doute synthétique

Les fabricants du BPA ont répliqué aux critiques en critiquant les recherches elles-mêmes, proclamant qu'elles sont controversées, limitées et surfaites. Ils ont réclamé davantage de recherches. Ce genre de rengaine a permis à de nombreuses industries de tirer profit du tabac, du plomb, de l'amiante, du DES et de bien d'autres produits toxiques tout en nuisant à la santé du public. Quand les premières études sur les effets œstrogéniques du BPA sur le système reproducteur mâle sont apparues dans les médias,⁴⁵² l'industrie a contre-attaqué en prétendant que leurs propres scientifiques n'avaient pas réussi à répliquer les résultats de ces études. Peu après, des laboratoires payés par l'industrie produirent des études n'indiquant aucune nocivité.

En 2005, une analyse de la recherche sur le BPA a révélé une nette tendance au biais de déclaration : souvent, la source de financement prédit les résultats qui seront rendus publics. Des 115 études sur les effets du BPA sur la santé, 94 ont été financées par les gouvernements du Japon, d'Europe ou des États-Unis, dans des laboratoires universitaires, et ont trouvé des effets néfastes au BPA à faibles doses. Aucune des études financées par l'industrie n'ont rendu compte d'effets négatifs.⁴⁵³

Des scientifiques d'envergure internationale ont réclamé une nouvelle évaluation du BPA, étant donné les indications de plus en plus claires que celui-ci a des effets analogues au DES. Le Programme toxicologique national des É-U (NTP) a répondu en nommant un comité consultatif qui évaluerait la preuve et dresserait un rapport. En mars 2007, on révéla que ce rapport avait été rédigé par une firme de consultants privée ayant des liens avec l'industrie des produits chimiques. Le NTP a congédié cette firme, mais a accepté le rapport comme tel, comme si sa neutralité n'était pas en cause.

Lorsque le comité consultatif se réunit à nouveau en août 2007 pour examiner le rapport, des

spécialistes du BPA signalèrent des erreurs, un manque de vision d'ensemble de la recherche, et un manque d'esprit critique dans l'utilisation de données erronées provenant de l'industrie. Le comité n'a pas été convaincu, et ne témoigna que « d'une certaine inquiétude » pour les femmes enceintes, les fœtus, les nourrissons et les enfants, parce que « l'exposition au BPA a des effets comportementaux et neuraux. »

Ces effets neuraux et comportementaux sont une préoccupation de premier plan, en particulier pour les femmes en âge de procréer, qui seront le premier environnement de leur bébé. Chaque année aux États-Unis, quatre millions de bébés sont exposés au BPA dans le ventre de leur mère. Un enfant sur six aux États-Unis souffre d'une forme quelconque de trouble d'apprentissage ou de trouble neurocomportemental, allant du trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA) à l'autisme.⁴⁵⁴ Cela signifie que plus de 640 000 enfants sont atteints chaque année. C'est un énorme problème de santé publique et un fardeau de toute une vie pour les enfants et leurs familles.

Parallèlement à ce rapport, 38 experts du BPA et des autres perturbateurs endocriniens de renommée internationale publièrent une analyse exhaustive de la recherche qui comprenait une déclaration commune sur le BPA et cinq articles dans des publications à comité de revue par les pairs. Contrairement au comité consultatif du NTP, les experts ont conclu: « La vaste gamme d'effets négatifs observés suite à l'exposition à de faibles doses de BPA chez les animaux de laboratoire, tant pendant le développement qu'à l'âge adulte, est très préoccupante pour l'humain. La tendance actuelle est au développement de maladies humaines qui ne sont pas sans rappeler les effets néfastes observés chez les animaux de laboratoire exposés à de faibles doses de BPA. »⁴⁵⁵

Les experts ont cité en exemple :

- L'augmentation des cancers du sein et de la prostate;
- Les anomalies uro-génitales chez les bébés de sexe masculin;
- La baisse de qualité du sperme chez les hommes;
- Le commencement de plus en plus précoce

de la puberté chez les filles;

- La montée des maladies métaboliques, dont le diabète de type 2;
- Le nombre croissant de cas d'obésité infantile et adulte;
- L'apparition croissante de troubles neurocomportementaux, comme le THADA;

L'étape suivante pour le NTP sera la compilation des deux rapports pour qu'il puisse rédiger un nouveau rapport, et ensuite solliciter l'opinion du public. Entre temps, l'état de Californie pourrait demander que le BPA soit mis sur la liste des toxiques reproducteurs, au moyen d'une procédure appelée Proposition 65. Un autre pays a pris des mesures pour contrer le BPA. La Norvège a informé l'Organisation mondiale du commerce de son intention d'interdire le BPA et 17 autres substances dans tous les biens de consommation disponibles dans le pays. Cette interdiction s'appliquera aux vêtements, aux sacs et aux jouets, mais pas aux produits alimentaires ou à leurs emballages.⁴⁵⁶ Même si cette législation n'est applicable qu'en Norvège, elle pourrait devenir de facto la nouvelle norme pour les entreprises qui exportent vers l'Europe, étant donné que les industries proposent rarement des variantes de leurs produits uniquement pour des marchés aussi restreints que la Norvège.

Ailleurs qu'en Europe, aux États-Unis par exemple, il est à craindre que de tels changements ne soient pas pour demain. Entre temps, le consommateur peut limiter l'exposition au BPA en adoptant les mesures suivantes, recommandées par l'*Environmental Working Group* :

- Réduire au minimum l'utilisation de matières plastiques, en particulier d'emballages et de contenants de plastique ayant le code de recyclage numéro 7;
- Utiliser des biberons et de la vaisselle pour bébés en verre;
- Jeter les contenants et les plats en plastique rayés ou usés;
- Ne pas laver la vaisselle en plastique dans le lave-vaisselle avec des détergents puissants, qui pourraient accélérer l'usure;
- Éviter les aliments et les boissons en conserves.

œstrogéniques mais aussi lipophiles. On a montré que ces produits chimiques s'accumulaient dans la faune et chez les humains.⁴⁸⁸

Dans une étude sur 6 substances anti-UV d'usage courant, 5 d'entre elles ont exercé une importante activité œstrogénique, telle que mesurée par les taux de prolifération des cellules MCF-7 *in vitro*. Les substances en question sont le 3-(4-méthylbenzylidène)-camphre (4-MBC), l'octyl méthoxycinnamate (OMC), l'octyldiméthyl-PABA (OD-PABA), le bexophénome-3 (Bp-3) et l'homosalate (HMS).⁴⁸⁹ Les résultats avec le 4-MBC ont été répliqués dans un autre laboratoire.⁴⁹⁰

Une récente étude sur le rat a montré que l'application cutanée de MOC augmente la pénétration de l'herbicide 2,4-D, un perturbateur endocrinien.⁴⁹¹

Facteurs de croissance utilisés dans l'agroalimentaire (STBr et zéranol)

Historique

Les méthodes modernes de l'agroalimentaire ont ouvert de nouvelles voies aux cancérigènes environnementaux et aux perturbateurs endocriniens. Pesticides pulvérisés sur les cultures, antibiotiques administrés à la volaille et hormones injectées aux bovins, aux moutons et aux porcs : autant de nouvelles sources d'exposition involontaire à des contaminants; tous ces produits pénètrent dans nos corps. La recherche donne à penser que certains peuvent augmenter le risque de cancer du sein.

La consommation de produits animaux comporte également des risques en soi, car les graisses animales peuvent accumuler les pesticides, les dioxines et les autres substances toxiques de l'environnement qui sont consommées par les animaux. Ces substances lipophiles se concentrent de plus en plus à mesure qu'elles progressent des plantes, aux animaux, pour enfin aboutir à l'humain.

Les industries du bœuf, du veau et de l'agneau, aux États-Unis et au Canada, utilisent depuis les années 1950 des hormones de croissance de synthèse afin d'accélérer la prise de poids des animaux. Plusieurs études indiquent que ces facteurs de croissance peuvent accroître le risque de cancer du sein. Les

préoccupations relatives au cancer du sein ainsi que d'autres risques pour la santé humaine associés à ces hormones ont amené l'Union européenne à interdire, en 1989, les importations de bœuf traité aux hormones, y compris le bœuf américain.⁴⁹²

L'hormone de croissance bovine (somatotropine bovine recombinante STBr; rBGH) ◇

Malgré l'opposition de médecins, de scientifiques et de groupes de revendication, la *Food and Drug Administration* a approuvé, en 1993, l'hormone de croissance bovine recombinante, un produit du génie génétique de Monsanto qui est injecté aux vaches laitières pour augmenter leur production. Cette hormone a rapidement trouvé son chemin dans la production laitière des États-Unis : dans la crème glacée, le babeurre, le fromage, le yogourt et d'autres produits laitiers. Depuis son entrée sur le marché, l'hormone de croissance bovine recombinante (qui a été rebaptisée somatotropine bovine recombinante, STBr) a suscité des controverses en raison de son potentiel cancérigène.

Même si les données sont complexes et même si certaines études parviennent à des conclusions divergentes, plusieurs études épidémiologiques ont montré une association entre la consommation de produits laitiers et le risque de cancer du sein avant la ménopause.⁴⁹³ Dans plusieurs de ces études, les risques associés à la consommation de produits laitiers étaient beaucoup plus élevés que ceux observés avec la consommation de viande.⁴⁹⁴

Tout type de lait de vache augmente sensiblement les concentrations du facteur de croissance analogue à l'insuline (*Insulin-like growth factor 1*; IGF-1) de l'organisme, une hormone naturelle pour les vaches comme pour les humains. Des concentrations élevées d'IGF-1 ont été associées à un risque accru de cancer du sein. Une étude prospective sur des femmes américaines a montré que les femmes pré-ménopausées ayant les plus fortes concentrations sanguines d'IGF-1 (prélèvements effectués avant que le cancer ne se développe) étaient sept fois plus susceptibles de contracter un cancer du sein que les femmes ayant les concentrations les moins élevées. Aucun accroissement du risque n'a été noté chez les femmes ménopausées. Trois études publiées en 2005

par des scientifiques de Suède, du Royaume-Uni⁴⁹⁵ et des États-Unis⁴⁹⁶ ont également montré une corrélation entre l'IGF-1 en circulation et le risque de cancer du sein chez les femmes pré-ménopausées. Ces études confirment plusieurs recherches antérieures reliant l'IGF-1 au cancer du sein.^{497, 498, 499}

Des études en laboratoire ont montré que l'IGF-1 peut réguler la croissance *in vitro* des cellules mammaires cancéreuses MCF-7, en augmenter la prolifération,⁵⁰⁰ et réduire les taux de morts cellulaires de cellules mammaires tumorales *in vivo*.⁵⁰¹

Les tenants du STBr soutiennent que l'IGF 1 est inoffensif, est naturellement présent chez l'homme, fait partie de la salive humaine, et se décompose durant la digestion. Mais en fait, la recherche sur les animaux indique que la digestion ne détruit pas l'IGF-1 du lait parce que la caséine, la principale protéine du lait de vache, protège l'IGF-1 de l'action des enzymes digestives.⁵⁰²

Le zéranol (Ralgro) ◇

L'une des substances les plus couramment utilisées dans l'industrie bovine américaine est le zéranol (Ralgro). Le zéranol est un puissant facteur de croissance non stéroïdien qui imite plusieurs des effets de l'œstradiol, l'hormone naturelle.

Des chercheurs danois comparèrent le zéranol avec d'autres perturbateurs endocriniens et conclurent : «La très grande puissance du zéranol (...) donne à penser que la consommation de produits bovins contenant ce produit pourrait avoir plus d'impact sur les consommateurs que les perturbateurs endocriniens connus ou probables qui ont été mesurés dans l'alimentation humaine. »⁵⁰³

Plusieurs études ont examiné les activités œstrogéniques de cellules épithéliales mammaires normales et de cellules mammaires tumorales en présence de zéranol. Les taux de croissance cellulaire anormale ont été importants, même avec des doses de zéranol près de 30 fois inférieures à la limite établie par la FDA pour le bœuf.⁵⁰⁴ Par la suite, on a montré que le zéranol était comparable, *in vitro*, à l'œstradiol, l'œstrogène naturel, et à l'œstrogène de synthèse diéthylstilbestrol (DES) dans sa capacité à transformer les cellules épithéliales mammaires MCF-10A en cellules ayant un profil précancéreux.⁵⁰⁵

Autres substances associées au cancer du sein

Le benzène ■ ●

La production de benzène est l'une des plus importantes de l'industrie des solvants pétrochimiques, et devrait continuer à augmenter au cours des prochaines années. L'industrie estime que plus de 42 millions de tonnes de benzène seront produites, à l'échelle mondiale, d'ici l'an 2010.⁵⁰⁶ Les principales sources d'exposition au benzène sont les vapeurs d'essence, les gaz d'échappement, les fumées de tabac primaires et secondaires et les émissions provenant de la combustion industrielle. Le benzène présente un grand risque pour les personnes travaillant avec des produits chimiques ou avec le caoutchouc; dans la fabrication de chaussures; et dans le raffinage du pétrole ou de l'essence. Le NTP et le CIRC ont tous deux désigné le benzène comme cancérigène connu pour l'homme.

Les études épidémiologiques au sujet du risque de cancer du sein posé par le benzène sont difficiles à mener, surtout parce que l'exposition à cette substance a lieu en conjonction avec l'exposition à d'autres substances chimiques elles aussi libérées par la combustion et les procédés industriels. De plus, peu d'études sur l'exposition professionnelle au benzène dans les industries de l'automobile et des produits chimiques comportaient suffisamment de travailleuses pour que l'on puisse tirer des conclusions statistiquement significatives. Dans une étude ne portant sur aucune profession en particulier auprès de travailleuses chinoises, les types de professions où le risque de cancer du sein était élevé comprenaient notamment : recherche scientifique, médecine, santé publique, génies électrique et électronique, enseignement, bibliothéconomie et comptabilité. Dans cette étude, indépendamment de la profession, l'exposition au benzène était associée à un risque élevé de cancer du sein.⁵⁰⁷ Les récentes études d'exposition professionnelle chez des femmes militaires dans l'armée américaine⁵⁰⁸ et des femmes de diverses professions en Israël⁵⁰⁹ appuient ces conclusions.

La plus importante étude impliquant le benzène et les autres substances associées a porté sur les expositions professionnelles d'hommes ayant reçu

un diagnostic de cancer du sein. C'est aussi la plus convaincante. Ceux qui avaient travaillé dans des professions les exposant à des vapeurs d'essence et à des gaz d'échappement avaient des taux de cancer du sein élevés de façon significative. L'effet était plus prononcé chez les hommes qui avaient commencé leur emploi avant l'âge de 40 ans.⁵¹⁰

L'administration de benzène à des souris de laboratoire induit des tumeurs mammaires.⁵¹¹

Les animaux arborent un taux élevé de mutations dans des gènes responsables de la répression de la tumorigénèse.⁵¹²

Autres solvants organiques industriels ■ ●

L'utilisation de solvants organiques a augmenté au cours des dernières décennies, notamment dans la fabrication de composants informatiques. Certains solvants utilisés dans l'industrie (dont le toluène, le trichloréthylène et le chlorure de méthylène) ont prouvé qu'ils pouvaient causer des tumeurs mammaires *in vivo*.⁵¹³ Ces solvants sont également utilisés ailleurs, comme dans la fabrication de produits de nettoyage et de cosmétiques.⁵¹⁴

Les solvants organiques sont lipophiles (ils ont une affinité pour les graisses) et s'accumulent donc dans les tissus adipeux du sein. Ils sont également transmis de la mère à l'enfant par l'allaitement.⁵¹⁵ Encore une fois, les bienfaits de l'allaitement maternel l'emportent sur les méfaits causés par l'environnement.

Plusieurs études épidémiologiques ont établi une association entre l'exposition professionnelle aux solvants organiques et une incidence accrue de cancer du sein. Deux récentes études ont révélé une augmentation du risque de cancer du sein chez des travailleuses exposées à des solvants organiques chlorés, dans des usines de semi-conducteurs.^{516, 517} Une étude danoise a montré que des femmes âgées de 20 à 55 qui travaillaient dans des industries requérant l'usage de solvants (travail des métaux; industries du bois, du mobilier, de l'impression, des produits chimiques, du textile et du vêtement) avaient un risque de cancer du sein plus élevé du double par rapport à des femmes ne travaillant pas dans ces industries.⁵¹⁸ Une étude américaine de 1995 avait associé l'exposition professionnelle au styrène

à un risque de cancer du sein,⁵¹⁹ et avait aussi incriminé plusieurs autres solvants organiques, dont le tétrachlorure de carbone et le formaldéhyde.⁵²⁰ Ces résultats ont été validés par des études finlandaises, suédoises et italiennes.^{521, 522, 523, 524}

Des jeunes souris de laboratoire (pré-pubertaires) ont été exposées à des mélanges de solvants organiques similaires à ce qu'on trouve dans un contexte industriel. Ces expositions ont induit une augmentation du nombre de tumeurs mammaires proportionnelle aux doses administrées.⁵²⁵ Des études de laboratoire ont démontré que les solvants organiques sont mutagènes et cancérigènes et que leur action est directe, ce qui signifie que ces substances et leurs produits de dégradation peuvent exercer des effets directs sur les gènes et les cellules, et ainsi influencer les taux de mutation génétiques et les processus cellulaires de telle manière que le risque de cancer en sera augmenté.⁵²⁶

Le chlorure de vinyle ■ ●

L'industrie synthétise le polychlorure de vinyle (PVC) à grande échelle pour la production d'emballages alimentaires, de produits médicaux, d'appareils électroménagers, de voitures, de jouets, de cartes de crédit et d'imperméables. Pendant la synthèse du PVC, le chlorure de vinyle peut être libéré dans l'air ou aboutir dans les eaux usées. Le chlorure de vinyle a également été mesuré dans l'air ambiant à proximité de décharges et de sites d'enfouissement de produits dangereux ainsi que dans la fumée de tabac.

Le chlorure de vinyle est l'un des premiers produits chimiques à avoir été désigné comme cancérigène connu pour l'homme par le NTP et par le CIRC.⁵²⁷ Le chlorure de vinyle a également été lié au taux élevé de mortalité par cancer du sein et du foie observé chez les travailleurs et les travailleuses impliqués dans sa manufacture.^{528, 529} Les animaux exposés sur de longues périodes à des faibles concentrations de chlorure de vinyle en suspension dans l'air montrent une augmentation du risque de tumeurs mammaires.⁵³⁰

Le 1,3-butadiène ■ ●

Le 1,3-butadiène est un polluant atmosphérique

rejeté par les moteurs à combustion interne et par les raffineries de pétrole. C'est aussi un produit chimique utilisé dans la fabrication et la transformation de produits contenant du caoutchouc synthétique et de certains fongicides. En outre, le 1,3-butadiène est présent dans la fumée du tabac.

L'EPA a déterminé que le 1,3-butadiène est un cancérigène humain et que la principale voie d'exposition est l'inhalation. Le Programme national de toxicologie américain classe le 1,3-butadiène comme cancérigène humain connu.⁵³¹ La recherche *in vivo* laisse croire que les femmes peuvent être plus vulnérables aux effets cancérigènes du 1,3-butadiène,⁵³² et on sait qu'il peut causer des tumeurs mammaires et ovariennes chez les souris et les rates. Ce polluant produit encore plus d'effets toxiques sur les populations de rongeurs les plus jeunes.^{533,534}

L'oxyde d'éthylène ■ ●

L'oxyde d'éthylène est un agent de fumigation utilisé pour stériliser les instruments chirurgicaux et il est également utilisé dans certains cosmétiques.⁵³⁵ Ce composé est classé comme un cancérigène connu pour l'homme et c'est l'une des 48 substances chimiques que le Programme toxicologique national des États-Unis identifie comme cancérigènes mammaires chez l'animal.

Des scientifiques de l'Institut national pour la sécurité et la santé des États Unis (NIOSH) ont étudié l'incidence de cancer du sein chez 7576 travailleuses exposées à de l'oxyde d'éthylène dans des installations commerciales de stérilisation. Ils ont constaté une augmentation de l'incidence du cancer du sein chez ces femmes en proportion directe de leur exposition cumulée à l'oxyde d'éthylène.⁵³⁶ Bien qu'il existe des données contradictoires dans la recherche récente, plusieurs autres études ont conclu que l'exposition à l'oxyde d'éthylène est associé à un risque accru de cancer du sein chez les femmes.⁵³⁷

Dans des études *in vitro* où des cellules mammaires humaines avaient été exposées à de faibles doses d'oxyde d'éthylène, il a été démontré que l'exposition à cette substance entraînait une augmentation significative des lésions de l'ADN.⁵³⁸

Les amines aromatiques ■ ● ◇

Les amines aromatiques sont une classe de substances chimiques que l'on rencontre dans les industries du plastique et des produits chimiques. Ce sont aussi des sous-produits de la fabrication des mousses de polyuréthane, des colorants, des pesticides, des produits pharmaceutiques et des semi-conducteurs.⁵³⁹ Les amines aromatiques sont également des polluants présents dans les gaz d'échappement de diesel, les fumées de combustion de copeaux de bois et de caoutchouc, la fumée de tabac ainsi que les viandes et les poissons grillés.⁵⁴⁰ Il existe trois types d'amines aromatiques : les amines aromatiques monocycliques, polycycliques et hétérocycliques.

Dans un projet d'exploration des concentrations d'amines aromatiques dans le lait maternel de femmes en bonne santé, trois amines monocycliques, dont l'o-toluidine, ont été mesurés.⁵⁴¹ Il a été démontré que l'o-toluidine peut provoquer des tumeurs mammaires chez les rongeurs.^{542,543} Combinées, ces données démontrent que les tissus mammaires de la mère qui allaite sont exposés à des cancérigènes environnementaux. Inutile de dire que l'on peut s'inquiéter plus encore des expositions subies par les nouveaux nés.

Les amines aromatiques hétérocycliques (AAH) sont formés, comme les HAP, lorsque les viandes ou les poissons sont cuits au grill ou à haute température. Une récente étude par questionnaire a révélé une association entre la consommation de viandes et de poissons grillés (sur la durée d'une vie) et une incidence accrue de cancer du sein après la ménopause.⁵⁴⁴ Des études sur le lait maternel et des cellules de canaux galactophores ont révélé la présence de composés d'addition AAH-ADN.^{545,546} Ces composés d'addition sont des indicateurs de perturbations dans les mécanismes de réparation de l'ADN, qui sont parmi les apanages du développement tumoral précoce.

Des études *in vitro* de cellules mammaires cancéreuses exposées à des AAH démontrent qu'ils peuvent imiter les œstrogènes et affecter directement la division cellulaire. Ces effets, s'ils étaient observés *in vivo* sur des tissus intacts, indiqueraient que les AAH stimulent le développement tumoral.⁵⁴⁷

Les rayonnements ionisants et non-ionisants

Les rayonnements ionisants ■ ●

*Nous en savons plus sur la relation entre les doses de rayonnement et les risques de cancer que sur tout autre cancérogène; de tous les cancers associés aux radiations, le cancer du sein chez la femme est le celui qui est le mieux quantifié.*⁵⁴⁸

— Charles E. Land

Description et mécanismes d'action

Un rayonnement ionisant est un rayonnement ayant assez d'énergie pour arracher un électron et ainsi ioniser l'atome. Il existe plusieurs types de rayonnements ionisants. Ces rayonnements peuvent défaire les liaisons chimiques des molécules, comme les molécules d'ADN, perturbant ainsi leur fonctionnement normal. Les rayons X et les rayons gamma (rayons γ) sont les principales formes de rayonnement ayant suffisamment d'énergie pour traverser la peau et endommager les tissus.

Parmi les nombreuses sources de rayonnements ionisants, les principales sont les radiographies (par rayons X), la tomodensitométrie (CT Scan), la fluoroscopie et un certain nombre d'autres procédures de radiologie médicales. Les principales sources de rayons gamma sont les centrales nucléaires, les installations de recherche scientifique utilisant des radionucléides, les essais d'armes militaires et les procédures de médecine nucléaire telles que les scintigrammes des os, de la thyroïde ou du poumon.⁵⁴⁹

En 2005, le Programme national de toxicologie des États-Unis a classé les rayons X et les rayons gamma comme cancérogènes humains connus. Une dose de radiation sécuritaire, ça n'existe pas.^{550, 551, 552, 553}

Un rapport du Conseil national de recherches des États-Unis de 2005 le confirme : « le risque de cancer progresse de façon linéaire à partir des doses les plus faibles de rayonnements ionisants, sans seuil minimal, si bien que les plus petites doses ont la capacité de provoquer une légère augmentation du

risque chez l'homme ». ⁵⁵⁴ Les dommages causés aux gènes par les radiations sont cumulés sur toute la durée de la vie. ⁵⁵⁵ De faibles doses répétées au fil du temps peuvent avoir les mêmes effets qu'une seule dose élevée.

L'exposition aux rayonnements ionisants est la cause environnementale de cancer du sein (chez l'homme et la femme) la mieux établie, et depuis le plus longtemps. Les rayonnements ionisants peuvent augmenter le risque de cancer du sein par un certain nombre de mécanismes, dont la mutagenèse directe (modifications anormales de la structure de l'ADN), l'instabilité génomique (augmentation du taux d'évolution des chromosomes, ce qui augmente la probabilité de mutations futures)^{556, 557, 558} et des dérangements du micro-environnement des cellules mammaires pouvant conduire à un dérèglement de la communication intercellulaire (entre les cellules).^{559, 560} Les rayonnements ionisants affectent non seulement les cellules directement exposées, mais aussi les cellules voisines, leur ADN, leur communication intercellulaire et leur croissance, par un effet qu'on appelle de proximité ou « *bystander* ». ^{561, 562}

Interactions des radiations avec les autres facteurs

Un bon nombre de facteurs sont susceptibles d'interagir avec les rayonnements ionisants pour en augmenter l'effet cancérogène, notamment l'âge, le profil génétique et, probablement, les concentrations d'oestrogènes. Par exemple :

- Il a été bien établi, dans des études sur des femmes exposées à des sources de rayonnement militaires, accidentelles ou médicales que les enfants et les adolescentes sont plus gravement touchées, leur risque de cancer du sein ultérieur étant plus élevé que celui des femmes plus âgées.⁵⁶³
- Des recherches récentes en génétique indiquent que les femmes porteuses de certaines mutations génétiques (par exemple, des gènes *ATM*, *TP53* et *BRCA1 / 2*) sont plus susceptibles de contracter un cancer du sein, mais aussi qu'elles sont particulièrement sensibles aux effets cancérogènes des rayonnements ionisants.^{564, 565}

- Des études sur les animaux et sur des cellules mammaires cancéreuses ont démontré que les effets des rayonnements sur la carcinogénèse mammaire et ceux des œstrogènes peuvent être additifs.^{566, 567, 568} Ceci est particulièrement inquiétant étant donné le nombre et la quantité de pseudoœstrogènes présents dans l'environnement et la multiplicité des sources de rayonnements ionisants.

Nos connaissances sur la relation entre les rayonnements ionisants et le cancer du sein

L'association entre l'exposition aux radiations et le cancer du sein a été démontrée chez des survivants de bombardements atomiques.^{569, 570, 571} On a observé que les taux de cancer du sein étaient particulièrement élevés chez les femmes qui avaient moins de 20 ans lorsque les États-Unis ont bombardé Hiroshima et Nagasaki.⁵⁷² En outre, les scientifiques ont signalé une association significative entre l'exposition aux rayonnements ionisants et l'incidence de cancer du sein chez les sujets mâles japonais survivants de la bombe atomique.⁵⁷³

Les radiographies de la colonne vertébrale, du cœur, des poumons, des côtes, des épaules et de l'œsophage exposent aussi certaines parties des seins aux radiations. Les nourrissons sont irradiés entièrement par les radiographies et la fluoroscopie.⁵⁷⁴ Des dizaines d'années de recherche ont confirmé le lien entre les radiations et le cancer du sein chez les femmes qui ont été irradiées dans le cadre du traitement de différentes conditions médicales, y compris la tuberculose, les maladies bénignes du sein,^{575, 576} la mammite post-partum aiguë,⁵⁷⁷ l'hypertrophie du thymus,⁵⁷⁸ les hémangiomes cutanés,⁵⁷⁹ la scoliose,⁵⁸⁰ la maladie de Hodgkin,^{581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588} les lymphomes non hodgkiniens,⁵⁸⁹ et même l'acné.⁵⁹⁰ Encore une fois, la quasi-totalité de ces données donnent à penser que l'exposition aux rayonnements ionisants pendant l'enfance et l'adolescence est particulièrement dangereuse à l'égard de l'augmentation du risque de cancer du sein plus tard dans la vie.

Une étude récente de femmes technologues en radiologie qui, jour après jour, avaient subi l'exposition aux rayonnements ionisants a démontré une augmentation du risque de cancer du sein pour celles qui avaient commencé à travailler au cours de l'adolescence, ou qui avaient travaillé avant les années 1940, lorsque les niveaux d'exposition étaient sensiblement plus élevés qu'ils ne l'ont été depuis.^{591, 592} Une récente analyse de toutes les études pertinentes existantes a mis en évidence que les agentes de bord des compagnies aériennes avaient une incidence élevée de cancer du sein. Les facteurs pouvant expliquer cette augmentation seraient le mode de vie, les antécédents gynécologiques et obstétricaux, mais aussi l'exposition accrue aux rayons cosmiques.⁵⁹³

Les irradiations d'origine médicale : bienfaits et risques

Il existe des données probantes à l'effet que les rayons X médicaux (mammographie, fluoroscopie et tomodensitogramme, notamment) sont des causes de cancer importantes et évitables.^{594, 595} Depuis plus d'un siècle, les rayons X sont un précieux outil diagnostique. Cependant, la dose de rayonnement utilisée n'a pas toujours été assez soigneusement contrôlée : elle a parfois été supérieure à ce qui est nécessaire pour obtenir une qualité d'image satisfaisante. Fort heureusement, les doses de rayons X ont été considérablement réduites au cours des dernières décennies et les cadres réglementaires de l'équipement et du personnel se sont améliorés. En mammographie, par exemple, le travail qui a été fait pour réduire la dose de rayonnements à un niveau aussi faible qu'il est raisonnablement possible (principe ALARA) a abaissé la dose de rayonnement à 0,2 rads sans compromettre la qualité de l'image, alors qu'en 1976, elle était de 2 rads.⁵⁹⁶ Les mammographies numériques peuvent produire des doses inférieures du tiers à celles de la mammographie conventionnelle.

Il arrive que les patients, faisant part de leurs inquiétudes au sujet des doses de radiations encourues par l'acte médical, voient leurs questions rejetées du revers de la main : on leur répond que la

Une dose de radiation moyenne d'un rad (ou centigray) au sein correspond à 3 300 heures de vol aérien.

dose de radiations encourue est comparable à celle qui résulterait d'un vol international. Dans la plupart des cas, c'est inexact. Une dose de radiation moyenne d'un rad (ou centigray) au sein correspond à 3 300 heures de vol aérien.⁵⁹⁷ Ainsi, une

mammographie de routine, habituellement de 0,2 rads, serait équivalente à 660 heures de vol, certainement pas à un seul voyage.

Bien qu'il y ait eu une diminution sensible de l'exposition aux rayonnements ionisants par exposition unique aux rayons X, l'introduction de la tomodensitométrie, dans les années 1970, a considérablement augmenté les doses de rayonnement par examen médical. Selon l'Institut national du cancer des États-Unis, les tomodensitogrammes « représentent environ 10 pour cent des procédures de diagnostic radiologique dans les grands hôpitaux des États-Unis », mais représentent 65 pour cent de la dose de rayons X subie par le public lors des procédures de radiologie diagnostique.⁵⁹⁸

Certaines études font valoir que les médecins et les patients devraient soigneusement peser les risques et les avantages de la radiothérapie si la patiente a survécu à un cancer du sein de type précoce, surtout si elle est âgée. En effet, après 55 ans, les patientes tirent moins de bénéfices de la radiothérapie, en termes de réductions des taux de récurrences locales⁵⁹⁹ et peuvent faire face à des complications cardiovasculaires,⁶⁰⁰ ainsi qu'à des cancers secondaires tels que : leucémies; cancers du poumon, de l'œsophage, de l'estomac et du sein.^{601,602}

À l'aide des données du SEER de l'Institut national du cancer des États-Unis, des chercheurs ont montré que les risques relatifs d'angiosarcome du sein et de la paroi thoracique augmentaient de 16 fois suite à l'irradiation thérapeutique d'une tumeur au sein primaire.⁶⁰³

Les rayonnements non-ionisants (champs électromagnétiques)

Description et mécanismes d'action

Les ondes électromagnétiques sont un type de rayonnement non-ionisant, c'est-à-dire, un type de rayonnement à basse fréquence d'un niveau d'énergie trop faible pour arracher les électrons de leur orbite et ainsi ioniser les atomes (changer leur charge). Les micro-ondes, les ondes radio et radar et les rayonnements produits par les transmissions électriques sont autant d'exemples de sources de rayonnement générant des champs électromagnétiques (champs ÉM). L'éclairage électrique génère des champs ÉM. L'éclairage fluorescent et de nombreux types d'éclairages à basse tension d'alimentation produisent des champs qui sont particulièrement élevés par rapport à l'éclairage à incandescence. En outre, les ordinateurs et beaucoup d'autres types de matériel électronique, avec ou sans fil (par exemple, les téléphones cellulaires), produisent des champs électromagnétiques de différentes forces. Le CIRC a classé les champs ÉM comme cancérigènes humains possibles, en se basant sur la recherche relative aux champs ÉM en lien avec les leucémies infantiles. En 1998, le Groupe de travail sur les champs ÉM de l'Institut national des sciences de la santé de l'environnement (NIEHS) des États-Unis a recommandé que les champs ÉM de basse fréquence, tels que ceux des lignes à haute tension et des appareils électriques, soient classés comme cancérigènes possibles pour l'homme, là encore en se fondant essentiellement sur les conclusions de la recherche sur les leucémies infantiles.⁶⁰⁴ Il fut plus difficile d'atteindre un consensus au sujet du cancer du sein.

L'exposition aux champs ÉM a augmenté de façon exponentielle depuis 20 ans en raison du déploiement des technologies de télécommunication avec et sans fil, dont les réseaux Wi-Fi, qui s'étendent à l'échelle de villes entières, aux États-Unis et en Europe. Tous, dans les pays industrialisés, sont exposés quotidiennement à des champs ÉM provenant de multiples sources, et

beaucoup de ces expositions surviennent sans que l'on s'en doute.

En dépit de la hausse des niveaux d'exposition, peu de recherches sur les effets possibles des champs ÉM sur la santé ont été financées par le gouvernement fédéral américain dans les dix dernières années.

Heureusement, ailleurs dans le monde, la recherche s'est poursuivie, et les résultats sont inquiétants. En août 2007, une équipe internationale de scientifiques faisant autorité a publié un sommaire des connaissances sur les effets potentiels des champs ÉM sur la santé; il y était question notamment du cancer du sein, d'autres cancers, ainsi que de maladies et de troubles neurodégénératifs. Le Rapport BioInitiative (www.bioinitiative.org) est basé sur un examen de plus de 2000 études. Ses auteurs réclament un resserrement des normes de sécurité concernant l'exposition aux champs ÉM pour éviter de futurs cas de cancer ainsi que d'autres maladies et troubles. Ce rapport a été approuvé par l'Agence européenne pour l'environnement (www.eea.europa.eu).

Nos connaissances sur la relation entre les rayonnements non-ionisants et le cancer du sein

Même si ce ne sont pas toutes les études épidémiologiques ou d'exposition professionnelle qui ont trouvé des relations significatives entre l'exposition aux champs ÉM et le risque de cancer du sein, il en existe un grand nombre qui ont démontré de telles relations. Des problèmes méthodologiques pourraient expliquer certaines discordances, compte tenu du nombre relativement faible (mais statistiquement significatif et important dans la vie quotidienne) d'effets observés et de l'omniprésence des champs ÉM dans notre quotidien.⁶⁰⁶

Une récente étude de population cas-témoin aux États-Unis a examiné le risque de cancer du sein chez des femmes selon qu'elles étaient exposées professionnellement à des niveaux faibles, moyens ou élevés de champs ÉM dans leur milieu de travail. Bien que les augmentations d'incidence causées par des niveaux croissants de champs ÉM étaient faibles, elles étaient suffisamment solides pour que les auteurs concluent que leurs résultats,

« les précédentes études épidémiologiques donnent à penser que l'exposition aux champs électromagnétiques sur le lieu de travail peut être associée à une légère augmentation du risque de cancer du sein ». ⁶⁰⁷

Récemment, une deuxième étude cas-témoin sur une très grande population en Pologne a révélé un risque accru de cancer du sein chez des femmes travaillant dans des emplois de cols blancs tels que le marketing, la publicité, la gestion, l'ingénierie (électrique, informatique, industrielle, etc.), les sciences sociales et l'économie. Une augmentation du risque a également été trouvée chez les cols bleus, notamment les opératrices de machinerie travaillant dans divers contextes. Aucune substance chimique ou exposition n'a pu être corrélée aux professions les plus à risque, ce qui a conduit les auteurs à conclure que l'association possible de ces professions avec les champs ÉM méritait davantage d'attention. ⁶⁰⁸

Des chercheurs norvégiens ont signalé une augmentation du risque de cancer du sein chez des opératrices radio et de télégraphes, qui sont exposées aux radiofréquences (un type d'onde ÉM) et à des fréquences ÉM extrêmement basses. Les femmes préménopausées ont arboré un risque accru de tumeurs positives aux récepteurs des œstrogènes, tandis que les femmes ménopausées avaient un risque accru de tumeurs négatives aux récepteurs des œstrogènes. ⁶⁰⁹

La recherche sur l'exposition aux champs ÉM a montré que la mortalité par cancer du sein était accrue chez des employées de l'industrie de la téléphonie. ⁶¹⁰ Les femmes non ménopausées semblent être plus à risque que les femmes ménopausées. ⁶¹¹

Des chercheurs norvégiens ont signalé une augmentation du risque de cancer du sein chez des opératrices radio et de télégraphes, qui sont exposées aux radio-fréquences (un type d'onde ÉM) et à des fréquences ÉM extrêmement basses.

En 2004, une étude norvégienne sur les expositions résidentielles et professionnelles aux champs ÉM a mis en évidence une augmentation du risque de cancer du sein de 60 pour cent chez les norvégiennes (tous âges confondus) qui vivaient à proximité de lignes à haute tension. L'exposition professionnelle présentait aussi un risque, mais pas aussi marqué. Les femmes de moins de 50 ans qui étaient exposées à des champs ÉM à la maison et au travail aussi avaient un risque de cancer du sein légèrement accru.^{612,613}

Une étude menée en 2003 a suggéré que l'exposition aux champs ÉM produits par la literie électrique (couvertures électriques, coussins et lits d'eau chauffants) peut augmenter le risque de cancer du sein chez les Afro-Américaines.⁶¹⁴ Les chercheurs du *Walter Reed Army Medical Center* et du *Meharry Medical College* ont comparé 304 Afro-Américaines ayant un cancer du sein à 305 Afro-Américaines n'ayant pas la maladie. Ils ont constaté que plus

Bien que le cancer du sein soit rare chez les hommes, de nombreuses études indiquent un lien entre l'exposition aux champs ÉM et le cancer du sein masculin.

l'utilisation de literie électrique avait été importante, plus le risque de cancer du sein était élevé. Par opposition, la plupart des études antérieures sur l'utilisation de literie électrique parmi les femmes de race blanche n'avaient pas montré d'association avec le risque de cancer du sein.

Bien que le cancer du sein soit rare chez les hommes, de nombreuses études indiquent un lien entre l'exposition aux champs ÉM et le cancer du sein masculin.^{615,616,617,618,619} Une récente recension des recherches sur le cancer du sein masculin considère également l'exposition aux champs ÉM comme un facteur de risque.⁶²⁰

Les champs ÉM peuvent aussi provoquer une augmentation du nombre de tumeurs mammaires chez les animaux de laboratoire et *in vitro*, dans des cultures de cellules mammaires humaines

tumorales. Les effets sur les animaux vivants sont observés dans certaines lignées d'animaux mais pas d'autres, ce qui indique que de subtiles différences génétiques pourraient rendre certains animaux plus sensibles aux effets cancérigènes des champs ÉM.⁶²¹

Les mécanismes par lesquels les champs électromagnétiques peuvent affecter la santé ne sont pas complètement connus. Le modèle le plus étudié se fonde sur le constat que l'exposition aux champs ÉM ainsi que l'augmentation de lumière la nuit (LLN) abaissent les concentrations de mélatonine, l'hormone sécrétée par la glande pinéale pendant l'obscurité.⁶²² La mélatonine semble présenter des propriétés anticancer qui seraient médiées par de complexes interactions avec les œstrogènes et diverses voies de signalisation cellulaire.^{623,624} Dans plusieurs études *in vivo* et *in vitro*, la mélatonine a inhibé la croissance de cellules de tumeurs mammaires.⁶²⁵

La recherche a également montré que l'exposition à la LLN diminue les concentrations de mélatonine. Cette constatation a conduit à l'hypothèse que le travail de nuit (dans un environnement éclairé) peut augmenter le risque de cancer du sein en diminuant les concentrations de mélatonine. Bien que cette hypothèse ne fasse pas l'unanimité, il n'en demeure pas moins que trois études suggèrent un lien entre le travail de nuit et un risque accru de cancer du sein.^{626,627,628} Une récente étude prospective a indiqué que des concentrations élevées de mélatonine sont associées à un risque moindre de cancer du sein.⁶²⁹

Le risque élevé de cancer du sein chez les agentes de bord pourrait s'expliquer par d'éventuelles interactions entre le travail de nuit, avec ses effets hormonaux, les autres expositions environnementales, telles que les rayons ionisants du soleil, et la fumée de tabac, qui était présente à bord des avions jusqu'à récemment. Des études en Islande, en Suède et en Californie ont révélé divers degrés d'augmentation d'incidence du cancer du sein parmi les agentes de bord.^{630,631,632}

Aller de l'avant

Les recommandations politiques et scientifiques du *Breast Cancer Fund*

Pour l'environnement, contre le cancer du sein : comment bâtir un mouvement rassembleur

Depuis 1992, le *Breast Cancer Fund* mobilise l'opinion publique pour qu'adviennent les réformes institutionnelles et législatives nécessaires pour que nous découvriions et éliminions les causes environnementales du cancer du sein. Le BCF a prouvé que le fait de travailler à la fois au niveau local et au niveau national assure non seulement la réussite, mais permet d'élaborer des modèles d'intervention qui permettront à d'autres de réussir également. L'œuvre d'éducation et de sensibilisation du BCF joue un rôle essentiel, celui de faire de la prévention du cancer du sein une priorité à tous les paliers de gouvernement, pour servir les causes de divers groupes à la fois : celles qui ont survécu au cancer du sein, ceux et celles qui ont à cœur de le prévenir, et tous les citoyens et acteurs sociaux qui s'intéressent au domaine de la santé environnementale et sont conscients de la nécessité d'un environnement sain pour une vie saine.

Nous nous adressons à tous ceux et celles qui veulent *Aller de l'avant*, vers la prévention du cancer du sein, la santé des femmes, la santé environnementale et le droit environnemental. Nous nous adressons également à ceux et celles qui veulent contribuer à élaborer, aux divers paliers de gouvernement, les politiques et les programmes de recherche qui permettront de caractériser et d'éliminer les facteurs environnementaux associés au cancer du sein. Notre objectif est de jeter des ponts entre des groupes de pression essentiels : d'apporter une compréhension profonde de la santé environnementale à celles et ceux qui se mobilisent contre le cancer du sein et, en même temps, de permettre aux voix vigoureuses de ces militantes et militants de la prévention du cancer du sein de se faire entendre parmi les défenseurs de la santé environnementale et du droit environnemental.

Un important effort de coordination est actuellement en cours : la Collaboration sur la santé et l'environnement (*Collaborative on Health and the Environment*, CHE) a signé la Déclaration de consensus sur le cancer du sein et l'environnement (*Consensus Statement on Breast Cancer and the Environment*). Cette déclaration, qui a été signée par près de 100 organisations et personnes aux États-Unis et au Canada (dont Action Cancer du Sein de Montréal), prend acte du corpus croissant de preuves scientifiques démontrant que la santé et l'environnement sont intimement liés. Les signataires de la déclaration réclament que la priorité soit donnée à la protection de la santé humaine, au moyen de politiques de santé publique axées sur la prévention et de politiques encadrant les substances chimiques basées sur le principe de précaution.

(Voir www.healthandenvironment.org/working_groups/br_cancer pour plus d'informations.)

Une étude du *Silent Spring Institute* d'envergure nationale a montré que les dirigeants des groupes populaires de sensibilisation au cancer du sein veulent savoir comment l'environnement contribue au cancer et appuient fortement la recherche sur la santé environnementale et les réglementations de santé publique fondées sur le principe de précaution. Les survivantes du cancer du sein et les autres personnes touchées par ce fléau parlent avec une telle foi, d'une voix si vigoureuse et authentique, qu'ils et elles sont capables de toucher les élus et les autres hauts décideurs politiques. Ces personnes ont le pouvoir de sensibiliser, voire d'indigner, partout où leur voix porte, pour en finir avec le statu quo. Nous espérons que ce guide servira à éduquer autant qu'à inspirer, pour que la prévention du cancer du sein et aussi la santé environnementale soient sur toutes les lèvres, pour qu'enfin les voix du changement se fassent entendre aux plus hauts échelons politiques.

Pour utiliser ce guide

Ce guide n'a pas pour vocation de présenter une liste exhaustive des initiatives de politique publique et de recherche nécessaires pour éliminer totalement les facteurs environnementaux associés au cancer du sein. Nous visons à présenter aux citoyens sensibilisés au problème ainsi qu'aux législateurs une gamme de moyens possibles de jouer un rôle actif dans la prévention du cancer du sein sur les fronts politique et scientifique.

Chaque section de ce guide de sensibilisation s'ouvre par une brève description d'un élément-clé de notre environnement associé au cancer du sein et, le cas échéant, par la présentation d'outils spécifiques nécessaires pour une réduction d'exposition. Nous formulons ensuite les recommandations d'ordres politique et scientifique appropriées.

Les recommandations politiques sont destinées à tout organisme gouvernemental capable d'établir des politiques par le biais de réglementations, de législations ou de décrets, dont les organismes de réglementation, les législatures des États, le Congrès américain, les gouverneurs et le Président des États-Unis. Les organismes gouvernementaux qui ont compétence principale sur le cancer du sein vu sous l'angle environnemental sont, en règle générale, les ministères de la santé et de l'environnement des États et du pays. De plus, au niveau des États, les organismes qui réglementent les pesticides et la qualité de l'air et de l'eau peuvent également mettre en œuvre des politiques de protection du public.

Recommandations scientifiques : Le financement de la recherche sur le cancer du sein aux États-Unis provient de nombreuses sources : du gouvernement fédéral, par le biais de crédits à des organismes tels que les Instituts nationaux de la santé (*National Institutes of Health*, NIH) et le Département de la défense (*Department of Defense*, DOD); des programmes subventionnés par les États, tels que le programme sans but lucratif *California Breast Cancer Research Program*; d'initiatives également à but non lucratif, telles que *Susan J. Komen for the Cure* et la Fondation Avon; ou encore du secteur public, par exemple des laboratoires pharmaceutiques qui soutiennent la recherche universitaire. Chacune de ces sources de financement contribueront à nourrir le flot des recherches sur le rôle de l'environnement dans la genèse du cancer du sein.

Réduire l'exposition aux radiations et aux substances chimiques synthétiques

Réduire l'exposition aux radiations

Les rayonnements ionisants

L'exposition aux rayonnements ionisants est la cause environnementale de cancer du sein (chez l'homme et la femme) la mieux établie, et depuis le plus longtemps. Une dose de radiation sécuritaire, ça n'existe pas. Toutes les atteintes au patrimoine génétique sont cumulées, toute la vie durant. Par conséquent, de multiples expositions à de faibles doses peuvent causer les mêmes dommages qu'une seule dose élevée. Les expositions aux radiations, si elles sont combinées à l'exposition à certains contaminants, à certaines doses, pendant certaines périodes-clés du développement, peuvent être amplifiées, ou accroître la vulnérabilité aux atteintes chimiques ultérieures.

L'exposition aux rayonnements ionisants surviennent lors des radiographies dans les cabinets de médecins et de dentistes, des tomographies par ordinateur (CT Scans), des fluoroscopies et d'autres procédures d'imagerie médicale. Les irradiations ayant des fins diagnostiques et thérapeutiques sont d'une utilité inestimable. Mais tous les équipements et procédures ne suivent pas les mêmes normes : une législation visant à établir des normes fédérales a été présentée devant chaque Congrès depuis 1999, mais sans succès. Les équipements de mammographie suivent des normes de qualité plus élevées que les autres en raison du *Mammography Quality Standards Act*. Actuellement, sept États n'accréditent pas les technologues en radiologie et quatre ne le font que partiellement. Parce que, dans la plupart des États, les normes d'assurance de qualité, si elles existent, sont dites « recommandées », de nombreux cabinets médicaux et dentaires n'effectuent pas les essais requis pour assurer le respect de ces normes.

Aller de l'avant :

POLITIQUE FÉDÉRALE :

■ Des normes aussi strictes que possible devraient être établies au niveau fédéral pour assurer une cohérence entre les États. Il faut soutenir le projet de loi CARE (CARE est un acronyme pour cohérence, exactitude, responsabilité et excellence en imagerie médicale et en radiothérapie), qui prévoit que :

1. Les personnes exécutant les procédures d'imagerie médicale et de radiothérapie soient conformes aux normes de compétence et de formation requises pour participer aux programmes fédéraux en matière de santé, tels que Medicare, Medicaid et les autres programmes administrés par le *Department of Health and Human Services*.
2. Les examens et procédures d'imagerie médicale ainsi que les radiothérapies menées sur les patients couverts par ces programmes devront être exécutés par des professionnels répondant aux normes fédérales pour être remboursables.

POLITIQUES DES ÉTATS :

- Les États doivent adopter des normes d'assurance de qualité pour tous les équipements émettant des radiations qui respecteront ou surpasseront les normes actuellement en vigueur pour les équipements de mammographie. Ces normes doivent exiger des médecins et des technologues qu'ils utilisent des doses de radiations aussi faibles que possible sans compromettre la qualité de l'image. Les États devraient exiger l'accréditation de tous les technologues en radiologie.
- Des normes doivent être établies par les organismes compétents afin que les fournisseurs de soins de santé soient en mesure d'évaluer et de faire un suivi des expositions aux rayonnements ionisants cumulées par leurs patients. Idéalement, les dossiers médicaux électroniques des patients devraient inclure un relevé des procédures de radiologie diagnostiques et thérapeutiques subies par le patient.
- Les États devraient se donner le mandat de rendre disponible aux patients et aux médecins, dans

tous les établissements de soins de santé, du matériel de sensibilisation comparant les bienfaits et les risques des procédures radiologiques. Des outils de suivi analogues aux carnets de vaccination devraient être fournis aux patients afin qu'ils puissent enregistrer le cumulatif de leurs expositions aux rayonnements ionisants, pour leur permettre de prendre des décisions éclairées au sujet des procédures facultatives.

RECHERCHES REQUISES :

- Il est nécessaire de mettre au point des technologies plus sûres, moins invasives, pour le dépistage, le diagnostic et le traitement du cancer du sein.
- Il est important de mieux comprendre les effets de cumul, d'additivité et de synergie pouvant résulter de l'exposition combinée à des produits chimiques toxiques et à des rayonnements ionisants.

Les rayonnements non ionisants (champs électromagnétiques)

L'exposition continue aux champs électromagnétiques (ÉM) fait partie de la vie de tous les jours, dans une société industrialisée comme la nôtre. Les champs ÉM sont des rayonnements non ionisants, c'est-à-dire des rayonnements d'un niveau d'énergie trop faible pour arracher les électrons de leur orbite et ainsi ioniser les atomes (ou changer leur charge). Les champs ÉM comprennent les rayonnements d'extrêmement basse fréquence émanant des électroménagers et des lignes électriques ainsi que les radiofréquences (RF) émises par les technologies sans fil telles que les téléphones cellulaires, les téléphones sans fil, les blocs-notes électroniques, les ordinateurs portables, les tours et les antennes nécessaires au déploiement de ces technologies, et enfin les tours de transmission.

Des décennies de recherche indiquent que l'exposition aux champs électromagnétiques est associée à de nombreux effets néfastes sur la santé, y compris le cancer du sein (des hommes et des femmes), d'autres cancers, des maladies neurodégénératives et des altérations de la fonction immunitaire. Les normes d'exposition actuellement

en vigueur sont insuffisantes pour protéger la santé publique, car elles sont basées sur le critère de l'effet thermique après 30 minutes. En d'autres termes, l'hypothèse est que si aucun échauffement des tissus est observé après une aussi courte période de temps, il ne peut pas y avoir de danger.

Il n'existe pas de lignes directrices fédérales pour les effets non thermiques ou pour les expositions chroniques, à long terme. Pourtant, un corpus de données grandissant contredit la rassurante hypothèse. Des experts, partout dans le monde, débattent de la nécessité de renforcer les normes, car les recherches récentes indiquent que ces expositions, bien que faibles, présentent des risques pour la santé, parce qu'elles sont chroniques et généralisées. En septembre 2007, l'Office fédéral pour la protection contre les radiations d'Allemagne a enjoint les citoyens à éviter le Wi-Fi dans la mesure du possible en raison des risques que cette technologie pourrait poser pour la santé. Le même mois, l'Agence européenne pour l'environnement (AEE) a réclamé une réduction immédiate de l'exposition aux rayonnements provenant des réseaux Wi-Fi, des téléphones mobiles et de leurs mâts émetteurs⁶³⁴ en se basant sur une synthèse des recherches internationale qui a conclu que les limites de sécurité fixées pour ces types de rayonnements sont « des milliers de fois trop clémentes ». ⁶³⁵ Aux États-Unis, peu de recherches sur les champs ÉM ont été financées par le gouvernement fédéral, malgré l'explosion des technologies sans fil, notamment la téléphonie cellulaire. Le déploiement des technologies sans fil distance rapidement le travail politique nécessaire à la protection de la santé publique.

Le *Breast Cancer Fund* soutient la déclaration du rapport BioInitiative selon laquelle le fardeau de la preuve justifie, d'une part, des mesures réglementaires pour limiter l'exposition aux champs électromagnétiques à fréquences extrêmement basses, et, d'autre part, des mesures préventives concernant les radiofréquences (RF).

Les limites actuelles imposées par le gouvernement ne protègent pas le public des effets néfastes des rayonnements électromagnétiques provenant des lignes électriques, des téléphones cellulaires, des réseaux Internet sans fil, des radars et des tours de diffusion de la télévision et de la radio. La plupart des limites existantes sont 1000 à 4000 fois trop

indulgentes pour nous protéger des cancers infantiles et adultes; de la maladie d'Alzheimer et d'autres maladies neurodégénératives; des troubles de la reproduction et de l'immunité; de l'hypersensibilité à l'électricité; de symptômes comme l'insomnie, les maux de tête, les pertes de mémoire, les difficultés de concentration et d'attention.

Aller de l'avant :

POLITIQUE FÉDÉRALE :

- Considérant les preuves scientifiques énoncées dans le Rapport BioInitiative (www.bioinitiative.org) et le corpus de recherches sur les champs ÉM, qui ne cesse de grandir, des limites d'exposition aux rayonnements électromagnétiques devraient être fixées, au niveau fédéral, pour :
 1. Les champs électromagnétiques à extrêmement basses fréquences, soit les lignes électriques, les électroménagers, le câblage électrique intérieur et les dispositifs connexes;
 2. Les radiofréquences (RF) pulsées émises dans l'atmosphère par les antennes de téléphonie cellulaire, de radar, de télévision, de radiodiffusion FM, de réseaux Wi-Fi; celles qui sont émises de l'intérieur, y compris les téléphones cellulaires, les réseaux Wi-Fi, et enfin les rayonnement émis de l'extérieur, qui imprègnent tous les bâtiments.⁶³⁶ Il faut considérer les effets cumulés, à long terme, de toutes ces expositions.
- Avec l'avènement de normes fédérales pour les rayonnements non ionisants, des mesures de protection spéciales devraient être requises pour les maisons, les écoles et tous les autres lieux où les enfants passent beaucoup de temps.

RECHERCHES REQUISES :

- Il est urgent de quantifier et de surveiller en continu les champs à extrêmement basses fréquences et RF, ainsi que leurs caractéristiques, dans les écoles, les lieux de travail et les quartiers résidentiels.
- Il est nécessaire de déterminer les effets de l'exposition chronique aux champs à

extrêmement basse fréquence sur les femmes qui récupèrent d'un cancer du sein ou d'autres types de cancers.

Réduire l'exposition aux substances chimiques toxiques

Le consensus international est que notre incapacité à évaluer de manière adéquate les produits chimiques et l'insuffisance du cadre réglementaire coûtent cher à la planète, mais aussi à l'Homme. Les preuves ne cessent de s'accumuler. L'Union européenne, en adoptant son nouveau règlement sur les produits chimiques, REACH (enregistrement, évaluation, autorisation des substances chimiques et restrictions applicables à ces substances; *Registration Evaluation Autorisation of Chemicals*), par sa prudence et son sérieux, fait figure de pionnier du mouvement international de protection de la santé humaine et de l'environnement.

Travail en cours au niveau fédéral américain

Bien qu'il existe 80 000 substances chimiques enregistrées sur le marché aux États-Unis, bien qu'un millier de nouvelles substances s'ajoutent au lot chaque année, on ne sait que peu de choses sur la toxicité de toutes ces substances auxquelles le public est exposé tous les jours. La loi fédérale qui vise à réglementer les produits chimiques, avant et après leur entrée dans le commerce, est la *Toxic Substances Control Act* (TSCA).

Des études menées aux États-Unis par l'Académie nationale des sciences, le *Government Accountability Office* et l'Agence de protection de l'environnement (EPA), entre autres, ont conclu que la TSCA n'aide pas suffisamment le public, l'industrie et le gouvernement à évaluer les risques posés par les produits chimiques sur le commerce et à contrôler ceux qui sont les plus préoccupants.⁶³⁷ Des tentatives de réforme de cette politique sont en cours au Congrès. La tentative la plus récente et la plus prometteuse est le *Kids' Safe Chemical Act* de 2005, qui sera bientôt réintroduit au 110^{ème} Congrès.

Travail en cours au niveau des États

Parallèlement au travail fait au Congrès et aux efforts au niveau fédéral par des ONG vouées à la recherche et à la sensibilisation, il y a eu quelques efforts de

compréhension et de réglementation des expositions aux produits chimiques dangereux, tels que la Proposition 65 californienne. Cette proposition exige du gouverneur de l'État qu'il publie, chaque année au moins, une liste de substances chimiques reconnues comme étant des cancérogènes ou des toxiques pour la reproduction. Les entreprises sont tenues de fournir un avertissement «clair et raisonnable» avant d'exposer sciemment et intentionnellement quiconque à une substance de cette liste.

Bien que ces efforts soient un pas dans la bonne direction, ils ne peuvent pas guérir un système malade. À cet égard, il faut souligner le rôle des organisations et des personnes qui travaillent d'arrache-pied au niveau des États par le biais de l'Alliance des États pour une réforme des politiques sur les substances chimiques (acronyme anglais : SAFER : « plus sécuritaire »).

SAFER est une campagne stratégique dont la visée à long terme est d'établir une nouvelle politique fédérale sur les substances chimiques inspirée du principe de précaution et qui serait la base d'une

Produits chimiques synthétiques homologués aux États-Unis à l'heure actuelle	80 000*
Produits chimiques ajoutés au registre chaque année	1 000*
Proportion de produits chimiques homologués ayant subi une évaluation toxicologique complète	7%**
* Agence de la protection de l'environnement, Office of Pollution Prevention and Toxics (2007). <i>Overview : Office of Pollution Prevention and Toxics Programs</i>	
** Bennett ML, Davis BJ. Identification of Mammary Carcinogens in Rodent Bioassays (2002). <i>Environmental and Molecular Mutagenesis</i> . 39: 150-157	

Le consensus international est que notre incapacité à évaluer de manière adéquate les produits chimiques et l'insuffisance du cadre réglementaire coûtent cher à la planète, mais aussi à l'Homme.

économie verte et propre instaurée d'ici 2020. SAFER est composé de coalitions pour la santé et la justice environnementales de huit États, dont la Californie, le Connecticut, le Maine, le Massachusetts, le Michigan, le Minnesota, et des États de New York et de Washington.

Aller de l'avant :

POLITIQUE FÉDÉRALE :

- Tel qu'exprimé par la Charte de Louisville (www.louisvillecharter.org), un vaste refonte de la TSCA est nécessaire. Il faut (1) des solutions de remplacement plus sûres; (2) une élimination progressive des produits chimiques persistants, bio-accumulables ou hautement toxiques, (3) donner à la population et aux travailleurs le plein droit à l'information et à la participation, (4) des réponses rapides aux alertes sanitaires, (5) des dossiers complets sur les produits chimiques et leurs risques potentiels, et (6) des mesures immédiates pour protéger les communautés et les travailleurs.
- La législation fédérale doit exiger que les fabricants fournissent les informations relatives à la santé et à la sécurité aux organismes gouvernementaux avant de mettre un produit chimique sur le marché, au lieu de présumer qu'une substance est sans danger tant qu'on n'a pas prouvé qu'elle est dangereuse. Il faut une réforme complète de la politique fédérale pour protéger les plus vulnérables (enfants, femmes en âge de procréer, personnes immuno-compromises et personnes âgées) ainsi que ceux et celles qui subissent des expositions inhabituelles (travailleurs, résidents de zones voisines de sources de contamination, etc.).
- Il faut stimuler l'investissement dans la chimie verte par des incitatifs fiscaux.

- La législation fédérale devrait exiger des fabricants de payer un droit pour l'enregistrement de leurs produits chimiques. Cela compenserait pour la charge financière associée à la surveillance et à la collecte de données après l'introduction sur le marché des substance chimiques, sur le modèle du *Federal Insecticide, Fungicide Rodenticide Act / Food Quality Protection Act* (FIFRA / FQPA), qui exige des fabricants de pesticides qu'ils paient une taxe d'enregistrement.

POLITIQUES DES ÉTATS :

- Les États devraient prendre les responsabilités que le gouvernement fédéral a été peu disposé à assumer, et protéger le public des expositions aux produits chimiques. Ils devraient s'inspirer des principales composantes de la Charte de Louisville, indiquées ci-dessus.
- Les États devraient accorder la priorité à la protection des populations les plus vulnérables, en exigeant l'élimination progressive des produits chimiques qui nuisent aux fœtus.
- Les politiques des États devraient exiger que les fabricants fournissent des données relatives à la santé et à la sécurité pour tout produit chimique utilisé dans les produits de consommation et les procédés industriels : où cette substance est-elle utilisée? à quoi sert-elle? y a-t-il des solutions de remplacement plus sûres? Ces informations devraient être facilement accessibles au public et devraient également être mises à la disposition des autres États, pour comparer et partager les données. Les États devraient exiger l'étiquetage des produits chimiques associés à des effets indésirables sur la santé. Si ces données ne sont pas disponibles, l'étiquetage devrait indiquer que les effets sur la santé de la substance chimique sont inconnus ou qu'ils n'ont pas été adéquatement évalués.
- Les États devraient instituer des règles de récupération des produits fabriqués avec des matières toxiques, qui obligerait par exemple des fabricants d'ordinateurs qu'ils réutilisent ou recyclent leurs produits, pour réduire la quantité de déchets envoyés aux sites d'enfouissement, où ils peuvent contaminer l'eau et le sol.
- Les États devraient encourager l'innovation et les

réformes dans l'économie en rendant obligatoire, pour tous les organismes d'État, l'achat de produits non toxiques (par le biais de leurs politiques d'achat déjà en place).

- Les États devraient mettre à jour les programmes de chimie de deuxième et troisième cycles en ajoutant des formations en chimie verte, incluant des cours de toxicologie, d'évaluation des expositions, d'écologie et de sciences de l'environnement.

RECHERCHES REQUISES :

- Des tests d'avant mise en marché pour les nouveaux produits chimiques et des tests d'après mise en marché pour des substances chimiques dont nous avons hérité (comme les BPC, le DDT, etc.) sont nécessaires pour une évaluation exhaustive des impacts des produits chimiques sur la santé humaine (notamment la santé des travailleurs) et sur l'écosystème.
- La chimie verte doit caractériser ou, le cas échéant, créer des alternatives plus sûres aux substances chimiques toxiques utilisées dans l'industrie manufacturière et dans les procédés industriels.

Les contaminants aériens

L'examen complet des connaissances scientifiques relatives aux facteurs environnementaux associés au cancer du sein qui a été produit par le *Silent Spring Institute* (SSI) inventorie 216 substances qui ont été associées à une augmentation de la fréquence des tumeurs de la glande mammaire chez les animaux.⁶³⁸ Parmi celles-ci, 35 sont des polluants atmosphériques. L'air extérieur, les bureaux, les maisons, les restaurants et les écoles sont des sources majeures d'exposition à plusieurs de ces substances. Un autre examen de la recherche fait par le SSI, cette fois sur les études de populations humaines,⁶³⁹ a montré qu'il y a généralement une association entre le cancer du sein et ces polluants atmosphériques omniprésents qu'on appelle les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). De plus, bien que les études humaines sur le sujet soient relativement peu nombreuses, il y aurait une association entre le cancer du sein et deux autres familles chimiques des polluants de l'air: les dioxines et les solvants

organiques.

La plupart des polluants de l'air sont présents dans la fumée de tabac, les gaz d'échappement, d'essence diesel en particulier, et dans certains milieux de travail (voir le tableau **À pleins poumons** résumant les recherches sur les polluants de l'air en lien avec le cancer du sein). Selon le California Air Resources Board, il y a pas moins 20 cancérigènes mammaires uniquement dans la fumée du tabac. L'Agence de protection de l'environnement de Californie a établi que « globalement, l'ensemble de la preuve (...) est compatible avec une association de cause à effet entre (la fumée de tabac ambiante) et le cancer du sein chez les jeunes, surtout les femmes non ménopausées ».

Aller de l'avant :

POLITIQUE FÉDÉRALE ET POLITIQUES DES ÉTATS :

- Les États devraient décréter l'interdiction de fumer dans tous les lieux publics, y compris les restaurants et les bars. 26 états ou commonwealths ainsi que le district de Columbia ont décrété de telles interdictions pour les lieux de travail, les restaurants et les bars, ou ces deux types de lieux publics à la fois.⁶⁴⁰
- Les États devraient suivre l'exemple de la Californie et adopter des normes d'émissions sévères pour les véhicules diesel ne circulant pas sur les autoroutes, tels que les bulldozers, les transporteurs de bagages dans les aéroports et les dameuses à neige dans les stations de ski. Les gaz d'échappement des moteurs diesel contiennent, entre autres substances toxiques, les HAP, qui sont passés en tête de liste des cancérigènes mammaires dans l'examen du *Silent Spring Institute* de 2007.
- Il existe de nombreuses organisations qui font un travail remarquable pour la réduction de la pollution de l'air. Pour d'autres recommandations, tant individuelles que politiques, visant à réduire l'exposition aux contaminants de l'air, comme les HAP, à la fumée du tabac et aux gaz d'échappement diesel, visiter leurs sites Web :
 - *Natural Resources Defense Council, Air Program* : www.nrdc.org/air

- *Environmental Defense, Clean Air for Life:* www.environmentaldefense.org/
- *American Lung Association Action Network:* www.lungaction.org/

RECHERCHES REQUISES :

- Il faut augmenter le nombre de substances chimiques de l'air ambiant qui font l'objet d'une surveillance. Les toxiques aériens (188 polluants atmosphériques dangereux tels que définis par l'EPA) devraient être surveillés, et non pas seulement les six polluants exigés par le *Clean Air Act*. Cette surveillance devrait être agrémentée d'une surveillance des expositions des personnes (au moyen de dispositifs analogues à ceux qui sont utilisés pour mesurer l'exposition des enfants aux gaz d'échappement des moteurs diesel des autobus scolaires) et par des études de biosurveillance dans les zones particulièrement touchées, les communautés affectées de manière disproportionnée et les groupes dont la santé est compromise.
- Il faut donner la priorité aux études sur les travailleurs régulièrement exposés aux polluants de l'air tels que les HAP, la fumée de tabac, les gaz d'échappement diesel et les solvants organiques.

Les pesticides

Certains pesticides et herbicides ont été désignés comme cancérogènes pour l'homme ou pour l'animal et une large part de ceux-ci sont présents dans l'eau potable ainsi que dans la poussière et l'air des maisons.

Bien qu'ils aient été interdits aux États-Unis en 1972, le dichlorodiphényl-trichloroéthane (DDT) et son métabolite, le DDE, sont toujours présents dans les masses adipeuses de l'homme et des animaux ainsi que dans le lait maternel humain et dans le placenta. Les herbicides triazines (atrazine, simazine et cyanazine) peuvent tous causer le cancer mammaire chez le rat. L'atrazine, le plus étudié des trois, est particulièrement préoccupant, car il stimule l'activité de l'aromatase, ce qui peut conduire à une augmentation des concentrations corporelles d'œstrogènes et donc à une augmentation du risque de cancer du sein. Par différents mécanismes, trois autres pesticides, l'heptachlore, l'aldrine et la dieldrine,

ont également montré qu'ils pouvaient augmenter les concentrations d'œstrogènes et/ou stimuler la croissance de cellules mammaires cancéreuses.

Particulièrement préoccupant est le sort des travailleurs agricoles, de leurs familles et des communautés touchées par les dérives de pesticides. Des études de biosurveillance d'enfants de travailleurs agricoles ont révélé que, peu après l'application de pesticides dans les champs près de leur maison, des concentrations élevées de ces pesticides pouvaient être mesurées dans leurs urines. Beaucoup de pesticides sont des perturbateurs endocriniens; l'exposition des enfants au cours de périodes critiques de leur développement peuvent avoir de lourdes conséquences.

Aller de l'avant :

POLITIQUE FÉDÉRALE :

- Il faut faire pression sur l'EPA pour qu'elle suive l'exemple de l'UE et interdise l'utilisation de l'atrazine aux États-Unis.
- Il faut faire pression sur l'EPA pour que le Programme de dépistage des perturbateurs endocriniens (*Endocrine Disruptor Screening Program*) soit mis en place comme prescrit par le Congrès, et qu'ainsi l'EPA dépiste ces substances et rende les résultats aisément accessibles au public et ce, sans délai.
- Un renforcement des tests d'avant mise en marché sur les pesticides devrait être inclus dans une réforme complète des réglementations des substances chimiques, telle que décrite dans la Charte de Louisville (voir ci-dessus).

POLITIQUES DES ÉTATS :

- En l'absence de législation fédérale, les États devraient interdire ou, à tout le moins, faire étiqueter les pesticides d'usage domestique qui sont associés à des effets de perturbation endocrinienne, de cancérogenèse, de perturbation du système nerveux central ou de la reproduction et encourager l'utilisation de substituts plus sûrs.
- Les États et les municipalités devraient interdire l'utilisation « cosmétique » de pesticides ainsi que l'épandage de pesticides dans les parcs. Au Canada, surtout au niveau municipal, on observe

un mouvement d'appui grandissant à l'interdiction des pesticides à usage purement esthétique, c'est à dire là où les mauvaises herbes ou les parasites ne posent aucun danger pour la santé humaine, l'environnement ou les biens matériels. Cela fait des années que les villes de San Francisco et d'Oakland, en Californie, ont interdit l'utilisation de pesticides dans les parcs. De tels gestes visant à mettre fin à l'utilisation superflue de pesticides devraient être encouragés et, éventuellement, inscrits dans la législation.

- Les États devraient interdire l'utilisation de pesticides sur les terrains d'écoles, de garderies et de crèches (pouponnières), ainsi qu'en leur périphérie.

RECHERCHES REQUISES :

- Nous libérer de notre dépendance envers des pesticides toxiques et perturbateurs du système endocrinien demandera une stratégie de transition appropriée et des solutions de rechange viables. Des investissements nationaux importants pour la gestion intégrée des insectes ravageurs sont indispensables. Ils sont attendus depuis trop longtemps.
- Il faut mener davantage de recherches sur les expositions cumulées des travailleurs agricoles et de leurs familles, d'abord pour protéger leur santé, mais aussi pour mieux comprendre la contribution des pesticides dans le développement du cancer du sein et d'autres maladies.

Les produits de consommation, sources d'expositions

Chaque jour, les consommateurs utilisent des produits contenant des substances chimiques dont les effets sur la santé humaine et l'environnement ne sont pas connus. Nous avons le pouvoir d'envoyer un message clair aux entreprises : nous voulons des produits sécuritaires. En unissant leurs forces, les consommateurs peuvent mener des campagnes pour la responsabilisation des entreprises; en agissant sur le marché, par le biais de mouvements tels que la Campagne pour des cosmétiques sécuritaires (*Campaign for Safe Cosmetics*), ils peuvent exercer un pouvoir énorme et élargir la part de marché des produits sécuritaires. Nous allons mettre l'accent

sur les impacts potentiels des toxiques sur le développement du cancer du sein, mais la réduction des expositions subies par l'homme protégera aussi l'air, les cours d'eau, les sols et les calottes glaciaires, ce qui diminuera les expositions subies par toute la faune, et pas seulement notre espèce.

Les plastiques

Les plastiques sont largement utilisés dans les produits de consommation et dans toutes sortes d'emballages. Pourtant, de graves risques pour la santé humaine et l'environnement sont associés à une utilisation aussi généralisée de matières plastiques. Premièrement, la plupart des plastiques sont à base de pétrole, une ressource non renouvelable. Tous les plastiques ne sont pas recyclés, si bien que des millions de bouteilles finissent dans les décharges chaque année. Des toxiques s'en dégageront pendant des générations. Pire encore, de nombreux produits à base de plastique aboutissent dans l'océan, où ils s'agrègent en énormes flottilles de plastique, qui ravagent le plancton et toute la chaîne alimentaire marine, jusqu'aux tortues et aux oiseaux qui en dépendent.

Les trois matières plastiques dont on sait qu'elles libèrent des produits chimiques toxiques lorsqu'elles sont chauffées, usées ou mises sous pression sont les polycarbonates, le polystyrène et le PVC, qui dégagent du bisphénol A, du styrène et des phtalates, respectivement.⁶⁴¹ Le bisphénol A est utilisé dans les enduits pour boîtes de conserves, les biberons, les bouteilles sport et les scellants dentaires. Les preuves au sujet des nombreux effets du bisphénol A sur la santé humaine sont convaincantes et continuent de s'accumuler. Les études financées par l'industrie chimique laissent croire qu'il est sans danger; les autres montrent que c'est un puissant perturbateur endocrinien associé au cancer du sein (pour en savoir plus, se référer à la section sur le bisphénol A).

Les phtalates, une autre famille de produits chimiques suscitant bien des inquiétudes, sont présents dans de nombreux produits de consommation, y compris les jouets de bain, les canards en caoutchouc, les jouets de dentition pour les bébés, et ils sont utilisés pour assouplir le plastique, notamment le PVC. Les phtalates sont des perturbateurs endocriniens qui accroissent le risque de puberté précoce chez les filles (et donc, de cancer du sein) et qui ont été associés à une baisse de la testostérone, du nombre de

Les plastiques et le cancer du sein

Plastiques	Classement du Breast Cancer Fund	Association avec le cancer du sein		Explications	Source d'exposition par les produits de consommation
		Sous-produit cancérigène de procédés industriels ^{i,ii}	Libération de perturbateurs endocriniens possible ⁱⁱⁱ		
#1 PTE (PET; PETE) : Poly téréphtalate d'éthylène	OK				Boissons gazeuses, jus, eau, bouteilles pour détergents et produits nettoyants
#2 PE-HD (ou HDPE) : Polyéthylène haute densité	OK				Bidons de plastique opaque pour l'eau et le lait, bouteilles d'eau de Javel, de détergents et de shampoing, certains sacs plastiques
#3 PVC : Chlorure de polyvinyle	À éviter	X	X	Le chlorure de vinyle et les dioxines, deux cancérigènes humains connus (CIRC et NTP), sont des dérivés de divers procédés industriels, les dioxines sont aussi des perturbateurs endocriniens, comme les phtalates, qui peuvent se dégager du PVC	Pellicule moulante; certaines bouteilles de plastique pressable; huile à friture, bouteilles de détergent et de nettoyage à vitres; jouets; rideaux de douche en vinyle; revêtements muraux et couvre-sols
#4 PE-BD (LDPE) : Polyéthylène basse densité	OK				Sacs plastiques d'épicerie, la plupart des pellicules d'emballage, certaines bouteilles
#5 PP : Polypropylène	OK				La plupart des contenants alimentaires réutilisables, pailles, contenants doublés en plastique pour le yogourt, le sirop, et autres, certains biberons
#6 PS : Polystyrène	À éviter	X		Le styrène peut se dégager du polystyrène, est un cancérigène pour l'animal et un cancérigène humain possible (CIRC)	Barquettes en styromousse, boîtes à œufs, verres, bols et autres contenants « pour emporter », ustensiles en plastique opaque
#7 Autres : Généralement à base de polycarbonates	À éviter		X	Le bisphénol A, un perturbateur endocrinien, peut se dégager du poly-carbonate sous l'effet du temps, de la chaleur, ou de la pression	La plupart des biberons, verres à bec pour enfants en plastique transparent, bouteilles d'eau format 5 gallons, bouteilles sport, enduits à boîtes de conserves, scellants dentaires, certains ustensiles en plastique transparent

Note: Certaines parties du tableau sont extraites du *Smart Plastics Guide: Healthier Food Uses of Plastics*, Institute for Agriculture and Trade Policy, www.iatp.org/foodandhealth

i. La synthèse du *Silent Spring Institute*, publiée dans la revue *Cancer* en 2007, comprend des informations sur 216 cancérigènes mammaires pour l'animal. www.sciencereview.silentspring.org

ii. Le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) appuie sa classification des risques de cancer sur le potentiel de développement de tumeurs en général, et non pas uniquement dans le tissu mammaire. Classes : *connu, probable, possible*, et quelques autres. Le Programme toxicologique national (*National Toxicology Program*) des États-Unis, qui dépend du National Institute of Environmental Health Sciences, qui fait partie des *National Institutes of Health*, établit une classification selon les données des recherches sur l'animal et sur l'homme. Classes : *connu, présumé raisonnablement*, et quelques autres. (*Report on Carcinogens*, Onzième Édition; *U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program*.) Les classifications du CIRC et du NTP de sont pas exhaustives.

iii. Le CIRC et le NTP n'ont toujours pas classé la plupart des perturbateurs endocriniens comme cancérigènes humains. La liste des perturbateurs endocriniens provient de Brody JG, Rudel RA (2003). Environmental pollutants and breast cancer. *Environmental Health Perspectives* 111: 1007-1019.

Atrazine, grenouilles et cancer du sein

L'atrazine, un herbicide triazine, est interdite sur le territoire de l'Union européenne depuis 2005. L'EPA a conclu que c'était un perturbateur endocrinien en 2000, mais cela n'a pas empêché les agriculteurs américains d'en utiliser 77 millions de livres en 2003.

L'atrazine a démontré qu'il pouvait causer le cancer mammaire chez le rat. Des données récentes indiquent que le principal mécanisme

Soixante pour cent des Américains sont régulièrement exposés à l'atrazine, un herbicide qui peut réduire à néant les effets de médicaments contre le cancer du sein.

par lequel l'atrazine exerce ses effets perturbateurs sur le système endocrinien est par une stimulation de l'activité de l'enzyme aromatase. L'aromatase facilite la conversion de la testostérone et d'autres androgènes en œstrogènes, dont l'œstradiol.

Cette voie de production des œstrogènes est

suffisamment importante dans la genèse du cancer du sein pour qu'il y ait toute une classe de médicaments bloquant l'activité de l'aromatase dans l'arsenal de médicaments couramment utilisés dans le traitement du cancer du sein. Le Femara (Letrozole) est l'un de ces médicaments. Il stoppe l'aromatase, ce qui diminue la production d'œstrogènes et empêche le développement de nouvelles cellules cancéreuses dans le sein.

Le Dr Tyrone Hayes, de l'Université de Californie à Berkeley, a passé sa carrière à étudier l'atrazine et à en examiner les effets sur le développement des grenouilles. Il a démontré que l'atrazine castré chimiquement ou féminise les amphibiens mâles, dans la nature comme en laboratoire. Dr Hayes propose l'hypothèse que ces malformations

résultent de la carence en androgènes et de la surproduction concomitante d'œstrogènes causées par la stimulation de l'aromatase par l'atrazine.

Lorsque le Dr Hayes présente ses recherches, il raconte souvent l'anecdote suivante : Le producteur de l'atrazine est Syngenta, une multinationale de l'agrochimie. Cette société résulte de la fusion en 2000 des entreprises *Crop Protection and Seeds* de Novartis et de *Astra Zeneca Agrochemicals*. Ce qui est intéressant, et très inquiétant, soutient-il, est que Novartis est également le producteur de Femara, le médicament contre le cancer du sein évoqué ci-dessus. Ainsi donc, souligne le Dr Hayes, la société qui produit l'atrazine, qui fait que l'aromatase fonctionne plus (augmentant ainsi les concentrations d'œstrogènes et éventuellement la croissance des cellules cancéreuses du sein) est également productrice (avec de gros profit à la clé) d'un médicament qui fait que l'aromatase fonctionne moins.

Soixante pour cent des Américains sont régulièrement exposés à l'atrazine, un herbicide qui peut réduire à néant les effets de médicaments contre le cancer du sein. Fort heureusement pour l'entreprise qui mange aux deux râteliers, le pays où elle est établie, la Suisse, a interdit l'atrazine.

Présentation faite au colloque *Women's Health and the Environment: New Science, New Solutions*. « Silent Spring to Silent Night: Hermaphroditic Frogs, Breast Cancer and Pesticides. » Discours liminaire : Tyrone Hayes, Ph.D., Université de Californie, Berkeley. www.womenshealthpittsburgh.org/podcasts.html

spermatozoïdes, et à une augmentation des cas d'anomalies génitales à la naissance chez les garçons et des cancers des testicules chez les jeunes hommes.

Aller de l'avant :

POLITIQUE FÉDÉRALE :

- Comme nous l'avons souligné ci-dessus, le public devrait faire pression sur l'EPA pour qu'elle mette pleinement en œuvre le Programme de dépistage des perturbateurs endocriniens (*Endocrine Disruptor Screening Program*), comme prescrit par le Congrès, pour qu'ainsi l'EPA fasse le dépistage de ces produits chimiques et rende les résultats aisément accessibles au public et ce, sans délai.
- Le Congrès devrait interdire la fabrication, la distribution et la vente de produits de consommation contenant des phtalates ou du bisphénol A.

POLITIQUES DES ÉTATS :

- En l'absence de législation fédérale, les États devraient interdire ou, à tout le moins, faire étiqueter les perturbateur endocriniens comme les phtalates et le bisphénol A, sur tous les produits de consommation qui en contiennent.
- D'ici là, il faut soutenir les législations au niveau des États (comme le *Toxic Toys Bill* promulgué par la Californie en 2007) qui réduisent l'exposition des enfants aux produits chimiques perturbant le système endocrinien par le biais des produits de consommation.

RECHERCHES REQUISES :

- Il faut investir dans la chimie verte, notamment la recherche sur les bio-plastiques, qui peuvent être compostés après utilisation.
- Il faut mener des études sur le risque de cancer du sein associé aux perturbateurs endocriniens comme les phtalates et le bisphénol A. Cela pourrait nécessiter des investissements dans de nouvelles méthodologies, puisque l'exposition à ces produits chimiques est si répandue dans la population que cela invalide les méthodes expérimentales actuellement disponibles. Les études sur l'homme basées sur les méthodologies actuellement disponibles, qui sont coûteuses et d'une portée limitée, devraient à la fois informer

de nouvelles recherches sur l'animal plus ciblées et être informées par celles-ci. La coordination de ces deux modèles de recherche est essentielle à l'avancement de la recherche.

Les produits nettoyants ménagers

Des milliers de produits nettoyants sont actuellement sur le marché. Une courte visite guidée du marché du coin nous fait découvrir des centaines de produits : chasse-taches, nettoyants à vitres, anti-moisissures divers, nettoyants pour la cuvette, et bien d'autres. Comme c'est le cas pour bien des produits de consommation, les produits ménagers fournissent peu d'informations sur les risques pour l'environnement et la santé humaine posés par les produits chimiques qu'ils contiennent. S'il y en a, ce sont généralement des avertissements de dangers graves pour la santé comme « utiliser seulement dans des zones bien ventilées ». Il n'est pas fait mention d'éventuelles conséquences à long terme sur la santé ou sur les écosystèmes. Le gouvernement surveille très peu ces produits, et pourtant les consommateurs y sont exposés chaque jour.

Certaines professions exposent tout particulièrement aux effets toxiques des produits nettoyants. Les aides de maison, les gardiens d'immeubles et les autres professionnels travaillant à l'intendance sont fortement exposés à des produits nettoyants, souvent sans avoir été dûment informés de leurs effets sur la santé ou des précautions à prendre. Qui plus est, fort peu d'évaluations d'expositions ont été faites pour ces professions. Les informations essentielles à une intervention de santé publique conséquente sont manquantes.

Aller de l'avant :

POLITIQUE FÉDÉRALE ET POLITIQUES DES ÉTATS :

- En l'absence de législation fédérale, les États devraient interdire ou à tout le moins exiger l'étiquetage des produits chimiques dans les produits nettoyants qui ont été associés au cancer ou à tout autre effet néfaste à long terme pour permettre aux consommateurs de faire des choix éclairés.

RECHERCHES REQUISES :

- Il faut investir dans la chimie verte pour

Produits nettoyants ménagers posant des risques pour la santé

Substances	Risque pour la santé				Source
	Cancérogène	Système nerveux central	Toxique pour la reproduction	Perturbateur endocrinien	
Diéthanolamine		X			Nettoyants, dégraisseurs
Ether monométhyle du diéthylèneglycol			X		Finis-nettoyant-poli pour planchers
Ether monoéthyle du diéthylèneglycol		X	X		Finis pour planchers, nettoyant pour tuiles (carreaux) et mortier, nettoyants pour fours micro-ondes
Phthalate de dibutyle		X		X	Finis pour planchers, vernis et durcisseurs de planchers
Éthoxylates de nonylphénol				X	Nettoyants, dégraisseurs, mousses nettoyantes, rafraîchisseurs d'air, chasse-taches, polis métalliques
Éthoxylates d'octylphénol				X	Nettoyants, dégraisseurs, désodorisants de surfaces
N-méthylpyrrolidinone			X		Finis, décapants et nettoyants pour planchers
Acide nitrilotriacétique	X Présumé raisonnablement : NTP				Produits d'entretien de tapis
Diéthanolamide de coco (cocamide DEA)		X			Nettoyants, dégraisseurs, nettoyants pour planchers, nettoyants-polis pour métaux
Diéthanolamide de coco		X			Nettoyants, dégraisseurs
Triéthanolamine		X			Nettoyants, dégraisseurs javellisants, javellisants et nettoyants pour planchers, nettoyants pour le bois
Tétrachloroéthylène	X Probable : CIRC; présumé raisonnablement : NTP	X			Polisseurs en vaporisateur, chasse-taches

Adapté de "Carcinogens & Reproductive Toxins Found in Cleaning Products," un résumé conçu par le *Janitorial Products P2 Project*, www.wrppn.org.

qu'elle puisse proposer des produits nettoyants qui soient sécuritaires.

- Des études dans le domaine de la santé et de la sécurité au travail devront se pencher sur la situation des travailleurs et travailleuses qui sont régulièrement exposés à des produits nettoyants et sur d'éventuels risques de cancer du sein ultérieurs. L'utilisation de biomarqueurs d'exposition et d'indicateurs précoces des processus morbides est prioritaire, car cela permettra de raccourcir la durée des études pour intervenir promptement.

Les hormones dans la viande et dans le lait

Les méthodes agroalimentaires modernes ont ouvert de nouvelles voies aux cancérogènes environnementaux et aux perturbateurs endocriniens. Pesticides pulvérisés sur les cultures, antibiotiques administrés à la volaille et hormones injectées aux bovins, aux moutons et aux porcs, sont autant de nouvelles sources d'exposition involontaires à des contaminants. La consommation de produits animaux comporte également des risques, en soi, car les graisses animales peuvent accumuler les pesticides et d'autres substances toxiques de l'environnement qui sont consommées par les animaux. La recherche donne à penser que certaines de ces substances peuvent augmenter le risque de cancer du sein.

Depuis son introduction en 1993, l'hormone de croissance bovine ou somatotropine bovine recombinante (STBr) a suscité des controverses en raison d'effets cancérogènes potentiels. Plusieurs études ont montré une association entre la consommation de produits laitiers et le cancer du sein chez les femmes pré-ménopausées. Il a été démontré que l'hormone de croissance bovine augmentait les concentrations du facteur de croissance ressemblant à l'insuline IGF-1 (*Insulin-like growth factor-1*) dans l'organisme, qui, à son tour, a été associé au risque de cancer du sein. Un autre additif alimentaire préoccupant est le zéranol, un stimulateur de la croissance utilisé dans l'industrie du bœuf dont on sait qu'il imite les effets de l'oestradiol du corps.

Aller de l'avant :

POLITIQUE FÉDÉRALE ET POLITIQUES DES ÉTATS :

- En l'absence de législation fédérale, les États devraient interdire ou à tout le moins exiger l'étiquetage des viandes et des produits laitiers contenant des hormones pour permettre aux consommateurs de faire des choix éclairés.

RECHERCHES REQUISES :

- Des études d'exposition devraient mesurer, le cas échéant, les concentrations d'hormones de synthèse dans la viande et les produits laitiers vendus et consommés aux États-Unis, de manière à ce que les effets néfastes potentiels puissent être évalués.
- La recherche sur la consommation de viande rouge et de produits laitiers en relation avec le risque de cancer du sein devrait prendre en considération (et inclure dans ses méthodologies) la présence (ou non) d'hormones de synthèse dans ces produits. Si l'on n'aborde pas cette question, il est impossible de clarifier si les résultats d'une étude reflètent les effets des nutriments contenus dans l'aliment en question (vitamines, matières grasses, protéines, par exemple) ou alors ceux des hormones de synthèse.

Les cosmétiques et les produits de soins personnels

En raison de l'incapacité des États-Unis à se doter d'un programme de dépistage d'avant-mise en marché, les consommateurs américains utilisent quotidiennement des shampoings, des déodorants, des maquillages, des crèmes et bien d'autres produits qui contiennent des substances chimiques associées au cancer, à des malformations congénitales et à plusieurs autres problèmes de santé graves. Des mots comme « naturel », « sûr », « pur » n'ont aucun sens au regard de la loi et rien à voir avec ce qu'il y a sous l'emballage. Des échappatoires dans la loi fédérale ouvrent grand la porte à une industrie de 60 milliards de dollars et lui permet de déverser des quantités illimitées de produits chimiques dans les produits de soins personnels, sans essais préalables, aucune surveillance sanitaire, et sans étiquetage digne de ce nom.

La directive sur les cosmétiques (76/768/CEE) de l'UE, forte de ses 27 pays signataires, a établi un précédent en interdisant la vente de produits de soins personnels qui contiennent l'un des 1100 agents

Les produits de pollution corporelle

Les ingrédients des cosmétiques associés au cancer du sein

Bon nombre des produits « santé et beauté » utilisés quotidiennement – shampoings, déodorants, crèmes pour le visage et le maquillage – contiennent des substances chimiques qui ont été associées au cancer du sein et à d'autres cancers, à des malformations congénitales, à des troubles de la reproduction et à des troubles d'apprentissage. Mentionnons les produits chimiques industriels comme le benzène, l'oxyde d'éthylène et le formaldéhyde, par exemple, ainsi que les xénoestrogènes et les autres substances perturbatrices du système endocrinien, telles que les phtalates et le nonylphénol. Il n'est pas toujours facile de les voir sur l'étiquette du produit, même quand on arrive à lire les tout petits caractères. Certains des pires sont dissimulés derrière le mot « parfum ». Et nous ne parlons même pas des substances dont on ignore encore les effets.

L'industrie des cosmétiques est auto-réglémentée aux États-Unis; une fois de plus, c'est le loup qui garde la bergerie. La FDA des États-Unis (Food and Drug Administration) n'a pas le pouvoir d'exiger des tests d'avant mise en marché comme il le fait avec les médicaments, ce qui fait que les cosmétiques sont parmi les produits les moins réglementés sur le marché. La FDA permet aux entreprises de mettre dans les cosmétiques à peu près n'importe quelle substance, en quantités illimitées. Seulement 11 pour cent des produits chimiques dans les cosmétiques ont été testés pour en connaître les effets sur la santé humaine et sur l'environnement. De plus, aucun organisme du gouvernement fédéral surveille la véracité des publicités de cosmétiques, si bien que des mots comme « biologique » et « naturel » peuvent également être trompeurs.

L'Europe a une réglementation plus stricte et les industries produisent déjà des produits plus sûrs pour le marché européen. L'Union européenne a interdit plus de 1100 substances chimiques dans les cosmétiques parce qu'elles provoquent des cancers ou des troubles de la reproduction. Aux États-Unis, seules 10 substances chimiques ont été interdites. Beaucoup de substances interdites d'usage dans les cosmétiques en Europe sont encore utilisées aux États-Unis.

Certains grandes entreprises savent déjà comment faire des cosmétique moins nocifs, mais refusent de changer parce que nous ne les y poussons pas.

cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction classés comme substances toxiques CMR par la directive. Les États-Unis n'interdisent que 10 substances et il n'y a pas même de contrôle sur l'application de ces restrictions. Pris isolément, les produits chimiques d'un seul produit de consommation sont peu susceptibles de causer des dommages. Mais l'Américaine moyenne utilise 12 produits de soins personnels par jour, ce qui entraîne une exposition à 126 produits chimiques différents. L'exposition combinée à tous les substances dans les produits de soins personnels vient s'ajouter aux substances provenant d'autres produits de consommation, de l'alimentation, de l'eau, de l'air et du sol. Le résultat est qu'on a pu détecter dans les fluides corporels, le lait maternel et dans le sang du cordon ombilical plus de 200 substances chimiques. L'utilisation incontrôlée de produits chimiques dans les produits de soins personnels reflète un problème généralisé, à l'échelle de tout le marché, qui existe parce que le gouvernement n'encadre pas ces pratiques et laisse la santé publique sans protection adéquate.

L'industrie des cosmétiques prétend que de telles doses de produits toxiques sont sans effet. Mais le fait est qu'il y a des substances toxiques dans bien des produits de soins personnels, que ces produits sont utilisés quotidiennement par les femmes et les familles, et que toutes ces expositions s'ajoutent les unes aux autres.

Pas moins de 70 pour cent de ce que les consommateurs mettent sur leur peau aboutit à l'intérieur de leur corps, ce qui est très préoccupant pour les femmes en âge de procréer. Enfin, les produits cosmétiques sont loin d'être les seules sources d'exposition à des toxiques dans notre quotidien. Par exemple, le public est exposé aux phtalates par de nombreux produits de soins personnels, mais aussi par les rideaux de douche en vinyle, les sièges de voitures en vinyle, ainsi que certains jouets, dispositifs médicaux et produits pharmaceutiques.

Pour connaître ce qu'il y a dans vos cosmétiques, consultez la base de données *Skin Deep* de l'*Environmental Working Group* à l'adresse www.cosmeticdatabase.org, la plus importante base de données du genre.

Il est clair que l'industrie des cosmétiques a besoin

Les cosmétiques et le cancer du sein

Substance	Cancérogène		Perturba- teur endo- crinien	Sources d'exposition
	Pour la glande mammaire animale ⁱ	Pour l'homme (évaluation du risque ⁱⁱ)	Perturbateur Endocrinien, activité œstrogénique ou autre ⁱⁱⁱ	
Benzène	X	CIRC : connu; NTP : connu		Vernis et dissolvant à vernis à ongles
Bisphénol A (diphénol A)			X	Contenants et emballages pour cosmétiques
1,3-Butadiène	X	CIRC : probable; NTP : connu		Éponges en caoutchouc pour l'application des cosmétiques
1,4-Dioxanne (ou 1,4-dioxane)	X	CIRC : possible; NTP : présumé raisonnablement		Contaminant dérivés du pétrole formé pendant la fabrication de shampoings, de savons pour le corps, de produits de bain pour enfants et d'autres produits moussants
Oxyde d'éthylène	X	CIRC : connu; NTP : connu		Parfum
Muscs synthétiques (xylène, cétone, ambrette, moskène, tibétène)			X	Parfum
N-Nitrosamines tels que le N-nitrosodi-n-butylamine		CIRC : possible; NTP : présumé raisonnablement		Crèmes, lotions, shampoings, revitalisants : avec le temps, des réactions chimiques dans ces produits mènent à la formation de nitrosamines
Nonylphénol			X	Lotions et grande variété d'autres produits
Parabènes (butyl-, ethyl-, méthyl-, propyl-)			X	Agent antifongique, antimicrobien et conservateur. Utilisé dans les crèmes, les lotions, les onguents et d'autres cosmétiques
Pétrolatum (les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont des contaminants courants)	X	CIRC : possible; NTP : présumé raisonnablement	X	Les HAP sont des contaminants du pétrolatum : gelées (vaseline), baumes à lèvres, lotions et huiles pour bébés. Les HAP sont présents dans un produit de soins personnels sur 14
Phtalates (di-n-butyl-(DBP); di (2-éthylhexyl)- (DEHP))			X	Vernis à ongles, parfums
Extraits placentaires (progestérone : ingrédient de base)	X	NTP : présumé raisonnablement	X	Revitalisants, shampoings, et autres produits de toilette, tout particulièrement ceux visant les femmes de couleur
1,2-Oxyde de propylène	X	CIRC : possible; NTP : présumé raisonnablement		Parfums
Dioxyde de titane (la dioxine est un sous-produit de fabrication et un contaminant)		CIRC : connu; NTP : connu	X	Crèmes solaires et maquillages minéraux (fards, poudres), le dioxyde de titane est une nanoparticule qui pourrait poser des risques pour la santé
Triclosan (la dioxine est un sous-produit de fabrication et un contaminant)		CIRC : connu; NTP : connu	X	Antibactérien : savons, dentifrices, rince-bouches, autres produits de soins personnels
Uréthane (carbamate d'éthyle)	X	CIRC : possible; NTP : présumé raisonnablement		Produits capillaires (mousses, gels, vaporisateurs), crèmes solaires, masques, fonds de teint

Note : Le 1,4-Dioxanne, les HAP, les dioxines et les N-Nitrosamines ne sont pas étiquetés parce que ce sont des contaminants qui se forment chimiquement après la fabrication du produit.

- La synthèse du *Silent Spring Institute*, publiée dans la revue *Cancer* en 2007, comprend des informations sur 216 cancérogènes mammaires pour l'animal. www.sciencereview.silentspring.org
- Le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) appuie sa classification des risques de cancer sur le potentiel de développement de tumeurs en général, et non pas uniquement dans le tissu mammaire. Classes : *connu*, *probable*, *possible*, et quelques autres. Le Programme toxicologique national (*National Toxicology Program*) des États-Unis, qui dépend du *National Institute of Environmental Health Sciences*, qui fait partie des *National Institutes of Health*, établit une classification selon les données des recherches sur l'animal et sur l'homme. Classes : *connu*, *présumé*, *raisonnablement*, et quelques autres. (*Report on Carcinogens*, Onzième Édition; *U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program*.) Les classifications du CIRC et du NTP de sont pas exhaustives.
- Le CIRC et le NTP n'ont toujours pas classé la plupart des perturbateurs endocriniens comme cancérogènes humains. La liste des perturbateurs endocriniens provient de Brody JG, Rudel RA (2003). Environmental pollutants and breast cancer. *Environmental Health Perspectives* 111 : 1007-1019.

de se refaire une beauté. Le *Breast Cancer Fund* travaille en ce sens, en collaboration avec neuf autres organisations fondatrices de la Campagne sur la sécurité des produits cosmétiques (*Campaign for Safe Cosmetics*). Pour nous appuyer ou en apprendre davantage, visitez www.safecosmetics.org.

Le gouvernement des États-Unis aussi a bien besoin d'une transformation. Acheter, c'est voter, mais nous ne pouvons pas nous en tenir qu'à cela. Il faut de nouvelles lois qui protégeront la population contre les produits chimiques dangereux et encourageront des alternatives plus sûres.

Aller de l'avant :

POLITIQUE FÉDÉRALE :

Une nouvelle législation fédérale est requise :

- Tous les cosmétiques et les produits de soins personnels doivent subir des tests avant leur mise en marché pour s'assurer qu'ils sont sûrs et qu'ils ne nuisent pas à la santé;
- Il faut instituer le rappel obligatoire des cosmétiques contenant des ingrédients dont l'innocuité n'a pas été prouvée scientifiquement, au moyen d'essais appropriés et/ou le rappel de tous les produits qui n'avertissent pas les consommateurs de façon appropriée que des ingrédients du produit n'ont pas subi de tels essais;
- Interdire l'utilisation d'ingrédients contenant quelque impureté toxique ou composante qui, combinée à d'autres ingrédients, pourrait former des impuretés nocives;
- Exiger de tous les fournisseurs qui vendent sur Internet qu'ils présentent de façon ostentatoire la liste des ingrédients de leurs produits cosmétiques;
- Exiger l'étiquetage des ingrédients des parfums;
- Exiger l'étiquetage des nanomatériaux dans les cosmétiques et les produits de soins personnels;
- Exiger des fabricants de cosmétiques qu'ils mettent à la disposition des organismes gouvernementaux et des consommateurs toutes leurs informations relatives à la santé et à la sécurité;
- Exiger des investissements dans la chimie verte, pour remplacer les produits chimiques toxiques utilisés dans les cosmétiques par des ingrédients

sûrs; et

- Exiger l'essai des produits de soins personnels en regard de leur activité œstrogénique, en particulier les produits utilisés par ou pour les enfants.

POLITIQUES DES ÉTATS :

- Les États devraient exiger de toutes les entreprises vendant des produits cosmétiques ou des produits de soins personnels qu'elles certifient leurs formulations selon les normes de la directive sur les Cosmétiques de l'UE 76/768/CEE et qu'elles attestent qu'ils sont exempts de produits chimiques dont on sait ou dont on soupçonne fortement qu'ils peuvent provoquer le cancer, des mutations ou des malformations congénitales.
- Les États devraient exiger que toutes les entreprises vendant des produits cosmétiques ou des produits de soins personnels sur leur territoire soumettent au Ministère de la santé de l'État une liste des substances utilisées dans la fabrication de ces produits qui ont été signalées par des organismes scientifiques faisant autorité comme étant associés avec un risque de cancer, de perturbations endocriniennes, d'anomalies congénitales ou d'autres risques pour la santé, ou dont on sait qu'elles persistent dans l'environnement ou qu'elles subissent une bioaccumulation.
- Les États devraient exiger que toutes les entreprises vendant des produits cosmétiques ou des produits de soins personnels sur leur territoire conçoivent, de concert avec le Ministère de la santé de l'État, un plan de remplacement des substances chimiques qui causent des inquiétudes par des solutions de remplacement sûres, et que ce plan comprenne un échéancier.
- Les États devraient exiger que toutes les entreprises vendant des cosmétiques ou des produits de soins personnels sur leur territoire étiquettent tous leurs ingrédients, y compris les composantes des parfums et des autres formulations, et les nanomatériaux; qu'elles présentent cette information sur le site Web de l'entreprise s'il sert à la vente dans cet État.

Bien que les femmes comptent pour près de la moitié de la main-d'œuvre aux États-Unis, relativement peu d'études ont été effectuées pour caractériser les expositions professionnelles associées au cancer du sein.

Il faut évaluer l'activité œstrogénique des produits de soins personnels, en particulier ceux qui sont utilisés par ou pour les enfants.

Les expositions au travail

Bien que les femmes comptent pour près de la moitié de la main-d'œuvre aux États-Unis, relativement peu d'études ont été effectuées pour caractériser les expositions professionnelles associées au cancer du sein. Les recherches sur les expositions subies par les travailleuses proviennent de la Scandinavie et du Canada, et nombre d'entre elles expriment les risques selon les emplois et non pas selon les expositions elles-mêmes, ce qui rend les conclusions difficiles à interpréter. Les femmes, aux États-Unis comme ailleurs, ont deux milieux de travail: la maison et le travail proprement dit. Chaque milieu a son propre lot d'expositions aux produits chimiques et aux rayonnements non-ionisants, ce qui complique plus encore l'évaluation des expositions.

Les données existantes indiquent un risque accru de cancer du sein parmi deux grandes catégories professionnelles :

1. Le travail avec des produits chimiques toxiques : chimistes, hygiénistes dentaires, travailleuses en papeterie et en microélectronique, et
2. Les professions appartenant à des catégories socio-économiques haut placées : enseignantes, travailleuses sociales, médecins et journalistes.

RECHERCHES REQUISES :

■ À l'heure actuelle, on a testé l'innocuité de 11 pour cent seulement des ingrédients utilisés dans les produits cosmétiques. La recherche doit viser 100 pour cent.

La chimie verte doit trouver des solutions de remplacement à tous les produits chimiques toxiques actuellement utilisés dans les produits cosmétiques.

Professions associées à risque accru de cancer du sein^{644, 645, 646, 647, 648, 649, 650}

- Travailleuses de l'aéronautique et de l'automobile
- Coiffeuses et barbiers
- Chimistes et travailleuses de l'industrie chimique
- Technologues de laboratoires cliniques
- Opératrices d'ordinateurs et de périphériques
- Agricultrices; cueilleuses et emballeuses de fruits et légumes
- Hygiénistes dentaires
- Dentistes
- Préposées au nettoyage à sec
- Agentes de bord
- Travailleuses de l'alimentaire, de l'habillement et des transports
- Travailleuses des industries du bois et du meuble
- Travailleuses en milieu familial
- Journalistes
- Bibliothécaires
- Infirmières, en particulier les infirmières administrant des chimiothérapies
- Travailleuses dans les papeteries
- Médecins
- Travailleuses de l'industrie de l'édition et de l'impression
- Emballeuses / coupeuses de viande
- Travailleurs en microélectronique
- Technologues en radiologie
- Travailleuses des industries du caoutchouc et du plastique
- Travailleuses sociales
- Téléphonistes

Aller de l'avant :

POLITIQUE FÉDÉRALE :

La politique fédérale de santé au travail devrait exiger que :

- Les travailleuses et les travailleurs soient pleinement informés des risques encourus dans l'exercice de leur emploi, y compris ceux associés à une exposition chronique à des produits chimiques ou à des radiations, et que
- Les travailleuses et travailleurs reçoivent une protection maximale (équipements de protection individuelle et formation culturellement appropriée pour en maîtriser l'utilisation, ainsi que des contrôles de l'environnement) en vue de réduire ou d'éliminer complètement les expositions professionnelles pouvant contribuer au cancer du sein.

POLITIQUES DES ÉTATS :

- Les États devraient subventionner les études de biosurveillance communautaires qui considèrent en priorité les groupes professionnels, entre autres. Il est important de mieux comprendre (et de mieux mesurer) les expositions et les effets sur la santé qui en résultent dans les professions présentant un risque accru de cancer du sein. Cela nous aidera non seulement à mieux protéger la santé des travailleuses et des travailleurs, mais cela pourrait aussi contribuer de façon significative à la compréhension d'ensemble du rôle de l'environnement dans l'apparition du cancer du sein.

RECHERCHES REQUISES :

- Les méthodologies de la recherche doivent être adaptées à la vie réelle. Par exemple, il faut examiner les expositions chroniques à des mélanges de produits chimiques à faibles doses tout autant que les expositions aiguës, à de fortes doses. Pour les femmes qui ont deux lieux de travail (la maison et le lieu de travail rémunéré), il faut prendre en compte la complexité qui en découle dans l'analyse des expositions aux produits chimiques et aux rayonnements non ionisants, sans oublier les interactions potentielles avec d'autres facteurs de risque.

- L'évaluation des expositions en milieu de travail doit être adaptée aux professions non traditionnelles et aux horaires de travail irréguliers. Nous avons besoin de nouvelles méthodes tenant compte du fait que les travailleuses peuvent passer d'un emploi à l'autre et passer par des périodes sans emploi, et ce, tout au long de leur vie. Même d'un jour à l'autre, les journées de travail peuvent varier largement en durée.

Outils et études nécessaires à un renforcement de la preuve et à la réduction des expositions

Conception des outils appropriés

Plusieurs outils scientifiques sont nécessaires si nous voulons parvenir à diminuer les expositions aux rayonnements et aux produits chimiques évoqués ci-dessus. Ces outils sont largement utilisés dans l'élaboration de nouvelles politiques de santé publique. Les statistiques, la biosurveillance, et les suivis de santé publique peuvent aider les scientifiques, les décideurs politiques et le public à comprendre le phénomène du cancer du sein plus clairement. Les statistiques permettent de mettre le doigt sur les parties de la population où la maladie fait le plus mal et d'indiquer les tendances qui se dessinent. La biosurveillance mesure la « pollution personnelle », pour aider chacune et chacun d'entre nous à faire le lien entre les produits chimiques dans notre environnement et la maladie dans nos corps, en mesurant les charges corporelles de substances toxiques. Le suivi de santé publique combine la biosurveillance, les mesures de libération de substances chimiques, les données d'exposition par aires géographiques et les données relatives à la santé des populations afin d'étudier et de documenter les liens entre la santé et l'environnement.

De l'importance de statistiques complètes sur le cancer du sein dans toutes les populations

Nous avons besoin de statistiques pour percevoir les tendances qui se dessinent dans les taux d'incidence de cancer du sein et les taux de mortalité associés. Elles sont nécessaires pour évaluer les programmes actuels, pour concevoir de nouveaux plans de prévention et de traitement et pour évaluer nos

progrès dans l'éradication de la maladie. Il est généralement admis que l'incidence du cancer du sein aux États-Unis a augmenté au cours des dernières décennies, mais des statistiques précises sur l'incidence réelle du cancer du sein et sur les taux de variation dans les diverses populations sont difficiles à établir en raison de la lenteur, de l'incomplétude et du sous-financement des systèmes de tenue de registres du cancer des États et de l'absence de système central de suivi du cancer à l'échelle des États-Unis.

Le *National Cancer Institute* (NCI) et les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) financent séparément les registres du cancer. Les estimations nationales d'incidence et de mortalité sont projetées à partir des données du *Surveillance, Epidemiology and End Results Program* (SEER) tenu par le NCI. Selon le site Web du SEER, la population étudiée est « comparable à la population générale des États-Unis en ce qui concerne les mesures de pauvreté et d'éducation », mais réside « un peu plus (dans) les zones urbaines et (est en) plus forte proportion (constituée) de personnes nées à l'étranger. » Les sites du SEER sont concentrés dans les villes côtières, et un grand nombre de régions du Sud-est et du Midwest sont omises.

Le suivi du cancer n'a pas évolué au même rythme que la diversification de la population américaine. Chez les personnes asiatiques originaires des îles du Pacifique (AIP), par exemple, la collecte et la notification de taux globaux de cancer du sein tendent à occulter les groupes d'AIP où les taux d'incidence ou de mortalité sont élevés, ce qui perpétue le mythe selon lequel l'incidence de cancer du sein et la mortalité seraient faibles chez toutes les femmes AIP. En désagrégeant les données sur les femmes AIP de Californie, on a pu mettre en évidence des taux d'incidence du cancer du sein particulièrement élevés chez les Japonaises, les Sud-asiatiques, les Chinoises et les Coréennes.

Comme nous l'avons vu dans la section *Cadre*, la plupart des recherches ne s'intéressent qu'aux cancers du sein les plus invasifs. Pourtant, l'utilisation accrue de la mammographie a augmenté de sept fois le nombre de diagnostics de carcinomes canaux *in situ* (CCIS). Les grandes organisations qui forment le courant dominant dans la lutte contre le cancer comme l'*American Cancer Society* n'incluent pas toujours les cancers du sein *in situ* dans leurs

Historique des registres du cancer

Certains États tiennent des registres du cancer depuis les années 30-40. D'autres États, en particulier dans le Sud, n'ont pas eu de registre jusqu'en 1992, quand le Congrès a adopté le *Cancer Registries Amendment Act*.

1935

Premier registre central du cancer aux États-Unis (Connecticut)

1946

Deuxième registre central du cancer aux États-Unis (Californie)

1973

Le programme SEER de l'Institut national du cancer (NCI) établit le premier registre national du cancer.

1992

Le Congrès établit le Programme national des registres du cancer.

1993

Les États font du cancer une maladie à déclaration obligatoire.

2002

Le NCI et les CDC produisent le premier rapport fédéral annuel combiné des statistiques sur le cancer

Agences et organismes faisant un suivi des données sur le cancer

Agence ou organisme	Programme subventionné	Fonction du programme	% de la population des É-U représenté
National Cancer Institute (NCI)	Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER)	Collecte et communique les données prélevées sur 18 sites aux É-U; www.seer.cancer.gov/registries	26
Centers for Disease Control and Prevention (CDC)	National Program of Cancer Registries (NPCR)	Soutient la tenue de registres centraux du cancer dans 45 États, 3 territoires et dans le District de Columbia	96
Le NCI et les CDC, en collaboration avec la North American Association of Central Cancer Registries (NAACCR)	Programme combiné du NCI, des CDC et du NAACCR	Publient des statistiques annuelles du cancer combinées depuis 2002; www.cdc.gov/cancer/npcr/uscs/	93

modèles et statistiques de taux d'incidence, donnant ainsi une image faussée du cancer du sein aux États-Unis. Ceci mérite plus qu'une note de bas de page. Il est question de vies réelles, de femmes dont les CCIS sont traités tout comme des cancers du sein invasifs, à grands renforts de chirurgie et éventuellement de radiothérapie ou de chimiothérapie.

Enfin, dans le système actuel, la collecte des données est un processus lent et sujet à erreurs en raison des retards. L'incidence du cancer et les taux de mortalité de 2003 ont été rapportés dans les statistiques de 2007. Selon le NCI, « il faut compter quatre à 16 ans pour que 99 pour cent des cas de cancer soient signalés. »⁶⁵² Il reste beaucoup à faire, car les registres du cancer du sein des États et du pays sont morcelés. Or, il est indispensable de disposer de statistiques fiables pour mesurer nos progrès dans la lutte contre le cancer du sein.

Aller de l'avant :

POLITIQUE FÉDÉRALE ET POLITIQUES DES ÉTATS :

- Le BCF soutient la recommandation du *Trust for America's Health* (TFAH) selon laquelle des normes nationales devraient être créées pour responsabiliser les États et les inciter à respecter leurs normes de performance dans leur suivi du cancer. Si l'Association nord-américaine des registres centraux du cancer (NAACCR) et le

Programme national des registres du cancer (NPCR) des CDC ne parviennent pas à assurer le leadership sur ces questions, le Congrès devrait exiger que le NPCR définisse les normes pour tous les registres recevant l'appui du gouvernement fédéral.

- Le BCF soutient la recommandation du *Trust for America's Health* (TFAH) selon laquelle le Congrès devrait ordonner à l'Institut de médecine (IoM) de mener une étude sur la gestion fédérale des registres du cancer pour formuler des recommandations qui guideront l'élaboration d'un système unique de suivi du cancer à l'échelle des États-Unis.
- Les registres d'états et le registre fédéral devraient être adéquatement financés, pour une amélioration constante de la qualité et de la rapidité de production des données.

La biosurveillance (ou biovigilance)

Au cours des dernières années, l'évaluation de la pollution s'est beaucoup améliorée. Parallèlement, les progrès de la médecine ont permis d'améliorer la compréhension et la détection des maladies. Mais il existe encore un fossé entre ce que l'on sait de l'environnement et ce que l'on comprend de la santé humaine. Comment les substances chimiques de notre environnement affectent-elles la santé humaine? Pour répondre à cette question, la biovigilance (ou biosurveillance), la mesure des

concentrations de substances chimiques toxiques présentes chez les individus, s'avère précieuse.

La biovigilance, ou biosurveillance (abréviations pour « vigilance biologique » et « surveillance biologique »), requiert le prélèvement d'échantillons biologiques (urine, sang, par exemple). Les analyses permettent d'évaluer les concentrations de composés d'origine industrielle, de polluants et d'autres produits chimiques dans le corps. La biosurveillance permet de générer des données essentielles à la compréhension de notre environnement chimique et de son rôle dans l'augmentation actuelle des taux de cancer du sein, d'asthme, de malformations congénitales, d'autisme et d'autres maladies. La biosurveillance peut aussi aider les scientifiques, les professionnels de la santé et les citoyens à révéler l'existence de communautés touchées de manière disproportionnée par la pollution chimique, à soutenir les initiatives visant à améliorer les réglementations environnementales et sanitaires, et à établir collectivement les priorités législatives et réglementaires.

Au plan national, les CDC soutiennent les campagnes d'information sur les concentrations de plomb dans le sang des enfants qui sont menées par les États et au niveau local. L'enquête d'envergure nationale NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*), une étude de population continue du Centre des statistiques de santé (*National Center for Health Statistics*), relève également les concentrations urinaires et sanguines de substances chimiques, qui sont ensuite publiées, tous les deux ans, dans le rapport du CDC intitulé le *National Report on Human Exposure To Environmental Chemicals*. Le rapport le plus récent, publié en 2005, a mesuré les concentrations de 148 produits chimiques dans le sang et l'urine de près de 8000 individus aux États-Unis. Ces études, cependant, agrègent toutes les données et, par conséquent, ne disent rien des charges corporelles spécifiques aux États et aux communautés locales. Un troisième rapport NHANES est attendu pour 2008.

Aller de l'avant :

POLITIQUE FÉDÉRALE :

- Les CDC devraient bonifier leur programme de subventions pour la biosurveillance pour, d'une part, soutenir les États qui ont déjà des programmes

dans le but de les améliorer au cours de l'exercice 2008 et, d'autre part, créer de nouveaux programmes dans les années à venir. Ces fonds pourraient aider les États à : augmenter la capacité des laboratoires; effectuer des études sur des sous-groupes de la population; recueillir et analyser des échantillons représentatifs de sang, de cordon ombilical et d'autres biospécimens; élaborer des protocoles pour la conduite d'études sur des sous-groupes vulnérables comme les enfants; et soutenir des opérations de biosurveillance sur le terrain, tels que le recrutement de participants, la collecte d'échantillons, l'analyse des données, la génération de rapports et la communication des résultats. Ces travaux auraient à être coordonnés avec les efforts déployés par l'EPA pour caractériser et surveiller l'air ambiant et les autres vecteurs de contamination environnementale.

- Le programmes de subventions aux états des CDC doit dégager des fonds pour les programmes de biosurveillance pour qu'ils : mettent au point des méthodes permettant de connaître les sources et les voies d'exposition; créent des questionnaires-types sur les expositions; collectent des échantillons dans les domiciles et dans d'autres aires pertinentes; mettent au point des nouvelles méthodologies pour connaître les sources d'exposition.
- Le financement fédéral devrait soutenir la création de laboratoires de biosurveillance régionaux pour partager les coûts, les ressources, et l'expertise dans la conception de méthodes analytiques (de tests).

POLITIQUES DES ÉTATS :

- Les États devraient financer les études menées dans la communauté qui couplent la surveillance de l'environnement chimique avec la biosurveillance de personnes provenant de zones géographiques, de professions ou de communautés touchées de façon disproportionnée (taux de morbidité élevé, proximité de sites à risque, notamment). La biosurveillance peut ensuite aider à évaluer l'efficacité des efforts de réduction des expositions aux produits chimiques dans les communautés touchées de manière disproportionnée.
- Les études de biosurveillance, au niveau des États, devraient aussi inclure les groupes professionnels. Il est essentiel de mieux comprendre la nature des expositions (ce qui implique de les mesurer de

façon plus précise et directe) et leur impact sur la santé chez les travailleuses présentant un risque accru de cancer du sein. Ainsi, nous protégerons la santé des travailleuses et nous contribuerons de manière significative à la compréhension plus large du rôle de l'environnement dans l'apparition du cancer du sein.

- Pour mieux comprendre les expositions en début de vie et leur contribution à l'apparition ultérieure de la maladie, les États devraient financer les études de biosurveillance qui analysent des biospécimens appropriés tels que le cordon ombilical, le placenta et le méconium (la première selle du nouveau-né).

Le suivi de santé publique

Grâce au financement du Congrès, les CDC ont créé un programme de suivi de santé publique, le *National Environmental Public Health Tracking Program* (NEPHTP). Ce programme définit le

Les programmes de suivi de santé publique intègrent les bases de données de biosurveillance, de libérations de contaminants, de répartitions géographiques des expositions et de bilans de santé.

suivi de santé publique comme « la collecte, l'intégration, l'analyse et l'interprétation, en continu, des données sur (...) les facteurs de risques environnementaux, l'exposition à ces facteurs et les effets potentiels sur la santé de l'exposition à ceux-ci ». Une fois analysées, ces

données (dont les données de biosurveillance, abordées précédemment) peuvent être utilisées par les organismes des divers paliers de gouvernement afin de prévenir les maladies et de protéger la santé. Les programmes de suivi de santé publique intègrent les bases de données de biosurveillance, de libérations de contaminants, de répartitions géographiques des expositions et de bilans de santé.

Le NEPHTP a accordé des subventions aux États pour qu'ils mettent sur pied des programmes de suivi de santé publique. Les CDC ont attribué des

subventions de planification à 27 États et des subventions de mise en œuvre à 16 États. Avant ces investissements, cependant, la plupart des États n'avaient aucun système de suivi, et ne pouvaient donc pas évaluer un grand nombre de facteurs de risque et de troubles de santé pouvant être associés à l'environnement. Parce que les bases de données de santé publique, les registres et les systèmes de surveillance ne sont ni coordonnés, ni liés, et parce que certains facteurs de risque et certaines maladies chroniques ne sont pas suivies du tout, il est difficile de mener à bien des fonctions essentielles à la protection de la santé publique.⁶⁵³ Par exemple, pour le cancer du sein, il est difficile de déterminer s'il y a eu un taux anormalement élevé de la maladie dans une communauté ou dans tout autre population. Il est également difficile de déterminer les facteurs de risque environnementaux auxquels les communautés sont exposées, et de comparer les communautés entre elles. Établir des associations entre expositions environnementales et maladies est extrêmement difficile sans systèmes de suivi de santé publique complets.

Aller de l'avant :

POLITIQUE FÉDÉRALE :

- Le Congrès devrait allouer des fonds suffisants pour la construction d'infrastructures d'État, qui pourraient comporter notamment des laboratoires équipés pour la biosurveillance d'échantillons humains et permettant de tester tout un éventail de contaminants; lancer des enquêtes d'État sur la santé et la nutrition (*Health and Nutrition Examination Surveys*) qui fourniront des données sur une gamme d'indicateurs de santé et d'expositions environnementales; et débiter des enquêtes d'évaluation des expositions chez l'humain (*Human Exposure Assessment Surveys*; HEXAS) pour connaître les facteurs de risque présents dans l'environnement intérieur, notamment dans les maisons, où de nombreux polluants s'accumulent et se concentrent.
- Les CDC devraient être incités à allouer des fonds pour que les programmes de suivi de santé publique conçoivent des systèmes de

partage de données relatives aux maladies, aux facteurs de risque et aux expositions, entre les divers paliers de gouvernement, en tout respect de la confidentialité.

- Il faut continuer à faire pression pour l'adoption de la Loi S 2082 / HR 3643 (*Coordinated Environmental Public Health Network Act*, 2007), présentée par la Présidente de la Chambre Nancy Pelosi et la sénatrice Hillary Clinton, qui élargit et renforce le réseau national de suivi de santé publique. Pour les nouvelles les plus récentes à ce sujet, visiter le *Trust for America's Health*, à l'adresse www.tfah.org.
- Les CDC devraient aussi être incités à inclure dans leurs comités consultatifs les organisations non gouvernementales représentant les communautés affectées ainsi que les organisations œuvrant pour la santé environnementale et la justice environnementale.

POLITIQUES DES ÉTATS :

- Avec l'appui des CDC, les États devraient resserrer la coordination au sein des programmes de suivi de santé publique entre les organismes consacrés à la santé et ceux qui s'intéressent à l'environnement.

Investir dans l'innovation scientifique

Comme nous l'avons vu dans la section *Cadre*, plusieurs thèmes importants se dégagent de l'examen de l'état des connaissances actuelles sur la relation entre l'environnement et le cancer du sein.

Ces thèmes, ainsi que deux domaines de recherche émergents, méritent davantage de recherches.

Les faibles doses

Au cours des dix dernières années, il a été démontré que, dans certains cas, de très faibles concentrations pouvaient avoir plus d'effet sur la santé que de très fortes concentrations. Dans le passé, les scientifiques se basaient sur la notion de seuil, c'est-à-dire le niveau d'exposition en-dessous duquel aucun effet néfaste n'est produit, pour déterminer les limites d'exposition sécuritaires. Aujourd'hui, les scientifiques ne supposent plus l'existence d'un seuil, mais supposent qu'il n'y en a pas jusqu'à preuve du contraire. Il s'agit d'un changement de cap majeur, puisqu'autrefois en toxicologie, c'était « la dose qui faisait le poison ». Il est

devenu clair que même de très faibles doses de certaines substances chimiques peuvent perturber le système endocrinien et, dans certains cas, combiner leur action avec celle des hormones naturellement présentes, comme les œstrogènes. Cette réalité est préoccupante car l'exposition excessive à l'œstradiol (un important œstrogène naturel) est un facteur de risque de cancer du sein.

Mélanges de substances et combinaisons de facteurs

Dans la vie quotidienne, le public est exposé à une grande variété de produits chimiques dans l'air, les aliments, l'eau potable et les produits d'usage courant. De plus en plus, les chercheurs tentent de comprendre les effets combinés de produits chimiques divers, éventuellement en combinaison avec des radiations, sur le risque de cancer du sein. En plus d'avoir à démêler la complexité des phénomènes d'additivité et de synergie, ils doivent aussi examiner différents mécanismes d'action, comme les mutations génétiques et les perturbations endocriniennes.

Le quand : l'importance déterminante du moment de l'exposition

Les cellules mammaires sont plus sensibles aux effets cancérigènes des hormones, des produits chimiques et des radiations, entre la période prénatale et la puberté, et de l'adolescence à la première grossesse menée à terme.⁶⁵⁴ Des transformations dans l'environnement du fœtus, accompagnées d'une augmentation de l'exposition aux pseudo-œstrogènes, peuvent conduire à une plus forte incidence de cancer du sein à l'âge adulte. Les résultats de la recherche indiquent également que les expositions lors de la puberté, une période-clé du développement du sein, peuvent avoir un impact particulièrement important sur le risque ultérieur de cancer du sein.

Puberté précoce et risque ultérieur de cancer du sein

Les jeunes filles d'aujourd'hui ont leurs premières menstruations quelques mois en moyenne plus tôt qu'il y a 40 ans. Plus remarquable encore, leurs seins se développent un à deux ans plus tôt qu'auparavant. Ce sont des phénomènes préoccupants parce que la puberté précoce est un facteur de risque de cancer du

sein bien connu. Les raisons de cette augmentation de risque n'ont pas été entièrement clarifiées, mais nous avons quelques indices. La puberté précoce est associée à une exposition accrue aux œstrogènes, et un début de puberté plus précoce allonge la période de vulnérabilité au cancer du sein délimitée par la première menstruation et la première grossesse à terme.

Aller de l'avant :

POLITIQUE FÉDÉRALE :

- Le gouvernement fédéral devrait soutenir des études de grande envergure assurant un suivi des filles de la conception à l'âge adulte comme la National Children's Study (NCS), qui a été mandatée par le Congrès en 2000, qui suivra 20 000 enfants pendant toute cette période. Il sera crucial d'assurer un financement de cette étude par le Congrès au cours des cinq prochaines années car les recrutements battront leur plein et les premières mesures, faites en début de vie, établiront les niveaux de base pour la suite de l'étude.
- En 2007, deux initiatives fédérales étaient en cours pour bâtir un corpus de connaissances sur la relation entre l'environnement et le cancer du sein : les Centres de recherche sur le cancer du sein et l'environnement (BCERC), financés par le NIEHS, qui étudient le lien entre puberté précoce et cancer du sein ultérieur; et la Loi pour la recherche sur le cancer du sein et l'environnement (*Breast Cancer and Environmental Research Act*, BCERA), qui est la loi fédérale qui a été proposée comme cadre et comme stratégie pour la mise sur pied d'un programme international de recherche sur la relation entre le cancer du sein et l'environnement. Même combinées, ces deux initiatives ne représentent qu'une petite partie du financement que le gouvernement fédéral devrait allouer pour un champ de recherche scientifique d'une telle importance. Pour plus d'informations, visitez le site www.nbcc.org, pour la loi BCERA, et www.bcerc.org, pour les BCERC.
- Le Programme de dépistage des perturbateurs endocriniens de l'EPA, qui a été mandaté par le Congrès, est huit ans en retard, et pas un seul produit chimique n'a été identifié. Il faut maintenir

la pression sur le Congrès et l'EPA pour que ce travail important soit accompli sans délai et de manière totalement transparente.

POLITIQUES DES ÉTATS :

- Il faut suivre l'exemple du Programme de recherche sur le cancer du sein de Californie (CBCRP). Ce programme novateur, qui est parti d'un scrutin et a été financé par une taxe sur les cigarettes, a permis de consacrer 18 millions de dollars à la recherche sur la relation entre le cancer du sein et l'environnement. Le programme insiste également sur la problématique de l'applicabilité de la recherche en termes de solutions politiques et insiste sur l'implication des parties prenantes, de telle manière que les militants, les cliniciens, les chercheurs, les décideurs et le grand public puissent collectivement orienter le financement de la recherche. Pour de plus amples renseignements, visitez le www.cbcrp.org.
- En l'absence de réforme globale en matière de produits chimiques, les États devraient interdire les phtalates et le bisphénol A de l'ensemble des produits commercialisés visant les enfants et les femmes enceintes (jouets, biberons, literie, bouteilles d'eau, entre autres) afin d'éviter autant que possible les expositions en bas âge, qui sont susceptibles de contribuer au développement du cancer du sein plus tard dans la vie.

RECHERCHES REQUISES :

- Des recherches d'ordre méthodologique sont nécessaires. Il s'agit de découvrir des marqueurs biologiques précoces de la maladie, de sorte que le public n'aura plus besoin d'attendre des dizaines d'années les résultats de coûteuses études à long terme sur l'homme. De même, les études sur les animaux devront être utilisées de manière stratégique, en conjonction avec les études sur l'humain, pour nous engager plus rapidement dans l'exploration des mécanismes menant au cancer et promouvant son développement.
- Comme le souligne le rapport de l'institut Silent Spring sur les cancérogènes mammaires,⁶⁵⁶ les études épidémiologiques sur les cancérogènes mammaires, chez l'humain, sont en nombre limité. Il faut davantage d'études de populations humaines faisant intervenir des biomarqueurs d'exposition et

de processus pathologiques, pour permettre aux scientifiques de percevoir des associations dans un délai plus court, et non pas après des dizaines d'années. Les cancérogènes mammaires devraient être classés en ordre de priorité en fonction de la taille de la population exposée.

- Il faut davantage d'études épidémiologiques sur l'humain portant spécifiquement sur les perturbateurs endocriniens et les cancérogènes mammaires auxquels les femmes sont exposées quotidiennement, comme les gaz d'échappement de moteurs diesel, les phtalates, les SPFO / APFO et le bisphénol A.
- Les écueils méthodologiques que l'on rencontre dans l'étude des effets de combinaison de facteurs et des mélanges, dans l'évaluation des expositions en milieu de travail et dans l'exploration des périodes de vulnérabilité nécessitent un engagement ininterrompu de la part des organismes et des institutions de financement.
- Les méthodologies de caractérisation des risques doivent tenir compte de la complexité des maladies multifactorielles, des expositions aux faibles doses et des populations tout particulièrement vulnérables.
- Pour bien comprendre et traiter du phénomène de puberté précoce, il est nécessaire de connaître les mécanismes déclencheurs de la puberté, les rôles distincts des hormones et des enzymes dans le processus, et l'impact des produits chimiques pendant la grossesse, entre autres importants secteurs d'étude.⁶⁵⁷

Les nanotechnologies

Les nanomatériaux peuvent être extrêmement toxiques. En raison de leur extrême petite taille, ils peuvent être inhalés, ingérés puis absorbés dans le corps, pour entrer dans le flux sanguin, dans les cellules, où ils peuvent interférer de façon critique avec l'ADN. Bien entendu, c'est précisément ce qui fait que les nanomatériaux sont si précieux. Voir l'encadré ci-dessous pour plus d'informations sur les nanomatériaux.

Les consommateurs ont le droit de savoir si les cosmétiques et les produits d'hygiène personnelle qu'ils utilisent contiennent des nanomatériaux non testés.

Dès ses débuts, cette nouvelle technologie a été embrassée par l'industrie des cosmétiques, qui a ajouté des nanomatériaux à beaucoup de produits d'usage courant, tels que les crèmes solaires et certains produits de luxe comme les crèmes et les lotions anti-âge. Les consommateurs ont le droit de savoir si les cosmétiques et les produits d'hygiène personnelle qu'ils utilisent contiennent des nanomatériaux non testés. Les fabricants et les détaillants devraient adopter une approche de précaution dans l'utilisation et la vente de produits contenant des nanoparticules jusqu'à ce qu'elles soient dûment testées en termes d'impacts sur le public, les travailleurs et l'environnement.

Aller de l'avant :

POLITIQUE FÉDÉRALE :

Pour protéger les travailleurs, les consommateurs et l'environnement des effets connus et inconnus des nanomatériaux, la FDA doit :

- Exiger des fabricants la conduite de tests d'avant-mise en marché pour les produits formulés avec des nanomatériaux qui nous informeront adéquatement, en termes de santé publique, de santé au travail et de santé environnementale;
- Interdire l'usage ou la vente de nanomatériaux dans les produits de consommation, s'ils n'ont pas été testés;
- Créer une base de données accessible au public sur les impacts des nanomatériaux sur l'environnement et la santé humaine, notamment celle des travailleurs;
- Obliger les fabricants à étiqueter tous les produits qu'ils fabriquent ou vendent s'il contiennent des nanomatériaux.

RECHERCHES REQUISES :

- Les recherches sur les effets des nanomatériaux doivent s'accumuler au même rythme que celles qui explorent leurs applications possibles, c'est à dire très rapidement. Le public a besoin de connaître les conséquences à court et à long terme des nanotechnologies sur l'environnement et la santé humaine, notamment celle des travailleurs, avant que cette technologie, encore expérimentale et non-testée, n'envahisse la vie quotidienne.

Les nanotechnologies : une bénédiction ?

Selon plusieurs analystes, les nanotechnologies devraient amener une nouvelle « révolution industrielle ». Il s'agit d'une technologie des matériaux permettant la création de structures et de systèmes à l'échelle des atomes ou des molécules. (Pour mettre les choses en perspective, un cheveu mesure 80 000 nanomètres de largeur; un nanomètre équivaut à un milliardième de mètre.) Les nanotechnologies modifient les propriétés physiques des matériaux : des matériaux opaques deviennent transparents, des matériaux chimiquement stables deviennent réactifs.

Les nanotechnologies sont prometteuses : percées médicales, produits plus durables, nouvelles méthodes pour remédier à la pollution, piles à combustible plus efficaces, et, selon les études de marché, probablement des milliards de dollars de bénéfices. Cela n'a pas échappé aux sociétés qui figurent au palmarès Fortune 500 : nous apprenions dans l'actualité que la quasi-totalité d'entre elles ont investi dans les nanotechnologies.

Des centaines de produits de consommation, y compris des cosmétiques et des produits de soins personnels, les vêtements antitaches, des conteneurs pour le stockage des aliments, des ordinateurs, comportent désormais des nanomatériaux, selon une source universitaire. Un rapport publié en 2006 par les Amis de la Terre a montré que 116 produits d'hygiène personnelle sur le marché, au moins, contenaient des nanoingrédients (plus petits que 100 nanomètres).⁶⁵⁸

Des scientifiques du *Center for Biological and Environmental Nanotechnology* de l'Université Rice utilisent de nouvelles nanoparticules permettant de détecter et de traiter le cancer sans affecter les cellules saines. Mais à mesure que les promesses apparaissent, des préoccupations surgissent.

Les nanomatériaux peuvent être extrêmement toxiques. En raison de leur extrême petite taille, ils peuvent être inhalés, ingérés puis absorbés

dans le corps, pour entrer dans le flux sanguin, dans les cellules, où ils peuvent même interférer de façon critique avec l'ADN. Selon le *Natural Resources Defense Council* des États-Unis, dans des études animales, des nanoparticules auraient causé de l'inflammation, l'apparition de lésions précancéreuses, et des atteintes neurales.⁶⁵⁹

Des scientifiques du *New Jersey Institute of Technology* ont révélé que des concentrations élevées de nano-oxyde d'alumine retardaient le développement de cinq espèces de plantes, dont le maïs et le soya. En mars 2006, en Allemagne, six personnes se sont présentées à l'hôpital avec des œdèmes pulmonaires après avoir utilisé un produit appelé Magic Nano, un enduit protecteur pour le verre et la céramique. Près de 80 personnes qui ont utilisé ce vaporisateur ont signalé des problèmes respiratoires et de la toux. Le produit a donc été retiré deux jours après sa mise en marché.⁶⁶⁰ Les gouvernements tentent de prendre la mesure du phénomène, mais, telles ces minuscules nanomatériaux, les nanotechnologies s'insinuent sans que l'on s'en rende compte dans notre quotidien, en dépit des réglementations environnementales et sanitaires.

Beaucoup de groupes de sensibilisation et d'intervenants pour une réforme des politiques de santé publique font pression pour de nouvelles approches et exigent de la FDA qu'elle réglemente les produits contenant des nanoparticules. Le *Projet sur les nanotechnologies émergentes du Woodrow Wilson International Center for Scholars* réclame plus de leadership et de coordination de la part de l'agence fédérale et plus de fonds pour la recherche.⁶⁶¹ La *Campagne sur la sécurité des produits cosmétiques (Campaign for Safe Cosmetics)* a rédigé un énoncé de position sur les nanotechnologies qui réclame « une approche de précaution dans l'utilisation et la vente des produits contenant des particules de taille nanométrique tant que les impacts de ces matériaux sur la santé humaine, la santé environnementale et la santé des travailleurs n'auront pas été dûment évalués ».

Appendices

Appendice I :

Liste du CIRC des cancérogènes connus, possibles et probables associés au cancer du sein ou au cancer mammaire

(Rudel et al, 2007) Voir légende en page 93.

CIRC	Mam List	Substance	Catégorie
1	P,I,N,C	4-aminobiphényle	Teinture
1	P,N,C	benzène	Produit chimique industriel
1	P,I,N	benzidine	Teinture
1	P,C	chloroambucil	Produit pharmaceutique
1	P,I,N,C	chlorure de vinyle (PVC)	Produit chimique industriel
1	N,C	cyclophosphamide	Produit pharmaceutique
1	P,I,N,C	diéthylstilbestrol	Hormone
1	I,C	œstrogènes de substitution, postménopausiques	Hormone
1	I,C	œstrogènes et progestérone, contraceptif oraux	Hormone
1	I,C	œstrogènes et progestérone, traitement pour la ménopause	Hormone
1	I,C	œstrogènes, non stéroïdiens	Hormone
1	I,C	œstrogènes, stéroïdiens	Hormone
1	P,I,N	oxyde d'éthylène	Produit chimique industriel
1	I,N	poussière de bois	Produit naturel
1	I,N,C	thiotepa	Produit pharmaceutique
2A	P,I,N,C	1,2,3-trichloropropane	Solvant chloré
2A	P,N,C	1,3-butadiène	Produit chimique industriel
2A	P,I,N,C	4,4'-méthylène-bis (2-chloroaniline)	Produit chimique industriel
2A	P,I,N,C	acrylamide	Produit chimique industriel
2A	I,N,C	adriamycine	Produit pharmaceutique
2A	P	azacitidine	Produit pharmaceutique
2A	N,C	benzo [a] pyrène	Produit de combustion
2A	P	chlordanne	Pesticide
2A	P,I,N,C	chlorhydrate de procarbazine	Produit pharmaceutique
2A	P,I,N,C	colorants à base de benzidine: Direct Black 38	Colorant
2A	N	dibenz [a, h] anthracène	Produit de combustion
2A	P,I,N,C	dibromure d'éthylène (1,2-dibromoéthane)	Produit chimique industriel
2A	P,I,N,C	fluorure de vinyle	Produit chimique industriel
2A	P,I,N,C	glycidol	Produit chimique industriel

Appendice I (suite)

2A	P,I,N,C	IQ	Produit de combustion
2A	N,C	n-nitroso-n-methylurée	Produit chimique pour la recherche
2A	P,I,N	ortho-toluidine	Produit chimique industriel
2A	P	phénacétine	Produit pharmaceutique
2A	I,N	phosphure d'indium	Produit chimique industriel
2A	I,N	stéroïdes androgéniques (anabolisants)	Hormones
2B	P,I,N,C	1,2-dichloroéthane	Solvant chloré
2B	P,I	1,2-oxyde de propylène	Produit chimique industriel
2B	P,I,N,C	1,3-propane sultone	Produit chimique industriel
2B	P,I,C	1,4-dioxane	Produit chimique industriel
2B	I,N,C	1,8-dinitropyrrène	Produit de combustion
2B	P,I,N,C	1-nitropyrrène	Produit de combustion
2B	P,I,N,C	2,2-bis (bromométhyl) propane-1, 3 -- Diol	Produit chimique industriel
2B	I,N,C	2,3 dibromopropane-1-ol	Produit chimique industriel
2B	P,N,C	2,4-diaminotoluène	Produit chimique industriel
2B	P,I,N,C	2,4-dinitrotoluène	Produit chimique industriel
2B	N,C	2-methylaziridine	Produit chimique industriel
2B	I	2-nitrofluorène	Produit de combustion
2B	I,N,C	4-nitropyrrène	Produit de combustion
2B	P,I,N,C	5-nitroacenaphtène	Produit chimique industriel
2B	N	6-nitrochrysène	Produit de combustion
2B	P,I,N,C	acrylonitrile	Produit chimique industriel
2B	P,I,C	AF-2 [(furyl-2)-2 (nitro-5 furyl-2)-3 acrylamide]	Produit chimique industriel
2B	N,C	carbamate d'éthyle (uréthane)	Produit chimique industriel
2B	P,I,N,C	chloroprène	Produit chimique industriel
2B	C	dibenzo [a, e] pyrène (dibenzo [def, p] chrysène)	Produit de combustion
2B	P,I,N,C	dichlorométhane (chlorure de méthylène)	Solvant chloré
2B	I	hydrazine	Produit chimique industriel
2B	I,N,C	isoprène	Produit de combustion
2B	I,N,C	MeIQ (2-amino-3, 4 -diméthylimidazo [4,5-f]-quinoléine)	Produit de combustion
2B	P,N,C	nitrobenzène	Produit chimique industriel
2B	P,I,N,C	nitrométhane	Produit chimique industriel
2B	N	N-nitroso-di-n-butylamine	Produit chimique industriel
2B	N	ortho-aminoazotoluène	Produit chimique industriel
2B	P,I,C	styrène	Produit chimique industriel

Appendice I (suite)

2B	P,I,N	tétrachlorure de carbone	Solvant chloré
2B	C	Trp-P-2 (3-amino-1-méthyl-5h-pyrido [4,3-b] indole)	Produit de combustion
2B	I,N,C	PhIP (2-Amino-1-méthyl-6-phenylimidazo[4,5-b]-pyridine)	Produit de combustion
2B	P	chlordanes	Pesticide
2B	P,I,N,C	1,2-dibromo-3-chloropropane	Pesticide
2B	N,C	dichlorvos	Pesticide
2B	P,I,C	2-(2-formylhydrazino)-4-(5-nitro-2-furyl)thiazole (nifurthiazole)	Pesticide
2B	P,I,N,C	sulfallate	Pesticide
2B	P,I,N,C	3,3'-dichlorobenzidine	Teinture
2B	N	3,3'-diméthoxybenzidine	Teinture
2B	N	3,3'-diméthylbenzidine	Teinture
2B	P,I	4,4'-méthylène-bis(2-méthylaniline)	Teinture
2B	N	C.I. Acid Red 114	Teinture
2B	N,C	C.I. Basic Red 9	Teinture
2B	P,I,C	FD & C Violet No. 1	Teinture
2B	I,C	n,n'-diacétylbenzidine	Teinture
2B	P,I,C	3-chloro-4-(dichlorométhyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX)	Sous-produit de la désinfection de l'eau potable
2B	P,I,C	1-[(5-nitrofurfurylidène)amino]-2-imidazolidinone	Produit pharmaceutique
2B	P,I,C	2-amino-5-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4-thiadiazole	Produit pharmaceutique
2B	I	5-morpholinométhyl)-3-[(nitrofurfurylidène)amino]-2-oxazolidinone	Produit pharmaceutique
2B	I	amsacrine	Produit pharmaceutique
2B	P,I,N	dacarbazine	Produit pharmaceutique
2B	I,C	daunomycine	Produit pharmaceutique
2B	P	griséofulvine	Produit pharmaceutique
2B	I,C	merphalan	Produit pharmaceutique
2B	P,I,N,C	metronidazole	Produit pharmaceutique
2B	C	mitomycine-c	Produit pharmaceutique
2B	P,I,C	n-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl] acetamide	Produit pharmaceutique
2B	I,C	niridazole	Produit pharmaceutique
2B	I	trans-2-[(diméthylamino)méthylimino]-5-[2-(5-nitro-2-furyl)-vinyl]-1,3,4-oxadiazole	Produit pharmaceutique
2B	I,C	moutarde uracile	Produit pharmaceutique
2B	P,N,C	ochratoxine A	Produit naturel
2B	N	ethyl méthanesulfonate	Produit utilisé dans la recherche

CIRC Le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) appuie sa classification des risques de cancer sur le potentiel de développement de tumeurs en général, et non pas uniquement dans le tissu mammaire. Classes : 1 : Cancérogène humain connu; 2A : Cancérogène humain probable; 2B : Cancérogène humain possible.⁶⁶²

MamList: Indique la référence utilisée par les chercheurs du *Silent Spring Institute* pour classer la substance en question comme cancérogène mammaire chez l'animal : P- Carcinogenicity Potency Database;⁶⁶³ I – Monographies du CIRC (IARC);⁶⁶⁴ N – Rapports techniques du National Toxicology Program ou le 11th Report on Carcinogens (NTP 2002);^{665, 666} C – le Chemical Carcinogen Research Information System de la National Library of Medicine.⁶⁶⁷

Appendice 2 :

Liste des perturbateurs endocriniens

(Brody *et al.*, 2003)

Substance	Exposition / Usage
Pesticides	
Acide 2,4-dichlorophenoxyacétique	Herbicide
Atrazine	Herbicide sélectif
Chlordane	Insecticide (acariens et tiques), produit pharmaceutique vétérinaire
Chlorpyrifos	Insecticide (acariens et tiques)
Cyperméthrine	Insecticide
DDT (et dérivés)	Insecticide de contact
Dieldrine, aldrine, endrine	Insecticides
Lindane	Insecticide
Malathion	Insecticide
Méthoxychlore	Insecticides, produits pharmaceutiques vétérinaires
Pentachlorophénol	Insecticide (termite), produit de préservation du bois
Perméthrine, sumithrine	Insecticide
Toxaphène	Insecticide
Tributyl étain (chlorure)	Biocide, répulsif pour rongeurs
Vinclozoline	Fongicide agricole
Organochlorés persistants (excluant pesticides) et HAP	
BPC (Aroclor 1254)	Production de condensateurs et de transformateurs électriques et d'autres accessoires électriques, papier autocopiant
Dioxines et furanes	Produits d'incinération, fabrication du papier, production de composés chlorés aromatiques, impurifiés dans certains herbicides
HAP	Composés de la pollution atmosphérique industrielle, de la fumée des brûleurs à charbon et à coke, du goudron du tabac, de certains aliments
Polybromobiphényles	Ignifuges
Polybromodiphényléthers	Ignifuges
Phénols et alkylphénols	
4- <i>tert</i> -butylphénol	Intermédiaire dans la fabrication de résines pour vernis et laques, antioxydant pour savons

Appendice 2 (suite)

Bisphénol A	Résines à base de polycarbonate et de polyester-styrène
Nonylphénol polyéthoxylé, 4-nonylphénol, 4-octylphénol	Surfactants, détergents, agents antimousse, certains pesticides, produit de dégradation de l'alkylphénol, antioxydant éthoxylé dans certains plastiques
o-Phénylphénol	Fongicide désinfectant, production du caoutchouc
Phthalates	
Bis (2-éthylhexyle) phtalate, butyl benzyl phtalate	Plastifiants pour les polymères du chlorure de polyvinyle (PVC)
Di-n-butyl phtalate, diéthyl phtalate	Produits de soins personnels, y compris vernis à ongles, parfums, fixatifs; plastifiants, encres, colles
Parabènes	
Butyl-, ethyl-, méthyl- et propyl- parabènes	Agent antifongique pharmaceutique, agent de conservation pour les aliments, antimicrobien dans les crèmes, les lotions, les onguents et d'autres produits cosmétiques
Autres composés organiques	
Acétate de vinyle	Utilisé dans la production d'une large gamme de polymères, de peintures, d'emballages alimentaires
Acide amsonique	Utilisé dans la fabrication de teintures, d'agents de blanchiment et d'azurants optiques
Styrène	Utilisé dans la fabrication de matières plastiques, du caoutchouc synthétique, de résines; isolant
Métaux	
Cadmium, plomb	Piles, stabilisants pour plastiques, pigments
Mercure	Thermomètres au mercure, médecine dentaire, pharmacie, peintures antisalissures
Phytoœstrogènes	
Genistéine, coumestrol, zéaralénone	Soja, céréales et moisissures céréalières

Index

I

1,3-butadiène, 8, 22, 32, 46, 49, 56, 57, 78, 90

2

2,4-D, 10, 43, 45, 50, 54, 91, 94

4

4-NP, 49

7

76/768/CEE, Voir Directive sur les cosmétiques de l'Union Européenne 76/768/CEE

A

Acide 2,4,5-trichlorophénoxypropionique (2,4,5-TP), 45

activité physique, 7, 12, 24

additif, 8, 14, 22, 37, 38, 51, 59, 65, 76

adduits, Voir composés d'addition

adolescence, 7, 10, 11, 14, 16, 21, 23, 24, 25, 36, 40, 46, 59, 86

Afro-Américains (et Afro-Américaines), 13, 17, 18, 26, 36, 62

Agence de la protection de l'environnement des États-Unis, Voir Environmental Protection Agency

Agence européenne pour l'environnement (AEE), 66

Agricultural Health Study, 45

aides de maison, Voir intendance

alcool, 7, 12, 20, 22, 23

aldrine, 8, 32, 43, 44, 70, 94

alimentation, 12, 14, 20, 22, 24, 25, 36, 48, 49, 52, 55, 60, 77

alkylphénols, 8, 20, 22, 32, 38, 48, 49, 94

allaitement, 16, 39, 56

Alliance des États pour une réforme des politiques sur les substances chimiques (SAFER), 67, 68

American Lung Association Action Network, 70

amines aromatiques hétérocycliques (AAH), 10, 57

amines aromatiques, 9, 10, 22, 32, 57

androgènes, 8, 33, 37, 42, 44, 45, 50, 73

antécédents gynécologiques et obstétricaux, 7, 20, 59

aromatase, 33, 42, 70, 73

arômes, 50

Asiatiques originaires des îles du Pacifique (AIP), 82

atrazine, 8, 10, 23, 32, 42, 43, 49, 70, 73, 94

Autochtones nord-américains (incluant Alaska), 13, 16, 18

B

BCERA, Voir Loi pour la recherche sur le cancer du sein et l'environnement

BCERC, Voir Centres de recherche sur le cancer du sein et l'environnement, 87

benzène, 8, 10, 22, 32, 46, 48, 55, 56, 77, 78, 90, 91

biberons, 47, 51, 53, 71, 72, 87

bibliothécaires, 80

BioInitiative (rapport), 11, 61, 66

biomarqueur, 30, 47, 76, 87

biosurveillance, 17, 29, 70, 81, 83, 84, 85

biovigilance, Voir biosurveillance

biphényles polychlorés (BPC), 17, 22, 32, 38, 39, 40, 41, 48, 69, 94

bisphénol A, 20, 22, 23, 32, 38, 47, 51, 71, 72, 74, 78, 87, 88, 95

bourgeons terminaux, 23

BPA, Voir bisphénol A

BPC, voir biphényles polychlorés

BRCA1, 9, 15, 21, 22, 35, 46, 58

BRCA2, 9, 15, 21, 22, 35, 46

butyl benzyl phtalate (BBP), 50

C

cadmium, 8, 10, 49, 95

California Air Resources Board, 69

California Breast Cancer Research Program, 64

Campagne sur la sécurité des produits cosmétiques (Campaign for Safe Cosmetics), 77

Campaign for Safe Cosmetics, Voir Campagne sur la sécurité des produits cosmétiques

cancer du sein invasif, 10, 26, 40, 82, 83

cancer du sein masculin, 33, 46, 62

cancer inflammatoire du sein, 17, 26

captan, 45

carburants, 8, 16, 38

carcinome canalaire *in situ*, 26, 82

CARE (cohérence, exactitude, responsabilité et excellence en imagerie médicale et en radiothérapie), 65
 CCIS, Voir carcinome canalaire *in situ*
 CDC, Voir Centers for Disease Control and Prevention
 cellules de cancer du sein MCF-7, 45, 49, 50, 54, 55
 Centers for Disease Control and Prevention, 16, 45, 82, 83, 51, 81, 82, 83
 Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) 5, 8, 16, 29, 31, 33, 33, 37, 38, 43, 44, 50, 55, 56, 60, 69, 72, 75, 78, 90, 93
 Centres de recherche sur le cancer du sein et l'environnement (BCERC), 86
 champs électromagnétiques (ÉM), 9, 11, 60, 61, 65, 66
 Charte de Louisville, 68, 70
 chimie verte, 69, 74, 79, 80
 chlordane, 10, 43, 45, 90, 92, 94
 chlorure de méthylène, 48, 56, 91
 chlorure de vinyle, 9, 32, 46, 48, 56, 72, 90
 chrome, 8, 10, 49
 CIRC, Voir Centre international de Recherche sur le Cancer
 CIS, Voir cancer inflammatoire du sein
 Clean Air Act, 69, 70
 CMR, 76
 cobalt, 8, 49
 Collaboration sur la santé et l'environnement, déclaration de consensus sur le cancer du sein et l'environnement (Collaborative on Health and the Environment (CHE) Consensus Statement on Breast Cancer and the Environment), 63
 composés d'addition (adduits), 10, 46, 57
 conserves, Voir aliments et les boissons en conserves
 contraceptifs oraux (CO), 7, 9, 20, 22, 32, 33, 35
 contrôle des naissances, Voir contraceptifs oraux
 Coordinated Environmental Public Health Network Act, 2007 (Loi S 2082 / HR 3643), 86
 cordon ombilical, Voir sang de cordon ombilical
 cosmétiques, 8, 9, 12, 14, 36, 48, 50, 56, 57, 71, 76, 77, 78, 79, 80, 88, 89, 95
 crèmes solaires, 10, 22, 32, 50, 78, 88
 cuivre, 8, 49
 cyanazine, 42, 70

D

DDT, 8, 9, 10, 14, 17, 20, 22, 23, 32, 39, 40, 43, 49, 69, 70, 94
 déodorants, 50, 76, 77

DES, Voir diéthylstilbestrol
 di (2-éthylhexyl) phtalate (DEHP), 50
 dieldrine, 8, 20, 32, 38, 43, 44, 45, 49, 70, 94
 diesel, 23, 38, 45, 48, 57, 69, 70, 88
 diéthylstilbestrol, 21, 32, 36, 51, 55, 90
 di-n-butyl phtalate (DBP), 50, 95
 dioxines, 8, 12, 17, 22, 28, 32, 38, 39, 48, 54, 69, 72, 78, 94
 Directive sur les cosmétiques de l'Union Européenne 76/768/CEE, 76, 79

E

eaux souterraines, 38, 42
 échantillons de sang, 16, 47, 50
 effet « bystander », Voir effet de proximité
 effet de proximité, 58
 Endocrine Disruptor Screening Program, Voir Programme de dépistage des disrupteurs endocriniens
 endosulfan, 38
 enfance, Voir adolescence
 enseignants, 46, 55, 79
 Environmental Defense, 69
 Environmental Protection Agency (EPA), 2, 37, 38, 67
 Environmental Working Group, 53, 77
 enzymes, 30, 33, 41, 55, 88
 époxyde d'heptachlore, 44
 étain, 43, 49, 94
 études épidémiologiques, 20, 28, 29, 37, 38, 46, 47, 54, 55, 56, 61, 87, 88
 études expérimentales, 29, 30, 31
 exercice, Voir activité physique
 exposition *in utero*, 10, 23, 49
 exposition professionnelle, 46, 55, 56, 61, 62
 expositions aiguës, 28

F

facteur de croissance analogue à l'insuline, Voir insulin-like growth factor
 faibles doses d'exposition, 81
 Falling Age of Puberty, 24
 faune, 38, 54, 71
 Federal Insecticide, Fungicide Rodenticide Act / Food Quality Protection Act (FIFRA / FQPA), 68
 fer, 10, 49
 fluoroscopie, 24, 58, 59, 64
 fœtus, 21, 22, 28, 47, 53, 68, 86
 Fondation Avon, 64

Food and Drug Administration (FDA), 51, 55, 77, 88, 89
formaldéhyde, 48, 56, 77
fumée de tabac ambiante, Voir fumée secondaire
fumée secondaire, 8, 10, 14, 22, 46

G

gardiens d'immeubles, Voir intendance
génistéine, 20, 25, 36, 95
Geographic Informational Systems, Voir Systèmes d'information géographique

H

HAP, Voir hydrocarbures aromatiques polycycliques
heptachlore, 8, 10, 32, 43, 44, 49, 70
HER 2, 27
herbicides, 8, 12, 20, 37, 42, 70, 94
hommes, cancer, Voir cancer du sein masculin
hormone de croissance bovine, 32, 54, 76
hormone de croissance bovine, Voir somatotropine bovine recombinante
hormones surrénales, 37
hormones thyroïdiennes, 8, 37
hormonothérapie substitutive (HTS), 6, 13
HTS, Voir hormonothérapie substitutive
Human Exposure Assessment Surveys (HEXAS), 85
hydratants (peau), 50
hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), 14, 17, 22, 23, 27, 32, 38, 45, 46, 48, 57, 69, 70, 78, 94

I

IGF-1, Voir insulín-like growth factor
ignifuges, 38, 94
in vitro, 28, 29, 30, 38, 41, 42, 45, 47, 49, 50, 54, 55, 57, 62
in vivo, 28, 29, 30, 31, 41, 47, 51, 55, 56, 57, 62
ingénierie, (électrique et électronique), 61
insulín-like growth factor-1 (IGF-1), 54
intendance, 74

J

jumeaux, 15

K

Kids' Safe Chemical Act de 2005, 67

L

lactation, 33
lait maternel, 57

Latino-Américains, 8
lipophile, 29, 33, 45, 47, 54, 56
lobulaire, 35
Loi pour la recherche sur le cancer du sein et l'environnement (BCERA), 87
Loi S 2082 / HR 3643, Voir Coordinated Environmental Public Health Network Act, 2007
Long Island Breast Cancer Study Project, 40, 41, 42, 46
lumière à la nuit (LLN), 9, 62
luminal A, 26
luminal B, 26

M

maladie de Hodgkin, 59
malathion, 40, 41, 43, 45, 94
Mammography Quality Standards Act, 64
méconium, 85
médicaments, Voir produits pharmaceutiques
mélanges, 7, 19, 20, 37, 40, 42, 56, 81, 86, 88
mélatonine, 9, 62
menstruations, âge des, 20, 24, 86
mercure, 8, 10, 17, 49, 95
métabolites, 10, 29, 36, 40, 42
métaux, 8, 22, 32, 49, 56, 75, 95
micro-ondes, 9, 47, 60, 75
migration, 13, 14, 15
moment de l'exposition, 7, 19, 86
mortalité, 13, 16, 17, 18, 39, 45, 56, 61, 81, 82, 83
mutagènes, 56, 58, 67, 76
mutations génétiques, 7, 11, 12, 19, 29, 58

N

nanotechnologies, 88, 89
National Cancer Institute (NCI), 82, 83
National Children's Study (NCS), 87
National de l'environnement de suivi National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 84
National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), 57
National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS), 60, 87
National Institutes of Health (NIH), 64
National Report on Human Exposure To Environmental Chemicals (CDC), 17, 47, 51, 82, 83, 84, 85, 86
National Toxicology Program (NTP), 31, 32, 33, 37, 43, 44, 52, 53, 55, 56, 72, 75, 78, 93

Natural Resources Defense Council (NRDC), 69, 89
 négatif aux récepteurs de la progestérone (PR-), 27
 négatif aux récepteurs des œstrogènes, 26, 27, 30
 néoplasiques, 23
 nickel, 8, 10, 49
 non ionisant, 5, 9, 22, 31, 58, 60, 61, 65, 66, 80, 81
 NTP, Voir National Toxicology Program

O

obésité, 12, 52, 53
 œstradiol, 19, 20, 33, 42, 47, 49, 50, 55, 73, 76, 86
 Office fédéral pour la protection contre les radiations d'Allemagne, 66
 ondes radio, 9, 60
 organochlorés, 20, 32, 39, 45, 94
 o-toluidine, 57, 91
 oxyde d'éthylène, 9, 32, 48, 57, 77, 78, 90

P

parabènes, 8, 22, 32, 38, 50, 78, 95
 parfums, 50, 78, 95
 pays industrialisés, 8, 13, 60
 PE, Voir perturbateurs endocriniens
 perturbateurs endocriniens, 6, 7, 8, 14, 22, 26, 29, 31, 32, 33, 37, 38, 39, 40, 44, 50, 53, 54, 55, 70, 71, 72, 74, 76, 78, 87, 88, 94
 pesticides, 8, 9, 10, 12, 14, 17, 20, 22, 31, 32, 37, 38, 41, 42, 43, 44, 45, 48, 49, 54, 57, 64, 68, 70, 71, 73, 76, 94, 95
 phtalates, 8, 17, 22, 32, 50, 71, 72, 74, 77, 78, 87, 88, 95
 phytoœstrogènes, 22, 36, 95
 placenta, 16, 22, 29, 32, 36, 40, 47, 52, 70, 78, 85
 plastifiants, 12, 95
 plastique polycarbonate, 8, 47, 51, 72, 95
 plastiques, 8, 9, 38, 40, 41, 47, 49, 51, 53, 71, 72, 80, 95
 plomb, 8, 10, 17, 49, 52, 84, 95
 poids à la naissance, 22
 pollution de l'air, 48, 69, 94
 polonium-210, 46
 polychlorure de vinyle, Voir chlorure de vinyle
 polyester, 51, 95
 polystyrène, 38, 71, 72
 positif aux récepteurs de la progestérone (PR +), 27
 positifs aux récepteurs des œstrogènes, 6, 13, 27, 35, 36, 61
 poussières domestiques, échantillons, 42, 43
 précaution, principe de, 63, 67

prénéoplasique, 23
 produits chimiques synthétiques, 6, 7, 9, 15, 19, 37, 64, 67, 86
 produits de combustion, 8, 31, 37, 45, 48
 produits de soins personnels, 8, 22, 32, 36, 48, 49, 76, 77, 78, 79, 87, 89, 95
 produits naturels, 90
 produits nettoyants, 8, 14, 48, 72, 74, 75, 76
 produits pharmaceutiques, 50, 57, 77, 94
 progestatifs, 35
 Programme de dépistage des disrupteurs endocriniens (Endocrine Disruptor Screening Program), 70, 74
 Programme national de toxicologie des États-Unis, Voir National Toxicology Program
 Projet sur les nanotechnologies émergentes du Woodrow Wilson International Center for Scholars, 89
 propazine, 42
 Proposition 65 (Californie), 53, 67
 puberté précoce, 22, 24, 36, 52, 71, 86, 87, 88
 PVC, Voir chlorure de vinyle

R

radiofréquences (RF), 65, 66
 rayonnements ionisants, 5, 11, 31, 58, 59, 60, 64, 65, 80
 rayonnements, Voir ionisants et non ionisants 5, 9, 11, 22, 31, 58, 59, 60, 61, 64, 65, 66, 80, 81
 rayons X, 25, 58, 59, 60
 RE-, Voir négatif aux récepteurs des œstrogènes
 RE+, Voir positifs aux récepteurs des œstrogènes
 REACH (enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des substances chimiques), 67
 récepteurs des œstrogènes, 6, 9, 13, 14, 17, 35, 41, 45, 46, 47, 49, 50, 61
 récupération des produits toxiques, 68
 registres du cancer, 82, 83
 réseaux Wi-Fi, 60, 66
 risque, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 49, 50, 51, 52, 54, 55, etc.

S

SAFER, Voir Alliance des États pour une réforme des politiques sur les substances chimiques
 sang de cordon ombilical, 44, 47, 77, 84, 85
 scoliose, 24, 59
 Seveso, Italie, 28, 39

Silent Spring Institute, 6, 15, 31, 44, 63, 72, 78, 93
simazine, 42, 43, 70
soja, 20, 25, 36
solvants, 8, 9, 14, 16, 22, 27, 31, 32, 37, 48, 50, 55, 56, 69, 70
somatotropine bovine recombinante, (STBr), 8, 32, 50, 54, 74
sous-produits de désinfection, 31
SPFO / APFO, 88
statut ménopausique, 22, 26
STBr, Voir somatotropine bovine recombinante
stress, 8, 12
stroma, 23, 30
style de vie, 7, 12, 13, 14, 15, 21, 28, 29, 59
styrène, 38, 51, 56, 71, 72, 91, 95
suivi de santé publique, 81, 84, 85
surfactants, 20, 95
Susan G. Komen for the Cure, 64
synergie, 19, 20, 65, 86
Systèmes d'information géographique, 28

T

tamoxifène, 17, 27, 36, 50
Tchernobyl, Russie, 11, 24, 28
teintures et colorants, 9, 31, 40, 41, 48, 57, 90, 95
testostérone, 37, 42, 50, 71, 73
toluène, 46, 48, 56, 91
tomodensitométrie, Voir tomographie par ordinateur (CT Scan)
tomographie par ordinateur (CT Scan), 58, 64
toxaphène, 20, 38, 43, 94
Toxic Substances Control Act (TSCA), 67, 68
toxiques pour la reproduction, 67
travail de nuit, 62
travailleurs agricoles (travailleurs des champs), 51, 70, 71
travailleurs de la recherche scientifique, 55
travailleurs des champs, Voir travailleurs agricoles
travailleurs des services médicaux et de santé publique, 55
triazines, 8, 42, 70
trichloréthylène, 56
triple-négatives, 17, 26
Trust for America's Health (TFAH), 83
TSCA, voir Toxic Substances Control Act
tuberculose, 24, 59

U

Union Européenne, 54, 67, 73, 77
urine, échantillons, 29, 45, 47, 50

V

vernis à ongles, 50, 78, 95

W

Women's Health Initiative (WHI), 33

X

xénoœstrogènes, 8, 29, 32, 37, 38

Z

zéranol, 8, 32, 54, 55, 76
zinc, 10, 49

Références

- 1 Cutler SJ, Connelly, RR (1969).Mammary cancer trends. *Cancer* 23: 767-771.
- 2 Jatoi I, Anderson WF, Rao SR, Devesa SS (2005). Breast cancer trends among black and white women in the United States. *Journal of Clinical Oncology* 23: 7836-7841.
- 3 Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, Ries LA, Rosenberg HM, Feigl EG, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst* 2001 Jun 6;93(11):824-42.
- 4 Jemal A, Siegel E, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ (2006). *Cancer statistics: 2006. CA: A Cancer Journal for Clinicians* 56: 106-130.
- 5 Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics (2007). Overview: Office of Pollution Prevention and Toxics Programs. Consulté au www.epa.gov/oppt/pubs/oppt101c2.pdf, 8 octobre 2007.
- 6 Bennett ML, Davis BJ. Identification of mammary carcinogens in rodent bioassays. (2002) *Environmental and Molecular Mutagenesis* 39: 150-157.
- 7 Rudel RA, Camann DE, Spengler JD, Korn LR, Brody JG (2003). Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in air and dust. *Environmental Science & Technology* 37: 4543-4553.
- 8 Siddiqui MK, Anand M, Mehrotra PK, Sarangi R, Mathur N (2004). Biomonitoring of organochlorines in women with benign and malignant breast disease. *Environmental Research* 98: 250-257.
- 9 Nickerson K (2006). Environmental contaminants in breast milk. *Journal of Midwifery and Women's Health* 51: 26-34.
- 10 Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Clegg L, Horner MJ, Howlader N, Eisner MP, Reichman M, Edwards BK (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, seer.cancer.gov/csr/1975_2004/, basé sur les données soumises par le SEER en novembre 2006, publiées sur le site Web du SEER en 2007.
- 11 Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK (2007). Cancer statistics, trends and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER) Program. *Oncologist* 12: 20-37.
- 12 Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, Edwards BK, Berry DA (2007). The decrease in incidence in breast cancer incidence in 2003 in the United States. *The New England Journal of Medicine* 356: 1670- 1674.
- 13 Glass AG, Lacey JV, Carreon JD, Hoover RN (2007). Breast cancer incidence, 1980-2006: Combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *Journal of the National Cancer Institute* 99: 1152-1161.
- 14 CDC (2007). Decline in breast cancer incidence — United States, 1999-2003. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 56: 549-553.
- 15 Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, Edwards BK, Berry DA (2007). The decrease in incidence in breast cancer incidence in 2003 in the United States. *The New England Journal of Medicine* 356: 1670-1674.
- 16 Robbins A, Clarke CA (2007). Regional changes in hormone therapy use and breast cancer incidence in California from 2001 to 2004. *Journal of Clinical Oncology* 25: 3437-3439.
- 17 Rudel RA, Attfield KA, Schifano JN, Brody JG. (2007). Chemicals causing mammary gland tumors in animals signal new directions for epidemiology, chemicals testing, and risk assessment for breast cancer prevention. *Cancer* 109 Issue S12: 2635-2666.
- 18 Birnbaum LS, Fenton SE (2003). Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors. *Environmental Health Perspectives* 111: 389-394.
- 19 Fenton SE (2006). Endocrine-disrupting compounds and mammary gland development: Early exposure and later life consequences. *Endocrinology* 147 (Suppl): S18-S24.
- 20 Lux MP, Fasching PA, Beckmann MW (2006). Hereditary breast and ovarian cancer: review and future perspectives. *Journal of Molecular Medicine* 84: 16-28.
- 21 Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC (2004). Towards an integrated model for breast cancer etiology — The lifelong interplay of genes, lifestyle, and hormones. *Breast Cancer Research* 6: 213-218.
- 22 Michels KB, Mohllajee AP, Roset-Bahmanyar ER, Beehler GP, Moysich KB (2007). Diet and breast cancer. *Cancer*. Consulté en ligne le 24/5/07 (prépublication) au www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/114250465/HTMLSTART
- 23 Zheng SM, Lee I-M, Manson JE, Cook NR, Willett WC, Buring JE (2007). Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women's Health Study. *American Journal of Epidemiology* 165:667-676.
- 24 Visvanathan K, Crum RM, Strickland PT, You X, Ruczinski I, Berndt SI, Alberg AJ, Hoffman SC, Comstock GW, Bell DA, Helzlsouer KJ (2007). Alcohol dehydrogenase genetic polymorphisms, low-to-moderate alcohol consumption, and risk of breast cancer. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 31: 467-476.
- 25 Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, von der Tweel I, Schuit AJ, Voskuil DW, van Leeuwen (2007). Physical activity and breast cancer: A systematic review. *Epidemiology* 18: 137-157.

- 26 Kruk J, Aboul-Enein HY (2006). Environmental exposure, and other behavioral risk factors in breast cancer. *Current Cancer Therapy Reviews* 2: 3-21.
- 27 Birnbaum LS, Fenton SE (2003). Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors. *Environmental Health Perspectives* 111: 389-394.
- 28 Fenton SE (2006). Endocrine-disrupting compounds and mammary gland development: Early exposure and later life consequences. *Endocrinology* 147 (Suppl): S18-S24.
- 29 Russo J, Hu YF, Silva IDCG, Russo IH (2001). Cancer risk related to mammary gland structure and development. *Microscopy Research and Technique* 52: 204-223.
- 30 Krieger N, Löwy I, Aronowitz, Bigby J, Dickersin K, Garner E, *et al* (2005). Hormone replacement therapy, cancer, controversies, and women's health: historical, epidemiological, biological, clinical, and advocacy perspectives. *Journal of Epidemiology and Community Health* 59:740-748.
- 31 Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Persson I, Adami HO, Lund E (2002). Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 11:1375-1381.
- 32 Althuis MD, Brogan DD, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE, Schoenberg JB, Brinton LA (2003). Breast cancers among very young premenopausal women (United States). *Cancer Causes and Control* 14:151-160.
- 33 National Toxicology Program (2005). Eleventh Report on Carcinogens. National Institute of Environmental Health Sciences. National Institutes of Health.
- 34 National Academy Press (1999). *Hormonally active agents in the environment*. ISBN-0309-06419-8.
- 35 Brody JG, Rudel RA (2003). Environmental pollutants and breast cancer. *Environmental Health Perspectives* 111: 1007- 1019.
- 36 Calaf GM, Hei TK (2000). Establishment of a radiation- and estrogen-induced breast cancer model. *Carcinogenesis* 21:769- 776.
- 37 Segaloff A, Maxfield WS (1971). The synergism between radiation and estrogen in the production of mammary cancer in the rat. *Cancer Research* 31:166-168.
- 38 Stevens RG, Davis S, Thomas DB, Anderson LE, Wilson BW (1992). Electric power, pineal function, and the risk of breast cancer. *FASEB Journal* 6: 853-860.
- 39 Nie K, Henderson A (2003). MAP kinase activation in cells exposed to a 60Hz electromagnetic field. *Journal of Cellular Biochemistry* 90: 1197-1206.
- 40 Sanchez-Barcelo EJ, Cos S, Mediavilla D, Matinez-Campa C, Gonzalez A, Alonso-Gonzalez C (2005). Melatonin-estrogen interactions in breast cancer. *Journal of Pineal Research* 38: 217-222.
- 41 Simchoni S, Friedman E, Kaufman B, Gershoni-Baruch R, Orr-Urtreger A, Kedar-Barnes I, Shiri-Sverdlov R, Dagan E, Tsabari S, Shohat M, Catane R, King MC. Lahad A, Levy-Lahad E (2006). Familial clustering of site-specific cancer risks associated with BRCA1 and BRCA2 mutations in the Ashkenazi Jewish population. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103: 3770-3774.
- 42 Kroiss R, Winkler V, Bikas D, Fleischmann E, Mainau C, Frommlet F, Muhr D, Fuerhauser C, Tea M, Bittner B, Kubista E, Oefner PJ, Bauer P, Wagner TMU (2005). Younger birth cohort correlates with higher breast and ovarian cancer risk in European BRCA1 mutation carriers. *Human Mutation* 26: 583- 589.
- 43 King MC, Marks JH, Mandell JB (2003). Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 302: 643-646.
- 44 Borgquist S, Anagnostaki L, Jirstom K, Landberg G, Manjer J (2007). Breast tumours following combined hormone replacement therapy express favorable prognostic factors. *International Journal of Cancer* 120: 2202-2207.
- 45 Reeves GK, Beral V, Green J, Gathani T, Bull D (2006). Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis. *Lancet Oncology* 7: 910-918.
- 46 Schuetz F, Diel IJ, Poeschel M, von Holst T, Solomayer EF, Lange S, Sinn P, Bastert G, Sohn C (2007). Reduced incidence of distant metastases and lower mortality in 1072 patients with breast cancer with a history of hormone replacement therapy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 196: e1-9.
- 47 Sweeney C, Giuliano AR, Baumgartner KB, Byers T, Herrick JS, Edwards SL, Slattery ML (2007). Oral, injected and implanted contraceptives and breast cancer risk among U.S. Hispanic and non-Hispanic white women. *International Journal of Cancer* DOI:10.1002/ijc.22970 (Consultation avant publication. Consulté en ligne le 30/7/07 au : www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/114297269/HTMLSTART
- 48 Cohn BA, Wolff MA, Cirillo PM, Sholtz RI (2007). DDT and breast cancer in young women: New data on the significance of age at exposure. *Environmental Health Perspectives* 115:1406-1414.
- 49 Raynor JL, Enoch RR, Fenton SE (2005). Adverse effects of prenatal exposure to atrazine during a critical period of mammary gland growth. *Toxicological Sciences* 87: 255- 266.
- 50 Enoch RR, Stanko JP, Greiner SN, Youngblood GL, Rayer JL, Fenton SE (2007). Mammary gland development as a sensitive endpoint after acute prenatal exposure to an atrazine metabolite mixture in female Long Evans rats. *Environmental Health Perspectives* 115: 5541-547.

- 51 Khanjani N, English DR, Sim MR (2006). An ecological study of organochlorine pesticides and breast cancer in rural Victoria, Australia. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 50: 452-461.
- 52 Cassidy RA, Natarajan S, Vaughan GM (2005). The link between the insecticide heptachlor epoxide, estradiol, and breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 90: 55- 64.
- 53 Lee PN, Hamling J (2006). Environmental tobacco smoke exposure and risk of breast cancer in nonsmoking women: A review with meta-analyses. *Inhalation Toxicology* 18:1053-1070.
- 54 Munoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM (2005). Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology* 146: 4138-4147.
- 55 Maffini MV, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM (2006). Endocrine disruptors and reproductive health: The case of bisphenol-A. *Molecular and Cellular Endocrinology* 254- 255: 179-186.
- 56 Markey CM, Luque EH, Munoz-de-Toro M, Sonnenschein C, Soto AM (2001). In utero exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. *Biology of Reproduction* 65:1215-1223.
- 57 Wadia PR, Vandenberg LN, Schaeberle CM, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM (2007). Perinatal bisphenol A exposure increases estrogen sensitivity of the mammary gland in diverse mouse species. *Environmental Health Perspectives* 115: 80-86.
- 58 Vandenberg LN, Maffini MV, Wadia PH, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM (2007). Exposure to environmentally relevant doses of the xenoestrogen bisphenol-A alters development of the fetal mouse mammary gland. *Endocrinology* 148: 116-127.
- 59 Durando M, Kass L, Piva J, Sonnenschein C, Soto A, Luque E, Munoz-de-Toro M (2007). Prenatal bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in Wistar rats. *Environmental Health Perspectives* 115: 592-598.
- 60 Jenkins S, Rowell C, Wang J, Lamartiniere (2007). Prenatal TCDD exposure predisposes for mammary cancer in rats. *Reproductive Toxicology* 23: 391-396.
- 61 Ionescu JG, Novotny J, Stejskal V, Latsch A, Blaurock-Busch E, Eisenmann-Klein M (2006). Increased levels of transition metals in breast cancer tissue. *Neuroendocrinology Letters* 27 (Suppl 1): 36-39.
- 62 Wu HDI, Chou SY, Chen DR, Kuo HW (2006). Differentiation of serum levels of trace elements in normal and malignant breast patients. *Biological Trace Element Research* 113: 9-18.
- 63 Brand RM, McMahon L, Jendrzewski JL, Charron AR (2007). Transdermal absorption of the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid is enhanced by both ethanol consumption and sunscreen application. *Food and Chemical Toxicology* 45: 93-97.
- 64 Mills PK, Yang R (2005). Breast cancer risk in Hispanic agricultural workers in California. *International Journal of Occupational and Environmental Health* 11:123-131.
- 65 Rennix CP, Quinn MM, Amoroso PJ, Eisen EA, Wegman DH (2005). Risk of breast cancer among enlisted Army women occupationally exposed to volatile organic compounds. *American Journal of Industrial Medicine* 48: 157-167.
- 66 Shaham J, Gurvich R, Gorat A, Czernisk (2006). The risk of breast cancer in relation to health habits and occupational exposures. *American Journal of Industrial Medicine* 49: 1021-1030.
- 67 Houle CD, Ton TV, Clayton N, Huff J, Hong HH, Sills RC (2006). Frequent p53 and H-ras mutations in benzene- and ethylene oxide-induced mammary gland carcinomas from B6C3F1 mice. *Toxicology Pathology* 34: 752-762.
- 68 Steck SE, Gaudet MM, Eng SM, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AL, Santella RM, Gammon MD (2007). Cooked meat and risk of breast cancer Lifetime versus recent dietary intake. *Epidemiology* 18: 373-382.
- 69 Thompson PA, DeMarini DM, Kadlubar FF, McClure GY, Brooks LR, Green BL, Fares MY, Stone A, Josephy PD, Ambrosone CB (2002). Evidence for the presence of mutagenic arylamines in human breast milk and DNA adducts in exfoliated breast ductal epithelial cells.
- 70 Turesky RJ (2007). Formation and biochemistry of carcinogenic heterocyclic aromatic amines in cooked meats. *Toxicology Letters* 168: 219-227.
- 71 Gooderham NJ, Creton S, Lauber SN, Zhu H (2006). Mechanisms of action of the carcinogenic heterocyclic amine PhIP. *Toxicology Letters* 168: 269-277.
- 72 Pukkala E, Kesminiene A, Poliakov S, Ryzhov A, Drozdovitch V, Kovgan L, Kyyronen P, Malakhova IV, Gulak L, Cardis E. (2006). Breast cancer in Belarus and Ukraine after the Chernobyl accident. *International Journal of Cancer* 119: 651-658.
- 73 Turnbull C, Mirugaesu N, Eeles R (2006). Radiotherapy and genetic predisposition to breast cancer. *Clinical Oncology* 18: 257-267.
- 74 Andrieu N, Easton DF, Chang-Claud J, Rookus MA, Brohet R, Cardis E et al. (2006). Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA 1 / 2 mutation carriers in the International BRCA 1 / 2 Carrier Cohort Study: A report from EMBRACE, GEGNNEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. *Journal of Clinical Oncology* 24: 3361-3366.
- 75 Tward JD, Wendland MMM, Shrieve DC, Szabo A, Gaffney DK (2006). The risk of secondary the treatment of Non-Hodgkin malignancies over 30 years after the treatment of Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer* 107: 108-115.

- 76 El-Gamal H, Bennett RG (2006). Increased breast cancer risk after radiotherapy for acne among women with skin cancer. *Journal of the American Academy of Dermatology* 55: 981-989.
- 77 Morin-Doody M, Freedman DM, Alexander BH, Hauptmann M, Miller JS, Rao RS, Mabuchi K, Ron E, Sigurdson AJ, Linet MS. (2006). Breast cancer incidence in U.S. radiologic technologists. *Cancer* 106:2707-2715.
- 78 Simon SL, Weinstock RM, Doody MM, Neton J, Wenzl T, Stewart P et al. (2006). Estimating historical radiation doses to a cohort of U.S. radiologic technologists. *Radiation Research* 166: 174-192.
- 79 Roychoudhuri R, Evans H, Robinson D, Moller H (2004). Radiation-induced malignancies following radiotherapy for breast cancer. *British Journal of Cancer* 91:868-872.
- 80 Mellemkjaer L, Friis S, Olsen JH, Scelo G, Hemminki K, Tracey E, Andersen A, Brewster DH, Pukkala E, McBride ML, Kliever EV, Tonita JM et al. (2006). Risk of second cancer among women with breast cancer. *International Journal of Cancer* 118: 2285-2292.
- 81 McElroy JA, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Anderson HA, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Newcomb PA (2007). Occupational exposure to electromagnetic field and breast cancer risk in a large, population-based, case-control study in the United States. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 49: 266-274.
- 82 Peplonska B, Stewart P, Szeszenia-Dabrowska N, Rusiecki J, Garcia-Closas M, Lissowska J, Bardin-Mikolajczak A, Zatonski W, Gromiec J, Brzezniak S, Brinton L, Blair A (2007). Occupation and breast cancer risk in Polish women: A population-based case-control study. *American Journal of Industrial Medicine* 50: 97-111.
- 83 Lux MP, Fasching PA, Beckmann MW (2006). Hereditary breast and ovarian cancer: review and future perspectives. *Journal of Molecular Medicine* 84: 16-28.
- 84 Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC (2004). Towards an integrated model for breast cancer etiology - The lifelong interplay of genes, lifestyle, and hormones. *Breast Cancer Research* 6: 213-218.
- 85 Michels KB, Mohllajee AP, Roset-Bahmanyar ER, Beehler GP, Moysich KB (2007). Diet and breast cancer. *Cancer*. Accessed online 5/24/07 (prepublication) www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/114250465/HTMLSTART
- 86 Zheng SM, Lee I-M, Manson JE, Cook NR, Willett WC, Buring JE ((2007). Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women's Health Study. *American Journal of Epidemiology* 165:667-676.
- 87 Visvanathan K, Crum RM, Strickland PT, You X, Ruczinski I, Berndt SI, Alberg AJ, Hoffman SC, Comstock GW, Bell DA, Helzlsouer KJ (2007). Alcohol dehydrogenase genetic polymorphisms, low-to-moderate alcohol consumption, and risk of breast cancer. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 31: 467-476.
- 88 Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, von der Tweel I, Schuit AJ, Voskuil DW, van Leeuwen FE (2007). Physical activity and breast cancer: A systematic review. *Epidemiology* 18: 137-157.
- 89 Kruk J, Aboul-Enein HY (2006). Environmental exposure, and other behavioral risk factors in breast cancer. *Current Cancer Therapy Reviews* 2: 3-21.
- 90 Michels KB, Mohllajee AP, Roset-Bahmanyar ER, Beehler GP, Moysich KB (2007). Diet and breast cancer. *Cancer*. Consulté en ligne le 24/5/07 (prépublication) au www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/114250465/HTMLSTART
- 91 Newby JA, Howard V (2006). Environmental influences in cancer aetiology. *Journal of Nutritional and Environmental Medicine* 15: 56-114.
- 92 Kleinerman RA (2006). Cancer risks following diagnostic and therapeutic radiation exposure in children. *Pediatric Radiology* 36 (Suppl. 2): 121-125.
- 93 Barlow BK, Cory-Slechta DA, Richfield EK, Thiruchelvam M (2007). The gestational environment and Parkinson's disease: Evidence for neurodevelopmental origins of a neurodegenerative disease. *Reproductive Toxicology* 23: 457-470.
- 94 Kamel F, Hoppin JA (2004). Association of pesticide exposure with neurologic dysfunction and disease. *Environmental Health Perspectives* 112: 950-958.
- 95 Landrigan PJ, Sonawane B, Butler RN, Trasande L, Callan R, Droller D. (2005). Early environmental origins of neurodegenerative disease in later life. *Environmental Health Perspectives* 113: 1230-1233.
- 96 Perera FP, Rauh V, Whyatt RM, Tang D, Tsai WY, Bernert JT, Tu YH, Andrews H, Barr DB, Camann DE, Diaz D, Dietrich J, Reyes A, Kinney PL (2005). A summary of recent findings on birth outcomes and developmental effects of prenatal ETS, PAH, and pesticide exposures. *Neurotoxicology* 26: 573-587.
- 97 Cutler SJ, Connelly, RR (1969). Mammary cancer trends. *Cancer* 23: 767-771.
- 98 Jatoti I, Anderson WF, Rao SR, Devesa SS (2005). Breast cancer trends among black and white women in the United States. *Journal of Clinical Oncology* 23: 7836-7841.
- 99 www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/1998-annual-report/increasing-trends (Consulté le 2 juillet 2007)
- 100 Jemal A, Siegel E, Ward E, Murray T, Xu Jiaquan, Smigal C, Thun MJ (2006). Cancer statistics: 2006. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 56: 106-130.
- 101 Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Clegg L, Horner MJ, Howlander N, Eisner MP, Reichman M, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004, National Cancer Institute. Bethesda, MD,

- seer.cancer.gov/csr/1975_2004/, based on November 2006 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2007.
- 102 Hayat MJ, Howlander N, Reichman ME, Edwards BK (2007). Cancer statistics, trends and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER) Program. *Oncologist* 12: 20-37.
 - 103 Ravdin PM, Cronin KA, Howlander N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, Edwards BK, Berry DA (2007). The decrease in incidence in breast cancer incidence in 2003 in the United States. *New England Journal of Medicine* 356: 1670-1674.
 - 104 Glass AG, Lacey JV, Carreon JD, Hoover RN (2007). Breast cancer incidence, 1980-2006: Combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *Journal of the National Cancer Institute* 99: 1152-1161.
 - 105 CDC (2007). Decline in breast cancer incidence United States, 1999-2003. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 56: 549-553.
 - 106 Ravdin PM, Cronin KA, Howlander N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, Edwards BK, Berry DA (2007). The decrease in incidence in breast cancer incidence in 2003 in the United States. *The New England Journal of Medicine* 356: 1670-1674.
 - 107 Robbins As, Clarke CA (2007). Regional changes in hormone therapy use and breast cancer incidence in California from 2001 to 2004. *Journal of Clinical Oncology* 25: 3437-3439.
 - 108 Pour ce rapport, nous avons choisi d'utiliser les termes que les auteurs que nous citons ont utilisé pour désigner divers groupes dits « raciaux » et « ethniques ». Nous sommes conscients que le fait de catégoriser ainsi des groupes d'une grande diversité, de regrouper des personnes quelque peu arbitrairement en fonction de leurs antécédents biologiques, sociaux et culturels, ne rend pas justice à la complexité des choses. Cependant, nous croyons qu'il est important de citer et d'analyser les études, de plus en plus nombreuses, qui mettent en évidence qu'il existe des disparités entre les différents groupes dits « raciaux » et « ethniques », autant dans les types d'expositions que dans les réponses à celles-ci.
 - 109 Smigal C, Jemal A, Ward E, Cokkinides V, Smith R, Howe HL, Thun M (2006). Trends in breast cancer by race and ethnicity: Update 2006. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 56: 168-183.
 - 110 Bowen RL, Stebbing J, Jones LJ (2006). A review of the ethnic differences in breast cancer. *Pharmacogenomics* 7: 935-942.
 - 111 Jones BA, Kasl SV, Howe CL, Iachman M, Dubrow R, Curnen MM, Soler-Vila H, Beegly A, Duan F, Owens P (2004). African American/White differences in breast cancer carcinoma. *Cancer* 101: 1293-1301.
 - 112 Jemal A, Siegel E, Ward E, Murray T, Xu Jiaquan, Smigal C, Thun MJ (2006). Cancer statistics: 2006. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 56: 106-130.
 - 113 National Center for Health Statistics Health, United States, 2006. *Chartbook on Trends in the Health of Americans*. Hyattsville, MD: 2006. Consulté le 24/5/07 au www.cdc.gov/nchs/data/hus/06.pdf
 - 114 Parkin DM, Fernandez LM (2006). Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. *The Breast Journal* 12 (Suppl 1): S70-S80.
 - 115 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005). *Global cancer statistics, 2002*. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 55:74- 108.
 - 116 Parkin DM, Fernandez LM (2006). Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. *The Breast Journal* 12 (Suppl 1): S70-S80.
 - 117 Parkin DM, Fernandez LM (2006). Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. *The Breast Journal* 12 (Suppl 1): S70-S80.
 - 118 Boffetta P, Parkin DM (1994). *Cancer in developing countries*. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 44: 81-90.
 - 119 Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA (2005). Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *International Journal of Epidemiology* 34: 405-412.
 - 120 Olden K, White SL (2005). Health-related disparities: Influence of environmental factors. *Medical Clinics of North America* 89:721-738.
 - 121 American Cancer Society (2007). *Cancer facts and figures 2007*.
 - 122 Newman LA (2005). Breast cancer in African American women. *The Oncologist* 10:1-14.
 - 123 Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, *et al* (2006). Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Journal of the American Medical Association* 295:2492-2502.
 - 124 Swanson GM, Haslam SZ, Azzouz F (2003). Breast cancer among young African American women. *Cancer Supplement* 97:273-279. Endnotes
 - 125 Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH (2005). Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program at the National Cancer Institute. *Journal of the National Cancer Institute* 97:966-975.
 - 126 Palmer JB (2003), Wise LA, Horton NJ, Adams-Campbell LL, Rosenberg L. Dual effect of parity on breast cancer risk in African American women. *Journal of the National Cancer Institute* 95:478-483.
 - 127 Jernstrom H, Chu W, Vesprini D, Tao Y, Majeed N, Deal C, Pollak M, Narod SA. (2001). Genetic factors related to racial variation in plasma levels of insulin-like growth factor-1: Implications for premenopausal breast cancer risk. *Molecular Genetics and Metabolism* 72: 144-154.
 - 128 Smigal C, Jemal A, Ward E, Cokkinides V, Smith R, Howe HL, Thun M. (2006). Trends in breast cancer by race and ethnicity: Update 2006. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 56:168-183.

- 129 CDC (2005). Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention.
- 130 Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V (2007). Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: A population-based study from the California Cancer Registry. *Cancer* 109:1721-1728.
- 131 Mills PK, Yang R (2005). Breast cancer risk in Hispanic agricultural workers in California. *International Journal of Occupational and Environmental Health* 11:123-131.
- 132 Li R, Gilliland FD, Baumgartner K, Samet J (2002). Hormone replacement therapy and breast carcinoma risk in Hispanic and non-Hispanic women. *Cancer* 95:960-968.
- 133 Smigal C, Jemal A, Ward E, Cokkinides V, Smith R, Howe HL, Thun M. (2006). Trends in breast cancer by race and ethnicity: Update 2006. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 56:168-183.
- 134 Ely B, Wilson JL, Jackson F, Jackson BA (2006). African- American mitochondrial DNAs often match mtDNAs found in multiple African ethnic groups. *BMC Biology* 4:34 doi:10.1186/1741-7007/4/34
- 135 Paltoo DN, Chu KC (2004). Patterns in cancer incidence among American Indians/Alaska Natives, United States, 1992- 1999. *Public Health Reports* 119:443-451.
- 136 Deapen D, Liu L, Perkins C, Bernstein L, Ross RK (2002). Rapidly rising breast cancer incidence rates among Asian American women. *International Journal of Cancer* 99:747- 750.
- 137 Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, Hildesheim A, Nomura AM, West DW, Williams AH, Kolonel LN, Horn-Ross L, Rosenthal JF (1993). Migration patterns and breast cancer risk in Asian American women. *Journal of the National Cancer Institute* 85(22):1819-27.
- 138 Stanford JL, Herrinton LJ, Schwartz SM, Weiss NS (1995). Breast cancer incidence in Asian migrants to the United States and their descendants. *Epidemiology* 6: 181-183.
- 139 John EM, Phipps AI, Koo J (2005). Migration history, acculturation, and breast cancer risk in Hispanic women. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 14: 2905- 2913.
- 140 Hemminki K, Li X (2002). Cancer risks in second-generation immigrants to Sweden. *International Journal of Cancer* 99:229-237.
- 141 Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, Hildesheim A, Nomura AM, West DW, Williams AH, Kolonel LN, Horn-Ross L, Rosenthal JF (1993). Migration patterns and breast cancer risk in Asian American women. *Journal of the National Cancer Institute* 85(22):1819-27.
- 142 Birnbaum LS, Fenton SE (2003). Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors. *Environmental Health Perspectives* 111: 389-394.
- 143 Sasco A (2001). Epidemiology of breast cancer: An environmental disease? *APMIS* 109:321-332.
- 144 King MC, Marks JH, Mandell JB, New York Breast Cancer Study Group (2003). Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 302: 643-646.
- 145 King MC, Marks JH, Mandell JB, New York Breast Cancer Study Group (2003). Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 302: 643- 646.
- 146 Simchoni S, Friedman E, Kaufman B, Gershoni-Baruch R, Orr-Urtreger A, Kedar-Barnes I, Shiri-Sverdlov R, Dagan E, Tsabari S, Shohat M, Catane R, King MC, Lahad A, Levy- Lahad E (2006). Familial clustering of site-specific cancer risks associated with BRCA1 and BRCA2 mutations in the Ashkenazi Jewish population. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103: 3770-3774.
- 147 Kroiss R, Winkler V, Bikas D, Fleischmann E, Mainau C, Frommlet F, Muhr D, Fuerhauser C, Tea M, Bittner B, Kubista E, Oefner PJ, Bauer P, Wagner TMU (2005). Younger birth cohort correlates with higher breast and ovarian cancer risk in European BRCA1 mutation carriers. *Human Mutation* 26: 583-589.
- 148 King MC, Marks JH, Mandell JB, New York Breast Cancer Study Group (2003). Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 302: 643- 646.
- 149 Lichtenstein P, Niels V, Pia K (2000). Environmental and heritable factors in the causation of cancer—Analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark and Finland. *New England Journal of Medicine* 343(2):78-85.
- 150 Baker SG, Lichtenstein P, Kaprio J, Holm N (2005). Genetic susceptibility to prostate, breast, and colorectal cancer among Nordic twins. *Biometrics* 61:55-63.
- 151 Czene K, Lichtenberg P, Hemminki (2002). Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish family cancer database. *International Journal of Cancer*:260-266.
- 152 Boehm JS, Zhao JJ, Yao J, Kim SY, Firestein R, Dunn IF *et al.* (2007). Integrative genomic approaches identify IKBKE as a breast cancer oncogene. *Cell* 129: 1065-1079.
- 153 Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PDP, Thompson D, Ballinger DG *et al.* (2007). Genome-wide susceptibility study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature*. Consulté le 22/6/07 en ligne (prépublication) www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature05887.pdf
- 154 Hunter DJ, Kraft P, Jacobs KB, Cox DG, Yeager M, Hankinson SE *et al.* (2007). A genome-wide association study identifies alleles in FGFR2 associated with risk of sporadic postmenopausal breast cancer. *Nature Genetics* 39(7):870-4.
- 155 Zuo T, Wang L, Morrison C, Chang X, Zhang H, Li W *et al.* (2007). FOXP3 is an X-linked breast cancer suppressor gene and an important repressor of the HER-2/ErbB2 oncogene. *Cell* 29;129(7):1275-86.

- 156 Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics (2007). Overview: Office of Pollution Prevention and Toxics Programs. Consulté au www.epa.gov/oppt/pubs/oppt101c2.pdf le 8 octobre 2007.
- 157 Bennett M, Davis BJ (2002). The identification of mammary carcinogens in rodent bioassays. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 39(2-3):150-157.
- 158 Brody JG, Moysich KB, Humblet O, Attfield KR, Beehler GP, Rudel RA (2007). Environmental pollutants and breast cancer: Epidemiologic studies. *Cancer* 109(Suppl 12):2667- 2711
- 159 Rudel RA, Attfield KA, Schifano JN, Brody JG. (2007). Chemicals causing mammary gland tumors in animals signal new directions for epidemiology, chemicals testing, and risk assessment for breast cancer prevention. *Cancer*. 109(Suppl 12):2635-66.
- 160 Rudel RA, Camann DE, Spengler JD, Korn LR, Brody JG (2003). Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in air and dust. *Environmental Science & Technology* 37: 4543-4553.
- 161 Siddiqui MK, Anand M, Mehrotra PK, Sarangi R, Mathur N (2004). Biomonitoring of organochlorines in women with benign and malignant breast disease. *Environmental Research* 98: 250-257.
- 162 Nickerson K (2006). Environmental contaminants in breast milk. *Journal of Midwifery and Women's Health* 51: 26-34.
- 163 CDC (2005). Third national report human exposure to environmental chemicals. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention.
- 164 Dunnick JK, Elwell MR, Huff J, Barrett JC (1995). Chemically induced mammary gland cancer in the National Toxicology Program's carcinogenesis bioassay. *Carcinogenesis* 16:173-179.
- 165 Bennett M, Davis BJ (2002). The identification of mammary carcinogens in rodent bioassays. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 39(2-3):150-157.
- 166 Wolff MS, Teitelbaum SL, Windham G, Pinney SM, Britton JA, Chelimo C, Godbold J, Biro F, Kushi LH, Pfeiffer CM, Calafat AM (2007). Pilot study of urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols, in girls. *Environmental Health Perspectives* 115: 116-121.
- 167 Shen H, Main KM, Virtanen HE, Damggard IN, Haavisto AM, Kaleva M, Boisen KA, Schmidt IM, Chellakooty M, Skakkebaek NE, Toppari J, Schram KW (2007). From mother to child: Investigation of prenatal and postnatal exposure to persistent bioaccumulating toxicants using breast milk and placenta biomonitoring. *Chemosphere* 67: S256-S260.
- 168 Chen JW, Wang SL, Yu HY, Liao PC, Lee CC (2006). Body burden of dioxins and dioxin-like polychlorinated biphenyls in pregnant women residing in a contaminated area. *Chemosphere* 65: 1667-1677.
- 169 Anderson HA, Wolff MS (2000). Environmental contaminants in human milk. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 10 (II Suppl.): 755-760.
- 170 Van der Ven K, Van der Ven H, Thibold A, Bauer O, Kaisi M, Mburu J, Mgaya HN, Weber N, Diedrich K, Krebs D. (1992). Chlorinated hydrocarbon content of fetal and maternal body tissues and fluids in full term pregnant women: A comparison of Germany and Tanzania. *Human Reproduction* 7 (Suppl. 1): 95-100.
- 171 Carpenter DO, Arcaro KF, Bush B, Niemi WD, Pang S, Vakharia DD (1998). Human health and chemical mixtures: An overview. *Environmental Health Perspectives* 106 (Suppl 6): 1263-1270.
- 172 Koppe JG, Bartonova A, Bolte G, Bistrup ML, Busby C, Butter M, *et al.*, (2006). Exposure to multiple environmental agents and their effect. *Acta Paediatrica* 95 (Suppl 453): 106- 113. p. 107.
- 173 Kortenkamp A (2006). Breast cancer, oestrogens and environmental pollutants: a re-evaluation from a mixture perspective. *International Journal of Andrology* 29: 193- 198.
- 174 Koppe JG, Bartonova A, Bolte G, Bistrup ML, Busby C, Butter M, *et al.*, (2006). Exposure to multiple environmental agents and their effect. *Acta Paediatrica* 95 (Suppl 453): 106- 113.
- 175 Ramamoorthy K, Wang F, Chen IC, Safe S., Norris JD, McDonnell DP, Gaido KW, Bocchinfuso WP, Korach KS (1997). Potency of combined estrogenic pesticides. *Science* 275: 405-406.
- 176 Arnold SF, Klotz DM, Collins BM, Vonier PM, Guilette LJ, McLachan JA. (1996). Synergistic activation of estrogen receptor with combinations of environmental chemicals. *Science* 272: 1489-1492.
- 177 Xie L, Thrippleton K, Irwin MA, Siemering GS, Mekebrei A, Crane D, Berry K, Schlenk D (2005). Evaluation of estrogenic activities of aquatic herbicides and surfactants using a rainbow trout vitellogenin assay. *Toxicological Sciences* 87: 391-398.
- 178 Foster WG, Younglai EV, Boutross-Tadross O, Hughes CL, Wade MG (2004). Mammary gland morphology in Sprague-Dawley rats following treatment with an organochlorine mixture in utero and neonatal genistein. *Toxicological Sciences* 77: 91-100.
- 179 Rajapakse N, Silva E, Kortenkamp A (2002). Combining xenoestrogens at levels below individual no-observed-effect concentrations dramatically enhances steroid hormone action. *Environmental Health Perspectives* 110: 917-921.
- 180 Rajapakse N, Ong D, Kortenkamp A (2001). Defining the impact of weakly estrogenic chemicals on the action of steroidal chemicals. *Toxicological Sciences* 60:296-304.
- 181 Russo J, Russo I (2004). Ch. 4: The role of estrogen in breast cancer. In: *Molecular Basis of Breast Cancer*, Springer-Verlag: Berlin.

- 182 Foster WG, Younglai EV, Boutross-Tadross O, Hughes CL, Wade MG (2004). Mammary gland morphology in Sprague-Dawley rats following treatment with an organochlorine mixture in utero and neonatal genistein. *Toxicological Sciences* 77: 91-100.
- 183 Imaoka T, Nishimura M, Teramoto A, Nishimura Y, Ootawara M, Osada H, Kakinnuma S, Maekawa A, Shimada Y (2005). Cooperative induction of rat mammary cancer by radiation and 1-methyl-1-nitrosourea via the oncogenic pathways involving c-Myc activation and H-ras mutation. *International Journal of Cancer* 115: 187-193.
- 184 Millikan R, DeVoto E, Duell EJ, Tse C-K, Savitz DA, Beach J, Edmiston S, Jackson S, Newman B (2000). Dichlorodiphenyldichloroethene, polychlorinated biphenyls and breast cancer among African-American and white women in North Carolina. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 9:1233-1240.
- 185 Hoyer AP, Gerdes AM, Jorgensen T, Rank F, Hartvig HA (2002). Organochlorines, p53 mutations in relation to breast cancer risk and survival. A Danish cohort-nested casecontrols study. *Breast Cancer Research and Treatment* 71: 59-65.
- 186 Laden F, Ishibe N, Hankinson SE, Wolff MS, Gertig DM, Hunter DJ, Kelsey KT (2002). Polychlorinated biphenyls, cytochrome P450 1A1, and breast cancer risk in the Nurses' Health Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 11: 1560-1565.
- 187 Olivier M, Hainaut P (2001). TP53 mutation patterns in breast cancers: searching for clues of environmental carcinogenesis. *Seminars in Cancer Biology* 11: 353-360.
- 188 Calabrese EJ (2004). Hormesis: from marginalization to mainstream. A case for hormesis as the default doseresponse model in risk assessment. *Toxicology and Applied Pharmacology* 197: 125-136.
- 189 Fenton SE (2006). Endocrine-disrupting compounds and mammary gland development: Early exposure and later life consequences. *Endocrinology* 147 (Suppl): S18-S24.
- 190 Russo J, Hu YF, Silva ID, Russo IH (2001). Cancer risk related to mammary gland structure and development. *Microscopy Research and Technique* 52: 204-223.
- 191 Herbst AL, Scully RE (1970). Adenocarcinoma of the vagina in adolescence. A report of seven cases including six clear cell carcinomas (so-called mesonephromas). *Cancer* 25:745-757.
- 192 Guisti RM, Iwamoto K, Hatch EE. (1995). Diethylstilbestrol revisited: A review of the long-term health effects. *Annals of Internal Medicine* 122:778-788.
- 193 Li S, Hursting SD, Davis BJ, McLachlan JA, Barrett JC (2003). Environmental exposure, DNA methylation, and gene regulation: Lessons from diethylstilbestrol-induced cancers. *Annals of the NY Academy of Sciences* 983: 161-169.
- 194 Colton T, Greenberg ER, Noller K, Resseguie L, Van Bennekom C, Heeren T, Zhang Y (1993). Breast cancer in mothers prescribed diethylstilbestrol in pregnancy. Further follow-up. *Journal of the American Medical Association*. 269:2096-2100.
- 195 Titus-Ernstoff L, Hatch EE, Hoover RN, Palmer J, Greenberg ER, Ricker W, Kaufman R, Noller K, Herbst AL, Colton T, Hartge P (2001). Long-term cancer risk in women given diethylstilbestrol (DES) during pregnancy. *British Journal of Cancer* 84: 126-133.
- 196 Troisi R, Hatch EE, Titus-Ernstoff L, Hyer M, Palmer JR, Robboy SJ, Strohnsitter WC, Kaufman R, Herbst AL, Hoover RN. (2007). Cancer risk in women prenatally exposed to diethylstilbestrol. *International Journal of Cancer* 121: 356- 360.
- 197 Hilakivi-Clarke L, de Assis S (2006). Fetal origins of breast cancer. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 17: 340-348.
- 198 Roseboom T, de Rooij S, Painter R (2006). The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Human Development* 82: 485-491.
- 199 Santodonato J (1997). Review of the estrogenic and antiestrogenic activity of polycyclic aromatic hydrocarbons: relationship to carcinogenicity. *Chemosphere* 34: 835-848.
- 200 Bonner MR, Han D, Nie J, Rogerson P, Vena JE, Muti P, Trevisan M, Edge SB, Freudenheim JL (2005). Breast cancer risk and exposure in early life to polycyclic aromatic hydrocarbons using total suspended particulates as a proxy measure. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 14:53-60.
- 201 Calafat AM, Kuklennyik Z, Reidy JA, Caudill SP, Ekong J, Needham JL (2005). Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonyphenol in a human reference population. *Environmental Health Perspectives* 113: 391-395.
- 202 Munoz-de-Toro M, Markey C, Perinaaz RW, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto A (2005). Perinatal exposure to bisphenol A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology* 146: 4138-4147.
- 203 Vandenberg LN, Maffini MV, Wadia PR, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM (2007). Exposure to environmentally relevant doses of the xenoestrogen bisphenol-A alters development of the fetal mouse mammary gland. *Endocrinology* 148: 116-127.
- 204 Markey CM, Luque EH, Munoz-de-Toro MM, Sonnenschein C, Soto AM (2001). In utero exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. *Biology of Reproduction* 65:1215-1223.
- 205 Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA, Sonnenschein C, Soto AM (2007). Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. *Reproductive Toxicology* 23: 383-390.
- 206 Munoz-de-Toro M, Markey C, Perinaaz RW, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM (2005). Perinatal exposure to bisphenol A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology* 146: 4138-4147.
- 207 Brown NM, Manzollillo PA, Zhang J-H, Wang J, Lamartiniere CA (1998). Prenatal TCCD and predisposition to mammary cancer in the rat. *Carcinogenesis* 1: 1623-1629.
- 208 Fenton SE, Hamm JT, Birnbaum LA, Youngblood GL (2002).

- Persistent abnormalities in the rat mammary gland following gestational and lactational exposure to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-pdioxin (TCDD). *Toxicological Sciences* 67: 63-74.
- 209 Jenkins S, Rowell C, Wang J, Lamartiniere (2007). Prenatal TCDD exposure predisposes for mammary cancer in rats. *Reproductive Toxicology* 23: 391-396.
- 210 Enoch RR, Stanko JP, Greiner SN, Youngblood GL, Raynor JL, Fenton SE (2007). Mammary gland development as a sensitive end point after acute prenatal exposure to an atrazine metabolite mixture in female Long Evans rats. *Environmental Health Perspectives* 115: 541-547.
- 211 Grumbach MM and Styne DM, "Puberty: Ontogeny, Neuroendocrinology, Physiology, and Disorders," in Larsen PR *et al.*, eds., *Williams' Textbook of Endocrinology*, 10th ed. (Philadelphia: Saunders, 2003), pp. 1115-1286
- 212 Cohn BA, Wolff MA, Cirillo PM, RI (2007). DDT and breast cancer in young women: New data on the significance of age at exposure. *Environmental Health Perspectives* 115:1406-1414.
- 213 Boice, JD (2001). Radiation and breast carcinogenesis. *Medical and Pediatric Oncology* 26: 508-513.
- 214 Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, *et al.* (2002). Radiation effects on breast cancer risk: A pooled analysis of eight cohorts. *Radiation Research* 158: 220-235
- 215 Fenton SE (2006). Endocrine-disrupting compounds and mammary gland development: Early exposure and later life consequence. *Endocrinology* 147: S18-S24.
- 216 Tokunaga M, Land CE, Tokuoka S, Nishimori I, Soda M, Akiba S (1994). Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, 1950-1985. *Radiation Research* 138:209-223.
- 217 Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, Vaeth M, Mabuchi K (1996). Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990. *Radiation Research* 146:1-27.
- 218 Land CE (1995). Studies of cancer and radiation dose among A-bomb survivors: The example of breast cancer. *Journal of the American Medical Association* 274:402-407.
- 219 Land CD (1997). Radiation and breast cancer risk. *Progress in Clinical Biological Research* 396:115-124.
- 220 Morin-Doody M, Lonstein JE, Stovall M, Hacker DG, Luckyanov N, Land CE (2000). Breast cancer mortality after diagnostic radiography: Findings from the U.S. Scoliosis Cohort Study. *Spine* 25: 2052-2063.
- 221 Schellong G (1998). Pediatric Hodgkin's disease: Treatment in the late 1990s. *Annals of Oncology* 9 (Suppl 5): S115- S119.
- 222 Clemons MM, Loijens L, and Goss P (2000). Breast cancer risk following irradiation for Hodgkin's disease. *Cancer Treatment Reviews* 26: 291-300.
- 223 Tward JD, Wendland MM, Shrieve DC, Szabo A, Gaffney DK (2006). The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer* 107: 108-115.
- 224 Howe GR, McLaughlin J (1996). Breast cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canadian fluoroscopy cohort study and a comparison with breast cancer mortality in the atomic bomb survivors study. *Radiation Research* 145: 694-707.
- 225 Hildreth NG, Shore RE, Dvoretzky PM (1989). The risk of breast cancer after irradiation of the thymus in infancy. *New England Journal of Medicine* 321: 1281-1284.
- 226 Michels KB, Mohllajee AP, Roset-Bahmanyar ER, Beehler GP, Moysich KB (2007). Diet and breast cancer. *Cancer*. Consulté en ligne le 24/5/07 (prépublication) au www3.interscience.wiley.com/cgiibin/fulltext/114250465/HTMLSTART
- 227 Baer HJ, Schnitt SJ, Connolly JL, Byrne C, Cho E, Willett WC, Colditz GA (2003). Adolescent diet and incidence of proliferative benign breast disease. *Cancer Epidemiology, Biomarkers, and Prevention* 12: 1159-1167.
- 228 Frazier AL, Ryan CT, Rockett H, Willett WC, Colditz GA (2003). Adolescent diet and risk of breast cancer. *Breast Cancer Research* 5: R59-R64.
- 229 Murrill WB, Brown NM, Zhang JX, Manzillo PA, Barnes S, Lamartiniere CA (1996). Prepubertal genestein exposure suppresses mammary cancer and enhances gland differentiation in rats. *Carcinogenesis* 17: 1451-1457.
- 230 Wu AH, Wan P, Hankin J, Tseng C-C, Yu MC, Pike MC (2002). Adolescent and adult soy intake and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Carcinogenesis*, 23: 1491-1496.
- 231 Lagerros YT, Hsieh SE, Hsieh CC (2004). Physical activity in adolescence and young adulthood and breast cancer risk: A quantitative review. *European Journal of Cancer Prevention* 13: 5-22.
- 232 Love S. (2005). Ch 20. Diagnosis and types of breast cancer. Dr. Susan Love's Breast Book (4th ed.). Perseus Publishing: Cambridge, MA.
- 233 Daewood S, Cristofamilli M (2007). What progress have we made in managing inflammatory breast cancer? (Disease/disorder overview). *Oncology* 21: 673-685.
- 234 Mokbel K, Cutuli B (2006). Heterogeneity of ductal carcinoma in situ and its effects on management. *Lancet Oncology* 7: 756-765.
- 235 Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge ÿ, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 406: 747-752.
- 236 Sørlie T, Tibshirani Parker RJ, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H, Pesich R, Geisler S, Perou CM, Lønning PE, Brown PO, Børresen-Dale AL, Botstein D. (2003) Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 100: 8418-8423.

- 237 Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge y, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 406: 747-752.
- 238 Sorlie T, Tibshirani Parker RJ, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H, Pesich R, Geisler S, Perou CM, Lønning PE, Brown PO, Børresen-Dale AL, Botstein D. (2003) Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 100: 8418-8423.
- 239 Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Conway-Dorsey K, Karaca G, Cowan D, Troester M, Tse CK, Edmiston S, Deming SL, Geradts J, Cheang MCU, Nielsen TO, Norman PG, Earp HS, Millikan RC. (2006). The poor prognosis basal-like breast cancer subtype is overrepresented in young African-American women. *Journal of the American Medical Association* 7: 2492-2502.
- 240 Ying MWL, Agrawal A, Cheung KL (2005). The 'other half' of breast cancer: a review of male breast cancer. *Journal of Men's Health and Gender* 2: 406-414.
- 241 Hansen J (2000). Elevated risk for male breast cancer after occupational exposure to gasoline and vehicular combustion products. *American Journal of Industrial Medicine* 37: 349-352.
- 242 Palli D, Masala G, Mariani-Costantini R, Zanna I, Saieva C, Sera F, Decarli A, Ottini L (2004). A gene-environment interaction between occupation and BRCA1/BRCA2 mutations in male breast cancer? *European Journal of Cancer* 40: 2474-2479.
- 243 Ying MWL, Agrawal A, Cheung KL (2005). The 'other half' of breast cancer: a review of male breast cancer. *Journal of Men's Health and Gender* 2: 406-414.
- 244 Weiss JR, Moysich KB, Swede H (2005). Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 14:20-26.
- 245 Brody JG, Moysich KB, Humblet O, Attfield KR, Beehler GP, Rudel RA (2007). Environmental pollutants and breast cancer: Epidemiologic Studies. *Cancer*. Consulté en ligne (pré-publication) www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/114261513/HTMLSTART.
- 246 Rudel RA, Camann JD, Spengler, Korn LR, Brody JG (2003). Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine disrupting compounds in indoor air and dust. *Environmental Science and Technology* 37:4543-4553.
- 247 Brody JG, Aschengrau A, McKelvey W, Rudel RA, Swartz CH, Kennedy T (2004). Breast cancer risk and historical exposure to pesticides from wide-area applications assessed with GIS. *Environmental Health Perspectives* 112:889-897.
- 248 McKelvey W, Brody JG, Aschengrau A, Swartz CH (2004). Association between residence on Cape Cod, Massachusetts, and breast cancer. *Annals of Epidemiology*, 14: 89-94.
- 249 Angerer J, Bird MG, Burke TA, Doerr NG, Needham L, Robison SH, Sheldon L, Zenick H (2006). Strategic biomonitoring initiatives: Moving the science forward. *Toxicological Sciences* 93: 3-10.
- 250 Fernandez MF, Molina-Molina JM, Lopez-Espinosa MJ, Freire C, Campoy C, Ibarluzea J, Torne P, Pedraza V, Olea N (2007). Biomonitoring of environmental estrogens in human tissues. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 210: 429-432.
- 251 Ibarluzea JM, Fernandez MF, Santa-Marina L, Olea-Serrano MF, Rivas AM *et al.* (2004). Breast cancer and the combined effects of environmental estrogens. *Cancer Causes and Control* 15: 591-601.
- 252 Shen H, Main KM, Virtanene HE, Damsgard IN, Haavisto AM, Kaleva M, Bolsen KA, Schmidt IM, Chellakooty M, Skakkebaek NE, Toppari J, Schramm K-W (2006). From mother to child: Investigation of prenatal and postnatal exposure to persistent bioaccumulating toxicants using breast milk and placenta biomonitoring. *Chemosphere* 67: S256- 262.
- 253 Fenton SE, Condon M, Ettinger AS, LaKind JS, Mason A, McDiarmid M, Quian ZM, Selevan SG (2005). Collection and use of exposure data from human milk biomonitoring in the United States. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 68: 1691-1712.
- 254 Kim JB, O'Hare MJ, Stein R (2004). Models of breast cancer: is merging human and animal models the future? *Breast Cancer Research* 6: 22-30.
- 255 Fenton SE (2006). Endocrine-disrupting compounds and mammary gland development: Early exposure and later life consequences. *Endocrinology* 147: S18-S24.
- 256 Balmain A, Harris CC (2000). Carcinogenesis in mouse and human cells: parallels and paradoxes. *Carcinogenesis* 21: 371- 377.
- 257 Sonnenschein C, Soto A (2000). The somatic mutation theory of carcinogenesis: Why it should be dropped and replaced. *Molecular Carcinogenesis* 29:1-7.
- 258 Maffini MV, Calabro JM, Soto AM, Sonnenschein C (2005). Stromal regulation of neoplastic development: Age dependent normalization of neoplastic mammary cells by mammary stroma. *International Journal of Pathology* 167: 1405-1410.
- 259 Kim JB, O'Hare MJ, Stein R (2004). Models of breast cancer: is merging human and animal models the future? *Breast Cancer Research* 6: 22-30.
- 260 Lacroix M, Leclercq G (2004). Relevance of breast cancer cell lines as models for breast tumours: an update. *Breast Cancer Research and Treatment* 83: 249-289.
- 261 Heneweer M, Muusse M, Dingemans M, de Jong PC, van den Berg M, Sanderson JT (2005). Co-culture of primary human mammary fibroblasts and MCF-7 cells as an in vitro breast cancer model. *Toxicological Sciences* 83:257-263.
- 262 Dewan MZ, Ahmed A, Iwasaki Y, Ohba K, Toi M, Yamamoto N (2006). Stromal cell-derived factor-1 and CXCR4 receptor interaction in tumor growth and metastasis of breast cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 60: 273-276.

- 263 Nelson CM, Bissell MJ (2006). Of extracellular matrix, scaffolds, and signaling: Tissue architecture regulates development, homeostasis and cancer. *Annual Review of Cellular and Developmental Biology* 22: 287-309.
- 264 Rudel RA, Attfield KA, Schifano JN, Brody JG. (2007). Chemicals causing mammary gland tumors in animals signal new directions for epidemiology, chemicals testing, and risk assessment for breast cancer prevention. *Cancer* 109 (Suppl 12) 2635-2666.
- 265 Brody JG, Moysich KB, Humblet O, Attfield KR, Beehler GP, Rudel RA (2007). Environmental pollutants and breast cancer: Epidemiologic studies. *Cancer* 109 (Suppl 12): 2667- 2711.
- 266 International Agency for Research on Cancer. (2008). IARC's Mission: Cancer Research for Cancer Control. Consulté au www.iarc.fr/ENG/General/index.php le 16 janvier 2008.
- 267 Department of Health and Human Services, National Toxicology Program. (2008). About the NTP. Consulté au <http://ntp.niehs.nih.gov/go/about> le 16 janvier 2008.
- 268 Russo J, Russo I (2004). Ch. 4: The role of estrogen in breast cancer. In: *Molecular Basis of Breast Cancer*, Springer-Verlag: Berlin.
- 269 De los Santos JF, Buchholz TA (2000). Carcinogenesis of the male breast. *Current Treatment Options in Oncology* 1:221- 227.
- 270 Honma N, Takubo K, Sawabe M, Arai T, Akiyama F, Sakamoto G, Utsumi T, Yoshimura N, Harada N (2007). Estrogen-metabolizing enzymes in breast cancers from women over the age of 80 years. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91: 607-613.
- 271 International Agency for Research on Cancer (1987) IARC Monographs (Suppl 7) 280.
- 272 National Toxicology Program (2002). Tenth Report on Carcinogens. National Institute of Environmental Health Sciences. National Institutes of Health.
- 273 Krieger N, L'wy I, Aronowitz, Bigby J, Dickersin K, Garner E, *et al* (2005). Hormone replacement therapy, cancer, controversies, and women's health: historical, epidemiological, biological, clinical, and advocacy perspectives. *Journal of Epidemiology and Community Health* 59:740-748.
- 274 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (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. *Lancet* 347:1713-1727.
- 275 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1997). Breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 350:1047-1059.
- 276 International Agency for Research on Cancer (1999). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 72. Hormonal contraception and postmenopausal hormonal therapy. Lyon.
- 277 Brinton LA, Brogan DR, Coates RJ, Swanson CA, Potischman N, Stanford JL (1998). Breast cancer risk among women under 55 years of age by joint effects of usage of oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Menopause* 5(3):145-151.
- 278 Lund E, Bakken K, Dumeaux V, Andersen V, Kumle M (2007). Hormone replacement therapy and breast cancer in former users of oral contraceptives — The Norwegian women and cancer study. *International Journal of Cancer* 121: 645-648.
- 279 Shantakumar S, Terry MB, Paykin A, Teitelbaum SL, Britton JA, Moorman PG, Kritchevsky SB, Neugut AI, Gammon MD (2007). Age and menopausal effects of hormonal birth control and hormone replacement therapy in relation to breast cancer risk. *American Journal of Epidemiology* 165: 1187-1198.
- 280 Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *Journal of the American Medical Association* 288(3):321-333.
- 281 Anderson GL, Limacher M (2004). Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled study. *Journal of the American Medical Association* 291: 1701-1712.
- 282 Holmberg L, Anderson H (2004). HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer—is it safe?) Trial stopped. *Lancet* 363:453-455.
- 283 Million Women Study Collaborators (2003). Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362:419-427.
- 284 Borgquist S, Anagnostaki L, Jirstom K, Landberg G, Manjer J (2007). Breast tumours following combined hormone replacement therapy express favorable prognostic factors. *International Journal of Cancer* 120: 2202-2207.
- 285 Reeves GK, Beral V, Green J, Gathani T, Bull D (2006). Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis. *Lancet Oncology* 7: 910-918.
- 286 Reeves GK, Beral V, Green J, Gathani T, Bull D (2006). Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis. *Lancet Oncology* 7: 910-918.
- 287 Borgquist S, Anagnostaki L, Jirstom K, Landberg G, Manjer J (2007). Breast tumours following combined hormone replacement therapy express favorable prognostic factors. *International Journal of Cancer* 120: 2202-2207.
- 288 Schuetz F, Diel IJ, Poeschel M, von Holst T, Solomayer EF, Lange S, Sinn P, Bastert G, Sohn C (2007) Reduced incidence of distant metastases and lower mortality in 1072 patients with breast cancer with a history of hormone replacement therapy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 196: e1-9.

- 289 Adapted from Krieger *et al.* (2005). Hormone replacement therapy, cancer, controversies, and women's health. *Journal of Epidemiology and Community Health* 59:740-748.
- 290 Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Persson I, Adami HO, Lund E (2002). Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 11:1375-1381.
- 291 Althuis MD, Brogan DD, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE, Schoenberg JB, Brinton LA (2003). Breast cancers among very young premenopausal women (United States). *Cancer Causes and Control* 14:151-160.
- 292 Deligeroroglou E, Michailidis E, Creatas G (2003). Oral contraceptives and reproductive system cancer. *Annals of the New York Academy of Science* 997:199-208.
- 293 Newcomer LM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Longnecker MP, Greenberg ER (2003). Oral contraceptive use and risk of breast cancer by histologic type. *International Journal of Cancer* 106:961-964.
- 294 Delort L, Kwiatkowski F, Chalabi N, Satih S, Bignon YJ, Bernard-Gallon DJ (2007). Risk factors for early age at breast cancer onset – The “COSA Program” population based study. *Anticancer Research* 27: 1087-1094.
- 295 Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan RJ, *et al* (2000). Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *Journal of the American Medical Association* 284:1791-1798.
- 296 Narod SA, Dube MP, Klign J, *et al* (2002). Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute* 94:1773-1779.
- 297 Haile RW, Thomas DC, McGuire V, Felberg A, John EM, Milne RL *et al* (2006). BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, oral contraceptive use and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 15: 1863-1870.
- 298 Newcomer LM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Longnecker MP, Greenberg ER (2003). Oral contraceptive use and risk of breast cancer by histologic type. *International Journal of Cancer* 106:961-964.
- 299 Althuis MD, Brogan DD, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE, Schoenberg JB, Brinton LA (2003). Breast cancers among very young premenopausal women (United States). *Cancer Causes and Control* 14:151-160.
- 300 Sweeney C, Giuliano AR, Baumgartner KB, Byers T, Herrick JS, Edwards SL, Slattery ML (2007). Oral, injected and implanted contraceptives and breast cancer risk among U.S. Hispanic and non-Hispanic white women. *International Journal of Cancer* DOI:10.1002/ijc.22970 (Early view in advance of publication. Consulté en ligne 30/7/07 au www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/114297269/HTMLSTART)
- 301 Vessey M, Painter R (2006). Oral contraceptive use and cancer: Findings in a large cohort study, 1968-2004. *British Journal of Cancer* 95:385-389.
- 302 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (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. *Lancet* 347:1713-1727.
- 303 Herbst AL, Scully RE (1970). Adenocarcinoma of the vagina in adolescence. A report of seven cases including six clear cell carcinomas (so-called mesonephromas). *Cancer* 25:745-757.
- 304 Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC (1971). Adenocarcinoma of the vagina: Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *New England Journal of Medicine* 284:878-881.
- 305 Bibbo M, Gill WB, Azizi F, Blough R, Fang VS, Rosenfield RL, Schumacher GFB, Sleeper DK, Sonek MG, Wied GL (1977). Follow-up study of male and female offspring of DES-exposed mothers. *Obstetrics and Gynecology Journal* 49:1-8.
- 306 Colton T, Greenberg ER, Noller K, Resseguie L, Van Bennekom C, Heeren T, Zhang Y (1993). Breast cancer in mothers prescribed diethylstilbestrol in pregnancy. Further follow-up. *Journal of the American Medical Association*. 269:2096-2100.
- 307 Titus-Ernstoff L, Hatch EE, Hoover RN, Palmer J, Greenberg ER, Ricker W, Kaufman R, Noller K, Herbst AL, Colton T, Hartge P (2001). Long-term cancer risk in women given diethylstilbestrol (DES) during pregnancy. *British Journal of Cancer* 84: 126-133.
- 308 Palmer JR, Wise LA, Hatch EE, Troisi R, Titus-Ernstoff, Strohsnitter W, Kaufman R, Herbst AL, Noller KL, Hyer M, Hoover RN (2006). Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 15:1509-1514.
- 309 Troisi R, Hatch EE, Titus-Ernstoff L, Hyer M, Palmer JR, Robboy SJ, Strohsnitter WC, Kaufman R, Herbst AL, Hoover RN. (2007). Cancer risk in women prenatally exposed to diethylstilbestrol. *International Journal of Cancer* 121: 356-360.
- 310 Palmer JR, Wise LA, Hatch EE, Troisi R, Titus-Ernstoff, Strohsnitter W, Kaufman R, Herbst AL, Noller KL, Hyer M, Hoover RN (2006). Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 15:1509-1514.
- 311 Rudel RA, Attfield KA, Schifano JN, Brody JG. (2007). Chemicals causing mammary gland tumors in animals signal new directions for epidemiology, chemicals testing, and risk assessment for breast cancer prevention. *Cancer* 109 (Suppl 12): 2635-2666.
- 312 Tiwary CM (1998). Premature sexual development in children following the use of estrogen- or placenta-containing hair products. *Clinical Pediatrics* 27:733-739.
- 313 Tiwary CM, Ward JA (2003). Use of hair products containing hormone or placenta by U.S. military personnel. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 16:1025-1032.
- 314 Li ST, Lozano P, Grossman DC, Graham E (2002). Hormone-containing hair product use in prepubertal children. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine* 156:85-86.

- 315 Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasi S (1990). Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: Associations and interactions in an international case-control study. *International Journal of Cancer* 46: 796-800.
- 316 Donovan M, Tiwary CM, Axelrod D, Sasco AJ, Jones L, Hajek R, *et al.* (2007). Personal care products that contain estrogens or xenoestrogens may increase breast cancer risk. *Medical Hypotheses* 68: 756-766.
- 317 Ziegler RG (2000). Phytoestrogens and breast cancer. *American Journal of Clinical Nutrition* 79: 183-184.
- 318 Rice S, Whitehead SA (2006). Phytoestrogens and breast cancer – promoters or protectors? *Endocrine Related Cancer* 13: 995-1015.
- 319 Jaga K, Duvvi H (2001). Risk reduction for DDT toxicity and carcinogenesis through dietary modification. *Journal of the Royal Society for the Promotion of Health* 121:107-113.
- 320 Adlercreutz H (2003). Phytoestrogens and breast cancer. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 83: 113-118.
- 321 Murata M, Midorikawa K, Koh M, Umezawa K, Kawanishi S (2004). Genistein and daidzein induce cell proliferation and their metabolites cause oxidative DNA damage in relation to isoflavone-induced cancer of estrogen-sensitive organs. *Biochemistry* 43:2569-2577.
- 322 Liu B, Edgerton S, Yang X, Kim A, Ordonez-Ercan, Mason T, Alvarez K, McKinney C, Liu N, Thor A (2005). Lose dose dietary phytoestrogen abrogates tamoxifen-associated mammary tumor prevention. *Cancer Research* 65: 879-886.
- 323 Constantinou AI, White BE, Tonetti D, Yang Y, Liang W, Li W, van Breeman RB (2005). The soy isoflavone daidzein improves the capacity of tamoxifen to prevent mammary tumors. *European Journal of Cancer* 41: 647-654.
- 324 National Research Council (1999). Ch.5. Effects on Reproduction and Development. In: *Hormonally Active Agents in the Environment*, National Academy of Sciences: Washington. ISBN-0309-06419-8.
- 325 Davis DL, Bradlow HL, Wolff M, Woodruff T, Hoel DG, Anton-Culver H (1993). Medical hypothesis: Xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environmental Health Perspectives* 101(5):371-377.
- 326 Soto AM, Justicia H, Wray JW, Sonnenschein C (1991). p- Nonyl-phenol: An estrogenic xenobiotic released from “modified” polystyrene. *Environmental Health Perspectives* 92:167-173.
- 327 Davis DL, Bradlow HL, Wolff M, Woodruff T, Hoel DG, Anton-Culver H (1993). Medical hypothesis: Xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environmental Health Perspectives* 101(5):371-377.
- 328 Soto AM, Chung KL, Sonnenschein C (1994). The pesticides endosulfan, toxaphene, and dieldrin have estrogenic effects on human estrogen-sensitive cells. *Environmental Health Perspectives* 102:380-383.
- 329 Commission of the European Communities (2004). Commission staff working document on implementation of the community strategy for endocrine disruptors – a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife. (Accessed online 7/5/07) ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/sec_2004_1372_en.pdf
- 330 Brody JG, Rudel RA, Melly SJ, Maxwell NI (1998). Endocrine disruptors and breast cancer. *Forum for Applied Research and Public Policy* 13(3):24-31.
- 331 McKelvey W, Brody JG, Aschengrau A, Swartz CH (2004). Association between residence on Cape Cod, Massachusetts, and breast cancer. *Annals of Epidemiology* 14: 89-94.
- 332 Rudel RA, Geno P, Melly SJ, Sun G, Brody JG (1998). Identification of alkylphenols and other estrogenic phenolic compounds in wastewater, septage, and groundwater on Cape Cod, Massachusetts. *Environmental Science & Technology* 32(7):861-69.
- 333 Rudel RA, Camann JD, Spengler, Korn LR, Brody JG (2003). Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine disrupting compounds in indoor air and dust. *Environmental Science and Technology* 37:4543-4553.
- 334 International Agency for Research on Cancer (1997). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 69. Polychlorinated dibenzo-dioxins and polychlorinated dibenzofurans. IARC, Lyon.
- 335 World Health Organization (1996). Levels of PCBs, PCDDs, and PCDFs in human milk. WHO European Centre for Environment and Health.
- 336 Nickerson K (2006).. Environmental contaminants in human milk. *Journal of Midwifery and Women's Health* 51: 26-34.
- 337 Warner MB, Eskenazi B, Mocarelli P, Gerthoux PM, Samuels S, Needham L (2002). Serum dioxin concentrations and breast cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environmental Health Perspectives* 110:625-628.
- 338 Manz A, Berger J, Dwyer JH, Flesch-Janys D, Nagel S, Waltsgott H (1991). Cancer mortality among workers in chemical plant contaminated with dioxin. *Lancet* 338: 959- 964.
- 339 Brown NM, Manzollilo PA, Zhang JX, Wang J, Lamartiniere CA (1998). Prenatal TCDD and predisposition to mammary cancer in rats. *Carcinogenesis* 19(9):1623-1629.
- 340 Fenton SE, Hamm JT, Birnbaum LS, Youngblood GL (2002). Persistent abnormalities in the rat mammary gland following gestational and lactational exposure to 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Toxicological Science* 67:63-74.
- 341 Lewis BC, Hudgins S, Lewis A, Schorr K, Sommer R, Peterson RE *et al.* (2001). In utero and lactational treatment with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin impairs mammary gland differentiation but does not block the response to exogenous estrogen in the postpubertal rat. *Toxicological Science* 62: 63-74.

- 342 Jenkins S, Rowell C, Wang J, Lamartiniere CA (2007). Prenatal TCDD exposure predisposes for mammary cancer in rats. *Reproductive Toxicology* 23: 391-196.
- 343 Simcox NJ, Fenske RA, Wolz SA, Lee I, Kalman DA (1995). Pesticides in household dust and soil: Exposure pathways for children of agricultural families. *Environmental Health Perspectives* 103:1126-1134.
- 344 Rudel RA, Camann JD, Spengler, Korn LR, Brody JG (2003). Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine disrupting compounds in indoor air and dust. *Environmental Science and Technology* 37:4543-4553.
- 345 Beard J (2006). DDT and human health. *Science of the Total Environment* 355: 78-89.
- 346 Roll Back Malaria Partnership (2001). Final DDT agreement endorses RBM objectives. *Roll Back Malaria News* 3, février 2001, Organisation Mondiale de la Santé www.rbm.who.int/.
- 347 Zheng T, Holford T, Mayne S, Ward B, Carter D, Owens P, Dubrow R, Zahm S, Boyle P, Archibeque S, Tessari J (1999). DDE and DDT in breast adipose tissue and risk of female breast cancer. *American Journal of Epidemiology* 150:453- 458.
- 348 Rogan WJ (1996). Pollutants in breast milk. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine* 150:81-90.
- 349 Shen H, Main KM, Virtanen HE, Damggard IN, Haavisto AM, Kaleva M, *et al.* (2007). From mother to child: Investigation of prenatal and postnatal exposure to persistent bioaccumulating toxicants using breast milk and placenta biomonitoring. *Chemosphere* 67: S236-S262.
- 350 Gammon MD, Wolf MS, Neugut AI, Eng SM, Teitelbaum SL, Britton JA, Terry MB, Levin B, Stellman SD, Kabat GC, Hatch M, Senie R, Berkowitz G, Bradlow HL, Garbowski G, Maffeo C, Montalvan P, Kemeny M, Citron M, Schnabel F, Schuss A, Hajdu S, Vinceguerra V, Niguidula N, Ireland K, Santella RM (2002). Environmental toxins and breast cancer on Long Island. II. Organochlorine compound levels in blood. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 11: 677-685.
- 351 Cohn BA, Wolff MA, Cirillo PM, Sholtz RI (2007). DDT and breast cancer in young women: New data on the significance of age at exposure. *Environmental Health Perspectives* 115:1406-1414.
- 352 Robison AK, Sirbasku DA, Stancel GM (1985). DDT supports the growth of an estrogen-responsive tumor. *Toxicology Letters* 27:109-113.
- 353 Scribner JD, Mottet NK (1981). DDT acceleration of mammary gland tumors induced in the male Sprague-Dawley rat by 2-acetamidophenanthrene. *Carcinogenesis* 2:1235-1239.
- 354 Pujol P, Hilsenbeck SG, Chamness GC, Elledge RM (1994). Rising levels of estrogen receptor in breast cancer over 2 decades. *Cancer* 74(5):1601-1606.
- 355 Woolcott CG, Aronson KJ, Hanna WM, SenGupta SK, McCready DR, Sterns EE, Miller AR (2001). Organochlorines and breast cancer risk by receptor status, tumor size and grade (Canada). *Cancer Causes and Control* 12: 395-404.
- 356 Robinson PE, Mack GA, Remmers J, Levy R, Mohandjer L (1990). Trends of PCB, hexachlorobenzene, and benzene hexachloride levels in the adipose tissue of the U.S. population. *Environmental Research* 53:175-192.
- 357 Hagmar L, Wallin E, Vessby B, Jonsson BAG, Bergman A, Rylander L (2006). Intra-individual variations and time trends 1991-2001 in human serum levels of PCB, DDE, and hexachlorobenzene. *Chemosphere* 64: 1507-1513.
- 358 Choi AL, Levy JI, Dockery DW, Ryan LM, Tolbert PE, Altshul LM, Korrick SA (2006). Does living near a Superfund site contribute to higher polychlorinated biphenyl (PCB) exposure? *Environmental Health Perspectives* 114: 1092-1098.
- 359 Connor K, Ramamoorthy K, Moore M, Mustain M, Chen I, Safe S, Zacharewski T, Gillesby B, Joyeux A, Balguer P (1997). Hydroxylated polychlorinated biphenyls (PCBs) as estrogens and antiestrogens: Structure-activity relationships. *Toxicology and Applied Pharmacology* 145: 111-123.
- 360 Charlier CJ, Albert AI, Zhang L, Dubois NG, Plomteux GJ (2004). Polychlorinated biphenyls contamination in women with breast cancer. *Clinica Chimica Acta* 347:177-181.
- 361 Aronson KJ, Miller AB, Woolcott CG, Sterns EE, McCready DR, Lickley LA, Fish EB, Hiraki GY, Holloway C, Ross T, Hanna WM, SenGupta SK, Weber J (2000). Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 9:55-63.
- 362 Muscat JE, Britton JA, Djordjevic MV, Citron ML, Kemeny M, Busch-Devereaux E, Pittman B, Stellman SD (2003). Adipose concentrations of organochlorine compounds and breast cancer recurrence in Long Island, New York. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 12:1474-78.
- 363 Laden F, Collman G, Iwamoto K, Alberg AJ, Berkowitz GS, Freudenheim JL, Hankinson SE, Helzlsouer KJ, Holford TR, Huang HY, MOysick KB, Tessari JD, Wolff MS, Zheng T, Hunter DJ (2001). 1,1-Dichloro-2,2-bis(pchloroophenyl) ethylene and polychlorinated biphenyls and breast cancer: Combined analysis of five U.S. studies. *Journal of the National Cancer Institute* 93:768-776.
- 364 Laden F, Ishibe N, Hankinson SE, Wolff MS, Gertig DM, Hunter DJ, Kelsey KT (2002). Polychlorinated biphenyls, cytochrome P450 1A1, and breast cancer risk in the Nurses' Health Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 11:1560-1565.
- 365 Gierthy JE, Arcaro KE, Floyd M (1997). Assessment of PCB estrogenicity in a human breast cancer cell line. *Chemosphere* 34: 1495-1505.
- 366 Andersson PL, Blom A, Johannisson A, Pesonen M, Tysklind M, Berg AH, Olsson PE, Norrgren L (1999). Assessment of PCBs and hydroxylated PCBs as potential xenoestrogens: *In vitro* studies based on MCF-7 cell proliferation and induction of vitellogenin in primary culture of rainbow trout hepatocytes. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 37: 145-150.

- 367 Hatakeyama M, Matsumura F (1999). Correlation between the activation of Neu tyrosine kinase and promotion of foci formation induced by selected organochlorine compounds in the MCF-7 model system. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 13(6):296-302.
- 368 Teitelbaum SL, Gammon MD, Britton JA, Neugat AI, Levin B, Stellman SD (2006). Reported residential pesticide use and breast cancer risk on Long Island, New York. *American Journal of Epidemiology* 165: 643-651.
- 369 Westerhoff P, Yoon Y, Snyder S, Wert E (2005). Fate of endocrine disruptor, pharmaceutical, and personal care product chemicals during simulated drinking water treatment processes. *Environmental Science and Technology* 39: 6649-6663.
- 370 Rudel RA, Camann JD, Spengler, Korn LR, Brody JG (2003). Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine disrupting compounds in indoor air and dust. *Environmental Science and Technology* 37:4543-4553.
- 371 O'Connor JC, Plowchalk DR, Van Pelt CS, Davis LG, Cook JC (2000). Role of prolactin in chloro-S-triazine rat mammary tumorigenesis. *Drug and Chemical Toxicology* 23: 575-601.
- 372 U.S. EPA (2000). Atrazine: Third report of the Hazard Identification Assessment Review Committee. Office of Pesticide Programs. U.S. Environmental Protection Agency www.epa.gov/pesticides/factsheets/atrazine_background.htm Consulté le 15/7/07.
- 373 Villanueva CM, Durand G, Couttè MB, Chevrier C and Cordier S (2005). Atrazine in municipal drinking water and risk of low birth weight, preterm delivery, and small-for-gestational-age status. *Occupational and Environmental Medicine* 62: 400-405.
- 374 Hua WY, Bennett ER, Maio X-S, Metcalfe CD, Letcher RJ (2006). Seasonality effects on pharmaceuticals and S-triazine herbicides in wastewater effluent and surface water from the Canadian side of the upper Detroit River. *Environmental Toxicology and Chemistry* 25: 2356-2365.
- 375 Miller S, Sweet C, Depinto J, Hornbuckle K (2000). Atrazine and nutrients in precipitation from the Lake Michigan mass balance study. *Environmental Science and Technology* 34: 55- 61.
- 376 Kettles MA, Browning SR, Prince TS, Hortsman SW (1997). Triazine herbicide exposure and breast cancer incidence: An ecological study of Kentucky counties. *Environmental Health Perspectives* 105: 1222-1227.
- 377 Hayes T, Haston K, Tsui M, Hoang A, Haeffele C, Vonk A (2003). Atrazine-induced hermaphroditism at 0.1ppb in American leopard frogs (*Rana pipiens*): Laboratory and field evidence. *Environmental Health Perspectives* 111: 568- 575.
- 378 Cooper RL, Stoker TE, Tyrey L, Goldman JM, McElroy WK (2000). Atrazine disrupts the hypothalamic control of pituitary-ovarian function. *Toxicological Sciences* 53:297- 307.
- 379 O'Connor JC, Plowchalk DR, Van Pelt CS, Davis LG, Cook JC (2000). Role of prolactin in chloro-S-triazine rat mammary tumorigenesis. *Drug and Chemical Toxicology* 23: 575-601.
- 380 Sanderson JT, Letcher RJ, Heneweer M, Giesy JP, van den Berg M (2001). Effects of chloro-S-triazine herbicides and metabolites on aromatase activity in various human cell lines and on vitellogenin production in male carp hepatocytes. *Environmental Health Perspectives* 109: 1027- 1031.
- 381 Fan WQ, Yanase T, Morinaga H, Gondo S, Okabe T, Nomura M, Komatsu T *et al.* (2007). Atrazine-induced aromatase expression in SF-1 dependent: Implications for endocrine disruption in wildlife and reproductive cancers in humans. *Environmental Health Reports* 115: 720-727.
- 382 Raynor JL, Enoch RR, Fenton SE (2005). Adverse effects of prenatal exposure to atrazine during a critical period of mammary gland growth. *Toxicological Sciences* 87: 255- 266.
- 383 Enoch RR, Stanko JP, Greiner SN, Youngblood GL, Rayer JL, Fenton SE (2007). Mammary gland development as a sensitive endpoint after acute prenatal exposure to an atrazine metabolite mixture in female Long Evans rats. *Environmental Health Perspectives* 115: 5541-547.
- 384 Siegel BZ. Pesticide hazard assessment project 1981-1984. Honolulu, HI: Pacific Biomedical Research Center, University of Hawaii, 1995; 1-63.
- 385 Maskarinec G, Zhang Y, Takata Y, Pagano I, Shumay DM, Goodman MT, Le Marchand L, Nomura AM, Wilkens LR, Kolonel LN (2006). Trends of breast cancer incidence and risk factor prevalence over 25 years. *Breast Cancer Research and Treatment* 98: 45-54.
- 386 CDC (2005). Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention.
- 387 Environmental Working Group (2005). Body Burden 2: The Pollution in Newborns. www.ewg.org/reports/bodyburden2.
- 388 Khanjani N, English DR, Sim MR (2006). An ecological study of organochlorine pesticides and breast cancer in rural Victoria, Australia. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 50: 452-461.
- 389 Cassidy RA, Natarajan S, Vaughan GM (2005). The link between the insecticide heptachlor epoxide, estradiol, and breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 90: 55- 64.
- 390 Dich J, Zahm SH, Hanberg A, Adami HO (1997). Pesticides (heptachlor) and cancer. *Cancer Causes and Control* 8, 420- 443.
- 391 Cassidy RA, Natarajan S, Vaughan GM (2005). The link between the insecticide heptachlor epoxide, estradiol, and breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 90: 55- 64.
- 392 Agency for Toxic Substances and Disease Registry Fact Sheet. www.atsdr.cdc.gov/tfacts1.html Consulté le 17/3/04.
- 393 Hoyer AP, Grandjean P, Jorgensen T, Brock JW, Hartvig HB (1998). Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Lancet* 352(9143):1816-1820.
- 394 Hoyer AP, Jorgensen T, Brock JW, Grandjean P (2000). Organochlorine exposure and breast cancer survival. *Journal of Clinical Epidemiology* 53:323-330.

- 395 Soto AM, Sonnenschein C (1994). The pesticides endosulfan, toxaphene, and dieldrin have estrogenic effects on human estrogen-sensitive cells. *Environmental Health Perspectives* 102: 380-383.
- 396 Andersen HR, Vinggaard AM, Rasmussen TH, Gjermandsen IM, Bonefeld-Jorgensen (2002). Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity *in vitro*. *Toxicology and Applied Pharmacology* 179: 1-12.
- 397 Mills PK, Yang R (2005). Breast cancer risk in Hispanic agricultural workers in California. *International Journal of Occupational and Environmental Health* 11:123-131.
- 398 Engel LS, Hill DA, Hoppin JA, Lubin JH, Lynch CF, Pierce J, Samanic C, Sandler DP, Blair A, Alavanja MC (2005). Pesticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the Agricultural Health Study. *American Journal of Epidemiology* 161:121-135.
- 399 Alexander BH, Mandel JS, Baker BA, Burns CJ, Bartels MJ, Acquavella JF, Gustin C (2007). Biomonitoring of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid exposure and dose in farm families. *Environmental Health Perspectives* 115: 370-376.
- 400 Bonner MR, Han D, Nie J, Rogerson P, Vena JE, Muti P, Trevisan M, Edge SB, Freudenheim JL (2005). Breast cancer risk and exposure in early life to polycyclic aromatic hydrocarbons using total suspended particulates as a proxy measure. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 14:53-60.
- 401 Rudel RA, Camann JD, Spengler, Korn LR, Brody JG (2003). Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine disrupting compounds in indoor air and dust. *Environmental Science and Technology* 37:4543-4553.
- 402 Morris JJ, Seifter E (1992). The role of aromatic hydrocarbons in the genesis of breast cancer. *Medical Hypotheses* 38: 177-184.
- 403 Pliskova M, Vondracek J, Vojtesek B, Kozubik A, Machala M (2005). Deregulation of cell proliferation by polycyclic aromatic hydrocarbons in human breast carcinoma MCF-7 cells reflects both genotoxic and nongenotoxic events. *Toxicological Sciences* 83:246-246.
- 404 Santodonato J (1997). Review of the estrogenic and antiestrogenic activity of polycyclic aromatic hydrocarbons: relationship to carcinogenicity. *Chemosphere* 34: 835-848.
- 405 Kemp MQ, Liu W, Thorne PA, Kane MD, Selmin O, Romagnol DF (2006). Induction of the transferrin receptor gene by benzo(a)pyrene in breast cancer MCF-7 cells: Potential as a biomarker of PAH exposure. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 47: 518-526.
- 406 Ralston SL, Coffing SL, Seidel A, Platt KL, Baird WM (1997). Stereoselective activation of dibenz(a,h)pyrene and its trans-11,12-dihydrodiol to fjord region 11,12-diol 13,14 epoxides in a human mammary carcinoma MCF-7 cell-mediated V79 cell mutation assay. *Chemical Research and Toxicology* 10: 687-693.
- 407 Gammon MD, Santella RM, Neugut AI, Eng SM, Teitelbaum SL, Paykin A, Levin B, Terry MB, Young TL, Wang LW, Wang Q, Britton JA, Wolff MS, Stellman SD, Hatch M, Kabat GC, Senie R, Garbowski G, Maffeo C, Montalvan P, Berkowitz G, Kemeny M, Citron M, Schnabel F, Schuss A, Hajdu S, Vinceguerra V (2002). Environmental toxins and breast cancer on Long Island. I. Polycyclic aromatic hydrocarbon DNA adducts. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 11: 677-685.
- 408 Rundle A, Tang D, Hibshoosh H, Estabrook A, Schnabel F, Cao W, Grumet S, Perera FP (2000). The relationship between genetic damage from polycyclic aromatic hydrocarbons in breast tissue and breast cancer. *Carcinogenesis* 21(7):1281-1289.
- 409 Petralia SA, Vena JE, Freudenheim JL, Dosemeci M, Michalek A, Goldberg MS, Brasure J, Graham S (1999). Risk of premenopausal breast cancer in association with occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and benzene. *Scandinavian Journal of Work and Environmental Health* 25:215-221.
- 410 Palli D, Masala G, Mariani-Costantini R, Zanna I, Saieva C, Sera F, Decarli A, Ottini L (2004). A gene-environment interaction between occupation and BRCA1/BRCA2 mutations in male breast cancer? *European Journal of Cancer* 40:2474-2479.
- 411 Bonner MR, Han D, Nie J, Rogerson P, Vena JE, Muti P, Trevisan M, Edge SN, Freudenheim JL (2005). Breast cancer risk and exposure in early life to polycyclic aromatic hydrocarbons using total suspended particulates as a proxy measure. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 14: 53-60.
- 412 California Environmental Protection Agency, Proposed identification of environmental tobacco smoke as a toxic air contaminant, California Air Resources Board, June 2005. Appendix A. List of Known ETS Constituents. www.oehha.ca.gov/air/environmental_tobacco/pdf/app3part_b2005.pdf.
- 413 Kiltzau GF (1996). Cancer risk in relation to radioactivity in tobacco. *Radiologic Technology* 67(3):217-222.
- 414 Hanaoka T, Yamamoto S, Sobue T, Sasaki S, Tsugane S; Japan Public Health Center-Based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Disease Study Group (2005). Active and passive smoking and breast cancer risk in middle-aged Japanese women. *International Journal of Cancer* 114:317- 322.
- 415 Reynolds P, Hurley S, Goldberg DE, Anton-Culver H, Bernstein L, Deapen D, Horn-Ross PL, Peel D, Pinder R, Ross RK, West D, Wright WE, Ziogas A (2004). Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: Evidence from the California Teachers Study. *Journal of the National Cancer Institute* 96:29-37.
- 416 Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M (2002). Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer. *Lancet* 360:1033-1034.
- 417 Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CW Jr (1994). Cigarette smoking and risk of fatal breast cancer. *American Journal of Epidemiology* 139(10):1001-1007.
- 418 Marcus PM, Newman B, Millikan RC, Moorman PG, Baird DD, Qaqish B (2000). The associations of adolescent cigarette

- smoking, alcoholic beverage consumption, environmental tobacco smoke, and ionizing radiation with subsequent breast cancer risk (United States). *Cancer Causes and Control* 11(3):271-278.
- 419 Johnson KC, Hu J, Mao Y (2000). Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-1997, The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. *Cancer Causes and Control* 11:211-221.
- 420 Gram IT, Braaten T, Terry PD, Sasco AJ, Adami HO, Lund EE, Weiderpass E (2005). Breast cancer among women who started smoking as teenagers. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 14: 61-66.
- 421 Ambrosone CB, Freudenheim JL, Graham S, Marshall JR, Vena JE, Brasure JR, Michalek AM, Laughlin R, Neomto T, Gillenwater KA, Shields PG (1996). Cigarette smoking, Nacetyltransferase 2 polymorphisms, and breast cancer risk. *Journal of the American Medical Association* 276:1494-1501.
- 422 Morabia A, Bernstein M, Heritier S, Khatchartrian N (1996). Relation of breast cancer to active and passive exposure to tobacco smoke. *American Journal of Epidemiology* 143:918-928.
- 423 California Environmental Protection Agency, Air Resources Board. (2005). Proposed identification of environmental tobacco smoke as a toxic air contaminant. Part B: Health effects assessment for environmental tobacco smoke. www.arb.ca.gov/toxics/ets/finalreport/finalreport.htm
- 424 Lee PN, Hamling J (2006). Environmental tobacco smoke exposure and risk of breast cancer in nonsmoking women: A review with meta-analyses. *Inhalation Toxicology* 18:1053-1070.
- 425 Burrige E (2004). Bisphenol A: surging polycarbonate in Asia had boosted bisphenol A's fortunes. *European Chemical News* 81: 17.
- 426 Matsumoto H, Adachi S, Suzuki Y (2005). Bisphenol A in ambient air particulates responsible for the proliferation of MCF-7 human breast cells and its concentration changes over 6 months. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 48: 459-466.
- 427 Rudel RA, Camann JD, Spengler, Korn LR, Brody JG (2003). Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine disrupting compounds in indoor air and dust. *Environmental Science and Technology* 37:4543-4553.
- 428 Rodriguez-Mozaz S, Lopez de Alda M, Barcelo D (2005). Analysis of bisphenol A in natural waters by means of an optical immunosensor. *Water Research* 39: 5071-5079.
- 429 Brotons JA, Olea-Serrano ME, Villalobos M, Pedraza V, Olea N (1995). Xenoestrogens released from lacquer coatings in food cans. *Environmental Health Perspectives* 103:608-612.
- 430 Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y (2002). Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Human Reproduction* 17: 2839-2841.
- 431 Schonfelder G, Wittfoht W, Hopp H, Talsness CE, Paul M, Chahoud I (2002). Parent Bisphenol A accumulation in the human maternal-fetal-placental unit. *Environmental Health Perspectives* 110:A703-A707.
- 432 Calafat AM, Kuklenyik Z, Reidy JA, Caudill SP, Ekong J, Needham LL (2005). Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. *Environmental Health Perspectives* 113: 391-395.
- 433 Munoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM (2005). Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology* 146: 4138-4147.
- 434 Maffini MV, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM (2006) Endocrine disruptors and reproductive health: The case of bisphenol-A. *Molecular and Cellular Endocrinology* 254- 255: 179-186.
- 435 Markey CM, Luque EH, Munoz-de-Toro M, Sonnenschein C, Soto AM (2001). *In utero* exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. *Biology of Reproduction* 65:1215-1223.
- 436 Wadia PR, Vandenberg LN, Schaeberle CM, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM (2007). Perinatal bisphenol A exposure increases estrogen sensitivity of the mammary gland in diverse mouse species. *Environmental Health Perspectives* 115: 80-86.
- 437 Vandenberg LN, Maffini MV, Wadia PH, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM (2007). Exposure to environmentally relevant doses of the xenoestrogen bisphenol-A alters development of the fetal mouse mammary gland. *Endocrinology* 148: 116-127.
- 438 Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA, Sonnenschein C, Soto AM (2007). Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. *Reproductive Toxicology* 23: 383-390.
- 439 Durando M, Kass L, Piva J, Sonnenschein C, Soto A, Luque E, Munoz-de-Toro M (2007). Prenatal bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in Wistar rats. *Environmental Health Perspectives* 115: 592- 598.
- 440 Rivas A, Lacroix M, Olea-Serrano F, Laios, I, Leclercq G, Olea N (2002). Estrogenic effect of a series of bisphenol analogues on gene and protein expression in MCF-7 breast cancer cells. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 82:45-53.
- 441 Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS (2006). Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology* 147: S56-S69.
- 442 Watson CS, Bulayeva NN, Wozniak AL, Finnerty CC (2005). Signaling from the membrane via membrane estrogen receptor-alpha: estrogens, xenoestrogens, and phytoestrogens. *Steroids* 70:364-371.
- 443 Wozniak AL, Bulayeva NN, Watson CS (2005). Xenoestrogens at picomolar to nanomolar concentrations trigger membrane estrogen receptor-alpha-mediated Ca²⁺ fluxes and prolactin release in GH3/B6 pituitary tumor cells. *Environmental Health Perspectives* 113:431-9.

- 444 Iso T, Watanabe T, Iwamoto T, Shimamoto A, Furuichi Y (2006). DNA damage caused by bisphenol A and estradiol through estrogenic activity. *Biology and Pharmaceutical Bulletin* 29: 206-210.
- 445 Dodds EC, Lawson W (1936). *Nature* 137: 996.
- 446 Dodds EC, Goldberg L, Lawson W, Robinson R. (1938). Oestrogenic activity of certain synthetic compounds. *Nature* 141:247-248.
- 447 Dieckmann WJ, Davis ME, Rynkiewicz LM, Pottinger RE (1953). Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 66:1062-1075.
- 448 Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S, Makino T, Suzumori K. (2006). Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Human Reproduction* 20:2325-2329.
- 449 Guisti RM, Iwamoto K, Hatch EE. (1995). Diethylstilbestrol revisited: A review of the long-term health effects. *Annals of Internal Medicine* 122:778-788.
- 450 Grandjean P, Bellinger D, Bergman A, Cordier S, *et al.* (2007). The Faroese Statement: Human health effects of developmental exposure to chemicals in our environment. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. Doi:10.1111/j.1742-7843.2007.00114.
- 451 Newbold RR, Jefferson WN, Banks EP (2007). Long-term adverse effects of neonatal exposure to bisphenol A on the murine female reproductive tract. *Reproductive Toxicology*, doi:10.1016/j.reprotox.2007.07.006
- 452 Gross L (2007). The toxic origins of disease. *PLoS Biology* 5(7):e193. 10i:10.1371/journal.pbio.0050193.
- 453 vom Saal FS, Hughes C (2005). An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. *Environmental Health Perspectives* 113:926-933.
- 454 Boyle CA, Decoufle P, Yeargin-Allsopp M. (1994) Prevalence and health impact of developmental disabilities in US children. *Pediatrics* 93:399-403.
- 455 vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, Birnbaum LS, Crain DA, *et al.* (2007). Chapel Hill Bisphenol A Expert Panel Consensus Statement: Integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reproductive Toxicology*, doi:10.1016.h.reprotox.2007.07.005
- 456 Norwegian RoHS, 18 substances interdites. Reportage. 23 juillet 2007: www.evertig.com/news/read_news.do?news=8237&cat=7
- 457 Rudel RA, Camann JD, Spengler, Korn LR, Brody JG (2003). Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine disrupting compounds in indoor air and dust. *Environmental Science and Technology* 37:4543- 4553.
- 458 Swartz CH, Reddy S, Benotti MJ, Yin H, Barber LB, Brownawell BJ, and Rudel RA. 2006. Steroid estrogens, nonylphenol ethoxylate metabolites, and other wastewater contaminants in groundwater affected by a residential septic system on Cape Cod, MA. *Environmental Science & Technology* 40: 4894 -4902.
- 459 Slack RJ, Gronow JR, Voulvoulis N (2005): Household hazardous waste in municipal landfills: contaminants in leachate. *Science of the Total Environment* 337: 119-137.
- 460 Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, Fernandez MF, Olea N, Serrano FO (2003). The E-SCREEN Assay as a Tool to Identify Estrogens: An Update on Estrogenic Environmental Pollutants. *Environmental Health Perspectives* 103 (Suppl 7): 113-122.
- 461 Thomas P, Dong J (2006). Binding and activation of the seven-transmembrane estrogen receptor GPR30 by environmental estrogens: A potential novel mechanism of endocrine disruption. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 102: 175-179.
- 462 Moon HJ, Han SY, Shin JH, Kang IH, Kim TS, Hong JH, Kim SH, Fenton SE (2007). Gestational exposure to nonylphenol causes precocious mammary gland development in female rat offspring. *Journal of Reproduction and Development* 53: 333-344.
- 463 Acevedo R, Parnell PG, Villaneuva H, Chapman LM, Gimenez T, Gray SL, Baldwin WS (2005). The contribution of hepatic steroid metabolism to serum estradiol and estrion concentrations in nonylphenol treated MMTVneu mice and its potential effects on breast cancer incidence and latency. *Journal of Applied Toxicology* 25:339-353.
- 464 Ionescu JG, Novotny J, Stejskal V, Latsch A, Blaurock-Busch E, Eisenmann-Klein M (2006). Increased levels of transition metals in breast cancer tissue. *Neuroendocrinology Letters* 27 (Suppl 1): 36-39.
- 465 Wu HDI, Chou SY, Chen DR, Kuo HW (2006). Differentiation of serum levels of trace elements in normal and malignant breast patients. *Biological Trace Element Research* 113: 9-18.
- 466 Martin MB, Reiter R, Pham T, Avellanet YR, Camara J, Lahm M, Pentecost E, Pratap K, Gilmore BA, Divekar S, Dagata RS, Bull JL, Stoica A (2003). Estrogen-like activity of metals in MCF-7 breast cancer cells. *Endocrinology* 144:2425-2436.
- 467 Brama M, Gnessi L, Basciani S, Cerulli N, Politi L, Spera G, Mariani S, Cherubini S *et al.* (2007). Cadmium induces mitogenic signaling in breast cancer cell by an Eralphadependent mechanism. *Molecular and Cellular Endocrinology* 264: 102-108.
- 468 Sukocheva OA, Yang Y, Gierthy JF, Seegal RF (2005). Methyl mercury influences growth-related signaling in MCF-7 breast cancer cells. *Environmental Toxicology* 20:32-44.
- 469 Rudel RA, Brody JG, Spengler JD, Vallarino J, Geno PW, Sun G, Yau A (2001). Methods to detect selected potential mammary carcinogens and endocrine disruptors in commercial and residential air and dust samples. *Journal of Air and Waste Management Association* 51(4):499-513.

- 470 Kato K, Silva MJ, Reidy JA, Hurtz D, Malek NA, Needham LL, Nakazawa H, Barr DB, Calafat AM (2003). Mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate and mono-(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate as biomarkers for human exposure assessment to di-(2-ethylhexyl) phthalate. *Environmental Health Perspectives* 112: 327-330.
- 471 CDC (2005). Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention.
- 472 Foster PM (2005). Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *International Journal of Andrology* 29: 140-147.
- 473 Latini G, Del Vecchio A, Massaro M, Verrotti A, De Felice C (2006). Phthalate exposure and male infertility. *Toxicology* 226: 90-98.
- 474 Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM, Mao CS, Redmon JB *et al.* (2005). Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environmental Health Perspectives* 113: 1056-1061.
- 475 Jobling S, Reynolds T, White R, Parker MG, Sumpter JP (1995). A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. *Environmental Health Perspectives* 103: 582-587.
- 476 Kang SC, Lee BM (2005). DNA methylation of estrogen receptor gene by phthalates. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A* 68: 1995-2003.
- 477 Kim IY, Han SY, Moon A (2004). Phthalates inhibit tamoxifen-induced apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 67:2025-2035.
- 478 Lovekamp-Swan T, Davis BJ (2003). Mechanisms of phthalate ester toxicity in female reproductive system. *Environmental Health Perspectives* 111: 139-145.
- 479 Jiang JT, Ma L, Yuan L, Wang XR, Zhang W (2007). Study on developmental abnormalities in hypospadiac male rats induced by maternal exposure to di-n-butyl phthalate (DBP). *Toxicology* 232: 286-293.
- 480 Borch J, Axelstad M, Vinggaard AM, Dalgaard M (2006). Mechanisms underlying the anti-androgenic effects of diethylhexyl phthalate in fetal rat testis. *Toxicology* 223: 144-155.
- 481 Fang H, Tong W, Branham WS, Moland CL, Dial SL, Hong H, Xie Q, Perkins R, Owens W, Sheehan DM (2003). Study of 202 natural, synthetic, and environmental chemicals for binding to the androgen receptor. *Chemical Research and Toxicology* 16: 1338-1358.
- 482 Cox DG, Blanche H, Pearce CL, Calle EE, Colditz GA, Pike MC, Albanes D *et al.* (2006). A comprehensive analysis of the androgen receptor gene and risk of breast cancer: results from the National Cancer Institute Breast and Prostate Cancer Cohort (BCP3). *Breast Cancer Research* 8:R54.
- 483 Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR, Coldham NG, Sauer MJ, Pope GS (2004). Concentrations of parabens in human breast tumours. *Journal of Applied Toxicology* 24:5-13.
- 484 Rastogi SC, Schouten A, Dekruijf N, Weijland JW (1995). Contents of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, butylparaben and benzylparaben in cosmetic products. *Contact Dermatitis* 32: 28-30.
- 485 Ye X, Bishop AM, Reidy JA, Needham LL, Calafat AM (2006). Parabens as urinary biomarkers of exposure in humans. *Environmental Health Perspectives* 114: 1843-1846.
- 486 Routledge EJ, Parker J, Odum J, Ashby J, Sumpter JP (1998). Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicology and Applied Pharmacology* 153: 12-19.
- 487 Byford JR, Shaw LE, Drew MGB, Pope GS, Sauer MJ, Darbre PD (2002). Oestrogenic activity of parabens in MCF7 human breast cancer cells. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 80: 49-60.
- 488 Hayden CG, Roberts MS, Benson HA (1997). Systemic absorption of sunscreen after topical application. *Lancet* 350:853-864.
- 489 Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, Haller V, Steinmann B, Lichtensteiger W (2001). *In vitro* and *in vivo* estrogenicity of UV screens. *Environmental Health Perspectives* 109(3): 239-244.
- 490 Klann A, Levy G, Lutz I, Muller C, Kloas W, Hildebrandt JP (2005). Estrogen-like effects of ultraviolet screen 3-(4methylbenzylidene)-camphor (Eusolex 6300) on cell proliferation and gene induction in mammalian and amphibian cells. *Environmental Research* 97:274-281.
- 491 Brand RM, McMahon L, Jendrzewski JL, Charron AR (2007). Transdermal absorption of the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid is enhanced by both ethanol consumption and sunscreen application. *Food and Chemical Toxicology* 45: 93-97.
- 492 Hanrahan C (2000). CRS Report for Congress:RS20142: The European Union's Ban on Hormone-Treated Meat: (Consulté en ligne le 17/7/07) www.ncseonline.org/NLE/CRSreports/Agriculture/ag-63.cfm.
- 493 Hankinson S, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, Rosner B, Speizer FE, Pollak M (1998). Circulating concentrations of insulin-like growth factor 1 and risk of breast cancer. *Lancet* 351:1393-1396.
- 494 Outwater JL, Nicholson A, Barnard N (1997). Dairy products and breast cancer: the IGF-1, estrogen and bGH hypothesis. *Medical Hypotheses* 48: 453-461.
- 495 Allen NE, Roddam AW, Allen DS, Fentiman IS, Dos Santos Silva I, Peto J, Holly JM, Key TJ (2005). A prospective study of serum insulin-like growth factor-I (IGF-1), IGF-II, IGFbinding protein-3 and breast cancer risk. *British Journal of Cancer* 92:1283-1287.
- 496 Schernhammer ES, Holly JM, Pollak MN, Hankinson SE (2005). Circulating levels of insulin-like growth factors, their binding proteins, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 14:699-704.
- 497 Ciftci K, Su J, Trovitch PB (2003). Growth factors and chemotherapeutic modulation of breast cancer cells. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 55:1135-1441.

- 498 Furstemberger G, Morant R, Senn HJ (2003). Insulin-like growth factors and breast cancer. *Onkologie* 26:290-294.
- 499 Holly J (1998). Insulin-like growth factor 1 and new opportunities for cancer prevention. *Lancet* 351:1373-1375.
- 500 Macaulay VM (1998) Insulin-like growth factors and cancer. *British Journal of Cancer* 65: 311-320.
- 501 Resnicoff M, Baserga R (1995). The insulin-like growth factor I receptor protects tumor cells from apoptosis *in vivo*. *Cancer Research* 55:2463-69.
- 502 Xian C (1995). Degradation of IGF-1 in the adult rat gastrointestinal tract is limited by a specific antiserum or the dietary protein casein. *Journal of Endocrinology* 146:215-225
- 503 Leffers H, Naesby M, Skakkebaek NE, Jorgensen M (2001). Oestrogenic potencies of Zeranol, oestradiol, diethylstilbestrol, bisphenol-A and genistein: Implications for exposure assessment of potential endocrine disrupters. *Human Reproduction* 16:1037-1045.
- 504 Liu S, Kulp SK, Sugimoto Y, Jiang J, Chang HL, Lin YC (2002). Involvement of breast epithelial-stromal interactions in the regulation of protein tyrosine phosphatase-gamma (PTPgamma) mRNA expression by estrogenically active agents. *Breast Cancer Research and Treatment* 71:21-35.
- 505 Liu S, Lin YC (2004). Transformation of MCF-10A human breast epithelial cells by zeranol and estradiol-17 β . *Breast Journal* 10: 514-521.
- 506 Davis S (2006). Benzene: CEH marketing research report abstract. Chemical Industries Newsletter, September 2006. Consulté en ligne le 11/7/07 www.sriconsulting.com/CEH/Public/Reports/452.0000/
- 507 Petralia SA, Chow W-H, McLaughlin J, Jin F, Gao YT, Dosemeci M (1998). Occupational risk factors for breast cancer among women in Shanghai. *American Journal of Industrial Medicine* 34: 477-483.
- 508 Rennix CP, Quinn MM, Amoroso PJ, Eisen EA, Wegman DH (2005). Risk of breast cancer among enlisted Army women occupationally exposed to volatile organic compounds. *American Journal of Industrial Medicine* 48: 157-167.
- 509 Shaham J, Gurvich R, Gorat A, Czernisk (2006). The risk of breast cancer in relation to health habits and occupational exposures. *American Journal of Industrial Medicine* 49: 1021-1030.
- 510 Hansen J (2000). Elevated risk for male breast cancer after occupational exposure to gasoline and vehicular combustion products. *American Journal of Industrial Medicine* 37: 349-352.
- 511 Huff JE, Haseman JK, DeMarini DM, Eustis S, Maronpot RR, Peters AC, Persing RL, Chrisp CE, Jacobs AC (1989). Multiple-site carcinogenicity of benzene in Fisher 344 rats and B6C3F1 mice. *Environmental Health Perspectives* 82: 125-163.
- 512 Houle CD, Ton TV, Clayton N, Huff J, Hong HH, Sills RC (2006). Frequent p53 and H-ras mutations in benzene- and ethylene oxide-induced mammary gland carcinomas from B6C3F1 mice. *Toxicologic Pathology* 34: 752-762.
- 513 Labreche FP, Goldberg MS (1997). Exposure to organic solvents and breast cancer in women: A hypothesis. *American Journal of Industrial Medicine* 32(1):1-14.
- 514 EnviroSense (1996). Cleaning Agents and Cosmetics Manufacturers. U.S. Environmental Protection Agency (EPA). es.epa.gov/techinfo/facts/cleaning.html.
- 515 Wolff MS (1983). Occupationally derived chemicals in breast milk *American Journal of Industrial Medicine* 4: 259- 281.
- 516 Chang YM, Tai CF, Lin RS, Yang SC, Chen CJ, Shih TS, Liou SH (2003). A proportionate cancer morbidity ratio study of workers exposed to chlorinated organic solvents in Taiwan. *Industrial Health* 41:77-87.
- 517 Health and Safety Executive (2001). Cancer among current and former workers at National Semiconductor (UK) LTD, Greenock: Results of an investigation by the Health and Safety Executive.
- 518 Hansen J (1999). Breast cancer risk among relatively young women employed in solvent-using industries. *American Journal of Industrial Medicine* 36:43-47.
- 519 Styrene was added to the National Toxicology Program list of chemicals “reasonably anticipated to be a human carcinogen” in the Tenth Report on Carcinogens (2002).
- 520 Cantor KP, Stewart, PA, Brinton LA, Dosemeci M (1995). Occupational exposures and female breast cancer mortality in the United States. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 37(3):336-348.
- 521 Weiderpass E, Pukkala E, Kauppinen T, Mutanen P, Paakkulainen H, Vasama-Neuvonen K, Boffetta P, Partanen T (1999). Breast cancer and occupational exposures in women in Finland. *American Journal of Industrial Medicine* 36:48-53.
- 522 Wennborg H, Yuen J, Axelsson G, Ahlbom A, Gustavsson P, Sasc AJ (1999). Mortality and cancer incidence in biomedical laboratory personnel in Sweden. *American Journal of Industrial Medicine* 35:382-389.
- 523 Belli S, Comba P, De Santis M, Grignoli M, Sasc AJ (1992). Mortality study of workers employed by the Italian National Institute of Health, 1960-1989. *Scandinavian Journal of Work and Environmental Health* 18:64-67.
- 524 Walrath J, Li FP, Hoar SK, Mead MW, Fraumeni JF (1985). Causes of death among female chemists. *American Journal of Public Health* 15:883-885.
- 525 Wang FI, Kuo ML, Shun CT, Ma YC, Wang JD, Ueng TH (2002). Chronic toxicity of a mixture of chlorinated alkanes and alkenes in ICR mice. *Journal of Toxicology and Environmental Health – Part A*. 65: 279-291.
- 526 Labreche FP, Goldberg MS (1997). Exposure to organic solvents and breast cancer in women: A hypothesis. *American Journal of Industrial Medicine* 32(1):1-14.
- 527 National Toxicology Program (2005). Eleventh Report on Carcinogens. National Institute of Environmental Health Sciences. National Institutes of Health.

- 528 Chiazze L Jr., Ference LD (1981). Mortality among PVC fabricating employees. *Environmental Health Perspectives* 41:137-143.
- 529 Infante PF, Pesak J (1994). A historical perspective of some occupationally related diseases of women. *Journal of Occupational Medicine* 36:826-831.
- 530 US Centers for Disease Control and Prevention (1997). Public health statement for Vinyl Chloride, CAS#75-01-4, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- 531 National Toxicology Program (2005). Eleventh report on carcinogens. National Institute of Environmental Health Sciences. National Institutes of Health. ntpserver. niehs.nih.gov. Accessed online 7/11/07
ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/eleventh/profiles/s186viny.pdf
- 532 U.S. Environmental Protection Agency (2003). Health Assessment of 1,3-Butadiene. cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=54499.
- 533 Melnick RL, Sills RC, Portier CJ, Roycroft JH, Chou BJ, Grumbein SL, Miller RA (1999). Multiple organ carcinogenicity of inhaled chloroprene (2-chloro-1,3-butadiene) in F344/N rats and B6C3F1 mice and comparison of dose-response with 1,3-butadiene in mice. *Carcinogenesis* 20:867-878.
- 534 National Toxicology Program (NTP), U.S. Department of Health and Human Services (1993). Toxicology and carcinogenesis studies of 1,3-butadiene (CAS No. 106-99-0) in B6C3F1 mice (inhalation studies). NTP TR 434, NIH Pub. No. 93-3165. Research Triangle Park, NC.
- 535 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Ethylene Oxide. U.S. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 1990.
- 536 Steenland K, Whelan E, Deddens J, Stayner L, Ward E (2003). Ethylene oxide and breast cancer incidence in a cohort study of 7,576 women. *Cancer Causes and Control* 14:531-539.
- 537 Adam A, Bardo H, Adany R (2005). Increased genotoxic susceptibility of breast epithelial cells to ethylene oxide. *Mutation Research* 585: 120-126.
- 538 Adam A, Bardo H, Adany R (2005). Increased genotoxic susceptibility of breast epithelial cells to ethylene oxide. *Mutation Research* 585: 120-126.
- 539 DeBruin LS, Pawliszyn JB, Josephy PD (1999). Detection of monocyclic aromatic amines, possible mammary carcinogens, in human milk. *Chemical Research and Toxicology* 12: 78-82.
- 540 DeBruin LS, Josephy PD (2002). Perspectives on the chemical etiology of breast cancer. *Environmental Health Perspectives* 110 (Suppl 1): 119-128.
- 541 DeBruin LS, Pawliszyn JB, Josephy PD (1999). Detection of monocyclic aromatic amines, possible mammary carcinogens, in human milk. *Chemical Research and Toxicology* 12: 78-82.
- 542 National Toxicology Program (2003). Chemicals associated with site-specific tumor induction in mammary gland. ntpserver. niehs.nih.gov/htdocs/sites/MAMM.html. Accessed 1/26/03.
- 543 Layton DW, Bogen KT, Knize MG, Hatch FT, Johnson VM, Felton JS (1995). Cancer risk of heterocyclic amines in cooked foods: An analysis and implications for research. *Carcinogenesis* 16:39-52.
- 544 Steck SE, Gaudet MM, Eng SM, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AL, Santella RM, Gammon MD (2007). Cooked meat and risk of breast cancer –Lifetime versus recent dietary intake. *Epidemiology* 18: 373-382.
- 545 Thompson PA, DeMarini DM, Kadlubar FF, McClure GY, Brooks LR, Green BL, Fares MY, Stone A, Josephy PD, Ambrosone CB (2002). Evidence for the presence of mutagenic arylamines in human breast milk and DNA adducts in exfoliated breast ductal epithelial cells. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 39: 134-142.
- 546 Turesky RJ (2007). Formation and biochemistry of carcinogenic heterocyclic aromatic amines in cooked meats. *Toxicology Letters* 168: 219-227.
- 547 Gooderham NJ, Creton S, Lauber SN, Zhu H (2006). Mechanisms of action of the carcinogenic heterocyclic amine PhIP. *Toxicology Letters* 168: 269-277.
- 548 Land CE (1998). Epidemiology of radiation-related breast cancer. Workshop Summary: National Action Plan on Breast Cancer, Breast Cancer Etiology Working Group, Workshop on Medical Ionizing Radiation and Human Breast Cancer. November 17-18, 1997.
- 549 EPA (2005). Understanding Radiation: Gamma Rays. www.epa.gov/radiation/understand/gamma.htm
- 550 U.S. Environmental Protection Agency: Federal radiation protection guidance for exposure of the general public (1994). Notice, Federal Register December 23, 1994.
- 551 Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, Lubin JH, Preston DL, Preston RJ, Puskin JS, Ron E, Sachs RK, Samet JM, Setlow RB, Zaider M (2003). Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100 (24):13761-13766.
- 552 United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) (1993). Sources and Effects of Ionizing Radiation: UNSCEAR 1993 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes, p. 636.
- 553 National Radiological Protection Board (Britain) (1995). Risk of radiation-induced cancer at low doses and low-dose rates for radiation protection purposes. *Documents of the NRPB* 6(1):25.
- 554 National Research Council (2005). Biologic effects of ionizing radiation VII: Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation. National Academy of Science, Washington DC.
- 555 Boice JD (2001). breast carcinogenesis. *Medical and Pediatric Oncology* 36:508-513.

- 556 Goldberg Z, Lehnert BE (2003). Radiation-induced effects in unirradiated cells: A review and implications in cancer. *International Journal of Oncology* 21:337-349.
- 557 Morgan WF (2003). Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: II. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vivo, castogenic factors and transgenerational effects. *Radiation Research* 159:581-596.
- 558 Wright EG (2004). Radiation-induced genomic instability: Manifestations and mechanisms. *International Journal of Low Radiation* 1: 231-241.
- 559 Tsai KK, Chuang EY, Little JB, Yuan ZM (2005). Cellular mechanisms for low-dose ionizing radiation-induced perturbation of the breast tissue microenvironment. *Cancer Research* 65: 6734-6744.
- 560 Barcellos-Hoff MH, Park C, Wright EG (2005). Radiation and the microenvironment: Tumorigenesis and therapy. *Nature Reviews Cancer* 5: 867-875.
- 561 Little JB (2003). Genomic instability and radiation. *Journal of Radiological Protection* 23:173-181.
- 562 Murray D, McCewan AJ (2007). Radiobiology of systemic radiation therapy. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 22: 1-22.
- 563 Boice JD (2001). Radiation and breast carcinogenesis. *Medical and Pediatric Oncology* 36: 508-513.
- 564 Turnbull C, Mirugaesu N, Eeles R (2006). Radiotherapy and genetic predisposition to breast cancer. *Clinical Oncology* 18: 257-267.
- 565 Andrieu N, Easton DF, Chang-Claud J, Rookus MA, Brohet R, Cardis E *et al.* (2006). Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA 1 / 2 mutation carriers in the International BRCA 1 / 2 Carrier Cohort Study: A report from EMBRACE, GEGNNEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. *Journal of Clinical Oncology* 24: 3361-3366.
- 566 Calaf GM, Hei TK (2000). Establishment of a radiation-and estrogen-induced breast cancer model. *Carcinogenesis* 21:769-776.
- 567 Segaloff A, Maxfield WS (1971). The synergism between radiation and estrogen in the production of mammary cancer in the rat. *Cancer Research* 31:166-168.
- 568 Segaloff A, Pettigrew HM (1974). Effect of radiation dosage on the synergism between radiation and estrogen in the production of mammary cancer in the rat. *Cancer Research* 38: 3445-3452.
- 569 Tokunaga M, Land CE, Tokuoka S, Nishimori I, Soda M, Akiba S (1994). Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, 1950-1985. *Radiation Research* 138:209-223.
- 570 Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, Vaeth M, Mabuchi K (1996). Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990. *Radiation Research* 146:1-27.
- 571 Land CE (1995). Studies of cancer and radiation dose among A-bomb survivors: The example of breast cancer. *Journal of the American Medical Association* 274:402-407.
- 572 Land CD (1997). Radiation and breast cancer risk. *Progress in Clinical Biological Research* 396:115-124.
- 573 Ron E, Ikeda T, Preston DL, Tokuoka S (2005). Male breast cancer incidence among atomic bomb survivors. *Journal of the National Cancer Institute* 97:603-605.
- 574 Gofman JW (1996). Preventing breast cancer: The story of a major, proven, preventable cause of this disease, 2nd edition. CNR Book Division, Committee for Nuclear Responsibility. San Francisco
- 575 MacKenzie I (1965). Breast cancer following multiple fluoroscopies. *British Journal of Cancer* 19:1-8.
- 576 Mattsson A, Ruden BI, Palmgren J, Rutqvist LE. (1995). Dose-and time-response for breast cancer risk after radiation therapy for benign breast disease. *British Journal of Cancer* 72:1054-1061.
- 577 Shore RE, Hildreth N, Woodard E, Dvoretzky P, Hempelmann L, Pasternack B (1986). Breast neoplasms in women given X-ray therapy for acute postpartum mastitis. *Journal of the National Cancer Institute* 77:689-696.
- 578 Hildreth NG, Shore RE, Dvoretzky PM (1989). The risk of breast cancer after irradiation of the thymus in infancy. *New England Journal of Medicine* 1989: 1281-12-84.
- 579 Lundell M, Mattsson A, Karlsson P, Holmberg E, Gustafsson A, Holm LE (1999). Breast cancer risk after radiotherapy in infancy: A pooled analysis of two Swedish cohorts of 17,202 infants. *Radiation Research* 151: 626-632.
- 580 Morin-Doody M, Lonstein JE, Stovall M, Hacker DG, Luckyanov N, Land CE (2000). Breast cancer mortality after diagnostic radiography: Findings from the U.S. Scoliosis Cohort Study. *Spine* 25: 2052-2063.
- 581 Bhatia S, Robison LI, Oberlin O, *et al* (1996). Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *New England Journal of Medicine* 334:745-751.
- 582 Travis LB, Hill DA, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, Glimelius B, Andersson M, Wiklund T, Lynch CF, van't Veer MB, Glimelius I, Storm H, Pukkala E, Stovall M, Curtis R, Boice JD Jr, Gilbert E (2003). Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *Journal of the American Medical Association* 290:465-475.
- 583 Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, Birth JM, Bogue MK, Diller L., DeLaat C, Fossati-Bellani F, Morgan E, Oberlin O, Reaman , Ruymann FB, Tersak J, Meadows AT, Late Effects Study Group (2003). High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 21:4386-4394.
- 584 Wahner-Roedler DL, Nelson DF, Croghan IT, Achenbach SJ, Crowson CS, Hartmann LC, O'Fallon WM (2003). Risk of breast cancer and breast cancer characteristics in women treated with supradiaphragmatic radiation for Hodgkin lymphoma: Mayo Clinic experience. *Mayo Clinical Proceedings* 87:708-715.

- 585 van Leeuwen FE, Klokmann WJ, Stovall M, Dahler EC, van't Veer MB, Noordijk EM, Crommelin MA, Aleman BM, Broeks A, Gospodarowicz M, Travis LB, Russell NS (2003). Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *Journal of the National Cancer Institute* 95:971-980.
- 586 Guibout C, Adjadj E, Rubino C, Shamsaldin A, Grimaud E, Hawkins M, Mathieu MC, Oberlin O, Zucker JM, Panis X, Lagrange JL, Daly-Schweitzer N, Chavaudra J, deVathaire F (2005). Malignant breast tumors after radiotherapy for a first cancer during childhood. *Journal of Clinical Oncology* 23:197-204.
- 587 Wahner-Roedler DL, Petersen IA (2004). Risk of breast cancer and breast cancer characteristics in women after treatment for Hodgkin lymphoma. *Drugs Today* 40:865-879.
- 588 Horwich A, Swerdlow AJ (2004). Secondary primary breast cancer after Hodgkin's disease. *British Journal of Cancer* 90:294-298.
- 589 Tward JD, Wendland MM, Shrieve DC, Szabo A, Gaffney DK (2006). The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer* 107:108-115.
- 590 El-Gamal H, Bennett RG (2006). Increased breast cancer risk after radiotherapy for acne among women with skin cancer. *Journal of the American Academy of Dermatology* 55:981-989.
- 591 Morin-Doody M, Freedman DM, Alexande BH, Hauptmann M, Miller JS, Rao RS, Mabuchi K, Ron E, Sigurdson AJ, Linet MS. (2006). Breast cancer incidence in U.S. radiologic technologists. *Cancer* 106:2707-2715.
- 592 Simon SL, Weinstock RM, Doody MM, Neton J, Wenzl T, Stewart P *et al.* (2006). Estimating historical radiation doses to a cohort of U.S. radiologic technologists. *Radiation Research* 166:174-192.
- 593 Ballard T, Lagorio S, De Angelis G, Verdecchia A (2000). Cancer incidence and mortality among flight personnel: A meta-analysis. *Aviation, Space and Environmental Medicine* 71:216-224.
- 594 Gofman J W (1996). Preventing breast cancer: The story of a major, proven, preventable cause of this disease, 2nd edition. CNR Book Division, Committee for Nuclear Responsibility. San Francisco.
- 595 Gofman JW (1999). Radiation from medical procedures in the pathogenesis of cancer and ischemic heart disease: Dose-response studies with physicians per 100,000 population. CNR Book Division, Committee for Nuclear Responsibility. San Francisco.
- 596 Bailar JC III (1976). Mammography: A contrary view. *Annals of Internal Medicine* 84:77-84.
- 597 Gofman JW (2000). Are X-ray procedures equivalent, in extra radiation dose, to taking an airplane trip? Consulté le 26/5/04 au: [www.ratical.org/radiation/CNR/RMP/ planes+xrays.html](http://www.ratical.org/radiation/CNR/RMP/planes+xrays.html).
- 598 National Cancer Institute (2002). Radiation risks and pediatric computed tomography (CT): A guide for healthcare providers. www.cancer.gov. Consulté le 1/6/2004.
- 599 Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M, Rilke F, Sacchini V, Saccozzi R, Savio T, *et al.* (1993). Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *New England Journal of Medicine* 328:1587-1591.
- 600 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2000). Favorable and unfavorable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet* 355:1757-1770.
- 601 Roychoudhuri R, Evans H, Robinson D, Moller H (2004). Radiation-induced malignancies following radiotherapy for breast cancer. *British Journal of Cancer* 91:868-872.
- 602 Mellekjaer L, Friis S, Olsen JH, Scelo G, Hemminki K, Tracey E, Andersen A, Brewster DH, Pukkala E, McBride ML, Kliwer EV, Tonita JM *et al.* (2006). Risk of second cancer among women with breast cancer. *International Journal of Cancer* 118: 2285-2292.
- 603 Huang J, Mackillop WJ (2001). Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer* 92:532-536.
- 604 NIEHS Working Group Report (1998). Assessment of health effects from exposure to power-line frequency electric and magnetic fields. National Institute of Environmental Health Sciences of the National Institutes of Health.
- 605 Erren TC (2001). A meta-analysis of epidemiologic studies of electric and magnetic fields and breast cancer in women and men. *Bioelectromagnetics Supplement* 5:S105-119.
- 606 Ahlbom A, Cardis E, Green A, Linet M, Savitz D, Swerdlow A (2001). Review of the epidemiological literature on MF and health. *Environmental Health Perspectives* 109 (Suppl 6): 911-933.
- 607 McElroy JA, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Anderson HA, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Newcomb PA (2007). Occupational exposure to electromagnetic field and breast cancer risk in a large, population-based, case-control study in the United States. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 49: 266-274.
- 608 Peplonska B, Stewart P, Szeszenia-Dabrowska N, Rusiecki J, Garcia-Closas M, Lissowska J, Bardin-Mikolajczak A, Zatonski W, Gromiec J, Brzezniacki S, Brinton L, Blair A (2007). Occupation and breast cancer risk in Polish women: A population-based case-control study. *American Journal of Industrial Medicine* 50: 97-111.
- 609 Kliukiene J, Tynes T, Anderson A (2003). Follow-up of radio and telegraph operators with exposure to electromagnetic fields and risk of breast cancer. *European Journal of Cancer Prevention* 12:301-307.
- 610 Dosemeci M, Blair A (1994). Occupational cancer mortality among women employed in the telephone industry. *Journal of Occupational Medicine* 1204-1209.

- 611 Coogan PF, Clapp RW, Newcomb PA, Wenzl TB, Bogdan G, Mittendorf R, *et al.* (1996). Occupational exposure to 60-hertz magnetic fields and risk of breast cancer in women. *Epidemiology* 7:459-464.
- 612 Kliukiene J, Tynes T, Andersen A (2004). Residential and occupational exposures to 50-Hz magnetic fields and breast cancer in women: A population-based study. *American Journal of Epidemiology* 159:852-861.
- 613 Feychting M, Forssen U, Rutqvist LE, Ahlbom A (1998). Magnetic fields and breast cancer in Swedish adults residing near high-voltage power lines. *Epidemiology* 9:392-397.
- 614 Zhu K, Hunter S, Payne-Wilks K, Roland CL, Forbes DS (2003). Use of electric bedding devices and risk of breast cancer in African American women. *American Journal of Epidemiology* 158:798-806.
- 615 Milham S (2004). A cluster of male breast cancer in office workers. *American Journal of Industrial Medicine* 46:86-87.
- 616 Erren TC (2001). A meta-analysis of epidemiologic studies of electric and magnetic fields and breast cancer in women and men. *Bioelectromagnetics Supplement* 5:S105-119.
- 617 Loomis DP (1992). Cancer of breast among men in electrical occupations (letter). *Lancet* 339:1482-1483.
- 618 Tynes T, Andersen A, Langmark F (1992). Incidence of cancer in Norwegian workers potentially exposed to electromagnetic fields. *American Journal of Epidemiology* 136:81-88.
- 619 Matanoski GM, Breyse PN, Elliott EA (1991). Electromagnetic field exposure and male breast cancer. *Lancet* 337:737.
- 620 Weiss JR, Moysich KB, Swede H (2005). Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 14:20-26.
- 621 Fedrowitz M, Kamino K, Loscher W (2004). Significant differences in the effects of magnetic field exposure on 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinogenesis in two substrains of Sprague-Dawley rats. *Cancer Research* 64: 243-251.
- 622 Stevens RG, Davis S, Thomas DB, Anderson LE, Wilson BW (1992). Electric power, pineal function, and the risk of breast cancer. *FASEB Journal* 6: 853-860.
- 623 Nie K, Henderson A (2003). MAP kinase activation in cells exposed to a 60Hz electromagnetic field. *Journal of Cellular Biochemistry* 90: 1197-1206.
- 624 Sanchez-Barcelo EJ, Cos S, Mediavilla D, Matinez-Campa C, Gonzalez A, Alonso-Gonzalez C (2005). Melatonin-estrogen interactions in breast cancer. *Journal of Pineal Research* 38: 217-222.
- 625 Blask DE, Wilson ST, Zalatan F (1997). Physiological melatonin inhibition of human breast cancer cell growth *in vitro*: Evidence for a glutathione-mediated pathway. *Cancer Research* 57:1909-1914.
- 626 Hensen J (2001). Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology* 12:74-77.
- 627 Davis S, Mirick DK, Stevens RG (2001). Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 93:1557-1562.
- 628 Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, Colditz GA (2001). Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *Journal of the National Cancer Institute* 93:1563-1568.
- 629 Schernhammer ES, Hankinson SE (2005). Urinary melatonin levels and breast cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute* 97:1084-1087.
- 630 Rafnsson V, Sulem P, Tulinius H, Hrafnkelsson J (2003). Breast cancer risk in airline cabin attendants: A nested case-control study in Iceland. *Occupational and Environmental Medicine* 60:807-809.
- 631 Linnertsjo A, Hammar N, Dammstrom BG, Johansson M, Eliasch H (2003). Cancer incidence in airline cabin crew: Experience from Sweden. *Occupational and environmental medicine* 60:810-814.
- 632 Reynolds P, Cone J, Layefsky M, Goldberg DE, Hurley S (2002). Cancer incidence in California flight attendants. *Cancer Causes and Control* 13:317-324.
- 633 American Society of Radiologic Technologists (2007). Does Your State Regulate Medical Imaging and Therapy Technologists? Consulté au <https://www.asrt.org/media/pdf/govrel/doesyourstateregulate.pdf>, le 15 novembre 2007.
- 634 European Environmental Agency. (2007). Radiation Risks from Everyday Devices Assessed. Consulté au www.eea.europa.eu/highlights/radiation-risk-from-everydaydevices-assessed le 15 novembre 2007.
- 635 BioInitiative Report: A Rationale for a Biologically-based Public Exposure Standard for Electromagnetic Fields (ELF and RF). (2007). Consulté au www.bioinitiative.org/index.htm le 15 novembre 2007.
- 636 Electromagnetic Radiation Policy Institute. (2007). Frequently Asked Questions. Consulté au www.emrpolicy.org/faq/index.htm le 5 novembre 2007
- 637 Wilson MP, Chia DA Ehlers BC (2006). Green Chemistry in California: A Framework for Leadership in Chemicals Policy and Innovation. California Policy Research Center, University of California, Berkeley.
- 638 Rudel RA, Attfield KA, Schifano JN, Brody JG. (2007). Chemicals causing mammary gland tumors in animals signal new directions for epidemiology, chemicals testing, and risk assessment for breast cancer prevention. *Cancer* 109 Issue S12: 2635-2666.
- 639 Brody JG, Moysich KB, Humblet O, Attfield KR, Beehler GP, Rudel RA (2007). Environmental pollutants and breast cancer: Epidemiologic studies. *Cancer* 109(Suppl 12):2667- 2711

- 640 American Non-smokers Rights Foundation. (2007). Overview List—How many smokefree laws? Consulté au www.no-smoke.org/pdf/mediaordlist.pdf, le 15 novembre 2007.
- 641 Institute for Agriculture and Trade Policy. (2007). Smart Plastics Guide. Consulté au <http://www.healthobservatory.org/library.cfm?refID=77083>, le 15 octobre 2007.
- 642 US Securities & Exchange Commission Form 20-F 2000, Novartis, Innovative Medicines – Improved Lives. As filed with the Securities and Exchange Commission on April 11, 2001. Téléchargé le 10/8/07: www.novartis.com/downloads/investors/Novartis-20F-2000.pdf
- 643 The Cosmetic, Toiletries and Fragrance Association (CTFA) partners with the American Cancer Society to sponsor the “Look Good, Feel Better” program for women with breast cancer. Increasing rates of cancer in children and adolescents have prompted a special new “Look Good, Feel Better” program for teens. You might call it the ultimate concealer.
- 644 Thompson D, Kriebel D, Quinn MM, Wegman DH, Eisen EA (2005). Occupational exposure to metalworking fluids and risk of breast cancer among female autoworkers. *American Journal of Industrial Medicine* 47:153-160.
- 645 Goldberg MS, Labreche F (1996). Occupational risk factors for female breast cancer: A review. *Occupational and Environmental Medicine* 53(3):145-156.
- 646 Teitelbaum SL, Britton JA, Gammon MD, Schoenberg JB, Brogan DJ, Coates RJ, Caling JR, Malone KE, Swanson CA, Brinton LA (2003). Occupation and breast cancer in women 20-44 years of age. *Cancer Causes and Control* 14:627-637.
- 647 Coyle B, Polovich M (2004). Handling hazardous drugs: How safe are you? *American Journal of Nursing* 104(2):104.
- 648 Zheng T, Holford TR, Taylor Mayne S, Luo J, Hansen Owens P, Hoar Zahm S, Zhang B, Zhang Y, Zhang W, Jiang Y, Boyle P (2002). A case-control study of occupation and breast cancer risk in Connecticut. *Journal of Cancer Epidemiology and Prevention* 7:3-11.
- 649 Petralia SA, Fena JE, Freudenheim JL, Marshall JR, Michalek A, Brasure J, Swanson M, Graham (1998). Breast cancer risk and lifetime occupational history: Employment in professional and managerial occupations. *Occupational and Environmental Medicine* 55(1):43-48.
- 650 Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M, Gallagher RP, Yang P (2000). Identification of occupational cancer risks in British Columbia: A population-based case-control study of 995 incident breast cancer cases by menopausal status, controlling for confounding factors. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 42:284-310.
- 651 Miller BA, Kolonel LN, Bernstein L, Young JL, *et al* (1996). Racial/Ethnic patterns of cancer in the United States 1988- 1992. National Cancer Institute. Bethesda, MD
- 652 Clegg LX, Feuer EJ, Midthune DN, Fay MP, Hankey BF (2002). Impact of reporting delay and reporting error on cancer incidence rates and trends. *Journal of the National Cancer Institute* 94:1537-1545.
- 653 California Environmental Health Tracking Program. (2007). Overview of Environmental Health Tracking. Consulté au www.catracking.com/sub/eh/eh.htm le 15 novembre 2007.
- 654 Russo J, Hu YF, Silva IDCG, Russo IH (2001). Cancer risk related to mammary gland structure and development. *Microscopy Research and Technique* 52: 204-223.
- 655 Steingraber S (2007). *The Falling Age of Puberty in U.S. Girls: What We Know, What We Need to Know*. Published by the Breast Cancer Fund.
- 656 Rudel RA, Attfield KA, Schifano JN, Brody JG. (2007). Chemicals causing mammary gland tumors in animals signal new directions for epidemiology, chemicals testing, and risk assessment for breast cancer prevention. *Cancer* 109 (Suppl 12): 2635-2666.
- 657 Steingraber S (2007). *The Falling Age of Puberty in U.S. Girls: What We Know, What We Need to Know*. Published by the Breast Cancer Fund.
- 658 Friends of the Earth. (2006). *Nanomaterials, Sunscreens and Cosmetics: Small Ingredients, Big Risks*. Consulté au <http://www.foe.org/camps/comm/nanotech/nanocosmetics.pdf> le 15 novembre 2007.
- 659 Natural Resources Defense Council. (2007). *Nanotechnology's Invisible Threat: Small Science, Big Consequences*. Consulté au www.nrdc.org/health/science/nano/nano.pdf le 15 novembre 2007.
- 660 Weiss R “Nanotech Product Recalled in Germany.” *Washington Post*, Apr 6, 2006; A02.
- 661 Woodrow Wilson International Center for Scholars. (2007). *Consumer Products Inventory*. Consulté au www.nanotechproject.org le 15 novembre 2007
- 662 International Agency for Research on Cancer (IARC) (2005). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol 2005: World Health Organization.
- 663 Gold LS, Slone T, Manley NB, Garfinkel GB, Ames BN (2005). *Summary Table by Chemical of Carcinogenicity Results in CPDB in 1485 Chemicals*. Vol 2005: University of California, Berkeley.
- 664 International Agency for Research on Cancer (IARC) (2005). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol 2005: World Health Organization.
- 665 National Toxicology Program: Department of Health and Human Services (2005). *Study Reports and Abstracts collection*.
- 666 National Toxicology Program: Department of Health and Human Services (2005). *11th Report on Carcinogens*.
- 667 Toxicology Data Network (Toxnet): National Library of Medicine. *Chemical Carcinogenesis Research Information System (CCRIS)*.

Édition française réalisée par
l'Action cancer du sein de Montréal



www.BreastCancerFund.org

1388 Sutter Street, Suite 400
San Francisco, CA 94109
(866) 760-TBCF

©2008, Breast Cancer Fund