



HAL
open science

Surpoids, obésité et survie après cancer du sein dans la cohorte E3N

Mathilde His

► **To cite this version:**

Mathilde His. Surpoids, obésité et survie après cancer du sein dans la cohorte E3N. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Saclay (COmUE), 2016. Français. NNT: 2016SACLS422 . tel-01462895

HAL Id: tel-01462895

<https://theses.hal.science/tel-01462895>

Submitted on 9 Feb 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

NNT : 2016SACLS422

**THESE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
PREPAREE A
L'UNIVERSITE PARIS-SUD**

ECOLE DOCTORALE N°570
Santé Publique

Spécialité de doctorat : Santé publique - épidémiologie

Par

Mme Mathilde His

**Surpoids, obésité et survie après cancer du sein
dans la cohorte E3N**

Thèse présentée et soutenue à Villejuif, le 25 novembre 2016 :

Composition du Jury :

Dr. Nadine Andrieu	Directrice de recherche INSERM, Institut Curie	Présidente
Dr. Patrick Arveux	Médecin épidémiologiste, Université de Bourgogne	Rapporteur
Pr. Anne Zeleniuch-Jacquotte	Professeur, Université de New-York	Rapporteur
Pr. Nathalie Chabbert-Buffet	PU-PH, Université Pierre et Marie Curie	Examinatrice
Dr. Emmanuelle Mouret-Fourme	Médecin épidémiologiste, Institut Curie	Examinatrice
Dr. Françoise Clavel-Chapelon	Directrice de recherche INSERM, Université Paris-Sud	Directrice de thèse
Dr. Laure Dossus	Epidémiologiste, Centre International de Recherche sur le Cancer	Co-directrice de thèse

RESUME

L'excès de poids est un facteur de risque reconnu de cancer du sein après la ménopause, et les études tendent à montrer qu'il s'agit aussi d'un facteur de mauvais pronostic chez les femmes ayant eu un cancer du sein. Cependant, peu d'études ont caractérisé le type d'obésité impliqué dans ces associations, ainsi que l'impact de l'historique d'évolution de la corpulence. De plus, alors que le rôle de certains mécanismes impliqués dans ces associations est connu, le rôle d'autres dérèglements fréquemment associés à un excès d'adiposité, comme les dérèglements du métabolisme lipidique, est mal connu.

Nous avons utilisé les données de la cohorte E3N, incluant 98 995 femmes nées entre 1925 et 1950 et suivies depuis 1990, afin d'étudier les associations de différentes mesures de la corpulence avant diagnostic, ainsi que de la corpulence de l'enfance à l'âge adulte avec la survie chez les femmes ayant eu un cancer du sein. De plus, à partir d'une étude cas-témoins nichée dans la cohorte, nous avons évalué les associations entre lipides sériques et cancer du sein (risque et survie).

Nous avons mis en évidence une association entre un tour de hanches élevé avant diagnostic et la survie après cancer du sein. Une corpulence croissante au cours de la vie a également été associée à une moins bonne survie. En revanche, les lipides sériques n'étaient pas associés avec le risque de cancer du sein ou la survie après cancer du sein.

Ce travail souligne donc l'importance de limiter au maximum, tout au long de la vie, l'excès d'adiposité, ainsi que la nécessité de mieux caractériser les mécanismes impliqués dans les associations entre excès de poids et survie après cancer du sein.

Mots-clés : cancer du sein ; risque ; survie ; obésité ; surpoids ; lipides sériques

ABSTRACT

OVERWEIGHT, OBESITY AND SURVIVAL AFTER BREAST CANCER

IN THE E3N COHORT STUDY

Excess adiposity is a known risk factor for postmenopausal breast cancer and studies suggest that excess adiposity is also associated with a poor breast cancer survival. However, only few studies have characterized the type of adiposity involved in these associations, as well as the influence of body size changes during life. In addition, despite the fact that several biological mechanisms have been suggested to explain the obesity-cancer relationship, the influence of other metabolic changes frequently associated with excess adiposity, such as dysregulation of lipid metabolism, is not established.

Using data from the E3N cohort study, which includes 98 995 women born between 1925 and 1950 and followed since 1990, we studied the associations between several measures of prediagnosis adiposity, as well as body size at several periods in life and body size changes, and survival after breast cancer. Lastly, we focused on the associations between several serum markers of lipid metabolism and risk and survival after breast cancer, in a case-control study nested within the cohort.

A higher prediagnosis hip circumference and an increase in lifetime body size were both associated with a poor breast cancer survival. On the contrary, serum lipids were not associated with breast cancer risk or survival.

Together, those results underline the necessity of reducing excess adiposity over the life course as much as possible and of a better understanding of the biological mechanisms underlying the obesity-breast cancer survival relationship.

Key words: breast cancer; survival; risk; overweight; obesity; serum lipids

REMERCIEMENTS

Je tiens en premier lieu à adresser de chaleureux remerciements à Laure Dossus, ma co-directrice de thèse : c'était un pari que de te lancer dans cette aventure avec moi, merci de m'avoir fait confiance et merci pour ton soutien et ton encadrement de qualité pendant ces trois années. Malgré l'éloignement géographique, tu as su m'encourager et me faire bénéficier de belles opportunités.

Je remercie tout particulièrement Françoise Clavel-Chapelon, ma deuxième co-directrice, pour m'avoir acceptée dans cette équipe qu'elle dirigeait lorsque j'ai commencé : merci pour nos riches échanges et pour tes conseils, notamment à la fin de ma thèse.

Je remercie la Ligue Nationale Contre le Cancer pour m'avoir attribué une bourse doctorale pendant les trois années de ma thèse, sans laquelle rien de tout cela n'aurait été possible, avec un remerciement spécial pour le Comité de Montbéliard et ses bénévoles. Cette thèse s'inscrit dans un projet plus large financé par la Fondation de France, que je tiens aussi à remercier.

Je remercie chacun des membres de mon jury : Anne Zeleniuch-Jacquotte et Patrick Arveux, pour avoir accepté la lourde tâche d'être rapporteurs de ce travail et pour leurs conseils avisés, Nadine Andrieu, pour avoir accepté de présider ce jury, Nathalie Chabbert-Bufferet, Sébastien Czernichow et Emmanuelle Mouret-Fourme pour leur rôle d'examineurs de ce travail. J'adresse également mes remerciements à l'Ecole Doctorale de Santé Publique, en particulier à Audrey Bourgeois pour son aide et sa patience dans toutes les démarches liées à la fin de thèse.

Merci à toutes les participantes de la cohorte : c'est grâce à votre assiduité dans les réponses aux questionnaires que de jeunes chercheurs, nés en même temps ou après la cohorte, peuvent aujourd'hui continuer à travailler sur ces données.

A tous ceux qui ont participé à ce travail de thèse ou aux réflexions liées, qu'elles soient méthodologiques, biologiques ou statistiques, et à ceux qui ont toujours répondu à mes sollicitations, un grand merci : Guy Fagherazzi, Sylvie Mesrine, Laureen Dartois, Agnès Fournier, Marie-Christine Boutron-Ruault, Gaëlle Gusto, Rafika Chaït, Céline Kernaleguen, Thierry Dupré et Anne Boutten. Je remercie également Marine Le Guélenec, dont le travail de stage a été d'une grande importance dans ce manuscrit. Pour m'avoir aidée à réfléchir à l'après-thèse, merci à mes co-directrices et à Guy, Marina, Pascale et Marie-Christine. Pour sa patience dans la gestion de mes (nombreux !) déplacements, merci à Maryvonne Niravong, et pour sa patience dans la gestion de mes (nombreux !) problèmes techniques et informatiques, merci à Maxime Valdenaire.

J'ai eu la chance d'être accueillie dans un environnement professionnel chaleureux, et pour cela je remercie chacun des membres de l'équipe Générations et santé, vos sourires et votre bonne humeur

ont réchauffé le sous-sol, comme ceux de nos voisins Statlife. J'ai une pensée spéciale pour celles avec qui j'ai partagé un bureau, ces havres de bon(ne) humo(/e)ur, même ces derniers mois (merci Aurélie et Wilna), pour le service de midi et ses membres inconditionnels, et pour ceux qui sont devenus plus que des collègues.

Je remercie toutes les personnes qui ont accepté de relire tout ou partie de ce manuscrit d'un œil critique pour me permettre de l'améliorer : Laure et Françoise bien sûr, mais aussi Sylvie, Guy, Rafika, Maxime, Céline, et mes parents, Anne et Laurent.

Ces trois années de thèse auront été un parcours professionnel et personnel au cours duquel j'ai été très bien entourée. Je remercie tous ceux et celles qui m'ont écoutée, soutenue et encouragée quand j'en avais besoin : dans les premiers comme dans les derniers mois, occasionnelle ou plus fréquente, votre présence a énormément compté.

Cette thèse a été l'occasion de nombreuses rencontres, mais si je ne devais en retenir qu'une seule, ça serait la tienne Céline. Pour ta bonne humeur bien sûr, et pour tout le reste, merci infiniment.

C'est à ma famille que vont mes derniers mais néanmoins immenses remerciements : vous avez su m'encourager et me soutenir pendant ces longues années d'études, chacun à votre façon, de l'océan Indien à la Manche en passant par la Méditerranée, et prouver définitivement que loin des yeux ne veut pas dire loin du cœur. Merci.

VALORISATION SCIENTIFIQUE

1) PUBLICATIONS

a. Publications en lien avec le travail doctoral

Articles publiés :

- **His M**, Fagherazzi G, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Dossus L. **Pre-diagnostic body size and breast cancer survival in the E3N cohort study**. *Int J Cancer*. 2016 Sep 1;139(5):1053-64 (Annexe A, page 189)
- **His M**, Clavel-Chapelon F, Dossus L. **Surpoids, obésité : quel impact sur la récurrence du cancer du sein ?** *Psycho-Oncologie*. 2016 Sep 27;10(3):193-199 (Annexe B, page 211)
- **His M**, Dartois L, Fagherazzi G, Boutten A, Dupré T, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Dossus L. **Associations between serum lipids and breast cancer incidence and survival in the prospective E3N cohort study**. (Annexe C, page 229)

Article en préparation :

- **His M**, Le Guéennec M, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Dossus L. **Lifecourse evolution of body shape and survival after breast cancer in the French EPIC-E3N cohort study**.

Résumé scientifique :

- **His M**, Fagherazzi G, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Dossus L. **Corpulence et survie après un cancer du sein : les résultats de la cohorte E3N, France**. *Rev Epidemiol Sante Publique*. Sep 2014; 62S Supplement 5, S216. Abstract P1-10.

b. Autres publications

Articles publiés (relectures critiques/préparation des données pendant la thèse) :

- Matejčić M, de Batlle J, Ricci C, Perrier F, Huybrechts I, Buckland G, Amiano P, Zeleniuch-Jacquotte A, Gylling B, Sieri S, Key TJ, van Gils CH, Peeters PH, Trichopoulou A, Lagiou P, Benetou V, Sánchez MJ, **His M**, Barricarte A, Skeie G, Weiderpass E, Kaaks R, Fortner R, Chirlaque MD, Cox DG, Palli D, Boutron-Ruault MC, Cadeau C, Bueno-de-Mesquita B, Ricceri F, Quirós JR, Tumino R, Riboli E, Romieu I, Chajès V. **Biomarkers of folate and vitamin B12, alcohol intake and breast cancer risk: report from the EPIC cohort**. *Int J Cancer*. 2016 (sous presse).
- Merritt MA, Tzoulaki I, van den Brandt PA, Schouten LJ, Tsilidis KK, Weiderpass E, Patel CJ, Tjønneland A, Hansen L, Overvad K, **His M**, Dartois L, Boutron-Ruault MC, Fortner RT, Kaaks R, Aleksandrova K, Boeing H, Trichopoulou A, Lagiou P, Bamia C, Palli D, Krogh V, Tumino R, Ricceri F, Mattiello A, Bueno-de-Mesquita HB, Onland-Moret NC, Peeters PH, Skeie G, Jareid M, Quirós JR, Obón-Santacana M, Sánchez MJ, Chamosa S, Huerta JM, Barricarte A, Dias JA, Sonestedt E, Idahl A, Lundin E, Wareham

NJ, Khaw KT, Travis RC, Ferrari P, Riboli E, Gunter MJ. **Nutrient-wide association study of 57 foods/nutrients and epithelial ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study and the Netherlands Cohort Study.** *Am J Clin Nutr.* 2016 Jan;103(1):161-7. PMID: 26607939

- Kyrø C, Zamora-Ros R, Scalbert A, Tjønneland A, Dossus L, Johansen C, Bidstrup PE, Weiderpass E, Christensen J, Ward H, Aune D, Riboli E, **His M**, Clavel-Chapelon F, Baglietto L, Katzke V, Kühn T, Boeing H, Floegel A, Overvad K, Lasheras C, Travier N, Sánchez MJ, Amiano P, Chirlaque MD, Ardanaz E, Khaw KT, Wareham N, Perez-Cornago A, Trichopoulou A, Lagiou P, Vasilopoulou E, Masala G, Grioni S, Berrino F, Tumino R, Sacerdote C, Mattiello A, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, van Gils C, Borgquist S, Butt S, Zeleniuch-Jacquotte A, Sund M, Hjartåker A, Skeie G, Olsen A, Romieu I. **Pre-diagnostic polyphenol intake and breast cancer survival: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort.** *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Nov;154(2):389-401. PMID: 26531755
- Duarte-Salles T, Fedirko V, Stepien M, Aleksandrova K, Bamia C, Lagiou P, Tjønneland A, Hansen L, Dam Laursen AS, Overvad K, Boutron-Ruault M-C, **His M**, Fagherazzi G, Katzke VA., Kühn T, Boeing H, Trichopoulou A, Valanou E, Kritikou M, Masala G, Panico S, Sieri S, Ricceri F, Tumino R, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH., Hjartåker A, Skeie G, Weiderpass E, Ardanaz E, Bonet C, Chirlaque M-D, Dorransoro M, Quirós JR., Sjöberg K, Ohlsson B, Johansson I, Wennberg M, Khaw K-T, Wareham N, Travis RC., Ferrari P, Freisling H, Romieu I, Lu Y, Cross AJ., Gunter MJ., Jenab M. **Dietary Fat Consumption and Development of Hepatocellular Carcinoma in a Large European Cohort.** *Int J Cancer.* 2015 Dec 1;137(11):2715-28. PMID: 26081477

Articles publiés dans le cadre du stage d'équivalent Master 2 :

- Touvier M, Fassier P, **His M**, Norat T, SM Chan D, Blacher J, Hercberg S, Galan P, Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P. **Cholesterol and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies.** *Br J Nutr.* 2015 Aug 14;114(3):347-57. PMID: 26173770
- **His M**, Zelek L, Deschasaux M, Pouchieu C, Kesse-Guyot E, Hercberg S, Galan P, Latino-Martel P, Blacher J, Touvier M. **Prospective associations between serum biomarkers of lipid metabolism and overall, breast and prostate cancer risk.** *Eur J Epidemiol.* 2014 Feb;29(2):119-32. PMID: 24519551
- Deschasaux M, Pouchieu C, **His M**, Hercberg S, Latino-Martel P, Touvier M. **Dietary total and insoluble fiber intakes are inversely associated with prostate cancer risk.** *J Nutr.* 2014 Apr;144(4):504-10. PMID: 24553693
- Deschasaux M, Zelek L, Pouchieu C, **His M**, Hercberg S, Galan P, Latino-Martel P, Touvier M. **Prospective association between dietary fiber intake and breast cancer risk.** *PLoS One.* 2013 Nov 14;8(11):e79718. PMID: 24244548

Articles soumis (relectures critiques/préparation des données pendant la thèse) :

- Lafourcade A, **His M**, Baglietto L, Boutron-Ruault MC, Dossus L, Rondeau V. **The effect of prognostic factors on recurrence and death after breast cancer in the French E3N cohort: An application of the joint frailty model and dynamic prediction.**
- Chajès V, Assi N, Biessy C, Ferrari P, Rinaldi S, Slimani N, Lenoir G, Baglietto L, **His M**, Boutron-Ruault MC, Trichopoulou A, Lagiou P, Katsoulis M, Kaaks R, Kühn T,

Panico S, Pala V, Masala G, Bueno-de-Mesquita B, Peeters PH, van Gils C, Hjartáker A, Olsen K, Barnung R, Barricarte A, Redondo-Sanchez D, Menéndez Garcia V, Amiano P, Wennberg M, Key T, Khaw KT, Merritt M, Riboli E, Gunter M.J, Romieu I. **A prospective evaluation of plasma phospholipid fatty acid levels and breast cancer risk in the EPIC study.**

- Fortner R, Sarink D, Schock H, Johnson T, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Affret A, **His M**, Boutron-Ruault MC, Boeing H, Trichopoulou A, Naska A, Orfanos P, Palli D, Sieri S, Mattiello A, Tumino R, Ricceri F, Bueno-de-Mesquita B, Peeters P, Van Gils C, Weiderpass E, Lund E, Quirós R, Agudo A, Sánchez MJ, Chilarque MD, Ardanaz E, Dorronsoro M, Key T, Khaw KT, Rinaldi S, Dossus L, Gunter M, Merritt M, Riboli E, Kaaks R. **Osteoprotegerin and Breast Cancer Risk by Hormone Receptor Subtype: A nested case-control study in the EPIC Cohort.**
- Molina-Montes E, Sanchez MJ, Buckland G, Bueno-de-Mesquita B, Weiderpass E, Amiano P, Wark P, Kühn T, Katzke V, Huerta JM, Ardanaz E, Quirós JR, Affret A, **His M**, Boutron-Ruault MC, Peeters P, Ye W, Sund M, Boeing H, Iqbal K, Ohlsson B, Sonestedt E, Tjønneland A, Peterson K, Travis R, Skeie G, Agnoli C, Panico S, Palli D, Tumino R, Sacerdote C, Friesling H, Huybrechts I, Overvad K, Trichopoulou A, Bamia C, Vasilopoulou E, Wareham N, Khaw KT, Cross A, Ward H, Riboli E, Duell E. **Mediterranean Diet and risk of Pancreatic Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort.**
- Sawada N, Wark P, Merritt M, Tsugane S, Ward H, Rinaldi S, Weiderpass E, Dartois L, **His M**, Boutron-Ruault MC, Fortner R, Kaaks R, Overvad K, Redondo ML, Travier N, Molina-Portillo E, Dorronsoro M, Cirera L, Ardanaz E, Perez-Cornago A, Trichopoulou A, Lagiou P, Valanou E, Masala G, Pala V, Peeters P, van der Schouw Y, Melander O, Manjer J, da Silva M, Skeie G, Tjønneland A, Olsen A, Gunter M, Riboli E, Cross A. **The association between adult attained height and sitting height with mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC).**

2) COMMUNICATIONS

a. Communications scientifiques sous forme de présentation orale :

- **His M**, Le Guélenec M, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Dossus L. **Lifecourse evolution of body shape and survival after breast cancer in the French EPIC-E3N cohort study**, conférence “Life course influences and mechanisms: Obesity, Physical Activity and Cancer” (Londres, septembre 2016)
- **His M**, **Communication orale grand public**, Finale universitaire Paris-Saclay du concours de vulgarisation scientifique « Ma Thèse en 180 secondes » (Gif-sur-Yvette, avril 2016)

- **His M**, Dartois L, Fagherazzi G, Boutten A, Dupré T, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Dossus L. **Biomarqueurs lipidiques et cancer du sein : risque de premier cancer et survie dans l'étude E3N**, colloque « Nutrition, microbiote, métabolisme et cancer » du réseau NACRe (Paris, octobre 2015). *Prix de la meilleure communication orale*.
- **His M**, Fagherazzi G, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Dossus L. **Surpoids, obésité et survie après un cancer du sein (communication orale grand public)**, Assemblée générale de la Ligue contre le Cancer – Comité de Montbéliard (Montbéliard, avril 2015)
- **His M**, Fagherazzi G, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Dossus L. **Corpulence et survie après un cancer du sein : premiers résultats de la cohorte E3N**, Journée CLARA-NACRe « Nutrition et cancer » (Lyon, juin 2014)
- **His M**, Zelek L, Deschasaux M, Pouchieu C, Kesse-Guyot E, Hercberg S, Galan P, Latino-Martel P, Blacher J, Touvier M. **Etude des liens prospectifs entre différents biomarqueurs sanguins du métabolisme lipidique et risque de cancer dans la cohorte SU.VI.MAX**, 11èmes Journées Francophones de Nutrition (Bordeaux, décembre 2013)

b. Communications scientifiques sous forme de poster :

- **His M**, Dartois L, Fagherazzi G, Boutten A, Dupré T, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Dossus L. **Associations between serum lipids and breast cancer incidence and survival in the prospective E3N-EPIC cohort study**, conférence anniversaire des 50 ans du CIRC (Lyon, juin 2016)
- **His M**, Le Guéennec M, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Dossus L. **Body size and breast cancer survival in the E3N cohort study**, conférence anniversaire des 50 ans du CIRC (Lyon, juin 2016)
- **His M**, Fagherazzi G, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Dossus L. **Pre-diagnosis body size and breast cancer survival in the E3N cohort study**, conférence « Translating Cancer Epidemiology: From Cells to Clinic and Population » (Etats-Unis, octobre 2015)
- **His M**, Fagherazzi G, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Dossus L. **Pre-diagnosis overweight and obesity and breast cancer survival: results from the French E3N prospective cohort study**, VLAG International advanced course “Diet and Cancer : from prevention to survival” – World Cancer Research Fund International, WCRF The Netherlands (Pays-Bas, septembre 2014)
- **His M**, Fagherazzi G, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Dossus L. **Corpulence et survie après cancer du sein : les résultats de la cohorte prospective E3N**, VIe Congrès International d'Épidémiologie - ADELFI – EPITER (Nice, septembre 2014)

3) ENCADREMENT D'ETUDIANT

- **Marine Le Guéennec** : stage de Master 2 Modélisation en Pharmacologie Clinique et Epidémiologie « Evolution de la stature corporelle et survie après un cancer du sein dans la cohorte E3N »

TABLES DES MATIERES

RESUME	3
ABSTRACT	4
REMERCIEMENTS	5
VALORISATION SCIENTIFIQUE	7
TABLES DES MATIERES	13
Liste des figures	17
Liste des tableaux	19
Liste des abréviations	21
INTRODUCTION	25
1. LE CANCER DU SEIN	25
1.1. Biologie	25
1.1.1. Structure et organisation du sein	25
1.1.2. Mécanismes généraux de la cancérogenèse	25
1.1.3. Caractéristiques tumorales des cancers du sein	27
1.2. Principaux traitements	31
1.3. Epidémiologie	31
1.3.1. Le cancer du sein dans le monde et en France	32
1.3.2. Survie après cancer du sein	32
1.3.3. Facteurs de risque de cancer du sein	33
1.3.4. Facteurs pronostiques et prédictifs	37
2. ETAT DE L'ART DES RELATIONS ENTRE SURPOIDS ET OBESITE ET CANCER DU SEIN	41
2.1. Mesure et définitions du surpoids et de l'obésité	41
2.1.1. Mesures	41
2.1.2. Définitions	43
2.2. Epidémiologie de l'obésité en quelques chiffres	43
2.3. Surpoids, obésité et risque de cancer du sein	45
2.3.1. Préménopause	46
2.3.2. Postménopause	46
2.3.3. Mécanismes	47
2.4. Surpoids, obésité et survie après cancer du sein	47
2.4.1. IMC avant le diagnostic	49
2.4.2. IMC au moment du diagnostic ou après le diagnostic	50
2.4.3. Risque de second cancer primitif	51
2.4.4. Différences selon statut ménopausique, récepteurs hormonaux et stade au diagnostic	51
2.4.5. Autres mesures anthropométriques et survie	52
2.4.6. Evolution de la corpulence et survie	53
2.4.7. Synthèse : adiposité et survie	55
2.5. Principaux mécanismes expliquant l'association entre surpoids et obésité et cancer du sein	56
2.5.1. Hormones stéroïdiennes	56
2.5.2. Insulino-résistance, hyperinsulinémie et insulin-like growth factor (IGF)	57
2.5.3. Inflammation	57
2.5.4. Traitements et relation entre obésité et survie	60
3. ETAT DE L'ART DES RELATIONS ENTRE DEREGLLEMENT DU METABOLISME LIPIDIQUE ET CANCER DU SEIN	61
3.1. Métabolisme du cholestérol et des triglycérides	61
3.2. Métabolisme lipidique et cancer du sein	62
3.2.1. Lipides et risque de cancer du sein	63
3.2.2. Lipides et survie après cancer du sein	65
3.2.3. Synthèse : lipides et cancer du sein	65
4. OBJECTIFS DE LA THESE	66
MATERIELS ET METHODES	69
1. LA COHORTE E3N	69
1.1. Inclusion	69
1.2. Suivi	69
1.3. Prélèvement sanguin	72
1.4. Dimension européenne	73
1.5. E4N	73
2. DONNEES D'EXPOSITION	74

2. 1.	Anthropométrie	74
2. 1. 1.	Corpulence au cours du suivi	74
2. 1. 2.	Evolutions de la stature corporelle de l'enfance à 35-40 ans.....	76
2. 2.	Biomarqueurs lipidiques	77
2. 3.	Covariables.....	77
2. 3. 1.	Mode de vie	77
2. 3. 2.	Facteurs reproductifs et hormonaux.....	78
2. 3. 3.	Facteurs socio-économiques	80
2. 3. 4.	Examens, traitements et antécédents médicaux.....	80
3.	DONNEES DE MORTALITE	81
3. 1.	Connaissance et validation des décès	81
3. 2.	Recueil des causes de décès auprès du CépiDc	81
3. 2. 1.	Le certificat de décès	81
3. 2. 2.	Codage des causes de décès	82
3. 2. 3.	L'appariement avec les données du CépiDc.....	82
4.	DONNEES SUR LES CANCERS	84
4. 1.	Sources d'information sur les cas.....	84
4. 2.	Validation des cancers.....	84
4. 3.	Classification des cancers du sein	84
4. 4.	Définition d'événements concomitants	86
4. 4. 1.	Délai entre deux événements	86
4. 4. 2.	Cancers métastatiques d'emblée	86
4. 5.	Définition des seconds événements.....	86
4. 6.	Cas particulier de décès par cancer du sein sans récurrence indiquée.....	87
5.	ANALYSES STATISTIQUES	88
5. 1.	Population d'étude.....	88
5. 2.	Définition de la survie	88
5. 2. 1.	Période de suivi	88
5. 2. 2.	Définition de la survie et choix des événements d'intérêt.....	89
5. 3.	Analyses descriptives	90
5. 4.	Analyse de survie : modèle de Cox	91
5. 4. 1.	Définition.....	91
5. 4. 2.	Hypothèses du modèle.....	92
5. 4. 3.	Echelle de temps.....	93
5. 4. 4.	Prise en compte de l'amélioration de la survie sur la période d'étude	93
5. 4. 5.	Etudes des interactions.....	93
5. 5.	Analyse du risque de cancer du sein dans une étude cas-témoins nichée : régression logistique conditionnelle	93
5. 5. 1.	Définition.....	93
5. 5. 2.	Etude des interactions	94
5. 6.	Expositions.....	95
5. 6. 1.	Anthropométrie avant diagnostic	95
5. 6. 2.	Evolution de l'anthropométrie au cours de la vie.....	95
5. 6. 3.	Lipides sériques.....	96
5. 7.	Stratégie de modélisation	96
5. 8.	Tests de tendance	97
5. 9.	Prise en compte des données manquantes	97
5. 9. 1.	Données d'exposition	97
5. 9. 2.	Variables d'ajustement.....	97
RESULTATS ET DISCUSSION		101
1.	ANTHROPOMETRIE PRE-DIAGNOSTIC ET SURVIE APRES CANCER DU SEIN	101
1. 1.	Caractéristiques de la population d'étude.....	102
1. 2.	Modèles testés, variables retenues.....	104
1. 3.	Etude de la survie	105
1. 3. 1.	Analyses sur toute la population.....	105
1. 3. 2.	Etude des interactions	107
1. 3. 3.	Analyses de sensibilité.....	115
1. 4.	Discussion	115
2.	EVOLUTION DE LA STATURE CORPORELLE ET SURVIE APRES CANCER DU SEIN	119
2. 1.	Caractéristiques de la population d'étude.....	119
2. 1. 1.	Exclusions spécifiques.....	119
2. 1. 2.	Variables d'exposition.....	120
2. 1. 3.	Description de la population	121

2. 2.	Modèles testés, variables retenues.....	124
2. 3.	Etude de la survie	125
2. 3. 1.	<i>Associations entre silhouettes à différents âges et survie</i>	125
2. 3. 2.	<i>Associations entre trajectoires d'évolution de la corpulence et survie</i>	127
2. 3. 3.	<i>Etude des interactions</i>	127
2. 3. 4.	<i>Analyses de sensibilité</i>	138
2. 4.	Discussion	138
3.	BIOMARQUEURS LIPIDIQUES ET CANCER DU SEIN : RISQUE DE PREMIER CANCER ET SURVIE APRES CANCER	144
3. 1.	Caractéristiques de la population d'étude.....	145
3. 2.	Etude du risque de premier cancer du sein invasif	147
3. 2. 1.	<i>Modèles testés et variables sélectionnées</i>	147
3. 2. 2.	<i>Résultats</i>	148
3. 3.	Etude de la survie	152
3. 3. 1.	<i>Modèles testés et variables sélectionnées</i>	152
3. 3. 2.	<i>Résultats</i>	152
3. 4.	Discussion	154
CONCLUSION ET PERSPECTIVES		161
1.	PRINCIPAUX RESULTATS	161
2.	POINT DE VUE SANTE PUBLIQUE	163
3.	PERSPECTIVES	165
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		169
ANNEXES		189
	Annexe A : « Pre-diagnostic body size and breast cancer survival in the E3N cohort study », article publié dans l'International Journal of Cancer	189
	Annexe B : « Surpoids, obésité : quel impact sur la récurrence du cancer du sein ? », article publié dans la revue Psycho-Oncologie.....	211
	Annexe C : « Associations between serum lipids and breast cancer incidence and survival in the prospective E3N cohort study », article publié dans le journal Cancer Causes and Control	229

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Cancer du sein canalaire infiltrant et <i>in situ</i> , d'après (7).....	27
Figure 2 - Evolutions de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein en France entre 1980 et 2012, d'après (25).....	32
Figure 3 - Incidence et mortalité par âge pour le cancer du sein en 2012, d'après (25).....	35
Figure 4 - Silhouettes de Sørensen, d'après (93).....	42
Figure 5 - Associations entre IMC et risques de cancer de l'œsophage, du côlon, du pancréas, du sein, de l'endomètre et du rein, d'après (6).....	45
Figure 6 - Schéma des principales hypothèse retenues pour expliquer les associations entre obésité et augmentation du risque de cancer, d'après (120).....	59
Figure 7 - Métabolites du cholestérol et cancer du sein, d'après (224).....	63
Figure 8 - Vue générale des questionnaires de suivi des femmes de la cohorte E3N.....	71
Figure 9 - Repères accompagnant les questions sur les données anthropométriques dans les questionnaires Q4 et Q7.....	75
Figure 10 - Silhouettes de Sørensen et numérotation utilisée dans l'étude E3N.....	75
Figure 11 - Méta-analyse des études comparant le risque de décès toutes causes après un cancer du sein chez les femmes en surpoids par rapport aux femmes de poids normal, d'après (126).....	116
Figure 12 - Répartition des silhouettes à chaque âge.....	120
Figure 13 - Trajectoires d'évolution de la corpulence au cours de la vie.....	121
Figure 14 - Trajectoires d'évolution de la corpulence obtenues sur l'ensemble des femmes incluses dans les analyses pour le risque de cancer du sein (N=81089), d'après (278).....	140
Figure 15 - Analyses en sous-groupes des associations entre cholestérol total (log2-transformé) et risque de cancer du sein.....	150
Figure 16 - Analyses en sous-groupes des associations entre triglycérides (log2-transformé) et risque de cancer du sein.....	150
Figure 17 - Analyses en sous-groupes des associations entre cholestérol HDL (log2-transformé) et risque de cancer du sein.....	151
Figure 18 - Analyses en sous-groupes des associations entre cholestérol LDL (log2-transformé) et risque de cancer du sein.....	151

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Correspondance entre classification TNM (7 ^{ème} édition) et stade pour les tumeurs du sein	29
Tableau 2 - Correspondance entre classification TNM (7 ^{ème} édition) et stade UICC	29
Tableau 3 - Définitions de l'obésité chez l'adulte selon l'IMC et des seuils de risque de complication métabolique selon le tour de taille et le rapport tour de taille/tour de hanches, d'après (57;94;95).....	43
Tableau 4 - Classification des lipides sériques selon les recommandations américaines, d'après (221;222)	62
Tableau 5 - Taux de réponse aux différents questionnaires de l'étude E3N	70
Tableau 6 - Corrélation entre variables anthropométriques auto-déclarées et mesurées par un technicien sur un échantillon de la cohorte (N=152), d'après (254)	76
Tableau 7 - Classification CIM-10 des tumeurs malignes du sein	85
Tableau 8 - Code de comportement évolutif utilisé dans la CIM-O	85
Tableau 9 - Code pour le grade histopathologique ou la différenciation utilisé dans la CIM-O.....	85
Tableau 10 - Caractéristiques des cas de cancer du sein inclus dans l'étude sur anthropométrie pré-diagnostic et survie (N=3160), globalement et par niveaux d'IMC.....	103
Tableau 11 - Associations entre variables anthropométriques avant le diagnostic et survie globale, survie spécifique au cancer du sein et survie sans maladie invasive après un cancer du sein.....	106
Tableau 12 - Associations entre variables anthropométriques avant diagnostic et survie globale et sans maladie invasive selon le stade au diagnostic	108
Tableau 13 - Associations entre variables anthropométriques avant le diagnostic et survie globale et sans maladie invasive selon le statut ménopausique au diagnostic	110
Tableau 14 - Associations entre variables anthropométriques avant le diagnostic et survie globale et sans maladie invasive selon le statut hormonosensible des tumeurs.....	112
Tableau 15 - Associations entre variables anthropométriques avant le diagnostic et survie globale et sans maladie invasive selon la période de diagnostic.....	114
Tableau 16 - Caractéristiques des cas de cancer du sein inclus dans l'étude sur corpulence à différents âges et survie (N=4662) globalement et selon les trajectoires d'évolution de corpulence	123
Tableau 17 - Associations entre corpulence au cours de la vie et survie globale, survie spécifique au cancer du sein et survie sans maladie invasive après un cancer du sein.....	126
Tableau 18 - Associations entre corpulence au cours de la vie et survie globale et sans maladie invasive selon le stade au diagnostic	129
Tableau 19 - Associations entre corpulence au cours de la vie et survie globale et sans maladie invasive selon le statut ménopausique au diagnostic.....	131
Tableau 20 - Associations entre corpulence au cours de la vie et survie globale et sans maladie invasive selon le statut des récepteurs hormonaux.....	133
Tableau 21 - Associations entre corpulence au cours de la vie et survie globale et sans maladie invasive selon la période de diagnostic	135
Tableau 22 - Associations entre corpulence au cours de la vie et survie globale et sans maladie invasive selon l'IMC avant diagnostic	137

Tableau 23 - Effectifs des populations d'analyse spécifiques à chaque exposition selon les motifs d'exclusion.....	145
Tableau 24 - Caractéristiques des femmes incluses dans au moins une analyse selon leur statut de cas ou de témoin (N = 1626)	146
Tableau 25 - Associations entre concentrations en lipides sériques et risque de cancer du sein.....	148
Tableau 26 - Associations entre concentrations en lipides sériques et survie sans maladie invasive .	153

LISTE DES ABREVIATIONS

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ANOVA	<i>Analysis of variance</i>
BIC	<i>Bayesian information criterion</i>
BCSS	<i>Breast cancer specific survival</i>
CIM	Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes
CIM-O	Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CMI	Chaîne mammaire interne
CNIL	Commission nationale de l'information et des libertés
DDASS	Direction départementale des affaires sanitaires et sociales
DEXA	<i>Dual-Energy X-ray Absorptiometry</i>
DFS	<i>Disease-free survival</i>
E3N	Etude épidémiologique auprès de femmes de la MGEN
E4N	Étude épidémiologique auprès des enfants des femmes E3N
EPIC	<i>European prospective investigation into cancer and nutrition</i>
ER	<i>Estrogen receptor (ER+ Estrogen receptor positive)</i>
FISH	<i>Fluorescent In Situ Hybridation</i>
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HDLC	Cholestérol HDL
HER2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor-2</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalle de confiance
iDFS	Invasive disease-free survival
IGF	<i>Insulin-like growth factor</i>
IGFBP	<i>Insulin-like growth factor-binding protein</i>
IL-6	Interleukine 6
IMC	Indice de masse corporelle
INCa	Institut national du cancer
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
LDLC	Cholestérol LDL
MGEN	Mutuelle générale de l'éducation nationale
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	<i>Odds ratio</i>
OS	<i>Overall survival</i>
PR	<i>Progesterone receptor (PR+ Progesterone receptor positive)</i>
RNIPP	Relevé national d'identification des personnes physiques
RR	Rapport de risques
SBR	Scarff-Bloom-Richardson
SHBG	<i>Sex hormone-binding globulin</i>
TC	Cholestérol total
THM	Traitement hormonal de la ménopause
TNF-alpha	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>
TNM	<i>Tumor Node Metastasis</i>
UICC	Union internationale contre le cancer
VLDL	<i>Very low density lipoprotein</i>
WCRF	<i>World Cancer Research Fund</i>
WHR	<i>Waist-to-hip ratio</i>

INTRODUCTION

INTRODUCTION

1. LE CANCER DU SEIN

1. 1. Biologie

1. 1. 1. Structure et organisation du sein

Le sein a pour fonction principale la production de lait, et sa structure s'organise autour de cette production. Chaque sein contient une glande mammaire constituée de lobules, dont la fonction est la production de lait en période d'allaitement, et de canaux, dont la fonction est d'acheminer le lait produit dans les lobules vers le mamelon.

1. 1. 2. Mécanismes généraux de la cancérogenèse

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit le cancer, aussi appelé néoplasme, ou tumeur maligne, comme « un grand groupe de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme ». Le cancer se caractérise par une prolifération cellulaire rapide de cellules anormales, qui peuvent envahir des parties adjacentes de l'organisme, puis se disséminer dans d'autres organes.

Ces cellules anormales, les cellules cancéreuses, se distinguent des cellules saines par plusieurs caractéristiques, communes à tous les types de cancers, qui leur permettent de survivre, de proliférer, et de se disséminer (1;2) :

- Une autosuffisance en signaux de croissance : alors que les cellules saines ont besoin, pour proliférer, de signaux de croissance externes qu'elles ne produisent pas elles-mêmes, les cellules tumorales sont capables de s'autoalimenter en signaux de croissance.
- Une insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance : il existe des signaux dont l'objectif est de réguler la prolifération cellulaire afin de maintenir l'homéostasie cellulaire. Les cellules tumorales n'y sont plus sensibles.
- Une capacité d'échappement à l'apoptose (mort cellulaire) : le processus d'apoptose intervient dans la régulation d'une population cellulaire, en complémentarité avec la prolifération. Les cellules cancéreuses sont, pour la plupart, résistantes à ce mécanisme de mort cellulaire.
- Une capacité de prolifération illimitée : alors qu'au-delà d'un certain nombre de réplifications, les cellules saines arrêtent de proliférer, ce n'est pas le cas des cellules cancéreuses, qui peuvent donc proliférer à l'infini.

- Une capacité à induire l'angiogenèse : afin de disposer de ressources suffisantes en oxygène et en nutriments, les cellules cancéreuses sont capables de mettre en œuvre les signaux nécessaires à la création de vaisseaux sanguins pour irriguer la tumeur.
- Un pouvoir invasif et une capacité à métastaser : ces caractéristiques permettent aux cellules cancéreuses de se disséminer dans l'organisme, à distance de la tumeur, et de former de nouveaux amas cellulaires dans d'autres sites que la tumeur d'origine.

Deux caractéristiques supplémentaires, moins généralisables, s'ajoutent à la liste précédente :

- Une capacité à détourner le métabolisme énergétique cellulaire « normal » afin d'apporter les ressources nécessaires à la prolifération cellulaire.
- Une capacité à échapper à une destruction par le système immunitaire (en particulier pour les cancers causés par des virus).

La cancérogenèse, au cours de laquelle une cellule initialement normale acquiert les caractéristiques d'une cellule cancéreuse, est un processus progressif, multi-étapes, et sans ordre chronologique prédéfini : il existe une multitude de mécanismes pouvant aboutir à l'acquisition de chacune de ces caractéristiques, ayant en commun l'activation de gènes favorisant la prolifération cellulaire (oncogènes), et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs. Ces altérations successives du génome persistent en conférant aux cellules concernées un avantage sélectif. L'acquisition de toutes ces caractéristiques par les cellules cancéreuses est rendue possible par une grande instabilité génomique dans ces cellules, qui peut résulter de défauts dans les mécanismes cellulaires assurant l'intégrité du génome, d'une sensibilité accrue à des agents mutagènes, ou d'une combinaison des deux (2).

Les facteurs favorisant cette instabilité peuvent être innés ou résulter de l'exposition à des agents cancérogènes, mutagènes ou non (facteurs induisant une prolifération cellulaire accrue par exemple (3)). Les agents cancérogènes sont évalués par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) sur la base de la littérature existante (4) et classés en cancérogènes physiques (par exemple le rayonnement ultra-violet pour le mélanome), chimiques (comme les composants de la fumée du tabac pour le cancer du poumon), ou biologiques (comme la bactérie *Helicobacter Pylori* pour le cancer de l'estomac).

Le développement d'une tumeur est un processus qui se déroule sur plusieurs années, voire décennies, avant d'atteindre un niveau cliniquement détectable (5).

1. 1. 3. Caractéristiques tumorales des cancers du sein

Le cancer du sein est une maladie très hétérogène, dont plus de 20 sous-types sont actuellement dénombrés, mais 95 % des cancers du sein se développent à partir de cellules épithéliales de la glande mammaire (6;7). Ces cellules épithéliales constituent les canaux et les lobules, et sont séparées des tissus voisins par une couche appelée lame basale (Figure 1). Lorsque la prolifération des cellules cancéreuses se limite au canal ou au lobule, il s'agit d'un cancer *in situ*. Au contraire, lorsque les cellules cancéreuses traversent la lame basale pour envahir d'autres tissus, il s'agit d'un cancer invasif (ou infiltrant).

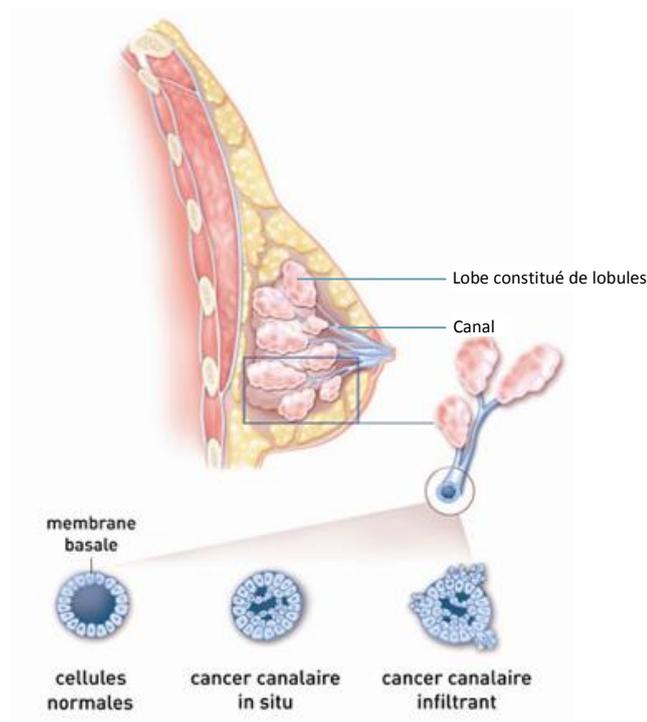


Figure 1 - Cancer du sein canalaire infiltrant et *in situ*, d'après (7)

Les cancers du sein peuvent être classés selon différents critères, qui peuvent aussi constituer des facteurs pronostiques (indicateurs du risque de décès par cancer du sein) et/ou prédictifs (indicateurs du bénéfice attendu des traitements de la maladie), comme nous le verrons par la suite.

Type histologique

On distingue les cancers selon leur tissu d'origine, notamment lobulaire ou canalaire. Les cancers canaux représentent environ 70 % des cancers du sein invasifs, tandis que les cancers lobulaires sont moins fréquents. Enfin, les autres types de cancer du sein invasifs sont beaucoup plus rares : cancers médullaires (1 % des cancers du sein invasifs), mucineux (2 % des cancers du sein invasifs),

tubuleux (1 à 2 % des cancers du sein invasifs) et papillaires (1 à 2 % des cancers du sein invasifs) (7;8).

Taille et envahissement ganglionnaire

On peut aussi caractériser les tumeurs par leur taille (9).

De plus, comme évoqué précédemment, une des caractéristiques des cellules cancéreuses est leur capacité à envahir d'autres tissus que celui dont elles sont issues. Pour un cancer mammaire, les organes privilégiés de propagation hors du sein sont les ganglions lymphatiques, situés au niveau de l'aisselle (axillaires), autour de la clavicule, ou à l'intérieur du thorax. L'envahissement ganglionnaire est le facteur le plus fortement relié à la survie, et l'exérèse du ganglion sentinelle¹ permet d'apprécier la présence d'un envahissement ganglionnaire (9).

Les cellules cancéreuses peuvent aussi se disséminer par voie sanguine dans des organes plus distants, et former des métastases, notamment au foie, aux poumons, ou aux os. Comme nous le verrons ensuite, la présence de métastases influence fortement la survie.

La taille, l'atteinte des ganglions lymphatiques et la présence de métastases sont regroupées dans le système de classification TNM (*Tumor, Nodes, Metastasis*) de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (10), qui permet de définir le stade du cancer (0 (*in situ*), I, II, III, IV (présence de métastase à distance)). Les catégories de taille, d'envahissement ganglionnaire et de présence de métastases sont présentées dans le Tableau 1, et leurs correspondances avec le stade sont présentées dans le Tableau 2. Il faut également noter que ce système de classification distingue le stade clinique (avant chirurgie, noté cTNM), du stade anatomopathologique déterminé après chirurgie (pTNM).

¹ L'exérèse du ganglion sentinelle est l'intervention qui consiste à enlever le ou les premiers ganglion(s) lymphatique(s) de l'aisselle le(s) plus proche(s) de la tumeur.

Taille	Tx	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
	T0	La tumeur primitive n'était pas palpable (Tis carcinome <i>in situ</i>)
	T1	Tumeur ≤ 2 cm
	T2	$2 \text{ cm} < \text{Tumeur} \leq 5 \text{ cm}$
	T3	Tumeur > 5 cm
	T4	Tumeur avec une extension à la paroi thoracique ou à la peau, quelle que soit sa taille
Envahissement des ganglions lymphatiques régionaux	Nx	L'envahissement ne peut pas être évalué
	N0	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire
	N1	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et/ou envahissement des ganglions de la chaîne mammaire interne (CMI), détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
	N2	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
N3	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou des ganglions sous-claviculaires ou des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement axillaire, ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux	
Métastases à distance	Mx	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
	M0	Absence de métastases à distance
	M1	Présence de métastase(s) à distance

Tableau 1 - Correspondance entre classification TNM (7^{ème} édition) et stade pour les tumeurs du sein

Stade	TNM
0	Tis N0 M0
IA	T1 N0 M0
IB	T0 N1mi (micrométastases) M0 ; T1 N1mi (micrométastases) M0
IIA	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0
IIB	T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
IIIC	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

Tableau 2 - Correspondance entre classification TNM (7^{ème} édition) et stade UICC

Grade histologique

A partir de l'observation au microscope, il est possible de caractériser les tumeurs selon un grade histologique, qui reflète leur agressivité. Initialement défini par Bloom et Richardson à partir du travail de Patey et Scarff (11), puis modifié afin d'être plus généralisable et moins subjectif (12), le grade histologique (aussi appelé grade de Scarff-Bloom-Richardson, SBR) se calcule à partir de trois critères. Ces critères sont le degré de différenciation (de 1 à 3 avec 1 : cellules très différenciées,

proches du tissu d'origine, 3 : cellules peu différenciées), le degré d'anisonucléose (de 1 à 3 avec 1 : noyaux des cellules réguliers, 3 : noyaux très irréguliers), et l'activité mitotique (de 1 à 3 avec 1 : peu de mitoses observables, 3 : nombreuses mitoses observables). La somme de ces notes permet de définir le grade de la tumeur (3, 4 ou 5 : grade I ; 6 ou 7 : grade II ; 8 ou 9 : grade III).

Récepteurs hormonaux

Les hormones stéroïdiennes, en particulier les œstrogènes et la progestérone, jouent un rôle important dans le développement et la croissance des seins au moment de la puberté et dans la fonction de production du lait (13). Ces hormones constituent des voies de signalisation cellulaires et agissent essentiellement via leurs récepteurs nucléaires, créant ainsi un complexe capable d'avoir une action directe ou indirecte sur l'expression de certains gènes. Les protéines codées par ces gènes jouent un rôle inhibiteur de l'apoptose et promoteur de la prolifération cellulaire et induisent des modifications du contrôle du cycle cellulaire (14). Certaines cellules cancéreuses présentent ces récepteurs hormonaux qui leur permettent de réagir sous l'influence des œstrogènes et de la progestérone circulants. Elles sont dites hormonosensibles. Les tumeurs exprimant des récepteurs aux oestrogènes sont notées dans la suite ER+ (*estrogen receptor positive*), et celles exprimant des récepteurs à la progestérone PR+ (*progesterone receptor positive*). A l'inverse, on notera ER- et PR- les tumeurs n'exprimant aucun de ces récepteurs.

La présence de ces récepteurs hormonaux n'est pas systématique dans les tumeurs du sein, mais peut jouer un rôle déterminant dans les réponses à certains types de traitements, sur lesquels nous reviendrons. La présence de récepteurs aux œstrogènes et de récepteurs à la progestérone est donc évaluée de façon systématique pour les cancers mammaires invasifs (15), et ce depuis plus de 30 ans.

HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2)

HER2 est une protéine membranaire exprimée à la surface des cellules saines, et surexprimée dans 20 % des cancers du sein. Une fois activée, elle peut déclencher une cascade de signalisation menant à l'activation de gènes intervenant dans la prolifération et la différenciation cellulaires, l'angiogenèse, l'invasion et la capacité à métastaser (16). Comme pour les récepteurs hormonaux, le test de surexpression de la protéine HER2 est recommandé pour tous les cancers du sein invasifs, car les cancers HER2 positifs peuvent bénéficier de traitements ciblés (17).

Classification moléculaire

Les apports récents de la génomique permettent aujourd'hui de proposer d'autres classifications à partir de l'expression des gènes dans les cellules tumorales et de faire le lien entre certains de ces sous-groupes historiques (18-20). Au moins quatre classes moléculaires ont pu être distinguées par l'étude des profils d'expression génique : les cancers du sein *basal-like*, qui correspondent majoritairement

aux cancers ER-, PR-, et HER2- (triples négatifs) ; les cancers du sein *luminal A*, qui sont majoritairement ER+ et de bas grade ; les *luminal B*, qui sont majoritairement ER+, mais peuvent avoir un niveau d'expression des récepteurs aux œstrogènes faible, et sont souvent de grade élevé ; les cancers du sein HER2+, qui présentent une expression importante du gène *ERBB2* (21;22).

1. 2. Principaux traitements

Les traitements du cancer du sein non métastatique visent à éliminer l'intégralité des cellules cancéreuses afin d'éviter, d'une part, leur propagation immédiate dans d'autres tissus, et d'autre part leur persistance, associée à un risque de récurrence locale, régionale, ou métastatique. En cas de cancer du sein métastatique, l'objectif est alors de favoriser la régression ou la stabilisation métastatique.

Le type de traitement proposé dépend de l'ensemble des caractéristiques tumorales précédentes, mais aussi de l'état général de la patiente. Selon les cas, un seul type de traitement peut être administré, ou alors les traitements peuvent être combinés.

On distingue :

- La chirurgie : conservatrice ou non, l'objectif est de retirer la tumeur. La chirurgie constitue en général le traitement principal.
- La radiothérapie : souvent administrée en complément de la chirurgie, surtout conservatrice, ce traitement constitue une destruction physique des éventuelles cellules cancéreuses qui pourraient subsister après celle-ci dans le sein traité.
- Les chimiothérapies : traitements systémiques visant les mécanismes de la division cellulaire.
- Les thérapies ciblées : à la différence des chimiothérapies, dont les effets visent l'ensemble des cellules de l'organisme (saines et cancéreuses), les thérapies ciblées visent des voies de cancérisation particulières. On peut notamment citer le trastuzumab, qui bloque spécifiquement la protéine HER2.
- L'hormonothérapie : médicamenteuse ou non, l'hormonothérapie est utilisée dans le cas de tumeurs hormonosensibles, et vise soit à supprimer la production d'œstrogènes par l'organisme, soit à empêcher leur fixation sur les cellules tumorales, afin d'empêcher leur action sur le développement de la tumeur.

1. 3. Epidémiologie

En 2011, 7,87 millions de décès étaient dus au cancer (toutes localisations confondues), plaçant ainsi les cancers en tête de causes de décès dans le monde (23). Le cancer du sein était le premier cancer chez les femmes, représentant 25 % des cas diagnostiqués en 2012, et 15 % de la mortalité par cancer. Il s'agit donc aujourd'hui à l'échelle mondiale du cancer féminin le plus fréquent et responsable du plus grand nombre de décès (24).

1. 3. 1. Le cancer du sein dans le monde et en France

L'incidence du cancer du sein à travers le monde évolue selon les transitions épidémiologiques que connaissent les pays, avec une incidence forte dans les pays développés et une incidence globalement croissante dans les pays en développement (6;24).

En France, en 2012, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein diagnostiqués était estimé à 49 000, représentant 31 % des cancers diagnostiqués chez les femmes (25). Le taux d'incidence standardisé du cancer du sein a quasiment doublé entre 1980 et 2005 (Figure 2), avant de diminuer à partir de 2005. Cette baisse du taux d'incidence pourrait s'expliquer par un effet de saturation du dépistage mammographique et une diminution des prescriptions des traitements hormonaux de la ménopause (26), qui constituent un facteur de risque, comme nous le verrons par la suite. Par rapport aux autres pays européens, la France a un taux d'incidence élevé et se situe au troisième rang européen (26).

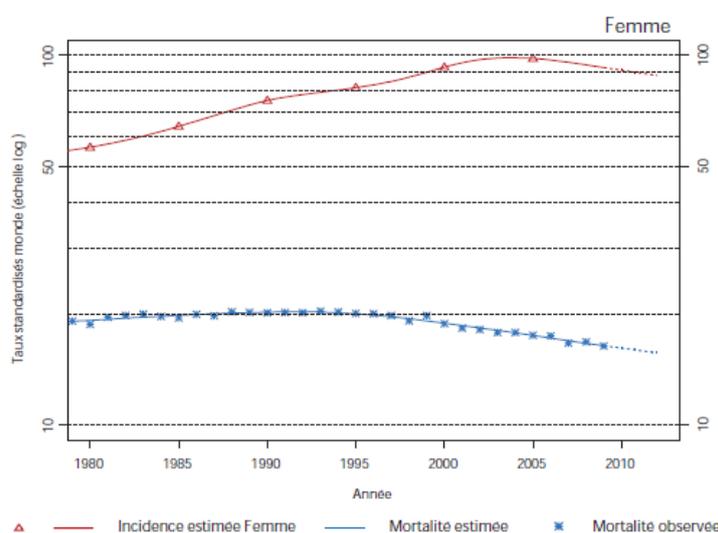


Figure 2 - Evolutions de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein en France entre 1980 et 2012, d'après (25)

1. 3. 2. Survie après cancer du sein

Dans les pays développés, le cancer du sein est un cancer de bon pronostic (27), pour lequel la survie s'est améliorée depuis les années 1990. En effet, la survie nette² (qui considère le cancer du sein comme l'unique cause de décès possible chez les patients) à 5 ans est passée de 81 % sur les cas diagnostiqués entre 1989 et 1993 à 88 % sur les cas diagnostiqués entre 2005 et 2010. La survie nette à 10 ans s'est également améliorée, passant de 72 à 80 % entre 1989-1993 et 1999-2004. Cette

² La survie nette est la survie que l'on observerait si la seule cause de décès des patients atteints de cancer était le cancer, contrairement à la survie globale (ou brute) pour laquelle toutes les causes de décès sont prises en compte.

amélioration ne concerne toutefois pas les femmes âgées de plus de 75 ans au moment de leur diagnostic (27).

Cette amélioration s'explique par deux éléments. D'une part, l'amélioration des traitements permet de mieux prendre en charge les cancers en fonction des caractéristiques tumorales (récepteurs hormonaux, HER2). D'autre part, la mise en place de campagnes de dépistage permet de diagnostiquer des cancers à un stade plus précoce (27).

La majorité des cancers du sein sont diagnostiqués à un stade peu avancé, en particulier pour les cancers diagnostiqués lors d'un dépistage, qui représentaient en France en 2010 60 % des cas de cancer du sein détectés pour les femmes de 50 à 74 ans. Sur cette période, 15,3 % des cancers détectés étaient des cancers *in situ*, et parmi les cancers invasifs, 76 % ne présentaient pas d'envahissement ganglionnaire (28).

Du fait de sa forte incidence, le cancer du sein reste cependant le cancer associé au plus grand nombre de décès chez les femmes françaises (25), devant le cancer du poumon et le cancer colorectal.

1. 3. 3. Facteurs de risque de cancer du sein

A l'heure actuelle, de nombreux facteurs de risque de cancer du sein ont déjà été identifiés (6;29), soutenant l'hypothèse d'une maladie multifactorielle.

Facteurs hormonaux et reproductifs

Le cancer du sein est un cancer hormonodépendant, qui n'apparaît qu'après la puberté chez la femme, et est exceptionnel chez l'homme. Le rôle des hormones stéroïdiennes dans le cancer du sein, en particulier des œstrogènes, est établi depuis de nombreuses années (30). Ainsi, avant ou après la ménopause, les niveaux circulants endogènes d'œstrogènes ont été associés au risque de cancer du sein (31-34), ce qui n'était pas le cas des niveaux de progestérone, aussi bien avant qu'après la ménopause (33;34). Les résultats des études ne permettent pas de trancher sur une potentielle association restreinte uniquement aux cancers hormonosensibles (35).

Les facteurs associés à l'exposition hormonale influencent donc le risque de cancer du sein.

La durée de la vie reproductive, entre les premières règles (ménarche) et la fin de l'activité ovarienne marquée par la ménopause, est associée au risque de cancer du sein. Un âge à la ménarche avancé d'une année est associé à une augmentation de risque de 5 %, tandis que chaque année supplémentaire d'âge à la ménopause augmente le risque de 3 % (36).

A ces facteurs s'ajoutent le nombre d'enfants, l'âge à la première grossesse, et l'allaitement. Le risque diminue de 3 % pour une diminution d'un an de l'âge à la première grossesse, et à âge égal à la

première grossesse, le risque diminue de 7 % pour chaque nouvelle naissance (37). Une femme ayant eu au moins un enfant a un risque réduit de 25 % par rapport à une femme nullipare (29). Cependant, les associations précédentes s'observent à long terme, et la relation entre grossesse et cancer du sein est complexe : le risque est d'abord augmenté pendant les années suivant la grossesse, avec un pic de risque 5 à 10 ans après la grossesse, selon le rang de celle-ci, et l'excès de risque peut persister jusqu'à 27 ans après la grossesse (38). Par la suite, le risque diminue, jusqu'à conférer un effet protecteur à la grossesse sur le long-terme (29). En revanche, les grossesses interrompues avant terme (interruption spontanée ou volontaire) n'influencent pas le risque (39). Les facteurs reproductifs seraient plus fortement associés au risque de cancer avec récepteurs hormonaux positifs (40).

L'allaitement est un facteur protecteur reconnu à la fois en pré et en postménopause (41) : une diminution de risque de 4,5 % par année d'allaitement a ainsi été observée, à nombre d'enfants égal (37).

Les apports exogènes d'hormones stéroïdiennes sont également impliqués dans le risque de cancer du sein. Les combinaisons œstroprogestatives prescrites à visée contraceptive sont classées par le CIRC comme agents cancérigènes pour le cancer du sein, avec un niveau de preuve jugé suffisant (4). Après une revue exhaustive de la littérature, le CIRC fait état d'une augmentation du risque de cancer du sein uniquement chez les utilisatrices jeunes et au moment ou juste après l'arrêt de leur utilisation, qui pourrait notamment s'expliquer par une augmentation de risque chez les femmes porteuses de mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 (42). Cette augmentation de risque, de l'ordre de 20 % chez les utilisatrices, s'atténue toutefois après l'arrêt du traitement, pour atteindre après dix ans le même niveau que chez les femmes n'ayant jamais utilisé de combinaisons œstroprogestatives (42-44).

Des hormones peuvent également être administrées dans l'objectif de traiter les symptômes associés à la ménopause. Les traitements hormonaux de la ménopause peuvent être constitués soit d'œstrogènes seuls, soit d'œstrogènes associés à des progestatifs, afin d'éviter le sur-risque de cancer de l'endomètre associé à l'usage d'œstrogènes seuls (42). Les traitements œstrogéniques seuls sont classés comme agents cancérigènes avec un niveau de preuve limité pour le cancer du sein mais avéré pour les cancers de l'endomètre et dans une moindre mesure de l'ovaire (4;42), tandis que les traitements œstroprogestatifs associant œstrogènes et progestatifs de synthèse sont considérés comme cancérigènes pour le cancer du sein avec un niveau de preuve suffisant (4;42;45). L'augmentation de risque associée aux traitements œstroprogestatifs s'observe dans les cinq premières années suivant le début du traitement, et augmente avec la durée d'utilisation. Pour des traitements longs, l'effet délétère persisterait plus de 5 ans après la fin du traitement (46). Les différences entre les traitements rentrant dans cette catégorie sont mal connues (42), même si les combinaisons contenant de la progestérone micronisée ou de la dydrogestérone semblent associées à une moindre augmentation du risque de cancer du sein (47).

Enfin, d'autres hormones exogènes comme le diéthylstilbœstrol, œstrogène de synthèse prescrit contre les fausses couches à répétition dans les années 1940 à 1970, et aujourd'hui retiré du marché, sont associés à une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes traitées, ainsi qu'à une augmentation de risque d'adénocarcinome du vagin et d'autres cancers chez leurs filles (42).

Âge

En France, l'âge médian au diagnostic était estimé en 2012 à 63 ans (26). Le cancer du sein est une maladie dont l'incidence augmente avec l'âge. Comme indiqué en Figure 3, les taux d'incidence passent de 0,9 cas pour 100 000 personnes-années entre 20 et 24 ans à 228,1 cas pour 100 000 personnes-années entre 45 et 49 ans pour atteindre un pic à 386,1 cas pour 100 000 personnes-années entre 65 et 69 ans, avant de se stabiliser au-delà de 70 ans (25).

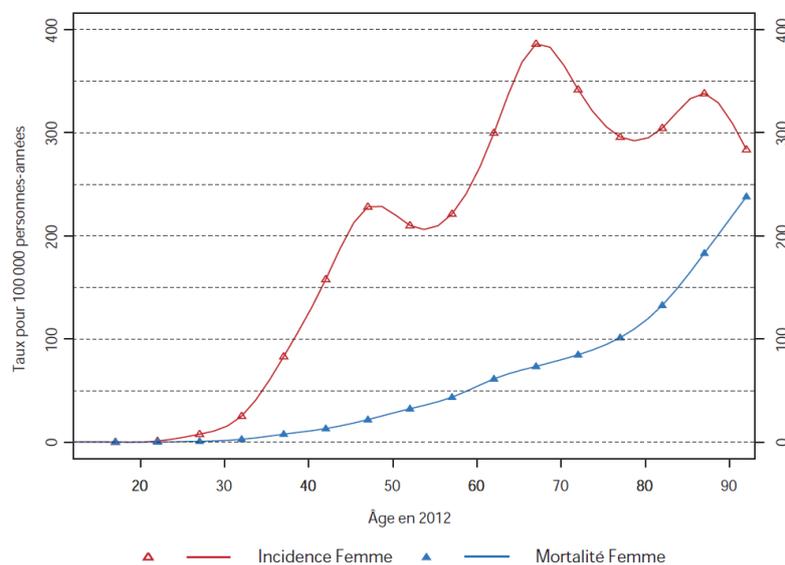


Figure 3 - Incidence et mortalité par âge pour le cancer du sein en 2012, d'après (25)

Facteurs génétiques

Une femme ayant un antécédent de cancer du sein chez un parent au premier degré a 80 % de risque en plus de développer un cancer du sein par rapport à une femme sans antécédent, et chez les femmes ayant 3 ou plus de 3 parents de premier degré avec un cancer du sein, ce risque est quasiment quadruplé (48). Plus finement, le risque associé aux antécédents familiaux dépend du degré de parenté de l'individu concerné et de l'âge auquel le parent en question a été diagnostiqué (48).

Une partie du risque associé aux antécédents familiaux peut s'expliquer par des variants génétiques déjà identifiés (49), qui peuvent être classés selon leur degré de pénétrance. On distingue d'une part des mutations rares mais de pénétrance élevée, associées à un risque très élevé de cancer du sein, comme les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2, découvertes dans les années 1990. A 70 ans, les

femmes porteuses d'une mutation BCRA1 ont un risque cumulé de 65 % de développer un cancer du sein (45 % pour une mutation du gène BRCA2) (50). Cependant, ce type de mutation ne participerait que pour 20 à 25 % du risque familial (49). D'autre part, il existe d'autres variants génétiques à pénétrance moyenne, qui ne contribuent qu'à hauteur de 3 % au risque familial (49). Enfin, la majeure partie du risque familial serait expliquée par la combinaison d'un ensemble de variants génétiques à faible pénétrance, chacun faiblement associé au risque (49).

Néanmoins, d'après une étude réalisée sur des jumeaux monozygotes au Danemark, en Suède et en Finlande (51), ces facteurs génétiques ne rentreraient en compte, au maximum, que dans 27 % (IC 95 % = 4 %-41 %) des cas de cancers du sein, le reste étant dû à des facteurs environnementaux. Il existe des interactions entre les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux (52).

Densité mammaire

L'examen des seins par mammographie permet de distinguer une composante adipeuse, qui apparaît radio-transparente, d'une composante radio-opaque constituée de tissu glandulaire et canalaire. La proportion de cette dernière composante définit la densité mammaire. Plus cette proportion est importante, plus le risque de cancer du sein est élevé (53). Les femmes ayant une densité mammaire supérieure à 75 % ont un risque jusqu'à cinq fois supérieur à celles ayant une densité mammaire de moins de 10 % (54).

Antécédents personnels de maladie bénigne du sein

Les antécédents personnels de maladie bénigne du sein sont associés à une augmentation de risque (29), qui varie selon le type de maladie bénigne (55) : alors que les lésions non prolifératives (kystes, fibroadénome simple) ne sont pas associées au risque, le risque est plus élevé de 76 % pour les femmes avec un diagnostic de lésions prolifératives sans atypie (adénose sclérosante, hyperplasie épithéliale modérée à floride, fibroadénome complexe), et environ 4 fois plus élevé chez les femmes présentant une lésion proliférative avec atypie (hyperplasie canalaire atypique, hyperplasie lobulaire atypique), par rapport à l'absence d'antécédent personnel de maladie bénigne du sein (56).

Facteurs liés au mode de vie

De nombreux facteurs alimentaires ont été examinés par rapport au risque de cancer du sein, mais le seul classé comme facteur de risque convaincant par les experts du *World Cancer Research Fund* (WCRF)³ est la consommation d'alcool, avant et après la ménopause (41). Pour une augmentation de 10 g d'éthanol par jour (soit un peu plus d'un verre standard par jour), le risque de cancer du sein augmente de 7 à 15 % selon le caractère hormonosensible des tumeurs (41).

³ Organisation mondiale à but non lucratif, fondée en 1982, qui fait autorité en matière de recherche en prévention du cancer sur les facteurs concernant l'alimentation, le poids et l'activité physique.

Plusieurs facteurs anthropométriques ont été reliés au risque de cancer du sein. Parmi eux, la taille adulte est associée à une augmentation du risque probable avant la ménopause, et convaincante après la ménopause, bien que ce facteur soit plus susceptible d'être un marqueur pour des facteurs génétiques, hormonaux et nutritionnels qui affectent la croissance au cours de la vie (41). Un gros poids de naissance est également associé au risque de cancer du sein, de façon probable, avant la ménopause (41). Enfin, après la ménopause, le surpoids est un facteur de risque reconnu de cancer du sein (41;57). Au contraire, avant la ménopause, le WCRF le classait en 2010 comme facteur protecteur probable. Nous reviendrons en détail sur ces relations dans la partie 2. 3. (Introduction).

Concernant l'exposition au tabagisme actif, certaines études ne montraient pas d'association avec le risque de cancer du sein (58), alors que des résultats plus récents, incluant une méta-analyse, sont en faveur d'une augmentation de risque, notamment chez les femmes ayant commencé à fumer avant leur première grossesse (59;60). Le tabagisme passif pourrait aussi être associé à une augmentation de risque, bien que les études ne convergent pas toutes (60;61).

La pratique d'activité physique, quel que soit le contexte, est reconnue comme étant associée à une diminution du risque de cancer du sein, après la ménopause avec un niveau de preuve probable, et avant la ménopause avec un niveau de preuve plus limité (62). Les mécanismes ne sont pas complètement élucidés, mais seraient principalement liés à un effet protecteur de l'activité physique contre le surpoids et l'obésité et leurs conséquences métaboliques, et à des effets sur la sensibilité à l'insuline (6).

Il existe d'autres facteurs environnementaux influençant le risque de cancer du sein, tels que les rayons X et gamma, cancérigènes reconnus, ainsi que le travail de nuit, cancérigène probable (4).

1. 3. 4. Facteurs pronostiques et prédictifs

Facteurs liés à la patiente

L'âge au diagnostic est un facteur pronostique important : le pronostic est plus défavorable chez les femmes jeunes (diagnostiquées avant 35-40 ans), et chez les femmes très âgées, au-delà de 70-80 ans (8;63;64). A titre d'exemple, chez les femmes diagnostiquées entre 2005 et 2010 en France, la survie nette à 5 ans était de 90 % chez les 15-45 ans et de 76 % chez les plus de 75 ans, contre 92 ou 93 % entre 45 et 75 ans (27).

D'autres facteurs directement liés à la patiente rentrent aussi en compte. Les femmes présentant des comorbidités sévères ont un risque environ 3 fois plus élevé de décéder dans les 10 ans que celles n'en présentant pas (8).

Facteurs liés aux caractéristiques tumorales

Les facteurs pronostiques et prédictifs les plus importants sont les caractéristiques de la tumeur qui ont été décrites précédemment.

Par rapport au cancer canalaire invasif, type le plus fréquent, certains types histologiques présentent un meilleur pronostic (cancers invasifs tubulaires, mucineux et médullaires), alors que les cancers inflammatoires présentent au contraire un risque de décès 50 % plus élevé (8) (d'après une étude avec un suivi moyen de 5 ans (65)).

La taille et l'envahissement ganglionnaire sont des facteurs pronostiques importants. Lorsque l'invasion est locale ou uniquement régionale, la survie à 5 ans varie entre 80 % et 100 %. En revanche, pour les cas métastatiques, cette survie varie de 8 à 23 % (données européennes et américaines) (66).

Bien que l'appréciation du grade histologique soit soumise à des variations subjectives, une tumeur de grade élevé est associée à une survie moindre par rapport à une tumeur de bas grade. Alors que la survie à 10 ans est de l'ordre de 90 % pour les cancers de bas grade, elle peut varier de 30 à 80 % pour les cancers de grade élevé (8).

Les cancers hormonosensibles sont associés à un meilleur pronostic dans les premières années après le diagnostic (environ huit ans). Au-delà, la tendance s'inverse et le pronostic est meilleur chez les femmes ayant eu une tumeur ER-PR- (22). La présence de récepteurs hormonaux est donc un facteur prédictif de la réponse aux traitements hormonaux plus qu'un facteur pronostique.

Les tumeurs HER2+ sont associées à un moins bon pronostic que les HER2-, mais uniquement en cas d'envahissement ganglionnaire. En revanche, l'expression du gène HER2 est un facteur prédictif de réponse au trastuzumab et à certains autres traitements (8).

Facteurs génétiques

Comme nous l'avons déjà évoqué, les apports de la génomique permettent aujourd'hui de classer les tumeurs selon de nouvelles catégories, reliées aux caractéristiques tumorales phénotypiques et liées au pronostic (21). Certains profils génétiques pourraient aussi être associés à des réponses différentes aux traitements, et à des différences de toxicité des traitements sur l'organisme (67). Enfin, certains polymorphismes génétiques ont aussi été associés au pronostic, sans qu'une explication précise soit proposée pour le moment (67).

Concernant le rôle de l'hérédité, les antécédents familiaux joueraient un rôle non seulement sur le risque mais aussi sur le pronostic du cancer du sein. Ainsi, une étude observait qu'un cancer de mauvais pronostic était associé à un mauvais pronostic chez les filles ou les sœurs de la femme

concernée (68). Malgré les associations entre certains polymorphismes et pronostic, les études qui se sont intéressées aux polymorphismes spécifiques du risque de cancer du sein n'ont à ce jour pas été concluantes sur leur impact sur le pronostic (67;69).

Facteurs hormonaux et reproductifs

Contrairement à ce qu'on observe pour le risque de cancer du sein, chez des femmes ayant eu un cancer du sein, la prise de traitement hormonal de la ménopause (THM) avant le diagnostic a été associée à un meilleur pronostic dans plusieurs études (70-76). Cette amélioration pourrait notamment s'expliquer par la détection de tumeurs à un stade moins avancé, du fait d'une meilleure participation aux campagnes de dépistage des femmes utilisant des THM, mais cette hypothèse est discutée. Cependant, les THM œstroprogestatifs ont été associés à une augmentation de la mortalité par cancer du sein, du fait de l'augmentation de l'incidence liée à leur utilisation (77). Après le diagnostic, les traitements hormonaux de la ménopause qui ont pu être administrés pour limiter les effets secondaires des hormonothérapies ont été associés à un risque accru de récurrence dans plusieurs études (78) et la prise de THM est donc maintenant déconseillée après un cancer du sein.

Facteurs liés au mode de vie

L'impact de certains facteurs liés au mode de vie, en particulier les facteurs jouant un rôle dans le risque de premier cancer du sein, a été évalué dans différentes études avec des résultats moins probants qu'en tant que facteurs de risque.

En 2014, le WCRF a réalisé une revue de la littérature sur les associations entre facteurs alimentaires et anthropométriques et survie après un cancer du sein (79). La liste des facteurs alimentaires examinés était la suivante : fruits, légumes, aliments contenant des folates, aliments contenant du soja, aliments contenant des fibres, glucides, index glycémique, charge glycémique, protéines, compléments alimentaires, alcool, profils alimentaires, lipides, acides gras saturés, apport énergétique. Selon les études, était examiné : leur rôle avant le diagnostic, dans l'année suivant le diagnostic, et plus d'un an après le diagnostic. Aucune de ces expositions n'a atteint un niveau de preuve suffisant pour être associée au risque de décès (toutes causes ou cancer du sein uniquement) ou de second cancer de façon probable ou convaincante. Cependant, on peut retenir que le niveau de preuve, bien que limité, suggérait une association inverse entre aliments contenant du soja et aliments contenant des fibres et risque de décès. Au contraire, la consommation totale de lipides et d'acides gras saturés serait associée à un plus mauvais pronostic (80).

Même si l'alcool n'a pas été associé au risque de décès ou de second cancer par le WCRF, ce facteur pourrait augmenter le risque de récurrence (81), en particulier pour les cancers diagnostiqués après la ménopause (82).

Le tabagisme actif au moment du diagnostic a été associé à une augmentation du risque de décès par cancer du sein de 33 % par rapport à des femmes n'ayant jamais fumé, et à la mortalité toutes causes (83). La durée du tabagisme et la quantité de cigarettes fumées, chez des anciennes fumeuses, seraient aussi à prendre en compte (84).

Bien que le niveau de preuve soit jugé limité par le WCRF pour des raisons méthodologiques, l'activité physique, avant ou après le diagnostic de cancer, a été associée à une diminution de la mortalité spécifique et totale après cancer du sein (85). Cependant, d'autres données sont nécessaires, notamment d'intervention, afin de préciser les niveaux les plus efficaces.

Enfin, le surpoids et l'obésité, sur lesquels de très nombreuses études ont été menées, sont associés à un pronostic défavorable, bien que le niveau de preuve soit jugé limité (80). Nous reviendrons plus en détail sur ces associations dans la partie 2. 4.

2. ETAT DE L'ART DES RELATIONS ENTRE SURPOIDS ET OBESITE ET CANCER DU SEIN

2. 1. Mesure et définitions du surpoids et de l'obésité

La composition du corps humain peut être décrite comme la somme de cinq compartiments : les muscles, le tissu adipeux, les os, le sang et un dernier compartiment constitué des organes et viscères (86).

L'OMS définit le surpoids et l'obésité comme « une accumulation anormale ou excessive de graisse qui présente un risque pour la santé ». Cette accumulation de graisse peut être mesurée et caractérisée de différentes manières, ce qui explique l'existence de plusieurs critères pour définir le surpoids et l'obésité.

2. 1. 1. Mesures

2. 1. 1. 1. Mesures anthropométriques

Les mesures anthropométriques sont les méthodes les moins coûteuses et les plus simples à mettre en place à grande échelle.

Le poids et la taille permettent de calculer l'Indice de Masse Corporelle (IMC) grâce à la formule suivante :

$$IMC (kg/m^2) = \frac{poids (kg)}{taille (m)^2}$$

L'IMC est historiquement l'indice anthropométrique le plus utilisé dans les études épidémiologiques, du fait des fortes reproductibilité et validité des mesures de poids et de taille (57). Il constitue un indicateur de la corpulence globale, mais ne permet cependant pas de différencier la masse grasse de la masse maigre (87;88). De plus, l'IMC seul ne rend pas compte de la répartition du tissu adipeux dans l'organisme.

La masse grasse se répartit principalement de deux façons, qui définissent l'obésité androïde (centrale), dans laquelle le tissu adipeux est localisé surtout dans le haut du corps, au niveau de l'abdomen, et l'obésité gynoïde, dans laquelle le tissu adipeux est cette fois stocké dans la partie basse du corps, notamment les hanches et les cuisses (89). L'obésité androïde est plus fréquemment liée à des altérations métaboliques que l'obésité gynoïde (90).

Les mesures des tours de taille et de hanches permettent de caractériser le type d'obésité. Le tour de taille permet de mieux caractériser l'obésité abdominale que l'IMC, même si cette mesure ne permet pas de distinguer le tissu adipeux sous-cutané du tissu adipeux viscéral. Le rapport tour de taille/tour

de hanches (*waist-to-hip ratio*, WHR) est également représentatif de l'obésité abdominale, alors que le tour de hanches permet de caractériser l'obésité glutéo-fémorale (90;91).

D'autres mesures, moins répandues, peuvent aussi être utilisées, comme le rapport tour de taille/taille ou tour de taille/tour de cuisses (57). La mesure des plis cutanés fournit aussi des informations sur la répartition de la masse grasse au niveau sous-cutané, mais nécessite cependant une expertise importante, et est sujette à variations selon l'observateur, ce qui en fait un outil plus difficilement généralisable dans des études à grande échelle.

2. 1. 1. 2. Autres techniques

D'autres techniques que les mesures anthropométriques permettent d'apporter une plus grande précision à la caractérisation de la distribution du tissu adipeux et à la mesure de la composition corporelle : impédance bioélectrique, ultrasons, absorptiométrie biénergétique à rayons X (*Dual-Energy X-ray Absorptiometry*, DEXA), tomographie par ordinateur, imagerie par résonance magnétique. Cependant, ces techniques sont coûteuses et peu pratiques à mettre en œuvre à grande échelle.

2. 1. 1. 3. Evolution dans le temps

En plus des mesures anthropométriques déjà évoquées, qui permettent de caractériser l'adiposité à un moment donné, il peut être intéressant de retracer rétrospectivement l'histoire des changements de poids ou de corpulence. Une option possible est d'interroger les personnes directement sur leur poids : chez des femmes âgées de 71 à 76 ans, les valeurs déclarées de poids, de taille et d'IMC à 18 ans ont montré une forte corrélation avec les mêmes valeurs mesurées (0,84 pour le poids, 0,92 pour la taille, 0,83 pour l'IMC) (92). L'utilisation de dessins, comme les silhouettes de Sørensen présentées en Figure 4 (93), dans le but de caractériser le type de silhouette à différents âges est aussi possible, et montre une corrélation plutôt bonne (entre 0,57 et 0,79 selon l'âge à la silhouette évaluée) avec l'IMC (92).

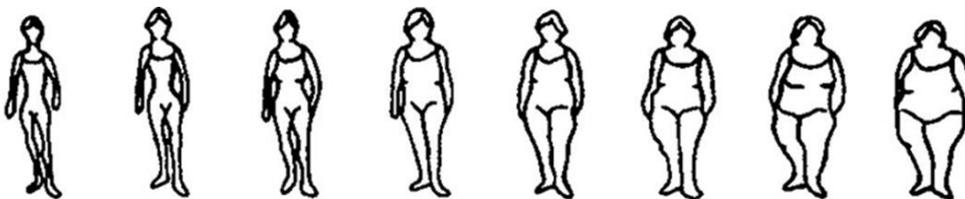


Figure 4 - Silhouettes de Sørensen, d'après (93)

2. 1. 2. Définitions

L'OMS a établi des seuils à partir de ces différentes mesures anthropométriques pour définir le surpoids, l'obésité ou les risques de complications métaboliques associés à un excès d'adiposité (57;94;95). Ces catégories, pour les populations caucasiennes, sont résumées dans le Tableau 3.

Indice utilisé	Valeur	Classification
IMC	< 18,5 kg/m ²	Maigreur
	18,5-24,99 kg/m ²	Normal
	≥ 25 kg/m ²	Surpoids
	≥ 30 kg/m ²	Obèse
	30,0-34,9 kg/m ²	Classe 1
	35,0-39,9 kg/m ²	Classe 2 (obésité sévère)
	≥ 40,0 kg/m ²	Classe 3 (obésité morbide)
Tour de taille	≥ 80 cm (femmes)	Risque de complication métabolique élevé
	≥ 94 cm (hommes)	
	≥ 88 cm (femmes)	Risque de complication métabolique très élevé
	≥ 102 cm (hommes)	
Tour de taille/tour de hanches	≥ 0,85 (femmes)	Risque de complication métabolique très élevé
	≥ 0,90 (hommes)	

Tableau 3 - Définitions de l'obésité chez l'adulte selon l'IMC et des seuils de risque de complication métabolique selon le tour de taille et le rapport tour de taille/tour de hanches, d'après (57;94;95)

Ces définitions ont un impact majeur sur les estimations de prévalence du surpoids et de l'obésité, et peuvent varier d'une population à l'autre pour s'adapter aux différences de constitution et aux risques de complications métaboliques observées spécifiques à certaines populations, comme les populations asiatiques (96).

2. 2. Epidémiologie de l'obésité en quelques chiffres

2. 2. 1. Epidémiologie descriptive

En 2014, selon l'OMS, plus de 1,9 milliard d'adultes étaient en surpoids dans le monde (soit environ 39 % de la population mondiale), dont plus de 600 millions étaient obèses (soit environ 14 % de la population mondiale) (97). Entre 1975 et 2014, l'IMC moyen est passé de 21,7 à 24,2 kg/m² chez l'homme, et de 22,1 à 24,4 kg/m² chez les femmes, soit une augmentation moyenne d'environ 0,6 kg/m² par décennie (98).

En France, d'après l'enquête ObÉpi (99), la prévalence du surpoids était de 32 % et celle de l'obésité de 15 % en 2012. La prévalence de l'obésité était plus élevée chez les femmes que chez les hommes (15,7 % femmes, 14,3 % hommes). L'IMC moyen (hommes et femmes) est passé de 24,3 kg/m² en

1997 à 25,4 kg/m² en 2012, traduisant une augmentation moyenne de 1,1 kg/m² en 15 ans, et l'augmentation de la prévalence de l'obésité était plus forte chez les femmes que chez les hommes. Cependant, entre 2009 et 2012, l'augmentation de l'obésité s'est significativement ralentie.

Dans le même temps, le tour de taille moyen est passé de 85 cm à 90 cm entre 1997 et 2012, avec une augmentation plus importante chez les femmes (+6,7 cm) que chez les hommes (+3,8 cm). Quels que soient les seuils d'obésité abdominale utilisés, la proportion de femmes en excès d'adiposité abdominale est supérieure à celle des hommes.

2. 2. 2. Facteurs de risque

L'obésité est une maladie évolutive dont la progression dépend de périodes critiques au cours de la vie (94), et commence avant la naissance (100). Elle résulte d'un déséquilibre de la balance énergétique, avec des apports plus importants que les dépenses. Les apports sont constitués de l'ensemble des aliments et boissons qu'un individu consomme, tandis que les dépenses sont constituées de la dépense métabolique au repos (60 % de la dépense pour un individu sédentaire), de la dépense associée à la thermogénèse lors des repas (10 % de la dépense pour un individu sédentaire), et de la dépense occasionnée par une activité physique (30 % de la dépense pour un individu sédentaire) (94). L'activité physique est définie comme « n'importe quel mouvement produit par les muscles squelettiques qui résulte en une dépense d'énergie » (101). L'activité physique et l'alimentation jouent donc un rôle majeur dans le développement de l'obésité. Parmi les facteurs alimentaires, l'apport énergétique total joue un rôle majeur (102), ainsi que la répartition en macronutriments (en particulier les glucides simples (103)) et le type d'alimentation. Une alimentation riche en boissons sucrées, céréales raffinées, pommes de terre, viande rouge et viande transformée favorise la prise de poids (104;105), au contraire d'un régime de type méditerranéen (riche en fruits et légumes, légumineuses, fruits à coque et céréales complètes, poissons et fruits de mer, avec une consommation moyenne de produits laitiers, de volaille et d'œufs, pauvre en viande rouge et transformée, utilisant l'huile d'olive comme matière grasse principale et avec une consommation modérée de vin) (106-108).

Malgré l'existence de mécanismes physiologiques régulant l'alimentation (signaux d'appétit et signaux de satiété), l'épidémie d'obésité actuelle nous montre que ces signaux sont influencés par d'autres éléments et peuvent être dérégulés (94). Bien que les facteurs environnementaux constituent la principale cause de l'obésité (109), l'héritabilité génétique de l'obésité a été estimée entre 40 à 70 % (110). Cependant, si l'obésité a, dans de très rares cas, une origine génétique clairement identifiée (mutation du gène du récepteur à la leptine par exemple (111)), l'ensemble des variants génétiques

identifiés à ce jour n'explique que 3 % de la variabilité de l'IMC (112). De plus, l'interaction entre gènes et environnement est modulée par des facteurs épigénétiques⁴ (110).

Le microbiote⁵ intestinal, influencé notamment par le régime alimentaire, pourrait aussi jouer un rôle dans le développement de l'obésité (113;114).

2. 3. Surpoids, obésité et risque de cancer du sein

Dès 2002, le CIRC a reconnu le surpoids et l'obésité comme facteurs de risque de plusieurs cancers (57), dont le cancer de l'œsophage, du côlon, du pancréas, du sein (en postménopause), de l'endomètre et du rein (57), comme indiqué sur la Figure 5. Après un nouvel examen des données disponibles en 2016, certains cancers de l'estomac (cardia), les cancers du foie, de la vésicule biliaire, de l'ovaire, de la thyroïde ainsi que les méningiomes et les myélomes multiples ont été ajoutés à cette liste (115).

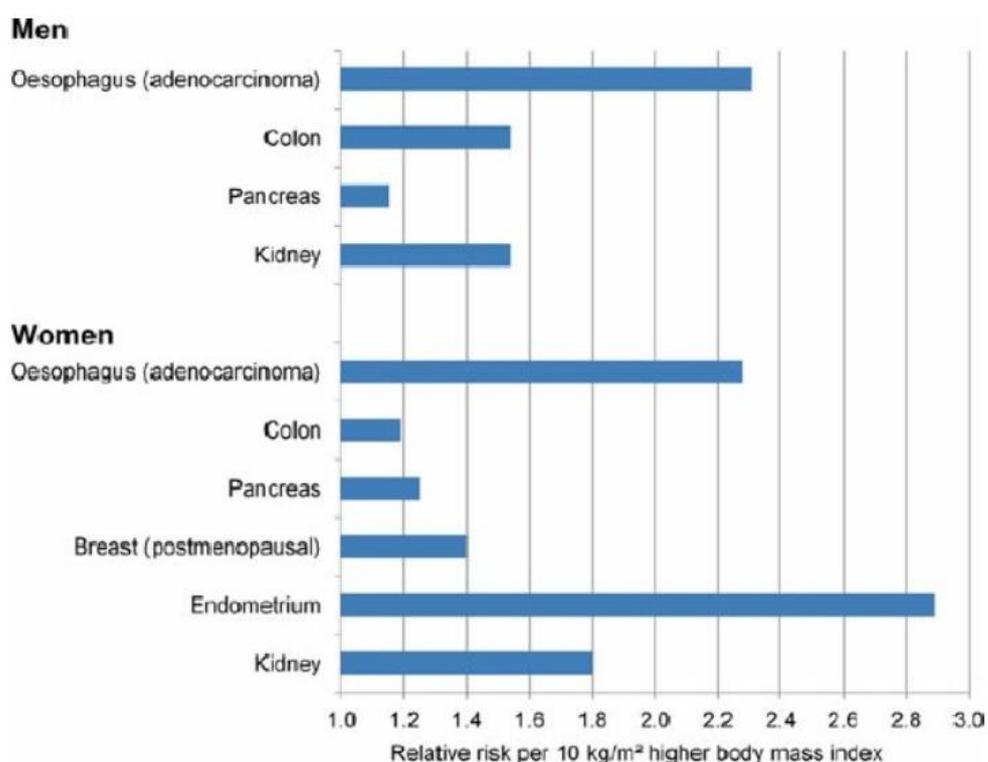


Figure 5 - Associations entre IMC et risques de cancer de l'œsophage, du côlon, du pancréas, du sein, de l'endomètre et du rein, d'après (6)

⁴ L'épigénétique est l'étude des changements dans l'activité des gènes n'impliquant pas de modification de l'ADN et pouvant être transmis lors des divisions cellulaires.

⁵ Le microbiote est l'ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, parasites, champignons non pathogènes) dits commensaux, qui vivent dans un environnement spécifique.

A l'échelle globale, 5,4 % des cancers diagnostiqués en 2012 chez les femmes (toutes localisations confondues) étaient liés à l'obésité. En France, ce chiffre était particulièrement élevé (6,6 %), comme dans les autres pays développés. Pour le cancer du sein en postménopause, la part attribuable à l'obésité dans le monde était de 10 %, comme en France (116).

Comme évoqué précédemment, la relation entre cancer du sein et l'obésité dépend toutefois du statut ménopausique.

2. 3. 1. Préménopause

Les méta-analyses d'études de cohortes ont permis de mettre en évidence une relation dose-réponse inverse entre le surpoids et le risque de cancer du sein avant la ménopause, avec une diminution de risque allant de 7 à 15 % (62;109;117;118) pour une augmentation de 5 kg/m² de l'IMC. Même si cette association est reconnue, les mécanismes qui pourraient l'expliquer ne sont pas complètement élucidés. De ce fait, le niveau de preuve associé à cette relation par le WCRF (41) est probable plutôt que convaincant/avéré.

2. 3. 2. Postménopause

Au contraire, en postménopause, le surpoids est un facteur de risque reconnu : une augmentation de 5 kg/m² de l'IMC est associée à une augmentation de 8 à 13 % du risque de cancer du sein (62;109;115;117;118). Ces observations épidémiologiques d'une relation dose-réponse vont de pair avec une forte plausibilité mécanistique, qui permettent au CIRC, au WCRF et à l'INCa (Institut national du cancer) de considérer le niveau de preuve de cette association comme convaincant (62;115;119). De plus, il faut noter que l'augmentation du risque est observée uniquement chez les femmes n'ayant jamais utilisé de THM (109;120).

Par ailleurs, une prise de poids au cours de la vie adulte est aussi reconnue comme facteur de risque probable de cancer du sein après la ménopause, avec un risque augmenté de 3 % par tranche de 5 kg de prise de poids (80).

2. 3. 3. Mécanismes

Les mécanismes qui soutiennent ces associations ne sont pas complètement élucidés, mais reposeraient à la fois sur des modifications des niveaux d'hormones stéroïdiennes et une augmentation des niveaux circulants d'insuline et d'*insulin-like growth factors* (IGFs), créant un contexte propice au processus de cancérogenèse. De plus, le surpoids induit une inflammation à bas bruit qui pourrait aussi être favorable à l'initiation ou la progression tumorale. Nous y reviendrons en détails dans la partie 2.5. (Introduction).

2. 4. Surpoids, obésité et survie après cancer du sein

L'étude de la survie après cancer du sein concerne toutes les femmes ayant reçu un diagnostic de cancer du sein, quel qu'en soit le stade au moment du diagnostic, et inclut donc aussi bien les femmes en cours de traitement que les femmes en rémission (80;121).

L'intérêt pour l'étude des relations entre obésité et survie a commencé dans les années 1970, avec une étude transversale qui s'intéressait aux différences de caractéristiques tumorales chez des femmes atteintes de cancer du sein, selon qu'elles étaient ou non obèses (122). Dans cette étude, l'obésité était associée à des caractéristiques tumorales de plus mauvais pronostic et correspondant à un risque plus important de décès à 5 ans.

La première revue de la littérature sur le sujet, de 1990 (123), faisait déjà état d'une association entre obésité et pronostic dans la majorité des études analysées, qu'elles aient considéré le risque de décès ou de récurrence, indépendamment des autres facteurs pronostiques déjà connus. Cependant, les auteurs soulignaient des différences méthodologiques importantes entre les études analysées. Plus de 25 ans après, les différences dans les revues de littérature et méta-analyses publiées plus récemment (121;124-134), dont les résultats convergent pourtant vers une association entre obésité et pronostic, constituent un obstacle à l'établissement d'un niveau de preuve convaincant pour cette association (80).

Hétérogénéité des designs d'études

Dans la majorité des études, l'analyse de la survie après cancer ne constituait pas l'objectif initial. De ce fait, il existe une certaine hétérogénéité dans les designs des études qui s'y sont intéressées. La population d'origine des femmes atteintes de cancer du sein sélectionnées permet de distinguer plusieurs types d'études : cas issus d'études observationnelles cas-témoins, cas issus d'études observationnelles de type cohorte prospective (femmes indemnes de cancer du sein à l'inclusion dans la cohorte), cas issus d'essais cliniques suivis après la fin de l'essai dans l'objectif d'étudier la survie, cas recrutés à partir de données de registres, cas recrutés à l'hôpital, cohortes de « survivantes » à partir de ces deux derniers types de population.

Ces différences de construction des études ont des conséquences sur le moment de recueil de l'exposition par rapport au diagnostic, en particulier sur son caractère prospectif ou non (recueil avant le diagnostic, au moment du traitement ou après) et sur le mode de recueil (auto-déclaré ou mesuré par du personnel médical), sur le type d'information qu'il est possible de recueillir sur des facteurs de confusion potentiels (traitements, caractéristiques tumorales ou facteurs liés au mode de vie), ainsi que sur les événements d'intérêt pour l'étude (accès aux données sur les récurrences ou sur les décès) (80).

Hétérogénéité du moment de la mesure de l'exposition

Du fait de l'hétérogénéité des designs d'étude, le moment auquel l'obésité a été mesurée est variable (121;126). Les auteurs d'une méta-analyse récente, réalisée dans le cadre de l'évaluation des facteurs influençant la survie par le WCRF (126), ont distingué les études avec une mesure d'obésité avant le diagnostic, celles avec une mesure d'obésité au diagnostic ou dans les 12 mois suivant le diagnostic, et celles avec une mesure d'obésité plus de 12 mois après le diagnostic. Ainsi, dans cette méta-analyse de 82 études, 23 portaient sur l'obésité avant le diagnostic, 45 sur la période de 12 mois maximum après le diagnostic, et 5 sur l'obésité plus de 12 mois après le diagnostic. Etant donné qu'une prise de poids est fréquemment observée chez les femmes atteintes de cancer du sein, notamment du fait des traitements (135), la prise en compte du moment auquel l'exposition est mesurée est primordiale dans l'interprétation des résultats.

Hétérogénéité des événements étudiés

Un autre point d'hétérogénéité entre les études est l'événement d'intérêt, dont on cherche à estimer le risque de survenue selon le niveau d'adiposité. Si toutes les études ont comme but de décrire les associations entre obésité et pronostic et pour intérêt la survie, le terme de « survie » est un terme général. Deux groupes de travail se sont attachés à passer en revue et à proposer des définitions précises des événements d'intérêt (136;137). Les études sur les relations obésité-survie portent sur une ou plusieurs de ces « survies » :

- La survie globale (*overall survival*, OS) : l'événement étudié est le décès, quelle qu'en soit la cause (qui peut donc être liée ou non au premier cancer).
- La survie spécifique cancer du sein (*breast cancer specific survival*, BCSS) : l'événement étudié est le décès par cancer du sein uniquement, on ne considère pas les autres causes de décès
- La survie sans maladie (*disease-free survival*, DFS) : l'événement étudié peut être la récurrence (locale, régionale, métastatique), ou uniquement la récurrence locorégionale, ou encore inclure également les seconds cancers primitifs du sein ou d'autres localisations. La survie sans maladie est définie de façon plus variable que les autres événements, car cette définition dépend notamment des informations dont dispose chaque étude pour discriminer les différents

types de récurrences et les récurrences locales des secondes tumeurs primitives au sein, et du degré de fiabilité de ces informations.

Nous distinguerons d'une part les études portant sur la survie globale, et d'autre part celles portant sur la survie spécifique cancer du sein et la survie sans maladie, car en termes d'interprétation, les premières tiennent compte de toutes les causes de décès, tandis que les secondes sont spécifiques de l'évolution du cancer.

2. 4. 1. IMC avant le diagnostic

Pour les résultats détaillés dans cette partie, l'IMC avant diagnostic pouvait avoir été reporté ou mesuré plusieurs années (jusqu'à 12 ans) avant le diagnostic de façon prospective, mais aussi de façon rétrospective ; dans ce cas il s'agissait de l'IMC dans l'année précédant le diagnostic ou de l'IMC calculé à partir du poids usuel avant le diagnostic.

2. 4. 1. 1. Risque de décès toutes causes

La méta-analyse la plus récente et complète de 2014 (126), qui portait sur 19 études prospectives (environ 44 000 cas de cancers du sein) avec une mesure d'IMC avant le diagnostic, a permis d'observer une association significative, bien que modeste, entre surpoids ($25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$) et risque de décès toutes causes après un cancer du sein, avec une augmentation du risque de 7 % (IC 2 %-12 %) et sans hétérogénéité (selon le critère de quantification de l'hétérogénéité entre les études I^2 (138)), par rapport à des femmes dont l'IMC était inférieur à 25 kg/m^2 . Ce risque était de 41 % (IC 29 %-53 %) lorsque des femmes obèses ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) étaient comparées aux femmes ayant un IMC inférieur à 25 kg/m^2 (21 études, $I^2 = 37 \%$). De plus, une relation dose-effet était observée, avec une augmentation de risque de 17 % (IC 13 %-21 %) pour chaque augmentation de 5 unités d'IMC et une faible hétérogénéité ($I^2 = 7 \%$). Depuis cette méta-analyse, trois études prospectives ont été publiées (139-141) : deux n'observaient aucune association (139;140) tandis que la troisième (11 000 sujets) observait une augmentation statistiquement significative du risque de décès toutes causes uniquement chez les femmes en obésité morbide ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) (141).

Les nombreuses études convergent donc vers une association entre IMC avant diagnostic et risque de décès toutes causes.

2. 4. 1. 2. Risque de récurrence et de décès par cancer du sein

En ce qui concerne le risque de décès par cancer du sein, les résultats de la méta-analyse de 2014 obtenus à partir de 22 études étaient similaires à ceux sur la survie globale : pour les femmes en

surpoids par rapport aux femmes de poids normal, l'association était significative mais de plus faible magnitude (risque augmenté de 11 %, IC = 6 %-17 %, $I^2 = 0$ %) que pour les femmes obèses (risque augmenté de 35 % IC = 24 %-47 %, $I^2 = 36$ %). Une association dose-effet du même ordre de grandeur était aussi mise en évidence (126). Les études publiées après cette méta-analyse (139-141) n'observaient pas d'association statistiquement significative avec le risque de décès par cancer du sein, à l'exception d'une augmentation du risque chez les femmes en obésité morbide dans l'une d'entre elles (141).

En ce qui concerne spécifiquement le risque de récurrence, les études sont moins nombreuses et les résultats montrent moins de cohérence, avec des associations positives (142;143) ou une absence d'association (144-146).

Alors que les études portant sur les associations entre obésité avant diagnostic et risque de décès par cancer du sein sont nombreuses et cohérentes en faveur d'une association, il est plus difficile de se prononcer concernant le risque de récurrence, beaucoup moins étudié.

2. 4. 2. IMC au moment du diagnostic ou après le diagnostic

2. 4. 2. 1. Risque de décès toutes causes

Mesurée moins d'un an après le diagnostic, l'obésité était associée à une augmentation du risque de décès d'environ 23 % dans une méta-analyse de 24 études prospectives, mais avec une hétérogénéité élevée ($I^2 = 69$ %) (126). Cette association persistait dans les cinq études portant sur l'IMC plus d'un an après le diagnostic. Le surpoids mesuré juste après le diagnostic était associé à une moindre augmentation du risque (7 %), mais ce n'était plus le cas plus d'un an après le diagnostic. Cependant, une relation dose-effet était observée pour les deux périodes (IMC mesuré < 1 an après le diagnostic (12 études) : pour 5kg/m², augmentation du risque de 11 % (IC 6 %-16 %) ; > 1 an (4 études) : augmentation du risque de 8 % (IC 1 %-15 %)). Depuis cette méta-analyse, deux études ont observé des résultats similaires (147;148), alors qu'une troisième n'observait pas d'association (149).

Un IMC élevé au moment du diagnostic est donc associé à une augmentation de risque de décès toutes causes avec un niveau de preuve satisfaisant, mais peu d'études se sont intéressées au rôle de l'IMC plus longtemps après le diagnostic.

2. 4. 2. 2. Risque de récurrence et de décès par cancer du sein

Pour le risque de décès par cancer du sein (12 études) (126), une augmentation de risque de 25 % (IC = 10 %-42 %) était observée, avec une certaine hétérogénéité ($I^2 = 53$ %), chez les femmes obèses et de 11 % (IC = 3 %-20 %) chez les femmes en surpoids moins d'un an après le diagnostic par

rapport aux femmes d'IMC inférieur à 25 kg/m², augmentation confirmée par une relation dose-effet. En revanche, aucune association n'était observée pour les mesures effectuées plus d'un an après le diagnostic (deux études seulement).

Deux études plus récentes n'observaient pas d'association avec le risque de décès par cancer du sein (147;149). En ce qui concerne spécifiquement la récurrence, la majorité des études observait une augmentation du risque de récurrence chez les femmes obèses (121;148).

En résumé, le surpoids et surtout l'obésité après le diagnostic sont associés à un risque accru de décès toutes causes, même si la période déterminante après le diagnostic n'est pas clairement établie. En revanche, le niveau de preuve concernant l'association entre obésité et risque de décès par cancer du sein ou récurrence est moindre.

2. 4. 3. Risque de second cancer primitif

Une méta-analyse de trois études a montré une augmentation de 21 % (IC 4 %-40 %) du risque de second cancer primitif du sein (ipsi- ou contra-latéral) pour une augmentation de 5kg/m² d'IMC avant le diagnostic (80), et ces résultats se retrouvent pour l'IMC mesuré après le diagnostic sur 7 études analysées, avec une augmentation de l'ordre de 13 % pour la même variation d'IMC. Ces résultats étaient cohérents avec ceux d'une autre méta-analyse, de 2012, qui observait également un risque accru pour les secondes tumeurs du sein (ipsi- et contra-latérales) chez les femmes obèses, mais pas chez les femmes en surpoids, par rapport à un IMC de référence (127). Une méta-analyse de quatre études montrait une augmentation du risque de second cancer de l'endomètre (RR = 1,94 ; IC 95 %=1,45-2,59) (126), tandis que seules deux études s'intéressant au risque de cancer colorectal après un cancer du sein (150;151) montraient une augmentation de risque chez les femmes obèses.

Ces résultats, bien qu'ils semblent être en faveur d'une association entre obésité et risque de second cancer primitif au sein, portent sur un petit nombre d'études. Les autres localisations de second cancer primitif n'ont pas été suffisamment étudiées pour en tirer des conclusions.

2. 4. 4. Différences selon statut ménopausique, récepteurs hormonaux et stade au diagnostic

Statut ménopausique

Etant donné l'importance du statut ménopausique dans les relations entre surpoids et risque de premier cancer du sein, il est important d'explorer une éventuelle différence dans les associations avec la survie. Cependant, les résultats ont été peu concluants jusqu'à présent. Trois méta-analyses (126;130;132), qui concordaient avec une analyse poolée (146) n'ont pas observé de différence

statistiquement significative entre les cancers en pré et en postménopause, quel que soit le moment de la mesure d'IMC, pour la survie globale et pour la survie spécifique cancer du sein, même si dans l'une d'entre elles (132) l'association était significative uniquement en préménopause.

Hormonosensibilité des tumeurs

Les différences d'association obésité-survie concernant le statut hormonosensible (récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone) des tumeurs ne sont pas établies, et les résultats sont contradictoires (121). Les dernières méta-analyses ne montraient aucune hétérogénéité entre les tumeurs hormonosensibles ou non (126;130), bien que dans la méta-analyse la plus récente, l'association entre obésité et survie spécifique cancer du sein ne soit significative que pour les tumeurs hormonosensibles (126). Une étude publiée en 2015 (152) observait, en préménopause, une augmentation du risque de métastase et de décès par cancer du sein et toutes causes associée à l'obésité, qui se retrouvait uniquement pour les tumeurs à récepteurs aux œstrogènes positifs (qui représentaient 66 % de la population d'étude). Enfin, les résultats préliminaires sur des données d'essais cliniques d'environ 80 000 patientes (153) concordait avec cette dernière étude, puisqu'après ajustement sur différentes caractéristiques tumorales, l'obésité au moment du diagnostic était associée à la survie uniquement chez les femmes non ménopausées et ayant un cancer œstrogéno-dépendant. De plus, pour ce type de cancer, une analyse poolée observait que l'obésité était associée à une augmentation du risque de récurrence plus de 5 ans après le diagnostic (154).

Stade au diagnostic

Enfin, aucune méta-analyse ne s'est intéressée aux possibles différences liées au stade au diagnostic, alors que plusieurs études ont observé des associations plus fortes, ou de magnitude comparable, chez les femmes dont le cancer était peu avancé au diagnostic (145;155-157). Ces associations pourraient s'expliquer par un effet plus important du surpoids lorsque les facteurs pronostiques classiques sont plus favorables.

2. 4. 5. Autres mesures anthropométriques et survie

En utilisant la mesure du WHR, une méta-analyse de quatre études prospectives (79) a montré une augmentation du risque de décès toutes causes chez les femmes ayant un rapport tour de taille/tour de hanches élevé au moment du diagnostic, en cohérence avec une précédente méta-analyse (132). Le WHR mesuré avant le diagnostic n'était pas associé à la survie globale (158). Concernant le risque de décès par cancer du sein, une étude n'observait pas d'association (155), tandis qu'une autre observait une augmentation du risque uniquement chez les femmes en postménopause (159). Enfin, une étude publiée en 2014 (160) avait observé qu'une augmentation du WHR après diagnostic était associée à une moins bonne survie (globale et spécifique cancer du sein).

Un tour de taille élevé avant le diagnostic n'était pas associé à la survie globale dans deux études (141;158), ni à la survie spécifique cancer du sein dans la seule étude sur le sujet (141). Peu d'études se sont intéressées à la mesure au moment ou après le diagnostic, avec des résultats en faveur d'une association avec la survie globale (79;160), mais pas avec la survie spécifique cancer du sein (160).

Enfin, très peu d'études existent à l'heure actuelle sur le tour de hanches (que la mesure soit prise avant (158) ou après (161;162) le diagnostic), et aucune n'a observé d'association avec la survie.

En comparaison avec l'IMC, il existe peu d'études sur les autres mesures anthropométriques. Il est donc difficile de tirer des conclusions à partir de ces résultats, bien que ceux sur le WHR suggèrent une association avec le risque de décès toutes causes. Nous n'avons pas identifié d'étude utilisant des méthodes de mesure de l'adiposité autres que les mesures anthropométriques.

2. 4. 6. Evolution de la corpulence et survie

Les résultats que nous venons de décrire provenaient tous d'études dans lesquelles le niveau d'adiposité était mesuré à un moment précis. Cependant, l'évolution du poids, aussi bien avant qu'après le diagnostic, est aussi à prendre en compte.

2. 4. 6. 1. Evolution précédant le diagnostic

Peu d'études se sont intéressées à l'impact de l'évolution du poids avant le diagnostic sur la survie, et les mesures d'exposition de ces études sont variables, autant en termes de périodes d'évolution comparées que de quantification de l'évolution du poids. La fenêtre d'évolution peut commencer une dizaine d'années avant le diagnostic (163) ou à la fin de l'adolescence (151;155;164-167). La variation de poids étudiée est relative ou absolue, avec des catégories de prise de poids variables.

Concernant la survie globale, une méta-analyse (79) de quatre de ces études (155;163-165), incluant 5 775 cas de cancer du sein au total, montrait une augmentation du risque de décès toutes causes chez les femmes qui avaient pris le plus de poids (5 unités d'IMC ou 30 % de l'IMC de référence, plus de 5 ou de 16 kg) par rapport à celles ayant un poids stable ou ayant peu varié, sans hétérogénéité entre les études. Les fenêtres étudiées étaient variables et pouvaient inclure une variation entre 18-20 ans et le poids adulte, entre 30 ans et le diagnostic ou encore dans les 10 années précédant le diagnostic.

L'évolution du poids entre 18-20 ans (ou 30 ans (166)) et le poids adulte avant le diagnostic n'était en revanche pas associée à la survie spécifique cancer du sein d'après la méta-analyse (79) de quatre études (7602 cas de cancer du sein) (155;165-167), dans lesquelles l'évolution de poids comparée à un poids stable était une augmentation d'IMC supérieure à 5 kg/m², ou alors une prise de plus de 10, 14 ou 16 kg.

Le risque de second cancer primitif du sein et de l'endomètre après un cancer du sein était augmenté chez les femmes ayant pris le plus de poids au cours de la vie adulte, contrairement au risque de second cancer colorectal et de l'ovaire (151).

Une prise de poids au cours de la vie adulte semble donc associée à un plus mauvais pronostic, mais très peu d'études sont disponibles à ce sujet. Le niveau de preuve concernant cette association potentielle est donc faible. De plus, à notre connaissance, seule une étude (168) s'est intéressée à la corpulence dans l'enfance, ne montrant pas d'association avec la survie globale. La corpulence à la fin de l'adolescence n'a pas non plus été beaucoup étudiée (163;164;167-170), et les résultats ne sont pas en faveur d'une association avec la survie.

2. 4. 6. 2. Evolution avant/après diagnostic

La prise de poids après un diagnostic de cancer du sein est une problématique courante chez les femmes ayant eu un cancer du sein (135). Une revue de la littérature de 2011 (135) soulignait les divergences de résultats des études qui s'étaient penchées sur les associations entre cette prise de poids et la survie après cancer du sein. Une méta-analyse (79) concluait en 2014 qu'une prise de poids (de 5 à 10 kg, ou 25 % du poids initial) plus d'un an après le diagnostic était associée à une augmentation du risque de décès toutes causes (6 études) et par cancer du sein (3 études), alors que cette association se limitait au risque de décès par cancer du sein pendant la période d'un an suivant le diagnostic. Cependant, si les études prenaient toutes en compte le stade au diagnostic, elles ne tenaient pas nécessairement compte du type de traitement. Or, un traitement par chimiothérapie (sans différence selon le type de chimiothérapie) a été associé à une prise de poids, au contraire de l'hormonothérapie (171). Depuis, une autre méta-analyse (172) (qui n'incluait pas exactement les mêmes études) observait qu'une prise de poids après diagnostic supérieure ou égale à 5 % du poids initial était associée à une augmentation de risque de 12 % (IC 95 % = 3 %-22 %) de décès toutes causes par rapport à un maintien du poids avant diagnostic (variation de moins de 5 %). L'augmentation était plus importante pour une prise de poids supérieure ou égale à 10 % du poids initial (23 %, IC = 9 %-39 %), en moyenne 1 an et demi après le diagnostic. En revanche, pour le risque de décès par cancer du sein, l'association était moins nette. Aucune association n'était observée avec le risque de récurrence dans la même méta-analyse, incluant seulement 2 études. De plus, les données d'une analyse poolée ne montraient qu'une association à la limite de la significativité pour une prise de poids après diagnostic supérieure ou égale à 10 % du poids initial (154) et risque de récurrence tardive (plus de 5 ans après le diagnostic), chez des cas ER+.

Globalement, une prise de poids observée après un cancer du sein semble donc associée à une moins bonne survie globale, en particulier s'il s'agit d'une prise de poids qui persiste après les traitements. Ces résultats sont cependant à nuancer étant donné le manque d'homogénéité des catégories de prise de poids étudiées.

En revanche, il y a encore peu d'études portant sur le risque de récurrence ou de décès par cancer du sein, ce qui ne permet pas de conclure.

2. 4. 7. Synthèse : adiposité et survie

Quel que soit le moment auquel le surpoids et l'obésité sont mesurés ou reportés, les données de la littérature indiquent qu'un IMC élevé est associé avec un moins bon pronostic après un cancer du sein. Cette association est plus marquée pour l'obésité que pour le surpoids, et est plus marquée pour la survie globale que pour la survie spécifique cancer du sein, ou encore pour la survie sans maladie.

Si on s'intéresse à ces associations selon le statut ménopausique au diagnostic, l'hétérogénéité n'est pas avérée entre pré et postménopause. En revanche, le statut hormonosensible de la tumeur initiale pourrait modifier ces associations, avec des associations surtout chez les femmes ayant une tumeur hormonosensible, bien que les résultats des différentes études ne convergent pas complètement. Peu d'études se sont penchées sur l'hétérogénéité des associations selon le stade au diagnostic, mais pourraient suggérer un effet plus important du surpoids et de l'obésité lorsque les facteurs pronostiques liées à la tumeur sont plus favorables.

Concernant les autres mesures anthropométriques, les études sont bien moins nombreuses et les résultats plus hétérogènes : même si le rapport tour de taille/tour de hanches semble associé à une moins bonne survie, d'autres études sont nécessaires, en particulier sur le tour de taille et sur le tour de hanches, pour prendre en compte le type d'obésité.

Enfin, à l'existence probable d'associations entre surpoids et mortalité après cancer du sein s'ajoute une association entre prise de poids au moment du diagnostic et mortalité.

Il est important d'intégrer un aspect supplémentaire à ces résultats, afin d'évaluer les perspectives d'actions possibles. Alors que plusieurs études d'intervention avaient pour objectif la perte de poids chez des femmes atteintes de cancer du sein, aucune ne s'est intéressée pour l'instant aux associations possibles de la perte de poids avec la survie (173). En revanche, deux essais randomisés n'ayant pas comme objectif la perte de poids ont étudié l'impact d'une intervention diététique sur la survie après cancer du sein : l'un (174) observait une diminution du risque de récurrence dans le groupe d'intervention, dans lequel une perte de poids significative était observée, mais aucune association avec la survie n'était observée dans l'autre essai (175), dans lequel il n'y avait pas de perte de poids significative dans le groupe d'intervention. D'autres essais sont en cours afin d'évaluer l'effet d'une perte de poids volontaire sur la survie après cancer du sein.

2. 5. Principaux mécanismes expliquant l'association entre surpoids et obésité et cancer du sein

Le tissu adipeux joue un rôle endocrine important. Sa présence en excès dans un contexte de surpoids se traduit donc par plusieurs modifications métaboliques de mieux en mieux connues, qu'il est possible de quantifier et qui pourraient expliquer les associations entre obésité et cancer. Les modifications du métabolisme hormonal et l'inflammation chronique sont les mécanismes principaux proposés pour expliquer les associations entre obésité et cancer (120).

2. 5. 1. Hormones stéroïdiennes

Les mécanismes impliquant les hormones stéroïdiennes constituent l'hypothèse prédominante pour expliquer les associations entre obésité et cancer du sein (120).

Les œstrogènes jouent un rôle promoteur de la prolifération cellulaire, à la fois des cellules saines et des cellules cancéreuses, augmentant ainsi le nombre de divisions cellulaires et donc les risques de mutations (176). De plus, les œstrogènes ont aussi des propriétés mutagènes (176). Les œstrogènes ont donc une action à la fois via leurs récepteurs propres et par d'autres voies (13). La progestérone agirait aussi en tant qu'agent promoteur de la prolifération cellulaire (177).

Les deux lieux principaux de synthèse des œstrogènes sont les ovaires, principale source de production avant la ménopause, et le tissu adipeux, par le biais de l'aromatization des androgènes surrénaliens et ovariens. Le tissu adipeux devient le lieu de synthèse principal d'œstrogènes après la ménopause et l'arrêt de la production ovarienne (178). Etant donné les associations que nous avons déjà décrites entre niveau d'œstrogènes et risque de cancer du sein (1. 3. 3. (Introduction)), les femmes en surpoids ou obèses sont donc à risque accru de cancer du sein après la ménopause.

En revanche, avant la ménopause, les taux plasmatiques d'œstrogènes sont généralement plus bas chez les femmes maigres et les femmes en surpoids/obèses (179;180). L'obésité, en particulier abdominale, est associée à des troubles de la fertilité avant la ménopause, notamment un hyperandrogénisme et une anovulation chronique, avec une diminution des taux plasmatiques de progestérone (181). Plusieurs hypothèses expliquant l'association protectrice entre obésité et cancer du sein avant la ménopause reposent sur ces dérèglements hormonaux. La théorie majeure, parfois discutée (182), repose sur le rôle combiné délétère des œstrogènes et de la progestérone sur le risque de cancer du sein, et sur la réduction de cette exposition chez les femmes en surpoids du fait de l'anovulation plus fréquente. D'autres mécanismes ont été proposés, comme une action des œstrogènes produits par le tissu adipeux chez les enfants et adolescentes en surpoids qui permettraient une différenciation du tissu mammaire précoce, et donc réduirait la quantité de cellules qui pourraient se transformer en cellules malignes (183).

2. 5. 2. **Insulino-résistance, hyperinsulinémie et *insulin-like growth factor* (IGF)**

L'insuline est une hormone sécrétée par le pancréas qui joue un rôle clé dans la régulation de la glycémie. Le surpoids et l'obésité, en particulier au niveau abdominal, s'accompagnent souvent d'une résistance à l'insuline, qui résulte en une hyperinsulinémie afin de maintenir une régulation de la glycémie (94). Cette résistance à l'insuline s'inscrit souvent dans un contexte de désordres métaboliques plus large que constitue le syndrome métabolique (184).

L'*insulin-like growth factor 1* (IGF-1) est une hormone de croissance qui ressemble à l'insuline du point de vue de sa structure chimique, principalement produite par le foie mais aussi par d'autres organes (185). La biodisponibilité de l'IGF-1 dépend des protéines qui s'y lient, les IGFBP (*insulin-like growth factor-binding protein*). Les taux circulants d'IGF-1 dépendent de l'âge, du sexe, et de facteurs nutritionnels, et pourraient également être augmentés par une hyperinsulinémie prolongée, via une réduction de la production de certaines IGFBP (186).

D'un point de vue épidémiologique, les études s'intéressant aux associations entre hyperinsulinémie, niveaux d'insuline ou peptide-C (marqueur de la sécrétion d'insuline) et cancer du sein ont observé des associations nulles ou positives (187). Une analyse poolée des données de 17 études prospectives observait une augmentation du risque chez les femmes ayant des taux d'IGF-1 élevés, de 28 % chez les femmes du cinquième quintile par rapport à celles du premier quintile, qui n'était pas modifiée par le statut ménopausique mais ne se retrouvait que pour les tumeurs hormonosensibles (188).

Les études expérimentales ont permis de mettre en évidence un rôle de l'insuline et de l'IGF-1 dans la stimulation de la prolifération cellulaire et la réduction de l'apoptose (185;186), mais leurs rôles s'inscrivent dans un modèle complexe, car l'hyperinsulinémie est aussi liée au métabolisme des hormones stéroïdiennes (186). En effet, une augmentation de la concentration d'insuline a pour conséquence une diminution de SHBG (*Sex hormone-binding globulin*, globuline liant les hormones sexuelles), qui se traduit par une augmentation de la concentration d'hormones stéroïdiennes biodisponibles.

2. 5. 3. **Inflammation**

L'obésité est un état inflammatoire chronique, à bas bruit. Comme nous l'avons évoqué, le tissu adipeux joue un rôle endocrine important dans le métabolisme des hormones stéroïdiennes, mais aussi en ce qui concerne les cytokines, molécules de signalisation impliquées dans l'inflammation. Les adipocytes sécrètent deux cytokines (adipokines) aux effets contraires, la leptine et l'adiponectine. La leptine, qui joue le rôle de signal de satiété après une prise alimentaire, est une cytokine pro-inflammatoire qui stimule la production d'interleukines et du facteur de nécrose tumorale alpha

(*tumoral necrosis factor alpha*, TNF alpha) (189). La production de leptine est très fortement corrélée à l'IMC (189;190). Au contraire, l'adiponectine, principalement produite par le tissu adipeux viscéral, a des effets anti-inflammatoires. Il existe une relation inverse entre adiponectine et IMC (120). Dans un contexte de corpulence normale, il existe un équilibre entre les signaux pro et anti inflammatoires, qui n'existe plus en cas d'obésité.

De plus, l'engorgement en lipides des adipocytes entraîne une infiltration de macrophages dans le tissu adipeux, qui stimule la production de cytokines pro-inflammatoires (191). Alors que l'adiponectine présente une activité antinéoplasique, la leptine, comme l'IL-6 (interleukine 6) et le TNF-alpha, stimulent la prolifération cellulaire, ce qui constitue des mécanismes possibles des relations entre inflammation et cancer (120;191).

D'un point de vue épidémiologique, l'association de l'inflammation chronique n'est pas aussi évidente pour le cancer du sein que pour d'autres cancers. Trois méta-analyses d'études de cohortes et d'études cas-témoins ont observé une association inverse entre taux circulants d'adiponectine et risque de cancer du sein (192-194), et les résultats d'une étude plus récente allaient dans le même sens (195). Peu d'études existent sur d'autres adipokines comme la leptine (195-197). Enfin, la protéine C-réactive, marqueur non spécifique d'inflammation, était associée au risque de cancer du sein dans une méta-analyse (198). Les études sur d'autres cytokines comme l'IL-6 ou le TNF-alpha restent très limitées (195;199;200).

Les trois principales hypothèses que nous venons d'évoquer sont synthétisées dans la Figure 6.

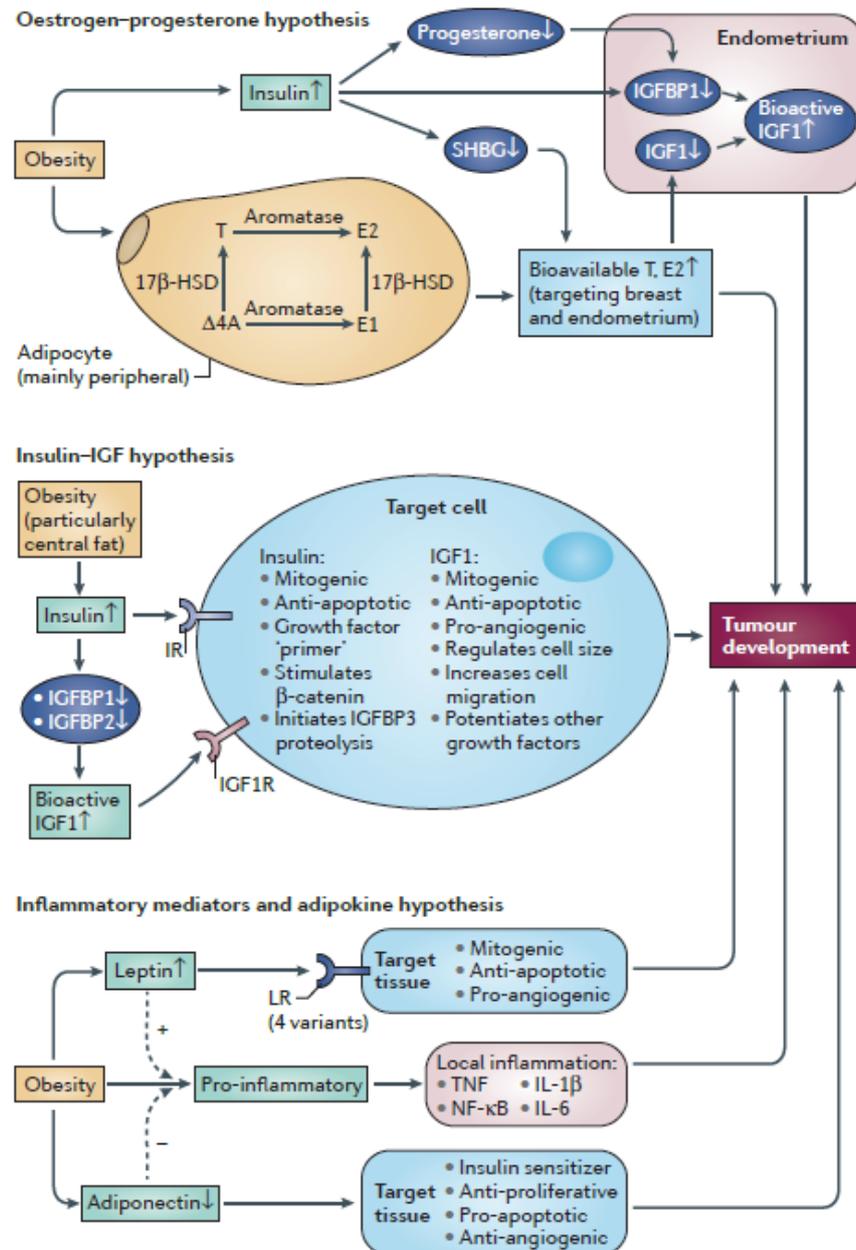


Figure 1 | **Biological mechanism hypotheses.** Schematic representation of the three main mechanisms that are hypothesized to link excess adiposity and cancer risk. Dashed arrows indicate indirect actions. Δ4A, Δ4-androstenedione; 17β-HSD, 17β-hydroxysteroid dehydrogenase; E1, oestrone; E2, oestradiol; IGF1, insulin-like growth factor I; IGF1R, IGF1 receptor; IGFBP, IGF-binding protein; IL, interleukin; IR, insulin receptor; LR, leptin receptor; NF-κB, nuclear factor-κB; SHBG, sex hormone-binding globulin; T, testosterone; TNF, tumour necrosis factor.

Figure 6 - Schéma des principales hypothèses retenues pour expliquer les associations entre obésité et augmentation du risque de cancer, d'après (120)

D'autres mécanismes, proposés plus récemment, nécessitent d'être explorés, comme le rôle du microbiote (120;201;202). Le microbiote intestinal influence à la fois l'immunité et le métabolisme (203), et pourrait donc être associé au risque de cancer du sein (204).

2. 5. 4. Traitements et relation entre obésité et survie

Les associations entre l'obésité et le surpoids et une survie diminuée après un cancer du sein pourraient aussi avoir un lien avec les traitements du cancer du sein. Plusieurs revues de la littérature se sont intéressées à différents aspects des relations entre traitements du cancer du sein et excès d'adiposité, où l'IMC est là aussi la principale mesure utilisée (173;205).

S'il existe des mécanismes biologiques liés à l'obésité susceptibles d'altérer l'efficacité des chimiothérapies (206), les études cliniques sont peu nombreuses. Dans une méta-analyse de 8 essais cliniques (8800 cas de cancer du sein) (207), un IMC élevé était associé à un moindre taux de réponse pathologique complète à une chimiothérapie néo adjuvante, tandis que d'autres études publiées depuis n'ont pas permis de mettre en évidence de telles différences (208;209). En revanche, plusieurs facteurs non-biologiques pourraient intervenir dans les relations entre obésité et efficacité des chimiothérapies (205;210). En effet, il arrive que les patients obèses reçoivent des doses inférieures aux doses recommandées (211). La dose optimale pour un individu est déterminée en fonction de la surface corporelle, qui dépend du poids et de la taille, entraînant donc des doses très élevées pour les personnes obèses, que certains médecins choisissent de diminuer en raison d'un état général moins bon (présence de comorbidités) ou de la crainte d'une toxicité trop importante. Or, une méta-analyse (212) n'a pas confirmé, à dose complète, cette plus grande toxicité chez les personnes obèses.

Concernant les hormonothérapies, dont les doses prescrites ne dépendent pas de la corpulence, les études comparant l'efficacité des traitements selon la corpulence sont rares (213;214). Alors que l'efficacité du tamoxifène ne varierait pas selon l'IMC (215), les inhibiteurs de l'aromatase auraient une efficacité moindre chez les personnes obèses, qui pourrait varier selon le type d'inhibiteur et soulève là aussi un problème de dose non-adaptée à une grande quantité de tissu adipeux (213;214).

En résumé, en plus des mécanismes déjà évoqués, le surpoids et l'obésité pourraient avoir une influence sur les traitements administrés, mais cette différence, qui pourrait s'expliquer par des mécanismes biologiques, pourrait aussi résulter de problèmes de dosage inadéquat.

3. ETAT DE L'ART DES RELATIONS ENTRE DEREGLEMENT DU METABOLISME LIPIDIQUE ET CANCER DU SEIN

Outre les mécanismes précédents, d'autres modifications du métabolisme liées à l'obésité, comme le dérèglement du métabolisme lipidique, pourraient jouer un rôle dans le risque de cancer du sein.

3. 1. Métabolisme du cholestérol et des triglycérides

Le cholestérol est un ester d'acide gras qui joue un rôle biologique majeur dans la structure de la membrane plasmique des cellules (216). Il s'agit aussi d'un précurseur de nombreuses molécules indispensables au bon fonctionnement de l'organisme, comme les hormones stéroïdiennes, la vitamine D ou les acides biliaires. Dans l'organisme, la quantité totale de cholestérol est répartie entre plusieurs compartiments : le tissu adipeux (cholestérol inerte sous forme de réserve, en quantité proportionnelle à la quantité de tissu adipeux), le cerveau (cholestérol membranaire, environ 20 grammes), la vésicule biliaire (environ 5 grammes), et le cholestérol sérique ou plasmatique (environ 10 grammes).

Il existe une régulation du métabolisme du cholestérol afin d'assurer une homéostasie cellulaire, dans laquelle le foie joue un rôle central. Le cholestérol peut être soit absorbé à partir de l'alimentation, soit synthétisé dans les cellules à partir d'acétyl-coenzyme A (issu de la dégradation des lipides et des glucides), en particulier par le foie. La synthèse *de novo* représente environ 70 % du cholestérol total, tandis que l'absorption représente 30 % (216). Le cholestérol alimentaire est absorbé par les entérocytes, et c'est à partir du foie qu'il est ensuite pris en charge par les LDL (*low density-lipoprotein*, lipoprotéine à basse densité), puis absorbé par les cellules (grâce au récepteur LDL notamment). Il existe des systèmes de régulation de ces voies de synthèse et d'absorption. En effet, les cellules ne sont pas capables de dégrader le cholestérol, qui est pourtant toxique à haute dose. Celui-ci est donc soit neutralisé (estérifié) pour être stocké sous forme de gouttelette lipidique, soit rendu soluble afin d'être diffusé dans la circulation sanguine sous forme oxydée, soit rejeté dans la circulation sanguine à condition d'être accepté par une protéine de transport. Ce sont les HDL (*high density-lipoprotein*, lipoprotéine de haute densité), synthétisées par le foie elles aussi, qui jouent ce rôle et sont ensuite captées par le foie pour dégrader le cholestérol en acides biliaires. Le cholestérol est alors excrété ou réabsorbé (216).

Le foie joue aussi un rôle clé dans le métabolisme des triglycérides, puisqu'il constitue le principal lieu de production des triglycérides sériques, qui sont alors transportés dans la circulation *via* les VLDL (*very low density-lipoprotein*, lipoprotéine à très basse densité) (217). Les triglycérides peuvent aussi être issus des apports en lipides alimentaires (qui sont hydrolysés lors de la digestion puis estérifiés après leur absorption par les entérocytes) et sont dans ce cas transportés sous forme de chylomicrons, qui seront ensuite utilisés pour produire de l'énergie (218).

La présence de ces différents lipides en excès (cholestérol total, cholestérol LDL et triglycérides) ou en quantité trop faible (cholestérol HDL) a été associée au risque de maladie cardiovasculaire (219;220). Des seuils à risque ont donc été établis (221;222) et sont présentés dans le Tableau 4. Le niveau de risque associé à ces seuils varie en fonction des autres facteurs de risque cardiovasculaires de l'individu.

Type de lipide sérique	Valeurs	Niveau de risque cardiovasculaire
Cholestérol total	< 2,00 g/L (< 5,2 mmol/L)	Normal
	2,00-2,39 g/L (5,2-6,1 mmol/L)	Limite/élevé
	≥ 2,40 g/L (≥ 6,2 mmol/L)	Elevé
Cholestérol LDL	< 1,00 g/L (< 2,6 mmol/L)	Normal
	1,00-1,29 g/L (2,6-3,3 mmol/L)	Légèrement élevé
	1,30-1,59 g/L (3,4-4,0 mmol/L)	Limite/élevé
	1,60-1,89 g/L (4,1-4,8 mmol/L)	Elevé
Cholestérol HDL	≥ 1,90 g/L (≥ 4,9 mmol/L)	Très élevé
	< 0,40 g/L (<1,0 mmol/L)	Elevé
Triglycérides	≥ 0,60 g/L (≥ 1,6 mmol/L)	Bas
	< 1,55 g/L (< 1,7 mmol/L)	Normal
	1,55-1,99 g/L (1,7-2,2 mmol/L)	Limite/élevé
	2,00-4,99 g/L (2,3-5,6 mmol/L)	Elevé
	≥ 5,00 g/L (≥ 5,7 mmol/L)	Très élevé

Tableau 4 - Classification des lipides sériques selon les recommandations américaines, d'après (221;222)

3. 2. Métabolisme lipidique et cancer du sein

Un dérèglement du métabolisme lipidique s'observe souvent chez les personnes en surpoids (mais pas uniquement chez ces personnes), on parle alors de dyslipidémie. Ces profils lipidiques se caractérisent par des taux plasmatiques élevés de triglycérides, et un déséquilibre entre des taux élevés de cholestérol total (CT) et/ou de cholestérol LDL (CLDL) et un taux bas de cholestérol HDL (CHDL) (94). Ce type de profil, qui peut également être caractérisé par le calcul des rapports entre les différentes fractions de cholestérol, est associé à un risque cardiovasculaire accru (219;220), mais pourrait également être associé au risque de cancer.

En effet, plusieurs études (223;224) suggèrent un rôle du cholestérol, des lipoprotéines associées (en particulier HDL) ou de ses métabolites dans le développement du cancer du sein. Les HDL ont déjà démontré des propriétés anti-oxydantes et antiprolifératives (223;225), mais également une possible stimulation de la prolifération de cellules cancéreuses (226). De plus, certains métabolites du cholestérol, comme le 27 hydroxy-cholestérol ou les œstrogènes, jouent un rôle promoteur des tumeurs, alors que d'autres, comme la dendrogénine A, jouent un rôle de suppresseur de tumeur (224), comme le montre la Figure 7.

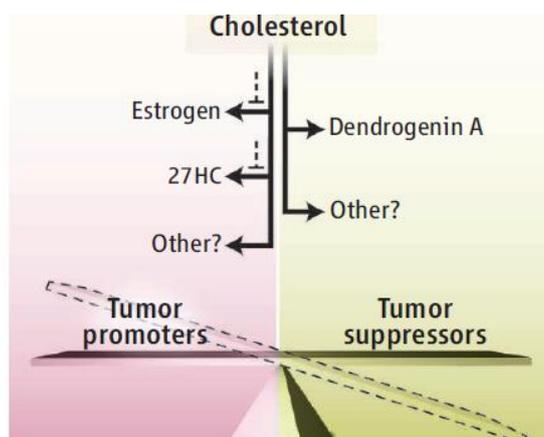


Figure 7 - Métabolites du cholestérol et cancer du sein, d'après (224)

La relation entre lipides et cancer est d'autant plus complexe que le développement d'une tumeur, même à un stade infra clinique, pourrait avoir une influence sur les niveaux de cholestérol circulant (223;226-228). En effet, les cellules cancéreuses utilisent le cholestérol pour leur croissance et leur prolifération, et des profils lipidiques modifiés (diminution du cholestérol total ou du cholestérol HDL) ont été observés chez des cas de cancers du sein, en comparaison avec des témoins indemnes de cancer (226;229). L'étude de la relation entre lipides et risque de cancer peut donc être soumise à un potentiel biais préclinique (230). Un potentiel biais de causalité inverse devra donc être examiné dans les études épidémiologiques sur la question, qui doivent par conséquent être des études prospectives disposant d'échantillons sanguins pré-diagnostic.

3. 2. 1. Lipides et risque de cancer du sein

Les études prospectives qui se sont intéressées au risque de cancer du sein selon le niveau de cholestérol total ont observé des associations inverses ou nulles (231-237). Les méta-analyses de ces études ne montraient pas d'association avec le cholestérol total (232), ou alors une association de faible magnitude à la limite de la significativité statistique (pour une augmentation de 1 mmol/L, HR = 0,97 ; IC = 0,94-1,00, I² = 67 %, 13 études) (234). Dans une troisième méta-analyse, qui incluait à la fois des études prospectives et cas-témoins, une augmentation de risque non statistiquement significative était observée (237).

Concernant le cholestérol HDL, là aussi des associations inverses ou nulles étaient observées (229;231-234), à l'exception d'une étude avec plusieurs mesures successives, dans laquelle le risque augmentait avec le niveau de cholestérol HDL uniquement chez les femmes non utilisatrices de THM (233). Cependant, moins d'études étaient disponibles, et une méta-analyse des études prospectives ne tenant pas compte de cette dernière étude n'observait pas d'association significative (6 études de dose-effet, 11 études en comparant les catégories extrêmes) (234), en cohérence avec une autre méta-

analyse de 8 études (232). En revanche, une méta-analyse portant seulement sur 3 études (qui incluaient aussi d'autres composantes du syndrome métabolique⁶) observait une augmentation de risque chez les femmes avec un taux de cholestérol HDL bas (RR = 1,39 ; IC 95 % = 1,09-1,77) (235).

Les rares études qui se sont intéressées au cholestérol LDL n'observaient pas d'association, comme en témoignent les résultats de deux méta-analyses d'études prospectives (232;234). Enfin, une autre étude s'intéressant aux associations entre cholestérol non-HDL (obtenu par soustraction du cholestérol HDL au cholestérol total) observait une association inverse avec le risque de cancer du sein (233).

Concernant les rapports entre cholestérol total et cholestérol HDL ou cholestérol LDL et cholestérol HDL, très peu d'études sont disponibles, et leurs résultats contradictoires (231;238;239).

Les résultats sur les associations entre triglycérides et cancer du sein montrent les mêmes incohérences entre les études : la plupart des études ne rapportaient pas d'association (231-233;238;240-243), tandis qu'une étude observait une association inverse (239) et une autre une association directe (244). En revanche, une méta-analyse observait une association inverse mais modeste (RR_{élevé vs faible} = 0,93 ; IC 95 % = 0,86-1,00, I² = 0%), sans relation dose-effet (232).

Prise en compte du biais préclinique

Certaines de ces études ont pris en compte l'existence d'un potentiel biais de causalité inverse en excluant les premières années de suivi dans des analyses complémentaires. Après prise en compte uniquement de ces études, une méta-analyse observait une association inverse significative avec le cholestérol HDL (RR_{élevé vs faible} = 0,82 ; IC 95 % = 0,69-0,98, I² = 0 %) (234).

Associations selon le statut ménopausique

Les méta-analyses ne montraient pas de différence d'association claire entre cholestérol total et cholestérol LDL et cancer du sein selon le statut ménopausique (232;234). Par contre, le cholestérol HDL, qui n'était pas associé au risque de cancer du sein avant la ménopause (232;234), était associé à une diminution du risque après la ménopause (232;235). Peu d'études se sont penchées sur les associations entre triglycérides et cancer du sein selon le statut ménopausique (238-240), et une seule rapportait une association uniquement chez les femmes de moins de 50 ans (240). Deux études supplémentaires, uniquement chez des femmes ménopausées, n'observaient aucune association (235;241). Enfin, quelques études ont différencié les femmes utilisatrices de traitements hormonaux de la ménopause des autres (233;245-247) : l'une observait une association entre cholestérol HDL et risque uniquement chez les femmes non utilisatrices de THM (233), une autre observait dans une

⁶ Le syndrome métabolique est caractérisé par la conjonction de divers troubles d'origine glucidique, lipidique ou vasculaire, associés à une surcharge pondérale, qui vont provoquer un diabète de type 2 et prédisposer à l'athérosclérose.

analyse de sensibilité une association entre cholestérol HDL et risque plus forte chez les femmes préménopausées au moment de l'évaluation du cholestérol et n'ayant jamais utilisé de THM (246), tandis que les autres n'observaient pas de différence (245;247).

3. 2. 2. Lipides et survie après cancer du sein

De par leur lien complexe avec les cellules cancéreuses, ces lipides pourraient aussi influencer la survie après cancer du sein. Cependant, très peu d'études épidémiologiques ont été menées sur le sujet, en particulier en utilisant des dosages réalisés avant le diagnostic. Une étude observait une association entre cholestérol total et risque de décès toutes causes et par cancer du sein (248), tandis qu'une autre n'observait pas d'association entre cholestérol et triglycérides et risque de décès toutes causes et par cancer du sein (249).

3. 2. 3. Synthèse : lipides et cancer du sein

Le cholestérol et les autres lipides sanguins, fréquemment modifiés dans le contexte de l'obésité, ont été associés au développement des tumeurs mammaires dans plusieurs études expérimentales, bien que ces relations soient loin d'être élucidées. Plusieurs études épidémiologiques ont été menées sur le sujet, mais ne permettent pas de conclure à l'heure actuelle sur l'existence d'associations entre lipides sanguins et cancer du sein.

4. OBJECTIFS DE LA THESE

Le nombre de femmes toujours en vie plusieurs années après un diagnostic de cancer du sein est en augmentation. Or, ces femmes sont à risque de récurrence, mais également d'autres comorbidités. Même si les principaux facteurs influençant la survie sont liés aux caractéristiques tumorales, le rôle du mode de vie est de plus en plus étudié. Cependant, alors qu'il existe des recommandations sur le mode de vie visant à diminuer le risque de premier cancer, les recommandations prodiguées aux femmes ayant eu un cancer ne sont pas spécifiques à cette population et sont les mêmes que celles prodiguées à la population générale.

Face à la progression importante de la prévalence du surpoids et de l'obésité ces dernières décennies et à leurs conséquences métaboliques, élucider le rôle de ces facteurs dans le pronostic de cancer du sein, en plus de leur rôle dans le risque de premier cancer, représente un enjeu majeur.

L'objectif de ce travail est double : il vise à mieux caractériser l'impact du surpoids et de l'obésité sur le pronostic du cancer du sein (à la fois en caractérisant la répartition de la masse grasse et l'historique de l'évolution de la corpulence), ainsi qu'à étudier les relations entre une conséquence commune du surpoids que sont les dyslipidémies, très étudiées au regard du risque cardiovasculaire, et le cancer du sein.

La première partie portera sur l'analyse de l'influence de la corpulence et de sa répartition avant un diagnostic de cancer du sein et la survie après cancer du sein. Nous étudierons différents indicateurs anthropométriques afin de rendre compte du rôle de la répartition de la masse grasse dans ces associations.

La deuxième partie portera sur l'analyse de l'effet de la corpulence à différents âges et de son évolution entre l'enfance et l'âge adulte (avant le diagnostic) sur la survie après cancer du sein.

La troisième partie portera sur l'analyse des niveaux de lipides sériques en relation avec le risque et la survie après cancer du sein.

Ce travail doctoral utilisera les données variées et complètes de l'étude de cohorte E3N. Il permettra d'apporter de nouveaux éléments sur les associations entre surpoids et obésité et survie après un cancer du sein. De plus, ce travail permettra d'élargir la réflexion sur les conséquences des dyslipidémies, dont le rôle vis-à-vis du cancer du sein est peu connu.

MATERIELS ET METHODES

MATERIELS ET METHODES

1. LA COHORTE E3N

L'étude française E3N (250;251), Etude Epidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle générale de l'Education Nationale (MGEN) est une enquête de cohorte prospective menée auprès de 98 995 femmes volontaires françaises, âgées de 40 à 65 ans et résidant en France métropolitaine au moment de leur inclusion en 1989-1990. L'objectif initial de cette étude était d'identifier et de comprendre le rôle de certains facteurs (notamment alimentaires et hormonaux) dans la survenue des principaux cancers de la femme. Historiquement, l'étude E3N est la première cohorte de cette envergure en France, lancée à une époque où la plupart des études sur les liens entre facteurs liés au mode de vie et cancer étaient des études cas-témoins. Aujourd'hui, E3N permet également l'étude d'autres maladies chroniques (diabète, asthme, maladie de Parkinson, infarctus du myocarde, dépression, etc.).

1.1. Inclusion

Après une étude pilote réalisée en 1989, un questionnaire a été envoyé par courrier à 500 000 femmes adhérentes à la MGEN et résidant dans toute la France métropolitaine. Ce questionnaire était accompagné d'une brochure expliquant les objectifs et les modalités de participation à l'étude, notamment la nécessité de renvoyer un formulaire de consentement signé pour que les informations concernant le statut vital, les changements d'adresse et les remboursements de frais médicaux soient régulièrement transmises par la MGEN. L'étude E3N a été approuvée par la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL).

Parmi ces 500 000 femmes, 98 995 ont accepté de participer. Les répondantes et non répondantes présentaient des caractéristiques similaires en termes d'âge et de région de résidence (251). Le questionnaire d'inclusion contenait des questions détaillées sur la situation socio-professionnelle, les caractéristiques physiques, le groupe sanguin, la vie reproductive, l'état de santé, la participation aux dépistages du cancer du sein et du cancer colorectal, le statut tabagique, l'activité physique et les antécédents familiaux de cancer.

1.2. Suivi

Dix questionnaires de suivi ont été envoyés depuis le questionnaire d'inclusion, tous les 2 à 3 ans. Le questionnaire le plus récent a été envoyé en septembre 2014. Le taux de réponse à ces questionnaires variait entre 77 et 92 %, comme l'indique le Tableau 5. Les deuxième (Q2), troisième (Q3) et quatrième (Q4) questionnaires ont été envoyés uniquement aux femmes ayant répondu au questionnaire précédent, alors que les autres questionnaires ont été envoyés à l'ensemble des participantes.

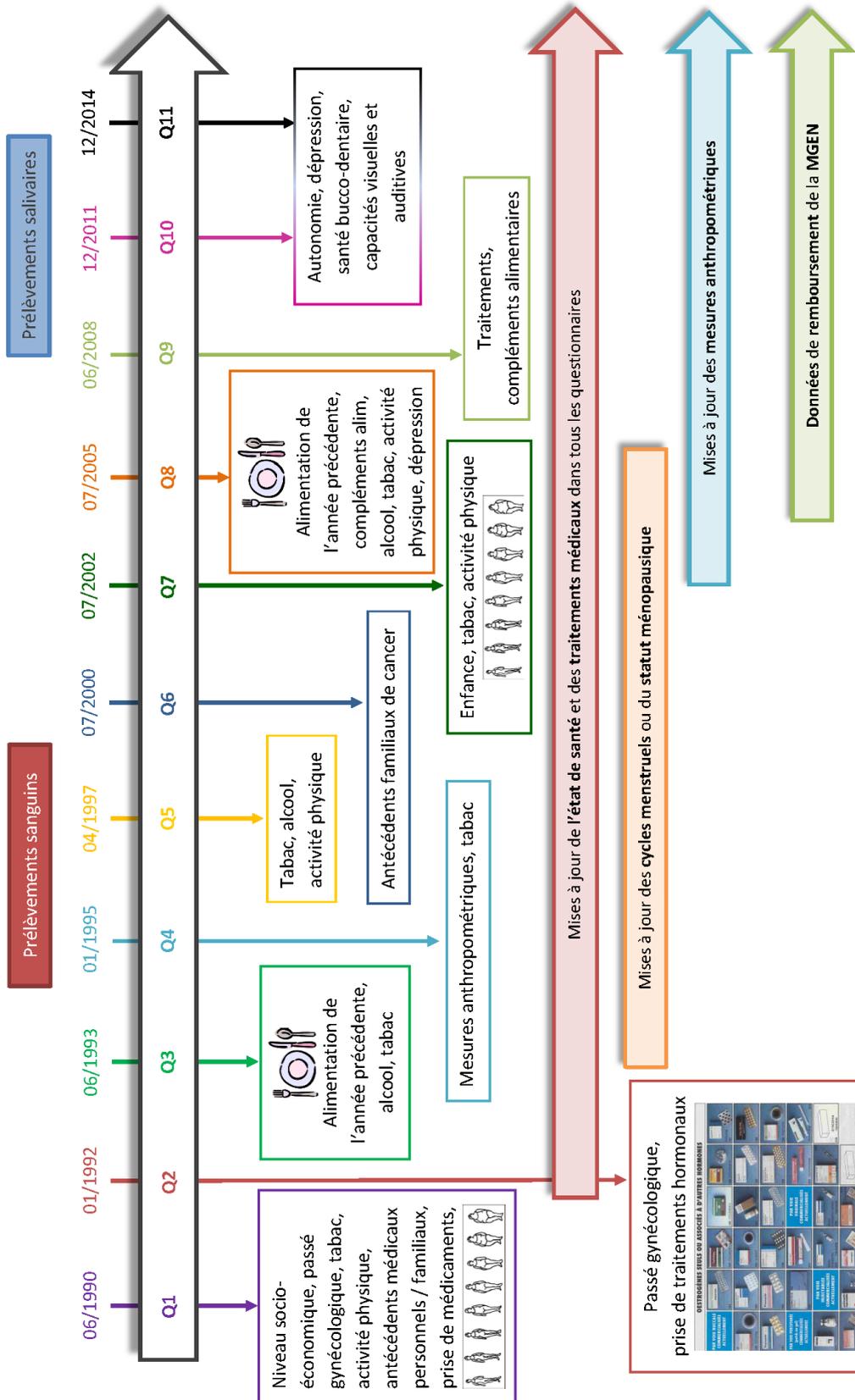
Questionnaire	Date	Nombre de questionnaires envoyés	Nombre de questionnaires complets et exploitables	Taux de réponse (%)
Q2	Janvier 1992	98 990	86 164	87
Q3	Juin 1993	93 055	74 529	80
Q4	Décembre 1994	75 347	69 148	92
Q5	Avril 1997	97 860	86 825	89
Q6	Juillet 2000	96 605	83 196	86
Q7	Juillet 2002	93 389	81 453	87
Q8	Juillet 2005	93 121	71 411	77
Q9	Juillet 2008	92 886	73 705	79
Q10	Décembre 2011	87 751	70 516	80
Q11	Novembre 2014	83 612	64 862	78

Tableau 5 - Taux de réponse aux différents questionnaires de l'étude E3N

Ces questionnaires permettent non seulement de suivre l'état de santé des participantes, mais aussi de recueillir un ensemble d'informations (mises à jour des informations collectées lors de l'inclusion ou nouvelles données) par auto-déclaration. Les informations recueillies dans ces questionnaires sont résumées dans la Figure 8. Certains questionnaires présentent des spécificités : par exemple, le questionnaire Q2 permettait de détailler la vie reproductive de la femme, alors que les questionnaires Q3 et Q8 incluaient un questionnaire de fréquence alimentaire, séparé du questionnaire principal à Q3. Tous les questionnaires sont disponibles sur le site internet de la cohorte (www.e3n.fr).

Le traitement des questionnaires est assuré en interne par l'équipe de recherche. Une fois réceptionnés, les questionnaires sont traités de façon anonyme. Les informations qu'ils contiennent sont informatisées en étant scannées, ce qui permet une première vérification de leur cohérence. Les données récoltées sont ensuite nettoyées et harmonisées par l'équipe de data-managers E3N. Les informations sur les pathologies auto-déclarées et en particulier le cancer sont systématiquement validées à l'aide de documents médicaux (voir 4. 2. (Matériels et méthodes)).

En plus de ces données recueillies par questionnaire, environ 25 000 femmes de la cohorte ont participé à un recueil de sang entre 1994 et 1999, au cours duquel plusieurs données anthropométriques ont été mesurées. Enfin, entre 2009 et 2011, 47 000 femmes ont accepté de fournir un échantillon de salive.



Mai 2015

Figure 8 - Vue générale des questionnaires de suivi des femmes de la cohorte E3N

A ces données s'ajoutent celles fournies par la MGEN, qui met à disposition de l'équipe, tous les trois mois, le statut vital des participantes. Depuis 2004, la MGEN fournit à la même fréquence les fichiers de remboursement de soins médicaux, qui permettent d'avoir une indication sur la consommation par les participantes de médicaments remboursés.

Grâce à ces données, le nombre de perdues de vue est très faible. Au dixième questionnaire, environ 2 % des 98 995 femmes incluses initialement sont considérées comme perdues de vue (femmes non décédées et n'ayant pas abandonné à qui les questionnaires ne sont plus envoyés).

1.3. Prélèvement sanguin

Entre novembre 1994 et février 1999, les participantes résidant dans les départements comptant plus de 2000 femmes participantes ont été invitées à participer à un prélèvement de sang. Suite à cette invitation, 24 528 participantes ont fourni leur sang dans l'un des quarante centres de prélèvement ouverts en France. L'échantillon de sang prélevé a ensuite été fractionné et aliquoté en plasma, sérum, *buffy-coat* (couche leuco-plaquettaire) et érythrocytes, ensuite stockés dans de l'azote liquide. Lors de ce prélèvement, des mesures anthropométriques ont été réalisées par le personnel médical : poids, taille, tour de taille et tour de hanches. A cette occasion, les femmes ont aussi été invitées à remplir un auto-questionnaire incluant des informations sur leur statut tabagique (nombre de cigarettes fumées dans les 24 heures avant le prélèvement), leur consommation de médicament(s) dans les 24 heures précédant le prélèvement, leur statut à jeun ou non et leur statut ménopausique (préménopause/ménopause en cours/ménopausée).

Parmi les femmes ayant participé au prélèvement sanguin, indemnes de cancer au prélèvement mais diagnostiquées d'un premier cancer du sein invasif entre le prélèvement et juillet 2005, 619 ont été sélectionnées pour la mise en place d'une étude cas-témoins nichée dans la cohorte E3N. Pour être incluses, les femmes devaient également avoir répondu au questionnaire alimentaire accompagnant le troisième questionnaire, avoir des informations disponibles concernant le centre de prélèvement, l'âge, le statut ménopausique et le statut à jeun au prélèvement, et ne pas présenter de diabète au moment du diagnostic ou à la date équivalente chez les témoins. Deux témoins ont été sélectionnés pour chaque cas, parmi la population des femmes toujours suivies et indemnes de cancer au moment du diagnostic du cas. Les témoins étaient appariés sur la date de prise de sang (à un an près), l'âge à la prise de sang (à un an près), le centre de prélèvement et le statut ménopausique.

1. 4. Dimension européenne

L'étude E3N s'inscrit dans une étude européenne plus large : les participantes ayant répondu au premier questionnaire alimentaire (en 1993) sont incluses dans l'étude EPIC (*European Prospective study Into Cancer and nutrition*).

EPIC est une étude de cohorte européenne coordonnée par le CIRC, qui inclut 521 000 hommes et femmes, issus de 10 pays européens. L'objectif initial de cette étude est de s'intéresser aux liens entre alimentation et facteurs liés au mode de vie et risque de cancer, et d'autres maladies chroniques (252;253).

1. 5. E4N

L'étude de cohorte E3N est prolongée par la création de l'étude E4N (Etude épidémiologique auprès des enfants des femmes E3N), qui vise à inclure les membres de la famille des femmes de la cohorte E3N : les femmes E3N et les pères de leurs enfants constituent la première génération, leurs enfants biologiques la deuxième génération, et leurs petits-enfants formeront la troisième génération. Le suivi des trois générations permettra de recueillir des informations sur les facteurs comportementaux et environnementaux à différentes périodes de la vie. L'objectif principal de l'étude E4N est d'étudier la santé en relation avec l'environnement et le mode de vie moderne chez des sujets d'une même famille, ayant un terrain génétique et un environnement communs. Actuellement, environ 17 500 pères ont déjà été recrutés. Le recrutement des enfants débutera au cours du dernier trimestre de l'année 2016.

2. DONNEES D'EXPOSITION

2. 1. Anthropométrie

2. 1. 1. Corpulence au cours du suivi

La **taille** (arrondie au centimètre le plus proche) a été recueillie au premier et au quatrième questionnaires, ainsi qu'à tous les questionnaires à partir du sixième et au moment du prélèvement sanguin pour les femmes y ayant participé. En cas de tailles différentes selon les questionnaires, une taille standardisée a ensuite été calculée à partir de ces données, correspondant à la taille avant un éventuel tassement lié à l'âge, selon les règles de décision suivantes : choix de la taille la plus fréquente ; choix de la taille mesurée si la taille mesurée par du personnel médical lors du prélèvement (considérée comme plus fiable) était disponible et que l'écart avec la taille la plus fréquente était inférieur à 5 cm ; choix de la première taille si la première taille indiquée était supérieure à la taille la plus fréquente ou à la taille mesurée ; choix de la médiane des tailles déclarées si toutes les tailles étaient différentes.

Le **poids** a été recueilli à chaque questionnaire, arrondi au kilogramme le plus proche. La combinaison du poids et de la taille standardisée permet donc de calculer l'**indice de masse corporelle** à chaque questionnaire, selon la formule suivante :

$$IMC (kg/m^2) = \frac{poids (kg)}{taille (m)^2}$$

Les **tours de taille et de hanches**, arrondis au centimètre, ont été recueillis au quatrième questionnaire, et à tous les questionnaires depuis le septième. Au quatrième questionnaire, les consignes de mesure étaient accompagnées du schéma suivant (Figure 9). Le tour de taille devait être recueilli en fin d'expiration, à l'endroit le plus creux au-dessus du nombril. Le tour de hanches était défini comme l'endroit le plus large au-dessous du nombril.

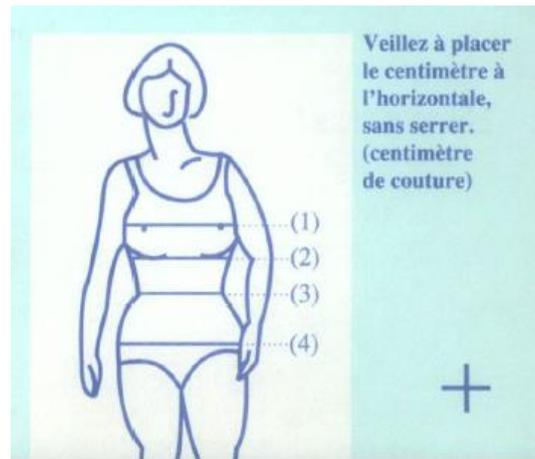


Figure 9 - Repères accompagnant les questions sur les données anthropométriques dans les questionnaires Q4 et Q7.
 (1) : tour de poitrine au niveau de la pointe des seins ; (2) : tour de poitrine à la base des seins ; (3) : tour de taille ; (4) : tour de hanches

Au septième questionnaire, le même schéma était présenté sans consigne spécifique. Au huitième questionnaire, aucune consigne ni schéma n'accompagnait la question. Au neuvième questionnaire, aucune consigne n'accompagnait le tour de hanches, mais le tour de taille était demandé à la fois sous les côtes et au niveau du nombril. D'autres données anthropométriques ont été recueillies comme le tour de poitrine (Q4, Q8) ou la taille assise (Q4).

Enfin, un autre indicateur utilisé, recueilli au premier et au septième questionnaires, est la silhouette de la femme sur l'échelle de Sørensen au moment de la réponse au premier questionnaire, que nous avons évoqué en introduction (page 42), numérotées de la façon suivante (Figure 10).

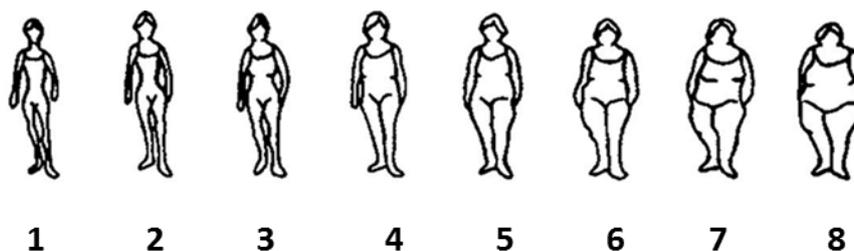


Figure 10 - Silhouettes de Sørensen et numérotation utilisée dans l'étude E3N

Ces données auto-déclarées ont été validées sur un échantillon de femmes de la cohorte ayant participé au prélèvement sanguin et résidant en région parisienne (254). Chez ces 152 femmes, les coefficients de corrélation entre les variables auto-déclarées la veille et mesurées le jour du prélèvement par du personnel formé sont indiqués dans le Tableau 6. La silhouette « mesurée » est celle estimée par les techniciens, et c'est la corrélation avec celle indiquée par la femme qui est présentée. Ces résultats montrent une très bonne corrélation ($\geq 0,79$, sauf pour la taille assise).

Mesure (unité)	Coefficient de corrélation de Pearson entre variable auto-déclarée et mesurée
Poids (kg)	0,94
Taille (cm)	0,89
Taille assise (cm)	0,56
Tour de hanches (cm)	0,90
Tour de taille (cm)	0,79
Tour de poitrine (sous les seins)	0,83
Tour de poitrine (pointe des seins)	0,94
IMC	0,92
Silhouette	0,85

Tableau 6 - Corrélation entre variables anthropométriques auto-déclarées et mesurées par un technicien sur un échantillon de la cohorte (N=152), d'après (254)

Grâce à ces données, nous avons pu déterminer l'IMC avant le diagnostic de cancer, en partant du questionnaire précédant le diagnostic et en remontant aux questionnaires plus anciens si l'IMC le plus récent n'était pas disponible (non réponse à un questionnaire par exemple).

Pour le tour de taille et le tour de hanches avant diagnostic, nous avons utilisé la donnée la plus proche précédant le diagnostic, ce qui impliquait de ne considérer les cas diagnostiqués qu'après le quatrième questionnaire (Q4, 1995), puisque ces mesures n'ont pas été collectées dans les questionnaires précédents.

2. 1. 2. Evolutions de la stature corporelle de l'enfance à 35-40 ans

Le poids et la taille de naissance ont été demandés au septième questionnaire (2002). Ce volet sur l'anthropométrie à la naissance incluait une question sur la prématurité (définie comme une naissance au moins un mois avant la date prévue), une question qualitative sur le poids et sur la taille (« Vous a-t-on dit que vous étiez un bébé de poids/taille petit/e, moyen/ne ou gros/grande ? ») et une question quantitative sur le poids (kilogrammes et grammes) et sur la taille (centimètres). A partir de ces informations, les catégories suivantes ont été définies : petits poids (< 2500 g), poids moyen (entre 2500 et 4000 g), gros poids (\geq 4000 g) et poids de naissance manquant. Pour la taille, les catégories étaient : petite taille (< 48 cm), taille moyenne (entre 48 et 51 cm), grande taille (\geq 51 cm) et taille manquante.

En ce qui concerne la corpulence à différents âges (entre l'enfance et l'inclusion dans l'étude), ce sont les silhouettes de Sørensen qui ont été utilisées comme indicateur. Les femmes étaient invitées à choisir, parmi les huit silhouettes (numérotées de 1 à 8, de la plus faible à la plus forte corpulence comme indiqué sur la Figure 10), celle qui se rapprochait le plus de leur silhouette à huit ans, à la puberté, à 20-25 ans, à 35-40 ans et à l'inclusion.

Le travail sur l'anthropométrie à différents âges a inclus la modélisation de trajectoires d'évolution au cours de la vie. Pour cela, nous avons utilisé l'approche développée par Nagin (255;256), qui utilise les silhouettes décrites précédemment. Cette méthode sera détaillée dans la partie 5. 6. 2. (Matériels et méthodes).

2. 2. Biomarqueurs lipidiques

Les échantillons de sérum des cas et témoins de l'étude ont été répartis de façon aléatoire en lots de neuf échantillons correspondant à trois cas et à leurs témoins. Les dosages ont été réalisés à l'aveugle du statut cas ou témoin, au service de biochimie de l'hôpital Bichat à Paris. Le **cholestérol total**, le **cholestérol HDL**, le **cholestérol LDL** et les **triglycérides** ont été dosés par photométrie et méthodes enzymatiques, grâce à un automate Roche Hitachi.

2. 3. Covariables

A chaque questionnaire, l'âge de la femme a été calculé à partir de sa date de naissance et de la date de remplissage (ou à défaut la date de retour) du questionnaire.

2. 3. 1. Mode de vie

A l'exception du questionnaire Q9 envoyé en 2008, tous les questionnaires incluaient des renseignements sur le **statut tabagique** des femmes au remplissage du questionnaire : fumeuses régulières (au moins une cigarette par jour), fumeuses occasionnelles, anciennes fumeuses régulières, anciennes fumeuses occasionnelles ou non fumeuses (n'ayant jamais fumé). Des informations complémentaires variables selon les questionnaires ont aussi été recueillies (type de tabac et fréquence de consommation, durée de consommation, durée depuis l'arrêt, tabagisme passif).

Des données sur l'**activité physique** ont été collectées aux questionnaires d'inclusion, puis en 1993 (Q3), en 1997 (Q5), en 2002 (Q7), en 2005 (Q8) et en 2014 (Q11). Ces données portaient sur la marche (Q1), le nombre d'heures de sport ou d'activité vigoureuse ou modérée (Q1, Q8), les activités liées aux tâches ménagères (Q1, Q8), la pratique d'un sport (Q3, Q8, Q11), ou les activités liées au bricolage, au jardinage ou au vélo (Q3, Q5, Q7, Q8). Ainsi, l'activité physique a été évaluée de manière proche aux questionnaires Q3, Q5 et Q7, mais différemment du questionnaire Q1. Pour chaque type d'activité, une dépense énergétique par rapport à la dépense énergétique au repos, en MET-h (*Metabolic equivalent task* en une heure) a été attribuée en se basant sur les recommandations du *Compendium of Physical Activities* (257;258). A partir de la fréquence et de la durée de pratique, le nombre de MET-h par semaine a pu être estimé.

Les **données alimentaires** ont été recueillies en 1993 (Q3) et en 2005 (Q8) par un questionnaire de fréquence alimentaire. C'est l'information recueillie en 1993 qui nous intéresse dans ce travail. Le

questionnaire, qui a été complété par 74 522 femmes, incluait un volet qualitatif et un volet quantitatif, et s'accompagnait d'un livret de photographies validé afin de faciliter l'estimation des portions consommées (259). Une étude de validation (260) réalisée sur 119 participantes a confronté les données du questionnaire à celles d'une moyenne de 9 à 12 rappels de 24 h effectués par deux diététiciennes sur un an, montrant la validité de ce questionnaire pour classer les femmes les unes par rapport aux autres. Ce questionnaire visait à décrire les consommations de l'année précédente. Le volet quantitatif de ce questionnaire avait pour objectif d'établir la fréquence de consommation et la quantité consommée de 66 groupes d'aliments (par exemple, fréquence de consommation de poisson), selon les occasions de consommation (huit occasions de consommation journalières), tandis que la partie qualitative permettait d'obtenir des informations spécifiques sur certains groupes alimentaires et aliments de la première partie (par exemple, la fréquence de consommation de différents poissons). La combinaison des deux parties du questionnaire fournissait des informations sur la consommation de 238 aliments ou boissons. En se basant sur une table de composition nutritionnelle des aliments adaptée aux denrées françaises de l'époque (261), la consommation journalière de différents nutriments a pu être estimée.

L'apport énergétique total journalier (en kilocalories/jour, kcal/j) a été estimé en tenant compte de la quantité totale d'aliments consommée par jour et de l'apport énergétique de chaque aliment. Les femmes dont l'apport énergétique total se trouvait dans les percentiles extrêmes hauts et bas ont été exclues des analyses. A partir de la consommation d'alcool et de l'apport énergétique de l'alcool pur (7 cal/g), nous avons également estimé un apport énergétique journalier hors alcool.

La consommation de boissons alcoolisées a été évaluée de façon précise, avec le type d'alcool consommé et la fréquence de consommation, en incluant des photographies dans le livret de portions. Ces informations ont permis d'estimer la quantité d'alcool pur consommée par jour (en grammes d'éthanol par jour).

Selon le même principe d'utilisation de la table de composition nutritionnelle des aliments, il a été possible d'estimer notamment l'apport journalier en fibres, en cholestérol, en lipides, et la charge glycémique (capacité à élever la glycémie, calculée à partir de la quantité de glucides de l'alimentation et l'index glycémique de chaque aliment (262)) de l'alimentation.

2. 3. 2. Facteurs reproductifs et hormonaux

L'**âge aux premières règles** a été recueilli dans les deux premiers questionnaires. Après comparaison des deux réponses, la moyenne des deux valeurs a été utilisée quand la différence était inférieure à un an, tandis qu'une différence de plus d'un an entraînait un classement en donnée manquante (1,7 % des femmes incluses).

Le **statut ménopausique** a été actualisé tout au long du suivi. De plus, le type de ménopause a été précisé (naturelle ou artificielle, et quel type de ménopause artificielle). Une femme était considérée comme préménopausée si elle se déclarait comme telle sans utilisation de traitement hormonal de la ménopause (qui peut induire des règles selon le mode administration même après l'arrêt de fonctionnement des ovaires), si elle était réglée sans traitement hormonal, ou sous pilule contraceptive ou progestatif seul, ou en cas d'hystérectomie mais si elle se déclarait préménopausée. Une femme était considérée ménopausée si elle se déclarait comme telle, si elle prenait un traitement hormonal de la ménopause, si elle n'était plus réglée depuis au moins un an (sans progestatif seul ni hystérectomie) ou si elle avait subi une ovariectomie bilatérale ou une radiothérapie ou chimiothérapie ayant provoqué l'arrêt définitif des règles.

L'**âge à la ménopause** a été demandé directement ou calculé à partir de l'âge aux dernières règles, de la date de ménopause indiquée, et a été renseigné à tous les questionnaires jusqu'en 2005, à l'exception des questionnaires de 2002 et 1997. L'âge d'ovariectomie bilatérale, de radiothérapie ou de chimiothérapie, de début de prise d'un traitement hormonal de la ménopause ou aux premiers effets secondaires de la ménopause a également été utilisé pour déterminer l'âge de ménopause.

Le **nombre d'enfants**, le **nombre de grossesses menées à terme** et l'**âge à la première grossesse** ont été renseignés aux questionnaires Q1 et Q2, ainsi que des informations sur l'**allaitement** (âge au premier allaitement, durée totale d'allaitement).

Des informations très précises sur les **contraceptifs oraux œstro-progestatifs** ont été recueillies au questionnaire Q2. Ces informations portaient sur les types d'œstrogènes et de progestatifs utilisés dans les pilules contraceptives, leurs dosages et le nombre de pilules différentes sur un cycle (pilule dite monophasique, biphasique ou triphasique). Afin d'obtenir une information précise, le questionnaire était accompagné d'un dépliant avec des photographies des différents conditionnements possibles.

La prise de **progestatifs seuls** avant la ménopause, comme contraceptifs ou pour prévenir des douleurs mammaires, des pathologies de l'endomètre, des troubles liés à la périménopause, des maladies bénignes du sein ou des syndromes prémenstruels regroupe plusieurs types de progestatifs. Afin de les différencier, un dépliant accompagnait le questionnaire Q2 pour présenter les différents conditionnements possibles des progestatifs seuls.

Enfin, la prise de **traitements hormonaux de la ménopause**, que nous avons évoqués en introduction (œstrogènes seuls ou combinaison œstro-progestative), a été évaluée très précisément : conditionnement (grâce à un dépliant là aussi) et voie d'administration, date d'initiation et date de fin du traitement. Ces informations ont été recueillies pour la première fois à Q2 et actualisées à chaque questionnaire jusqu'à Q9 (2008).

2. 3. 3. Facteurs socio-économiques

Le **statut marital** a été demandé au moment de la réponse au premier questionnaire, puis actualisé au questionnaire Q5 et à tous les questionnaires à partir de 2002.

Le **niveau d'études** a été demandé au premier questionnaire de la manière suivante : pas d'études, certificat d'études, brevet d'études professionnelles ou certificat d'aptitude professionnelle, baccalauréat (bac) à deux ans d'études supérieures, trois à quatre années d'études supérieures, cinq années ou plus d'études supérieures.

2. 3. 4. Examens, traitements et antécédents médicaux

Au premier questionnaire, les femmes ont été invitées à indiquer si elles avaient déjà effectué une **mammographie** avant 1990. Cette information a ensuite été mise à jour à chaque questionnaire.

Les **antécédents personnels de maladie bénigne du sein** (mastopathie bénigne) ont été recueillis de façon précise au cours du suivi dans plusieurs questionnaires. Les informations portent sur le type de maladie (adénome et fibro-adénome, mastoses, maladies fibro-kystiques et maladie de Reclus) et sur leurs dates de diagnostic, ce qui permet de connaître les antécédents de maladie bénigne du sein à chaque questionnaire.

L'actualisation de l'état de santé dans chaque questionnaire incluait notamment la présence d'un **diabète** (insulino-dépendant ou non insulino-dépendant), la consommation d'un régime alimentaire adapté aux personnes diabétiques ou la prise d'un traitement médicamenteux du diabète, ainsi que la date ou l'âge de diagnostic du diabète. Les femmes ayant déclaré un diagnostic de diabète ont ensuite été contactées afin de valider la pathologie et d'obtenir des informations plus précises (263). De plus, les données de la MGEN permettent d'accéder aux médicaments remboursés à partir de 2004, ce qui a également permis de valider les cas de diabète et d'obtenir une date de diagnostic.

Le diagnostic d'**hypertension artérielle** a été recueilli à chaque questionnaire à l'exception de celui de 2011 (Q10), avec une date de diagnostic.

La prise d'un **traitement anti-hypertenseur** a été recueillie à Q1, Q2, Q4, Q5, Q6, Q7, la prise de **traitements hypoglycémiants** de Q4 à Q7, et la prise de **traitements hypolipémiants** à Q4 et Q5.

Les **antécédents familiaux de cancer** ont été collectés au questionnaire d'inclusion en indiquant le nombre de parents atteints parmi les enfants, parents, oncles et tantes, grands-parents, frères et sœurs, et selon les grandes localisations : sein, intestin, poumon, estomac, utérus, ovaire, prostate, testicule, ou autre cancer. Ces informations ont été actualisées en 2000, en incluant une information sur l'âge au diagnostic chez le parent touché le plus précocement.

3. DONNEES DE MORTALITE

3. 1. Connaissance et validation des décès

L'information sur le décès d'une femme de la cohorte peut provenir du fichier transmis tous les trois mois par la MGEN, de l'entourage de la femme (par téléphone ou par courrier) ou de son médecin, ou par un retour de la Poste d'un questionnaire non reçu.

Suite à la prise de connaissance d'un décès, celui-ci est validé par l'envoi d'un courrier à la mairie de domicile et/ou de naissance de la femme, afin d'obtenir des informations complémentaires comme la date exacte du décès et la commune du décès.

L'objectif des démarches qui suivent est d'obtenir des informations sur les causes de décès.

3. 2. Recueil des causes de décès auprès du CépiDc

3. 2. 1. Le certificat de décès

En France, lorsqu'une personne décède, c'est au médecin de remplir le certificat de décès. Ce document officiel (en version papier ou électronique) est confidentiel et se présente en deux parties. D'une part, le médecin indique la commune de décès et les informations nécessaires à l'identification de la personne décédée, ainsi que la date du décès, la présence ou non d'un obstacle médico-légal et d'autres informations comme le don d'organe. D'autre part, la partie médicale contient des informations sur la personne décédée comme le lieu de décès, le sexe, les dates de naissance et de décès (mais pas son identité), les causes de décès et des informations complémentaires sur le décès.

La partie médicale contient deux parties. La première permet au médecin de décrire l'enchaînement causal des maladies qui ont conduit au décès, de la cause immédiate à la cause initiale. La cause initiale est définie par l'OMS comme « la maladie ou le traumatisme qui a déclenché l'évolution morbide conduisant directement au décès ou les circonstances de l'accident ou de la violence qui ont entraîné le traumatisme mortel ». La seconde partie sert à indiquer les autres états morbides qui ont pu contribuer au décès.

Après remplissage par le médecin, le certificat de décès est transmis à la mairie du lieu de décès. Les informations nominatives contenues dans la première partie du certificat sont ensuite transmises à l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) afin de mettre à jour le relevé national d'identification des personnes physiques (RNIPP). Les mêmes informations, anonymes, accompagnent la seconde partie du certificat de décès qui est transmise à la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (DDASS) du département, puis à l'Inserm. De cette manière, l'Insee

dispose des informations sur l'identité des personnes décédées, mais pas des causes, tandis que l'Inserm connaît les causes de décès mais ne sait pas qui est décédé.

3. 2. 2. Codage des causes de décès

Au sein de l'Inserm, le laboratoire qui traite ces informations est le CépiDc, Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès. Ses missions principales sont de produire annuellement des statistiques sur les causes médicales de décès, de diffuser ces données et de mettre en place des études sur les causes de décès. Pour cela, le CépiDc est chargé de la codification des causes de décès à partir des informations contenues dans le certificat médical.

Dans un premier temps, il faut coder les informations notées en clair dans les certificats de décès. Pour cela, un système de codage automatique existe, auquel s'ajoute l'expertise de codeurs. Ces informations sont codées à l'aide des différentes versions de la Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes (CIM) (264).

Dans un deuxième temps, le CépiDC doit déterminer la cause initiale de décès, qui est normalement indiquée à la dernière ligne de l'enchaînement causal ayant mené au décès. Il existe également des règles définies dans le cas où il est tout à fait improbable que la cause initiale soit celle indiquée à l'emplacement défini.

3. 2. 3. L'appariement avec les données du CépiDc

Afin de connaître les causes de décès des femmes de la cohorte E3N, nous utilisons les données du CépiDC. Les données du CépiDC étant anonymes, neuf variables sont utilisées pour appairier les femmes E3N décédées à leurs causes de décès : la commune et le département de décès, le jour, le mois et l'année de décès, le sexe, le jour, le mois et l'année de naissance. Pour chaque femme décédée, les données disponibles sont fournies au CépiDc pour effectuer une recherche de correspondances, qui peut donner lieu à une ou plusieurs correspondances. A partir de sept variables qui s'accordent, le CépiDc transmet les correspondances en spécifiant éventuellement les variables divergentes.

Dans le cas où une ou deux informations divergent entre les données CépiDc et les données E3N, la vérification se fait au cas par cas à partir des données du CépiDc et des informations sur la participante recueillies au cours du suivi.

Enfin, l'information dont nous disposons sur les décès (date ou commune de décès) pouvant manquer de précision, il est parfois nécessaire d'exclure certaines variables dans l'appariement des données afin de rechercher des correspondances non trouvées.

A ce jour, parmi les participantes à l'étude E3N décédées jusqu'en 2011, 98,5 % des causes de décès ont été recueillies.

4. DONNEES SUR LES CANCERS

4.1. Sources d'information sur les cas

Comme indiqué sur la Figure 8 (page 71), l'état de santé des femmes est actualisé tout au long du suivi. Chaque questionnaire comporte une section réservée au cancer permettant à la participante de déclarer les nouveaux événements de santé qui sont survenus depuis sa réponse au questionnaire précédent, en précisant leurs dates de diagnostic. Dans cette section, la femme est également invitée, si elle l'accepte, à fournir les coordonnées de son (ses) médecin(s) afin de permettre le recueil des informations complémentaires sur l'événement déclaré. Les notions de cancer et de récurrence proviennent principalement de ces questionnaires, mais peuvent aussi être spontanément déclarées par la participante ou ses proches, par le médecin traitant, ou encore obtenues par les causes de décès.

4.2. Validation des cancers

Suite à la déclaration d'un cancer (tumeur primitive ou récurrence) et selon les documents fournis par la femme, un courrier est adressé aux médecins afin de confirmer le cancer déclaré et de recueillir les comptes-rendus anatomo-pathologiques correspondant et si possible ceux correspondant à la RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) et à l'hospitalisation pendant la période concernée. Ces comptes-rendus permettent ensuite de valider le cas déclaré, d'obtenir une date de diagnostic précise (date du compte-rendu histologique), des informations sur les caractéristiques tumorales décrites en introduction ainsi que le bilan d'extension de la maladie. Les informations sur les causes de décès sont aussi utilisées pour identifier les cas de cancer non rapportés dans les questionnaires de suivis, mais ces cas ne sont pas inclus dans les analyses à venir. Les données les plus récentes montraient un taux de validation de 94 % pour les premiers cancers du sein invasifs identifiés entre 1990 et 2011, soit 6578 cas. Ce taux était de 86,6 % pour les cancers colorectaux, 85,5 % pour les cancers de la thyroïde, 88,2 % pour les cancers de l'ovaire, mais moins bon pour les cancers de la peau (61,3 % pour les mélanomes et cancers spinocellulaires, 84,3 % pour les cancers basocellulaires). Toutes localisations confondues, le taux de validation était de 84,8 %.

4.3. Classification des cancers du sein

A partir des informations contenues dans les documents médicaux obtenus, les tumeurs primitives (ainsi que les récurrences locales de cancer du sein) sont codées selon un système de classification précis fondé sur les tables de classification de l'OMS et de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC). Ces tables sont la CIM Dixième Edition de l'OMS (CIM-10) (264), la Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie de l'OMS (CIM-O) (265), et la Classification des Tumeurs Malignes de l'UICC (10) qui établit un groupement par stade que nous avons décrit en introduction (page 27,

Tableau 1 et Tableau 2). La CIM-10 permet de coder la localisation exacte du cancer au niveau du sein (Tableau 7).

Code CIM-10	Localisation
C50	Tumeur maligne du sein
C50.0	Mamelon et aréole
C50.1	Partie centrale du sein
C50.2	Quadrant supéro-interne du sein
C50.3	Quadrant inféro-interne du sein
C50.4	Quadrant supéro-externe du sein
C50.5	Quadrant inféro-externe du sein
C50.6	Prolongement axillaire du sein
C50.8	Lésion à localisations contiguës du sein
C50.9	Sein, sans précision

Tableau 7 - Classification CIM-10 des tumeurs malignes du sein

La CIM-O, qui en est aujourd'hui à sa troisième édition (CIM-O-3), permet de coder, outre la localisation anatomique, la morphologie exacte de la tumeur (carcinome, sarcome, *etc.*), son comportement évolutif (Tableau 8), et le grade histopathologique ou la différenciation cellulaire (Tableau 9).

Comportement de la tumeur	Code
Bénin	/0
Indéterminé si bénin ou malin	/1
Carcinome <i>in situ</i>	/2
Malin, siège primitif	/3
Malin, siège métastatique	/6
Malin, incertain si primitif ou métastatique	/9

Tableau 8 - Code de comportement évolutif utilisé dans la CIM-O

Code	Grade	Degré de différenciation
1	I	Bien différencié Différencié
2	II	Moyennement différencié Moyennement bien différencié Différenciation intermédiaire
3	III	Peu différencié
4	IV	Indifférencié Anaplasique
9	-	Grade ou différenciation non déterminé(e), non cité(e) ou inapplicable

Tableau 9 - Code pour le grade histopathologique ou la différenciation utilisé dans la CIM-O

Le stade de la tumeur est codé selon le système TNM déjà décrit (partie 1. 1. 3. (Introduction)).

Les informations contenues dans les comptes-rendus anatomopathologiques renseignent également sur l'hormonosensibilité éventuelle de la tumeur (expression positive ou négative des récepteurs aux

œstrogènes et à la progestérone). Selon la période concernée, les récepteurs sont évalués soit par dosage biochimique (années 1990), soit par méthode immunohistochimique (depuis les années 2000). Dans ce dernier cas, l'évaluation se fait par le pourcentage de cellules marquées avec l'intensité du marquage et la possibilité de déterminer un score selon la méthode utilisée.

Enfin, les résultats du statut de la protéine HER2 sont aussi enregistrés de façon détaillée. La méthode de détermination de la surexpression de HER2 se fait par immunohistochimie. En cas de résultat équivoque, un test FISH (*Fluorescent In Situ Hybridation*) permet de conclure à la présence ou l'absence d'amplification du gène et d'en déduire le statut HER2 positif ou négatif de la tumeur. Cependant, le statut HER2 n'a été implémenté en routine dans les hôpitaux français que pour les cas les plus récents (disponible pour 13 % des cas validés diagnostiqués en 1999 et pour 96 % des cas validés diagnostiqués en 2011).

4. 4. Définition d'événements concomitants

4. 4. 1. Délai entre deux événements

Tous les événements diagnostiqués à moins de trois mois d'intervalle ont été considérés comme synchrones (137;266-268). En effet, étant donné le temps nécessaire au développement d'une tumeur cliniquement détectable, il est plus probable qu'un intervalle si court entre deux événements corresponde en réalité à une détection plus tardive du deuxième événement, qui peut s'expliquer par les délais nécessaires aux différents examens intervenant dans le diagnostic.

4. 4. 2. Cancers métastatiques d'emblée

Certains cancers sont déjà très avancés au moment du diagnostic et présentent des métastases à distance. Ces cas ont été identifiés par une variable stade égale à IV ou un terme « M1 » présent dans la variable TNM, ou enfin lorsqu'une métastase était diagnostiquée moins de trois mois après la première tumeur (métastase synchrone selon la définition précédente).

4. 5. Définition des seconds événements

Dans ce travail, les différents types de seconds événements n'ont pas été étudiés séparément. Au vu de la définition des événements synchrones, nous avons donc considéré comme second événement tout événement cancéreux diagnostiqué plus de trois mois après la première tumeur au sein. A partir des données recueillies, les événements cancéreux sont classés selon qu'il s'agit d'une tumeur primitive invasive, d'une tumeur récidivante, ou d'une métastase. Là aussi, plusieurs événements dans un délai

de moins de trois mois étaient considérés comme synchrones, et c'est l'événement le plus grave qui était considéré, à la date de diagnostic du premier événement de la séquence.

4. 6. Cas particulier de décès par cancer du sein sans récurrence indiquée

Certaines femmes n'ont pas signalé d'autre événement lié au cancer après leur premier cancer du sein, mais ont pour cause initiale de décès le cancer du sein. Nous avons donc fait l'hypothèse simple qu'un décès par cancer du sein impliquait une métastase ou une récurrence, même si celle-ci n'avait pas été indiquée dans le suivi. D'autre part, une métastase peut être indiquée dans le certificat de décès sans être datée. Pour toutes ces femmes (1,1 % des cas de cancers du sein invasifs entre 1990 et 2011), nous avons donc pris la décision d'imputer une métastase deux ans avant le décès si le décès est survenu plus de deux ans après le cancer, ou d'imputer cette métastase à la date de décès si le délai entre le premier cancer et le décès est inférieur à deux ans. Ce délai de deux ans correspond à la médiane du délai entre la survenue d'une métastase et le décès par cancer du sein dans la population d'étude, et est similaire à celui observé dans une population américaine comparable à celle de la cohorte E3N (145). Pour la plupart des femmes concernées (70 %), une métastase est bien indiquée dans les causes de décès, c'est donc simplement la date de métastase qui est modifiée. Bien que cette méthode ne tienne pas compte d'éventuels décès sans métastase, très peu de femmes sont dans ce cas de figure.

5. ANALYSES STATISTIQUES

5. 1. Population d'étude

Afin d'assurer un suivi minimal pour la survenue d'un second événement ou d'un décès, la population d'étude était constituée des femmes sans aucun antécédent personnel de cancer (sauf cancer de la peau baso-cellulaire, car ce type de cancer ne métastase généralement pas) ayant eu un premier cancer du sein (carcinome) confirmé entre leur inclusion dans l'étude et la date d'envoi du neuvième questionnaire, le 25 juin 2008, soit 5991 femmes.

Les exclusions suivantes ont été appliquées à l'ensemble des populations d'analyse :

- Premiers cancers du sein *in situ* (n=760)
- Tumeurs phyllodes (tumeur rare, maligne dans moins de 5 % des cas) ou tumeur avec code morphologique (de la CIM-O) manquant (n=7)

Les exclusions suivantes ont également été appliquées aux analyses sur anthropométrie et survie :

- Date de diagnostic de l'un des événements ou du décès imprécise ou manquante (n=133)
- Cancer métastatique au diagnostic (n=39), en raison de la survie moindre et de l'impossibilité d'étudier le risque de récurrence sur cette population.

A partir de ces 5052 femmes, d'autres exclusions spécifiques ont été réalisées selon la disponibilité des variables d'exposition étudiées, et seront décrites par la suite (voir 1. 1. et 2. 1. 1. (Résultats et discussion)).

Pour l'étude sur les lipides sériques, la population initiale de l'étude cas-témoins était constituée de 619 cas de cancers invasifs et 1186 témoins. Les femmes avec un diabète prévalent au diagnostic (5 cas et 23 témoins) ont été exclues. Des exclusions spécifiques à chaque lipide seront présentées dans la partie consacrée aux résultats de cette étude (voir 3. 1. (Résultats et discussion)). L'étude des associations entre lipides sanguins et survie après cancer du sein a été réalisée sur la population des cas inclus dans l'étude cas-témoins. Cependant, comme pour le volet sur les données anthropométriques, seuls les cas validés non-métastatiques d'emblée ont été inclus dans l'étude, soit au total 559 cas avec au moins un lipide d'intérêt disponible.

5. 2. Définition de la survie

5. 2. 1. Période de suivi

Les données issues du questionnaire le plus récent permettaient de suivre les femmes jusqu'au 7 décembre 2011 (date d'envoi du dernier questionnaire disponible, Q10). La date de point de cette

étude a donc été fixée au 7 décembre 2011 pour tous les types d'analyse. La date d'inclusion dans l'étude de la survie était la date de diagnostic du premier cancer du sein.

5. 2. 2. Définition de la survie et choix des événements d'intérêt

Plusieurs travaux se sont penchés sur la définition des événements d'intérêt dans l'étude de la survie après cancer dans le cadre d'essais cliniques. Les auteurs de ces travaux insistent sur la nécessité d'utiliser des définitions standardisées, et de définir précisément ce qui ne relève pas d'une définition standard, afin d'assurer une comparabilité entre les études. Nous nous sommes fondés sur les conclusions de ces travaux dans le choix de nos événements d'intérêt (136;137).

Quel que soit l'événement étudié, le début du suivi a été fixé à la date de diagnostic du premier cancer du sein invasif, issue des documents médicaux recueillis.

5. 2. 2. 1. Survie sans maladie invasive (*invasive disease-free survival*, iDFS)

La survie sans maladie invasive est définie dans le présent travail comme le délai entre la date de début de suivi et la date de survenue d'un second événement invasif (récidive locorégionale, métastase, ou second cancer primitif, hors *in situ*) ou la date de décès (136;137). En l'absence d'un second événement de type récurrence, métastase ou second cancer, c'est la première date parmi la date de décès, la date correspondant à 6 mois après la date de réponse au dernier questionnaire ou la date de point qui a été retenue comme date de fin de suivi. Les décès survenus moins de 6 mois après le dernier questionnaire répondu sont considérés comme événement. En revanche, les femmes sans second événement, décédées plus de 6 mois après le dernier questionnaire répondu ou non décédées et dont le suivi s'arrête avant la date de point (n'ayant pas répondu au questionnaire Q10) sont considérées comme perdues de vue et censurées six mois après la date de réponse au dernier questionnaire auquel elles ont répondu.

En effet, les informations sur les décès sont mises à jour de façon indépendante des réponses aux questionnaires de suivi (par les informations de la MGEN), alors que les informations sur les seconds événements cancéreux sont pour la majorité issues des réponses aux questionnaires. Par conséquent, alors qu'il y a peu de pertes de vue si on s'intéresse uniquement aux décès, leur nombre augmente lorsqu'on s'intéresse aussi aux événements déclarés dans les questionnaires. L'hypothèse faite ici est que si une femme n'a pas déclaré d'événement au dernier questionnaire répondu, l'information peut être considérée valide un maximum de six mois après cette réponse. Au-delà, nous ne disposons pas d'information sur la survenue d'un second événement. L'utilisation du statut vital pour les femmes décédées au-delà de ces six mois (quelle que soit la cause du décès) induirait un biais de censure informative, puisque les femmes décédées seraient considérées comme cas à la date de décès alors que

les femmes toujours en vie seraient censurées au dernier questionnaire étant donné l'absence d'information sur les récurrences ou seconds cancers.

5. 2. 2. 2. Survie spécifique au cancer du sein (*breast cancer-specific survival*, BCSS)

La survie spécifique au cancer du sein constitue l'étude du risque de décès par cancer du sein (136;137). Les femmes dont la cause initiale de décès était un cancer du sein ont été considérées comme cas à leur date de décès. Les femmes décédées d'une autre cause ont été censurées à leur date de décès, tandis que les femmes toujours vivantes avaient pour date de fin de suivi la date de point (7 décembre 2011).

5. 2. 2. 3. Survie globale (*overall survival*, OS)

Les analyses de survie globale s'intéressent au risque de décès, quelle qu'en soit la cause. Les femmes décédées pendant la période de suivi étaient considérées comme cas à leur date de décès. Les autres femmes ont été suivies jusqu'à la date de point (7 décembre 2011).

Pour l'étude sur les données anthropométriques, les trois types de survie ont été estimés. Toutefois, pour l'étude sur les lipides sanguins, réalisée sur une population de cas plus restreinte, nous avons étudié uniquement la survie sans maladie invasive, car le nombre de décès était trop faible pour étudier la survie globale ou la survie spécifique cancer du sein.

5. 3. Analyses descriptives

Dans le volet de ce travail sur l'anthropométrie, toutes les analyses descriptives de la population d'étude ont été réalisées en utilisant des statistiques usuelles : moyenne et écart-type pour les variables continues, description des fréquences pour les variables catégorielles.

Pour les variables continues, les comparaisons entre groupes d'IMC ou groupes de silhouettes ou de trajectoires ont été réalisées à l'aide d'analyses de variance (ANOVA, *Analysis of Variance*), permettant de tester l'hypothèse d'égalité des moyennes entre les groupes comparés. Les variables à expliquer doivent pour ce type d'analyse respecter une distribution normale, ce qui n'était pas le cas. Ce sont donc sur des variables log-transformées que les analyses de variance ont été réalisées.

Pour les variables catégorielles, les comparaisons entre groupes d'IMC ou de trajectoires ont été réalisées à l'aide de tests du χ^2 , permettant de tester l'hypothèse d'une absence de différence entre les proportions observées dans les groupes comparés.

Dans le volet sur les lipides sériques, les cas et les témoins ont été comparés pour chaque variable du modèle en utilisant un modèle de régression logistique univariée.

5. 4. Analyse de survie : modèle de Cox

5. 4. 1. Définition

Les analyses de survie présentées dans ce travail ont été réalisées en utilisant des modèles semi-paramétriques de Cox. Le modèle de régression de Cox permet de modéliser un phénomène dépendant du temps (le délai jusqu'au décès ou jusqu'au second événement lié au cancer) en fonction de covariables (269;270). L'utilisation de ce modèle permet de quantifier la relation entre le facteur d'exposition principal et la survenue d'un événement, en prenant en compte les données censurées. Le modèle de Cox exprime l'incidence instantanée (ou risque instantané) $h(t)$ de l'événement en fonction du temps t et des valeurs que prennent les différentes covariables X_i (pour un individu de profil $X = (X_1, X_2, \dots, X_p)$) selon l'équation suivante :

$$h(t, X_1, X_2, \dots, X_p) = h_0(t) \exp\left(\sum_{i=1}^p \beta_i X_i\right) = h_0(t) \exp(\beta X)$$

Dans cette équation, $h_0(t)$ constitue le risque instantané de maladie d'un sujet pour lequel toutes les variables X_i sont égales à 0, c'est à dire le risque instantané « de base ». Il s'agit de la partie « non paramétrée » du modèle. La forme de cette fonction de risque instantané n'est pas précisée, ce modèle ne permet donc pas d'estimer un risque absolu en fonction des valeurs des différentes covariables pour un individu, mais permet en revanche de comparer le risque des individus selon leur exposition aux facteurs correspondant aux variables X_i .

En effet, à partir de la fonction de risque instantané, on peut calculer un rapport de risques instantanés (*hazard ratio*, HR), noté $RR(t)$, entre deux individus A et B de profils respectifs X_a et X_b , qui s'écrit :

$$RR(t) = \frac{h(t, X_a)}{h(t, X_b)} = \frac{h_0(t) \exp(\beta X_a)}{h_0(t) \exp(\beta X_b)} = \exp(\beta(X_a - X_b))$$

Le logarithme du rapport de risques s'exprime donc selon un terme linéaire. L'estimation des coefficients β_i de la partie paramétrée du modèle est l'objectif du modèle de Cox, et se fait par la méthode d'estimation du maximum de vraisemblance, sur la partie de la vraisemblance du modèle qui ne concerne que les coefficients β_i . Les intervalles de confiance correspondant à ces coefficients ou aux HR sont ensuite calculés.

Un HR significativement supérieur à 1 (borne inférieure de l'intervalle de confiance supérieure à 1) traduit une association positive entre la variable d'intérêt et l'événement étudié, tandis qu'un HR

significativement inférieur à 1 (borne supérieure de l'intervalle de confiance inférieure à 1) traduit une association inverse.

5. 4. 2. Hypothèses du modèle

Hypothèse des risques proportionnels

L'expression du rapport de risques instantanés RR (ou HR) à l'instant t implique que celui-ci soit constant au cours du temps. Cette hypothèse peut être vérifiée de différentes façons, par exemple de manière visuelle, en comparant les courbes de survie des différents groupes comparés. On peut aussi comparer les courbes $\text{Ln}[-\text{Ln}(S(t))]$ des groupes comparés, avec $S(t)$ la fonction de survie égale à $\exp\left\{-\int_0^t h(u)du\right\}$.

Pour un modèle simple avec une variable binaire 1/0, $h_1(t) = \exp(\beta) h_0(t)$, cela implique que

$$\text{Ln}(S_1(t)) = \exp(\beta) \text{Ln}(S_0(t)), \text{ et donc finalement que } \text{Ln}[-\text{Ln}(S_1(t))] = \beta + \text{Ln}[-\text{Ln}(S_0(t))].$$

Les courbes tracées doivent donc être parallèles pour respecter l'hypothèse de proportionnalité des risques.

Cette hypothèse doit être vérifiée pour toutes les variables incluses dans le modèle (exposition et ajustements). En pratique, si les variables ne respectent pas l'hypothèse de proportionnalité des risques, on peut considérer que les risques estimés constituent des risques moyennés sur la période d'observation, c'est cette approche que nous avons adoptée. Une autre possibilité est de séparer les analyses en plusieurs périodes d'observation, ou de stratifier le modèle selon plusieurs catégories de la covariable ne respectant pas l'hypothèse.

Hypothèse de log-linéarité

L'expression du modèle de Cox implique de vérifier l'hypothèse de log-linéarité de l'augmentation du risque instantané quand on passe d'un niveau d'une variable à l'autre. En effet, la log-transformation de l'expression du risque instantané donne :

$$\text{Ln}[h(t, X_1, X_2, \dots, X_p)] = \text{Ln}[h_0(t)] + \sum_{i=1}^p \beta_i X_i = \text{Ln}[h_0(t)] + \beta X$$

Pour vérifier cette hypothèse, on peut modéliser le risque associé à la variable concernée en la catégorisant selon les quartiles de distribution de cette variable. En traçant ces risques en fonction de la médiane de chaque quartile, la vérification de l'hypothèse implique l'obtention d'une droite. Le non-respect de cette hypothèse joue un rôle important dans le choix de codage des variables continues, puisqu'il faut alors catégoriser la variable concernée à la fois selon le respect de cette hypothèse, selon

les hypothèses biologiques ou médicales liées à la variable, et selon la précision des données et la répartition des individus dans ces catégories.

5. 4. 3. Echelle de temps

De façon classique en analyse de survie, c'est le délai depuis le diagnostic de premier cancer du sein (en mois) qui a été choisi comme échelle de temps du modèle de Cox, puisque c'est à partir du premier cancer que l'on s'intéresse au risque de récurrence ou de décès.

5. 4. 4. Prise en compte de l'amélioration de la survie sur la période d'étude

Afin de prendre en compte l'amélioration de la survie observée sur la période de suivi, en partie liée à l'amélioration des traitements, toutes les analyses sur la survie ont été stratifiées selon la période de diagnostic, selon les catégories suivantes : 1990-1994, 1995-1999, 2000-2004 et 2005-2008.

5. 4. 5. Etudes des interactions

Afin d'étudier des différences éventuelles d'associations selon les sous-groupes de femmes, nous avons réalisé des tests d'interaction en incluant un terme d'interaction entre le facteur d'exposition et le facteur d'interaction potentielle et en testant la nullité des coefficients correspondant à ce terme avec un test de Wald. Nous avons également systématiquement stratifié les analyses selon les facteurs testés pour une éventuelle interaction.

5. 5. Analyse du risque de cancer du sein dans une étude cas-témoins nichée : régression logistique conditionnelle

5. 5. 1. Définition

La régression logistique est un modèle qui permet d'exprimer une relation entre une variable quantitative à deux classes (le statut cas ou témoin ici) et des variables qualitatives ou quantitatives X_i que sont l'exposition et les variables d'ajustement (270). Ce modèle, adapté dans le cadre d'une étude cas-témoins, ne prend pas en compte la date de survenue de la maladie (cancer du sein).

Si on note M le statut cas ou témoin, avec $M=1$ cas et $M=0$ témoin, la probabilité d'être un cas sachant l'exposition aux différentes variables explicatives s'écrit :

$$P(M = 1 | X_1, \dots, X_p) = \frac{1}{1 + \exp\{-(\alpha + \sum_{i=1}^p \beta_i X_i)\}}$$

Si on note $\text{Logit } P = \ln\left(\frac{P}{1-P}\right)$, alors on peut écrire que $\text{Logit } P = \alpha + \sum_{i=1}^p \beta_i X_i$.

Odds ratio

Comme pour le modèle de Cox, l'intérêt de la régression logistique n'est pas d'estimer un risque absolu, mais de comparer le risque entre individus selon leur niveau d'exposition. La fonction Logit permet de faire le lien entre les paramètres du modèle logistique et le calcul d'un odds ratio (OR). Dans le cas d'une variable explicative X à deux niveaux x_0 et x_1 , l'odds ratio entre les deux groupes vaut (avec $P_0 = P(M = 1|X = x_0)$ et $P_1 = P(M = 1|X = x_1)$) :

$$OR = \frac{\frac{P_1}{1-P_1}}{\frac{P_0}{1-P_0}} = e^{\beta(x_1-x_0)}$$

Régression logistique conditionnelle

L'appariement entre les cas et les témoins associés, comme c'est le cas dans cette étude, implique d'utiliser une méthode de régression logistique conditionnelle (270). En effet, dans le cadre d'un appariement, on fait l'hypothèse que le paramètre α varie dans chaque strate (correspondant à un cas et ses témoins). Le nombre de paramètres à estimer est donc très important, et l'estimation des β_i par la méthode du maximum de vraisemblance totale ne permet plus d'estimer correctement l'OR correspondant. Pour obtenir une estimation correcte des OR par l'exponentielle des β_i , il est nécessaire de calculer des vraisemblances conditionnelles pour chaque strate. La vraisemblance totale est ensuite obtenue en multipliant les vraisemblances conditionnelles de chaque strate et son maximum permet d'estimer le paramètre $\hat{\beta}$ dont l'exponentielle est une estimation non biaisée de l'OR.

Comme précédemment pour le HR, un OR significativement supérieur à 1 traduit une association positive entre la variable d'intérêt et l'événement étudié, tandis qu'un OR significativement inférieur à 1 traduit une association inverse.

5. 5. 2. Etude des interactions

Les interactions sur des facteurs concernant toute la population d'étude ont été testées en incluant un terme d'interaction dans le modèle (test de Wald). Pour les variables de cas uniquement, c'est l'hétérogénéité des estimations entre les groupes qui a été testée.

Les analyses ont ensuite été stratifiées. Pour les stratifications sur des critères d'appariement, les régressions logistiques conditionnelles ont été utilisées. Pour les stratifications sur les variables ne rentrant pas en compte dans l'appariement, le fait de conserver un modèle de régression logistique conditionnelle aurait entraîné de nombreuses exclusions. Les cas et leurs témoins appariés n'étant pas

nécessairement dans la même strate, il aurait fallu exclure les cas sans témoin et vice versa dans chaque strate. Une solution est donc d'utiliser des modèles de régression logistique non conditionnelle tout en ajustant sur les variables d'appariement, à partir du moment où celles-ci comportent un petit nombre de catégories (270).

5. 6. Expositions

5. 6. 1. Anthropométrie avant diagnostic

L'IMC a été étudié à la fois comme une variable continue et selon les catégories de surpoids et d'obésité définies par l'OMS, en regroupant les différentes catégories d'obésité (voir 2. 1. 2. (Introduction)). Les tours de taille et de hanches ainsi que le rapport tour de taille/tour de hanches ont été catégorisés en tertiles sur la population d'étude.

5. 6. 2. Evolution de l'anthropométrie au cours de la vie

A partir des huit silhouettes décrites précédemment et en raison d'un faible nombre de femmes ayant choisi les silhouettes les plus élevées, des regroupements ont été effectués pour les analyses. A 8 ans, à la puberté, à 20-25 ans, les catégories analysées correspondent aux silhouettes 1, 2, 3, et supérieures ou égales 4 ; et à 35-40 ans, les catégories correspondent aux silhouettes 1 et 2, 3, 4, et supérieure ou égale à 5.

La modélisation de trajectoires utilisée dans ce travail est fondée sur « une modélisation de croissance à classes latentes » (271), dont l'hypothèse de base est qu'il existe une hétérogénéité dans le développement des individus. Cette méthode a pour objectif d'isoler des sous-groupes distincts ayant une trajectoire d'évolution similaire au cours du temps (ces groupes sont des variables latentes, donc non observées).

On suppose que la population est constituée d'un nombre fini de J trajectoires. L'assignation d'un sujet de la population à une trajectoire donnée est fondée sur la probabilité d'appartenance à cette trajectoire. Selon la distribution de la variable d'intérêt, il existe plusieurs modèles possibles : modèle logistique pour une variable dichotomique, modèle de Poisson pour les variables de dénombrement, modèle de loi normale pour les variables quantitatives, que nous avons utilisé pour modéliser l'évolution des silhouettes. Chaque trajectoire est estimée à partir d'une variable latente qui représente le score prédit d'une variable dépendante Y (les silhouettes) pour une trajectoire j à un âge t et qui est estimée par la fonction suivante, pour 4 points de mesure :

$$y_{it}^{*j} = \beta_0^j + \beta_1^j X_{it} + \beta_2^j X_{it}^2 + \beta_3^j X_{it}^3 + \varepsilon_{it}$$

où ε_{it} est un bruit normalement distribué de moyenne nulle et d'écart-type constant.

Les paramètres $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3$ sont les paramètres qui définissent l'intercept et la forme de l'évolution, qui peut être choisie linéaire, quadratique ou cubique. On calcule ensuite la probabilité d'appartenance aux groupes de trajectoires pour chaque individu, afin de leur attribuer la trajectoire pour laquelle cette probabilité est la plus forte.

Le nombre J de sous-groupes (de trajectoires) est fixé par l'utilisateur à partir de l'adéquation aux données (choix du modèle avec le *Bayesian Information Criterion* (BIC) le plus proche de zéro), de la répartition des sujets entre les groupes créés (nous avons choisi d'avoir au moins 10 % de la population dans chaque groupe), et de la probabilité moyenne d'appartenance à une trajectoire pour les femmes de cette trajectoire (qui doit être maximisée, supérieure à 0,70). La forme de chacune des trajectoires (linéaire, quadratique, cubique, etc.) est ensuite déterminée par itération, choisie par l'utilisateur en fonction de la significativité des coefficients du modèle pour chaque trajectoire, avec pour un modèle à n points de mesure une équation d'ordre n-1 pour commencer, à diminuer éventuellement (255;272). Dans le cas de quatre points de mesure, on commence par J trajectoires cubiques, puis en fonction de la significativité statistique des coefficients pour chaque trajectoire on passe à une trajectoire quadratique, voire linéaire si besoin. Les trajectoires de corpulence au cours de la vie ont été obtenues en utilisant la procédure TRAJ sous SAS, après ajustement sur le poids de naissance (la taille, elle, n'a pas été incluse car non significative dans les modèles testés).

5. 6. 3. Lipides sériques

Les niveaux de cholestérol total, cholestérol HDL, cholestérol LDL, triglycérides, et les rapports cholestérol total/cholestérol HDL et cholestérol LDL/cholestérol HDL ont été log2-transformés pour normaliser leur distribution (et obtenir des estimations de risque aisément interprétables correspondant à un doublement du taux du biomarqueurs étudié), et catégorisés selon les tertiles de distribution de la population des témoins.

5. 7. Stratégie de modélisation

Pour l'étude de la survie, nous avons d'abord mis en place un modèle ajusté sur les principaux facteurs pronostiques et prédictifs liés aux caractéristiques tumorales : âge au diagnostic (en continu), grade SBR (1/2/3), statut des récepteurs aux œstrogènes (positif/négatif/manquant), statut des récepteurs à la progestérone (positif/négatif/manquant), type histologique (canaulaire/lobulaire/mixte/autre), stade (I/II/III). Dans un deuxième temps, d'autres variables ont été incorporées dans un modèle complet propre aux différentes expositions. Ces variables sont issues d'un processus de sélection qui a consisté

à tester l'effet de l'incorporation de chaque variable une à une dans le modèle par rapport au modèle sans la variable (mais avec les facteurs pronostiques et prédictifs énoncés). Si l'estimateur du risque lié à au moins une exposition et un événement étudié était modifié de plus de 10 %, la variable était retenue dans le modèle complet.

Pour l'estimation du risque de premier cancer du sein dans l'étude cas-témoins, nous avons là aussi mis en place un modèle simple dans un premier temps, prenant en compte uniquement les facteurs d'appariement (régression logistique conditionnelle telle que décrite plus haut). Par la suite, les variables d'ajustement issues d'un processus de sélection similaire à celui utilisé pour la survie ont été incluses dans un modèle plus complet.

5. 8. Tests de tendance

Il est possible de tester une relation dose-effet entre une variable continue catégorisée et le risque étudié de plusieurs façons. Pour réaliser les tests de tendance, une nouvelle variable a été créée dans laquelle la valeur médiane de chaque catégorie était attribuée aux femmes de cette catégorie, puis cette variable a été incorporée dans les modèles comme variable continue.

5. 9. Prise en compte des données manquantes

5. 9. 1. Données d'exposition

Les femmes présentant des données manquantes pour les variables d'expositions ont été exclues des analyses pour cette exposition.

5. 9. 2. Variables d'ajustement

Lorsqu'une variable présentait moins de 5 % de données manquantes, les données manquantes étaient imputées par le mode pour les variables qualitatives, et par la médiane pour les variables quantitatives. Lorsqu'une variable présentait plus de 5 % de données manquantes, nous avons créé une catégorie manquante à inclure dans les analyses. Le pourcentage de données manquantes pour chaque variable est indiqué, en fonction de la population d'étude considérée dans les parties 1. 1. , 2. 1. 3. et 3. 1. (Résultats et discussion).

Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS (version 9.4, SAS Institute INC., Cary, North Carolina, USA). Le seuil choisi pour déterminer la significativité des tests statistiques effectués, tous bilatéraux, est de 0,05.

RESULTATS ET DISCUSSION

1. ANTHROPOMETRIE PRE-DIAGNOSTIC ET SURVIE APRES CANCER DU SEIN

Le premier objectif de ce travail est d'étudier non seulement les associations entre l'IMC avant diagnostic et la survie après cancer du sein, mais aussi d'utiliser d'autres indicateurs anthropométriques de l'obésité et du surpoids très peu étudiés dans la littérature au regard de la survie après cancer du sein.

Pour cela, nous avons dans un premier temps caractérisé la population d'étude, selon les différents niveaux d'IMC. Nous avons ensuite estimé le risque de récurrence ou de décès associé à chacune des variables anthropométriques étudiées. Les variables à intégrer dans les modèles multivariés ont été choisies selon le processus de sélection décrit dans la partie 5. 7. (Matériels et méthodes). Ces variables ont été intégrées dans un modèle complet, en plus des variables incluses systématiquement dans tous les modèles : variables pronostiques et prédictives et délai entre la mesure anthropométrique et le diagnostic.

Par la suite, les interactions avec le stade au diagnostic, le statut ménopausique au diagnostic, le statut hormonosensible de la tumeur et la période de diagnostic ont été étudiées, et les analyses stratifiées selon ces variables. Ces analyses stratifiées ont été conduites uniquement sur la survie globale et la survie sans maladie invasive, en raison d'un nombre d'événements faible pour la survie spécifique au cancer du sein.

Enfin, nous avons réalisé des analyses de sensibilité, d'abord en excluant les femmes avec un IMC inférieur à 18,5 kg/m², afin de voir si la présence de femmes considérées comme maigres dans la population d'étude pouvait modifier l'amplitude des associations (maigreur pouvant être associée à un mauvais état de santé). Ensuite, nous avons exclu les femmes dont l'IMC avait été reporté plus de deux ans avant le diagnostic, avec pour objectif de se concentrer sur un IMC relativement proche dans le temps du moment du diagnostic et ainsi d'écartier les femmes dont l'IMC avait pu varier entre la mesure utilisée et le diagnostic. Dans une autre analyse, nous avons étudié une potentielle causalité inverse en excluant les femmes dont l'IMC avait été reporté moins d'un an avant le diagnostic et pourrait donc être influencé par la maladie. Le suivi des cas diagnostiqués plus tardivement pendant la période d'inclusion étant plus court que celui des femmes diagnostiquées dans les premières années, nous avons donc réalisé une analyse de sensibilité excluant de la population d'analyse toutes les femmes diagnostiquées entre 2003 et 2008. Enfin, nous avons pris en compte la validation des seconds

événements et nous sommes intéressés à la survie sans maladie invasive en excluant les femmes dont le second événement n'était pas validé.

1. 1. Caractéristiques de la population d'étude

Sur les 5052 femmes avec un premier cancer du sein restant une fois les exclusions générales effectuées, nous avons exclu pour les analyses de cette partie les femmes qui n'avaient aucune donnée d'IMC, de tour de taille ou de tour de hanches disponible avant le diagnostic de leur cancer (n=1892). La population d'étude finale était donc constituée de 3160 femmes ayant eu un premier cancer du sein invasif non-métastatique d'emblée entre janvier 1995 et juin 2008.

Sur ces 3160 femmes, 286 sont décédées avant la date de point (7 décembre 2011), dont 188 décès avec le cancer du sein comme cause initiale. Le nombre de seconds événements invasifs était de 614 (dont 183 récidives, 211 métastases, 112 secondes tumeurs primitives, 3 tumeurs dont le caractère métastatique ou primitif n'était pas établi, et 105 événements non classés, sans compte-rendu anatomopathologique). Le pourcentage de seconds événements validés (par compte-rendu anatomopathologique ou d'imagerie médicale ou grâce aux certificats de décès) s'élevait à 78 %.

Le suivi moyen était de 9,1 ans pour la survie globale et la survie spécifique au cancer du sein et de 8,0 ans pour la survie sans maladie invasive. Ces résultats, ainsi que les caractéristiques de la population d'étude, sont présentés dans le Tableau 10.

Sur l'ensemble des cas inclus dans cette étude, l'âge moyen au diagnostic était de 61,5 ans et 90,8 % des cas diagnostiqués l'étaient après la ménopause. Il s'agissait principalement de cancers canaux (72,5 %), de stade peu avancé (63,5 % de cancers de stade I). Ces cancers présentaient un grade de différenciation plutôt faible (82,5 % étaient de grade SBR 1 ou 2), et les cas pour lesquels l'information était disponible présentaient principalement des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone positifs (82,7 % de ER+, 64,5 % de PR+). L'IMC moyen avant le diagnostic chez ces femmes était de 23,8 kg/m², mesuré en moyenne 19,2 mois avant le diagnostic. La description de la population selon les catégories d'IMC a permis de mettre en évidence une proportion plus importante de tumeurs hormonosensibles chez les femmes obèses et en surpoids, qui utilisaient moins de contraceptifs oraux et de traitements hormonaux de la ménopause, mais comptaient plus de femmes diabétiques.

Tableau 10 - Caractéristiques des cas de cancer du sein inclus dans l'étude sur anthropométrie pré-diagnostic et survie (N=3160), globalement et par niveaux d'IMC

Variable	Tous les cas	<25 kg/m ²	25-30 kg/m ²	≥30 kg/m ²	Valeurs manquantes	P-values ¹
	N=3160	N=2196	N=770	N=194		
	Moyenne (ET) ou N (%)					
Suivi pour OS et BCSS (années)	9,13 (3,65)	9,42 (3,69)	8,57 (3,49)	8,07 (3,42)		<0,0001
Suivi pour iDFS (années)	7,98 (3,91)	8,24 (3,97)	7,44 (3,72)	7,14 (3,49)		<0,0001
Année de diagnostic						<0,0001
1995-1999	935 (29,5%)	712 (32,4%)	185 (24,0%)	38 (19,6%)		
2000-2004	1348 (42,7%)	939 (42,8%)	324 (42,1%)	85 (43,8%)		
2005-2008	877 (27,8%)	545 (24,8%)	261 (33,9%)	71 (36,6%)		
Âge au diagnostic (années)	61,45 (7,02)	60,72 (7,07)	62,97 (6,58)	63,72 (6,71)		<0,0001
Stade TNM au diagnostic					89 (3,0%)	0,1
Stade I	1949 (63,5%)	1385 (64,9%)	452 (60,8%)	112 (58,7%)		
Stade II	924 (30,1%)	616 (28,8%)	239 (32,1%)	69 (36,1%)		
Stade III	198 (6,4%)	135 (6,3%)	53 (7,1%)	10 (5,2%)		
Grade SBR					306 (10,0%)	0,6
1	985 (34,5%)	693 (35,1%)	235 (33,8%)	57 (31,5%)		
2	1369 (48,0%)	930 (47,0%)	346 (49,7%)	93 (51,4%)		
3	500 (17,5%)	354 (17,9%)	115 (16,5%)	31 (17,1%)		
Statut ER et PR combiné					369 (11,7%)	0,02
ER+PR+	1713 (61,4%)	1144 (59,3%)	447 (65,3%)	122 (68,9%)		
ER+PR-	579 (20,8%)	415 (21,5%)	132 (19,3%)	32 (18,1%)		
ER-PR+	87 (3,1%)	67 (3,5%)	14 (2,0%)	6 (3,4%)		
ER-PR-	412 (14,8%)	303 (15,7%)	92 (13,4%)	17 (9,6%)		
Sous-type histologique					0	0,9
Canalaire	2290 (72,5%)	1590 (72,4%)	559 (72,6%)	141 (72,7%)		
Lobulaire	536 (17,0%)	375 (17,1%)	131 (17,0%)	30 (15,5%)		
Mixte	76 (2,4%)	50 (2,3%)	21 (2,7%)	5 (2,6%)		
Autre	258 (8,1%)	181 (8,2%)	59 (7,7%)	18 (9,2%)		
Utilisation d'un contraceptif oral avant le diagnostic					0	<0,0001
Non	1891 (59,8%)	1369 (62,3%)	436 (56,6%)	86 (44,3%)		
Oui	1269 (40,2%)	827 (37,7%)	334 (43,4%)	108 (55,7%)		
Nombre d'enfants					22 (1,0%)	0,002
0	412 (13,1%)	293 (13,5%)	97 (12,6%)	22 (11,4%)		
1	525 (16,7%)	387 (17,7%)	108 (14,2%)	30 (15,5%)		
2	1393 (44,4%)	995 (45,6%)	319 (41,9%)	79 (40,9%)		
3	627 (20,0%)	398 (18,2%)	181 (23,8%)	48 (24,9%)		
>3	181 (5,8%)	110 (5,0%)	57 (7,5%)	14 (7,3%)		
Statut ménopausique au diagnostic					19 (1,0%)	<0,0001
Postménopause	2853 (90,8%)	1936 (88,7%)	730 (95,2%)	187 (97,4%)		
Préménopause	288 (9,2%)	246 (11,3%)	37 (4,8%)	5 (2,6%)		
Âge à la ménopause (années)	50,79 (3,51)	50,87 (3,36)	50,60 (3,77)	50,64 (4,08)	15 (0,5%)	0,1
Prise d'un traitement hormonal de la ménopause avant le diagnostic					0	<0,0001
Récente	1542 (48,8%)	1116 (53,4%)	314 (43,6%)	49 (27,4%)		
Passée	544 (17,2%)	285 (13,6%)	163 (22,7%)	41 (22,9%)		
Jamais	786 (24,9%)	447 (21,3%)	206 (28,7%)	84 (46,9%)		
Préménopausée	288 (9,1%)	246 (11,7%)	36 (5,0%)	5 (2,8%)		
Antécédents de maladie bénigne du sein					0	<0,0001
Oui	1391 (44,0%)	1026 (46,7%)	303 (39,4%)	62 (32,0%)		
Non	1769 (56,0%)	1170 (53,3%)	467 (60,6%)	132 (68,0%)		
Antécédents familiaux de cancer du sein					35 (1,0%)	0,6
Oui	562 (18,0%)	382 (17,6%)	142 (18,6%)	38 (19,8%)		
Non	2563 (82,0%)	1788 (82,4%)	621 (81,4%)	154 (80,2%)		
Niveau d'études					121 (4,0%)	<0,0001
Inférieur au bac	322 (10,6%)	184 (8,7%)	105 (14,3%)	33 (17,7%)		
Bac à bac +2	1535 (50,5%)	1058 (49,9%)	372 (50,8%)	105 (56,8%)		
Bac +3 à bac +4	562 (18,5%)	418 (19,7%)	118 (16,1%)	26 (14,1%)		
Bac +5 ou plus	620 (20,4%)	461 (21,7%)	138 (18,8%)	21 (11,4%)		
Statut tabagique avant le diagnostic					12 (0,0%)	0,01
Fumeuse	304 (9,6%)	234 (10,7%)	50 (6,5%)	20 (10,5%)		
Ex-fumeuse	1186 (37,7%)	826 (37,7%)	286 (37,4%)	74 (38,5%)		
N'a jamais fumé	1658 (52,7%)	1131 (51,6%)	429 (56,1%)	98 (51,0%)		
Activité physique totale (MET h/semaine) à l'inclusion	41,16 (25,93)	41,03 (25,42)	41,75 (26,64)	40,23 (28,79)	46 (1,5%)	0,3

Variable	Tous les cas	<25 kg/m ²	25-30 kg/m ²	≥30 kg/m ²	Valeurs manquantes	P-values ¹
	N=3160	N=2196	N=770	N=194		
	Moyenne (ET) ou N (%)					
Apport énergétique sans alcool (kcal/jour) avant le diagnostic	2149,2 (517,08)	2145,2 (508,26)	2136,3 (523,81)	2252,2 (584,46)	338 (10,7%)	0,07
Consommation d'alcool (g/jour) avant le diagnostic	12,82 (15,02)	12,40 (14,20)	13,09 (15,20)	16,89 (22,02)	338 (10,7%)	0,2
Diabète avant le diagnostic					0	<0,0001
Oui	98 (3,1%)	37 (1,7%)	36 (4,7%)	25 (12,9%)		
Non	3062 (96,9%)	2159 (98,3%)	734 (95,3%)	169 (87,1%)		
IMC (kg/m ²)	23,77 (3,64)	21,88 (1,81)	26,82 (1,33)	33,04 (2,91)		<0,0001
Tour de taille (cm)	78,57 (9,95)	74,28 (6,31)	85,46 (7,65)	99,81 (8,97)		<0,0001
Tour de hanches (cm)	98,31 (8,58)	94,65 (5,81)	104,22 (5,95)	116,37 (7,75)		<0,0001
Tour de taille/tour de hanches	0,80 (0,06)	0,79 (0,06)	0,82 (0,06)	0,86 (0,07)		<0,0001
Délai entre l'IMC rapporté et le diagnostic (mois)	19,17 (13,22)	18,70 (12,67)	20,04 (13,58)	21,05 (17,11)		0,09

Abréviations : OS survie globale, BCSS survie spécifique au cancer du sein, iDFS survie sans maladie invasive, ER récepteurs aux œstrogènes, ET écart-type, PR récepteurs à la progestérone
¹ P-values issues des comparaisons entre les catégories d'IMC par analyse de variance sur les variables continues log-transformées et par test du χ^2 pour les variables catégorielles.

1. 2. Modèles testés, variables retenues

Les variables suivantes ont été systématiquement incluses dans les modèles examinés : âge au diagnostic, grade SBR, récepteurs aux œstrogènes, récepteurs à la progestérone, stade et type histologique, ainsi que le délai entre la mesure de tour de taille ou d'IMC et le diagnostic (en mois).

Le processus de sélection des variables nous a conduit à incorporer dans ce modèle (modèle 1) les variables suivantes : statut ménopausique au diagnostic (préménopausée/ménopausée), âge à la ménopause, prise d'un traitement hormonal de la ménopause avant le diagnostic (récente/passée/jamais), prise d'un contraceptif oral (oui/non), nombre d'enfants (0/1/2/3/>3), antécédents de maladie bénigne du sein (oui/non), antécédents familiaux de cancer du sein parmi les parents de premier degré (oui/non), statut tabagique avant le diagnostic (fumeuse, ex-fumeuse, n'ayant jamais fumé), niveau d'études (inférieur au bac/bac à bac +2/bac +3 à bac +4/bac + 5 ou plus), diagnostic de diabète avant le diagnostic du cancer (oui/non), activité physique à l'inclusion (en MET h/semaine).

Afin d'étudier l'association entre l'IMC et la survie indépendamment de l'obésité abdominale, les analyses portant sur l'IMC ont été ajustées, dans un second modèle (modèle 2), sur le tour de taille. De même, afin d'examiner les associations entre tours de taille et de hanches et leur ratio avec la survie indépendamment du niveau d'adiposité global, ces analyses ont été ajustées sur l'IMC dans le second modèle.

1. 3. Etude de la survie

1. 3. 1. Analyses sur toute la population

Les résultats des analyses de survie réalisées sur l'ensemble de la population d'étude sont présentés dans le Tableau 11.

Aucune association statistiquement significative entre IMC et survie n'a été mise en évidence, qu'il soit étudié en continu ou selon les catégories définies par l'OMS. L'ajustement sur le tour de taille ne modifiait pas ces résultats. De même, le tour de taille et le rapport tour de taille/tour de hanches n'étaient pas non plus associés à la survie, même après ajustement sur l'IMC.

En revanche, dans le modèle 1, un tour de hanches dans le tertile supérieur (>100 cm) était associé à un risque accru de décès (toutes causes ($HR_{>100 \text{ versus } < 95 \text{ cm}} = 1,38$; IC 95 % = 1,02-1,86 ; P-tendance = 0,02) et par cancer du sein ($HR_{>100 \text{ versus } < 95 \text{ cm}} = 1,50$; IC 95 % = 1,03-2,17 ; P-tendance = 0,03)) et de second événement ($HR_{>100 \text{ versus } < 95 \text{ cm}} = 1,36$; IC 95 % = 1,11-1,67 ; P-tendance = 0,002) par rapport à un tour de hanches inférieur à 95 cm.

Ces associations étaient renforcées par l'ajustement sur l'IMC, avec pour la survie globale un $HR_{>100 \text{ versus } < 95 \text{ cm}}$ de 1,76 (IC 95 % = 1,20-2,59 ; P-tendance = 0,003), pour la survie spécifique au cancer du sein un $HR_{>100 \text{ versus } < 95 \text{ cm}}$ de 1,66 (IC 95 % = 1,03-2,67 ; P-tendance = 0,03) et pour la survie sans maladie invasive un $HR_{>100 \text{ versus } < 95 \text{ cm}}$ de 1,58 (IC 95 % = 1,22-2,06 ; P-tendance = 0,0005).

Tableau 11 - Associations entre variables anthropométriques avant le diagnostic et survie globale, survie spécifique au cancer du sein et survie sans maladie invasive après un cancer du sein

	Survie globale				Survie spécifique au cancer du sein				Survie sans maladie invasive						
	Evénements ^a	Modèle 1*		Modèle 2§		Evénements ^b	Modèle 1*		Modèle 2§		Evénements ^c	Modèle 1*		Modèle 2§	
		HR	IC 95%	HR	IC 95%		HR	IC 95%	HR	IC 95%		HR	IC 95%	HR	IC 95%
IMC (kg/m²)															
5 kg/m ²	286	1,01	(0,85-1,20)	1,03	(0,79-1,34)	188	1,09	(0,90-1,34)	1,16	(0,85-1,59)	620	1,04	(0,93-1,17)	1,01	(0,84-1,22)
< 25	193	1,00	(ref)	1,00	(ref)	123	1,00	(ref)	1,00	(ref)	422	1,00	(ref)	1,00	(ref)
25-30	74	1,06	(0,80-1,4)	1,09	(0,78-1,52)	51	1,20	(0,85-1,70)	1,32	(0,87-1,99)	165	1,17	(0,97-1,41)	1,14	(0,91-1,43)
≥ 30	19	1,00	(0,60-1,66)	1,05	(0,55-2,02)	14	1,40	(0,77-2,53)	1,72	(0,79-3,75)	33	0,97	(0,67-1,40)	0,92	(0,57-1,46)
<i>P-tendance</i>			0,82		0,75			0,17		0,12			0,44		0,78
Tour de taille (cm)															
<74	94	1,00	(ref)	1,00	(ref)	65	1,00	(ref)	1,00	(ref)	214	1,00	(ref)	1,00	(ref)
74-80	100	1,17	(0,88-1,57)	1,15	(0,85-1,55)	62	1,07	(0,75-1,53)	1,00	(0,69-1,46)	204	1,15	(0,94-1,39)	1,15	(0,93-1,41)
>80	92	0,96	(0,70-1,32)	0,89	(0,59-1,35)	61	0,99	(0,67-1,46)	0,82	(0,50-1,35)	202	1,14	(0,93-1,41)	1,14	(0,87-1,50)
<i>P-tendance</i>			0,69		0,54			0,93		0,42			0,23		0,35
Tour de hanches (cm)															
<95	87	1,00	(ref)	1,00	(ref)	56	1,00	(ref)	1,00	(ref)	195	1,00	(ref)	1,00	(ref)
95-100	81	0,99	(0,72-1,35)	1,08	(0,78-1,49)	56	1,14	(0,77-1,68)	1,18	(0,79-1,76)	197	1,09	(0,89-1,34)	1,15	(0,94-1,43)
>100	118	1,38	(1,02-1,86)	1,76	(1,20-2,59)	76	1,50	(1,03-2,17)	1,66	(1,03-2,67)	228	1,36	(1,11-1,67)	1,58	(1,22-2,06)
<i>P-tendance</i>			0,02		0,003			0,03		0,03			0,002		0,0005
Tour de taille/tour de hanches															
<0,77	107	1,00	(ref)	1,00	(ref)	69	1,00	(ref)	1,00	(ref)	223	1,00	(ref)	1,00	(ref)
0,77-0,82	90	0,89	(0,67-1,19)	0,89	(0,66-1,18)	62	0,94	(0,66-1,34)	0,92	(0,65-1,32)	221	1,14	(0,94-1,38)	1,13	(0,93-1,36)
>0,82	89	0,83	(0,61-1,13)	0,81	(0,59-1,12)	57	0,82	(0,56-1,20)	0,78	(0,52-1,15)	176	0,94	(0,76-1,16)	0,91	(0,73-1,14)
<i>P-tendance</i>			0,23		0,20			0,31		0,21			0,57		0,43

Abréviations : HR Hazard ratio ; IC Intervalle de confiance ; IMC Indice de Masse Corporelle.

^aDécès (toutes causes). ^bDécès par cancer du sein. ^cSecond événement lié au cancer ou décès toutes causes.

*Le modèle 1 est ajusté sur l'âge au diagnostic, le délai entre la mesure anthropométrique et le diagnostic, le grade SBR (I/II/III/manquant), le type histologique (lobulaire/canalaire/mixte/autre), le statut des récepteurs aux œstrogènes (positif/négatif/manquant) et à la progestérone (positif/négatif/manquant), le stade (I/II/III), le statut ménopausique au diagnostic (préménopausée/ménopausée), l'âge à la ménopause, la prise d'un traitement hormonal de la ménopause avant le diagnostic (récente/passée/jamais), la prise d'un contraceptif oral (oui/non), le nombre d'enfants (0/1/2/3/>3), les antécédents de maladie bénigne du sein (oui/non), les antécédents familiaux de cancer du sein parmi les parents de premier degré (oui/non), le statut tabagique avant le diagnostic (fumeuse, ex-fumeuse, n'ayant jamais fumé), le niveau d'études (inférieur au bac/bac à bac +2/bac +3 à bac +4/bac +5 ou plus), un diagnostic de diabète avant le diagnostic du cancer (oui/non), l'activité physique à l'inclusion (en MET h/semaine).

Les modèles 1 et 2 sont stratifiés sur la période de diagnostic (1995-1999/2000-2004/2005-2008).

§Le modèle 2 était ajusté sur le tour de taille pour l'étude de l'IMC, et sur l'IMC pour l'étude des autres mesures anthropométriques.

1. 3. 2. Etude des interactions

1. 3. 2. 1. Stade du cancer

Aucune interaction statistiquement significative n'a été observée avec le stade au diagnostic, et les analyses stratifiées n'ont pas mis en évidence de différence d'association entre tour de hanches et survie entre les cancers de stade I et ceux de stade II ou III (Tableau 12).

Toutefois, alors qu'il n'y avait pas d'association observée entre tour de taille et survie chez les cas de stade II ou III, les femmes avec des cancers de stade I qui étaient dans le tertile supérieur de tour de taille avaient un risque accru, statistiquement significatif, de second événement invasif par rapport aux femmes du tertile inférieur (modèle 1 : $HR_{>80 \text{ versus } < 74 \text{ cm}} = 1,42$; IC 95 % = 1,06-1,92 ; P-tendance = 0,02), sans toutefois que le test d'interaction ne soit statistiquement significatif (P-interaction = 0,28).

1. 3. 2. 2. Statut ménopausique

La stratification des analyses selon le statut ménopausique au diagnostic n'a pas mis en évidence de différence d'association en pré ou postménopause, confirmant les résultats des tests d'interaction (Tableau 13). Cependant, la majorité des cas de notre étude étant diagnostiqués après la ménopause, il n'y avait que peu d'événements relatifs à la survie observés chez les femmes en préménopause (N = 29 pour la survie globale et N = 74 pour la survie sans maladie).

1. 3. 2. 3. Récepteurs hormonaux de la tumeur

La stratification selon le statut des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone mettait en évidence des associations un peu plus fortes entre tour de hanches et survie globale chez les cas ER-PR- (modèle 2 : $HR_{>100 \text{ versus } < 95 \text{ cm}} = 4,29$; IC 95 % = 1,46-12,59 ; P-tendance = 0,012) que chez les ER+PR+ (modèle 2 : $HR_{>100 \text{ versus } < 95 \text{ cm}} = 1,94$; IC 95 % = 1,02-3,67 ; P-tendance = 0,02 ; P-interaction = 0,07).

Tableau 14 - Associations entre variables anthropométriques avant le diagnostic et survie globale et sans maladie invasive selon le statut hormonosensible des tumeurs

		Survie globale										Survie sans maladie invasive												
		ER + PR+ (N=1713)				Evénements ^c	ER - PR- (N=412)				P- interaction		ER + PR+ (N=1713)				Evénements ^c	ER - PR- (N=412)				P- interaction		
		Modèle 1*		Modèle 2§			Modèle 1*		Modèle 2§		M1	M2	Modèle 1*		Modèle 2§			Modèle 1*		Modèle 2§		M1	M2	
Evénements ^a		HR	IC 95%	HR	IC 95%	HR	IC 95%	HR	IC 95%			HR	IC 95%	HR	IC 95%	HR	IC 95%	HR	IC 95%					
IMC (kg/m²)																								
5 kg/m ²	123	0,86	(0,66-1,11)	0,84	(0,55-1,27)	59	1,14	(0,77-1,70)	1,52	(0,79-2,92)	0,16	0,16	293	0,89	(0,75-1,06)	0,90	(0,68-1,20)	122	1,29	(1,01-1,64)	1,40	(0,90-2,18)	0,37	0,38
< 25	83	1,00	(ref)	1,00	(ref)	43	1,00	(ref)	1,00	(ref)	0,10	0,10	203	1,00	(ref)	1,00	(ref)	87	1,00	(ref)	1,00	(ref)	0,16	0,16
25-30	30	0,80	(0,51-1,25)	0,81	(0,47-1,41)	15	1,27	(0,63-2,55)	1,42	(0,62-3,23)			75	0,96	(0,72-1,27)	0,98	(0,69-1,39)	30	1,29	(0,81-2,04)	1,14	(0,65-1,98)		
≥ 30	10	0,75	(0,36-1,55)	0,78	(0,29-2,10)	1	0,90	(0,11-7,18)	1,21	(0,11-13,17)			15	0,66	(0,38-1,15)	0,70	(0,35-1,42)	5	1,40	(0,53-3,71)	1,03	(0,30-3,52)		
P-tendance		0,29		0,52			0,66		0,50					0,20		0,45			0,23		0,78			
Tour de taille (cm)																								
< 74	40	1,00	(ref)	1,00	(ref)	24	1,00	(ref)	1,00	(ref)	0,48	0,48	100	1,00	(ref)	1,00	(ref)	46	1,00	(ref)	1,00	(ref)	0,86	0,86
74-80	45	1,19	(0,76-1,87)	1,21	(0,76-1,94)	18	0,91	(0,44-1,85)	0,78	(0,36-1,70)			99	1,09	(0,82-1,46)	1,16	(0,86-1,58)	37	1,02	(0,63-1,63)	0,87	(0,52-1,44)		
> 80	38	0,73	(0,44-1,22)	0,77	(0,40-1,48)	17	0,94	(0,44-2,03)	0,69	(0,25-1,87)			94	0,95	(0,69-1,30)	1,14	(0,75-1,74)	39	1,25	(0,77-2,03)	0,83	(0,43-1,61)		
P-tendance		0,16		0,39			0,89		0,48					0,67		0,57			0,35		0,60			
Tour de hanches (cm)																								
<95	40	1,00	(ref)	1,00	(ref)	19	1,00	(ref)	1,00	(ref)	0,08	0,07	91	1,00	(ref)	1,00	(ref)	40	1,00	(ref)	1,00	(ref)	0,76	0,74
95-100	29	0,64	(0,39-1,06)	0,80	(0,47-1,36)	19	1,76	(0,84-3,68)	2,21	(0,97-5,03)			90	0,98	(0,73-1,33)	1,19	(0,86-1,64)	42	1,36	(0,85-2,18)	1,26	(0,76-2,08)		
>100	54	1,10	(0,69-1,74)	1,94	(1,02-3,67)	21	2,64	(1,20-5,78)	4,29	(1,46-12,59)			112	1,28	(0,94-1,74)	2,17	(1,41-3,31)	40	1,65	(1,00-2,71)	1,34	(0,69-2,61)		
P-tendance		0,45		0,02			0,02		0,01					0,09		0,0003			0,05		0,40			
Tour de taille/tour de hanches																								
<0.77	47	1,00	(ref)	1,00	(ref)	23	1,00	(ref)	1,00	(ref)	0,74	0,79	109	1,00	(ref)	1,00	(ref)	43	1,00	(ref)	1,00	(ref)	0,34	0,37
0.77-0.82	40	0,85	(0,54-1,33)	0,86	(0,55-1,35)	20	0,65	(0,33-1,31)	0,64	(0,32-1,28)			103	0,98	(0,74-1,29)	0,99	(0,75-1,31)	44	1,20	(0,76-1,90)	1,10	(0,68-1,76)		
>0.82	36	0,72	(0,44-1,17)	0,75	(0,46-1,25)	16	0,52	(0,24-1,12)	0,48	(0,22-1,04)			81	0,81	(0,59-1,11)	0,84	(0,61-1,16)	35	0,96	(0,58-1,57)	0,80	(0,47-1,34)		
P-tendance		0,19		0,27			0,10		0,07					0,19		0,30			0,84		0,36			

Abréviations : HR Hazard ratio ; IC Intervalle de confiance ; IMC Indice de Masse Corporelle.

^aDécès (toutes causes). ^bDécès par cancer du sein. ^cSecond événement lié au cancer ou décès toutes causes.

*Le modèle 1 est ajusté sur l'âge au diagnostic, le délai entre la mesure anthropométrique et le diagnostic, le grade SBR (I/II/III/manquant), le type histologique (lobulaire/canalaire/mixte/autre), le stade (I/II/III), le statut ménopausique au diagnostic (préménopausée/ménopausée), l'âge à la ménopause, la prise d'un traitement hormonal de la ménopause avant le diagnostic (récente/passée/jamais), la prise d'un contraceptif oral (oui/non), le nombre d'enfants (0/1/2/3/>3), les antécédents de maladie bénigne du sein (oui/non), les antécédents familiaux de cancer du sein parmi les parents de premier degré (oui/non), le statut tabagique avant le diagnostic (fumeuse, ex-fumeuse, n'ayant jamais fumé), le niveau d'études (inférieur au bac/bac à bac +2/bac +3 à bac +4/bac + 5 ou plus), un diagnostic de diabète avant le diagnostic du cancer (oui/non), l'activité physique à l'inclusion (en MET h/semaine).

Les modèles 1 et 2 sont stratifiés sur la période de diagnostic (1995-1999/2000-2004/2005-2008).

§Le modèle 2 était ajusté sur le tour de taille pour l'étude de l'IMC, et sur l'IMC pour l'étude des autres mesures anthropométriques.

1. 3. 2. 4. Période de diagnostic

La prise en compte de la période de diagnostic (avant ou après 2000, Tableau 15) a permis de mettre en évidence une interaction statistiquement significative pour les associations avec la survie globale (P-interaction = 0,02). Les associations observées étaient plus fortes pour les femmes diagnostiquées après 2000 que pour celles diagnostiquées avant (modèle 2, période 1995-1999, $HR_{95-100 \text{ versus } < 95 \text{ cm}} = 0,81$; IC 95 % = 0,50-1,32 ; $HR_{>100 \text{ versus } < 95 \text{ cm}} = 2,27$; IC 95 % = 1,43-4,20 ; P-tendance = 0,005 ; période 2000-2008, $HR_{95-100 \text{ versus } < 95 \text{ cm}} = 1,92$; IC 95 % = 1,18-3,13 ; $HR_{>100 \text{ versus } < 95 \text{ cm}} = 2,43$; IC 95 % = 1,33-4,42 ; P-tendance=0,01).

Tableau 15 - Associations entre variables anthropométriques avant le diagnostic et survie globale et sans maladie invasive selon la période de diagnostic

	Survie globale										Survie sans maladie invasive														
	1995-1999 (N=935)					2000-2008 (N=2225)					<i>P</i> -interaction		1995-1999 (N=935)					2000-2008 (N=2225)					<i>P</i> -interaction		
	Evénements ^a	Modèle 1*		Modèle 2§		Evénements ^c	Modèle 1*		Modèle 2§		M1	M2	Evénements ^a	Modèle 1*		Modèle 2§		Evénements ^c	Modèle 1*		Modèle 2§		M1	M2	
HR		IC 95%	HR	IC 95%	HR		IC 95%	HR	IC 95%	HR				IC 95%	HR	IC 95%	HR		IC 95%	HR	IC 95%	HR			IC 95%
IMC (kg/m²)																									
5 kg/m ²	145	1,03 (0,80-1,33)	1,09 (0,72-1,65)		141	0,95 (0,75-1,21)	0,96 (0,64-1,42)		0,15	0,14		289	1,05 (0,87-1,26)	1,11 (0,82-1,50)		331	1,02 (0,88-1,19)	0,99 (0,77-1,28)		0,60	0,60				
< 25	99	1,00 (ref)	1,00 (ref)		94	1,00 (ref)	1,00 (ref)		0,44	0,43		206	1,00 (ref)	1,00 (ref)		216	1,00 (ref)	1,00 (ref)		0,44	0,43				
25-30	33	1,06 (0,69-1,62)	1,09 (0,65-1,84)		41	1,03 (0,70-1,52)	1,02 (0,63-1,64)					67	1,17 (0,87-1,57)	1,26 (0,88-1,82)		98	1,16 (0,90-1,48)	1,10 (0,82-1,49)							
≥ 30	13	1,19 (0,58-2,45)	1,54 (0,59-4,03)		6	0,68 (0,29-1,60)	0,66 (0,23-1,94)					16	1,12 (0,64-1,96)	1,32 (0,64-2,73)		17	0,83 (0,50-1,39)	0,74 (0,39-1,43)							
<i>P</i> -tendance		0,62	0,44			0,58	0,66						0,38	0,27			0,91	0,77							
Tour de taille (cm)																									
< 74	54	1,00 (ref)	1,00 (ref)		40	1,00 (ref)	1,00 (ref)		0,41	0,40		118	1,00 (ref)	1,00 (ref)		96	1,00 (ref)	1,00 (ref)		0,59	0,59				
74-80	51	1,17 (0,78-1,76)	1,15 (0,75-1,76)		49	1,24 (0,80-1,91)	1,23 (0,78-1,94)					100	1,06 (0,80-1,40)	1,02 (0,76-1,37)		104	1,17 (0,88-1,55)	1,20 (0,89-1,62)							
> 80	40	1,00 (0,63-1,60)	0,95 (0,52-1,74)		52	0,90 (0,57-1,43)	0,89 (0,48-1,62)					71	1,00 (0,72-1,39)	0,90 (0,59-1,40)		131	1,20 (0,90-1,60)	1,29 (0,88-1,90)							
<i>P</i> -tendance		0,99	0,88			0,50	0,59						0,99	0,67			0,26	0,21							
Tour de hanches (cm)																									
<95	53	1,00 (ref)	1,00 (ref)		34	1,00 (ref)	1,00 (ref)		0,02	0,02		105	1,00 (ref)	1,00 (ref)		90	1,00 (ref)	1,00 (ref)		0,46	0,44				
95-100	33	0,68 (0,43-1,08)	0,81 (0,50-1,32)		48	1,63 (1,03-2,58)	1,92 (1,18-3,13)					91	0,91 (0,68-1,22)	0,96 (0,70-1,32)		106	1,35 (1,01-1,80)	1,48 (1,09-2,00)							
>100	59	1,46 (0,95-2,23)	2,27 (1,23-4,20)		59	1,60 (1,01-2,53)	2,43 (1,33-4,42)					93	1,27 (0,92-1,73)	1,46 (0,93-2,28)		135	1,48 (1,11-1,97)	1,87 (1,28-2,72)							
<i>P</i> -tendance		0,04	0,005			0,08	0,01						0,12	0,09			0,01	0,002							
Tour de taille/tour de hanches																									
<0,77	63	1,00 (ref)	1,00 (ref)		44	1,00 (ref)	1,00 (ref)		0,65	0,66		128	1,00 (ref)	1,00 (ref)		95	1,00 (ref)	1,00 (ref)		0,28	0,25				
0,77-0,82	43	0,85 (0,57-1,27)	0,84 (0,56-1,26)		47	0,81 (0,52-1,24)	0,81 (0,52-1,24)					92	0,96 (0,73-1,27)	0,95 (0,72-1,26)		129	1,25 (0,95-1,65)	1,24 (0,94-1,63)							
>0,82	39	0,95 (0,61-1,48)	0,94 (0,60-1,48)		50	0,69 (0,44-1,08)	0,69 (0,44-1,10)					69	1,02 (0,75-1,39)	1,00 (0,73-1,38)		107	0,86 (0,64-1,15)	0,83 (0,61-1,13)							
<i>P</i> -tendance		0,76	0,72			0,11	0,12						0,92	0,97			0,18	0,14							

Abréviations : HR Hazard ratio; IC Intervalle de confiance ; IMC Indice de Masse Corporelle.

^aDécès (toutes causes). ^bDécès par cancer du sein. ^cSecond événement lié au cancer ou décès toutes causes.

*Le modèle 1 est ajusté sur l'âge au diagnostic, le délai entre la mesure anthropométrique et le diagnostic, le grade SBR (I/II/III/manquant), le type histologique (lobulaire/canalaire/mixte/autre), le statut des récepteurs aux œstrogènes (positif/négatif/manquant) et à la progestérone (positif/négatif/manquant), le stade (I/II/III), le statut ménopausique au diagnostic (préménopausée/ménopausée), l'âge à la ménopause, la prise d'un traitement hormonal de la ménopause avant le diagnostic (récente/passée/jamais), la prise d'un contraceptif oral (oui/non), le nombre d'enfants (0/1/2/3/>3), les antécédents de maladie bénigne du sein (oui/non), les antécédents familiaux de cancer du sein parmi les parents de premier degré (oui/non), le statut tabagique avant le diagnostic (fumeuse, ex-fumeuse, n'ayant jamais fumé), le niveau d'études (inférieur au bac/bac à bac +2/bac +3 à bac +4/bac +5 ou plus), un diagnostic de diabète avant le diagnostic du cancer (oui/non), l'activité physique à l'inclusion (en MET h/semaine).

§Le modèle 2 était ajusté sur le tour de taille pour l'étude de l'IMC, et sur l'IMC pour l'étude des autres mesures anthropométriques.

1. 3. 3. Analyses de sensibilité

Les femmes avec un IMC inférieur à 18,5 kg/m² étaient au nombre de 76, soit 2,4 % de la population d'étude. L'exclusion de ces femmes n'a pas modifié les associations entre tour de hanches et survie globale, spécifique au cancer du sein, ou sans maladie.

De même, l'exclusion des 1017 femmes dont l'IMC avait été reporté plus de deux ans avant le diagnostic ne modifiait pas les résultats, comme celle des 1168 femmes dont l'IMC avait été reporté moins d'un an avant le diagnostic.

La restriction des analyses aux 1953 femmes diagnostiquées avant 2004 ne modifiait pas non plus les associations entre tour de hanches et survie.

Enfin, un tour de hanches dans le tertile supérieur était toujours associé à une moins bonne survie sans maladie invasive après exclusion des femmes dont le second événement n'était pas validé (n = 135 femmes exclues).

En résumé, dans cette population de femmes avec une faible prévalence d'obésité (6 %), nous n'avons pas observé d'association entre l'IMC, le tour de taille, ou le rapport tour de taille/tour de hanches avant diagnostic et la survie après cancer du sein. En revanche, un tour de hanches supérieur à 100 cm était associé à une augmentation du risque de décès toutes causes, de décès par cancer du sein, et de second événement invasif, par rapport à un tour de hanches inférieur à 95 cm. De plus, cette association était renforcée une fois l'IMC pris en compte dans les variables d'ajustement.

1. 4. Discussion

Comparaison avec la littérature existante

Parmi les 24 études publiées (126;139-141), 15 observaient que l'obésité avant diagnostic, définie par l'IMC, était associée à une augmentation du risque de décès toutes causes, par rapport à un IMC normal, dont une uniquement pour les femmes en obésité morbide (141). Dans 14 d'entre elles, l'obésité était aussi associée à une augmentation du risque de décès par cancer du sein (126;141). En revanche, en ce qui concerne le surpoids défini par un IMC entre 25 et 30 kg/m², aucune des études individuelles ne montrait d'association avec la mortalité toutes causes, et la méta-analyse de ces études mettait en évidence une augmentation de risque modeste (RR_{surpoids VS normal}=1,07 ; IC 95 % = 1,02-1,12) (126) (Figure 11).

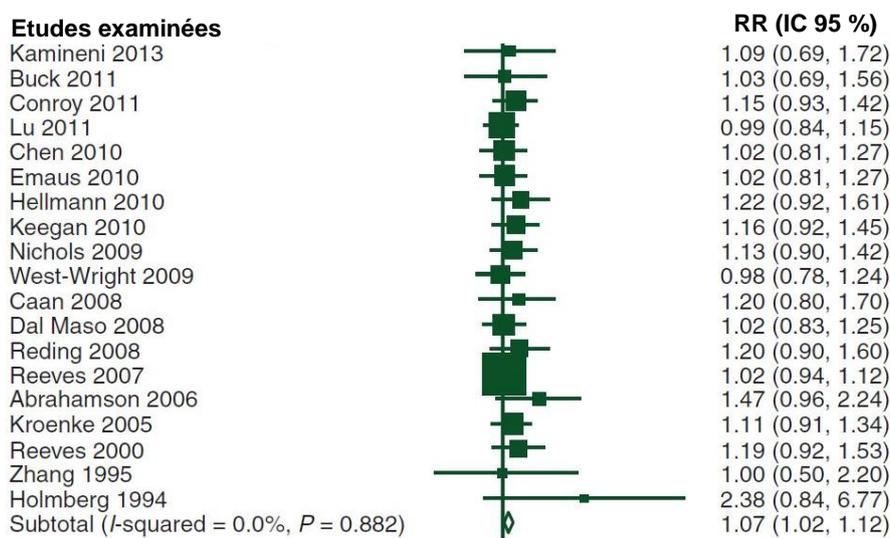


Figure 11 - Méta-analyse des études comparant le risque de décès toutes causes après un cancer du sein chez les femmes en surpoids par rapport aux femmes de poids normal, d'après (126)

Le fait que nous n'ayons pas observé d'association entre l'IMC et la survie dans notre étude pourrait donc s'expliquer par la faible proportion de femmes obèses dans notre population (6 %), constituée de femmes plutôt minces (IMC moyen : 23,7 kg/m²). Cette absence d'association dans notre population serait en accord avec les associations nulles ou modestes observées en comparant les femmes en surpoids, mais non obèses, aux femmes de poids normal. Peu d'études se sont intéressées aux associations entre IMC pré-diagnostic et risque de récurrence, et leurs résultats sont contradictoires, avec des associations positives dans deux d'entre elles (142;143) ou une absence d'association (144-146).

Seules deux études (141;158) se sont intéressées aux associations entre tour de taille et survie après cancer du sein, et n'ont pas observé d'association.

En ce qui concerne l'étude du tour de hanches en relation avec la survie après cancer, seule une étude s'est focalisée sur le tour de hanches mesuré avant le diagnostic (158). Cette étude portait sur le risque de décès après un cancer du sein, sur une population de 698 femmes ménopausées, et n'avait reporté qu'une augmentation non statistiquement significative du risque de décès (56 décès). Le tour de hanches mesuré après le diagnostic, qui a fait l'objet de deux études (161;162), n'était pas associé à la survie globale.

Dans ce travail, nous n'avons pas observé d'interaction ni de différence d'associations statistiquement significative selon le stade au diagnostic, ce qui corrobore les études existantes. Dans celles-ci, quel que soit le moment de mesure de l'IMC par rapport au diagnostic, les associations entre obésité et survie étaient similaires ou légèrement plus fortes pour les cancers de stade peu avancés (145;155-157).

Dans les méta-analyses existantes sur le sujet, le statut des récepteurs aux œstrogènes de la tumeur ne semblait pas modifier les associations entre adiposité et survie après cancer du sein (126;130), bien que dans l'une d'entre elles (126), l'IMC avant diagnostic ne soit associé à la survie globale et spécifique au cancer du sein que chez les femmes présentant des tumeurs hormonosensibles. De nouvelles données (154) (152;153) suggèrent une possible association entre obésité et survie uniquement pour les cancers œstrogéno-dépendants, mais nos résultats ne vont pas dans ce sens.

Les études portant sur d'éventuelles différences selon le statut ménopausique n'observaient pas de résultats convergents, mais deux méta-analyses récentes concluaient que les associations entre IMC pré-diagnostic et survie globale ou spécifique au cancer du sein ne différaient pas selon le statut ménopausique des femmes (126;130).

Hypothèses mécanistiques

Comme nous l'avons expliqué en introduction, un excès d'adiposité est associé un ensemble de dérèglements métaboliques et hormonaux, qui impliquent à la fois les hormones stéroïdiennes, l'insuline et les IGF, et des mécanismes liés à l'inflammation et aux adipokines.

Certains auteurs (130;273) ont jusqu'à présent considéré que les principaux mécanismes impliqués dans les associations entre adiposité et survie étaient probablement liés à l'insuline. Cependant, le niveau d'insuline est normalement plus corrélé au tour de taille qu'au tour de hanches (274), or nous n'avons observé aucune association entre le tour de taille et la survie dans nos données. Nos résultats ne sont donc pas en faveur de cette hypothèse.

Par contre, l'adiposité glutéo-fémorale et sous-cutanée, dont le tour de hanches est un marqueur (90;91), est notamment caractérisée par une sécrétion de leptine (274-276), adipokine qui favorise l'angiogenèse et aux propriétés anti-apoptotiques (189). De plus, une hyperleptinémie a déjà été associée à un mauvais pronostic après un cancer du sein (277). Cependant, les propriétés du tissu adipeux glutéo-fémoral et les produits qu'il sécrète sont encore mal connus, et de nouvelles études sont nécessaires sur le sujet (91).

Forces et faiblesses de l'étude

Le caractère prospectif de notre étude, grâce au design de la cohorte E3N, est un atout pour l'étude des associations entre anthropométrie avant diagnostic et survie après cancer. En effet, la mise à jour régulière des données anthropométriques nous permet d'obtenir ces données avant le diagnostic de cancer, ce qui évite un éventuel biais de mémoire qui pourrait exister dans le cas d'un recueil au moment du diagnostic.

Un autre point fort de cette étude réside dans la validation de la vaste majorité des premiers cancers du sein déclarés dans E3N, et des seconds événements survenant après ces premiers cancers. Le processus

de validation permet d'extraire, à partir des documents médicaux recueillis, un ensemble d'informations sur les caractéristiques de la maladie, indispensables à l'étude de la survie.

Néanmoins, l'étude de la survie après cancer ne faisait pas partie des objectifs initiaux de la cohorte E3N, qui présente de ce fait certaines limites. Par rapport aux données issues d'études cliniques, les données portant sur les caractéristiques tumorales ou sur les traitements sont moins complètes, voire manquantes. De plus, dans cette étude, la période de suivi s'étendait de 1995 à 2011. Les traitements ont donc évolué sur cette période, de même que l'évaluation de certains marqueurs pronostiques et prédictifs qui se fait aujourd'hui couramment, comme l'expression de la protéine HER2. C'est pour cette raison que nous avons choisi de stratifier nos modèles sur la période de diagnostic. De plus, nous avons vu en introduction que même si l'influence de l'obésité et du surpoids sur l'efficacité des traitements est encore mal définie, celle-ci n'explique probablement pas l'ensemble des associations observées dans la littérature. A ces limites s'ajoutent le fait que les variables anthropométriques n'ont pas été mesurées par du personnel médical, mais auto-mesurées. Cependant, l'étude de validation réalisée (décrite partie 2. 1. (Matériels et méthodes)) avait permis de mettre en évidence une corrélation élevée ($> 0,80$) entre le poids, la taille, le tour de taille, le tour de hanche, le tour de poitrine et l'IMC auto-déclarés et ceux mesurés par du personnel formé. Enfin, une autre limite est liée à la population d'étude : très peu de femmes incluses dans cette étude sont obèses ($IMC \geq 30\text{kg/m}^2$), et il y a donc très peu d'événements observés chez ces femmes, ce qui constitue une limite dans l'étude des associations entre obésité et survie.

En conclusion, dans cette population de femmes avec une faible prévalence d'obésité, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre IMC, un tour de taille ou un rapport tour de taille/tour de hanches élevé et survie après cancer du sein. Par contre, un tour de hanches élevé était associé à une moins bonne survie globale, spécifique au cancer du sein, et sans maladie. Bien qu'un IMC élevé soit associé à une moins bonne survie dans la littérature, peu d'études sont disponibles sur d'autres mesures anthropométriques. De nouvelles données sont donc nécessaires afin de préciser le type d'obésité associé avec la survie.

2. EVOLUTION DE LA STATURE CORPORELLE ET SURVIE APRES CANCER DU SEIN

Le second objectif de ce travail est d'étudier l'influence de l'évolution de la corpulence au cours de la vie (de l'enfance à l'âge adulte) sur la survie, non seulement en s'intéressant à la corpulence à différents âges, mais aussi en prenant en compte la corrélation entre les corpulences à différents âges en modélisant des trajectoires d'évolution de la corpulence.

Pour cela, nous avons d'abord sélectionné la population à inclure dans ces analyses, puis modélisé et choisi les trajectoires, avant de décrire la population dans son ensemble et selon les différentes trajectoires retenues. Nous avons ensuite estimé le risque de récurrence ou de décès associé aux silhouettes à 8 ans, à la puberté, à 20-25 ans et à 35-40 ans. Les variables à intégrer dans les modèles multivariés ont été choisies selon le processus de sélection décrit dans la partie 5. 7. (Matériels et méthodes). Ces variables ont été intégrées dans un modèle complet, en plus des variables incluses systématiquement dans tous les modèles (variables pronostiques et prédictives).

Ensuite, nous avons exploré les interactions potentielles avec le stade (pour évaluer une éventuelle différence liée à l'avancement de la maladie ou aux caractéristiques tumorales, notamment au vu des hypothèses hormonales), le statut ménopausique au diagnostic (étant donné la relation entre obésité et cancer), le statut des récepteurs hormonaux, l'année de diagnostic (afin d'explorer un effet potentiel de l'amélioration des traitements), et l'IMC au diagnostic (afin de distinguer l'effet potentiel du surpoids pré-diagnostic de celui de l'évolution). Ces analyses stratifiées ont été conduites uniquement sur la survie globale et la survie sans maladie invasive, en raison d'un nombre d'événements faible pour la survie spécifique au cancer du sein.

Enfin, nous avons réalisé des analyses de sensibilité. Premièrement, nous avons exclu des analyses les femmes nées prématurément, dont les trajectoires d'évolution sont susceptibles d'être différentes des femmes nées à terme. Ensuite, l'apport énergétique et la consommation d'alcool n'étant pas disponibles pour l'ensemble de la population d'étude, nous avons testé un ajustement sur ces variables dans la population pour laquelle elles étaient disponibles. Enfin, étant donné les associations entre tour de hanches et survie mises en évidence, nous avons remplacé l'ajustement sur l'IMC pré-diagnostic par un ajustement sur le tour de hanches dans la population avec cette donnée disponible.

2. 1. Caractéristiques de la population d'étude

2. 1. 1. Exclusions spécifiques

Sur les 5052 femmes avec un premier cancer du sein restant une fois les exclusions générales effectuées, nous avons exclu les femmes qui n'avaient pas renseigné leur silhouette à tous les âges

(n = 383) puis celles qui n'avaient aucun IMC calculable avant diagnostic (n = 7). La population d'étude finale était donc constituée de 4662 femmes ayant eu un premier cancer du sein invasif non-métastatique entre 1990 et juin 2008.

2. 1. 2. Variables d'exposition

La répartition des femmes entre les différentes silhouettes (avant regroupement) à chaque âge est représentée en Figure 12.

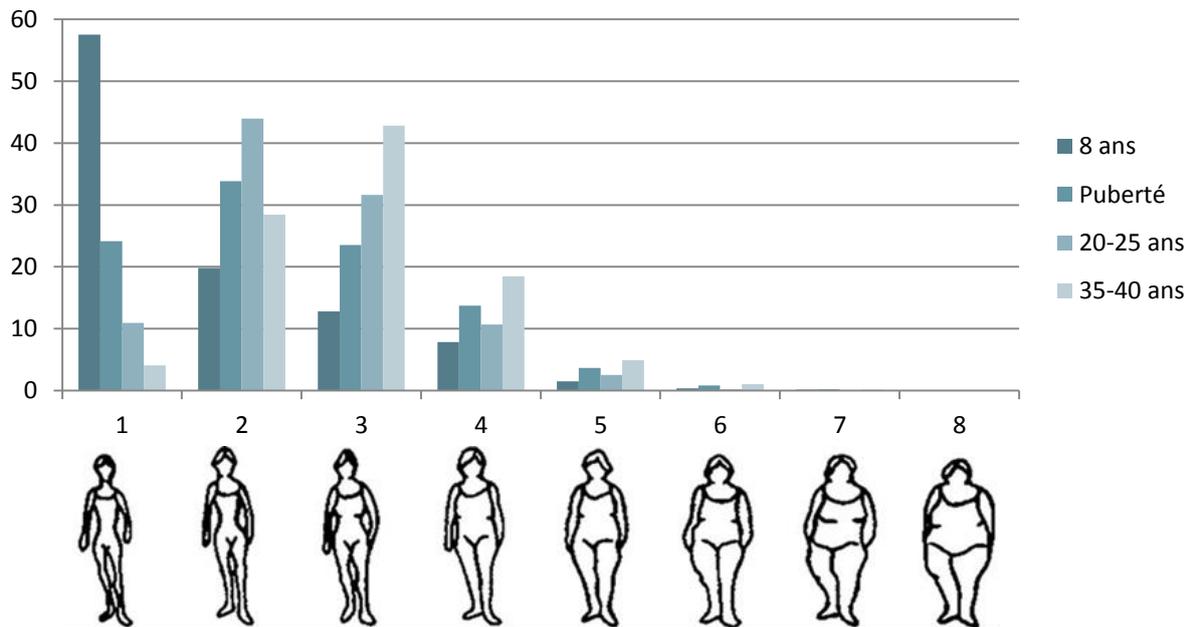


Figure 12 - Répartition des silhouettes à chaque âge

Alors que plus de 50 % des femmes ont indiqué que la silhouette 1 représentait leur silhouette à l'âge de 8 ans, cette proportion diminue de moitié à la puberté, pour être quasiment nulle à 35-40 ans. A la puberté, la silhouette 2 est la plus fréquente, ainsi qu'à 20-25 ans. A 35-40 ans, la silhouette la plus fréquemment choisie était la silhouette 3. Quel que soit l'âge, très peu de femmes ont choisi les silhouettes 6, 7 et 8.

En utilisant les critères décrits dans la partie 5. 6. 2. (Matériels et méthodes), nous avons fixé le nombre de trajectoires à 4. La forme de celles-ci a été fixée à partir du BIC, de la répartition des femmes entre les trajectoires, et des probabilités d'appartenance à la trajectoire attribuée. Les trajectoires obtenues sont représentées dans la Figure 13.

La trajectoire 1 (T1), dont l'équation est une fonction affine, correspond à une augmentation de la corpulence progressive, à partir de la puberté. Cette trajectoire a été attribuée à 21,4 % des femmes de la population.

La trajectoire 2 (T2) a pour équation une fonction affine et décrit une corpulence moyenne et relativement constante au cours du temps. Cette trajectoire a été attribuée à 29,6 % des femmes de la population, et constitue la trajectoire de référence pour la suite de cette étude.

La trajectoire 3 (T3) a pour équation un polynôme de degré 3, et correspond à une augmentation de la corpulence forte au moment de la puberté, qui se poursuit ensuite de façon plus progressive. Elle inclut 35,8 % des femmes.

Enfin, la trajectoire 4 (T4) a pour équation un polynôme de degré 3 et correspond à une corpulence plus élevée que toutes les autres trajectoires à toutes les périodes examinées, avec une corpulence particulièrement importante au moment de la puberté. Cette trajectoire a été attribuée à 13,2 % des femmes.

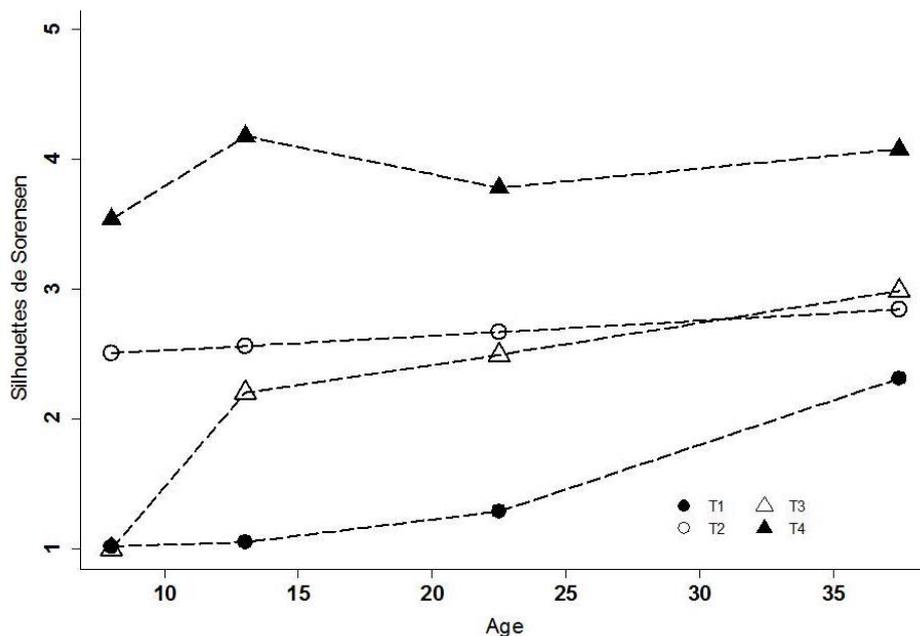


Figure 13 - Trajectoires d'évolution de la corpulence au cours de la vie

2. 1. 3. Description de la population

Sur ces 4662 femmes, 602 sont décédées avant la date de point (7 décembre 2011), dont 422 avec le cancer du sein comme cause initiale. Le nombre de seconds événements invasifs ou décès était de 1197. Le suivi moyen était de 11 ans pour la survie globale et la survie spécifique au cancer du sein et

de 9 ans pour la survie sans maladie invasive. Ces résultats, ainsi que les caractéristiques de la population d'étude, sont présentés dans le Tableau 16.

Les caractéristiques des cas inclus sont proches de celles des cas de l'étude précédente, à l'exception de l'âge moyen au diagnostic de 59 ans et d'une proportion un peu moins grande (77,5 %) de cas diagnostiqués après la ménopause, attribuable à l'inclusion dans cette analyse des cas diagnostiqués avant 1995. Il s'agissait principalement là aussi de cancers canaux (72,0 %), de stade peu avancé (64,1 % de cancers de stade I). Ces cancers présentaient un grade de différenciation plutôt faible (82,2 % étaient de grade SBR 1 ou 2), et les cas pour lesquels l'information était disponible étaient majoritairement positifs pour les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone (80,9 % ER+, 64,9 % PR+). L'IMC moyen avant le diagnostic chez ces femmes était de 23,6 kg/m².

La description de la population selon les trajectoires d'évolution de la corpulence a permis de mettre en évidence une proportion plus importante de petits poids et tailles de naissance chez les femmes des trajectoires T1 et T3 et une ménarche plus précoce chez les femmes de la trajectoire T4. De plus, on observait une proportion plus importante de fumeuses au moment du diagnostic chez les femmes des trajectoires T2 et T4. Enfin, l'IMC pré-diagnostic était plus élevé chez les femmes de la trajectoire 4 que pour les femmes des autres trajectoires.

Tableau 16 - Caractéristiques des cas de cancer du sein inclus dans l'étude sur corpulence à différents âges et survie (N=4662) globalement et selon les trajectoires d'évolution de corpulence

	Population globale	T1	T2	T3	T4	Valeurs manquantes	P. value*
	N=4662	N=997	N=1379	N=1671	N=615		
	Moyenne ± Ecart-type ou N(%)						
Suivie pour la survie globale et spécifique (mois)	133,20 ± 59,34	134,99 ± 60,16	133,20 ± 58,33	131,85 ± 59,19	133,97 ± 60,72		0,7
Suivie pour la survie sans maladie invasive (mois)	110,42 ± 60,77	110,81 ± 62,13	111,37 ± 59,63	109,11 ± 60,56	111,19 ± 61,73		0,7
Age au diagnostic (année)	59,09 ± 7,68	59,64 ± 7,68	58,74 ± 7,57	59,19 ± 7,77	58,69 ± 7,60		0,01
Année de diagnostic							0,8
1990-1994	925 (19,8%)	218 (21,9%)	258 (18,7%)	324 (19,4%)	125 (20,3%)		
1995-1999	1335 (28,7%)	286 (28,7%)	397 (28,8%)	474 (28,4%)	178 (28,9%)		
2000-2004	1540 (33,0%)	309 (31,0%)	468 (33,9%)	564 (33,8%)	199 (32,4%)		
2005-2008	862 (18,5%)	184 (18,5%)	256 (18,6%)	309 (18,5%)	113 (18,4%)		
Poids de naissance							
Grand poids	264 (6,7%)	43 (5,3%)	91 (7,7%)	74 (5,2%)	56 (10,8%)	741 (15,9%)	<0,001
Petit poids	322 (8,2%)	93 (11,5%)	48 (4,1%)	150 (10,6%)	31 (6,0%)		
Poids moyen	3335 (85,0%)	673 (83,2%)	1041 (88,2%)	1191 (84,2%)	430 (83,2%)		
Taille de naissance							
Grande taille	351 (9,7%)	83 (11,0%)	109 (10,0%)	115 (8,9%)	44 (9,2%)	1037 (22,2%)	<0,001
Petite taille	337 (9,3%)	92 (12,2%)	67 (6,1%)	138 (10,7%)	40 (8,4%)		
Taille moyenne	2937 (81,0%)	579 (76,8%)	920 (83,9%)	1043 (80,5%)	395 (82,5%)		
Stade TNM au diagnostic							
I	2748 (61,4%)	581 (60,5%)	831 (63,4%)	979 (60,9%)	357 (59,7%)	185 (4,0%)	0,3
II	1375 (30,7%)	312 (32,5%)	377 (28,8%)	501 (31,1%)	185 (30,9%)		
III	354 (7,9%)	67 (7,0%)	102 (7,8%)	129 (8,0%)	56 (9,4%)		
Grade SBR							
1	1377 (33,5%)	297 (33,4%)	428 (35,0%)	467 (32,1%)	185 (33,9%)	551 (11,8%)	0,6
2	2002 (48,7%)	435 (48,9%)	574 (47,0%)	717 (49,4%)	276 (50,6%)		
3	732 (17,8%)	158 (17,8%)	220 (18,0%)	269 (18,5%)	85 (15,6%)		
Statut des récepteurs aux œstrogènes							
ER-	746 (19,1%)	159 (19,2%)	234 (20,2%)	251 (17,9%)	102 (19,6%)	752 (16,1%)	0,5
ER+	3164 (80,9%)	669 (80,8%)	922 (79,8%)	1155 (82,2%)	418 (80,4%)		
Statut des récepteurs à la progestérone							
PR-	1326 (35,1%)	288 (36,0%)	395 (35,4%)	473 (34,8%)	170 (34,1%)	888 (19,0%)	0,9
PR+	2448 (64,9%)	511 (64,0%)	722 (64,6%)	886 (65,2%)	329 (65,9%)		
Sous type histologique							
Canalaire	3355 (72,0%)	737 (73,9%)	979 (71,0%)	1176 (70,4%)	463 (75,3%)		0,01
Lobulaire	764 (16,4%)	149 (14,9%)	222 (16,1%)	312 (18,7%)	81 (13,2%)		
Mixte	117 (2,5%)	19 (1,9%)	41 (3,0%)	47 (2,8%)	10 (1,6%)		
Autres	426 (9,1%)	92 (9,2%)	137 (9,9%)	136 (8,1%)	61 (9,9%)		
Age aux premières règles	12,76 ± 1,39	13,08 ± 1,41	12,69 ± 1,32	12,76 ± 1,39	12,40 ± 1,42	86 (1,8%)	<0,001
Prise de pilule avant le diagnostic							
Jamais	1864 (40,0%)	394 (39,5%)	539 (39,1%)	674 (40,3%)	257 (41,8%)		0,7
Déjà	2798 (60,0%)	603 (60,5%)	840 (60,9%)	997 (59,7%)	358 (58,2%)		
Nombre d'enfants selon l'âge							
Aucun enfant	610 (13,2%)	136 (13,7%)	183 (13,4%)	205 (12,4%)	86 (14,2%)	47 (1,0%)	0,8
Un enfant après 30 ans	280 (6,1%)	62 (6,3%)	75 (5,5%)	106 (6,4%)	37 (6,1%)		
Un enfant avant 30 ans	500 (10,8%)	121 (12,2%)	141 (10,3%)	166 (10,1%)	72 (11,9%)		
>1 enfant, le 1 ^{er} après 30 ans	354 (7,7%)	75 (7,6%)	102 (7,5%)	131 (7,9%)	46 (7,6%)		
>1 enfant le 1 ^{er} avant 30 ans	2871 (62,2%)	596 (60,2%)	868 (63,4%)	1042 (63,2%)	365 (60,2%)		
Allaitement							
Moins de 6 mois	2076 (53,7%)	439 (53,1%)	634 (55,0%)	729 (52,8%)	274 (54,5%)	798 (17,1%)	0,1
Plus de 6 mois	560 (14,5%)	101 (12,2%)	168 (14,6%)	223 (16,1%)	68 (13,5%)		
Pas d'allaitement	1228 (31,8%)	287 (34,7%)	350 (30,4%)	430 (31,1%)	161 (32,0%)		
Statut ménopausique au diagnostic, âge et utilisation de THM							
Ménopausées après 50 ans et sans utilisation récente de THM	684 (16,6%)	122 (14,0%)	214 (17,2%)	248 (16,8%)	100 (18,4%)	528 (11,3%)	0,1
Ménopausées après 50 ans avec utilisation récente de THM	1476 (35,7%)	346 (39,6%)	439 (35,3%)	508 (34,4%)	183 (33,7%)		
Ménopausées avant 50 ans sans utilisation de THM	248 (6,0%)	55 (6,3%)	66 (5,3%)	87 (5,9%)	40 (7,4%)		
Ménopausées avant 50 ans avec utilisation de THM	795 (19,2%)	174 (19,9%)	227 (18,3%)	289 (19,5%)	105 (19,3%)		
Préménopausées	931 (22,5%)	176 (20,2%)	297 (23,9%)	343 (23,2%)	115 (21,2%)		
Antécédents familiaux de cancer du sein							

1er degré	308 (7,1%)	76 (8,1%)	88 (6,8%)	104 (6,7%)	40 (7,1%)	307 (6,6%)	0,7
1er et 2ème degrés	125 (2,9%)	32 (3,4%)	38 (3,0%)	39 (2,5%)	16 (2,8%)		
Pas d'antécédents	3922 (90,1%)	834 (88,5%)	1162 (90,2%)	1415 (90,8%)	511 (90,1%)		
Niveau d'étude							
< Bac	516 (11,5%)	141 (14,6%)	131 (9,8%)	200 (12,4%)	44 (7,5%)	157 (3,3%)	0,001
Bac-bac +2	2242 (49,8%)	483 (49,9%)	649 (48,7%)	799 (49,3%)	311 (53,3%)		
Bac +3-bac +4	819 (18,2%)	163 (16,8%)	270 (20,3%)	285 (17,6%)	101 (17,3%)		
>= Bac +5	928 (20,6%)	181 (18,7%)	283 (21,2%)	336 (20,7%)	128 (21,9%)		
Statut marital avant le diagnostic							
Célibataire	1039 (22,5%)	239 (24,4%)	299 (21,9%)	368 (22,2%)	133 (22,1%)	51 (1,1%)	0,5
En couple	3572 (77,5%)	740 (75,6%)	1069 (78,1%)	1293 (77,8%)	470 (77,9%)		
Statut tabagique au questionnaire avant le diagnostic							
Fumeuse	531 (11,4%)	99 (9,9%)	179 (13,0%)	175 (10,5%)	78 (12,7%)	2 (<0,1%)	0,04
Ex-fumeuse	1664 (35,7%)	335 (33,6%)	487 (35,3%)	613 (36,7%)	229 (37,2%)		
N'a jamais fumé	2465 (52,9%)	563 (56,5%)	712 (51,7%)	882 (52,8%)	308 (50,1%)		
Hypertension artérielle avant le diagnostic							
Non	2698 (57,9%)	559 (56,1%)	840 (60,9%)	950 (56,9%)	349 (56,8%)		0,06
Oui	1964 (42,1%)	438 (43,9%)	539 (39,1%)	721 (43,2%)	266 (43,3%)		
IMC avant le diagnostic (kg/m²)	23,56 ± 3,61	22,61 ± 2,81	23,14 ± 3,23	23,67 ± 3,66	25,74 ± 4,44		<0,001

Abréviations : ER récepteurs aux œstrogènes, IMC indice de masse corporelle, PR récepteurs à la progestérone, THM Traitement hormonal de la ménopause

*P-values issues de comparaison entre les trajectoires par analyse de variance sur les variables continues log-transformées et par test du χ^2 pour les variables catégorielles.

2. 2. Modèles testés, variables retenues

Les modèles étaient d'emblée ajustés sur l'âge au diagnostic, le grade SBR, le stade, le statut des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone et le type histologique. Tous les modèles incluaient un ajustement sur le poids (petit/moyen/gros/manquant) et la taille de naissance (petite/moyenne/grande/manquante), à l'exception des modèles sur les trajectoires qui incluaient déjà un ajustement sur le poids de naissance dans la construction des trajectoires.

Suite au processus de sélection des variables, nous avons inclus dans un modèle complet (modèle 1) les variables suivantes : âge aux premières règles (continue), nombre d'enfant combiné à l'âge à la première grossesse menée à terme (pas d'enfant/un enfant avant 30 ans/un enfant après 30 ans/plus d'un enfant dont le premier avant 30 ans/plus d'un enfant dont le premier après 30 ans), la durée d'allaitement cumulée (plus de 6 mois/moins de 6 mois/pas d'allaitement), la prise d'un contraceptif oral (oui/non), le statut ménopausique au diagnostic combiné à l'âge à la ménopause et à la prise d'un traitement hormonal de la ménopause au questionnaire précédant le diagnostic (préménopausée/ménopausée avant 50 ans et ayant déjà utilisé un THM/ ménopausée avant 50 ans sans utilisation de THM/ménopausée après 50 ans et ayant utilisé un THM/ménopausée après 50 ans et n'ayant pas utilisé de THM), les antécédents familiaux de cancer du sein (pas d'antécédent/antécédent au premier degré uniquement/antécédent au premier et deuxième degré), la présence d'hypertension artérielle avant le diagnostic (oui/non), le statut tabagique avant le diagnostic (fumeuse/ex-fumeuse/jamais fumeuse), le niveau d'études (inférieur au bac/bac à bac +2/bac +3 à bac +4/bac +5 ou plus), le statut marital avant le diagnostic (célibataire/en couple).

Dans un modèle supplémentaire (modèle 2), nous avons également ajusté les analyses sur l'IMC avant le diagnostic (variable continue) afin d'étudier les associations entre silhouettes, trajectoires et survie indépendamment de la corpulence atteinte avant le diagnostic.

2. 3. Etude de la survie

2. 3. 1. Associations entre silhouettes à différents âges et survie

Les résultats des analyses sur la population entière sont présentés dans le Tableau 17. Une corpulence élevée à 8 ans et à la puberté étaient associées à une meilleure survie sans maladie, bien que les risques estimés ne soient pas statistiquement significatifs (Silhouette à 8 ans, modèle 1 : $HR_{\text{silh.} \geq 4 \text{ versus silh. } 1} = 0,88$; IC 95 % = 0,71-1,07 ; P-tendance = 0,04 ; Silhouette à la puberté, modèle 1 : $HR_{\text{silh.} \geq 4 \text{ versus silh. } 1} = 0,84$; IC 95 % = 0,70-1,01 ; P-tendance = 0,04). La prise en compte de la corpulence au moment du diagnostic ne modifiait pas ces associations (Silhouette à 8 ans, modèle 2 : $HR_{\text{silh.} \geq 4 \text{ versus silh. } 1} = 0,87$; IC 95 % = 0,71-1,07 ; P-tendance = 0,04 - Silhouette à la puberté, modèle 2 : $HR_{\text{silh.} \geq 4 \text{ versus silh. } 1} = 0,84$; IC 95 % = 0,70-1,01 ; P-tendance = 0,04). En revanche, aucune association n'était observée pour ces silhouettes avec la survie globale ou la survie spécifique cancer du sein. Les silhouettes à 20-25 ans et à 35-40 ans n'étaient pas associées avec la survie, quelle que soit sa définition.

Tableau 17 - Associations entre corpulence au cours de la vie et survie globale, survie spécifique au cancer du sein et survie sans maladie invasive après un cancer du sein

	Survie globale					Survie spécifique au cancer du sein					Survie sans maladie invasive				
	Evénements ^a	Modèle 1*		Modèle 2§		Evénements ^b	Modèle 1*		Modèle 2§		Evénements ^c	Modèle 1*		Modèle 2§	
		HR	IC 95%	HR	IC 95%		HR	IC 95%	HR	IC 95%		HR	IC 95%	HR	IC 95%
Silhouette à 8 ans															
1	366	1,00	(ref)	1,00	(ref)	246	1,00	(ref)	1,00	(ref)	719	1,00	(ref)	1,00	(ref)
2	111	0,86	(0,69-1,07)	0,86	(0,70-1,07)	83	0,89	(0,69-1,15)	0,89	(0,69-1,15)	228	0,88	(0,76-1,03)	0,88	(0,76-1,03)
3	68	0,89	(0,68-1,16)	0,9	(0,69-1,17)	51	0,97	(0,71-1,32)	0,98	(0,72-1,33)	138	0,85	(0,70-1,02)	0,85	(0,70-1,02)
≥4	57	1,04	(0,78-1,39)	1,06	(0,79-1,41)	42	1,10	(0,79-1,55)	1,12	(0,79-1,58)	112	0,88	(0,71-1,07)	0,87	(0,71-1,07)
<i>P-tendance</i>			0,67		0,74			0,86		0,80			0,04		0,04
Silhouette à la puberté															
1	163	1,00	(ref)	1,00	(ref)	108	1,00	(ref)	1,00	(ref)	315	1,00	(ref)	1,00	(ref)
2	208	0,95	(0,77-1,17)	0,95	(0,77-1,17)	144	0,95	(0,73-1,22)	0,95	(0,73-1,22)	411	0,95	(0,82-1,10)	0,95	(0,82-1,10)
3	126	0,96	(0,75-1,22)	0,96	(0,76-1,22)	97	1,09	(0,82-1,46)	1,10	(0,83-1,46)	264	0,89	(0,75-1,05)	0,89	(0,75-1,05)
≥4	105	0,97	(0,75-1,24)	0,98	(0,76-1,26)	73	0,95	(0,70-1,29)	0,96	(0,70-1,31)	207	0,84	(0,70-1,01)	0,84	(0,70-1,01)
<i>P-tendance</i>			0,80		0,86			0,94		0,90			0,04		0,04
Silhouette à 20-25 ans															
1	70	1,00	(ref)	1,00	(ref)	44	1,00	(ref)	1,00	(ref)	128	1,00	(ref)	1,00	(ref)
2	269	0,96	(0,74-1,26)	0,97	(0,74-1,27)	193	1,09	(0,78-1,52)	1,10	(0,78-1,53)	533	1,06	(0,87-1,29)	1,06	(0,88-1,29)
3	167	0,87	(0,65-1,15)	0,88	(0,66-1,17)	124	0,98	(0,69-1,39)	0,98	(0,69-1,40)	366	1,00	(0,82-1,23)	1,01	(0,82-1,24)
≥4	96	1,12	(0,82-1,53)	1,16	(0,84-1,60)	61	1,09	(0,74-1,63)	1,11	(0,74-1,67)	170	1,04	(0,82-1,31)	1,05	(0,82-1,33)
<i>P-tendance</i>			0,75		0,64			0,94		0,98			0,88		0,93
Silhouette à 35-40 ans															
1-2	189	1,00	(ref)	1,00	(ref)	126	1,00	(ref)	1,00	(ref)	387	1,00	(ref)	1,00	(ref)
3	253	0,93	(0,77-1,13)	0,94	(0,77-1,14)	189	0,99	(0,79-1,25)	0,98	(0,77-1,24)	506	0,96	(0,84-1,09)	0,95	(0,83-1,09)
4	113	1,00	(0,79-1,27)	1,01	(0,78-1,31)	78	0,99	(0,74-1,32)	0,95	(0,70-1,31)	217	0,98	(0,83-1,17)	0,98	(0,81-1,18)
≥5	47	0,83	(0,60-1,16)	0,85	(0,58-1,24)	29	0,69	(0,46-1,06)	0,66	(0,41-1,06)	87	0,91	(0,72-1,16)	0,90	(0,69-1,19)
<i>P-tendance</i>			0,47		0,62			0,20		0,20			0,55		0,56
Trajectoires															
T2	149	1,00	(ref)	1,00	(ref)	115	1,00	(ref)	1,00	(ref)	317	1,00	(ref)	1,00	(ref)
T1	145	1,27	(1,00-1,60)	1,27	(1,01-1,60)	101	1,19	(0,90-1,56)	1,19	(0,91-1,57)	285	1,24	(1,06-1,46)	1,25	(1,06-1,47)
T3	220	1,16	(0,94-1,43)	1,16	(0,94-1,43)	145	1,01	(0,78-1,29)	1,00	(0,78-1,28)	427	1,13	(0,98-1,31)	1,13	(0,97-1,31)
T4	88	1,33	(1,02-1,73)	1,32	(1,00-1,74)	61	1,19	(0,87-1,64)	1,16	(0,84-1,61)	168	1,18	(0,98-1,43)	1,17	(0,96-1,42)

Abréviations : HR Hazard ratio ; IC Intervalle de confiance.

^aDécès (toutes causes). ^bDécès par cancer du sein. ^cSecond événement lié au cancer ou décès toutes causes.

*Le modèle 1 est ajusté sur le poids et la taille de naissance (sauf pour les trajectoires), l'âge au diagnostic, le grade SBR (1/2/3/manquant), le type histologique (lobulaire/canalaire/mixte/autre), le statut des récepteurs aux œstrogènes (positif/négatif/manquant) et à la progestérone (positif/négatif/manquant), le stade (I/II/III), âge aux premières règles (continue), nombre d'enfant combiné à l'âge à la première grossesse menée à terme (pas d'enfant/un enfant avant 30 ans/un enfant après 30 ans/plus d'un enfant dont le premier avant 30 ans/plus d'un enfant dont le premier après 30 ans), l'allaitement pendant plus de 6 mois cumulés (pas d'enfant/oui/non/durée d'allaitement manquante), la prise d'un contraceptif oral (oui/non), le statut ménopausique au diagnostic combiné à l'âge à la ménopause et à la prise d'un traitement hormonal de la ménopause au questionnaire précédant le diagnostic (préménopausée/ménopausée avant 50 ans et ayant utilisé un THM/ménopausée avant 50 ans sans utilisation de THM/ménopausée après 50 ans et ayant utilisé un THM/ménopausée après 50 ans et n'ayant pas utilisé de THM), les antécédents familiaux de cancer du sein (pas d'antécédent/antécédent au premier degré uniquement/antécédent au premier et deuxième degré), la présence d'hypertension artérielle avant le diagnostic (oui/non), le statut tabagique avant le diagnostic (fumeuse/ex-fumeuse/jamais fumeuse), le niveau d'études (inférieur au bac/bac à bac +2/bac +3 à bac +4/bac +5 ou plus), le statut marital avant le diagnostic (célibataire/en couple).

§Le modèle 2 est ajusté en plus sur l'IMC avant diagnostic.

Les modèles 1 et 2 sont stratifiés sur la période de diagnostic (1995-1999/2000-2004/2005-2008).

2. 3. 2. Associations entre trajectoires d'évolution de la corpulence et survie

Les résultats présentés dans le Tableau 17 montrent qu'une augmentation constante de la corpulence au cours de la vie (T1) était associée à une augmentation statistiquement significative du risque de décès toutes causes (modèle 1 : HR_{T1 versus T2} = 1,27 ; IC 95 % = 1,00-1,60) et de second événement invasif (modèle 1 : HR_{T1 versus T2} = 1,24 ; IC 95 % = 1,06-1,46) par rapport à la trajectoire T2 (corpulence constante), prise comme référence. L'ajustement sur l'IMC avant diagnostic ne modifiait pas ces associations (survie globale, modèle 2 : HR_{T1 versus T2} = 1,27 ; IC 95 % = 1,01-1,60 – survie sans maladie invasive, modèle 2 : HR_{T1 versus T2} = 1,25 ; IC 95 % = 1,06-1,47). Une corpulence élevée au cours de la vie (T4) était également associée à une moins bonne survie globale (modèle 1 : HR_{T4 versus T2} = 1,33 ; IC 95 % = 1,02-1,73 - modèle 2 : HR_{T4 versus T2} = 1,32 ; IC 95 % = 1,00-1,74) alors que l'association avec la survie sans maladie invasive était à la limite de la significativité statistique (modèle 1 : HR_{T4 versus T2} = 1,18 ; IC 95 % = 0,98-1,43 - modèle 2 : HR_{T4 versus T2} = 1,17 ; IC 95 % = 0,96-1,42). Enfin, une association à la limite de la significativité statistique était également observée entre une augmentation forte de la corpulence à la puberté (T3) et le risque de second événement invasif (modèle 1 : HR_{T3 versus T2} = 1,13 ; IC 95 % = 0,98-1,31 - modèle 2 : HR_{T3 versus T2} = 1,13 ; IC 95 % = 0,97-1,31). Aucune trajectoire de corpulence n'était associée de façon significative avec la survie spécifique au cancer du sein.

2. 3. 3. Etude des interactions

Dans cette partie, seuls les résultats portant sur les modèles ajustés pour l'IMC (sauf pour l'interaction avec ce facteur) seront présentés, car les résultats sont globalement similaires à ceux non ajustés sur l'IMC. Les analyses stratifiées selon un facteur ne sont pas ajustées pour ce facteur. Nous nous limiterons à la survie globale et à la survie sans maladie invasive, en raison d'un nombre d'événements plus faible pour l'étude de la survie spécifique au cancer du sein.

2. 3. 3. 1. Stade du cancer

Silhouettes

Pour la survie globale, nous n'avons pas observé d'interaction significative entre silhouettes et stade au diagnostic (Tableau 18), à l'exception d'une interaction (P-interaction = 0,02) pour la silhouette à 35-40 ans, sans association statistiquement significative dans chacun des deux groupes (stade I : P-tendance = 0,92 ; stade II-III : P-tendance = 0,54).

Pour la survie sans maladie invasive, bien qu'aucune interaction significative ne soit observée entre la silhouette à la puberté et le stade du cancer (P-interaction = 0,17), une association inverse était observée uniquement pour les cancers les moins avancés (stade I : $HR_{\text{silh. } \geq 4 \text{ versus silh. } 1} = 0,67$; IC 95 % = 0,52-0,87 ; P-tendance = 0,004 ; stade II-III : $HR_{\text{silh. } \geq 4 \text{ versus silh. } 1} = 1,07$; IC 95 % = 0,82-1,38 ; P-tendance = 0,75).

Trajectoires

Que ce soit pour la survie globale (stade I : $HR_{T1 \text{ versus } T2} = 1,50$; IC 95 % = 1,05-2,13 ; stade II-III : $HR_{T1 \text{ versus } T2} = 1,07$; IC 95 % = 0,78-1,47) ou sans maladie invasive (stade I : $HR_{T1 \text{ versus } T2} = 1,43$; IC 95 % = 1,14-1,79 ; stade II-III : $HR_{T1 \text{ versus } T2} = 1,05$; IC 95 % = 0,86-1,33), la trajectoire T1 (prise de poids constante) était associée à une moins bonne survie que la trajectoire T2 uniquement dans les cas de stade moins avancé, malgré l'absence d'interaction statistiquement significative (survie globale : P-interaction = 0,37 ; survie sans maladie invasive : P-interaction=0,30). Au contraire, la trajectoire T4 (forte corpulence) était associée à une augmentation du risque de décès uniquement pour les cas de stade II-III (stade I : $HR_{T4 \text{ versus } T2} = 1,03$; IC 95 % = 0,66-1,60 ; stade II-III : $HR_{T4 \text{ versus } T2} = 1,54$; IC 95 % = 1,08-2,20).

Tableau 18 - Associations entre compulgence au cours de la vie et survie globale et sans maladie invasive selon le stade au diagnostic

	Survie globale						Survie sans maladie invasive							
	Stade I			Stade II-III			P- interaction	Stade I			Stade II-III			P- interaction
	Evénements ^a	HR	IC 95%	Evénements ^a	HR	IC 95%		Evénements ^c	HR	IC 95%	Evénements ^c	HR	IC 95%	
Silhouette à 8 ans														
1	161	1,00	(ref)	205	1,00	(ref)	0,67	369	1,00	(ref)	350	1,00	(ref)	0,73
2	42	0,78	(0,55-1,11)	69	0,85	(0,64-1,13)		109	0,81	(0,66-1,01)	119	0,94	(0,75-1,16)	
3	28	0,73	(0,48-1,10)	40	1,09	(0,77-1,54)		77	0,84	(0,66-1,09)	61	0,86	(0,65-1,13)	
≥4	25	0,89	(0,58-1,38)	32	1,10	(0,74-1,65)		63	0,90	(0,69-1,19)	49	0,83	(0,60-1,14)	
<i>P-tendance</i>			0,19			0,71				0,16			0,14	
Silhouette à la puberté														
1	76	1,00	(ref)	87	1,00	(ref)	0,16	169	1,00	(ref)	146	1,00	(ref)	0,17
2	87	0,94	(0,68-1,30)	121	1,00	(0,75-1,32)		208	0,86	(0,70-1,06)	203	1,07	(0,86-1,33)	
3	56	0,84	(0,59-1,20)	70	1,05	(0,76-1,47)		145	0,83	(0,66-1,05)	119	1,01	(0,79-1,30)	
≥4	37	0,72	(0,48-1,08)	68	1,21	(0,86-1,70)		96	0,67	(0,52-0,87)	111	1,07	(0,82-1,38)	
<i>P-tendance</i>			0,09			0,27				0,004			0,75	
Silhouette à 20-25 ans														
1	35	1,00	(ref)	35	1,00	(ref)	0,85	74	1,00	(ref)	54	1,00	(ref)	
2	109	0,90	(0,61-1,34)	160	1,13	(0,77-1,65)		271	1,00	(0,77-1,29)	262	1,20	(0,89-1,62)	0,91
3	70	0,81	(0,53-1,24)	97	1,01	(0,68-1,51)		194	0,94	(0,71-1,24)	172	1,14	(0,83-1,57)	
≥4	42	1,02	(0,63-1,65)	54	1,39	(0,88-2,20)		79	0,89	(0,64-1,24)	91	1,34	(0,94-1,92)	
<i>P-tendance</i>			0,89			0,36				0,37			0,25	
Silhouette à 35-40 ans														
1-2	82	1,00	(ref)	107	1,00	(ref)	0,02	206	1,00	(ref)	181	1,00	(ref)	0,40
3	102	1,00	(0,73-1,35)	151	0,88	(0,68-1,15)		253	0,96	(0,79-1,17)	253	0,90	(0,74-1,10)	
4	59	1,25	(0,84-1,86)	54	0,78	(0,54-1,12)		124	1,05	(0,81-1,35)	93	0,81	(0,61-1,07)	
≥5	13	0,74	(0,38-1,43)	34	1,03	(0,64-1,65)		35	0,93	(0,62-1,41)	52	0,88	(0,61-1,28)	
<i>P-tendance</i>			0,92			0,54				0,98			0,22	
Trajectoires														
T2	62	1,00	(ref)	87	1,00	(ref)	0,37	169	1,00	(ref)	148	1,00	(ref)	0,30
T1	68	1,50	(1,05-2,13)	77	1,07	(0,78-1,47)		155	1,43	(1,14-1,79)	130	1,05	(0,82-1,34)	
T3	94	1,30	(0,94-1,79)	126	1,10	(0,83-1,45)		213	1,13	(0,92-1,38)	214	1,11	(0,90-1,38)	
T4	32	1,03	(0,66-1,60)	56	1,54	(1,08-2,20)		81	1,09	(0,83-1,43)	87	1,25	(0,95-1,66)	

Abréviations : HR Hazard ratio ; IC Intervalle de confiance.

^aDécès (toutes causes). ^c Second événement lié au cancer ou décès toutes causes.

*Le modèle est ajusté sur le poids et la taille de naissance (sauf pour les trajectoires), l'âge au diagnostic, le grade SBR (1/2/3/manquant), le type histologique (lobulaire/canalaire/mixte/autre), le statut des récepteurs aux œstrogènes (positif/négatif/manquant) et à la progestérone (positif/négatif/manquant), l'âge aux premières règles (continu), le nombre d'enfant combiné à l'âge à la première grossesse menée à terme (pas d'enfant/un enfant avant 30 ans/un enfant après 30 ans/plus d'un enfant dont le premier avant 30 ans/plus d'un enfant dont le premier après 30 ans), l'allaitement pendant plus de 6 mois cumulés (pas d'enfant/oui/non/durée d'allaitement manquante), la prise d'un contraceptif oral (oui/non), le statut ménopausique au diagnostic combiné à l'âge à la ménopause et à la prise d'un traitement hormonal de la ménopause au questionnaire précédant le diagnostic (préménopausée/ménopausée avant 50 ans et ayant utilisé un THM/ ménopausée avant 50 ans sans utilisation de THM/ménopausée après 50 ans et ayant utilisé un THM/ménopausée après 50 ans et n'ayant pas utilisé de THM), les antécédents familiaux de cancer du sein (pas d'antécédent/antécédent au premier degré uniquement/antécédent au premier et deuxième degré), la présence d'hypertension artérielle avant le diagnostic (oui/non), le statut tabagique avant le diagnostic (fumeuse/ex-fumeuse/jamais fumeuse), le niveau d'études (inférieur au bac/bac à bac +2/bac +3 à bac +4/bac + 5 ou plus), le statut marital avant le diagnostic (célibataire/en couple) et sur l'IMC avant diagnostic.

Le modèle est stratifié sur la période de diagnostic (1995-1999/2000-2004/2005-2008).

2. 3. 3. 2. Statut ménopausique au diagnostic

Silhouettes

Aucune interaction n'a été observée avec le statut ménopausique, que ce soit pour la survie globale ou sans maladie (Tableau 19).

Trajectoires

Bien que l'interaction globale entre trajectoires et statut ménopausique ne soit pas significative pour la survie globale (P-interaction = 0,54) ou la survie sans maladie invasive (P-interaction = 0,77), la trajectoire T4 était associée à une moindre survie globale uniquement chez les cas en préménopause (préménopause : $HR_{T4 \text{ versus } T2} = 1,97$; IC 95 % = 1,16-3,37 ; postménopause : $HR_{T4 \text{ versus } T2} = 1,20$; IC 95 % = 0,86-1,66). Cette différence n'était pas observée pour la survie sans maladie. La trajectoire T1 était associée à un risque accru de second événement ou décès aussi bien en pré qu'en postménopause (préménopause : $HR_{T1 \text{ versus } T2} = 1,50$; IC 95 % = 1,09-2,06 ; postménopause : $HR_{T1 \text{ versus } T2} = 1,21$; IC 95 % = 1,00-1,47).

Tableau 19 - Associations entre corpulence au cours de la vie et survie globale et sans maladie invasive selon le statut ménopausique au diagnostic

	Survie globale						P- interaction	Survie sans maladie invasive						
	Préménopause			Postménopause				Préménopause			Postménopause			P- interaction
	Evénements ^d	HR	IC 95%	Evénements ^d	HR	IC 95%		Evénements ^e	HR	IC 95%	Evénements ^e	HR	IC 95%	
Silhouette à 8 ans														
1	86	1,00	(ref)	280	1,00	(ref)	0,12	195	1,00	(ref)	524	1,00	(ref)	0,57
2	27	0,61	(0,38-0,97)	84	0,94	(0,74-1,21)		63	0,77	(0,57-1,04)	165	0,91	(0,76-1,09)	
3	21	1,26	(0,75-2,12)	47	0,81	(0,59-1,11)		44	0,92	(0,65-1,30)	94	0,82	(0,65-1,02)	
≥4	20	1,33	(0,78-2,27)	37	0,96	(0,67-1,36)		28	0,79	(0,52-1,19)	84	0,91	(0,72-1,16)	
<i>P-tendance</i>			0,31			0,36				0,21			0,12	
Silhouette à la puberté														
1	35	1,00	(ref)	128	1,00	(ref)	0,12	84	1,00	(ref)	231	1,00	(ref)	0,58
2	45	0,75	(0,47-1,19)	163	0,96	(0,76-1,22)		106	0,80	(0,59-1,07)	305	1,00	(0,84-1,19)	
3	39	0,94	(0,58-1,53)	87	0,91	(0,69-1,20)		82	0,80	(0,58-1,10)	182	0,91	(0,74-1,10)	
≥4	35	1,25	(0,75-2,08)	70	0,84	(0,62-1,14)		58	0,77	(0,54-1,10)	149	0,85	(0,69-1,05)	
<i>P-tendance</i>			0,26			0,24				0,17			0,09	
Silhouette à 20-25 ans														
1	12	1,00	(ref)	58	1,00	(ref)	0,44	28	1,00	(ref)	100	1,00	(ref)	
2	68	1,06	(0,55-2,01)	201	0,94	(0,70-1,26)		159	1,19	(0,78-1,81)	374	1,04	(0,83-1,30)	0,90
3	52	1,22	(0,62-2,38)	115	0,78	(0,56-1,08)		99	1,07	(0,69-1,67)	267	1,00	(0,79-1,27)	
≥4	22	1,42	(0,66-3,06)	74	1,10	(0,77-1,59)		44	1,29	(0,78-2,16)	126	1,01	(0,77-1,33)	
<i>P-tendance</i>			0,23			0,93				0,67			0,86	
Silhouette à 35-40 ans														
1-2	45	1,00	(ref)	144	1,00	(ref)	0,92	103	1,00	(ref)	284	1,00	(ref)	0,80
3	73	0,99	(0,66-1,49)	180	0,93	(0,74-1,17)		155	1,09	(0,84-1,43)	351	0,91	(0,77-1,07)	
4	25	0,92	(0,52-1,64)	88	1,05	(0,78-1,42)		51	1,02	(0,69-1,51)	166	0,95	(0,77-1,18)	
≥5	11	1,19	(0,51-2,75)	36	0,83	(0,54-1,27)		21	1,22	(0,70-2,15)	66	0,85	(0,62-1,16)	
<i>P-tendance</i>			0,95			0,70				0,59			0,37	
Trajectoires														
T2	42	1,00	(ref)	107	1,00	(ref)	0,54	76	1,00	(ref)	209	1,00	(ref)	0,77
T1	32	1,43	(0,88-2,33)	113	1,26	(0,97-1,65)		95	1,50	(1,09-2,06)	222	1,21	(1,00-1,47)	
T3	55	1,28	(0,84-1,93)	165	1,11	(0,87-1,43)		119	1,17	(0,88-1,54)	308	1,11	(0,93-1,33)	
T4	25	1,97	(1,16-3,37)	63	1,20	(0,86-1,66)		40	1,26	(0,85-1,87)	128	1,17	(0,94-1,47)	

Abréviations : HR Hazard ratio ; IC Intervalle de confiance.

^dDécès (toutes causes). ^e Second événement lié au cancer ou décès toutes causes.

*Le modèle est ajusté sur le poids et la taille de naissance (sauf pour les trajectoires), l'âge au diagnostic, le grade SBR (1/2/3/manquant), le type histologique (lobulaire/canalaire/mixte/autre), le statut des récepteurs aux œstrogènes (positif/négatif/manquant) et à la progestérone (positif/négatif/manquant), l'âge aux premières règles (continu), le nombre d'enfant combiné à l'âge à la première grossesse menée à terme (pas d'enfant/un enfant avant 30 ans/un enfant après 30 ans/plus d'un enfant dont le premier avant 30 ans/plus d'un enfant dont le premier après 30 ans), l'allaitement pendant plus de 6 mois cumulés (pas d'enfant/oui/non/durée d'allaitement manquante), la prise d'un contraceptif oral (oui/non), l'âge à la ménopause et à la prise d'un traitement hormonal de la ménopause au questionnaire précédant le diagnostic (pour les femmes ménopausées) (oui/non), les antécédents familiaux de cancer du sein (pas d'antécédent/antécédent au premier degré uniquement/antécédent au premier et deuxième degré), la présence d'hypertension artérielle avant le diagnostic (oui/non), le statut tabagique avant le diagnostic (fumeuse/ex-fumeuse/jamais fumeuse), le niveau d'études (inférieur au bac/bac à bac +2/bac +3 à bac +4/bac + 5 ou plus), le statut marital avant le diagnostic (célibataire/en couple) et sur l'IMC avant diagnostic.

Le modèle est stratifié sur la période de diagnostic (1995-1999/2000-2004/2005-2008).

2. 3. 3. 3. Récepteurs hormonaux de la tumeur

Silhouettes

Nous n'avons observé aucune interaction entre statut des récepteurs hormonaux et silhouette pour la survie sans maladie invasive (Tableau 20). Toutefois les résultats observés sur l'ensemble de la population semblent être limités aux cas ER+PR+ (association inverse entre silhouette à la puberté et survie sans maladie invasive). Concernant la survie globale, bien qu'une interaction statistiquement significative (P-interaction = 0,04) soit observée à 35-40 ans, aucune association statistiquement significative n'a été observée pour les sous-groupes ER+PR+ ou ER-PR-.

Trajectoire

Aucune interaction statistiquement significative n'était détectée entre statut des récepteurs hormonaux et trajectoires même si les associations précédemment observées semblent être limitées, en particulier pour la survie globale, aux tumeurs ER+PR+. La trajectoire T1 était associée à la survie globale et à la survie sans maladie invasive uniquement chez les cas ER+PR+ (survie globale, ER+PR+ : $HR_{T1 \text{ versus } T2} = 1,79$; IC 95 % = 1,22-2,63 ; ER-PR- : $HR_{T1 \text{ versus } T2} = 0,71$; IC 95 % = 0,41-1,23 – survie sans maladie invasive, ER+PR+ : $HR_{T1 \text{ versus } T2} = 1,39$; IC 95 % = 1,08-1,80 ; ER-PR- : $HR_{T1 \text{ versus } T2} = 1,03$; IC 95 % = 0,69-1,54).

Tableau 20 - Associations entre corpulence au cours de la vie et survie globale et sans maladie invasive selon le statut des récepteurs hormonaux

	Survie globale						Survie sans maladie invasive							
	ER+PR+ (N=2294)			ER-PR-(N=590)			P-interaction	ER+PR+ (N=2294)			ER-PR-(N=590)			P-interaction
	Evénements ^a	HR	IC 95%	Evénements ^a	HR	IC 95%		Evénements ^c	HR	IC 95%	Evénements ^c	HR	IC 95%	
Silhouette à 8 ans														
1	146	1,00	(ref)	65	1,00	(ref)	0,16	309	1,00	(ref)	111	1,00	(ref)	0,65
2	40	0,84	(0,59-1,20)	30	1,61	(0,99-2,62)		89	0,86	(0,68-1,09)	43	1,14	(0,78-1,67)	
3	26	0,79	(0,51-1,22)	12	0,72	(0,36-1,43)		60	0,79	(0,59-1,04)	25	0,84	(0,53-1,33)	
≥4	21	0,88	(0,55-1,42)	12	0,92	(0,46-1,86)		46	0,83	(0,60-1,14)	27	1,11	(0,69-1,79)	
<i>P-tendance</i>			0,29			0,79				0,06			0,93	
Silhouette à la puberté														
1	66	1,00	(ref)	27	1,00	(ref)	0,34	132	1,00	(ref)	53	1,00	(ref)	0,74
2	73	0,68	(0,48-0,96)	48	1,22	(0,73-2,05)		168	0,85	(0,68-1,08)	70	0,98	(0,67-1,45)	
3	54	0,82	(0,56-1,19)	24	1,12	(0,62-2,03)		116	0,84	(0,65-1,09)	47	0,99	(0,65-1,50)	
≥4	40	0,77	(0,51-1,16)	20	0,92	(0,48-1,74)		88	0,77	(0,58-1,01)	36	0,82	(0,52-1,30)	
<i>P-tendance</i>			0,35			0,76				0,07			0,45	
Silhouette à 20-25 ans														
1	25	1,00	(ref)	12	1,00	(ref)	0,78	44	1,00	(ref)	25	1,00	(ref)	0,32
2	102	0,84	(0,54-1,32)	53	1,37	(0,70-2,67)		220	1,12	(0,80-1,55)	88	1,22	(0,76-1,96)	
3	66	0,78	(0,48-1,26)	35	1,12	(0,55-2,30)		167	1,22	(0,86-1,72)	60	1,04	(0,63-1,71)	
≥4	40	0,95	(0,55-1,62)	19	1,47	(0,66-3,28)		73	1,09	(0,73-1,62)	33	1,25	(0,72-2,20)	
<i>P-tendance</i>			0,88			0,67				0,56			0,78	
Silhouette à 35-40 ans														
1-2	67	1,00	(ref)	35	1,00	(ref)	0,04	150	1,00	(ref)	70	1,00	(ref)	0,73
3	99	0,98	(0,71-1,36)	53	1,16	(0,72-1,89)		222	1,09	(0,87-1,35)	81	0,91	(0,63-1,30)	
4	42	0,90	(0,58-1,39)	23	1,02	(0,53-1,97)		92	1,01	(0,75-1,35)	40	0,82	(0,52-1,30)	
≥5	25	1,27	(0,71-2,25)	8	1,14	(0,45-2,85)		40	1,14	(0,74-1,75)	15	0,99	(0,51-1,94)	
<i>P-tendance</i>			0,79			0,83				0,70			0,61	
Trajectoires														
T2	50	1,00	(ref)	39	1,00	(ref)	0,34	126	1,00	(ref)	63	1,00	(ref)	0,35
T1	61	1,79	(1,22-2,63)	22	0,71	(0,41-1,23)		118	1,39	(1,08-1,80)	45	1,03	(0,69-1,54)	
T3	84	1,27	(0,89-1,82)	42	0,91	(0,57-1,47)		187	1,2	(0,96-1,51)	65	0,99	(0,68-1,43)	
T4	38	1,48	(0,95-2,29)	16	0,92	(0,49-1,75)		73	1,21	(0,90-1,63)	33	1,33	(0,84-2,12)	

Abbréviations : HR Hazard ratio ; IC Intervalle de confiance.

^aDécès (toutes causes). ^c Second événement lié au cancer ou décès toutes causes.

*Le modèle est ajusté sur le poids et la taille de naissance (sauf pour les trajectoires), l'âge au diagnostic, le stade (I/II/III), le grade SBR (1/2/3/manquant), le type histologique (lobulaire/canalaire/mixte/autre), l'âge aux premières règles (continu), le nombre d'enfant combiné à l'âge à la première grossesse menée à terme (pas d'enfant/un enfant avant 30 ans/un enfant après 30 ans/plus d'un enfant dont le premier avant 30 ans/plus d'un enfant dont le premier après 30 ans), l'allaitement pendant plus de 6 mois cumulés (pas d'enfant/oui/non/durée d'allaitement manquante), la prise d'un contraceptif oral (oui/non), le statut ménopausique au diagnostic combiné à l'âge à la ménopause et à la prise d'un traitement hormonal de la ménopause au questionnaire précédant le diagnostic (préménopausée/ménopausée avant 50 ans et ayant utilisé un THM/ ménopausée avant 50 ans sans utilisation de THM/ménopausée après 50 ans et ayant utilisé un THM/ménopausée après 50 ans et n'ayant pas utilisé de THM), les antécédents familiaux de cancer du sein (pas d'antécédent/antécédent au premier degré uniquement/antécédent au premier et deuxième degré), la présence d'hypertension artérielle avant le diagnostic (oui/non), le statut tabagique avant le diagnostic (fumeuse/ex-fumeuse/jamais fumeuse), le niveau d'études (inférieur au bac/bac à bac +2/bac +3 à bac +4/bac + 5 ou plus), le statut marital avant le diagnostic (célibataire/en couple) et sur l'IMC avant diagnostic.

Le modèle est stratifié sur la période de diagnostic (1995-1999/2000-2004/2005-2008).

2. 3. 3. 4. Période de diagnostic

Silhouettes

Nous n'avons pas observé d'interaction entre période de diagnostic et silhouettes (Tableau 21). Le risque de second événement était cependant diminué pour les cas les plus anciens chez les femmes ayant eu une silhouette forte à 8 ans, bien que la tendance ne soit pas significative, (avant 2000 : HR_{silh. ≥4 versus silh. 1} = 0,76 ; IC 95 % = 0,58-0,98 ; P-tendance = 0,08 – après 2000 : HR_{silh. ≥4 versus silh.1} = 1,15 ; IC 95 % = 0,82-1,61 ; P-tendance = 0,23 ; P-interaction = 0,09).

Trajectoires

Pour les cas diagnostiqués après 2000, toutes les trajectoires d'augmentation de la corpulence (T1, T3, T4) étaient associées à une moins bonne survie globale et survie sans maladie, alors que ce n'était pas le cas avant 2000 (survie sans maladie : avant 2000 : HR_{T1 versus T2} = 1,12 ; IC 95 % = 0,85-1,47 ; HR_{T3 versus T2} = 1,01 ; IC 95 % = 0,79-1,29 ; HR_{T4 versus T2} = 1,12 ; IC 95 % = 0,81-1,56 ; après 2000 : HR_{T1 versus T2} = 1,82 ; IC 95 % = 1,15-2,90) ; HR_{T3 versus T2} = 1,80 ; IC 95 % = 1,18-2,75 ; HR_{T4 versus T2} = 2,22 ; IC 95 % = 1,30 -3,78). Cependant, aucun test d'interaction n'était statistiquement significatif.

Tableau 21 - Associations entre corpulence au cours de la vie et survie globale et sans maladie invasive selon la période de diagnostic

	Survie globale						P- interaction	Survie sans maladie invasive						P- interaction
	Avant 2000			Après 2000				Avant 2000			Après 2000			
	Evénements ^a	HR	IC 95%	Evénements ^a	HR	IC 95%		Evénements ^c	HR	IC 95%	Evénements ^c	HR	IC 95%	
Silhouette à 8 ans														
1	252	1,00	(ref)	114	1,00	(ref)	0,63	494	1,00	(ref)	225	1,00	(ref)	0,09
2	83	0,92	(0,71-1,19)	28	0,72	(0,47-1,09)		161	0,89	(0,74-1,07)	67	0,84	(0,64-1,11)	
3	53	1,04	(0,76-1,41)	15	0,54	(0,31-0,94)		107	1,00	(0,81-1,24)	31	0,53	(0,36-0,77)	
≥4	40	1,11	(0,78-1,57)	17	0,97	(0,57-1,66)		68	0,76	(0,58-0,98)	44	1,15	(0,82-1,61)	
<i>P-tendance</i>			0,67			0,15				0,08			0,23	
Silhouette à la puberté														
1	115	1,00	(ref)	48	1,00	(ref)	0,50	221	1,00	(ref)	94	1,00	(ref)	0,20
2	140	0,96	(0,75-1,24)	68	1,06	(0,72-1,55)		271	0,93	(0,77-1,11)	140	1,05	(0,80-1,37)	
3	99	1,16	(0,88-1,53)	27	0,57	(0,35-0,93)		199	1,03	(0,85-1,26)	65	0,63	(0,46-0,88)	
≥4	74	1,10	(0,81-1,49)	31	0,96	(0,60-1,55)		139	0,85	(0,68-1,06)	68	0,89	(0,64-1,23)	
<i>P-tendance</i>			0,32			0,24				0,36			0,06	
Silhouette à 20-25 ans														
1	45	1,00	(ref)	25	1,00	(ref)	0,28	90	1,00	(ref)	38	1,00	(ref)	
2	195	1,07	(0,77-1,50)	74	0,83	(0,51-1,35)		378	1,07	(0,84-1,35)	155	0,98	(0,68-1,41)	0,45
3	129	1,13	(0,79-1,60)	38	0,52	(0,31-0,89)		254	1,03	(0,81-1,32)	112	0,92	(0,63-1,34)	
≥4	59	1,14	(0,76-1,73)	37	1,27	(0,72-2,22)		108	0,94	(0,70-1,26)	62	1,23	(0,80-1,89)	
<i>P-tendance</i>			0,47			0,94				0,51			0,42	
Silhouette à 35-40 ans														
1-2	132	1,00	(ref)	57	1,00	(ref)	0,49	264	1,00	(ref)	123	1,00	(ref)	0,54
3	182	0,94	(0,74-1,19)	71	0,98	(0,68-1,42)		350	0,97	(0,82-1,15)	156	0,91	(0,71-1,16)	
4	82	1,03	(0,75-1,42)	31	0,98	(0,60-1,59)		157	1,07	(0,85-1,33)	60	0,79	(0,56-1,11)	
≥5	32	0,69	(0,43-1,09)	15	1,42	(0,71-2,83)		59	0,79	(0,57-1,11)	28	1,16	(0,72-1,88)	
<i>P-tendance</i>			0,34			0,60				0,59			0,64	
Trajectoires														
T2	116	1,00	(ref)	33	1,00	(ref)	0,59	229	1,00	(ref)	88	1,00	(ref)	0,78
T1	101	1,12	(0,85-1,47)	44	1,82	(1,15-2,90)		199	1,18	(0,97-1,43)	86	1,44	(1,07-1,96)	
T3	151	1,01	(0,79-1,29)	69	1,80	(1,18-2,75)		292	1,05	(0,88-1,24)	135	1,34	(1,02-1,77)	
T4	60	1,12	(0,81-1,56)	28	2,22	(1,30-3,78)		110	1,00	(0,79-1,27)	58	1,63	(1,16-2,29)	

Abréviations : HR Hazard ratio ; IC Intervalle de confiance.

^aDécès (toutes causes). ^c Second événement lié au cancer ou décès toutes causes.

*Le modèle est ajusté sur le poids et la taille de naissance (sauf pour les trajectoires), l'âge au diagnostic, le stade (I/II/III), le grade SBR (1/2/3/manquant), le type histologique (lobulaire/canalaire/mixte/autre), le statut des récepteurs aux œstrogènes (positif/négatif/manquant) et à la progestérone (positif/négatif/manquant), l'âge aux premières règles (continu), le nombre d'enfant combiné à l'âge à la première grossesse menée à terme (pas d'enfant/un enfant avant 30 ans/un enfant après 30 ans/plus d'un enfant dont le premier avant 30 ans/plus d'un enfant dont le premier après 30 ans), l'allaitement pendant plus de 6 mois cumulés (pas d'enfant/oui/non/durée d'allaitement manquante), la prise d'un contraceptif oral (oui/non), le statut ménopausique au diagnostic combiné à l'âge à la ménopause et à la prise d'un traitement hormonal de la ménopause au questionnaire précédant le diagnostic (préménopausée/ménopausée avant 50 ans et ayant utilisé un THM/ ménopausée avant 50 ans sans utilisation de THM/ménopausée après 50 ans et ayant utilisé un THM/ménopausée après 50 ans et n'ayant pas utilisé de THM), les antécédents familiaux de cancer du sein (pas d'antécédent/antécédent au premier degré uniquement/antécédent au premier et deuxième degré), la présence d'hypertension artérielle avant le diagnostic (oui/non), le statut tabagique avant le diagnostic (fumeuse/ex-fumeuse/jamais fumeuse), le niveau d'études (inférieur au bac/bac à bac +2/bac +3 à bac +4/bac + 5 ou plus), le statut marital avant le diagnostic (célibataire/en couple) et sur l'IMC avant diagnostic.

2. 3. 3. 5. Surpoids au diagnostic

Silhouettes

Alors qu'aucune interaction n'était observée pour la survie globale, pour la survie sans maladie invasive, l'association inverse avec la silhouette à la puberté, à la limite de la significativité statistique, était observée uniquement chez les femmes d'IMC inférieur à 25 kg/m² (IMC < 25 kg/m² : HR_{silh.≥4} versus silh. < 4 = 0,82 ; IC 95 % = 0,66-1,02 ; P-tendance = 0,03 - IMC ≥ 25 kg/m² : HR_{silh.≥4} versus silh. < 4 = 0,87 ; IC 95 % = 0,61-1,24 ; P-tendance = 0,78 ; P-interaction = 0,41) (Tableau 22).

Trajectoires

La trajectoire T1 était associée à une augmentation de risque de décès uniquement chez les femmes d'IMC supérieur à 25 kg/m² (IMC < 25 kg/m² : HR_{T1 versus T2} = 1,16 ; IC 95 % = 0,89-1,50 - IMC ≥ 25 kg/m² : HR_{T1 versus T2} = 1,74 ; IC 95 % = 1,03-2,94), tout comme la trajectoire T3 (prise de poids à la puberté), avec une association à la limite de la significativité statistique pour cette dernière (IMC < 25 kg/m² : HR_{T3 versus T2} = 1,06 ; IC 95 % = 0,83-1,35 - IMC ≥ 25 kg/m² : HR_{T3 versus T2} = 1,51 ; IC 95 % = 0,98-2,32), mais sans interaction (P-interaction=0,57). En revanche, pour la survie sans maladie invasive, il n'y avait pas de différence observée entre les deux groupes.

Tableau 22 - Associations entre corpulence au cours de la vie et survie globale et sans maladie invasive selon l'IMC avant diagnostic

	Survie globale						Survie sans maladie invasive							
	IMC <25 kg/m ²			IMC ≥ 25 kg/m ²			P- interaction	IMC <25 kg/m ²			IMC ≥ 25 kg/m ²			P- interaction
	Evénements ^a	HR	IC 95%	Evénements ^a	HR	IC 95%		Evénements ^c	HR	IC 95%	Evénements ^c	HR	IC 95%	
Silhouette à 8 ans														
1	263	1,00	(ref)	103	1,00	(ref)	0,78	539	1,00	(ref)	180	1,00	(ref)	0,69
2	79	0,90	(0,70-1,17)	32	0,69	(0,45-1,06)		163	0,88	(0,74-1,05)	65	0,88	(0,66-1,19)	
3	44	0,99	(0,71-1,38)	24	0,71	(0,44-1,13)		88	0,86	(0,68-1,08)	50	0,82	(0,59-1,13)	
≥4	36	1,18	(0,83-1,70)	21	0,86	(0,52-1,40)		74	0,97	(0,76-1,25)	38	0,71	(0,49-1,02)	
<i>P-tendance</i>			0,63			0,21				0,29			0,04	
Silhouette à la puberté														
1	128	1,00	(ref)	35	1,00	(ref)	0,35	252	1,00	(ref)	63	1,00	(ref)	0,41
2	146	0,90	(0,70-1,15)	62	1,03	(0,66-1,60)		307	0,95	(0,80-1,13)	104	0,91	(0,66-1,27)	
3	80	0,87	(0,65-1,15)	46	1,07	(0,67-1,71)		172	0,83	(0,68-1,01)	92	1,04	(0,75-1,46)	
≥4	68	1,00	(0,73-1,36)	37	0,91	(0,56-1,48)		133	0,82	(0,66-1,02)	74	0,87	(0,61-1,24)	
<i>P-tendance</i>			0,78			0,72				0,03			0,78	
Silhouette à 20-25 ans														
1	59	1,00	(ref)	11	1,00	(ref)	0,48	111	1,00	(ref)	17	1,00	(ref)	0,48
2	198	0,86	(0,64-1,16)	71	1,31	(0,67-2,54)		417	1,00	(0,80-1,23)	116	1,59	(0,94-2,69)	
3	114	0,83	(0,60-1,15)	53	0,94	(0,47-1,86)		246	0,93	(0,74-1,17)	120	1,39	(0,82-2,36)	
≥4	51	1,10	(0,75-1,62)	45	1,13	(0,56-2,26)		90	1,00	(0,75-1,33)	80	1,31	(0,76-2,25)	
<i>P-tendance</i>			0,80			0,55				0,67			0,86	
Silhouette à 35-40 ans														
1-2	169	1,00	(ref)	20	1,00	(ref)	0,73	355	1,00	(ref)	32	1,00	(ref)	0,42
3	188	0,90	(0,73-1,12)	65	1,12	(0,65-1,93)		383	0,92	(0,80-1,07)	123	1,09	(0,72-1,63)	
4	55	1,07	(0,78-1,46)	58	0,96	(0,55-1,67)		108	1,03	(0,83-1,29)	109	0,95	(0,62-1,43)	
≥5	10	0,91	(0,47-1,75)	37	0,82	(0,45-1,49)		18	0,76	(0,47-1,22)	69	0,98	(0,63-1,54)	
<i>P-tendance</i>			0,88			0,25				0,48			0,73	
Trajectoires														
T2	117	1,00	(ref)	32	1,00	(ref)	0,57	244	1,00	(ref)	73	1,00	(ref)	0,97
T1	116	1,16	(0,89-1,50)	29	1,74	(1,03-2,94)		232	1,21	(1,01-1,46)	53	1,42	(0,98-2,04)	
T3	146	1,06	(0,83-1,35)	74	1,51	(0,98-2,32)		303	1,10	(0,93-1,31)	124	1,18	(0,87-1,59)	
T4	43	1,31	(0,92-1,87)	45	1,47	(0,93-2,34)		85	1,19	(0,92-1,52)	83	1,15	(0,84-1,59)	

Abréviations : HR Hazard ratio ; IC Intervalle de confiance.

^aDécès (toutes causes). ^c Second événement lié au cancer ou décès toutes causes.

*Le modèle est ajusté sur le poids et la taille de naissance (sauf pour les trajectoires), l'âge au diagnostic, le grade SBR (1/2/3/manquant), le type histologique (lobulaire/canalaire/mixte/autre), le statut des récepteurs aux œstrogènes (positif/négatif/manquant) et à la progestérone (positif/négatif/manquant), le stade (I/II/III), âge aux premières règles (continue), nombre d'enfant combiné à l'âge à la première grossesse menée à terme (pas d'enfant/un enfant avant 30 ans/un enfant après 30 ans/plus d'un enfant dont le premier avant 30 ans/plus d'un enfant dont le premier après 30 ans), l'allaitement pendant plus de 6 mois cumulés (pas d'enfant/oui/non/durée d'allaitement manquante), la prise d'un contraceptif oral (oui/non), le statut ménopausique au diagnostic combiné à l'âge à la ménopause et à la prise d'un traitement hormonal de la ménopause au questionnaire précédant le diagnostic (préménopausée/ménopausée avant 50 ans et ayant utilisé un THM/ ménopausée avant 50 ans sans utilisation de THM/ménopausée après 50 ans et ayant utilisé un THM/ménopausée après 50 ans et n'ayant pas utilisé de THM), les antécédents familiaux de cancer du sein (pas d'antécédent/antécédent au premier degré uniquement/antécédent au premier et deuxième degré), la présence d'hypertension artérielle avant le diagnostic (oui/non), le statut tabagique avant le diagnostic (fumeuse/ex-fumeuse/jamais fumeuse), le niveau d'études (inférieur au bac/bac à bac +2/bac +3 à bac +4/bac + 5 ou plus), le statut marital avant le diagnostic (célibataire/en couple).

Le modèle est stratifié sur la période de diagnostic (1995-1999/2000-2004/2005-2008).

2. 3. 4. Analyses de sensibilité

La restriction des analyses aux femmes non-prématurées (N = 4022) ne modifiait pas les résultats.

Dans une analyse restreinte à la population des femmes avec un tour de hanches disponible avant le diagnostic (N = 2945), aucune association n'était observée avec les silhouettes, tandis que la trajectoire T4 restait associée à la survie globale et sans maladie invasive. Après ajustement sur le tour de hanches à la place de l'IMC, l'association entre trajectoire T4 et survie globale n'était plus significative. Dans la sous-population avec consommation d'alcool et apport énergétique disponibles (N = 3741 femmes), il n'y avait plus d'association avec la survie globale (silhouettes et trajectoires), mais les résultats observés pour la survie sans maladie invasive étaient similaires à ceux observés sur l'ensemble de la population, avec ou sans ajustement sur la consommation d'alcool et l'apport énergétique.

Ce travail a permis de mettre en évidence une association entre une corpulence plus forte à la puberté et une diminution du risque de second événement ou de décès après un cancer du sein, en particulier pour les cancers de stade I et chez les femmes ayant un IMC inférieur à 25 kg/m², même si aucune interaction n'a été détectée avec ces facteurs.

Au contraire, une augmentation progressive de la corpulence au cours de la vie (T1) était associée à une moins bonne survie par rapport à une corpulence constante (T2), en particulier pour les cancers les moins avancés, les femmes en surpoids au moment du diagnostic, et pour les cas les plus récents. Les autres trajectoires d'évolution de la corpulence étaient aussi associées à une moins bonne survie, en particulier une corpulence importante tout au long de la vie (T4) par rapport à une corpulence constante (T2).

2. 4. Discussion

Comparaison avec la littérature existante

A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à la corpulence dans l'enfance en lien avec la survie après cancer du sein, et une seule étude (168) a indiqué une absence d'association entre IMC à 16 ans et risque de décès par cancer du sein, chez 166 patientes. En revanche, cette exposition a été plus largement étudiée au regard du risque de cancer du sein. Les études prospectives qui se sont penchées sur les associations entre corpulence dans l'enfance (jusqu'à 10 ans), mesurée directement ou recueillie rétrospectivement, et risque de cancer du sein, ont observé des associations inverses (278-

283) ou nulles (183;284). Il en était de même pour les études portant sur la corpulence à l'adolescence (moins de 18 ans), avec des associations inverses (183;278;279;281;282;285;286) ou nulles (284). Ces associations étaient observées à la fois en préménopause et en postménopause, bien que dans la cohorte E3N, l'association inverse ne soit observée qu'en postménopause, pour les tumeurs hormonosensibles (278). Les associations que nous avons observées pour la survie sans maladie invasive sont cohérentes avec les études portant sur le risque.

Les études portant sur la corpulence à 18-20 ans et la survie après cancer du sein sont plus nombreuses. Un poids supérieur à 70 kg à 20 ans était associé à une augmentation du risque de décès toutes causes dans une étude danoise portant sur 1744 femmes, par rapport à un poids entre 50 et 60 kg (163). Toutefois, les analyses n'étaient pas ajustées sur la taille adulte. Lorsque la taille était prise en compte en utilisant l'IMC, l'IMC à 20 ans ou à 18 ans n'était pas associé au risque de décès toutes causes dans deux études (164;170) sur trois (161). Aucune association n'était observée non plus avec le risque de décès par cancer du sein (167) et le risque de second cancer primitif du sein (étude cas-témoins) (169). En ce qui concerne le risque de cancer du sein, une plus forte corpulence entre 18 et 25 ans était associée à un risque diminué de cancer du sein dans plusieurs études (282;283;287-291). Dans la cohorte E3N, cette association était également observée, mais uniquement en postménopause (278). Nos résultats seraient donc cohérents avec l'absence d'association observée dans une majorité d'études sur la survie.

En ce qui concerne les trajectoires d'évolution de la corpulence, nos résultats rejoignent les études précédentes. En effet, par rapport à une corpulence constante, la trajectoire T1 (augmentation constante de la corpulence), pour laquelle la plus grande variation de corpulence est observée entre 20-25 ans et 35-40 ans, était la plus fortement associée à la survie globale et la survie sans maladie invasive. Deux (155;165) des trois études (155;164;165) qui se sont penchées sur le gain de poids entre fin de l'adolescence et poids adulte en lien avec la survie globale observaient aussi une augmentation de risque de décès pour les catégories de prise de poids les plus importantes par rapport à un poids relativement stable (augmentation de l'IMC de moins de 1,5 kg/m² ou moins de 10 %, ou variation de moins de 3 kg du poids initial). Ces deux mêmes études (155;165) observaient également une association avec la survie spécifique au cancer du sein, alors que deux autres études n'observaient pas d'association (166;167). Bien que nous n'ayons pas observé d'association avec la survie spécifique au cancer du sein, le risque de second événement invasif ou décès était augmenté pour les femmes de la trajectoire T1, ce qui pourrait être en faveur d'une absence d'association avec la survie spécifique liée à un manque de puissance statistique. De plus, même si aucun résultat n'est disponible dans la littérature sur le risque de second événement invasif, une étude (151) a observé que le risque de second cancer primitif du sein était augmenté pour les femmes ayant pris plus de 17 kg entre l'âge de 18-20 ans et le diagnostic. L'association entre « corpulence élevée » aux différents âges examinés (trajectoire T4) et survie globale, de moindre amplitude que pour la trajectoire T1, est cohérente avec

les associations décrites dans la littérature entre obésité et surpoids pré-diagnostic et augmentation du risque de décès toutes causes (voir 2. 4. (Introduction)).

La notion de trajectoires d'évolution de la corpulence a été peu étudiée au regard du risque de cancer du sein (278;292). Dans la cohorte E3N (278), six trajectoires avaient été obtenues (Figure 14).

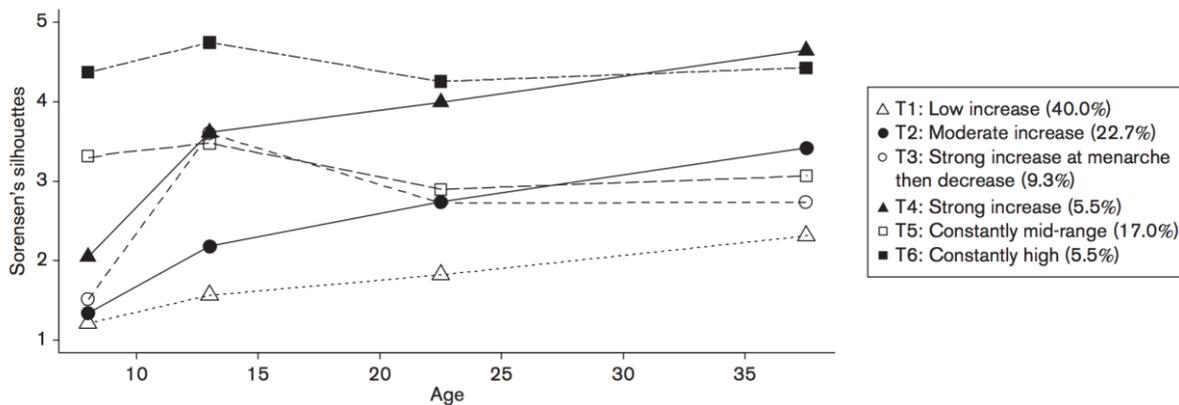


Figure 14 - Trajectoires d'évolution de la corpulence obtenues sur l'ensemble des femmes incluses dans les analyses pour le risque de cancer du sein (N=81089), d'après (278)

Comparées à une augmentation constante et lente de la corpulence (T1 sur la Figure 14), les trajectoires correspondant à une corpulence stable (élevée (T6) ou moyenne (T5)) étaient associées à une diminution du risque de cancer du sein ER+PR+ en postménopause uniquement. En cohérence avec ces résultats, une étude plus récente, moins détaillée sur la silhouette à l'adolescence mais prenant en compte l'évolution jusqu'à 60 ans, observait que les trajectoires avec une augmentation marquée de la corpulence étaient associées à une augmentation du risque de cancer du sein en postménopause, par rapport à une corpulence stable (292).

A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée aux associations entre prise de poids au cours de la vie adulte et survie selon l'IMC avant diagnostic. Dans notre travail, la trajectoire T1 était associée à un risque accru de décès uniquement chez les femmes en surpoids au moment du diagnostic, ce qui pourrait indiquer, bien que le surpoids ne soit pas associé globalement à la survie dans cette population, une influence combinée de la prise de poids et du surpoids. En ce sens, nous avons aussi observé que la silhouette à la puberté était associée à la survie sans maladie (tendance significative) uniquement pour les femmes ayant un IMC inférieur à 25 kg/m², indiquant une association inverse atténuée en situation de surpoids. Ce n'était toutefois pas le cas pour la corpulence dans l'enfance.

En cohérence avec les quelques études sur corpulence et survie après cancer du sein ayant observé des associations similaires ou plus fortes pour les cancers les moins avancés (145;155-157), l'augmentation de risque associée à la trajectoire T1 (survie globale et sans maladie) et les associations

entre corpulence à la puberté et risque de second événement invasif n'étaient statistiquement significatives que pour les cancers de stade I. Pour la trajectoire T4 (corpulence élevée à tous les temps), l'association avec la survie globale était au contraire observée uniquement pour les stades II-III. Bien que cette observation puisse être liée à un plus rôle plus important des comorbidités associées à une corpulence élevée dans les cancers plus avancés, le nombre de femmes dans cette trajectoire et donc d'événements observés reste faible et l'interaction non significative. Ces résultats par sous-groupes demandent donc à être confirmés.

La stratification sur le statut ménopausique au diagnostic ne modifiait pas les associations entre trajectoire T1 et risque de second événement invasif, mais la corpulence à la puberté n'était plus associée à la survie, probablement à cause d'une moindre puissance statistique dans les deux groupes. La trajectoire T4 ne semblait associée à la survie globale qu'en préménopause (N événements=25). Deux études (165;166) observaient que pour les cas diagnostiqués avant la ménopause, la prise de poids depuis l'âge de 18-20 ans n'était pas associée à la survie spécifique au cancer du sein, ni à la survie globale dans l'une d'entre elles (165). Pour les cancers après la ménopause, la prise de poids entre 20 ans et le diagnostic et la prise de poids entre 20 ans et la ménopause n'étaient pas associées à la survie globale et spécifique (165), alors que la prise de poids entre 50 ans et le diagnostic était significativement associée au risque de décès toutes causes et par cancer du sein. Dans E3N, les données collectées ne nous permettent pas d'évaluer l'évolution de la stature corporelle sur cette tranche d'âge. Ces éléments suggèrent donc que l'étude des associations entre prise de poids et survie selon le statut ménopausique nécessite d'être approfondie à partir de nouvelles données, en particulier en prenant en compte les différentes périodes de prises de poids (autour de la ménopause par exemple).

Globalement, les associations observées semblaient limitées aux tumeurs hormonosensibles. Toutefois, ces tumeurs, par rapport aux tumeurs ER-PR-, sont majoritaires dans notre population. L'absence d'association observée chez les cas ER-PR- pourrait donc s'expliquer soit par des mécanismes mettant spécifiquement en jeu les hormones stéroïdiennes, ou plus simplement par une puissance statistique réduite dans ce groupe (590 cas dont 119 décès et 206 seconds événements). Il nous est impossible de trancher, même si les études sur le risque, notamment dans la cohorte E3N, observaient également des associations avec les silhouettes dans l'enfance et à la puberté et l'évolution de la corpulence spécifiquement pour les tumeurs ER+PR+ en postménopause (278).

Les différentes trajectoires d'évolution de la corpulence, par rapport à une corpulence moyenne stable, étaient associées à une augmentation du risque de décès et de second événement invasif pour les cas diagnostiqués entre 2000 et 2008. La proportion de cas diagnostiqués en postménopause sur cette période est plus importante, mais ne peut expliquer une telle différence étant donné les résultats précédents. Ces associations pourraient être liées, d'une façon similaire à celles existant chez les

cancers de stade I uniquement, à une influence plus importante des facteurs de corpulence sur une période où les traitements se sont améliorés. Une autre explication pourrait impliquer que pour les cancers diagnostiqués plus tard, la prolongation des différentes trajectoires sur la période non incluse dans nos analyses (de 35-40 ans au diagnostic) jouerait un rôle important, en accord avec l'étude citée précédemment observant que la prise de poids à partir de la ménopause était associée à une moins bonne survie (165).

Hypothèses mécanistiques

Les associations que nous avons observées entre corpulence à la puberté et diminution du risque de récurrence, second cancer ou décès, similaires à celles observées pour le risque de cancer du sein, suggèrent que des mécanismes communs pourraient être impliqués. Les mécanismes expliquant les associations entre forte corpulence dans l'enfance ou à l'adolescence et risque de cancer du sein ne sont pas élucidés, mais des hypothèses hormonales ont été proposées. Plusieurs dérèglements hormonaux, comme des concentrations plus importantes d'androgènes, ont été rapportés chez des jeunes filles obèses (293;294). Les jeunes filles de plus forte corpulence, avec un âge à la ménarche plus jeune (295), connaîtraient une différenciation plus précoce du tissu mammaire, dont les cellules seraient alors moins susceptibles de se transformer en cellules cancéreuses (296). Cette hypothèse n'est toutefois pas confirmée (282). De plus, cette hypothèse repose principalement sur des mécanismes d'initiation de la cancérogenèse (et non de la progression tumorale), qui pourraient être impliqués dans le risque de second cancer primitif. Ces seconds cancers primitifs ne constituent cependant qu'une partie des seconds événements, les autres (récidives locorégionales, métastases) relevant de processus de progression tumorale.

Une autre hypothèse reposerait sur une association inverse entre IMC dans l'enfance et densité mammaire à l'âge adulte, potentiellement liée à des mécanismes impliquant l'IGF-I (297). Une étude sur la survie (298) observait une augmentation du risque de décès par cancer du sein chez les femmes ayant une densité mammaire élevée par rapport à celles ayant une densité mammaire faible, une autre (299) observait une association directe chez les femmes n'ayant pas été traitées par radiothérapie, mais inverse chez les autres. Une troisième étude (300), avec pour référence une densité moyenne, n'observait pas d'augmentation de risque de décès par cancer du sein chez les femmes ayant la densité mammaire la plus élevée. Enfin, une étude (301), observait que, parmi des patientes recevant du tamoxifène, celles dont la densité mammaire diminuait le plus avaient un risque moindre de décès par cancer du sein.

L'association entre augmentation de la corpulence et moins bonne survie pourrait s'expliquer par des mécanismes déjà évoqués en introduction (partie 2. 5. (Introduction)) : mécanismes hormonaux (hormones stéroïdiennes, insuline) ou inflammatoires (120). L'association entre forte corpulence au cours de la vie et survie, alors que l'IMC n'était pas associé au pronostic dans cette cohorte, suggère

aussi l'importance de la durée du surpoids ou de l'obésité, dont le rôle a déjà souligné au regard du risque de cancer du sein (302).

Forces et limites de l'étude

En plus des points forts évoqués précédemment, cette étude présente l'avantage d'un recueil prospectif de nombreux facteurs liés au mode de vie. Ainsi, certains facteurs susceptibles d'influencer la corpulence dans l'enfance ont pu être examinés et pris en compte, comme le poids de naissance par exemple (303;304).

Plusieurs limites peuvent être soulignées dans ce travail en plus de celles liées à l'étude de la survie évoquées dans la partie précédente (partie 1. 4. (Résultats et discussion)). Premièrement, l'information concernant la corpulence a été reportée rétrospectivement. Toutefois, les données sur le poids, la taille et les silhouettes dans l'enfance et l'adolescence, rapportées par des femmes âgées de plus de 70 ans, ont montré une bonne corrélation avec les données recueillies dans l'enfance (92), et les études portant sur le risque de cancer du sein avec des mesures dans l'enfance (183;281;284;286) ont observé dans l'ensemble des résultats similaires à ceux des études ayant utilisé un recueil rétrospectif. Deuxièmement, les silhouettes de Sørensen que nous avons utilisées sont une mesure subjective de la corpulence, au contraire de l'IMC. Dans la cohorte E3N (254), les femmes de corpulence faible avaient plus fréquemment indiqué une silhouette plus forte que celle attendue, alors que les femmes de corpulence normale ou forte avaient beaucoup plus fréquemment indiqué une silhouette plus fine que celle attendue. La sous-estimation de la corpulence (poids et taille, donc IMC) par les personnes de corpulence importante, particulièrement pour les femmes, est une problématique commune à toutes les études utilisant des données auto-déclarées (305). Ce biais de classification aurait pour conséquence de minimiser les risques observés. Troisièmement, les données sur les silhouettes à l'inclusion dans l'étude n'ont pas pu être intégrées dans nos analyses, en raison de la variabilité de l'âge à l'inclusion (allant de 40 à 65 ans). Nos analyses portent donc uniquement sur l'évolution de la corpulence avant la ménopause, or, une étude (165) sur la survie a suggéré un rôle particulièrement important de la prise de poids au moment de la ménopause. Enfin, les femmes incluses dans cette étude présentent au cours de leur vie une variabilité de la corpulence relativement faible, en comparaison avec une étude menée sur une population américaine par exemple (292), ce qui rend les résultats difficilement comparables entre ces populations.

En conclusion, cette étude a permis de mettre en évidence, d'une part, une association entre corpulence à l'adolescence et risque réduit de second événement invasif après un cancer du sein, et d'autre part une association entre une prise de poids à l'âge adulte et risque de décès ou de second événement invasif. Très peu d'études ont été réalisées sur ce sujet, mais de nouvelles données permettraient une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans les relations entre obésité au cours de la vie et cancer du sein.

3. BIOMARQUEURS LIPIDIQUES ET CANCER DU SEIN : RISQUE DE PREMIER CANCER ET SURVIE APRES CANCER

La dernière partie de ce travail porte sur l'étude des associations entre les lipides sériques que sont le cholestérol total, ses fractions HDL et LDL et les triglycérides et le risque de cancer du sein, d'une part, et la survie après cancer du sein d'autre part. Nous avons aussi étudié les rapports cholestérol total/cholestérol HDL et cholestérol LDL/cholestérol HDL. Notre objectif était ici d'apporter de nouvelles données prospectives sur une thématique évoquée dans peu d'études, dont les résultats sont contradictoires.

Les dosages de lipides sériques n'étant pas réalisables sur l'ensemble de la cohorte pour des raisons de coût, cette partie du travail de thèse a été réalisée avec un design cas-témoins (voir Matériels et méthodes).

Nous avons dans un premier temps décrit la population d'étude, selon le statut cas ou témoin, en termes de variables d'exposition et d'ajustement, et également en termes de caractéristiques tumorales des cas.

Le risque de développer un cancer du sein selon le niveau de chacun des lipides sériques a d'abord été décrit sur l'ensemble de la population, estimé à partir d'un modèle incluant les variables sélectionnées.

Des analyses ont ensuite été réalisées sur les différences potentielles selon le niveau d'adiposité (IMC), l'adiposité abdominale (tour de taille supérieur ou inférieur à 80 cm), le statut ménopausique au prélèvement, le délai entre la prise de sang et le diagnostic (inférieur ou supérieur à 5 ans), et le statut en récepteurs hormonaux de la tumeur. Pour cela, les interactions ont été testées et les analyses stratifiées selon ces facteurs.

Pour l'étude de la survie sans maladie invasive, les variables identifiées dans l'étude sur le risque ont été ajoutées aux variables pronostiques et prédictives liées aux caractéristiques tumorales, à l'âge au diagnostic, au délai entre la prise de sang et le diagnostic et à la période de diagnostic. En raison d'effectifs restreints, nous n'avons pas cherché à stratifier les analyses de survie comme c'était le cas dans les parties sur l'anthropométrie. Cependant, étant donné les associations entre tour de hanches et survie, nous avons réalisé une analyse de sensibilité ajustée sur le tour de hanches à la place de l'IMC.

Enfin, nous avons réalisé pour le risque et la survie une analyse de sensibilité incluant dans les modèles un ajustement mutuel entre les lipides étudiés.

3. 1. Caractéristiques de la population d'étude

A partir des 614 cas et 1163 témoins inclus dans cette étude, nous avons examiné les données disponibles pour les différents lipides étudiés, aboutissant à des exclusions spécifiques, détaillées dans le Tableau 23.

Pour le cholestérol total, le cholestérol LDL et les triglycérides, les valeurs extrêmes de la distribution (1 % des valeurs les plus basses) ont été exclues. Pour le cholestérol HDL, ce sont les femmes ayant des valeurs extrêmement hautes qui ont été exclues. Ces exclusions se sont ensuite répercutées sur le nombre de femmes incluses dans les analyses des ratios.

Ensuite, les femmes dont la somme du cholestérol HDL et LDL était supérieure à la valeur du cholestérol total ont été exclues des analyses pour ces expositions et pour les ratios.

Enfin, les femmes avec une donnée manquante ont été exclues de l'analyse pour l'exposition concernée.

Tableau 23 - Effectifs des populations d'analyse spécifiques à chaque exposition selon les motifs d'exclusion

Motif d'exclusion	Cholestérol total	Cholestérol HDL	Cholestérol LDL	Triglycérides	Cholestérol total/cholestérol HDL	Cholestérol LDL/cholestérol HDL
Valeur extrême	24	24	27	26	47	51
Cholestérol total < cholestérol HDL+LDL	82	89	89	0	82	89
Valeur manquante	172	265	262	232	290	289
Nombre de sujets inclus dans les analyses	1499 dont 548 cas	1399 dont 521 cas	1399 dont 520 cas	1519 dont 553 cas	1348 dont 506 cas	1358 dont 511 cas

Les caractéristiques des femmes incluses dans les analyses pour au moins une exposition sont présentées dans le Tableau 24. Les antécédents familiaux de cancers étaient plus fréquents chez les cas que chez les témoins, tout comme les antécédents personnels de maladie bénigne du sein. Il existait également des différences modestes mais statistiquement significatives en termes de charge glycémique, d'apports alimentaires énergétiques et en lipides, avec des valeurs légèrement plus élevées chez les cas que chez les témoins.

Les femmes incluses dans cette étude avaient en grande majorité des niveaux de lipides tout à fait conformes aux recommandations présentées en introduction dans le Tableau 4 (données non tabulées) : la proportion de femmes dans les niveaux à risque cardiovasculaires bas ou normal était de 48 % pour le cholestérol total, 74 % pour le cholestérol HDL, 59 % pour le cholestérol LDL, et 93 % pour les triglycérides. La proportion de femmes à risque cardiovasculaire élevé et très élevé était de 13 % pour le cholestérol total, 2 % pour le cholestérol HDL, 4 % pour le cholestérol LDL, et 3 % pour les triglycérides.

Tableau 24 - Caractéristiques des femmes incluses dans au moins une analyse selon leur statut de cas ou de témoin (N = 1626)

Variables	Témoins (N = 1043)	Cas (N = 583)	P*
	Moyenne (ET) ou N (%)	Moyenne (ET) ou N (%)	
Prélèvement à jeun (oui)	612 (58,68)	338 (57,98)	0,69
Âge au prélèvement (années)	56,74 (6,32)	56,86 (6,36)	0,53
Âge aux premières règles (années)	12,89 (1,36)	12,75 (1,24)	0,02
Nombre d'enfants et âge à la première grossesse menée à terme			0,47
Pas d'enfant	131 (12,56)	82 (14,07)	
Un enfant avant 30 ans	100 (9,59)	61 (10,46)	
Un enfant après 30 ans	47 (4,51)	31 (5,32)	
Plus d'un enfant, le premier avant 30 ans	690 (66,16)	359 (61,58)	
Plus d'un enfant, le premier après 30 ans	75 (7,19)	50 (8,58)	
Statut ménopausique, âge à la ménopause, et prise de THM au prélèvement			0,06
Préménopause	193 (18,50)	101 (17,32)	
Ménopause en cours	114 (10,93)	64 (10,98)	
Ménopause avant 50 ans et utilisation de THM	135 (12,94)	109 (18,70)	
Ménopause avant 50 ans sans utilisation de THM	109 (10,45)	47 (8,06)	
Ménopause après 50 ans et utilisation de THM	277 (26,56)	155 (26,59)	
Ménopause après 50 ans et pas d'utilisation de THM	215 (20,61)	107 (18,35)	
Prise de progestatifs seuls dans les 24h avant le prélèvement	91 (8,72)	57 (9,78)	0,40
Antécédents de cancer du sein dans la famille de premier degré (oui)	144 (13,81)	117 (20,07)	0,0009
Antécédents personnels de maladie bénigne du sein (oui)	343 (32,89)	227 (38,94)	0,007
Non-consommatrice d'alcool	105 (10,07)	56 (9,61)	0,95
Consommation d'alcool chez les consommatrices (g/jour)	13,12 (13,96)	14,34 (14,97)	0,09
Charge glycémique quotidienne	114,8 (39,69)	119,0 (39,67)	0,04
Apport alimentaire en lipides (g/jour)	89,17 (28,78)	92,14 (28,05)	0,06
Apport énergétique sans alcool (kcal/jour)	2128 (569,2)	2189 (562,6)	0,05
Niveau d'études			0,68
< Bac	112 (10,74)	59 (10,12)	
Bac – Bac+2	488 (46,79)	272 (46,66)	
> Bac +2	443 (42,47)	252 (43,22)	
IMC (kg/m²)	23,70 (3,60)	23,72 (3,61)	0,17
Tour de hanches (cm)	97,89 (8,49)	98,16 (7,94)	0,52
Délai entre le prélèvement et le diagnostic (années)	-	3,94 (2,33)	
Âge au diagnostic (années)	-	60,80 (6,65)	
Statut ménopausique au diagnostic			
Préménopause	-	52 (8,92)	
Postménopause	-	531 (91,08)	
Stade au diagnostic			
I	-	356 (61,06)	
II	-	153 (26,24)	
III	-	29 (4,97)	
IV	-	2 (0,34)	
Manquant	-	43 (7,37)	
Statut des récepteurs aux œstrogènes			
ER-	-	81 (13,89)	
ER+	-	425 (72,90)	
Manquant	-	77 (13,21)	
Statut des récepteurs à la progestérone			
PR-	-	151 (25,90)	
PR+	-	328 (56,26)	
Manquant	-	104 (17,84)	
Grade SBR			
1	-	184 (31,56)	
2	-	240 (41,17)	
3	-	74 (12,69)	
Manquant	-	85 (14,58)	
Sous-type histologique			
Canalaire	-	383 (65,69)	
Lobulaire	-	116 (19,90)	
Mixte	-	12 (2,06)	
Autre	-	49 (8,40)	
Manquant	-	23 (3,95)	
Année de diagnostic			
1995-1999	-	160 (27,44)	
2000-2004	-	391 (67,07)	
2005-2008	-	32 (5,49)	
Cholestérol total (mmol/L) ^a	5,27 (0,81)	5,25 (0,84)	0,76
Cholestérol HDL (mmol/L) ^b	2,27 (0,85)	2,25 (0,86)	0,95

Variables	Témoins (N = 1043)	Cas (N = 583)	P*
	Moyenne (ET) ou N (%)	Moyenne (ET) ou N (%)	
Cholestérol LDL (mmol/L) ^c	2,41 (0,90)	2,44 (0,92)	0,84
Triglycérides (mmol/L) ^d	1,03 (0,49)	1,00 (0,47)	0,26
LDLC/HDLC ^e	1,33 (0,86)	1,36 (0,85)	0,96
TC/HDLC ^f	2,50 (1,11)	2,46 (1,03)	0,71

a: 951 témoins and 548 cases

b: 878 témoins and 521 cases

c: 879 témoins and 520 cases

d: 966 témoins and 553 cases

e: 842 témoins and 506 cases

f: 847 témoins and 511 cases

*Régression logistique conditionnelle non ajustée.

Comme dans les études précédentes, les cas inclus dans cette étude étaient en large majorité des cas en postménopause (91,1 %), avec 61,1 % de cas de stade I, et des cancers hormonosensibles majoritaires (72,9 % de cas ER+, 56,6 % de cas PR+).

Parmi les 589 cas inclus dans les analyses de survie, 123 seconds événements (récidive loco-régionale ou à distance, seconde tumeur primitive ou décès toutes causes) se sont produits au cours du suivi.

3. 2. Etude du risque de premier cancer du sein invasif

3. 2. 1. Modèles testés et variables sélectionnées

Les variables à inclure dans les analyses portant sur le risque ont été sélectionnées selon la méthode décrite précédemment (5. 7. (Matériels et méthodes)).

Les variables finalement retenues comme ajustement sont les suivantes : âge aux premières règles (continue), nombre d'enfant combiné à l'âge à la première grossesse menée à terme (pas d'enfant/un enfant avant 30 ans/un enfant après 30 ans/plus d'un enfant dont le premier avant 30 ans/plus d'un enfant dont le premier après 30 ans), le statut ménopausique au prélèvement combiné à l'âge à la ménopause et à la prise d'un traitement hormonal de la ménopause dans les 24 heures avant le prélèvement (préménopausée/en pérимénopausée (auto-déclaré comme ménopause en cours)/ménopausée avant 50 ans et ayant utilisé un THM/ménopausée après 50 ans et n'ayant pas utilisé de THM), la prise de progestatifs seuls dans les 24 heures précédant le prélèvement (oui/non), les antécédents familiaux de cancer du sein au premier degré (oui/non), les antécédents personnels de maladie bénigne du sein (oui/non), la consommation d'alcool (non-consommatrice/tertiles de consommation), la charge glycémique de l'alimentation (tertiles), les apports alimentaires en lipides (continu), les apports énergétiques sans alcool (continu), l'IMC (<18,5/18,5-25/25-30/ ≥ 30 kg/m²) et le niveau d'études (< bac/ bac à bac+2/> bac +2).

3. 2. 2. Résultats

3. 2. 2. 1. Associations entre biomarqueurs lipidiques et risque de premier cancer du sein

Les résultats des analyses principales sont présentées dans le Tableau 25, pour les variables log2-transformées et catégorisées en tertiles, et ne montrent aucune association significative entre les concentrations de lipides étudiés et le risque de cancer du sein.

Tableau 25 - Associations entre concentrations en lipides sériques et risque de cancer du sein

	Cas/Témoins	OR (IC 95%)	P-tendance
Cholestérol total (mmol/L)			
Log2-transformé	548/951	0,98 (0,58-1,64)	0,84
<4,87	193/312	1 (ref.)	
4,87-5,55	166/312	0,85 (0,65-1,13)	
≥5,56	189/327	0,98 (0,74-1,30)	
Cholestérol HDL (mmol/L)			
Log2-transformé	521/878	0,97 (0,71-1,33)	0,16
<1,72	175/288	1 (ref.)	
1,72-2,62	188/291	1,00 (0,73-1,36)	
≥2,63	158/299	0,75 (0,49-1,15)	
Cholestérol LDL (mmol/L)			
Log2-transformé	520/879	0,99 (0,72-1,35)	0,68
<1,82	169/290	1 (ref.)	
1,82-2,81	164/290	0,92 (0,66-1,29)	
≥2,82	187/299	0,91 (0,60-1,38)	
Triglycérides (mmol/L)			
Log2-transformé	553/966	0,92 (0,75-1,13)	0,39
<0,78	199/311	1 (ref.)	
0,78-1,06	178/321	0,90 (0,69-1,17)	
≥1,07	176/334	0,88 (0,66-1,16)	
LDLC/HDLC			
Log2-transformé	506/842	1,03 (0,84-1,27)	0,42
<0,67	165/277	1 (ref.)	
0,67-1,64	152/278	0,89 (0,62-1,29)	
≥1,65	189/287	1,11 (0,70-1,74)	
TC/HDLC			
Log2-transformé	511/847	0,93 (0,66-1,32)	0,67
<1,75	183/279	1 (ref.)	
1,75-2,80	161/280	0,86 (0,63-1,16)	
≥2,81	167/288	0,85 (0,55-1,32)	

Abréviations : TC Cholestérol total, HDLC cholestérol HDL, LDLC cholestérol LDL, IC Intervalle de confiance, OR odds ratio

Les analyses sont ajustées sur l'âge à la ménarche (variable continue), le nombre d'enfants et l'âge à la première grossesse menée à terme (pas d'enfant/ un enfant avant 30 ans/ un enfant après 30 ans/ plus d'un enfant, le premier avant 30 ans/ plus d'un enfant, le premier avant 30 ans), le statut ménopausique, l'âge à la ménopause et l'utilisation de THM au moment du prélèvement (préménopause, ménopause en cours, ménopause avant 50 ans et pas d'utilisation de THM, ménopause avant 50 ans et utilisation de THM, ménopause après 50 ans et pas d'utilisation de THM, ménopause après 50 et utilisation de THM), la prise de progestatifs seuls avant le prélèvement (oui/non), les antécédents familiaux de cancer du sein (oui/non), les antécédents personnels de maladie bénigne du sein (oui/non), la consommation quotidienne d'alcool (non consommatrice et tertiles, g/jour), de lipides (variable continue, g/jour), la charge glycémique (tertiles, /jour), l'apport énergétique par jour, hors alcool (variable continue), l'IMC (< 18,5/ 18,5-25/ 25-30/ ≥30 kg/m²) et le niveau d'études (<Bac / Bac-Bac+2/>Bac+2).

3. 2. 2. 2. Interactions

L'étude des interactions (voir Figure 15, Figure 16, Figure 17, Figure 18) a permis de mettre en évidence une interaction qualitative entre le cholestérol total et le tour de taille (P-interaction = 0,03). Alors que chez les femmes avec un tour de taille supérieur à 80 cm, un taux de cholestérol plus élevé était associé à une augmentation du risque ($OR_{\log 2} = 1,81$; IC 95 % = 0,80-4,09), une diminution non significative du risque était observée chez les femmes avec un tour de taille inférieur à 80 cm ($OR_{\log 2} = 0,70$; IC 95 % = 0,44-1,13)).

De plus, chez les femmes ayant un tour de taille inférieur à 80 cm, un doublement de la concentration en triglycérides était associé à une diminution du risque à la limite de la significativité statistique, alors qu'aucune association n'était observée chez les femmes ayant un tour de taille supérieur à 80 cm (< 80 cm : OR = 0,81 ; IC 95 % = 0,66-1,00 ; \geq 80 cm : OR = 1,04 ; IC 95 % = 0,79-1,39 ; P-interaction = 0,13).

Seule l'association entre triglycérides et risque de cancer était modifiée par le statut ménopausique, avec une augmentation de la concentration sérique de triglycérides associée à une diminution du risque chez les femmes en préménopause au moment du prélèvement (P-interaction = 0,07 ; préménopause : OR = 0,68 ; IC 95 % = 0,48-0,96 ; postménopause, utilisatrice de THM : OR = 0,89 ; IC 95 % = 0,68-1,16; postménopause, non utilisatrice de THM: OR = 1,16 ; IC 95 % = 0,87-1,56). Des associations similaires, mais non significatives, étaient observées pour le cholestérol total (P-interaction = 0,05).

Enfin, il n'y avait aucune différence selon l'IMC, le délai entre le prélèvement et le diagnostic et le statut œstrogéno-dépendant de la tumeur.

Aucune des interactions testées entre les facteurs précédents et les fractions de cholestérol n'était statistiquement significative.

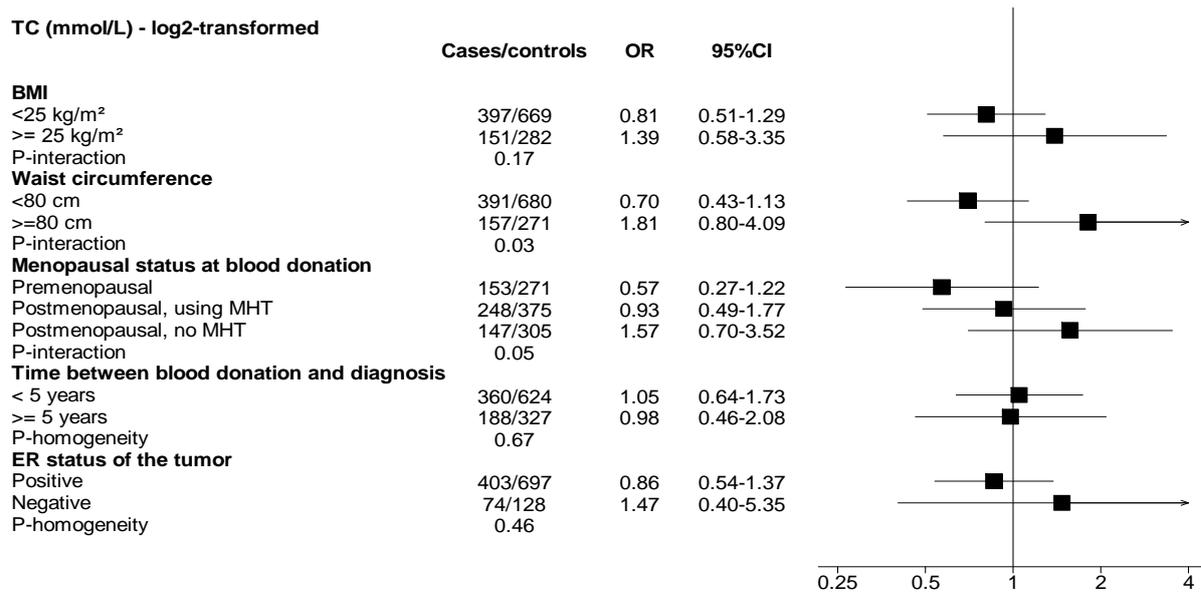


Figure 15 - Analyses en sous-groupes des associations entre cholestérol total (log2-transformé) et risque de cancer du sein

Les analyses sont ajustées sur l'âge à la ménarche (variable continue), le nombre d'enfants et l'âge à la première grossesse menée à terme (pas d'enfant/ un enfant avant 30 ans/ un enfant après 30 ans/ plus d'un enfant, le premier avant 30 ans/ plus d'un enfant, le premier avant 30 ans), la prise de progestatifs seuls avant le prélèvement (oui/non), les antécédents familiaux de cancer du sein (oui/non), les antécédents personnels de maladie bénigne du sein (oui/non), la consommation quotidienne d'alcool (non consommatrice et tertiles, g/jour), de lipides (variable continue, g/jour), la charge glycémique (tertiles, /jour), l'apport énergétique par jour, hors alcool (variable continue) et le niveau d'études (<Bac / Bac-Bac+2/>Bac+2).

A l'exception des analyses stratifiées sur le statut ménopausique, tous les modèles sont ajustés sur le statut ménopausique, l'âge à la ménopause et la prise d'un THM au moment du prélèvement.

A l'exception des analyses stratifiées sur l'IMC, tous les modèles sont aussi ajustés sur l'IMC.

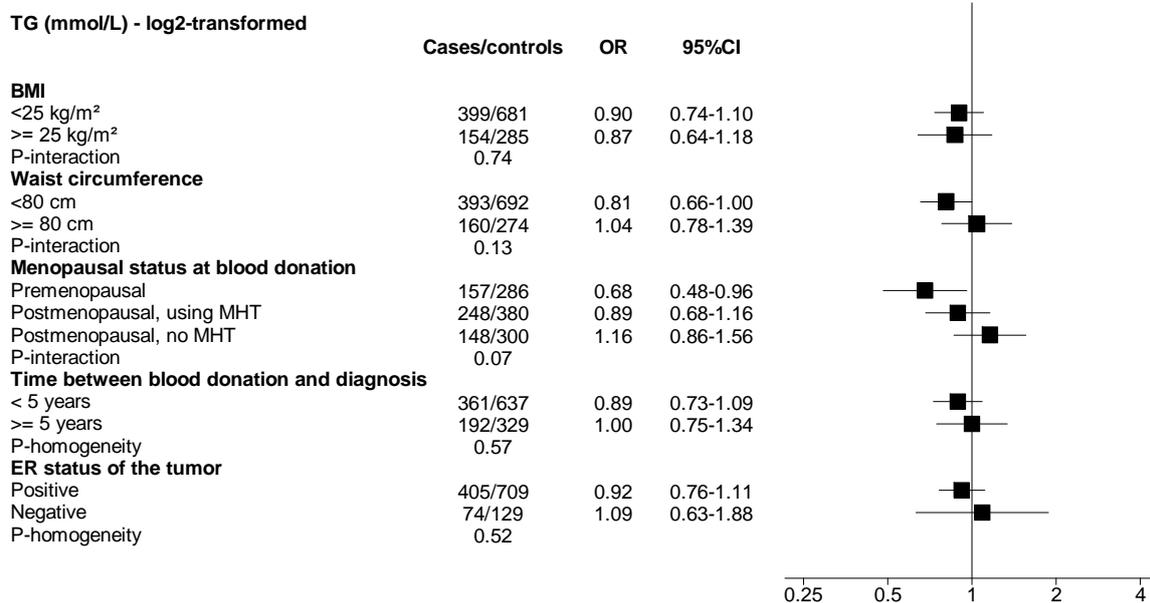


Figure 16 - Analyses en sous-groupes des associations entre triglycérides (log2-transformé) et risque de cancer du sein

Les analyses sont ajustées sur l'âge à la ménarche (variable continue), le nombre d'enfants et l'âge à la première grossesse menée à terme (pas d'enfant/ un enfant avant 30 ans/ un enfant après 30 ans/ plus d'un enfant, le premier avant 30 ans/ plus d'un enfant, le premier avant 30 ans), la prise de progestatifs seuls avant le prélèvement (oui/non), les antécédents familiaux de cancer du sein (oui/non), les antécédents personnels de maladie bénigne du sein (oui/non), la consommation quotidienne d'alcool (non consommatrice et tertiles, g/jour), de lipides (variable continue, g/jour), la charge glycémique (tertiles, /jour), l'apport énergétique par jour, hors alcool (variable continue) et le niveau d'études (<Bac / Bac-Bac+2/>Bac+2).

A l'exception des analyses stratifiées sur le statut ménopausique, tous les modèles sont ajustés sur le statut ménopausique, l'âge à la ménopause et la prise d'un THM au moment du prélèvement.

A l'exception des analyses stratifiées sur l'IMC, tous les modèles sont aussi ajustés sur l'IMC.

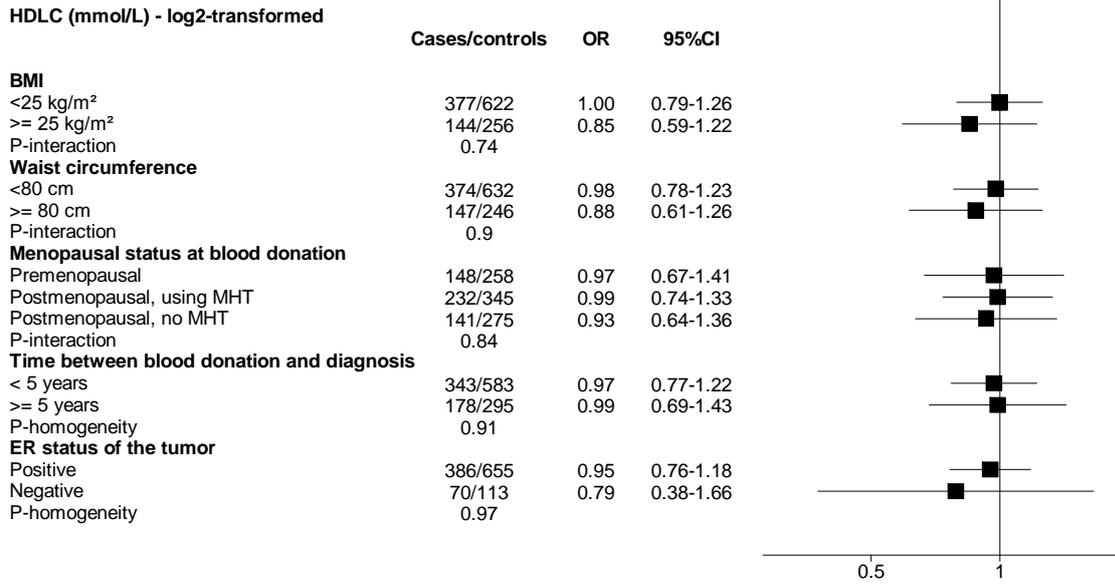


Figure 17 - Analyses en sous-groupes des associations entre cholestérol HDL (log2-transformé) et risque de cancer du sein

Les analyses sont ajustées sur l'âge à la ménarche (variable continue), le nombre d'enfants et l'âge à la première grossesse menée à terme (pas d'enfant/ un enfant avant 30 ans/ un enfant après 30 ans/ plus d'un enfant, le premier avant 30 ans/ plus d'un enfant, le premier avant 30 ans), la prise de progestatifs seuls avant le prélèvement (oui/non), les antécédents familiaux de cancer du sein (oui/non), les antécédents personnels de maladie bénigne du sein (oui/non), la consommation quotidienne d'alcool (non consommatrice et tertiles, g/jour), de lipides (variable continue, g/jour), la charge glycémique (tertiles, /jour), l'apport énergétique par jour, hors alcool (variable continue) et le niveau d'études (<Bac / Bac-Bac+2/>Bac+2).

A l'exception des analyses stratifiées sur le statut ménopausique, tous les modèles sont ajustés sur le statut ménopausique, l'âge à la ménopause et la prise d'un THM au moment du prélèvement.

A l'exception des analyses stratifiées sur l'IMC, tous les modèles sont aussi ajustés sur l'IMC.

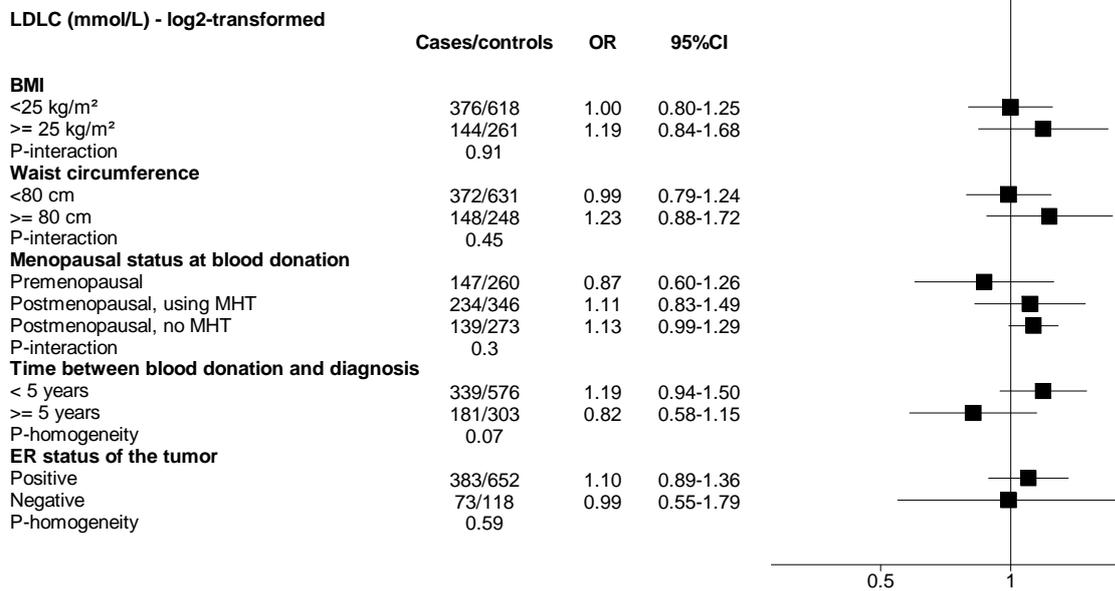


Figure 18 - Analyses en sous-groupes des associations entre cholestérol LDL (log2-transformé) et risque de cancer du sein

Les analyses sont ajustées sur l'âge à la ménarche (variable continue), le nombre d'enfants et l'âge à la première grossesse menée à terme (pas d'enfant/ un enfant avant 30 ans/ un enfant après 30 ans/ plus d'un enfant, le premier avant 30 ans/ plus d'un enfant, le premier avant 30 ans), la prise de progestatifs seuls avant le prélèvement (oui/non), les antécédents familiaux de cancer du sein (oui/non), les antécédents personnels de maladie bénigne du sein (oui/non), la consommation quotidienne d'alcool (non consommatrice et tertiles, g/jour), de lipides (variable continue, g/jour), la charge glycémique (tertiles, /jour), l'apport énergétique par jour, hors alcool (variable continue) et le niveau d'études (<Bac / Bac-Bac+2/>Bac+2).

A l'exception des analyses stratifiées sur le statut ménopausique, tous les modèles sont ajustés sur le statut ménopausique, l'âge à la ménopause et la prise d'un THM au moment du prélèvement.

A l'exception des analyses stratifiées sur l'IMC, tous les modèles sont aussi ajustés sur l'IMC.

3. 2. 3. Analyses de sensibilité

Dans les analyses sur la population globale, un ajustement mutuel des analyses portant sur le cholestérol et ses fractions sur les triglycérides et vice-versa ne modifiait pas les résultats.

3. 3. Etude de la survie

3. 3. 1. Modèles testés et variables sélectionnées

Dans les analyses de survie, le modèle de base incluait des ajustements sur l'année de diagnostic et le délai entre la prise de sang et le diagnostic, ainsi que sur les facteurs pronostiques et prédictifs déjà évoqués (l'âge au diagnostic, le grade SBR de la tumeur (1/2/3), le statut en récepteurs aux œstrogènes (positif/négatif/manquant) et le statut en récepteurs à la progestérone (positif/négatif/manquant), le stade TNM (I/II/III) et le type histologique (canalaire/lobulaire/mixte/manquant). A ces variables ont été ajoutées les variables hormonales et liées au mode de vie sélectionnées dans l'étude du risque.

3. 3. 2. Résultats

3. 3. 2. 1. Associations entre lipides et survie

Les résultats des analyses principales entre les différents lipides et la survie sont présentés dans le Tableau 26 : nous n'avons observé aucune association significative pour les variables log2-transformées ou les tertiles des taux lipidiques, à l'exception d'une augmentation de risque à la limite de la significativité statistique pour le cholestérol total ($HR_{\geq 5,56 \text{ versus } < 4,87 \text{ mmol/L}} = 1,56$; IC 95 % = 0,94-2,58 ; P-tendance = 0,08).

Tableau 26 - Associations entre concentrations en lipides sériques et survie sans maladie invasive

	Evénements*/Total	HR (IC 95%)	P-tendance
Cholestérol total (mmol/L)			
Log2-transformé	115/525	1,98 (0,83-4,70)	0,08
<4,87	36/184	1 (ref)	
4,87-5,55	34/161	1,23 (0,74-2,06)	
≥5,56	45/180	1,56 (0,94-2,58)	
Cholestérol HDL (mmol/L)			
Log2-transformé	110/499	1,31 (0,90-1,91)	0,12
<1,72	36/168	1 (ref)	
1,72-2,62	39/181	1,02 (0,62-1,68)	
≥2,63	35/150	1,45 (0,87-2,44)	
Cholestérol LDL (mmol/L)			
Log2-transformé	107/500	0,99 (0,68-1,43)	0,96
<1,82	32/162	1 (ref)	
1,82-2,81	35/154	1,03 (0,62-1,72)	
≥2,82	40/184	1,01 (0,61-1,69)	
Triglycérides (mmol/L)			
Log2-transformé	118/529	1,02 (0,71-1,46)	0,70
<0,78	39/189	1 (ref)	
0,78-1,06	41/168	1,25 (0,79-1,97)	
≥1,07	38/172	1,08 (0,65-1,80)	
CLDL/CHDL			
Log2-transformé	106/487	0,91 (0,74-1,13)	0,40
<0,67	34/158	1 (ref)	
0,67-1,64	33/145	0,87 (0,52-1,44)	
≥1,65	39/184	0,81 (0,49-1,33)	
CT/CHDL			
Log2-transformé	108/489	1,13 (0,77-1,66)	0,67
<1,75	40/179	1 (ref)	
1,75-2,80	34/151	0,93 (0, 57-1,53)	
≥2,81	34/159	1,09 (0,66-1,80)	

*Second événement invasif ou décès toutes causes.

Les analyses sont ajustées sur l'année de diagnostic et le délai entre la prise de sang et le diagnostic, l'âge au diagnostic, le grade SBR de la tumeur (1/2/3), le statut en récepteurs aux œstrogènes (positif/négatif/manquant) et le statut en récepteurs à la progestérone (positif/négatif/manquant), le stade TNM (I/II/III), le type histologique (canalaire/lobulaire/mixte/manquant), l'âge à la ménarche (variable continue), le nombre d'enfants et l'âge à la première grossesse menée à terme (pas d'enfant/ un enfant avant 30 ans/ un enfant après 30 ans/ plus d'un enfant, le premier avant 30 ans/ plus d'un enfant, le premier avant 30 ans), le statut ménopausique, l'âge à la ménopause et l'utilisation de THM au moment du prélèvement (préménopause, ménopause en cours, ménopause avant 50 ans et pas d'utilisation de THM, ménopause avant 50 ans et utilisation de THM, ménopause après 50 ans et pas d'utilisation de THM, ménopause après 50 ans et utilisation de THM), la prise de progestatifs seuls avant le prélèvement (oui/non), les antécédents familiaux de cancer du sein (oui/non), les antécédents personnels de maladie bénigne du sein (oui/non), la consommation quotidienne d'alcool (non consommatrice et tertiles, g/jour), de lipides (variable continue, g/jour), la charge glycémique (tertiles, /jour), l'apport énergétique par jour, hors alcool (variable continue), l'IMC (< 18,5/ 18,5-25/ 25-30/ ≥30 kg/m²) et le niveau d'études (<Bac / Bac-Bac+2/>Bac+2).

3. 3. 2. 2. Analyses de sensibilité

Le fait d'ajuster les modèles sur le tour de hanches plutôt que l'IMC ne modifiait pas les résultats précédents, et l'ajustement sur le tour de taille non plus.

De plus, un ajustement mutuel entre les triglycérides et le cholestérol ne changeait pas non plus les résultats.

En résumé, aucun des lipides sériques étudiés n'était associé au risque de cancer du sein invasif dans cette étude. La concentration de triglycérides était associée de façon inverse au risque de cancer du sein, mais uniquement chez les femmes ayant un tour de taille inférieur à 80 cm et chez les femmes en préménopause au moment du prélèvement. Nous n'avons pas détecté d'influence de l'IMC ou du statut hormonosensible des tumeurs sur ces associations, qui ne variaient pas non plus selon le délai entre la prise de sang et le diagnostic. Enfin, aucun de ces lipides n'était associé à la survie sans maladie.

3. 4. Discussion

Comparaison à la littérature existante et hypothèses mécanistiques

Deux méta-analyses portant sur les études prospectives sur les associations entre lipides et cancer du sein (232;234) n'ont observé aucune association avec le cholestérol HDL ou le cholestérol LDL, et aucune association (232) ou une association inverse modeste (234) avec le cholestérol total (HR = 0,9 ; IC 95 % = 0,94-1,00 ; I² = 67 %). Une seule d'entre elles s'était intéressée aux triglycérides (232), rapportant une association inverse avec une faible hétérogénéité entre les études (RR_{élevé versus bas} = 0,93 ; IC 95 % = 0,86-1,00, I² = 0 %), mais pas de relation dose-effet. Une autre méta-analyse, qui incluait à la fois des études de cohorte et des études cas-témoins (237), observait une association statistiquement non significative entre le cholestérol total et le risque de cancer du sein (RR = 1,08 ; IC 95 % = 0,89-1,31). Les résultats que nous avons obtenus sont en faveur d'une absence d'association entre cholestérol HDL et cholestérol LDL et risque de cancer du sein. De plus, le fait que nous n'ayons pas observé d'association globale entre le cholestérol total et les triglycérides et le risque de cancer du sein est en accord avec la faible magnitude des associations observées dans les méta-analyses.

Cependant, contrairement à ce qui a été observé dans une des méta-analyses (234), le fait de restreindre nos analyses uniquement aux cas diagnostiqués au moins cinq ans après le diagnostic, dans le but d'exclure un potentiel biais préclinique, n'a pas changé nos résultats.

Les résultats de méta-analyses ne permettaient pas de mettre en évidence de différence selon le statut ménopausique pour les associations entre cholestérol total et risque de cancer du sein, puisque les associations observées étaient nulles ou inverses, à la fois en pré et en postménopause (232;234), même si l'existence d'une interaction a été suggérée dans une étude plus récente (231). Il en était de même pour le cholestérol LDL (232), bien qu'une étude parue depuis, de moindre envergure (864 cas de cancers du sein, femmes non-utilisatrices de THM), soit plutôt en faveur d'une association inverse en préménopause et positive après la ménopause (231). Au contraire, le cholestérol HDL n'était pas

associé au risque de cancer du sein avant la ménopause (232;234), alors que deux méta-analyses rapportaient une association inverse chez les femmes ménopausées (232;235). En ce qui concerne les triglycérides, peu d'études ont comparé les femmes en pré et en postménopause (238-240). L'une d'elles indiquait une association inverse uniquement chez les femmes de moins de 50 ans (239), tandis que deux autres études n'observaient pas d'association chez des femmes ménopausées (235;241). Bien que nos résultats sur le cholestérol HDL ne montrent pas de différence selon le statut ménopausique, l'association inverse observée entre triglycérides et risque de cancer du sein en préménopause uniquement est en accord avec les études précédentes.

Avant la ménopause, un excès d'adiposité est un facteur protecteur reconnu contre le cancer du sein. Même si nos analyses sont ajustées sur l'IMC, l'association inverse observée entre triglycérides et risque de cancer du sein chez les femmes en préménopause pourrait s'expliquer par un effet de confusion résiduel dû au surpoids, et aux mécanismes évoqués en introduction, impliquant les hormones stéroïdiennes.

Dans trois études, les associations avec le cholestérol HDL (245;246) ou le cholestérol total (247) étaient similaires entre les femmes utilisatrices de THM et les non-utilisatrices. Au contraire, une étude (233) indiquait une augmentation du risque de cancer du sein avec le cholestérol HDL chez les femmes ménopausées non-utilisatrices de THM, mais pas chez les utilisatrices.

Dans une étude (233), les associations observées avec le cholestérol HDL et le cholestérol non-HDL étaient limitées aux cancers ER+. D'autres études n'avaient pas constaté de différences selon le statut des récepteurs aux œstrogènes ou selon la combinaison des statuts des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone (247;306), ou bien en restreignant les analyses aux cas ER+PR+ (238). Nos résultats sont donc cohérents avec ces observations.

Parmi les études qui se sont penchées sur une potentielle interaction entre IMC et lipides sériques au regard du risque de cancer du sein (231;238-240;246;247;306;307), une seule (307) a rapporté une interaction statistiquement significative chez des femmes ménopausées uniquement, avec une association inverse entre cholestérol HDL et risque de cancer du sein chez des femmes dont l'IMC était inférieur à 25 kg/m². Une autre étude (231) observait une interaction entre triglycérides et IMC, ainsi qu'une association inverse entre cholestérol total et survie uniquement chez les femmes non-obèses. Le présent travail est, à notre connaissance, le premier à avoir exploré une interaction avec le tour de taille. Alors que nous n'avons pas observé d'interaction avec l'IMC, les associations inverses entre cholestérol total et triglycérides et risque de cancer du sein étaient observées uniquement chez les femmes ayant un tour de taille inférieur à 80 cm.

Alors que l'IMC est une mesure globale du niveau d'adiposité, le tour de taille est plus spécifique de l'adiposité abdominale (308). Or, l'adiposité abdominale est associée à des niveaux de triglycérides et

d'insuline plus élevés, et au contraire un niveau de cholestérol HDL plus bas (309). Nos résultats peuvent donc s'interpréter comme une association inverse entre triglycérides et risque de cancer du sein dans un contexte de niveau d'adiposité abdominale normal.

Concernant la survie après cancer du sein, une étude avait indiqué une augmentation du risque de décès toutes causes et de décès par cancer du sein chez les cas du tertile supérieur de cholestérol total par rapport à ceux du tertile inférieur (248), tandis que dans une autre étude, qui s'intéressait au risque de décès par cancer du sein ou au risque de décès d'une autre cause que le cancer du sein, les concentrations pré-diagnostic de cholestérol total et de triglycérides n'étaient pas associées à la survie (249).

Le niveau de cholestérol total pourrait influencer le développement du cancer par différents mécanismes. En particulier, le cholestérol est un précurseur dans la synthèse des œstrogènes, et c'est également un composant majeur des radeaux lipidiques (*lipid rafts*) de la membrane plasmique qui joueraient un rôle clé dans la signalisation, l'invasion et la migration cellulaires. Cependant, nos résultats ne sont pas en faveur d'une telle association (226).

Forces et faiblesses de l'étude

Le point fort principal de ce travail est le design prospectif. En effet, étant donné la complexité des relations entre lipides sériques et développement tumoral (voir partie 3. 2. (Introduction)), le caractère prospectif ou non des études joue un rôle crucial dans les interprétations qu'il est possible d'en faire. De plus, nous disposons de données sur un ensemble de facteurs de confusion potentiels, dont des données alimentaires et des données sur les traitements (THM, anti-hypertenseurs, hypo-lipidémiant), ainsi que de plusieurs types de mesures de l'adiposité. Ces points forts s'ajoutent à ceux déjà évoqués relatifs à l'étude de la survie.

Cependant, dans ce volet, la puissance statistique est limitée, en particulier pour l'étude de la survie et pour l'étude des interactions et les analyses stratifiées, ce qui donne lieu à des intervalles de confiance larges dans plusieurs sous-groupes. En outre, le nombre de décès parmi les cas de cancer du sein était trop limité pour étudier spécifiquement le risque de décès, et pour séparer les décès par cancer du sein des autres causes de décès. Toutefois, grâce au suivi régulier et aux informations obtenues sur les cancers quel que soit leur rang, nous avons pu étudier la survie sans maladie invasive jusqu'en 2011.

En conclusion, ce travail n'est pas en faveur d'une influence majeure des lipides sériques sur le risque de cancer du sein, mais suggère tout de même des différences d'associations pour les triglycérides, selon le statut ménopausique et selon le niveau d'adiposité abdominal, mais pas global. La compréhension des relations entre lipides sériques et cancer du sein et l'élucidation des mécanismes qui pourraient les expliquer revêt un intérêt important dans la prévention primaire du cancer du sein, et pour les femmes ayant eu un cancer du sein. Pour cela, de nouvelles études prospectives de grande

envergure, pouvant tenir compte du statut ménopausique et du statut pondéral sont nécessaires, tout comme des études explorant les mécanismes potentiels.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

1. PRINCIPAUX RESULTATS

Ce travail a permis de mettre en évidence des associations entre certains facteurs anthropométriques et la survie après cancer du sein. Dans cette population de femmes françaises avec une faible prévalence d'obésité, un IMC et un tour de taille élevés avant le diagnostic n'étaient pas associés à la survie après cancer du sein. En revanche, les femmes ayant un tour de hanches élevé étaient à risque accru de décès (toutes causes et par cancer du sein) et de récurrence, métastase ou second cancer primitif. Cette association persistait même après avoir pris en compte la corpulence globale, suggérant une association spécifique avec l'adiposité glutéo-fémorale.

Alors que la corpulence globale mesurée par l'IMC n'était pas associée à la survie, notre seconde étude a montré qu'une corpulence élevée à la puberté était associée à une meilleure survie sans maladie, mais uniquement chez les femmes de faible corpulence à l'âge adulte. En revanche, nous n'avons pas observé d'association entre les silhouettes à l'âge adulte et la survie, ce qui semble cohérent avec nos précédents résultats. Cette seconde étude suggère également qu'une augmentation de la corpulence après l'adolescence est associée à une moins bonne survie, par rapport à une corpulence stable et moyenne, surtout si cette évolution se prolonge par un surpoids avant le diagnostic.

De plus, ces deux études suggèrent que les associations entre anthropométrie et survie que nous avons observées sont plus fortes pour les cancers de meilleur pronostic (stade I, ER+PR+, postménopause ou cas diagnostiqués après les années 2000).

Notre dernière étude, focalisée sur les conséquences métaboliques de l'obésité et du surpoids en lien avec le risque de cancer du sein et la survie après cancer du sein, n'a pas permis de mettre en évidence d'association entre lipides sériques et risque de cancer du sein globalement. Bien que la puissance statistique de cette étude soit limitée, nos résultats suggèrent des interactions pour le cholestérol total, avec le statut ménopausique et le tour de taille. En revanche, malgré l'absence d'interaction significative, les taux de triglycérides semblaient inversement associés au risque de cancer du sein uniquement chez les femmes avec un tour de taille inférieur à 80 cm et chez les femmes préménopausées. Cependant, du fait d'effectifs faibles dans la plupart des sous-groupes étudiés, il n'est pas possible d'écarter l'hypothèse d'associations dues au hasard.

Aucune association n'a été observée entre les lipides sériques et le risque de second événement invasif après un cancer du sein. Pour des raisons d'effectifs limités, il ne nous a pas été possible d'étudier spécifiquement le risque de décès ni d'étudier d'éventuelles interactions.

2. POINT DE VUE SANTE PUBLIQUE

Les résultats que nous avons observés sur les associations entre anthropométrie et survie après cancer du sein viennent renforcer les messages de santé publique actuels à destination de la population générale concernant la prévention primaire des cancers (62;119). Ces messages invitent à limiter au maximum, sans tomber dans la maigreur, le niveau d'adiposité et la prise de poids au cours de la vie. Les recommandations qui existent en France à destination des patients atteints de cancer visant à prévenir le risque de second cancer datent de 2010 (310-312). Elles encouragent à arrêter le tabagisme et la consommation d'alcool, à pratiquer une activité physique régulière et à avoir une alimentation équilibrée. Ces recommandations restent donc semblables à celles communiquées à la population générale. Elles se fondent sur un nombre restreint d'études (127;313) portant sur des personnes ayant eu un cancer, ce qui souligne l'importance de nouvelles données dans cette population, en particulier de données sur la population française. Malgré ces limites, et en accord avec nos résultats et les études plus récentes, la prise en charge et la prévention du surpoids par les professionnels de santé chez les patientes atteintes de cancer du sein est recommandée (314-316).

La prévention tertiaire en cancérologie est une problématique relativement récente et liée à l'amélioration de la survie. La prévention tertiaire a été évoquée dans le Plan Cancer 2009-2013 (317), dans le cadre de la mise en œuvre d'un programme personnalisé de l'après cancer, mais n'a été intégrée comme objectif à part entière dans le Plan Cancer qu'à partir de 2014, dans l'objectif 8 « Réduire les risques de séquelle et de second cancer » (318), en particulier dans l'axe « Généraliser une démarche de prévention après un diagnostic de cancer ». L'une des actions évoquées consiste à promouvoir l'activité physique et les comportements nutritionnels adaptés chez les patients atteints de cancer, et inclut la prise en charge du surpoids et la promotion de l'activité physique, avec d'une part l'identification de l'offre d'activité physique et d'autre part la sensibilisation des professionnels de santé à l'importance de l'activité physique. Afin d'améliorer la communication à destination des patientes dans le cadre de ces actions, il est crucial d'apporter de nouvelles données pour étayer les recommandations de prise en charge.

Aux Etats-Unis, l'*American Cancer Society* a publié dès 2006 des recommandations nutritionnelles adressées aux patientes atteintes de cancer du sein, mises à jour en 2012 (319). Il y est notamment recommandé, dans la mesure où cela reste compatible avec l'état général, les traitements et les avis médicaux, d'éviter un excès d'adiposité et de maintenir une activité physique régulière. Bien que le diagnostic de cancer soit considéré comme un moment propice au changement d'habitude et de mode de vie, une étude américaine (320) a observé que parmi les femmes atteintes de cancer du sein, 37 %

seulement respectaient les recommandations d'activité physique et 18 % respectaient une consommation de cinq portions de fruits et légumes par jour. Bien que ces résultats nécessitent d'être transposés à la population française, cette étude indique que l'existence de recommandations doit donc être couplée à leur mise en pratique, et la compréhension des freins et des leviers à leur mise en œuvre constitue un enjeu majeur de santé publique.

Il a été estimé que 10 % des cancers du sein diagnostiqués après la ménopause en France étaient attribuables à un excès d'adiposité (116). Bien que la proportion de récurrences ou de seconds cancers attribuable au surpoids ou à la prise de poids chez des femmes atteintes de cancer du sein ne soit pas connue et difficilement estimable compte-tenu du rôle prépondérant des caractéristiques tumorales, il est certain que l'obésité est associée à d'autres comorbidités comme le diabète ou les maladies cardiovasculaires. De plus, le surpoids et l'obésité sont fréquemment associés à des dérèglements du métabolisme lipidique. Même si nous n'avons pas observé d'association entre plusieurs lipides sériques et le risque et la survie après cancer du sein, la surveillance de ces taux reste primordiale après cancer du sein compte-tenu du rôle des dyslipidémies dans les maladies cardiovasculaires.

3. PERSPECTIVES

Ce travail pose plusieurs questions qu'il serait envisageable d'étudier à partir des données de la cohorte E3N. Il pourrait être intéressant de prolonger l'étude sur l'évolution des trajectoires en s'intéressant aux évolutions à partir de l'inclusion dans la cohorte, grâce aux données de poids et d'IMC. Ce type de travail pourrait permettre de préciser, d'une part, le rôle de l'évolution de la corpulence autour de la ménopause sur la survie, chez les femmes non ménopausées à l'inclusion. D'autre part, la prise de poids au moment du diagnostic, chez les femmes qui ont continué à être suivies après celui-ci, pourrait être caractérisée à l'aide de plusieurs indicateurs anthropométriques.

De plus, nos résultats suggèrent une influence de la répartition de l'excès de poids. Afin de confirmer ces résultats, des études utilisant différents indicateurs anthropométriques sont nécessaires, ainsi que des études s'intéressant à la composition corporelle, utilisant par exemple les techniques plus coûteuses et moins généralisables comme le DEXA. Ce type de données permettrait une meilleure compréhension des mécanismes impliqués. Dans cette optique, le dosage répété de plusieurs biomarqueurs (lipides sériques, hormones, marqueurs de l'inflammation), ainsi que l'étude de mécanismes émergents comme le microbiote, sont aussi nécessaires. De nouvelles études prospectives de grande envergure sont donc nécessaires, qui incluraient à la fois des données recueillies avant le diagnostic (anthropométrie, dosages des lipides, mode de vie) et également un suivi post-diagnostic très régulier à long terme, avec un enregistrement précis des traitements (type de traitements, doses administrées), dont le rôle demande à être précisé.

Plus largement, le cancer du sein s'accompagne souvent d'une prise de poids chez les patientes (135), mais cette prise de poids a rarement été comparée à celle survenant chez des femmes de même âge indemnes de cancer (321-323). De plus, cette prise de poids a été attribuée principalement au changement de statut ménopausique et à l'hormonothérapie, mais le rôle des facteurs liés au mode de vie comme déterminants n'a pas été étudié (135). Il serait donc intéressant de pouvoir non seulement estimer le risque de prise de poids chez les femmes atteintes de cancer par rapport à des femmes indemnes de cancer et de même statut ménopausique, mais aussi d'étudier les déterminants de la prise de poids au moment du diagnostic (liés aux types de traitements ou au mode de vie). A terme, de nouvelles connaissances dans ce domaine permettraient de mieux cibler les femmes à risque de prise de poids. D'autre part, les interactions entre excès de poids et traitements nécessitent d'être mieux connues en termes d'efficacité et de toxicité.

Etant donné le rôle causal établi de l'obésité dans plusieurs cancers et son rôle potentiel sur la survie après cancer, la question du caractère réversible de cette relation se pose, à la fois en terme de risque et de survie. Répondre à cette question permettrait de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans

les relations entre excès de poids et survie et d'augmenter le niveau de preuve concernant ces associations. Pour cela, des interventions visant spécifiquement à étudier l'impact sur la survie d'une perte de poids chez les femmes ayant un cancer du sein doit être exploré. Deux études d'intervention de ce type sont actuellement en cours. L'étude SUCCESS-C (324), en Allemagne, a pour objectif d'étudier l'impact d'une intervention téléphonique visant la perte de poids sur la survie sans maladie. Dans l'étude DIANA-5 (325), en Italie, l'intervention mise en œuvre repose sur des rencontres en personne (conférences, cours de cuisine, d'activité physique) en lien avec le risque de récurrence. Les résultats de ces études et les données futures permettront d'étudier spécifiquement l'effet d'une perte de poids intentionnelle, qu'il n'est pas possible de différencier d'une perte de poids non-intentionnelle dans les études d'observation (173). De plus, ces études d'intervention permettront aussi de préciser les modalités d'intervention les plus efficaces dans l'optique de maximiser l'impact en santé publique de ces recherches.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
- (2) Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-74.
- (3) Cohen SM, Ellwein LB. Cell proliferation in carcinogenesis. *Science* 1990; 249: 1007-11.
- (4) Coglianò VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El GF, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Wild CP. Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1827-39.
- (5) Weinberg RA. Multi-step tumorigenesis. *The biology of cancer*, Second edition ed Garland, 2014.
- (6) International Agency for Research on Cancer. *World Cancer Report 2014*. Lyon, France; 2014.
- (7) Institut National du Cancer. *Cancers du sein*. 2016.
- (8) Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 309-30.
- (9) Kapoor A, Vogel VG. Prognostic factors for breast cancer and their use in the clinical setting. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005; 5: 269-81.
- (10) UICC International Union Against Cancer. *TNM Classification of Malignant Tumours*. Seventh Edition 2009.
- (11) BLOOM HJ, RICHARDSON WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11: 359-77.
- (12) Elston CW, Ellis IO, Pinder SE. Pathological prognostic factors in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 1999; 31: 209-23.
- (13) Gupta PB, Kuperwasser C. Contributions of estrogen to ER-negative breast tumor growth. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 102: 71-8.
- (14) Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 270-82.
- (15) Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: e48-e72.
- (16) Gutierrez C, Schiff R. HER2: biology, detection, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 55-62.
- (17) Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3997-4013.
- (18) Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012; 490: 61-70.
- (19) Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol* 2011; 5: 5-23.
- (20) Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-52.
- (21) Sotiropoulos C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 790-800.
- (22) Anderson WF, Rosenberg PS, Prat A, Perou CM, Sherman ME. How many etiological subtypes of breast cancer: two, three, four, or more? *J Natl Cancer Inst* 2014; 106.
- (23) World Health Organization. *The top 10 causes of death*. 2013.

- (24) Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386.
- (25) Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Oronoff A, Bossard. National estimate of the incidence and mortality from cancer in France between 1980 and 2012. Part 1 - Solid Tumors. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire, 2013.
- (26) Institut National du Cancer. Les cancers en France. Edition 2014. 2015.
- (27) Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Guizard AV, Voirin N, Monnerea A, Bouvier AM, Colonna M, Bossard N, Woronoff AS, Grosclaude P. Survie des personnes atteintes de cancer en France 1989-2013. Partie 1- Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire, 2016.
- (28) Lastier D, Salines E, Rogel A. Programme de dépistage du cancer du sein en France : résultats 2010, évolutions depuis 2006. Saint-Maurice; 2013.
- (29) Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2: 133-40.
- (30) Key TJ, Pike MC. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 29-43.
- (31) Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ, Berrino F, Peeters PH, Biessy C, Dossus L, Lukanova A, Bingham S, Khaw KT, Allen NE, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 1071-82.
- (32) Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 606-16.
- (33) Missmer SA, Eliassen AH, Barbieri RL, Hankinson SE. Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1856-65.
- (34) Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, Alberg AJ, Barricarte A, Berrino F, Krogh V, Sieri S, Brinton LA, Dorgan JF, Dossus L, et al. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1009-19.
- (35) Zhang X, Tworoger SS, Eliassen AH, Hankinson SE. Postmenopausal plasma sex hormone levels and breast cancer risk over 20 years of follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137: 883-92.
- (36) Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1141-51.
- (37) Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360: 187-95.
- (38) Albrektsen G, Heuch I, Hansen S, Kvale G. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *Br J Cancer* 2005; 92: 167-75.
- (39) Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83?000 women with breast cancer from 16 countries. *Lancet* 2004; 363: 1007-16.
- (40) Althuis MD, Fergenbaum JH, Garcia-Closas M, Brinton LA, Madigan MP, Sherman ME. Etiology of hormone receptor-defined breast cancer: a systematic review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1558-68.
- (41) World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Breast Cancer. 2010.
- (42) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. A review of human carcinogens. Part A : Pharmaceuticals. Lyon: 2012.

- (43) Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, Dinan M, McBroom AJ, Hasselblad V, Sanders GD, Myers ER. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 1931-43.
- (44) Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713-27.
- (45) Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114: 448-54.
- (46) Fournier A, Mesrine S, Dossus L, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Chabbert-Buffet N. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 145: 535-43.
- (47) Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 103-11.
- (48) Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001; 358: 1389-99.
- (49) Mavaddat N, Antoniou AC, Easton DF, Garcia-Closas M. Genetic susceptibility to breast cancer. *Mol Oncol* 2010; 4: 174-91.
- (50) Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1117-30.
- (51) Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343: 78-85.
- (52) Nickels S, Truong T, Hein R, Stevens K, Buck K, Behrens S, Eilber U, Schmidt M, Haberle L, Vrieling A, Gaudet M, Figueroa J, et al. Evidence of gene-environment interactions between common breast cancer susceptibility loci and established environmental risk factors. *PLoS Genet* 2013; 9: e1003284.
- (53) Antoni S, Sasco AJ, dos SS, I, McCormack V. Is mammographic density differentially associated with breast cancer according to receptor status? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137: 337-47.
- (54) Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong RA, Hislop G, Chiarelli A, Minkin S, Yaffe MJ. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 227-36.
- (55) Santen RJ, Mansel R. Benign breast disorders. *N Engl J Med* 2005; 353: 275-85.
- (56) Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 149: 569-75.
- (57) IARC. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 6: *Weight Control and Physical Activity*. In: IARC, ed. Lyon: 2002.
- (58) Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, Jr., Coates RJ, Liff JM, Talamini R, Chantarakul N, Koetsawang S, Rachawat D, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002; 87: 1234-45.
- (59) Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, Diver WR, Hannan LM, Thun MJ. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 515-25.
- (60) Dossus L, Boutron-Ruault MC, Kaaks R, Gram IT, Vilier A, Fervers B, Manjer J, Tjonneland A, Olsen A, Overvad K, Chang-Claude J, Boeing H, et al. Active and passive

- cigarette smoking and breast cancer risk: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2014; 134: 1871-88.
- (61) Yang Y, Zhang F, Skrip L, Wang Y, Liu S. Lack of an association between passive smoking and incidence of female breast cancer in non-smokers: evidence from 10 prospective cohort studies. *PLoS One* 2013; 8: e77029.
- (62) World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. *Breast Cancer 2010 Report. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Breast Cancer*. Washington: AICR, 2010.
- (63) Brandt J, Garne JP, Tengrup I, Manjer J. Age at diagnosis in relation to survival following breast cancer: a cohort study. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 33.
- (64) Han W, Kang SY. Relationship between age at diagnosis and outcome of premenopausal breast cancer: age less than 35 years is a reasonable cut-off for defining young age-onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119: 193-200.
- (65) Li CI. Risk of mortality by histologic type of breast cancer in the United States. *Horm Cancer* 2010; 1: 156-65.
- (66) Institut National du Cancer. *Survie attendue des patients atteints de cancer en France : état des lieux*. 2010.
- (67) Fasching PA, Pharoah PD, Cox A, Nevanlinna H, Bojesen SE, Karn T, Broeks A, van Leeuwen FE, Van't Veer LJ, Udo R, Dunning AM, Greco D, et al. The role of genetic breast cancer susceptibility variants as prognostic factors. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 3926-39.
- (68) Hartman M, Lindstrom L, Dickman PW, Adami HO, Hall P, Czene K. Is breast cancer prognosis inherited? *Breast Cancer Res* 2007; 9: R39.
- (69) Barrdahl M, Canzian F, Lindstrom S, Shui I, Black A, Hoover RN, Ziegler RG, Buring JE, Chanock SJ, Diver WR, Gapstur SM, Gaudet MM, et al. Association of breast cancer risk loci with breast cancer survival. *Int J Cancer* 2015; 137: 2837-45.
- (70) Obi N, Heinz J, Seibold P, Vrieling A, Rudolph A, Chang-Claude J, Berger J, Flesch-Janys D. Relationship between menopausal hormone therapy and mortality after breast cancer The MARIEplus study, a prospective case cohort. *Int J Cancer* 2016; 138: 2098-108.
- (71) Reding KW, Doody DR, McTiernan A, Hsu L, Davis S, Daling JR, Porter PL, Malone KE. Age-related variation in the relationship between menopausal hormone therapy and the risk of dying from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126: 749-61.
- (72) Newcomb PA, Egan KM, Trentham-Dietz A, Titus-Ernstoff L, Baron JA, Hampton JM, Stampfer MJ, Willett WC. Prediagnostic use of hormone therapy and mortality after breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 864-71.
- (73) Biesheuvel C, Czene K, Orgeas CC, Hall P. The role of mammography screening attendance and detection mode in predicting breast cancer survival-is there added prognostic value? *Cancer Epidemiol* 2011; 35: 545-50.
- (74) Sener SF, Winchester DJ, Winchester DP, Du H, Barrera E, Bilimoria M, Krantz S, Rabbitt S. The effects of hormone replacement therapy on postmenopausal breast cancer biology and survival. *Am J Surg* 2009; 197: 403-7.
- (75) Rosenberg LU, Granath F, Dickman PW, Einarsdottir K, Wedren S, Persson I, Hall P. Menopausal hormone therapy in relation to breast cancer characteristics and prognosis: a cohort study. *Breast Cancer Res* 2008; 10: R78.
- (76) Schuetz F, Diel IJ, Pueschel M, von HT, Solomayer EF, Lange S, Sinn P, Bastert G, Sohn C. Reduced incidence of distant metastases and lower mortality in 1072 patients with breast cancer with a history of hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 342-9.
- (77) Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Stefanick ML, Ockene J, Sarto GE, Johnson KC, Wactawski-Wende J, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010; 304: 1684-92.
- (78) Lupo M, Dains JE, Madsen LT. Hormone Replacement Therapy: An Increased Risk of Recurrence and Mortality for Breast Cancer Patients? *J Adv Pract Oncol* 2015; 6: 322-30.

- (79) World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Systematic review on diet, nutrition, physical activity and survival and second cancers in breast cancer survivors. 2014.
- (80) World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity, and Breast Cancer Survivors. 2014.
- (81) Holm M, Olsen A, Christensen J, Kroman NT, Bidstrup PE, Johansen C, Overvad K, Tjønneland A. Pre-diagnostic alcohol consumption and breast cancer recurrence and mortality: results from a prospective cohort with a wide range of variation in alcohol intake. *Int J Cancer* 2013; 132: 686-94.
- (82) Kwan ML, Chen WY, Flatt SW, Weltzien EK, Nechuta SJ, Poole EM, Holmes MD, Patterson RE, Shu XO, Pierce JP, Caan BJ. Postdiagnosis alcohol consumption and breast cancer prognosis in the after breast cancer pooling project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 32-41.
- (83) Berube S, Lemieux J, Moore L, Maunsell E, Brisson J. Smoking at time of diagnosis and breast cancer-specific survival: new findings and systematic review with meta-analysis. *Breast Cancer Res* 2014; 16: R42.
- (84) Pierce JP, Patterson RE, Senger CM, Flatt SW, Caan BJ, Natarajan L, Nechuta SJ, Poole EM, Shu XO, Chen WY. Lifetime cigarette smoking and breast cancer prognosis in the After Breast Cancer Pooling Project. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: djt359.
- (85) Ballard-Barbash R, Friedenreich CM, Courneya KS, Siddiqi SM, McTiernan A, Alfano CM. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 815-40.
- (86) Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995; 854: 1-452.
- (87) Prentice AM, Jebb SA. Beyond body mass index. *Obes Rev* 2001; 2: 141-7.
- (88) Garn SM, Leonard WR, Hawthorne VM. Three limitations of the body mass index. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 996-7.
- (89) Vague P. Sexual differentiation. A determinant factor of the forms of obesity. 1947. *Obes Res* 1996; 4: 201-3.
- (90) Cornier MA, Despres JP, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S, Lamarche B, Lopez-Jimenez F, Rao G, St-Onge MP, Towfighi A, Poirier P. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 124: 1996-2019.
- (91) Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 949-59.
- (92) Must A, Willett WC, Dietz WH. Remote recall of childhood height, weight, and body build by elderly subjects. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 56-64.
- (93) Sørensen TI, Stunkard AJ, Teasdale TW, Higgins MW. The accuracy of reports of weight: children's recall of their parents' weights 15 years earlier. *Int J Obes* 1983; 7: 115-22.
- (94) Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894: i-253.
- (95) Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva; 2008 Dec.
- (96) Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004; 363: 157-63.
- (97) World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet N°311. Media centre - World Health Organization 2015 January [cited 2016 Jun 24]; Available from: URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- (98) Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016; 387: 1377-96.
- (99) ObEpi 2012. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. 2012.
- (100) Monasta L, Batty GD, Cattaneo A, Lutje V, Ronfani L, Van Lenthe FJ, Brug J. Early-life determinants of overweight and obesity: a review of systematic reviews. *Obes Rev* 2010; 11: 695-708.

- (101) Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 1985; 100: 126-31.
- (102) Vandevijvere S, Chow CC, Hall KD, Umali E, Swinburn BA. Increased food energy supply as a major driver of the obesity epidemic: a global analysis. *Bull World Health Organ* 2015; 93: 446-56.
- (103) Te Morenga LA, Howatson AJ, Jones RM, Mann J. Dietary sugars and cardiometabolic risk: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 65-79.
- (104) Schulze MB, Fung TT, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Dietary patterns and changes in body weight in women. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 1444-53.
- (105) Newby PK, Muller D, Hallfrisch J, Qiao N, Andres R, Tucker KL. Dietary patterns and changes in body mass index and waist circumference in adults. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1417-25.
- (106) Gotsis E, Anagnostis P, Mariolis A, Vlachou A, Katsiki N, Karagiannis A. Health benefits of the Mediterranean Diet: an update of research over the last 5 years. *Angiology* 2015; 66: 304-18.
- (107) Garcia-Fernandez E, Rico-Cabanas L, Rosgaard N, Estruch R, Bach-Faig A. Mediterranean diet and cardiometabolic risk: a review. *Nutrients* 2014; 6: 3474-500.
- (108) Buckland G, Bach A, Serra-Majem L. Obesity and the Mediterranean diet: a systematic review of observational and intervention studies. *Obes Rev* 2008; 9: 582-93.
- (109) World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington DC: AICR, 2007.
- (110) Herrera BM, Keildson S, Lindgren CM. Genetics and epigenetics of obesity. *Maturitas* 2011; 69: 41-9.
- (111) Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903-8.
- (112) Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, Powell C, Vedantam S, Buchkovich ML, Yang J, Croteau-Chonka DC, Esko T, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* 2015; 518: 197-206.
- (113) Mishra AK, Dubey V, Ghosh AR. Obesity: An overview of possible role(s) of gut hormones, lipid sensing and gut microbiota. *Metabolism* 2016; 65: 48-65.
- (114) Harris K, Kassis A, Major G, Chou CJ. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? *J Obes* 2012; 2012: 879151.
- (115) Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016; 375: 794-8.
- (116) Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan AG, Stevens GA, Ezzati M, Ferlay J, Miranda JJ, Romieu I, Dikshit R, Forman D, Soerjomataram I. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 36-46.
- (117) Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371: 569-78.
- (118) van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, Fraser G, Goldbohm RA, Graham S, Kushi L, Marshall JR, Miller AB, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 514-27.
- (119) Institut National du Cancer. *Nutrition et prévention primaire des cancers : actualisation des données, collection Etat des lieux et des connaissances*. 2015.
- (120) Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer* 2015; 15: 484-98.
- (121) Parekh N, Chandran U, Bandera EV. Obesity in cancer survival. *Annu Rev Nutr* 2012; 32: 311-42.

- (122) Abe R, Kumagai N, Kimura M, Hirosaki A, Nakamura T. Biological characteristics of breast cancer in obesity. *Tohoku J Exp Med* 1976; 120: 351-9.
- (123) Goodwin PJ, Boyd NF. Body size and breast cancer prognosis: a critical review of the evidence. *Breast Cancer Res Treat* 1990; 16: 205-14.
- (124) Azrad M, Demark-Wahnefried W. The association between adiposity and breast cancer recurrence and survival: A review of the recent literature. *Curr Nutr Rep* 2014; 3: 9-15.
- (125) Carmichael AR. Obesity and prognosis of breast cancer. *Obes Rev* 2006; 7: 333-40.
- (126) Chan DS, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A, Navarro RD, Thune I, Vieira R, Norat T. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol* 2014; 25: 1901-14.
- (127) Druesne-Pecollo N, Touvier M, Barrandon E, Chan DS, Norat T, Zelek L, Hercberg S, Latino-Martel P. Excess body weight and second primary cancer risk after breast cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135: 647-54.
- (128) Hauner D, Janni W, Rack B, Hauner H. The effect of overweight and nutrition on prognosis in breast cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 795-801.
- (129) McTiernan A, Irwin M, Vongruenigen V. Weight, physical activity, diet, and prognosis in breast and gynecologic cancers. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4074-80.
- (130) Niraula S, Ocana A, Ennis M, Goodwin PJ. Body size and breast cancer prognosis in relation to hormone receptor and menopausal status: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134: 769-81.
- (131) Patterson RE, Cadmus LA, Emond JA, Pierce JP. Physical activity, diet, adiposity and female breast cancer prognosis: a review of the epidemiologic literature. *Maturitas* 2010; 66: 5-15.
- (132) Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123: 627-35.
- (133) Ryu SY, Kim CB, Nam CM, Park JK, Kim KS, Park J, Yoo SY, Cho KS. Is body mass index the prognostic factor in breast cancer?: a meta-analysis. *J Korean Med Sci* 2001; 16: 610-4.
- (134) Sinicrope FA, Dannenberg AJ. Obesity and breast cancer prognosis: weight of the evidence. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4-7.
- (135) Vance V, Mourtzakis M, McCargar L, Hanning R. Weight gain in breast cancer survivors: prevalence, pattern and health consequences. *Obes Rev* 2011; 12: 282-94.
- (136) Gourgou-Bourgade S, Cameron D, Poortmans P, Asselain B, Azria D, Cardoso F, A'Hern RR, Judith JB, Jan JB, Herve HB, Etienne EB, Cardoso MJ, et al. Guidelines for time-to-event endpoint definitions in Breast cancer trials: Results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials). *Ann Oncol* 2015.
- (137) Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JA, Sparano JA, Hunsberger S, Enos RA, Gelber RD, Zujewski JA. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2127-32.
- (138) Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327: 557-60.
- (139) Shariff-Marco S, Gomez SL, Sangaramoorthy M, Yang J, Koo J, Hertz A, John EM, Cheng I, Keegan TH. Impact of neighborhoods and body size on survival after breast cancer diagnosis. *Health Place* 2015; 36: 162-72.
- (140) Reichle K, Peter RS, Concin H, Nagel G. Associations of pre-diagnostic body mass index with overall and cancer-specific mortality in a large Austrian cohort. *Cancer Causes Control* 2015; 26: 1643-52.
- (141) Kwan ML, John EM, Caan BJ, Lee VS, Bernstein L, Cheng I, Gomez SL, Henderson BE, Keegan TH, Kurian AW, Lu Y, Monroe KR, et al. Obesity and mortality after breast cancer by race/ethnicity: the california breast cancer survivorship consortium. *Am J Epidemiol* 2014; 179: 95-111.

- (142) Kamineni A, Anderson ML, White E, Taplin SH, Porter P, Ballard-Barbash R, Malone K, Buist DS. Body mass index, tumor characteristics, and prognosis following diagnosis of early-stage breast cancer in a mammographically screened population. *Cancer Causes Control* 2013; 24: 305-12.
- (143) Loi S, Milne RL, Friedlander ML, McCredie MR, Giles GG, Hopper JL, Phillips KA. Obesity and outcomes in premenopausal and postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1686-91.
- (144) Caan BJ, Kwan ML, Hartzell G, Castillo A, Slattery ML, Sternfeld B, Weltzien E. Pre-diagnosis body mass index, post-diagnosis weight change, and prognosis among women with early stage breast cancer. *Cancer Causes Control* 2008; 19: 1319-28.
- (145) Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, Holmes MD. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1370-8.
- (146) Kwan ML, Chen WY, Kroenke CH, Weltzien EK, Beasley JM, Nechuta SJ, Poole EM, Lu W, Holmes MD, Quesenberry CP, Jr., Pierce JP, Shu XO, et al. Pre-diagnosis body mass index and survival after breast cancer in the After Breast Cancer Pooling Project. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132: 729-39.
- (147) Nelson SH, Marinac CR, Patterson RE, Nechuta SJ, Flatt SW, Caan BJ, Kwan ML, Poole EM, Chen WY, Shu XO, Pierce JP. Impact of very low physical activity, BMI, and comorbidities on mortality among breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 155: 551-7.
- (148) Scholz C, Andergassen U, Hepp P, Schindlbeck C, Friedl TW, Harbeck N, Kiechle M, Sommer H, Hauner H, Friese K, Rack B, Janni W. Obesity as an independent risk factor for decreased survival in node-positive high-risk breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 151: 569-76.
- (149) Sun X, Nichols HB, Robinson W, Sherman ME, Olshan AF, Troester MA. Post-diagnosis adiposity and survival among breast cancer patients: influence of breast cancer subtype. *Cancer Causes Control* 2015; 26: 1803-11.
- (150) Kmet LM, Cook LS, Weiss NS, Schwartz SM, White E. Risk factors for colorectal cancer following breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 79: 143-7.
- (151) Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Nichols HB, Hampton JM. Breast cancer risk factors and second primary malignancies among women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105: 195-207.
- (152) Copson ER, Cutress RI, Maishman T, Eccles BK, Gerty S, Stanton L, Altman DG, Durcan L, Wong C, Simmonds PD, Jones L, Eccles DM. Obesity and the outcome of young breast cancer patients in the UK: the POSH study. *Ann Oncol* 2015; 26: 101-12.
- (153) Pan H, Gray R.G., Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of obesity in premenopausal ER+ early breast cancer: EBCTCG data on 80,000 patients in 70 trials., 32:5s ed 2014.
- (154) Nechuta S, Chen WY, Cai H, Poole EM, Kwan ML, Flatt SW, Patterson RE, Pierce JP, Caan BJ, Ou S, X. A pooled analysis of post-diagnosis lifestyle factors in association with late estrogen-receptor-positive breast cancer prognosis. *Int J Cancer* 2016; 138: 2088-97.
- (155) Dal Maso L, Zucchetto A, Talamini R, Serraino D, Stocco CF, Vercelli M, Falcini F, Franceschi S. Effect of obesity and other lifestyle factors on mortality in women with breast cancer. *Int J Cancer* 2008; 123: 2188-94.
- (156) Majed B, Moreau T, Senouci K, Salmon RJ, Fourquet A, Asselain B. Is obesity an independent prognosis factor in woman breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111: 329-42.
- (157) Senie RT, Rosen PP, Rhodes P, Lesser ML, Kinne DW. Obesity at diagnosis of breast carcinoma influences duration of disease-free survival. *Ann Intern Med* 1992; 116: 26-32.
- (158) Zhang S, Folsom AR, Sellers TA, Kushi LH, Potter JD. Better breast cancer survival for postmenopausal women who are less overweight and eat less fat. The Iowa Women's Health Study. *Cancer* 1995; 76: 275-83.
- (159) Borugian MJ, Sheps SB, Kim-Sing C, Olivotto IA, Van PC, Dunn BP, Coldman AJ, Potter JD, Gallagher RP, Hislop TG. Waist-to-hip ratio and breast cancer mortality. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 963-8.

- (160) George SM, Bernstein L, Smith AW, Neuhouser ML, Baumgartner KB, Baumgartner RN, Ballard-Barbash R. Central adiposity after breast cancer diagnosis is related to mortality in the Health, Eating, Activity, and Lifestyle study. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 146: 647-55.
- (161) Abrahamson PE, Gammon MD, Lund MJ, Flagg EW, Porter PL, Stevens J, Swanson CA, Brinton LA, Eley JW, Coates RJ. General and abdominal obesity and survival among young women with breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1871-7.
- (162) Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Taylor SK, Hood N. Insulin- and obesity-related variables in early-stage breast cancer: correlations and time course of prognostic associations. *J Clin Oncol* 2012; 30: 164-71.
- (163) Ewertz M, Gillanders S, Meyer L, Zedeler K. Survival of breast cancer patients in relation to factors which affect the risk of developing breast cancer. *Int J Cancer* 1991; 49: 526-30.
- (164) Bernstein JL, Lapinski R, Lynch C, Holford T, Thompson WD. Factors influencing mortality among young women with second primary breast carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 2051-8.
- (165) Cleveland RJ, Eng SM, Abrahamson PE, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Weight gain prior to diagnosis and survival from breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 1803-11.
- (166) Enger SM, Bernstein L. Exercise activity, body size and premenopausal breast cancer survival. *Br J Cancer* 2004; 90: 2138-41.
- (167) Whiteman MK, Hillis SD, Curtis KM, McDonald JA, Wingo PA, Marchbanks PA. Body mass and mortality after breast cancer diagnosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2009-14.
- (168) Kumar NB, Cantor A, Allen K, Cox CE. Android obesity at diagnosis and breast carcinoma survival: Evaluation of the effects of anthropometric variables at diagnosis, including body composition and body fat distribution and weight gain during life span, and survival from breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 2751-7.
- (169) Brooks JD, John EM, Mellekjaer L, Reiner AS, Malone KE, Lynch CF, Figueiredo JC, Haile RW, Shore RE, Bernstein JL, Bernstein L. Body mass index and risk of second primary breast cancer: the WECARE Study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 131: 571-80.
- (170) Mohle-Boetani JC, Grosser S, Whittemore AS, Malec M, Kampert JB, Paffenbarger RS, Jr. Body size, reproductive factors, and breast cancer survival. *Prev Med* 1988; 17: 634-42.
- (171) Saquib N, Flatt SW, Natarajan L, Thomson CA, Bardwell WA, Caan B, Rock CL, Pierce JP. Weight gain and recovery of pre-cancer weight after breast cancer treatments: evidence from the women's healthy eating and living (WHEL) study. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105: 177-86.
- (172) Playdon MC, Bracken MB, Sanft TB, Ligibel JA, Harrigan M, Irwin ML. Weight Gain After Breast Cancer Diagnosis and All-Cause Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: djv275.
- (173) Chan DS, Norat T. Obesity and breast cancer: not only a risk factor of the disease. *Curr Treat Options Oncol* 2015; 16: 22.
- (174) Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, Nixon DW, Shapiro A, Hoy MK, Goodman MT, Giuliano AE, Karanja N, McAndrew P, Hudis C, Butler J, et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1767-76.
- (175) Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ, Parker BA, Greenberg ER, Flatt SW, Rock CL, Kealey S, Al-Delaimy WK, Bardwell WA, Carlson RW, Emond JA, et al. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial. *JAMA* 2007; 298: 289-98.
- (176) Travis RC, Key TJ. Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 2003; 5: 239-47.
- (177) Brisken C. Progesterone signalling in breast cancer: a neglected hormone coming into the limelight. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 385-96.

- (178) Yaghjian L, Colditz GA. Estrogens in the breast tissue: a systematic review. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 529-40.
- (179) Ziomkiewicz A, Ellison PT, Lipson SF, Thune I, Jasienska G. Body fat, energy balance and estradio levels: a study based on hormonal profiles from complete menstrual cycles. *Hum Reprod* 2008; 23: 2555-63.
- (180) Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR. Obesity and reproductive hormone levels in the transition to menopause. *Menopause* 2010; 17: 718-26.
- (181) Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 359-72.
- (182) Campagnoli C, Abba C, Ambroggio S, Peris C. Pregnancy, progesterone and progestins in relation to breast cancer risk. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 441-50.
- (183) Hilakivi-Clarke L, Forsen T, Eriksson JG, Luoto R, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Tallness and overweight during childhood have opposing effects on breast cancer risk. *Br J Cancer* 2001; 85: 1680-4.
- (184) Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-28.
- (185) Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 915-28.
- (186) Renehan AG, Frystyk J, Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17: 328-36.
- (187) Hernandez AV, Guarnizo M, Miranda Y, Pasupuleti V, Deshpande A, Paico S, Lenti H, Ganoza S, Montalvo L, Thota P, Lazaro H. Association between insulin resistance and breast carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e99317.
- (188) Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *Lancet Oncol* 2010; 11: 530-42.
- (189) Delort L, Rossary A, Farges MC, Vasson MP, Caldefie-Chezet F. Leptin, adipocytes and breast cancer: Focus on inflammation and anti-tumor immunity. *Life Sci* 2015.
- (190) Rose DP, Kominou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes Rev* 2004; 5: 153-65.
- (191) Deng T, Lyon CJ, Bergin S, Caligiuri MA, Hsueh WA. Obesity, Inflammation, and Cancer. *Annu Rev Pathol* 2016; 11: 421-49.
- (192) Ye C, Wang J, Tan S, Zhang J, Li M, Sun P. Meta-analysis of adiponectin polymorphisms and colorectal cancer risk. *Int J Med Sci* 2013; 10: 1113-20.
- (193) Macis D, Guerrieri-Gonzaga A, Gandini S. Circulating adiponectin and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2014; 43: 1226-36.
- (194) Liu LY, Wang M, Ma ZB, Yu LX, Zhang Q, Gao DZ, Wang F, Yu ZG. The role of adiponectin in breast cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e73183.
- (195) Gunter MJ, Wang T, Cushman M, Xue X, Wassertheil-Smoller S, Strickler HD, Rohan TE, Manson JE, McTiernan A, Kaplan RC, Scherer PE, Chlebowski RT, et al. Circulating Adipokines and Inflammatory Markers and Postmenopausal Breast Cancer Risk. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107.
- (196) Gross AL, Newschaffer CJ, Hoffman-Bolton J, Rifai N, Visvanathan K. Adipocytokines, inflammation, and breast cancer risk in postmenopausal women: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 1319-24.
- (197) Touvier M, Fezeu L, Ahluwalia N, Julia C, Charnaux N, Sutton A, Mejean C, Latino-Martel P, Hercberg S, Galan P, Czernichow S. Association between prediagnostic biomarkers of inflammation and endothelial function and cancer risk: a nested case-control study. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 3-13.
- (198) Chan DS, Bandera EV, Greenwood DC, Norat T. Circulating C-Reactive Protein and Breast Cancer Risk-Systematic Literature Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24: 1439-49.
- (199) Heikkila K, Harris R, Lowe G, Rumley A, Yarnell J, Gallacher J, Ben-Shlomo Y, Ebrahim S, Lawlor DA. Associations of circulating C-reactive protein and interleukin-6 with cancer risk: findings from two prospective cohorts and a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 15-26.

- (200) Izano M, Wei EK, Tai C, Swede H, Gregorich S, Harris TB, Klepin H, Satterfield S, Murphy R, Newman AB, Rubin SM, Braithwaite D. Chronic inflammation and risk of colorectal and other obesity-related cancers: The health, aging and body composition study. *Int J Cancer* 2016; 138: 1118-28.
- (201) Ohtani N. Microbiome and cancer. *Semin Immunopathol* 2015; 37: 65-72.
- (202) Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science* 2015; 348: 80-6.
- (203) Bradlow HL. Obesity and the gut microbiome: pathophysiological aspects. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2014; 17: 53-61.
- (204) Goedert JJ, Jones G, Hua X, Xu X, Yu G, Flores R, Falk RT, Gail MH, Shi J, Ravel J, Feigelson HS. Investigation of the association between the fecal microbiota and breast cancer in postmenopausal women: a population-based case-control pilot study. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107.
- (205) Allott EH, Hursting SD. Obesity and cancer: mechanistic insights from transdisciplinary studies. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22: R365-R386.
- (206) Lashinger LM, Rossi EL, Hursting SD. Obesity and resistance to cancer chemotherapy: interacting roles of inflammation and metabolic dysregulation. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96: 458-63.
- (207) Fontanella C, Lederer B, Gade S, Vanoppen M, Blohmer JU, Costa SD, Denkert C, Eidtmann H, Gerber B, Hanusch C, Hilfrich J, Huober J, et al. Impact of body mass index on neoadjuvant treatment outcome: a pooled analysis of eight prospective neoadjuvant breast cancer trials. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 150: 127-39.
- (208) Iwase T, Sangai T, Nagashima T, Sakakibara M, Sakakibara J, Hayama S, Ishigami E, Masuda T, Miyazaki M. Impact of body fat distribution on neoadjuvant chemotherapy outcomes in advanced breast cancer patients. *Cancer Med* 2016; 5: 41-8.
- (209) D'Aiuto M, Chirico A, De Riggi MA, Frasci G, De LM, Di BM, Vici P, Pizzuti L, Sergi D, Maugeri-Sacca M, Barba M, Giordano A. Body mass index and treatment outcomes following neoadjuvant therapy in women aged 45 y or younger: Evidence from a historic cohort. *Cancer Biol Ther* 2016; 17: 470-6.
- (210) Horowitz NS, Wright AA. Impact of obesity on chemotherapy management and outcomes in women with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2015; 138: 201-6.
- (211) Lyman GH, Sparreboom A. Chemotherapy dosing in overweight and obese patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 451-9.
- (212) Hourdequin KC, Schpero WL, McKenna DR, Piazik BL, Larson RJ. Toxic effect of chemotherapy dosing using actual body weight in obese versus normal-weight patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2013; 24: 2952-62.
- (213) Goodwin PJ. Obesity and endocrine therapy: host factors and breast cancer outcome. *Breast* 2013; 22 Suppl 2: S44-S47.
- (214) Ioannides SJ, Barlow PL, Elwood JM, Porter D. Effect of obesity on aromatase inhibitor efficacy in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 147: 237-48.
- (215) Pfeiler G, Stoger H, Dubsky P, Mlineritsch B, Singer C, Balic M, Fitzal F, Moik M, Kwasny W, Selim U, Renner K, Ploner F, et al. Efficacy of tamoxifen +/- aminoglutethimide in normal weight and overweight postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer: an analysis of 1509 patients of the ABCSG-06 trial. *Br J Cancer* 2013; 108: 1408-14.
- (216) Ikonen E. Cellular cholesterol trafficking and compartmentalization. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9: 125-38.
- (217) Goldberg IJ, Eckel RH, McPherson R. Triglycerides and heart disease: still a hypothesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 1716-25.
- (218) Dayspring TD, Pokrywka G. Impact of triglycerides on lipid and lipoprotein biology in women. *Gend Med* 2010; 7: 189-205.
- (219) Huxley R, Lewington S, Clarke R. Cholesterol, coronary heart disease and stroke: a review of published evidence from observational studies and randomized controlled trials. *Semin Vasc Med* 2002; 2: 315-23.

- (220) McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, Steyn K, Sanderson JE, Hasani M, Volkova E, Kazmi K, Yusuf S. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 2008; 372: 224-33.
- (221) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
- (222) Haute Autorité de Santé Sédap. Place des dosages des apolipoprotéines A1 et B dans le bilan lipidique. Rapport d'évaluation technologique. 2008 Sep.
- (223) Jacobs EJ, Gapstur SM. Cholesterol and cancer: answers and new questions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2805-6.
- (224) Silvente-Poirot S, Poirot M. Cancer. Cholesterol and cancer, in the balance. *Science* 2014; 343: 1445-6.
- (225) von Eckardstein A, Hersberger M, Rohrer L. Current understanding of the metabolism and biological actions of HDL. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 147-52.
- (226) Danilo C, Frank PG. Cholesterol and breast cancer development. *Curr Opin Pharmacol* 2012; 12: 677-82.
- (227) Sorlie PD, Feinleib M. The serum cholesterol-cancer relationship: an analysis of time trends in the Framingham Study. *J Natl Cancer Inst* 1982; 69: 989-96.
- (228) Silvente-Poirot S, Poirot M. Cholesterol metabolism and cancer: the good, the bad and the ugly. *Curr Opin Pharmacol* 2012; 12: 673-6.
- (229) Vilchez JA, Martinez-Ruiz A, Sancho-Rodriguez N, Martinez-Hernandez P, Noguera-Velasco JA. The real role of prediagnostic high-density lipoprotein cholesterol and the cancer risk: a concise review. *Eur J Clin Invest* 2014; 44: 103-14.
- (230) Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Stender S, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of cancer: a mendelian randomization study. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 508-19.
- (231) Chandler PD, Song Y, Lin J, Zhang S, Sesso HD, Mora S, Giovannucci EL, Rexrode KE, Moorthy MV, Li C, Ridker PM, Lee IM, et al. Lipid biomarkers and long-term risk of cancer in the Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 1397-407.
- (232) Ni H, Liu H, Gao R. Serum Lipids and Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS One* 2015; 10: e0142669.
- (233) Martin LJ, Melnichouk O, Huszti E, Connelly PW, Greenberg CV, Minkin S, Boyd NF. Serum lipids, lipoproteins, and risk of breast cancer: a nested case-control study using multiple time points. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107.
- (234) Touvier M, Fassier P, His M, Norat T, Chan DS, Blacher J, Hercberg S, Galan P, Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P. Cholesterol and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Nutr* 2015; 1-11.
- (235) Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Rafaniello C, Giugliano D. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2013; 20: 1301-9.
- (236) Law MR, Thompson SG. Low serum cholesterol and the risk of cancer: an analysis of the published prospective studies. *Cancer Causes Control* 1991; 2: 253-61.
- (237) Melvin JC, Holmberg L, Rohrmann S, Loda M, Van Hemelrijck M. Serum lipid profiles and cancer risk in the context of obesity: four meta-analyses. *J Cancer Epidemiol* 2013; 2013: 823849.
- (238) His M, Zelek L, Deschasaux M, Pouchieu C, Kesse-Guyot E, Hercberg S, Galan P, Latino-Martel P, Blacher J, Touvier M. Prospective associations between serum biomarkers of lipid metabolism and overall, breast and prostate cancer risk. *Eur J Epidemiol* 2014; 29: 119-32.
- (239) Melvin JC, Seth D, Holmberg L, Garmo H, Hammar N, Jungner I, Walldius G, Lambe M, Wigertz A, Van HM. Lipid profiles and risk of breast and ovarian cancer in the Swedish AMORIS study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 1381-4.
- (240) Bjorge T, Lukanova A, Jonsson H, Tretli S, Ulmer H, Manjer J, Stocks T, Selmer R, Nagel G, Almquist M, Concini H, Hallmans G, et al. Metabolic syndrome and breast cancer in the

- me-can (metabolic syndrome and cancer) project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1737-45.
- (241) Kabat GC, Kim M, Chlebowski RT, Khandekar J, Ko MG, McTiernan A, Neuhauser ML, Parker DR, Shikany JM, Stefanick ML, Thomson CA, Rohan TE. A longitudinal study of the metabolic syndrome and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2046-53.
- (242) Ulmer H, Borena W, Rapp K, Klenk J, Strasak A, Diem G, Concin H, Nagel G. Serum triglyceride concentrations and cancer risk in a large cohort study in Austria. *Br J Cancer* 2009; 101: 1202-6.
- (243) Vatten LJ, Foss OP. Total serum cholesterol and triglycerides and risk of breast cancer: a prospective study of 24,329 Norwegian women. *Cancer Res* 1990; 50: 2341-6.
- (244) Agnoli C, Berrino F, Abagnato CA, Muti P, Panico S, Crosignani P, Krogh V. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer in the ORDET cohort: a nested case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20: 41-8.
- (245) Moorman PG, Hulka BS, Hiatt RA, Krieger N, Newman B, Vogelman JH, Orentreich N. Association between high-density lipoprotein cholesterol and breast cancer varies by menopausal status. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 483-8.
- (246) Kucharska-Newton AM, Rosamond WD, Mink PJ, Alberg AJ, Shahar E, Folsom AR. HDL-cholesterol and incidence of breast cancer in the ARIC cohort study. *Ann Epidemiol* 2008; 18: 671-7.
- (247) Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Serum lipids, lipid-lowering drugs, and the risk of breast cancer. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2264-71.
- (248) Emaus A, Veierod MB, Tretli S, Finstad SE, Selmer R, Furberg AS, Bernstein L, Schlichting E, Thune I. Metabolic profile, physical activity, and mortality in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121: 651-60.
- (249) Wulaningsih W, Vahdaninia M, Rowley M, Holmberg L, Garmo H, Malmstrom H, Lambe M, Hammar N, Walldius G, Jungner I, Coolen AC, Van HM. Prediagnostic serum glucose and lipids in relation to survival in breast cancer patients: a competing risk analysis. *BMC Cancer* 2015; 15: 913.
- (250) Clavel-Chapelon F, van Liere MJ, Giubout C, Niravong MY, Goulard H, Le CC, Hoang LA, Amoyel J, Auquier A, Duquesnel E. E3N, a French cohort study on cancer risk factors. E3N Group. *Etude Epidemiologique aupres de femmes de l'Education Nationale*. *Eur J Cancer Prev* 1997; 6: 473-8.
- (251) Clavel-Chapelon F. Cohort Profile: The French E3N Cohort Study. *Int J Epidemiol* 2015; 44: 801-9.
- (252) Bingham S, Riboli E. Diet and cancer--the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 206-15.
- (253) Riboli E. Nutrition and cancer: background and rationale of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Ann Oncol* 1992; 3: 783-91.
- (254) Tehard B, van Liere MJ, Com NC, Clavel-Chapelon F. Anthropometric measurements and body silhouette of women: validity and perception. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: 1779-84.
- (255) Nagin DS. Analyzing developmental trajectories: a semiparametric, group-based approach. *Psychological Methods* 1999; 4: 139-57.
- (256) Nagin DS. Group-based trajectory modeling: an overview. *Ann Nutr Metab* 2014; 65: 205-10.
- (257) Tehard B, Friedenreich CM, Oppert JM, Clavel-Chapelon F. Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: results from the E3N cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 57-64.
- (258) Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, Bassett DR, Jr., Schmitz KH, Emplaincourt PO, Jacobs DR, Jr., Leon AS. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: S498-S504.
- (259) Lucas F, Niravong M, Villemainot S, Kaaks R, Clavel-Chapelon F. Estimation of food portion size using photographs: validity, strengths, weaknesses and recommendations. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 1995; 8: 65-74.

- (260) van Liere MJ, Lucas F, Clavel F, Slimani N, Villemainot S. Relative validity and reproducibility of a French dietary history questionnaire. *Int J Epidemiol* 1997; 26 Suppl 1: S128-S136.
- (261) Favier JC, Feinberg M, Ireland-Ripert J, Toque C. Répertoire général des aliments : table de composition 1995.
- (262) Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. *Diabetes Care* 2008; 31: 2281-3.
- (263) Sartorelli DS, Fagherazzi G, Balkau B, Touillaud MS, Boutron-Ruault MC, de Lauzon-Guillain B, Clavel-Chapelon F. Differential effects of coffee on the risk of type 2 diabetes according to meal consumption in a French cohort of women: the E3N/EPIC cohort study. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1002-12.
- (264) World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision 2010.
- (265) Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan S. International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition (ICD-O-3) 2000.
- (266) Ewertz M, Machado SG, Boice JD, Jr., Jensen OM. Endometrial cancer following treatment for breast cancer: a case-control study in Denmark. *Br J Cancer* 1984; 50: 687-92.
- (267) Pukkala E, Kyyronen P, Sankila R, Holli K. Tamoxifen and toremifene treatment of breast cancer and risk of subsequent endometrial cancer: a population-based case-control study. *Int J Cancer* 2002; 100: 337-41.
- (268) Sanchez L, Lana A, Hidalgo A, Rodriguez JM, Del Valle MO, Cueto A, Folgueras MV, Belyakova E, Comendador MA, Lopez ML. Risk factors for second primary tumours in breast cancer survivors. *Eur J Cancer Prev* 2008; 17: 406-13.
- (269) Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)* 1972; 34: 187-220.
- (270) Bouyer J, Hémond D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B, Clavel J. *Epidémiologie. Principes et méthodes quantitatives* 2009.
- (271) Jones B, Nagin DS. Advances in group-based trajectory modeling and an SAS procedure for estimating them. *Statistical Methods and Research* 2007; 35: 542-71.
- (272) Andruff H, Carraro N, Thompson A, Gaudreau P, Louvet B. Latent class growth modelling: a tutorial. *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology* 2009; 5: 11-24.
- (273) Goodwin PJ. Commentary on: "Effect of obesity on survival in women with breast cancer: systematic review and meta-analysis" (Melinda Protani, Michael Coory, Jennifer H. Martin). *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123: 637-40.
- (274) Hocking S, Samocho-Bonet D, Milner KL, Greenfield JR, Chisholm DJ. Adiposity and insulin resistance in humans: the role of the different tissue and cellular lipid depots. *Endocr Rev* 2013; 34: 463-500.
- (275) Montague CT, Prins JB, Sanders L, Digby JE, O'Rahilly S. Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes* 1997; 46: 342-7.
- (276) Van Harmelen V, Reynisdottir S, Eriksson P, Thorne A, Hoffstedt J, Lonnqvist F, Arner P. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes* 1998; 47: 913-7.
- (277) Ando S, Catalano S. The multifactorial role of leptin in driving the breast cancer microenvironment. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 263-75.
- (278) Fagherazzi G, Guillas G, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Mesrine S. Body shape throughout life and the risk for breast cancer at adulthood in the French E3N cohort. *Eur J Cancer Prev* 2013; 22: 29-37.
- (279) Berkey CS, Frazier AL, Gardner JD, Colditz GA. Adolescence and breast carcinoma risk. *Cancer* 1999; 85: 2400-9.
- (280) Weiderpass E, Braaten T, Magnusson C, Kumle M, Vainio H, Lund E, Adami HO. A prospective study of body size in different periods of life and risk of premenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1121-7.
- (281) Ahlgren M, Melbye M, Wohlfahrt J, Sorensen TI. Growth patterns and the risk of breast cancer in women. *N Engl J Med* 2004; 351: 1619-26.

- (282) Baer HJ, Tworoger SS, Hankinson SE, Willett WC. Body fatness at young ages and risk of breast cancer throughout life. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 1183-94.
- (283) Fuemmeler BF, Pendergast MK, Terryak KP. Weight, dietary behavior, and physical activity in childhood and adolescence: implications for adult cancer risk. *Obes Facts* 2009; 2: 179-86.
- (284) De Stavola BL, dos SS, I, McCormack V, Hardy RJ, Kuh DJ, Wadsworth ME. Childhood growth and breast cancer. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 671-82.
- (285) Bardia A, Vachon CM, Olson JE, Vierkant RA, Wang AH, Hartmann LC, Sellers TA, Cerhan JR. Relative weight at age 12 and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 374-8.
- (286) Le ML, Kolonel LN, Earle ME, Mi MP. Body size at different periods of life and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 137-52.
- (287) Michels KB, Terry KL, Eliassen AH, Hankinson SE, Willett WC. Adult weight change and incidence of premenopausal breast cancer. *Int J Cancer* 2012; 130: 902-9.
- (288) White KK, Park SY, Kolonel LN, Henderson BE, Wilkens LR. Body size and breast cancer risk: the Multiethnic Cohort. *Int J Cancer* 2012; 131: E705-E716.
- (289) Palmer JR, Adams-Campbell LL, Boggs DA, Wise LA, Rosenberg L. A prospective study of body size and breast cancer in black women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 1795-802.
- (290) Kawai M, Minami Y, Kuriyama S, Kakizaki M, Kakugawa Y, Nishino Y, Ishida T, Fukao A, Tsuji I, Ohuchi N. Adiposity, adult weight change and breast cancer risk in postmenopausal Japanese women: the Miyagi Cohort Study. *Br J Cancer* 2010; 103: 1443-7.
- (291) Ahn J, Schatzkin A, Lacey JV, Jr., Albanes D, Ballard-Barbash R, Adams KF, Kipnis V, Mouw T, Hollenbeck AR, Leitzmann MF. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2091-102.
- (292) Song M, Willett WC, Hu FB, Spiegelman D, Must A, Wu K, Chan AT, Giovannucci EL. Trajectory of body shape across the lifespan and cancer risk. *Int J Cancer* 2016; 138: 2383-95.
- (293) Baer HJ, Colditz GA, Willett WC, Dorgan JF. Adiposity and sex hormones in girls. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 1880-8.
- (294) Stoll BA. Teenage obesity in relation to breast cancer risk. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 1035-40.
- (295) Dossus L, Kvaskoff M, Bijon A, Fervers B, Boutron-Ruault MC, Mesrine S, Clavel-Chapelon F. Determinants of age at menarche and time to menstrual cycle regularity in the French E3N cohort. *Ann Epidemiol* 2012; 22: 723-30.
- (296) Russo J, Tay LK, Russo IH. Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 1982; 2: 5-73.
- (297) Yochum L, Tamimi RM, Hankinson SE. Birthweight, early life body size and adult mammographic density: a review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control* 2014; 25: 1247-59.
- (298) Olsson A, Sartor H, Borgquist S, Zackrisson S, Manjer J. Breast density and mode of detection in relation to breast cancer specific survival: a cohort study. *BMC Cancer* 2014; 14: 229.
- (299) Maskarinec G, Pagano IS, Little MA, Conroy SM, Park SY, Kolonel LN. Mammographic density as a predictor of breast cancer survival: the Multiethnic Cohort. *Breast Cancer Res* 2013; 15: R7.
- (300) Gierach GL, Ichikawa L, Kerlikowske K, Brinton LA, Farhat GN, Vacek PM, Weaver DL, Schairer C, Taplin SH, Sherman ME. Relationship between mammographic density and breast cancer death in the Breast Cancer Surveillance Consortium. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1218-27.
- (301) Li J, Humphreys K, Eriksson L, Edgren G, Czene K, Hall P. Mammographic density reduction is a prognostic marker of response to adjuvant tamoxifen therapy in postmenopausal patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2249-56.
- (302) Arnold M, Jiang L, Stefanick ML, Johnson KC, Lane DS, LeBlanc ES, Prentice R, Rohan TE, Snively BM, Vitolins M, Zaslavsky O, Soerjomataram I, et al. Duration of Adulthood

- Overweight, Obesity, and Cancer Risk in the Women's Health Initiative: A Longitudinal Study from the United States. *PLoS Med* 2016; 13: e1002081.
- (303) Rogers I. The influence of birthweight and intrauterine environment on adiposity and fat distribution in later life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 755-77.
- (304) Schellong K, Schulz S, Harder T, Plagemann A. Birth weight and long-term overweight risk: systematic review and a meta-analysis including 643,902 persons from 66 studies and 26 countries globally. *PLoS One* 2012; 7: e47776.
- (305) Krul AJ, Daanen HA, Choi H. Self-reported and measured weight, height and body mass index (BMI) in Italy, the Netherlands and North America. *Eur J Public Health* 2011; 21: 414-9.
- (306) Fagherazzi G, Fabre A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Serum cholesterol level, use of a cholesterol-lowering drug, and breast cancer: results from the prospective E3N cohort. *Eur J Cancer Prev* 2010; 19: 120-5.
- (307) Furberg AS, Veierod MB, Wilsgaard T, Bernstein L, Thune I. Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile, and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1152-60.
- (308) World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio. Report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. 2011.
- (309) Kotronen A, Yki-Jarvinen H, Sevastianova K, Bergholm R, Hakkarainen A, Pietilainen KH, Juurinen L, Lundbom N, Sorensen TI. Comparison of the relative contributions of intra-abdominal and liver fat to components of the metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19: 23-8.
- (310) NACRe. Revue systématique de la littérature sur les facteurs nutritionnels et le risque de seconds cancers primitifs. Jouy en Josas: NACRe; 2010.
- (311) NACRe. Facteurs nutritionnels associés au risque de second cancer : expertise des données disponibles. 2015.
- (312) Institut National du Cancer. Conseils de prévention. 2016.
- (313) Druesne-Pecollo N, Keita Y, Touvier M, Chan DS, Norat T, Hercberg S, Latino-Martel P. Alcohol drinking and second primary cancer risk in patients with upper aerodigestive tract cancers: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 324-31.
- (314) Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNEP). Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer. Recommandation professionnelles de la Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNEP). 2012 Nov.
- (315) Recommandations pour la pratique clinique : Nice - Saint-Paul de Vence 2011 "cancers du sein" et "soins de support". Partie II - Soins de support. Nutrition. *Oncologie* 2011; 13: 806-16.
- (316) Recommandations pour la pratique clinique : Nice, Saint-Paul de Vence 2009 "cancers du sein" et "soins de support". Partie II - Soins de support. Nutrition. *Oncologie* 2009; 612-793.
- (317) Plan Cancer 2009-2013. 2009 Jan.
- (318) Plan Cancer 2014-2019. 2015 Feb.
- (319) Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya KS, Schwartz AL, Bandera EV, Hamilton KK, Grant B, McCullough M, Byers T, Gansler T. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 243-74.
- (320) Blanchard CM, Courneya KS, Stein K. Cancer survivors' adherence to lifestyle behavior recommendations and associations with health-related quality of life: results from the American Cancer Society's SCS-II. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2198-204.
- (321) Freedman RJ, Aziz N, Albanes D, Hartman T, Danforth D, Hill S, Sebring N, Reynolds JC, Yanovski JA. Weight and body composition changes during and after adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2248-53.
- (322) Sedjo RL, Hines LM, Byers T, Giuliano AR, Marcus A, Vadaparampil S, Jacobsen P, Kilbourn K, Feser WJ, Risendal BC. Long-term weight gain among Hispanic and non-Hispanic White women with and without breast cancer. *Nutr Cancer* 2013; 65: 34-42.

- (323) Gross AL, May BJ, Axilbund JE, Armstrong DK, Roden RB, Visvanathan K. Weight change in breast cancer survivors compared to cancer-free women: a prospective study in women at familial risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24: 1262-9.
- (324) Rack B, Andergassen U, Neugebauer J, Salmen J, Hepp P, Sommer H, Lichtenegger W, Friese K, Beckmann MW, Hauner D, Hauner H, Janni W. The German SUCCESS C Study - The First European Lifestyle Study on Breast Cancer. *Breast Care (Basel)* 2010; 5: 395-400.
- (325) Villarini A, Pasanisi P, Traina A, Mano MP, Bonanni B, Panico S, Scipioni C, Galasso R, Paduos A, Simeoni M, Bellotti E, Barbero M, et al. Lifestyle and breast cancer recurrences: the DIANA-5 trial. *Tumori* 2012; 98: 1-18.

ANNEXES

Annexe A : « Pre-diagnostic body size and breast cancer survival in the E3N cohort study », article publié dans l'International Journal of Cancer

Page 1 of 24

International Journal of Cancer

Pre-diagnostic body size and breast cancer survival in the E3N cohort study

Authors: Mathilde His^{1,2,3}, Guy Fagherazzi^{1,2,3}, Sylvie Mesrine^{1,2,3}, Marie-Christine Boutron-Ruault^{1,2,3},
Françoise Clavel-Chapelon^{1,2,3}, Laure Dossus^{1,2*}

Affiliations:

¹Team 9: Lifestyle, genes and health: integrative trans-generational epidemiology, Center for Research in Epidemiology and Population Health, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) U1018, Villejuif, France

²Univ Paris-Sud, Villejuif, France

³Gustave Roussy Institute, Villejuif, France

* Corresponding author:

Team 9: Lifestyle, genes and health: integrative trans-generational epidemiology

UMR-S 1018: Inserm, Université Paris-Sud

Gustave Roussy

114, rue Edouard Vaillant

94805 Villejuif cedex

Email: laure.dossus@inserm.fr

Fax: +33 4 72 73 83 61

Keywords: breast cancer survival; adiposity; obesity; mortality; disease-free survival

Abbreviations: BCSS: breast cancer-specific survival; BMI: body mass index; CI: confidence interval; ER: estrogen receptor; HC: hip circumference; HR: hazard ratio; iDFS: invasive disease-free survival; MHT: menopausal hormone therapy; OS: overall survival; PR: progesterone receptor; WC: waist circumference; WHR: waist-to-hip ratio.

Research Article

Novelty and impact: We investigated excess adiposity before diagnosis in relation to breast cancer recurrence and survival considering not only BMI, but also waist and hip circumferences and waist-to-hip ratio. Although overall and abdominal adiposities in mostly normal-weight and overweight women were not associated with poor outcome, a large hip circumference was associated with increased risks of death and recurrence after breast cancer, even when adjusting for tumor

characteristics and lifestyle factors. Further studies should consider anthropometric characteristics other than BMI when studying breast cancer survival.

Abstract:

Obesity has been associated with poor breast cancer prognosis, however most studies have focused on Body Mass Index (BMI) and few have considered the distribution of adipose tissue. We investigated associations between pre-diagnostic adiposity and breast cancer survival, considering BMI, waist and hip circumferences (WC and HC), and waist-to-hip ratio (WHR).

Analyses included 3,006 women from the French E3N prospective cohort study diagnosed with primary invasive breast cancer between 1995 and 2008. We investigated overall, breast cancer-specific, and disease-free survival, overall and according to stage, menopausal and hormonal status and year of diagnosis, using Cox proportional hazard models adjusted for tumor characteristics and lifestyle risk factors.

Women with a pre-diagnostic HC>100 cm were at increased risk of death from all causes (Hazard Ratio (HR)_{>100vs<95cm}=1.38, 95% Confidence Interval (CI)=1.02-1.86, $P_{\text{trend}}=0.02$) and from breast cancer (HR_{>100vs<95cm}=1.50, CI=1.03-2.17, $P_{\text{trend}}=0.03$), and of second invasive cancer event (HR_{>100vs<95cm}=1.36, CI=1.11-1.67, $P_{\text{trend}}=0.002$), compared to those with HC <95 cm. Associations were stronger after adjustment for BMI. BMI, WC and WHR were not associated with survival after breast cancer.

Our study underlines the importance of going beyond BMI when studying the association between adiposity and breast cancer survival. Further studies should be conducted to confirm our results on hip circumference.

Introduction

Breast cancer is the most prevalent cancer in women in both developed and developing countries (1). With 5-year relative survival rates of 80% or more in developed countries (2), an increasing number of women are currently living with a diagnosis of breast cancer. For these cancer survivors, it is essential to identify modifiable risk factors that could influence their prognosis.

Breast cancer characteristics such as TNM stage, lymph node status, tumor size, tumor grade, histological type, lymphatic and vascular invasion, hormone receptor and HER2 status, and age at diagnosis are known predictive or prognostic factors (3;4). A recent meta-analysis conducted by the World Cancer Research Fund (WCRF) has shown that obesity and excess weight before diagnosis were associated with increased mortality (from all causes and from breast cancer) (5). However, the WCRF expert panel judged that the level of evidence for the association between a healthy body mass index (BMI) and a better survival was only limited, despite suggestive evidence (6). Weaknesses have been underlined in observational studies as well as in clinical trials. In particular, cohort studies need to assess more systematically important prognostic factors, such as tumor characteristics, treatment or time period of cancer diagnosis (because of rapid changes in treatments). On the other hand, results from clinical trials, which often include such information, do not sufficiently take into account lifestyle factors and are more difficult to generalize because of selection bias in the survivors participating in clinical trials compared with the overall population of survivors. In addition, most published studies have considered only BMI, an overall measurement of adiposity. They rarely considered waist and hip circumferences (WC and HC) or waist-to-hip ratio (WHR) (7), measures of abdominal or gluteo-femoral adiposity, which may have a different impact on health than overall adiposity (BMI) (8;9), in particular with respect to cancer risk (10).

In this context, our objective was to study the associations between several measurements of pre-diagnostic adiposity (BMI, WC, HC, WHR) and breast cancer survival, overall and in breast cancer subtypes, accounting for major potential confounders, using data from the large E3N prospective cohort study.

Methods

The E3N cohort study

The "Etude Epidémiologique auprès des Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale" (E3N) study is a prospective cohort study initiated in 1990 (11). Overall, 98,995 women aged 40-65 years were recruited from a national health insurance plan covering mostly teachers. All women gave informed consent, in compliance with the rules of the French National Commission for Data Protection and Privacy, the organization that gave ethical approval for the study. Follow-up questionnaires have been sent every 2-3 years to the participants since 1990, collecting data about lifestyle and reproductive factors as well as major health events, including cancer.

Outcome assessment

Any new diagnosis of cancer event (primary tumors and locoregional or distant recurrences) reported every two to three years in each follow-up questionnaire up to December 7, 2011 was systematically investigated and validated using pathological reports collected from the patients or their doctors. Tumor characteristics such as stage, grade, nodes, distant metastases, size of the tumor, hormonal receptor status, and histological subtype were extracted from pathological reports or any other medical document (such as bone-scan, magnetic resonance imaging (MRI), or X-ray radiography reports).

We considered three outcomes after primary invasive breast cancer: second invasive cancer events, deaths from breast cancer, and deaths from any cause. We considered as second invasive cancer events loco-regional invasive recurrences, distant recurrences (metastases) or a second invasive cancer of any primary sites up to December 2011. All cancer events diagnosed within a same three-month period were considered as synchronous events (12-15).

The participants' vital status was regularly updated through the health insurance plan, postal service, and next-of-kin; causes of death were obtained from the French National Service on Causes of Death. When breast cancer was reported as the initial cause of death at least 2 years after the

initial breast cancer diagnosis without any cancer event reported since the breast cancer diagnosis (N=17), we considered that the participant had suffered distant recurrence 2 years before death. These two years correspond to the median survival time for women of the study population diagnosed with metastases, and have also been used in similar cohort studies (16). When time between breast cancer diagnosis and death from breast cancer was less than 2 years (N=21), the date of distant recurrence was defined as the date of death (16).

Anthropometric measurements

Each follow up questionnaire asked women to provide their weight in kilograms. Height (cm) was collected in 1990, 1995 and in all questionnaires since 2000. BMI was then computed according to the weight reported in each questionnaire as $\text{weight (kg)} / (\text{height (m)} * \text{height (m)})$.

Women were asked to report their waist and hip circumferences according to precise instructions in the 1995, 2002 and 2005 questionnaires (17). Waist circumference was defined as the smallest circumference between the base of the ribs and the largest point of the iliac crest, and hip circumference as the largest circumference below the umbilicus. Waist-to-hip ratio was then computed as waist circumference / hip circumference.

Study population

Only women with no personal history of cancer, except basal cell skin carcinoma, prior to breast cancer diagnosis, and whose first primary invasive breast cancer had been confirmed by a pathological report before June 25 2008 (N=5991, 93.5 %), were included in the study. We excluded women with incomplete date of any cancer event or death (N=133), *in situ* breast cancer (n=760), phyllode tumors or tumors with missing morphological codes (n=7), or metastatic disease at diagnosis (n=39). In addition, participants who had no data on BMI, WC, or HC before their first primary breast cancer diagnosis were excluded (N=1,892). The study population included 3160

cancer cases diagnosed between 1995 (first available data on WC and HC) and June 25 2008 (date when the validation of first cancer cases was considered complete).

Statistical analyses

Survival follow-up started at the date of diagnosis of the first primary invasive breast cancer. We defined invasive disease-free survival (IDFS) as time to second invasive cancer event or death from any cause, overall survival (OS) as time to death from any cause, and breast cancer specific survival (BCSS) as time to death from breast cancer, as recommended by Hudis et al. (12) and Gourgou-Bourgade et al. (18). For OS and BCSS analyses, women were followed until the event of interest or until December 7, 2011. Women who did not answer the last questionnaire (11.0 %) were considered lost to follow-up in the IDFS analyses, and censored at the date of the last completed questionnaire plus 6 months. Otherwise, women were followed until the date of diagnosis of a second invasive cancer event, or the first date between date of death, or December 7, 2011 in IDFS analyses.

For descriptive analyses, differences across World Health Organization (WHO) BMI categories (<25 kg/m², 25-30 kg/m² (overweight), ≥30 kg/m² (obese)) (19) (Table 1) were assessed using chi² tests or analyses of variance depending on the type of variables.

Cox proportional hazards models with time since diagnosis (in months) as the timescale were used to estimate hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CI) associated with categories of anthropometric measurements (WHO categories for BMI, and tertiles for HC, WC, and WHR), using the last anthropometric measurements available before diagnosis of the first primary invasive breast cancer. Proportional hazards assumption was assessed using log-log plots. For tests of linear trend across categories, we assigned participants the median value for each anthropometric measurement category and modeled the corresponding variable as a continuous term.

Model 1 was adjusted for age at diagnosis, time between exposure assessment and diagnosis, tumor characteristics (Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grade of the tumor, estrogen receptor (ER) status, progesterone receptor (PR) status, TNM stage, histological subtype), as well as

6

for hormonal and lifestyle factors at diagnosis: menopausal status, age at menopause, use of menopausal hormone therapy (MHT), use of oral contraceptives, parity, history of benign breast disease, family history of breast cancer in first-degree relatives, smoking status, education level, diabetes, and total physical activity in 1990 (MET h/week). HER2 status was available only for 281 women, thus it was not included in the analyses. Mutual adjustments for WC and BMI were added in model 2. All models were stratified according to period of diagnosis (1995-1999; 2000-2004; 2005-2008).

Adjustments for dietary factors such as daily energy and alcohol intakes in 1993 were examined on the sub-population (N=2822) for which dietary intake data was available, after exclusion of subjects with extreme energy intakes. Since estimates remained similar, dietary variables were not included in the final models. For covariates with less than 5% missing values, missing values were imputed to the modal category or the median value. For SBR grade and hormone receptor status, we created a missing category.

Analyses were further stratified according to TNM stage (stage I or stage II-III), menopausal status at diagnosis (pre-menopause or post-menopause), ER/PR status, and period of diagnosis (before or after 2000).

Sensitivity analyses were performed excluding women with a BMI <18.5 kg/m² (n=76, 2.4%), women whose last available BMI measurement was reported over 2 years before diagnosis (n=1017), and excluding women whose second event was not confirmed by medical document (n=135).

All statistical tests were two-sided, and *P* values below 0.05 were considered statistically significant.

All analyses were performed with the Statistical Analyses Systems (SAS) version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC).

Results

In our study population, 286 women had died before December 2011, of whom 188 because of their breast cancer (among which 130 were stage II or III), and 614 experienced a second invasive cancer event, either loco regional invasive recurrence (N=183), distant metastasis (N=211), second primary invasive tumor (N=112), uncertain whether primary tumor or metastatic disease (N=3), or unclassified cancer event without any pathological report (N=105). Overall, 78 % of second events were confirmed by a medical document (pathological or medical imaging reports, death certificate).

Mean follow-up was 9.1 years for OS and BCSS, and 8.0 years for iDFS (Table 1). Mean age at diagnosis was 61.5 years and most cases (90.8%) were diagnosed after menopause. Breast cancer cases were mostly ductal (72.5%), TNM stage I (63.5%), well or moderately differentiated (82.5% SBR grade 1 and 2), and, for tumors with known hormone receptor status, ER positive (82.7%) and PR positive (64.5%). Mean BMI before diagnosis was 23.8 kg/m² (WC: 78.6 cm, HC: 98.3 cm, WHR: 0.80) and was assessed on average 19.2 months before diagnosis. Obese and overweight women had a higher prevalence of hormone receptor positive tumors and were older at diagnosis. Obese and overweight women were less likely to have used oral contraceptives or menopausal hormone therapy, and were more often diabetics.

In models adjusted for tumor characteristics and lifestyle factors (model 1), neither BMI nor WC or WHR were associated with any of the outcomes (Table 2). High HC was associated with an increased risk of death from all causes (OS: HR_{>100vs<95cm}=1.38, CI=1.02-1.86, P_{trend} =0.02), breast cancer-specific death (BCSS: HR_{>100vs<95cm}=1.50, CI=1.03-2.17, P_{trend} =0.03), and second invasive cancer events (iDFS: HR_{>100vs<95cm}=1.36, CI=1.11-1.67, P_{trend} =0.002). Additional adjustment for BMI strengthened the associations (OS: HR_{>100vs<95cm}=1.76, CI=1.20-2.59, P_{trend} =0.003; BCSS: HR_{>100vs<95cm}=1.66, CI=1.03-2.67, P_{trend} =0.03; iDFS: HR_{>100vs<95cm}=1.58, CI=1.22-2.06, P_{trend} =0.0005).

Associations with HC did not differ in analyses stratified according to TNM stage (Table 3). Stage I cases with high WC were at increased risk of a second invasive cancer event (but not death) (Model 1: HR_{>80vs<74cm}=1.42, CI=1.06-1.92, P_{trend} =0.02, Model 2: HR_{>80vs<74cm}=1.61, CI=1.08-2.39,

$P_{\text{trend}}=0.02$ - $P_{\text{interaction}}=0.28$) while no association was observed with WC in women with cancer of stage II or III.

No significant heterogeneity was observed by ERPR status in HC associations although the association with OS seemed stronger in ER-PR- than in ER+PR+ (Model 2: ER+PR+ $HR_{>100\text{vs}<95\text{cm}}=1.94$, $CI=1.02-3.67$, $P_{\text{trend}}=0.02$; ER-PR- $HR_{>100\text{vs}<95\text{cm}}=4.29$, $CI=1.46-12.59$, $P_{\text{trend}}=0.01$ - $P_{\text{interaction}}=0.07$) (Table 4).

When stratifying analyses according to year of diagnosis (Table 5), we observed a significant interaction for the association between HC and OS ($P_{\text{interaction}}=0.02$). Although going in the same direction, associations were stronger in cases diagnosed in 2000 or after compared to cases diagnosed in 1995-1999 (Model 2, 1995-1999, OS: $HR_{95-100\text{vs}<95\text{cm}}=0.81$, $CI=0.50-1.32$, $HR_{>100\text{vs}<95\text{cm}}=2.27$, $CI=1.23-4.20$, $P_{\text{trend}}=0.005$; 2000-2008, OS: $HR_{95-100\text{vs}<95\text{cm}}=1.92$, $CI=1.18-3.13$, $HR_{>100\text{vs}<95\text{cm}}=2.43$, $CI=1.33-4.42$, $P_{\text{trend}}=0.01$). The associations seem also stronger with iDFS although the interaction was not statistically significant.

No statistically significant interaction with menopausal status at diagnosis was observed (Supplementary table 1), although our population was mostly post-menopausal and very few events were identified in premenopausal cases.

Excluding women with $BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$ in sensitivity analyses did not change the associations between HC and OS, BCSS, or iDFS. Similarly, the associations between HC and OS, BCSS, and iDFS were of the same magnitude when analyses were restricted to women whose last available BMI was within the 2 years before diagnosis, or to women whose last available BMI was more than one year before diagnosis. Excluding women whose second cancer event had not been validated by a pathological report did not modify the association between HC and iDFS. Lastly, excluding breast cancer cases diagnosed during the last 5 years of follow-up did not alter the findings (data not shown).

Discussion

In this prospective cohort of relatively lean women, BMI, WC and WHR were not associated with survival after breast cancer. However, women with a pre-diagnostic HC>100 cm were at increased risk of death (from all causes and from breast cancer) and second invasive cancer event, compared to those with HC <95 cm, especially when BMI was adjusted for.

In 15 out of 22 published studies, BMI-defined obesity compared to normal weight was associated with increased risk of death from any cause, and in 14 of them, it was also associated with breast cancer-specific mortality (5;20). However, overweight, defined as BMI 25 - 30kg/m², was not associated with all-cause mortality in any individual study, and the meta-analysis showed a modest increase in mortality (OS: RR_{overweight VS normal}=1.07 (1.02-1.12)) (5). Thus, the absence of an association between BMI and survival in our study could be explained by the low number of obese women (average BMI: 23.7 kg/m², 6% of obese women), and is in agreement with the no or modest associations observed between overall adiposity and survival in the overweight (25-30 kg/m²) BMI range. Regarding the association between pre-diagnostic BMI and risk of breast cancer recurrence, reports in the literature were inconsistent, with either positive (21;22) or null (16;23;24) associations.

There were only two previous studies on WC in relation to events in breast cancer survivors, and they found no association with survival (20;25). To our knowledge, only one study (25) investigated associations between pre-diagnostic HC and risk of death after breast cancer, on a reduced number of post-menopausal women (n=698; 56 deaths), and reported a non-statistically significant increase in risk of death. Post-diagnostic HC was not associated with overall survival in two studies (26;27).

Our results regarding stage of disease showed no interaction or overlapping confidence intervals, and are consistent with existing data. Some studies suggested that the associations of obesity with breast cancer were either stronger or similar among early stage cancer cases, regardless of the time obesity was assessed (16;28-30). Thus, Majed et al. (29) hypothesized that adiposity would play a stronger role in prognosis when other prognostic factors are more favorable.

In published meta-analyses the ER status did not modify the associations between adiposity and breast cancer survival (5;31), although in one meta-analysis (5) pre-diagnostic BMI was associated with total and breast cancer mortality only in hormone receptor positive cases.

The literature regarding menopausal status at diagnosis is conflicting, however, two recent meta-analyses concluded that no significant difference was observed in the association between pre-diagnosis BMI and total and breast cancer specific mortality between pre and post-menopausal women (5;31).

Excess adiposity has been associated with several metabolic and hormonal dysregulations that involves sex hormones, insulin and insulin-like growth factors, or inflammation pathways and adipocytokines (32). Evidence towards mechanisms involving insulin was considered the strongest by Niraula and Goodwin (31;33). However, central adiposity (high WC) is usually more strongly correlated with insulin levels than HC (34), and our data showed little association of WC with survival. Gluteo-femoral/subcutaneous adiposity, for which HC is a marker (35;36), is characterized by the secretion of leptin (34;37;38), an adipocytokine with pro-angiogenic and anti-apoptotic properties (39). Interestingly, hyperleptinaemia has already been related to poor prognosis after breast cancer (40). However, further investigation is needed regarding properties of the gluteo-femoral adipose tissue and its secreted products (36).

Strengths of our study include the prospective design of the E3N cohort study, with regularly updated information, which allowed us to collect anthropometric data from women before their cancer diagnosis, avoiding potential recall bias caused by retrospective assessment at cancer diagnosis. Moreover, first breast cancer cases, and most second events were confirmed by pathological reports, and detailed tumor characteristics were extracted from the records.

However, the E3N cohort study was not originally designed to study survival. Thus, compared to data from clinical studies, some information on tumor characteristics and treatments were incomplete or missing. As the follow-up period for this study lasted from 1995 to 2011, cancer treatments have evolved, as well as routine evaluation of predictive and prognostic factors such as

HER2 status. For this reason, we chose to stratify all our analyses by periods of diagnosis. Another limitation is that anthropometric measurements were not clinically assessed, but self-reported. However, a validation study (18) in a subset of the E3N cohort showed high correlation coefficients (> 0.80) between weight, height, hip, waist, bust circumferences, and BMI measured by a technician, and those measured by the women. Lastly, the low number of BMI-defined obese women and few events in those women limited the study of the association between obesity and survival.

Conclusions

In conclusion, HC was associated with poorer survival after breast cancer in a population of mostly normal-weight French women, whereas BMI-measured overall adiposity was not. This suggests that overall adiposity, at overweight level, does not influence survival, and underlines the interest of going beyond BMI when studying anthropometry with regards to breast cancer survival. Thus, we recommend that further studies consider various anthropometric measurements in order to provide complete information that will help to understand the mechanisms underlying associations between adiposity and survival.

Acknowledgments

The authors are grateful to Rafika Chaït, Lyan Hoang, Laureen Dartois and Celine Kernaleguen for their technical assistance, and to Amy Mullee for proof-reading the English. The authors are also indebted to all participants for providing data and to practitioners for providing pathology reports. This work was supported by Fondation de France. Mathilde His was supported by a PhD fellowship from the French League against Cancer. The E3N study is being carried out with financial support from the French League against Cancer, the Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale, the Gustave Roussy Institute, and the National Institute of Health and Medical Research.

Reference List

- (1) Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386.
- (2) Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R., Capocaccia R, Baili P, Rachet B, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, Sant M, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol* 2008; 9: 730-56.
- (3) Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 309-30.
- (4) Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004; 9: 606-16.
- (5) Chan DS, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A, Navarro RD, Thune I, Vieira R, Norat T. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol* 2014; 25: 1901-14.
- (6) World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity, and Breast Cancer Survivors. 2014.
- (7) James FR, Wootton S, Jackson A, Wiseman M, Copson ER, Cutress RI. Obesity in breast cancer - What is the risk factor? *Eur J Cancer* 2015; 51: 705-20.
- (8) Leitzmann MF, Moore SC, Koster A, Harris TB, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A. Waist circumference as compared with body-mass index in predicting mortality from specific causes. *PLoS One* 2011; 6: e18582.
- (9) Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, van der Schouw YT, Spencer E, Moons KG, Tjonneland A, Halkjaer J, Jensen MK, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008; 359: 2105-20.
- (10) Harding JL, Shaw JE, Anstey KJ, Adams R, Balkau B, Brennan-Olsen SL, Briffa T, Davis TM, Davis WA, Dobson A, Flicker L, Giles G, et al. Comparison of anthropometric measures as predictors of cancer incidence: A pooled collaborative analysis of 11 Australian cohorts. *Int J Cancer* 2015; 137: 1699-708.
- (11) Clavel-Chapelon F. Cohort Profile: The French E3N Cohort Study. *Int J Epidemiol* 2015; 44: 801-9.
- (12) Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JA, Sparano JA, Hunsberger S, Enos RA, Gelber RD, Zujewski JA. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2127-32.
- (13) Ewertz M, Machado SG, Boice JD, Jr., Jensen OM. Endometrial cancer following treatment for breast cancer: a case-control study in Denmark. *Br J Cancer* 1984; 50: 687-92.
- (14) Pukkala E, Kyyronen P, Sankila R, Holli K. Tamoxifen and toremifene treatment of breast cancer and risk of subsequent endometrial cancer: a population-based case-control study. *Int J Cancer* 2002; 100: 337-41.

- (15) Sanchez L, Lana A, Hidalgo A, Rodriguez JM, Del Valle MO, Cueto A, Folgueras MV, Belyakova E, Comendador MA, Lopez ML. Risk factors for second primary tumours in breast cancer survivors. *Eur J Cancer Prev* 2008; 17: 406-13.
- (16) Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, Holmes MD. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1370-8.
- (17) Fagherazzi G, Chabbert-Buffet N, Fabre A, Guillas G, Boutron-Ruault MC, Mesrine S, Clavel-Chapelon F. Hip circumference is associated with the risk of premenopausal ER-/PR- breast cancer. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36: 431-9.
- (18) Gourgou-Bourgade S, Cameron D, Poortmans P, Asselain B, Azria D, Cardoso F, A'Hern RR, Judith JB, Jan JB, Herve HB, Etienne EB, Cardoso MJ, et al. Guidelines for time-to-event endpoint definitions in Breast cancer trials: Results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials). *Ann Oncol* 2015.
- (19) World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3-5 June 1997. 1998.
- (20) Kwan ML, John EM, Caan BJ, Lee VS, Bernstein L, Cheng I, Gomez SL, Henderson BE, Keegan TH, Kurian AW, Lu Y, Monroe KR, et al. Obesity and mortality after breast cancer by race/ethnicity: the california breast cancer survivorship consortium. *Am J Epidemiol* 2014; 179: 95-111.
- (21) Kamineni A, Anderson ML, White E, Taplin SH, Porter P, Ballard-Barbash R, Malone K, Buist DS. Body mass index, tumor characteristics, and prognosis following diagnosis of early-stage breast cancer in a mammographically screened population. *Cancer Causes Control* 2013; 24: 305-12.
- (22) Loi S, Milne RL, Friedlander ML, McCredie MR, Giles GG, Hopper JL, Phillips KA. Obesity and outcomes in premenopausal and postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1686-91.
- (23) Caan BJ, Kwan ML, Hartzell G, Castillo A, Slattery ML, Sternfeld B, Weltzien E. Pre-diagnosis body mass index, post-diagnosis weight change, and prognosis among women with early stage breast cancer. *Cancer Causes Control* 2008; 19: 1319-28.
- (24) Kwan ML, Chen WY, Kroenke CH, Weltzien EK, Beasley JM, Nechuta SJ, Poole EM, Lu W, Holmes MD, Quesenberry CP, Jr., Pierce JP, Shu XO, et al. Pre-diagnosis body mass index and survival after breast cancer in the After Breast Cancer Pooling Project. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132: 729-39.
- (25) Zhang S, Folsom AR, Sellers TA, Kushi LH, Potter JD. Better breast cancer survival for postmenopausal women who are less overweight and eat less fat. The Iowa Women's Health Study. *Cancer* 1995; 76: 275-83.
- (26) Abrahamson PE, Gammon MD, Lund MJ, Flagg EW, Porter PL, Stevens J, Swanson CA, Brinton LA, Eley JW, Coates RJ. General and abdominal obesity and survival among young women with breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1871-7.
- (27) Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Taylor SK, Hood N. Insulin- and obesity-related variables in early-stage breast cancer: correlations and time course of prognostic associations. *J Clin Oncol* 2012; 30: 164-71.

- (28) Dal Maso L, Zucchetto A, Talamini R, Serraino D, Stocco CF, VerCELLI M, Falcini F, Franceschi S. Effect of obesity and other lifestyle factors on mortality in women with breast cancer. *Int J Cancer* 2008; 123: 2188-94.
- (29) Majed B, Moreau T, Senouci K, Salmon RJ, Fourquet A, Asselain B. Is obesity an independent prognosis factor in woman breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111: 329-42.
- (30) Senie RT, Rosen PP, Rhodes P, Lesser ML, Kinne DW. Obesity at diagnosis of breast carcinoma influences duration of disease-free survival. *Ann Intern Med* 1992; 116: 26-32.
- (31) Niraula S, Ocana A, Ennis M, Goodwin PJ. Body size and breast cancer prognosis in relation to hormone receptor and menopausal status: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134: 769-81.
- (32) IOM (Institute of Medicine). The role of obesity in cancer survival and recurrence: Workshop summary. Washington, DC: The National Academies Press; 2012 Apr 3.
- (33) Goodwin PJ. Commentary on: "Effect of obesity on survival in women with breast cancer: systematic review and meta-analysis" (Melinda Protani, Michael Coory, Jennifer H. Martin). *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123: 637-40.
- (34) Hocking S, Samocho-Bonet D, Milner KL, Greenfield JR, Chisholm DJ. Adiposity and insulin resistance in humans: the role of the different tissue and cellular lipid depots. *Endocr Rev* 2013; 34: 463-500.
- (35) Cornier MA, Despres JP, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S, Lamarche B, Lopez-Jimenez F, Rao G, St-Onge MP, Towfighi A, Poirier P. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 124: 1996-2019.
- (36) Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 949-59.
- (37) Montague CT, Prins JB, Sanders L, Digby JE, O'Rahilly S. Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes* 1997; 46: 342-7.
- (38) Van Harmelen V, Reynisdottir S, Eriksson P, Thorne A, Hoffstedt J, Lonnqvist F, Arner P. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes* 1998; 47: 913-7.
- (39) Delort L, Rossary A, Farges MC, Vasson MP, Caldefie-Chezet F. Leptin, adipocytes and breast cancer: Focus on inflammation and anti-tumor immunity. *Life Sci* 2015.
- (40) Ando S, Catalano S. The multifactorial role of leptin in driving the breast cancer microenvironment. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 263-75.

Table 1. Baseline characteristics of the study population according to body mass index (BMI) categories

	All breast cancer cases N=3160	<25 kg/m ² N=2196	25-30 kg/m ² N=770	≥30 kg/m ² N=194	Missing values	P-value ¹
Variable	Mean (Std) or N (%)	Mean (Std) or N (%)	Mean (Std) or N (%)	Mean (Std) or N (%)		
Follow-up for OS and BCSS (years)	9.13 (3.65)	9.42 (3.69)	8.57 (3.49)	8.07 (3.42)		<0.0001
Follow-up for iDFS (years)	7.98 (3.91)	8.24 (3.97)	7.44 (3.72)	7.14 (3.49)		<0.0001
Year of diagnosis						<0.0001
1995-1999	935 (29.5%)	712 (32.4%)	185 (24.0%)	38 (19.6%)		
2000-2004	1348 (42.7%)	939 (42.8%)	324 (42.1%)	85 (43.8%)		
2005-2008	877 (27.8%)	545 (24.8%)	261 (33.9%)	71 (36.6%)		
Age at cancer diagnosis (years)	61.45 (7.02)	60.72 (7.07)	62.97 (6.58)	63.72 (6.71)		<0.0001
TNM stage at diagnosis					89 (3.0%)	0.1
Stage I	1949 (63.5%)	1385 (64.9%)	452 (60.8%)	112 (58.7%)		
Stage II	924 (30.1%)	616 (28.8%)	239 (32.1%)	69 (36.1%)		
Stage III	198 (6.4%)	135 (6.3%)	53 (7.1%)	10 (5.2%)		
Scarff-Bloom-Richardson grade					306 (10.0%)	0.6
1	985 (34.5%)	693 (35.1%)	235 (33.8%)	57 (31.5%)		
2	1369 (48.0%)	930 (47.0%)	346 (49.7%)	93 (51.4%)		
3	500 (17.5%)	354 (17.9%)	115 (16.5%)	31 (17.1%)		
ER and PR status					369 (11.7%)	0.02
ER+PR+	1713 (61.4%)	1144 (59.3%)	447 (65.3%)	122 (68.9%)		
ER+PR-	579 (20.8%)	415 (21.5%)	132 (19.3%)	32 (18.1%)		
ER-PR+	87 (3.1%)	67 (3.5%)	14 (2.0%)	6 (3.4%)		
ER-PR-	412 (14.8%)	303 (15.7%)	92 (13.4%)	17 (9.6%)		
Histological subtypes					0	0.9
Ductal	2290 (72.5%)	1590 (72.4%)	559 (72.6%)	141 (72.7%)		
Lobular	536 (17.0%)	375 (17.1%)	131 (17.0%)	30 (15.5%)		
Mixed	76 (2.4%)	50 (2.3%)	21 (2.7%)	5 (2.6%)		
Other	258 (8.1%)	181 (8.2%)	59 (7.7%)	18 (9.2%)		
Use of oral contraceptive					0	<0.0001
Ever	1891 (59.8%)	1369 (62.3%)	436 (56.6%)	86 (44.3%)		
Never	1269 (40.2%)	827 (37.7%)	334 (43.4%)	108 (55.7%)		
Number of children					22 (1.0%)	0.002
0	412 (13.1%)	293 (13.5%)	97 (12.6%)	22 (11.4%)		
1	525 (16.7%)	387 (17.7%)	108 (14.2%)	30 (15.5%)		
2	1393 (44.4%)	995 (45.6%)	319 (41.9%)	79 (40.9%)		
3	627 (20.0%)	398 (18.2%)	181 (23.8%)	48 (24.9%)		
>3	181 (5.8%)	110 (5.0%)	57 (7.5%)	14 (7.3%)		
Menopausal status					19 (1.0%)	<0.0001
Post-menopause	2853 (90.8%)	1936 (88.7%)	730 (95.2%)	187 (97.4%)		
Pre-menopause	288 (9.2%)	246 (11.3%)	37 (4.8%)	5 (2.6%)		
Age of menopause (years)	50.79 (3.51)	50.87 (3.36)	50.60 (3.77)	50.64 (4.08)	15 (0.5%)	0.1
Use of hormonal treatment of menopause					0	<0.0001
Current	1542 (48.8%)	1116 (53.4%)	314 (43.6%)	49 (27.4%)		
Past	544 (17.2%)	285 (13.6%)	163 (22.7%)	41 (22.9%)		
Never	786 (24.9%)	447 (21.3%)	206 (28.7%)	84 (46.9%)		
Pre-menopausal	288 (9.1%)	246 (11.7%)	36 (5.0%)	5 (2.8%)		
History of benign breast disease					0	<0.0001
Yes	1391 (44.0%)	1026 (46.7%)	303 (39.4%)	62 (32.0%)		
No	1769 (56.0%)	1170 (53.3%)	467 (60.6%)	132 (68.0%)		
Family history of breast cancer					35 (1.0%)	0.6
Yes	562 (18.0%)	382 (17.6%)	142 (18.6%)	38 (19.8%)		
No	2563 (82.0%)	1788 (82.4%)	621 (81.4%)	154 (80.2%)		
Education level					121 (4.0%)	<0.0001
Undergraduate	322 (10.6%)	184 (8.7%)	105 (14.3%)	33 (17.7%)		
0-2 years post-graduation	1535 (50.5%)	1058 (49.9%)	372 (50.8%)	105 (56.8%)		
3-4 years post-graduation	562 (18.5%)	418 (19.7%)	118 (16.1%)	26 (14.1%)		
≥ 5 years post-graduation	620 (20.4%)	461 (21.7%)	138 (18.8%)	21 (11.4%)		
Smoking status					12 (0.0%)	0.01
Current	304 (9.6%)	234 (10.7%)	50 (6.5%)	20 (10.5%)		
Past	1186 (37.7%)	826 (37.7%)	286 (37.4%)	74 (38.5%)		
Never	1658 (52.7%)	1131 (51.6%)	429 (56.1%)	98 (51.0%)		
Total physical activity (MET h/week)	41.16 (25.93)	41.03 (25.42)	41.75 (26.64)	40.23 (28.79)	46 (1.5%)	0.3

Energy intake without alcohol (kcal/day)	2149.2 (517.08)	2145.2 (508.26)	2136.3 (523.81)	2252.2 (584.46)	338 (10.7%)	0.07
Alcohol intake (g/day)	12.82 (15.02)	12.40 (14.20)	13.09 (15.20)	16.89 (22.02)	338 (10.7%)	0.2
Diabetes					0	<0.0001
Yes	98 (3.1%)	37 (1.7%)	36 (4.7%)	25 (12.9%)		
No	3062 (96.9%)	2159 (98.3%)	734 (95.3%)	169 (87.1%)		
BMI (kg/m ²)	23.77 (3.64)	21.88 (1.81)	26.82 (1.33)	33.04 (2.91)		<0.0001
Waist circumference (cm)	78.57 (9.95)	74.28 (6.31)	85.46 (7.65)	99.81 (8.97)		<0.0001
Hip circumference (cm)	98.31 (8.58)	94.65 (5.81)	104.22 (5.95)	116.37 (7.75)		<0.0001
Waist-to-hip ratio	0.80 (0.06)	0.79 (0.06)	0.82 (0.06)	0.86 (0.07)		<0.0001
Time between BMI measure and diagnosis (months)	19.17 (13.22)	18.70 (12.67)	20.04 (13.58)	21.05 (17.11)		0.09
Abbreviations: OS overall survival, BCSS breast cancer-specific survival, IDFS invasive disease-free survival, ER estrogen receptor, PR progesterone receptor						
[‡] P-values for comparison across BMI categories by analysis of variance on log-transformed continuous variables and χ^2 test for categorical variables.						

Table 2. Associations between anthropometric variables before diagnosis and overall survival (OS), breast cancer specific survival (BCSS) and invasive disease-free survival (IDFS) after breast cancer in the E3N cohort study

	OS					BCSS					IDFS				
	Events ^a	Model 1*	95% CI	Model 2§	95% CI	Events ^b	Model 1*	95% CI	Model 2§	95% CI	Events ^c	Model 1*	95% CI	Model 2§	95% CI
BMI (kg/m²)															
≥ 30	286	1.01	(0.85-1.20)	1.03	(0.79-1.34)	188	1.09	(0.90-1.34)	1.16	(0.85-1.59)	620	1.04	(0.93-1.17)	1.01	(0.84-1.22)
< 25	193	1.00	(ref)	1.00	(ref)	123	1.00	(ref)	1.00	(ref)	422	1.00	(ref)	1.00	(ref)
25-30	74	1.06	(0.80-1.4)	1.09	(0.78-1.52)	51	1.2	(0.85-1.70)	1.32	(0.87-1.99)	165	1.17	(0.97-1.41)	1.14	(0.91-1.43)
≥ 30	19	1.00	(0.60-1.66)	1.05	(0.55-2.02)	14	1.4	(0.77-2.53)	1.72	(0.79-3.75)	33	0.97	(0.67-1.40)	0.92	(0.57-1.46)
<i>P</i> -trend			0.82		0.75			0.17		0.12			0.44		0.78
Waist circumference (cm)															
<74	94	1.00	(ref)	1.00	(ref)	65	1.00	(ref)	1.00	(ref)	214	1.00	(ref)	1.00	(ref)
74-80	100	1.17	(0.88-1.57)	1.15	(0.85-1.55)	62	1.07	(0.75-1.53)	1.00	(0.69-1.46)	204	1.15	(0.94-1.39)	1.15	(0.93-1.41)
>80	92	0.96	(0.70-1.32)	0.89	(0.59-1.35)	61	0.99	(0.67-1.46)	0.82	(0.50-1.35)	202	1.14	(0.93-1.41)	1.14	(0.87-1.50)
<i>P</i> -trend			0.69		0.54			0.93		0.42			0.23		0.35
Hip circumference (cm)															
<95	87	1.00	(ref)	1.00	(ref)	56	1.00	(ref)	1.00	(ref)	195	1.00	(ref)	1.00	(ref)
95-100	81	0.99	(0.72-1.35)	1.08	(0.78-1.49)	56	1.14	(0.77-1.68)	1.18	(0.79-1.76)	197	1.09	(0.89-1.34)	1.15	(0.94-1.43)
>100	118	1.38	(1.02-1.86)	1.76	(1.20-2.59)	76	1.50	(1.03-2.17)	1.66	(1.03-2.67)	228	1.36	(1.11-1.67)	1.58	(1.22-2.06)
<i>P</i> -trend			0.02		0.003			0.03		0.03			0.002		0.0005
Waist-to-hip ratio															
<0.77	107	1.00	(ref)	1.00	(ref)	69	1.00	(ref)	1.00	(ref)	223	1.00	(ref)	1.00	(ref)
0.77-0.82	90	0.89	(0.67-1.19)	0.89	(0.66-1.18)	62	0.94	(0.66-1.34)	0.92	(0.65-1.32)	221	1.14	(0.94-1.38)	1.13	(0.93-1.36)
>0.82	89	0.83	(0.61-1.13)	0.81	(0.59-1.12)	57	0.82	(0.56-1.20)	0.78	(0.52-1.15)	176	0.94	(0.76-1.16)	0.91	(0.73-1.14)
<i>P</i> -trend			0.23		0.20			0.31		0.21			0.57		0.43

Abbreviations: HR Hazard ratio CI Confidence Interval BMI Body Mass Index.

^aDeaths (all causes). ^bDeaths from breast cancer. ^cSecond cancer event or death from any cause.

*Model 1 was adjusted for age at diagnosis, time between exposure measurement and diagnosis, Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grade of the tumor (I/II/III), estrogen receptors status (positive/negative/missing), progesterone receptors status (positive/negative/missing), TNM stage (I/II/III), histological subtype (ductal/lobular/mixed/other), menopausal status at diagnosis, age of menopause, use of hormonal treatment of menopause (current/past/never/missing/pre-menopause), use of oral contraceptive (ever/never), number of biological children (0/1/2/3/>3), history of benign breast disease (yes/no), family history of breast cancer (yes/no), smoking status (current smoker/former smoker/never smoker), education level (undergraduate/0-2 years post-graduation/3-4 years post-graduation/≥5 years post-graduation), diabetes (yes/no), and total physical activity (MET h/week) at first questionnaire. Model 1 was also stratified on year of diagnosis (1995-1999/2000-2004/2005-2008).§Model 2 was adjusted on waist circumference when BMI was the exposure, and adjusted on BMI for other anthropometric measurements.

Table 3. Associations between anthropometric variables before diagnosis and overall mortality and IDFS after breast cancer according to TNM stage at diagnosis in the E3N cohort

	OS										IDFS														
	STAGE I (N=2038)				STAGE II-III (N=1122)				P-interaction		STAGE I (N=2038)				STAGE II-III (N=1122)				P-interaction						
	Events ^a	HR	95% CI	HR	95% CI	Events ^a	HR	95% CI	HR	95% CI	M1	M2	Events ^a	HR	95% CI	HR	95% CI	Events ^a	HR	95% CI	HR	95% CI	M1	M2	
BMI (kg/m²)																									
5 kg/m ²	111	0.98	(0.73-1.31)	0.75	(0.46-1.20)	175	0.95	(0.78-1.17)	1.08	(0.77-1.51)	0.46	0.46	315	1.07	(0.91-1.27)	0.88	(0.67-1.17)	305	1.01	(0.86-1.18)	1.16	(0.89-1.51)	0.29	0.28	
< 25	78	1.00	(ref)	1.00	(ref)	115	1.00	(ref)	1.00	(ref)			216	1.00	(ref)	1.00	(ref)	206	1.00	(ref)	1.00	(ref)	0.05	0.05	
25-30	28	0.96	(0.61-1.51)	0.77	(0.44-1.34)	46	1.00	(0.69-1.43)	1.12	(0.72-1.73)			89	1.44	(1.11-1.86)	1.26	(0.91-1.74)	76	0.95	(0.72-1.26)	1.04	(0.75-1.45)			
≥ 30	5	0.89	(0.35-2.27)	0.54	(0.17-1.74)	14	0.86	(0.47-1.57)	1.11	(0.49-2.52)			10	0.74	(0.39-1.41)	0.54	(0.25-1.19)	23	1.06	(0.67-1.67)	1.32	(0.71-2.45)			
P-trend			0.77		0.25			0.69		0.71						0.31		0.77			0.99			0.46	
Waist circumference (cm)																									
< 74	34	1.00	(ref)	1.00	(ref)	60	1.00	(ref)	1.00	(ref)	0.35	0.35	109	1.00	(ref)	1.00	(ref)	105	1.00	(ref)	1.00	(ref)	0.28	0.28	
74-80	43	1.53	(0.96-2.44)	1.60	(0.98-2.63)	57	0.94	(0.64-1.36)	0.92	(0.64-1.35)			106	1.31	(0.99-1.72)	1.37	(1.02-1.83)	98	0.94	(0.71-1.24)	0.91	(0.67-1.22)			
> 80	34	1.14	(0.68-1.92)	1.28	(0.65-2.51)	58	0.80	(0.54-1.18)	0.74	(0.44-1.25)			100	1.42	(1.06-1.92)	1.61	(1.08-2.39)	102	0.89	(0.66-1.20)	0.81	(0.54-1.20)			
P-trend			0.73		0.57			0.25		0.26						0.02		0.02			0.47			0.29	
Hip circumference (cm)																									
< 95	34	1.00	(ref)	1.00	(ref)	53	1.00	(ref)	1.00	(ref)	0.83	0.79	109	1.00	(ref)	1.00	(ref)	86	1.00	(ref)	1.00	(ref)	0.67	0.70	
95-100	36	1.29	(0.74-1.94)	1.41	(0.83-2.38)	45	0.85	(0.56-1.29)	1.03	(0.66-1.61)			101	1.07	(0.81-1.41)	1.11	(0.83-1.50)	96	1.05	(0.78-1.43)	1.16	(0.84-1.60)			
> 100	41	1.40	(0.85-2.29)	2.05	(1.02-4.11)	77	1.39	(0.95-2.04)	2.33	(1.37-3.97)			105	1.34	(1.00-1.79)	1.49	(1.00-2.22)	123	1.34	(0.99-1.81)	1.73	(1.15-2.61)			
P-trend			0.19		0.04			0.04		0.0008						0.04		0.046			0.04			0.007	
Waist-to-hip ratio																									
< 0.77	43	1.00	(ref)	1.00	(ref)	64	1.00	(ref)	1.00	(ref)	0.56	0.54	109	1.00	(ref)	1.00	(ref)	114	1.00	(ref)	1.00	(ref)	0.12	0.10	
0.77-0.82	32	0.89	(0.56-1.42)	0.89	(0.56-1.43)	58	0.93	(0.64-1.35)	0.93	(0.64-1.35)			114	1.35	(1.03-1.76)	1.34	(1.02-1.75)	107	1.04	(0.79-1.38)	1.03	(0.78-1.37)			
> 0.82	36	1.00	(0.62-1.62)	1.01	(0.61-1.66)	53	0.73	(0.49-1.08)	0.73	(0.48-1.10)			92	1.29	(0.96-1.73)	1.27	(0.93-1.72)	84	0.72	(0.53-0.98)	0.70	(0.51-0.95)			
P-trend			0.99		0.98			0.11		0.13						0.08		0.11			0.03			0.02	

Abbreviations: OS overall survival, IDFS invasive disease free survival, HR Hazard ratio, CI Confidence Interval, BMI Body Mass Index.

^aDeaths (all causes). ^bSecond cancer event or death from any cause.

*Model 1 was adjusted for age at diagnosis, time between exposure measurement and diagnosis, Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grade of the tumor (I/II/III), estrogen receptors status (positive/negative/missing), progesterone receptors status (positive/negative/missing), histological subtype (ductal/lobular/mixed/other), menopausal status at diagnosis, age of menopause, use of hormonal treatment of menopause (current/past/never/missing/pre-menopause), use of oral contraceptive (ever/never), number of biological children (0/1/2/3/>3), history of benign breast disease (yes/no), family history of breast cancer (yes/no), smoking status (current smoker/former smoker/never smoker), education level (undergraduate/0-2 years post-graduation/3-4 years post-graduation/≥5 years post-graduation), diabetes (yes/no), and total physical activity (MET h/week) at first questionnaire. Model 1 was also stratified on year of diagnosis (1995-1999/2000-2004/2005-2008). §Model 2 was adjusted on waist circumference when BMI was the exposure, and adjusted on BMI for other anthropometric measurements.

Table 4. Associations between anthropometric variables before diagnosis and overall mortality and IDFS after breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status of the tumors in the E3N cohort

	OS										IDFS													
	ER + PR+ (N=1713)				ER - PR- (N=412)				P-interaction		ER + PR+ (N=1713)				ER - PR- (N=412)				P-interaction					
	Events ^a	HR	95% CI	HR	95% CI	Events ^a	HR	95% CI	HR	95% CI	M1	M2	Events ^a	HR	95% CI	HR	95% CI	Events ^a	HR	95% CI	HR	95% CI	M1	M2
BMI (kg/m²)																								
5 kg/m ²	123	0.86	(0.66-1.11)	0.84	(0.55-1.27)	59	1.14	(0.77-1.70)	1.52	(0.79-2.92)	0.16	0.16	293	0.89	(0.75-1.06)	0.9	(0.68-1.20)	122	1.29	(1.01-1.64)	1.4	(0.90-2.18)	0.37	0.38
< 25	83	1.00	(ref)	1.00	(ref)	43	1.00	(ref)	1.00	(ref)	0.10	0.10	203	1.00	(ref)	1.00	(ref)	87	1.00	(ref)	1.00	(ref)	0.16	0.16
25-30	30	0.80	(0.51-1.25)	0.81	(0.47-1.41)	15	1.27	(0.63-2.55)	1.42	(0.62-3.23)			75	0.96	(0.72-1.27)	0.98	(0.69-1.39)	30	1.29	(0.81-2.04)	1.14	(0.65-1.98)		
≥ 30	10	0.75	(0.36-1.55)	0.78	(0.29-2.10)	1	0.90	(0.11-7.18)	1.21	(0.11-13.17)			15	0.66	(0.38-1.15)	0.7	(0.35-1.42)	5	1.40	(0.53-3.71)	1.03	(0.30-3.52)		
P-trend			0.29		0.52			0.66		0.50						0.20		0.45			0.23			0.78
Waist circumference (cm)																								
< 74	40	1.00	(ref)	1.00	(ref)	24	1.00	(ref)	1.00	(ref)	0.48	0.48	100	1.00	(ref)	1.00	(ref)	46	1.00	(ref)	1.00	(ref)	0.86	0.86
74-80	45	1.19	(0.76-1.87)	1.21	(0.76-1.94)	18	0.91	(0.44-1.85)	0.78	(0.36-1.70)			99	1.09	(0.82-1.46)	1.16	(0.86-1.58)	37	1.02	(0.63-1.63)	0.87	(0.52-1.44)		
> 80	38	0.73	(0.44-1.22)	0.77	(0.40-1.48)	17	0.94	(0.44-2.03)	0.69	(0.25-1.87)			94	0.95	(0.69-1.30)	1.14	(0.75-1.74)	39	1.25	(0.77-2.03)	0.83	(0.43-1.61)		
P-trend			0.16		0.39			0.89		0.48						0.67		0.57			0.35			0.60
Hip circumference (cm)																								
< 95	40	1.00	(ref)	1.00	(ref)	19	1.00	(ref)	1.00	(ref)	0.08	0.07	91	1.00	(ref)	1.00	(ref)	40	1.00	(ref)	1.00	(ref)	0.76	0.74
95-100	29	0.64	(0.39-1.06)	0.80	(0.47-1.36)	19	1.76	(0.84-3.68)	2.21	(0.97-5.03)			90	0.98	(0.73-1.33)	1.19	(0.86-1.64)	42	1.36	(0.85-2.18)	1.26	(0.76-2.08)		
> 100	54	1.10	(0.69-1.74)	1.94	(1.02-3.67)	21	2.64	(1.20-5.78)	4.29	(1.46-12.59)			112	1.28	(0.94-1.74)	2.17	(1.41-3.31)	40	1.65	(1.00-2.71)	1.34	(0.69-2.61)		
P-trend			0.45		0.02			0.02		0.01						0.09		0.0003			0.05			0.40
Waist-to-hip ratio																								
< 0.77	47	1.00	(ref)	1.00	(ref)	23	1.00	(ref)	1.00	(ref)	0.74	0.79	109	1.00	(ref)	1.00	(ref)	43	1.00	(ref)	1.00	(ref)	0.34	0.37
0.77-0.82	40	0.85	(0.54-1.33)	0.86	(0.55-1.35)	20	0.65	(0.33-1.31)	0.64	(0.32-1.28)			103	0.98	(0.74-1.29)	0.99	(0.75-1.31)	44	1.20	(0.76-1.90)	1.1	(0.68-1.76)		
> 0.82	36	0.72	(0.44-1.17)	0.75	(0.46-1.25)	16	0.52	(0.24-1.12)	0.48	(0.22-1.04)			81	0.81	(0.59-1.11)	0.84	(0.61-1.16)	35	0.96	(0.58-1.57)	0.8	(0.47-1.34)		
P-trend			0.19		0.27			0.10		0.07						0.19		0.30			0.84			0.36

Abbreviations: OS overall survival, IDFS invasive disease free survival, HR Hazard ratio, CI Confidence Interval, BMI Body Mass Index.

^aDeaths (all causes). ^bSecond cancer event or death from any cause.

*Model 1 was adjusted for age at diagnosis, time between exposure measurement and diagnosis, Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grade of the tumor (I/II/III), TNM stage (I/II/III), histological subtype (ductal/lobular/mixed/other), menopausal status at diagnosis, age of menopause, use of hormonal treatment of menopause (current/past/never/missing/pre-menopause), use of oral contraceptive (ever/never), number of biological children (0/1/2/3/>3), history of benign breast disease (yes/no), family history of breast cancer (yes/no), smoking status (current smoker/former smoker/never smoker), education level (undergraduate/0-2 years post-graduation/3-4 years post-graduation/≥5 years post-graduation), diabetes (yes/no), and total physical activity (MET h/week) at first questionnaire. Model 1 was also stratified on year of diagnosis (1995-1999/2000-2004/2005-2008). §Model 2 was adjusted on waist circumference when BMI was the exposure, and adjusted on BMI for other anthropometric measurements.

Annexe B : « Surpoids, obésité : quel impact sur la récurrence du cancer du sein ? », article publié dans la revue Psycho-Oncologie

Auteurs

Mathilde His

Doctorante

Equipe « Générations et santé », Centre de Recherche en Epidémiologie et Santé des Populations (CESP), Univ. Paris-Sud, UVSQ, INSERM, Université Paris-Saclay, Villejuif, France

Gustave Roussy, Villejuif, France

Mail : mathilde.his@gustaveroussy.fr

Françoise Clavel Chapelon

PhD

Equipe « Générations et santé », Centre de Recherche en Epidémiologie et Santé des Populations (CESP), Univ. Paris-Sud, UVSQ, INSERM, Université Paris-Saclay, Villejuif, France

Gustave Roussy, Villejuif, France

Mail : francoise.clavel@gustaveroussy.fr

Laure Dossus

PhD

Section « Nutrition et Métabolisme », Centre International de Recherche sur le Cancer, Lyon, France

Mail : dossusl@iarc.fr

Surpoids, obésité : quel impact sur la récurrence du cancer du sein ?

Titre en anglais : Influence of overweight and obesity on breast cancer survival

Titre court (< 50 signes) : Obésité et survie après cancer du sein

Résumé :

En plus de son rôle de facteur de risque de cancer du sein après la ménopause, l'obésité a été associée à un moins bon pronostic après un cancer du sein. Cependant, le niveau de preuve de cette association n'est pas encore satisfaisant, car les études sur le sujet présentent des différences méthodologiques importantes. Cet article a donc pour objectif de réaliser un état de l'art des relations entre obésité et survie après cancer du sein.

Mots clés : obésité ; surpoids ; cancer du sein ; survie ; récurrence

Résumé en anglais :

Obesity is a known risk factor for postmenopausal breast cancer, and has also been associated with poor prognosis after breast cancer. However, existing evidence regarding the association of obesity and breast cancer prognosis is not sufficient, since methodological differences exist between studies. The aim of this article is to review relationships between overweight and obesity, and survival after breast cancer.

Mots clés en anglais : obesity; overweight; breast cancer; survival; recurrence

INTRODUCTION

Même si le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et celui qui cause le plus de décès chez les femmes en France [1], il s'agit d'un cancer de bon pronostic, dont la survie s'est améliorée pendant les dernières décennies. Grâce aux progrès des traitements et aux campagnes de dépistage, 83% des femmes diagnostiquées pour un cancer du sein en France entre 2005 et 2010 étaient toujours en vie 5 ans après leur cancer, contre 75% seulement pour celles diagnostiquées en 1989-1993 [2].

Le cancer du sein est une pathologie d'étiologie multifactorielle, dans laquelle les facteurs modifiables et comportementaux jouent un rôle déterminant, en particulier après la ménopause, puisque 41% des cancers du sein après la ménopause seraient attribuables à ce type de facteurs, et donc évitables en adoptant un comportement sain [3]. Indépendamment des facteurs pronostics et prédictifs classiques que sont les caractéristiques tumorales et l'âge au diagnostic, certains de ces facteurs comportementaux pourraient avoir un impact sur la survie. Or, pour les femmes ayant reçu un diagnostic de cancer du sein, il est essentiel de savoir quelles modifications de leur mode de vie pourraient diminuer leur risque de récurrence, de décès, et de comorbidités.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), « le surpoids et l'obésité se définissent comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé ». Bien qu'il existe différentes façons de caractériser l'obésité, la mesure la plus répandue est l'Indice de Masse Corporelle (calculé ainsi : poids (kg) / (taille (m)²), qui permet de définir un poids normal pour un IMC entre 18,5 et 25 kg/m², un état de surpoids pour un IMC entre 25 et 30 kg/m² et différents grades d'obésité à partir de 30 kg/m².

Les relations entre obésité, surpoids, et risque de cancer du sein sont bien établies, et diffèrent selon le statut ménopausique de la femme. Avant la ménopause, les méta-analyses d'études de cohorte ont permis de mettre en évidence une relation dose-réponse inverse entre le surpoids et le risque de cancer du sein, avec une diminution de risque allant de 7 à 15 % selon les études [4] pour une augmentation de 5 kg/m² de l'IMC. Les mécanismes qui permettent

d'expliquer cette diminution de risque avant la ménopause ne sont pas complètement élucidés.

Au contraire, en post-ménopause, le surpoids est un facteur de risque reconnu : une augmentation de 5 kg/m² de l'IMC est associée à une augmentation de 8 à 13% du risque de cancer du sein [4]. Ces observations épidémiologiques d'une relation dose-réponse vont de pair avec une forte plausibilité mécanistique, établissant ainsi un lien de causalité, et permettant notamment à l'Institut National du Cancer (INCa) de considérer le niveau de preuve de cette association comme convaincant¹ [4;5].

Qu'il s'agisse d'une association avant ou après la ménopause, les effets du surpoids sur le risque de cancer du sein s'expliquent principalement par des mécanismes hormonaux. De plus, le surpoids induit une inflammation à bas bruit qui pourrait aussi être favorable à l'initiation ou la progression tumorale, et donc contribuer à l'augmentation du risque de cancer du sein après la ménopause.

Le rôle de l'obésité et du surpoids dans le pronostic du cancer du sein n'atteint pas encore un niveau de preuve convaincant, malgré la multiplicité des études épidémiologiques qui se sont penchées sur la question. L'objectif de ce travail est faire un état de l'art de ces études et de mettre en perspective les résultats sur les liens entre obésité et survie après un cancer du sein. Dans un premier temps, nous décrivons les principaux types d'études, avant de détailler les résultats sur les liens entre IMC et survie, puis nous décrivons les associations entre les autres mesures de l'adiposité et survie, avant de mettre en perspective l'ensemble de ces résultats.

OBESITE, SURPOIDS, ET SURVIE APRES CANCER DU SEIN : QUELLES ETUDES ?

¹ Dans son rapport de 2015, l'INCa définit les niveaux de preuves pour une association (convaincant/probable/suggéré/non conduant/improbable) à partir des études publiées depuis le rapport d'experts de 2007 du World Cancer Research Fund et de l'American Institute for Cancer Research. Un niveau de preuve « convaincant » est atteint s'il existe des méta-analyses ou des analyses poolées d'études prospectives, une relation dose-réponse, un nombre d'études ou de cas élevés, pas d'hétérogénéité élevée inexpliquée entre les études, une robustesse des résultats dans les analyses de sensibilité si des mécanismes avérés peuvent expliquer l'association, et si possible s'il existe des essais d'intervention confirmant le lien.

L'étude de la survie après cancer du sein concerne toutes les femmes ayant reçu un diagnostic de cancer du sein, quel qu'en soit le stade au moment du diagnostic, et inclut donc aussi bien les femmes en cours de traitement que les femmes en rémission [6;7].

L'intérêt pour l'étude des relations entre obésité et survie a commencé dans les années 1970, avec une étude transversale qui s'intéressait aux différences de caractéristiques tumorales chez des femmes atteintes de cancer du sein, selon qu'elles étaient ou non obèses [8]. Dans cette étude, l'obésité était associée à des caractéristiques tumorales de plus mauvais pronostic et correspondant à un risque plus important de décès à 5 ans.

La première revue de la littérature sur le sujet, de 1990 [9], faisait déjà état d'une association entre obésité et pronostic dans la majorité des études analysées, que ce soit sur le risque de décès ou de récurrence, indépendamment des autres facteurs pronostics déjà connus. Cependant, les auteurs soulignaient des différences méthodologiques importantes entre les études analysées. Plus de 25 ans après, les différences dans les revues et méta-analyses publiées plus récemment [6;10-20] constituent un obstacle à l'établissement d'un niveau de preuve convaincant pour cette association [7]. Nous avons donc choisi de passer en revue les principales différences avant de présenter les résultats obtenus.

Hétérogénéité des designs d'études

Dans la majorité des études, l'analyse de la survie après cancer ne constituait pas l'objectif initial. De ce fait, il existe une certaine hétérogénéité dans les designs des études qui s'y sont intéressés. La population d'origine de femmes atteintes de cancer du sein sélectionnée permet de distinguer plusieurs types d'études: cas issus d'études observationnelles, cas issus d'essais cliniques suivis après la fin de l'essai dans l'objectif d'étudier la survie, cas recrutés à partir de données de registres, cas recrutés en hôpital. Plus récemment, on assiste à la création de cohortes de « survivantes » à partir de ces deux derniers types de population.

Parmi les cas issus d'études d'observation, on peut distinguer d'une part les cas suivis à partir d'études cas-témoin, et d'autre part des cas sélectionnés à partir du suivi de cohortes prospectives (femmes indemnes de cancer du sein à l'inclusion dans la cohorte).

Ces différences de construction des études ont des conséquences à la fois sur le moment de recueil de l'exposition par rapport au diagnostic, et en particulier sur son caractère prospectif ou non (recueil avant le diagnostic, au moment du traitement ou après) et sur le mode de recueil (auto-déclaré ou mesuré par du personnel médical), sur le type d'information qu'il est possible de recueillir sur des facteurs de confusion potentiels (traitements, caractéristiques tumorales ou facteurs liés au mode de vie), ainsi que sur les événements d'intérêt pour l'étude (accès aux données sur les récurrences ou sur les décès) [7].

Hétérogénéité du moment de la mesure de l'exposition

Du fait de l'hétérogénéité des designs d'étude, le moment auquel l'obésité était mesurée est variable [6;12]. Les auteurs d'une méta-analyse récente [12] ont distingué les études avec une mesure d'obésité avant le diagnostic, celles avec une mesure d'obésité au diagnostic ou dans les 12 mois suivant le diagnostic, et celles avec une mesure d'obésité plus de 12 mois après le diagnostic. Ainsi, dans cette méta-analyse de 82 études, 23 portaient sur l'obésité avant le diagnostic, 45 sur la période de 12 mois maximum après le diagnostic, et 5 seulement sur l'obésité plus de 12 mois après le diagnostic. Etant donné qu'une prise de poids est fréquemment observée chez les femmes atteintes de cancer du sein, notamment du fait des traitements [21], la prise en compte du moment auquel l'exposition est mesurée est primordiale dans l'interprétation des résultats.

Hétérogénéité des événements étudiés

Enfin, un autre point d'hétérogénéité entre les études est l'événement étudié, dont on cherche à estimer le risque de survenue selon le niveau d'adiposité. Si toutes les études ont pour intérêt la survie et comme but de décrire les associations entre obésité et pronostic, le terme de « survie » est un terme général. Deux groupes de travail se sont attachés à passer en revue et à proposer des définitions précises des événements d'intérêt [22;23]. Les études sur les relations obésité-survie portent sur une ou plusieurs de ces « survies » :

- La survie globale (overall survival) : l'événement étudié est le décès, quelle qu'en soit la cause (qui peut donc être liée ou non au premier cancer).

- La survie spécifique cancer du sein (*breast cancer specific survival*) : l'événement étudié est le décès par cancer du sein uniquement, on ne considère pas les autres causes de décès
- La survie sans maladie (*disease-free survival*) : l'événement étudié peut être la récurrence (locale, régionale, métastatique), ou uniquement la récurrence loco-régionale, ou encore inclure également les seconds cancers primitifs du sein ou d'autres localisations. La survie sans maladie est définie de façon plus variable que les autres événements, car cette définition dépend notamment des informations dont dispose chaque étude pour discriminer les différents types de récurrences, ainsi que discriminer les récurrences locales des seconds tumeurs primitives au sein, et du degré de fiabilité de ces informations.

Nous distinguerons d'une part les études portant sur la survie globale, et d'autre part celles portant sur la survie spécifique cancer du sein et la survie sans maladie, car en termes d'interprétation, les premières tiennent compte de toutes les causes de décès, tandis que les secondes sont spécifiques de l'évolution du cancer.

IMC AVANT LE DIAGNOSTIC ET SURVIE

Pour les résultats détaillés dans cette partie, l'IMC avant diagnostic pouvait avoir été reporté ou mesuré plusieurs années (jusqu'à 12 ans) avant le diagnostic de façon prospective, mais aussi de façon rétrospective ; dans ce cas il s'agissait de l'IMC dans l'année précédant le diagnostic ou de l'IMC calculé à partir du poids usuel avant le diagnostic.

Survie globale

La méta-analyse la plus récente et complète de 2014 [12], qui portait sur 23 études avec une mesure d'IMC avant le diagnostic, a permis d'observer une association significative, bien que modeste, entre surpoids ($25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$) et risque de décès toutes causes après un cancer du sein, avec une augmentation de 7% (IC 2%-12%), par rapport à des femmes dont l'IMC était inférieur à 25 kg/m^2 . Ce risque était de 41% (IC 29%-53%) lorsque des femmes

obèses (IMC > 30 kg/m²) étaient comparées aux femmes ayant un IMC inférieur à 25 kg/m². De plus, une relation dose-effet était observée, avec une augmentation de risque de 17% (IC 13%-21%) à chaque fois que l'IMC augmentait de 5 unités (passant de 20 à 25 kg/m² par exemple). Depuis cette méta-analyse, quatre autres études ont été publiées [24-27] : trois n'observaient aucune association [24;25;27], et la quatrième [26] observait une augmentation statistiquement significative du risque de décès toutes causes uniquement chez les femmes en obésité morbide (IMC ≥ 40 kg/m²). Ces résultats étaient cohérents avec ceux d'une analyse poolée de 4 cohortes [28], où l'obésité, mais pas le surpoids, était associée à une augmentation du risque de 17% (IC 4%-32%) de décès toutes causes après cancer du sein, en particulier pour l'obésité morbide.

Survie spécifique cancer du sein et survie sans maladie

En ce qui concerne le risque de décès par cancer du sein, les résultats étaient similaires à ceux sur la survie globale : pour les femmes en surpoids par rapport aux femmes de poids normal, l'association était significative mais de plus faible magnitude (risque augmenté de 11%, IC=6%-17%) que pour les femmes obèses (risque augmenté de 35% IC=24%-47%). Une association dose-effet du même ordre de grandeur était aussi mise en évidence. Quatre études publiées après cette méta-analyse [24-27] n'observaient pas d'association statistiquement significative avec le risque de décès par cancer du sein, à l'exception d'une augmentation du risque chez les femmes en obésité morbide dans l'une d'entre elles [26]. Enfin, l'analyse poolée des 4 cohortes citée précédemment [28] ne montrait pas d'association avec le risque de décès par cancer du sein, à l'exception d'une association à la limite de la significativité chez les femmes en obésité morbide.

En ce qui concerne spécifiquement le risque de récurrence, les études sont moins nombreuses et les résultats montrent moins de cohérence, avec des associations positives [29;30] ou une absence d'association [27;28;31;32].

Globalement, le surpoids et surtout l'obésité avant le diagnostic sont donc associés à une moins bonne survie globale et spécifique cancer du sein, mais les études sur la récurrence sont peu nombreuses.

IMC AU DIAGNOSTIC OU APRES LE DIAGNOSTIC ET SURVIE

Survie globale

Mesurée après le diagnostic, l'obésité était associée à une augmentation du risque de décès d'environ 21% [12]. Le surpoids mesuré juste après le diagnostic était associé à une moindre augmentation du risque (7%), mais ce n'était plus le cas quand le surpoids était mesuré plus d'un an après le diagnostic. Cependant, une relation dose-effet était observée pour les deux périodes (IMC mesuré < 1 an après le diagnostic: pour 5 kg/m², augmentation du risque de 11% (IC 6%-16%); > 1 an : augmentation du risque de 8% (IC 1%-15%)). Depuis cette méta-analyse, deux études ont observé des résultats similaires [33;34], alors qu'une troisième n'observait pas d'association [35].

Survie spécifique cancer du sein et survie sans maladie

Pour le risque de décès par cancer du sein [12], une augmentation de risque de 25% (IC=10%-42%) était observée chez les femmes obèses et de 11% (IC=3%-20%) chez les femmes en surpoids moins d'un an après le diagnostic par rapport aux femmes d'IMC inférieur à 25 kg/m², augmentation confirmée par une relation dose-effet. En revanche, aucune association n'était observée pour les mesures effectuées plus d'un an après le diagnostic (deux études seulement).

Deux études plus récentes n'observaient pas d'association avec le risque de décès par cancer du sein [33;35]. En ce qui concerne spécifiquement la récurrence, la majorité des études observait une augmentation du risque de récurrence chez les femmes obèses [6;34].

En résumé, le surpoids et surtout l'obésité après le diagnostic sont associés à un risque accru de décès toutes causes, même si la période déterminante après le diagnostic n'est pas

clairement établie. Cette association est aussi observée avec la survie spécifique et sans maladie.

STATUT MENOPAUSIQUE, RECEPTEURS HORMONAUX ET STADE AU DIAGNOSTIC

Statut ménopausique

Etant donné l'importance du statut ménopausique dans les relations entre surpoids et risque de premier cancer du sein, il est important d'explorer une éventuelle différence dans les associations avec la survie. Cependant, les résultats ont été peu concluants jusqu'à présent. Trois méta-analyses [12;16;18], qui concordaient avec une analyse poolée [28] n'ont pas observé de différence statistiquement significative entre les cancers en pré et en post ménopause, quel que soit le moment de la mesure d'IMC, pour la survie globale et pour la survie spécifique cancer du sein, même si dans l'une d'entre elles [18] l'association était significative uniquement en pré-ménopause.

Hormonosensibilité des tumeurs

Les différences d'association obésité-survie concernant le statut hormonosensible des tumeurs ne sont pas établies, et les résultats sont contradictoires [6]. L'analyse poolée précédente [28] et les dernières méta-analyses ne montraient aucune différence significative entre les tumeurs hormonosensibles ou non [12;16], bien que dans la méta-analyse la plus récente, l'association entre obésité et survie spécifique cancer du sein ne soit significative que pour les tumeurs hormonosensibles [12]. Une étude publiée en 2015 [36] observait, en pré-ménopause, une augmentation du risque de métastase et de décès par cancer du sein et toutes causes associée à l'obésité, qui se retrouvait uniquement pour les tumeurs ayant des récepteurs aux oestrogènes. Enfin, les résultats préliminaires sur des données d'essais cliniques d'environ 80 000 patientes [37] concordaient avec cette dernière étude, puisqu'après ajustement sur différentes caractéristiques tumorales, l'obésité était associée à la survie uniquement chez les femmes non ménopausées au diagnostic d'un cancer oestrogène-dépendant. De plus, pour ce

type de cancer, une analyse *poolée* observait que l'obésité était associée à une augmentation du risque de récurrence plus de 5 ans après le diagnostic [38].

Stade au diagnostic

Enfin, aucune méta-analyse ne s'est intéressée aux possibles différences liées au stade au diagnostic, alors que plusieurs études ont observé des associations plus fortes, ou de magnitude comparable, chez les femmes dont le cancer était peu avancé au diagnostic [27;32;39-41]. Ces associations pourraient s'expliquer par un effet plus important du surpoids lorsque les facteurs pronostiques classiques sont plus favorables.

AUTRES MESURES ANTHROPOMETRIQUES ET SURVIE

Si l'IMC est la mesure d'adiposité la plus largement utilisée, il existe d'autres mesures anthropométriques qui permettent de caractériser le niveau d'adiposité des individus, comme le tour de taille, le tour de hanche, et le rapport tour de taille/tour de hanche (*waist-to-hip ratio*, WHR). Ces mesures permettent de caractériser l'obésité abdominale ou *gluto-fémorale*; elles peuvent avoir un effet sur la santé différent de l'IMC [42], et ainsi apportent des informations complémentaires.

En utilisant la mesure du WHR, une méta-analyse de quatre études [43] a montré une augmentation du risque de décès toutes causes chez les femmes ayant un rapport tour de taille/tour de hanche élevé au moment du diagnostic, en cohérence avec une précédente méta-analyse [18]. Le WHR mesuré en moyenne 3 ans avant le diagnostic n'était pas associé à la survie globale [27;44]. Enfin, concernant le risque de décès par cancer du sein, deux études n'observaient pas d'association [27;39], tandis qu'une autre observait une augmentation du risque uniquement chez les femmes en post-ménopause [45]. Enfin, une étude de 2015 [46] avait observé qu'une augmentation WHR après diagnostic était associée à une moins bonne survie (globale et spécifique cancer du sein).

Un tour de taille élevé avant le diagnostic n'était pas associé à la survie globale [26;27;44], ni à la survie spécifique cancer du sein [26;27]. Peu d'études s'intéressaient à la mesure au

moment ou après le diagnostic, avec des résultats en faveur d'une association avec la survie globale [43;46], mais pas avec la survie spécifique cancer du sein [46].

Enfin, très peu d'études existent à l'heure actuelle sur le tour de hanche (que la mesure soit prise avant [27;44] ou après [47;48] le diagnostic), et seule une [27] observait une association avec le risque de récurrence et de décès (toutes causes et par cancer du sein).

PRISE DE POIDS APRES LE DIAGNOSTIC ET SURVIE

Les résultats que nous venons de décrire portaient tous sur des études où le niveau d'adiposité était mesuré à un moment précis. Cependant, afin d'apporter un élément supplémentaire à la réflexion, il paraît indispensable de s'intéresser aux effets potentiels d'une prise de poids après un diagnostic de cancer du sein, qui est une problématique courante [21]. Une revue de la littérature de 2011 [21] soulignait les divergences de résultats des études qui s'étaient penchées sur les associations entre cette prise de poids et la survie après cancer du sein. Une méta-analyse [43] concluait en 2014 qu'une prise de poids plus d'un an après le diagnostic était associée à une augmentation du risque de décès toutes causes (6 études) et par cancer du sein (3 études), alors que cette association se limitait au risque de décès par cancer du sein pendant la période d'un an suivant le diagnostic. Depuis, une autre méta-analyse [49] (qui n'incluait pas exactement les mêmes études) observait qu'une prise de poids après diagnostic supérieure ou égale à 5% du poids initial était associée une augmentation de risque de 12% (IC=3%-22%) de décès toutes causes par rapport à un maintien du poids avant diagnostic (variation de moins de 5%). L'augmentation était plus importante pour une prise de poids supérieure ou égale à 10% du poids initial (23%, IC=9%-39%), en moyenne 1,5 an après le diagnostic. En revanche, pour le risque de décès par cancer du sein, l'association était moins nette. Aucune association n'était observée avec le risque de récurrence dans la même méta-analyse, incluant seulement 2 études. De plus, les données d'une analyse *poolée* ne montraient qu'une association à la limite de la significativité entre prise de poids avant et après diagnostic pour une prise de poids supérieure ou égale à 10% [38] et risque de récurrence tardive (plus de 5 ans après le diagnostic), chez des cas ER+.

Globalement, une prise de poids observée après un cancer du sein semble donc associée à une moins bonne survie globale, en particulier si il s'agit d'une prise de poids qui persiste après les traitements. En revanche, il y a encore trop peu d'études portant sur le risque de récurrence ou de décès par cancer du sein, ce qui ne permet pas de conclure.

INTERVENTIONS

Avant de conclure, il est important d'intégrer un aspect supplémentaire à ces résultats, afin d'évaluer les perspectives d'action possibles. Alors que plusieurs études d'intervention avaient pour objectif la perte de poids chez des femmes atteintes de cancer du sein, aucune ne s'est intéressée pour l'instant aux associations possibles de la perte de poids avec la survie [50]. En revanche, deux essais randomisés n'ayant pas comme objectif la perte de poids ont étudié l'impact d'une intervention diététique sur la survie après cancer du sein : l'un [51] observait une diminution du risque de récurrence dans le groupe d'intervention, dans lequel une perte de poids significative était observée, mais aucune association avec la survie n'était observée dans l'autre essai [52], dans lequel il n'y avait pas de perte de poids significative dans le groupe d'intervention. D'autres essais sont en cours afin d'évaluer l'effet d'une perte de poids volontaire sur la survie après cancer du sein.

CONCLUSION

Quel que soit le moment auquel le surpoids et l'obésité sont mesurés ou reportés, les données de la littérature indiquent qu'un IMC élevé est associé avec un moins bon pronostic après un cancer du sein. Cette association est plus marquée pour l'obésité que pour le surpoids, et est plus marquée pour la survie globale que pour la survie spécifique cancer du sein, ou encore pour la survie sans maladie.

Si on s'intéresse à ces associations selon le statut ménopausique au diagnostic, l'hétérogénéité n'est pas avérée entre pré et post-ménopause. En revanche, le statut hormono-dépendant de la tumeur initiale pourrait modifier ces associations, avec des associations surtout chez les femmes ayant une tumeur hormonosensible, bien que les résultats des différentes études ne

convergent pas complètement. Peu d'études se sont penchées sur l'hétérogénéité des associations selon le stade au diagnostic, mais pourraient suggérer un effet plus important du surpoids et de l'obésité lorsque les facteurs pronostiques liés à la tumeur sont plus favorables.

Concernant les autres mesures anthropométriques, les études sont bien moins nombreuses et les résultats plus hétérogènes : même si le rapport tour de taille/tour de hanche semble associé à une moins bonne survie, d'autres études sont nécessaires, en particulier sur le tour de taille et sur le tour de hanche, pour prendre en compte le type d'obésité.

Enfin, à l'existence probable d'associations entre surpoids et mortalité après cancer du sein s'ajoute une association entre prise de poids au moment du diagnostic et mortalité.

Malgré la convergence des résultats des méta-analyses vers une association entre obésité et moins bonne survie après cancer du sein, les différences méthodologiques de ces études ne permettent pas d'aboutir à un niveau de preuve suffisamment convaincant. De plus, les données d'études d'intervention sont encore rares, bien qu'encourageantes. Cependant, même si les mécanismes des associations entre surpoids et survie nécessitent aussi plus d'investigation, l'ensemble de ces résultats sur le surpoids, l'obésité, et la prise de poids, ainsi que les résultats provenant des études d'intervention, invitent, dans l'attente de recommandations spécifiques aux femmes atteintes de cancer du sein, à suivre les recommandations qui s'appliquent en prévention du risque de cancer et à maintenir un poids aussi mince que possible sans tomber dans la maigreur.

Remerciements : Mathilde His remercie la Ligue Nationale contre le Cancer pour le financement de sa bourse doctorale.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques

- (1) Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Oronoff A, Bossard. National estimate of the incidence and mortality from cancer in France between 1980 and 2012. Part 1 - Solid Tumors. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire; 2013.
- (2) Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Guizard AV, Voirin N, Monnereau A et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France 1989-2013. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire; 2016.
- (3) Dartois L, Fagherazzi G, Baglietto L, et al. (2016) Proportion of premenopausal and postmenopausal breast cancers attributable to known risk factors: Estimates from the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 138:2415-27.
- (4) World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Breast Cancer 2010 Report. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Breast Cancer. Washington: AICR; 2010.
- (5) INCa. Nutrition et prévention primaire des cancers : actualisation des données, collection Etat des lieux et des connaissances. 2015.
- (6) Parekh N, Chandran U, Bandera EV. (2012) Obesity in cancer survival. *Annu Rev Nutr* 32:311-42.
- (7) World Cancer Research Fund International / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity, and Breast Cancer Survivors. 2014.
- (8) Abe R, Kumagai N, Kimura M, et al. (1976) Biological characteristics of breast cancer in obesity. *Tohoku J Exp Med* 120:351-9.
- (9) Goodwin PJ, Boyd NF. (1990) Body size and breast cancer prognosis: a critical review of the evidence. *Breast Cancer Res Treat* 16:205-14.
- (10) Azrad M, Demark-Wahnefried W. (2014) The association between adiposity and breast cancer recurrence and survival: A review of the recent literature. *Curr Nutr Rep* 3:9-15.
- (11) Carmichael AR. (2006) Obesity and prognosis of breast cancer. *Obes Rev* 7:333-40.
- (12) Chan DS, Vieira AR, Aune D, et al. (2014) Body mass index and survival in women with breast cancer: systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol* 25:1901-14.
- (13) Druasna-Pacollo N, Touvier M, Barrandon E, et al. (2012) Excess body weight and second primary cancer risk after breast cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 135:647-54.
- (14) Hauner D, Janni W, Rack B, Hauner H. (2011) The effect of overweight and nutrition on prognosis in breast cancer. *Dtsch Arztebl Int* 108:795-801.
- (15) McTiernan A, Irwin M, Vongruenigen V. (2010) Weight, physical activity, diet, and prognosis in breast and gynecologic cancers. *J Clin Oncol* 28:4074-80.
- (16) Niraula S, Ocana A, Ennis M, Goodwin PJ. (2012) Body size and breast cancer prognosis in relation to hormone receptor and menopausal status: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 134:769-81.
- (17) Patterson RE, Cadmus LA, Emond JA, Pierce JP. (2010) Physical activity, diet, adiposity and female breast cancer prognosis: a review of the epidemiologic literature. *Maturitas* 66:5-15.
- (18) Protani M, Coory M, Martin JH. (2010) Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 123:627-35.
- (19) Ryu SY, Kim CB, Nam CM, et al. (2001) Is body mass index the prognostic factor in breast cancer?: a meta-analysis. *J Korean Med Sci* 16:610-4.
- (20) Sinicropo FA, Damannberg AJ. (2011) Obesity and breast cancer prognosis: weight of the evidence. *J Clin Oncol* 29:4-7.

- (21) Vance V, Mourtzakis M, McCargar L, Hanning R. (2011) Weight gain in breast cancer survivors: prevalence, pattern and health consequences. *Obes Rev* 12:282-94.
- (22) Gourgou-Bourgade S, Cameron D, Poortmans P, *et al.* (2015) Guidelines for time-to-event endpoint definitions in Breast cancer trials: Results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials). *Ann Oncol* 26:873-9.
- (23) Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, *et al.* (2007) Proposal for standardized definitions for efficacy endpoints in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol* 25:2127-32.
- (24) Shariff-Marco S, Gomez SL, Sangaramoorthy M, *et al.* (2015) Impact of neighborhoods and body size on survival after breast cancer diagnosis. *Health Place* 36:162-72.
- (25) Reichle K, Peter RS, Concin H, Nagel G. (2015) Associations of pre-diagnostic body mass index with overall and cancer-specific mortality in a large Austrian cohort. *Cancer Causes Control* 26:1643-52.
- (26) Kwan ML, John EM, Caan BJ, *et al.* (2014) Obesity and mortality after breast cancer by race/ethnicity: the California breast cancer survivorship consortium. *Am J Epidemiol* 179:95-111.
- (27) His M, Fagherazzi G, Mesrine S, *et al.* (2016) Pre-diagnostic body size and breast cancer survival in the E3N cohort study. *Int J Cancer* 139:1053-64.
- (28) Kwan ML, Chen WY, Kroenke CH, *et al.* (2012) Pre-diagnosis body mass index and survival after breast cancer in the After Breast Cancer Pooling Project. *Breast Cancer Res Treat* 132:729-39.
- (29) Kamineni A, Anderson ML, White E, *et al.* (2013) Body mass index, tumor characteristics, and prognosis following diagnosis of early-stage breast cancer in a mammographically screened population. *Cancer Causes Control* 24:305-12.
- (30) Loi S, Milne RL, Friedlander ML, *et al.* (2005) Obesity and outcomes in premenopausal and postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14:1686-91.
- (31) Caan BJ, Kwan ML, Hartzell G, *et al.* (2008) Pre-diagnosis body mass index, post-diagnosis weight change, and prognosis among women with early stage breast cancer. *Cancer Causes Control* 19:1319-28.
- (32) Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, Holmes MD. (2005) Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 23:1370-8.
- (33) Nelson SH, Marinac CR, Patterson RE, *et al.* (2016) Impact of very low physical activity, BMI, and comorbidities on mortality among breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 155:551-7.
- (34) Scholz C, Andergassen U, Hepp P, *et al.* (2015) Obesity as an independent risk factor for decreased survival in node-positive high-risk breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 151:569-76.
- (35) Sun X, Nichols HB, Robinson W, *et al.* (2015) Post-diagnosis adiposity and survival among breast cancer patients: influence of breast cancer subtype. *Cancer Causes Control* 26:1803-11.
- (36) Cops on ER, Cutress RI, Maishman T, *et al.* (2015) Obesity and the outcome of young breast cancer patients in the UK: the POSH study. *Ann Oncol* 26:101-12.
- (37) Pan H, Gray R.G., Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of obesity in premenopausal ER+ early breast cancer: EBCTCG data on 80,000 patients in 70 trials. *J Clin Oncol*. 32:5s[suppl; abstr 503]. 2014.
- (38) Nechuta S, Chen WY, Cai H, *et al.* (2016) A pooled analysis of post-diagnosis lifestyle factors in association with late estrogen-receptor-positive breast cancer prognosis. *Int J Cancer* 138:2088-97.
- (39) Dal Maso L, Zucchetto A, Talamini R, *et al.* (2008) Effect of obesity and other lifestyle factors on mortality in women with breast cancer. *Int J Cancer* 123:2188-94.

- (40) Majed B, Moreau T, Senouci K, *et al.* (2008) Is obesity an independent prognosis factor in woman breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 111:329-42.
- (41) Senie RT, Rosen PP, Rhodes P, *et al.* (1992) Obesity at diagnosis of breast carcinoma influences duration of disease-free survival. *Ann Intern Med* 116:26-32.
- (42) Harding JL, Shaw JE, Anstey KJ, *et al.* (2015) Comparison of anthropometric measures as predictors of cancer incidence: A pooled collaborative analysis of 11 Australian cohorts. *Int J Cancer* 137:1699-708.
- (43) World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Systematic review on diet, nutrition, physical activity and survival and second cancers in breast cancer survivors. 2014.
- (44) Zhang S, Folsom AR, Sellers TA, *et al.* (1995) Better breast cancer survival for postmenopausal women who are less overweight and eat less fat. The Iowa Women's Health Study. *Cancer* 76:275-83.
- (45) Borugian MJ, Shaps SB, Kim-Sing C, *et al.* (2003) Waist-to-hip ratio and breast cancer mortality. *Am J Epidemiol* 158:963-8.
- (46) George SM, Bernstein L, Smith AW, *et al.* (2014) Central adiposity after breast cancer diagnosis is related to mortality in the Health, Eating, Activity, and Lifestyle study. *Breast Cancer Res Treat* 146:647-55.
- (47) Abrahamson PE, Gammon MD, Lund MJ, *et al.* (2006) General and abdominal obesity and survival among young women with breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15:1871-7.
- (48) Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, *et al.* (2012) Insulin- and obesity-related variables in early-stage breast cancer: correlations and time course of prognostic associations. *J Clin Oncol* 30:164-71.
- (49) Playdon MC, Bracken MB, Sanft TB, *et al.* (2015) Weight Gain After Breast Cancer Diagnosis and All-Cause Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst* 107:djv275.
- (50) Chan DS, Norat T. (2015) Obesity and breast cancer: not only a risk factor of the disease. *Curr Treat Options Oncol* 16:22.
- (51) Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, *et al.* (2006) Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *J Natl Cancer Inst* 98:1767-76.
- (52) Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ, *et al.* (2007) Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial. *JAMA* 298:289-98.

Annexe C : « Associations between serum lipids and breast cancer incidence and survival in the prospective E3N cohort study », article publié dans le journal *Cancer Causes and Control*

Short communication

Associations between serum lipids and breast cancer incidence and survival in the E3N prospective cohort study

Authors: Mathilde His^{1,2}, Laureen Dartois^{1,2}, Guy Fagherazzi^{1,2}, Anne Boutten³, Thierry Dupré³, Sylvie Mesrine^{1,2}, Marie-Christine Routron-Ruault^{1,2}, Françoise Clavel-Chapelon^{1,2*}, Laure Dossus⁴

Affiliations:

¹ Paris-Saclay University, Paris-Sud Univ, UVSQ, CESP Generations and Health Team, INSERM, Villejuif, France

² Gustave Roussy, Villejuif, F-94805, France

³ Department of biochemistry, Bichat Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France

⁴ Nutrition and Metabolism Section, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

* Corresponding author:

Lifestyle, genes and health: integrative trans-generational epidemiology
Centre for Research in Epidemiology and Population Health
UMR-S 1018: INSERM, Paris-Saclay University, Paris-Sud Univ, UVSQ, Gustave Roussy
114, rue Edouard Vaillant
94805 Villejuif cedex
email : francoise.clavel@gustaveroussy.fr
Tel: +33 142114148
Fax: +33 142114000

Funding

This work was supported by the Fondation de France. Mathilde His was supported by PhD fellowship from the French League against Cancer. The E3N study is being carried out with financial support from the French League against Cancer, the Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale, the Gustave Roussy Institute, and the National Institute of Health and Medical Research. None of the funding sources had a role in design of the study or collection, analysis and interpretation of the data or in writing the manuscript.

Acknowledgments

The authors are grateful to Rafika Chaït, Lyan Hoang and Celine Kernaléguan for their technical assistance. The authors are also indebted to all participants for providing data and to practitioners for providing pathology reports.

Abstract

Purpose

Several mechanistic studies support a role of cholesterol or its metabolites in breast cancer etiology, but associations have been inconsistent in epidemiological studies. In observational studies, possible reverse causation must be accounted for using a prospective design. We investigated prospective associations between pre-diagnostic serum lipid concentrations (total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL), low-density lipoprotein cholesterol (LDL), triglycerides (TG)), and both breast cancer risk and survival in the E3N cohort study.

Methods

Analyses were performed on 583 cases from the E3N prospective cohort diagnosed between 1994 and 2005, and 1043 controls matched on date, age, recruitment centre, and menopausal status at blood collection. Odds Ratios (OR) and 95% confidence intervals were estimated using conditional logistic regression. Risks of recurrence were estimated among cases using Cox proportional hazards model. Models were adjusted for lifestyle risk factors and mutually adjusted for lipid concentrations. Survival analyses were additionally adjusted for tumor characteristics.

Results

Overall, there was no association between any serum lipid and breast cancer risk or survival. In stratified analyses, statistically significant interaction were observed between TC and menopausal status ($P_{interaction}=0.05$) and between TC and waist circumference ($P_{interaction}=0.03$), although the ORs did not reach statistical significance in any of the strata. There was no statistically significant effect modification by BMI, time between blood donation and diagnosis or ER status.

Conclusions

Our results suggest that serum lipids are not associated with breast cancer risk overall, but that menopausal status and waist circumference should be considered in further studies.

Keywords

Breast cancer; survival; prospective study; lipids; cholesterol; HDL cholesterol; LDL cholesterol; triglycerides

Abbreviations

BMI: Body Mass Index; CI: Confidence Interval; ER: estrogen receptors; HDL: High-Density Lipoprotein Cholesterol; LDL: Low-Density Lipoprotein Cholesterol; MHT: Menopause Hormone Therapy; OR: Odds Ratio; PR: Progesterone Receptor; SBR: Scarff-Bloom-Richardson; TC: Total Cholesterol; TG: Triglycerides

Introduction

An unbalanced lipid profile with high total cholesterol (TC), LDL-cholesterol (LDLC), and triglycerides (TG), and low HDL-cholesterol (HDLC) is an established risk factor for cardiovascular diseases [1]. Cancer, the second leading cause of death in developed countries [2], could also be related to lipid metabolism [3, 4]. Regarding breast cancer, the most prevalent cancer among women in developed countries [5], several mechanistic studies support a role of cholesterol, its associated lipoproteins (especially HDL), or its metabolites in breast cancer etiology [3, 4]. High-density lipoproteins have been shown to have anti-oxidant and anti-angiogenic properties [3, 6], but have conversely demonstrated proliferative effects on breast cancer cells [7].

An important issue to consider when studying serum lipids in relation to breast cancer is that tumor development could influence cholesterol circulating levels, even at a subclinical stage [3, 7-9]. Indeed, cancer cells need cholesterol for their growth and proliferation, and altered lipid profiles (reduced TC or HDLC) have been observed in breast cancer patients compared with healthy controls [7, 10]. For this reason, it has been recommended to consider potential pre-clinical bias and reverse causation by using a prospective design when studying associations between serum lipids and breast cancer risk [11, 12].

Prospective epidemiological studies that focused on TC and HDLC mainly observed null or inverse associations with breast cancer risk [10-16]. The few prospective studies that investigated LDLC failed to observe any association [16]. One study reported an inverse association between non-HDLC (calculated as TC minus HDLC) and breast cancer risk [15]. Regarding TC/HDLC and LDLC/HDLC ratios, studies are scarce and results were inconsistent in two studies [17, 18]. Results regarding TG were also inconsistent: most prospective studies reported no association overall [15, 16, 19-22], while two studies observed inverse [18] or positive associations [23].

In addition, among three studies that have been published on pre-diagnostic serum lipids and breast cancer survival [24-27], only one study reported a positive association between TC and overall survival [24].

Several breast cancer risk factors have been suggested as modifiers of the potential associations. Associations with HDLC and TG might differ according to menopausal status and menopausal hormone therapy (MHT) use [15], with inverse associations observed in postmenopausal women for HDLC [13, 16] and in premenopausal women for TG [21], indicating a possible link with endogenous and/or exogenous sex hormone levels. Differences according to the level of adiposity (measured by body mass index (BMI)) have also been suggested, in favor of an inverse association between HDLC and breast cancer risk only among overweight women [28]. Other measures of adiposity, and in particular of abdominal adiposity (i.e. waist circumference), are more likely to be associated with specific metabolic disorders than BMI [29]. Thus, investigating effect modification by WC might lead to different results than those observed with BMI and deserve being investigated in a prospective setting.

Thus, new prospective studies with data on all these related lipids at the same time, examining potential reverse causation, adjusting for potential confounders, and stratifying by known risk factors are critically needed. To better characterize the lipids-breast cancer relationship, the association between pre-diagnostic lipids and breast cancer survival after breast cancer should also be explored. Therefore, our aims were to examine, in a study nested within the E3N prospective cohort, the associations between pre-diagnostic serum lipid concentrations and breast cancer risk and survival and to evaluate potential interactions with known breast cancer risk factors.

Methods

The E3N cohort study

The "Etude Epidémiologique auprès des Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale" (E3N) is a prospective cohort study initiated in 1990 [30]. Overall, 98,995 women aged 40-65 years were recruited from a national health insurance plan covering mostly teachers. All participants signed informed consent in compliance with the rules of the French National Commission for Computed Data and Individual Freedom (Commission Nationale Informatique et Libertés), from which we obtained approval. Moreover, we obtained ethical clearance from our Institutional Review Board for the use of blood fractions. Questionnaires have been sent every 2-3 years to the participants since 1990, collecting data about lifestyle and reproductive factors as well as major health events, including cancer. Dietary habits were assessed between 1993 and 1995 using a food-frequency questionnaire.

Between November 1994 and February 1999, 24,528 of these women were invited to participate to a blood sample collection in one of the 40 collection centers in France. Blood samples were aliquoted into plasma, serum, buffy coat, and erythrocytes, and stored in liquid nitrogen. At this occasion, participants were asked about their smoking status, medications used during the previous 24 hours, and menopausal status. Their weight, height, and waist and hip circumferences were measured by medical staff.

Outcome assessment

In each follow-up questionnaire, women were invited to declare any new cancer event (primary tumors, and loco-regional or distant recurrences) that was then systematically investigated and validated by collecting pathological reports from the patients or their doctors. Tumor characteristics such as stage, grade, nodes, distant metastases, tumor size, hormonal receptor status, and histological type were extracted from the pathological reports.

Invasive disease-free survival after a primary invasive breast cancer was studied using second invasive cancer event or death from any cause as outcomes of interest, as defined in details in [31]. We considered as second invasive cancer event loco-regional invasive recurrences, distant recurrences (metastases), or second invasive cancers of any primary sites. Vital status of the participants was regularly updated thanks to health insurance data, doctors and families and causes of death were obtained from the French National Service on Causes of Death.

Serum lipid measurements

Serum samples were divided into batches of nine samples corresponding to three cases and their matched controls, in a random order. Analyses were performed at the biochemistry laboratory of Bichat Hospital (Paris), and the technicians were blinded to the case-control status of the samples. TC, HDLC, LDLC and TG concentrations were assessed directly by enzymatic and photometric method, using Roche Hitachi Modular analyzer.

Study population

Women who were free of cancer at blood collection and diagnosed with primary invasive breast cancer between blood collection and July 2005 were included as cases in the nested case-control study. Other inclusion criteria were completion of the dietary questionnaire, and availability of information about age, center, and menopausal and fasting status at blood collection and no prevalent diabetes at diagnosis/index date. Up to two controls per case were selected, matched on date of blood collection (± 1 year), age at blood collection (± 1 year), center, and menopausal status at blood collection. Thus, 614 cases and 1163 controls were included. After further exclusions of subjects in the highest (for TC, LDLC, TG) or the lowest (for HDLC) percentiles (24 to 27 subjects excluded, resulting in 47 to 51 exclusions for the ratios), subjects with inconsistent measures ($HDLC+LDLC > TC$, 82 to 89 exclusions for TC, HDLC, LDLC, ratios) and subjects with missing values (172 to 289 exclusions, all lipids), 583 cases and 1043 controls for at least one lipid of interest were included in this study.

Only validated non-metastatic cases were included in survival analyses (559 cases for at least one lipid of interest).

Statistical analysis

Breast cancer risk and corresponding 95% confidence interval associated with lipid concentrations were estimated using conditional logistic regression. Lipid concentrations were log₂-transformed to normalize their distribution and categorized into tertiles. Tests for linear trends were performed assigning participants the median value for each tertile and modelling the corresponding variable as a continuous term.

Quantitative adjustment variables were included as continuous variables or categorized into tertiles after checking for violation of the linearity assumption. Analyses were adjusted for age at menarche (continuous), number of children and age at first full-term pregnancy (no child, one child before age 30, one child after age 30, more than one child with the first before age 30, more than one child with the first after age 30), menopausal status, age at menopause and MHT use within the last 24 hours before blood collection (premenopausal, peri-menopausal (self-defined as menopause in progress), menopausal before age 50 and MHT use, menopausal before age 50 without MHT use, menopausal after age 50 and MHT use, menopausal after age 50 without MHT use), use of progestagen alone within the last 24 hours before blood collection (yes/no), family history of breast cancer in first-degree relatives (yes/no), personal history of benign breast disease (yes/no), daily alcohol intake (non-consumer, tertiles of consumption), daily glycemic load (tertiles), daily lipid intake (continuous), daily energy intake without alcohol (continuous), body mass index (< 18.5, 18.5-25, 25-30, ≥30 kg/m²), and education level (undergraduate/graduate/post-graduate). These variables were all selected because they changed the estimates by at least 10% in univariate analyses on log₂-transformed exposures. Thus, use of anti-hypertensive or lipid-lowering drugs, dietary fiber intake and physical activity were not included in the model. For adjustment variables, missing values (<5% for all variables) were imputed to the modal category (categorical variables) or the median value

(continuous variables). Additional mutual adjustments between lipid concentrations were performed.

We tested interactions by including an interaction term between each lipid variable (continuous log₂ transformed variables) and the adjustment variable and stratified analyses according to BMI (<25 versus ≥25 kg/m²), waist circumference (<80 versus ≥80 cm), menopausal status at blood collection (pre or peri-menopause versus postmenopause), time between blood collection and diagnosis (<5 versus ≥5 years), and tumor estrogen receptor (ER) status. Because stratification on non-matching factors (BMI and waist circumference) would result in the exclusion of a large number of study subjects if using conditional logistic regression, for stratification on these factors, we used unconditional logistic regression models adjusted for matching variables and previously listed adjustments factors.

For survival analyses, the outcome of interest was invasive disease-free survival, defined as time to second invasive cancer event or death from any cause. Women were followed from the date of diagnosis of their first invasive breast cancer until the date of diagnosis of their second invasive cancer event, or the first date between date of death, date of the last completed questionnaire plus 6 months or December 7, 2011. Cox proportional hazards models were used to estimate hazards ratios and confidence intervals associated with tertiles of lipids, with time since diagnosis (in months) as the timescale. Analyses were adjusted for the same covariates as previously cited as well as for age at diagnosis (continuous), time between blood collection and diagnosis (continuous), year of diagnosis (1995-1999/2000-2004/2005-2008), and tumor characteristics (Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grade of the tumor (1/2/3/missing), ER status (positive/negative/missing), progesterone receptor (PR) status (positive/negative/missing), TNM stage (I/II/III) and histological type (ductal/lobular/mixed/other). A sensitivity analysis was performed, adjusting for hip circumference (tertiles) instead of BMI, because of the previously reported association between hip circumference, but not BMI, and breast cancer survival in the E3N cohort [31].

All statistical tests were two-sided, and P values below 0.05 were considered statistically significant.

All analyses were performed with the Statistical Analyses Systems (SAS) version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC).

Results

Study population

Population characteristics according to case-control status are described in Table 1. Cases were more likely to have a family history of breast cancer (in first degree relatives), as well as a personal history of benign breast disease. Differences in daily glycemic load, and dietary lipid and energy intakes were modest, with higher values in cases than in controls.

Among breast cancer cases, 123 invasive events occurred (84 loco-regional or distant recurrences and second primary tumors, 26 breast cancer deaths and 13 deaths from other causes).

Breast cancer risk

No statistically significant association was detected between any of the lipid biomarkers and breast cancer risk, neither on a log₂ scale nor across tertiles (Table 2). As shown in Figure 1, a statistically significant interaction was detected between TC and waist circumference (P-interaction=0.03), with a non-significant increase in risk in women with waist circumference larger than 80 cm (OR=1.81; 95% confidence interval (CI)=0.80-4.09 per doubling of TC) while a non-significant decrease in risk was observed in women with waist circumference <80 cm (OR=0.70, 95%CI= 0.44-1.13 per doubling of TC). In addition, in women with waist circumference lower than 80 cm, a doubling in TG concentration was associated with a borderline statistically significant decrease in risk while no association was observed in women with waist circumference ≥80 cm (< 80 cm: OR=0.81, 95% CI= 0.66-1.00; ≥ 80 cm: OR=1.04; 95% CI= 0.79-1.39; P-interaction=0.13).

Only the association between TG and breast cancer risk was modified by menopausal status, with a decrease in risk for a doubling in TG concentrations in premenopausal women at blood donation (P-interaction=0.07; premenopausal: OR=0.68, 95%CI=0.48-0.96; postmenopausal, using MHT: OR=0.89, 95% CI=0.68-1.16; postmenopausal, not using MHT: OR=1.16, 95%CI=0.87-1.56). Similar associations were observed for TC according to menopausal status and MHT use (P-interaction=0.05).

There was no statistically significant effect modification by BMI, time between blood donation and diagnosis or ER status (Figure 1).

Breast cancer survival

In models adjusted for prognostic variables as well as lifestyle factors and BMI (Table 2), none of the serum lipids were associated with survival. When analyses were adjusted for hip or waist circumferences instead of BMI, risk estimates were not changed (results not shown).

Mutual adjustment for TG or TC in the main analyses did not alter any association with breast cancer risk and survival (results not shown).

Discussion

Overall, serum lipids were not associated with breast cancer risk in this prospective study. There was a statistically significant inverse association between TG concentrations and breast cancer risk but only in women with waist circumferences lower than 80 cm, or in women who were premenopausal at blood donation. The overall results did not differ according to BMI or tumor ER status, and were not changed when accounting for the time between blood draw and diagnosis.

Two previous meta-analyses of prospective studies on lipids and breast cancer risk [12, 16] reported no association with HDL and LDL and no [16] or modest inverse [12] associations with TC (HR=0.97, CI: 0.94-1.00, $I^2=67\%$). Only one of them [16] focused on TG and reported an inverse association with no heterogeneity between studies (RR High vs Low=0.93, CI: 0.86-1.00, $I^2=0\%$), but no dose-response relationship. A third meta-analysis that included both cohort and case-control studies [14] showed a non-statistically significant positive association between TC and breast cancer risk (RR=1.08, CI: 0.89-1.31). Whereas few individual studies reported an inverse association between HDL and breast cancer risk [17, 23, 32], our results are consistent with the absence of association with HDL and LDL observed in meta-analyses. Higher levels of HDL in our population than in other studies could explain the null association we observed. We did not observe any association with TC or TG overall, which is consistent with the low magnitude of the associations reported in the meta-analyses but might also reflect, as for HDL, well-balanced lipid profiles in our population.

Unlike results from meta-analyses [12], considering only cases diagnosed at least five years after blood collection in order to eliminate potential preclinical bias did not alter our results, suggesting that results observed are not influenced by any reverse causation bias. In one study [15], associations observed overall with HDL and non-HDL were restricted to ER+ cases. Other studies did not report any difference according to ER or ER/PR tumor status [33, 34], or when analyses were restricted to ER+PR+ tumors [17], in line with our findings. However, in our study as in others, ER+PR+ tumors are by far the most frequent subtype.

In meta-analyses, the associations of TC and breast cancer risk did not clearly differ by menopausal status, with either null or inverse associations, both in pre and postmenopausal women [12, 16]; neither did associations with LDLC [16], consistent with our findings. On the contrary, while HDLC was not associated with breast cancer risk before menopause in meta-analyses [12, 16], two meta-analyses reported an inverse association in postmenopausal women [13, 16], suggesting a role of endogenous hormone levels in this association [35]. However, our results on HDLC were unchanged when stratified by menopausal status. Regarding association with TG, few studies compared premenopausal and postmenopausal women [17, 18, 21] and one reported an inverse association only in women <50 years [21], similar to our results, whereas no association was observed after menopause in other studies [13, 22]. Before menopause, excess fat mass has been recognized as a protective factor against breast cancer [36]. Even if our models were adjusted for BMI, the inverse association between TG and breast cancer risk in premenopausal women might be related to residual confounding of body fatness. The mechanisms underlying the inverse association of excess weight with breast cancer risk before menopause are not fully understood but may involve impaired endogenous sex hormones ovarian production (estradiol and progesterone) due to anovulation in obese women [36]. In three studies, associations with HDLC [32, 37] or TC [33] were similar in MHT users and non-users. On the contrary, one study [15] reported an increased breast cancer risk with HDLC in MHT non-users, but not in MHT users. Even though mechanisms underlying these differences are not elucidated, this result highlights the need of accounting for hormonal profile when studying the breast cancer-lipid association.

Among studies that investigated a possible interaction between BMI and serum lipids with respect to breast cancer risk [17, 18, 21, 28, 32-34], only one [28] reported a significant interaction, in postmenopausal women only, with a statistically significant inverse association between HDLC and breast cancer risk in women with BMI ≥ 25 kg/m². Proposed mechanisms to explain the effect of BMI on the HDLC breast cancer relationship involve insulin resistance and sex hormones [35]. To our knowledge, our study is the first to investigate an interaction with waist circumference. While we

observed no interaction between BMI and serum lipids, the inverse associations between TC and TG and breast cancer risk were restricted to women with lower waist circumference. Whereas BMI is a measure of overall adiposity, waist circumference is more specific of abdominal adiposity [38]. Excess abdominal fat has been associated with higher TG and insulin concentrations and lower HDLC concentration [29]. Thus, our results show that, in a context of normal abdominal fat, TG concentrations could be inversely associated with breast cancer risk. While numerous experimental studies on cholesterol or its metabolites are available, TG has been less studied with regards to breast cancer risk. TG levels are increased in the context of inflammation [39] and low-grade inflammation is one of the mechanisms underlying the increased breast cancer risk in overweight or obese women [35]. This might explain why no inverse association was observed in women with high waist circumference. Mechanisms supporting an inverse association between TG and breast cancer among the leanest women still have to be identified.

Regarding survival after breast cancer, a previous report on breast cancer mortality and total mortality showed an increased risk of death from any cause and from breast cancer in the highest tertile of TC [24], while in another study, which separately investigated deaths from breast cancer and those from other causes, pre-diagnostic cholesterol and triglyceride concentrations were not associated with survival [27]. Cholesterol could influence cancer development by several mechanisms, including the fact that it is a precursor to estrogens, and a major component of lipid rafts that are also suspected to play a role in cell signaling, cell invasion and migration [7]. However, our results do not support such an association.

The major strength of our study is its prospective design, which is of high importance given the complex relationship between serum lipids and cancer development. In addition, data on a wide range of potential confounders, including dietary data and data about medical treatments (MHT, anti-hypertensive and lipid-lowering drugs), were available, as well as different measurements of adiposity. Lastly, the validation of cancer cases through medical records allowed us to gather

complete information on tumor characteristics, and prognostic and predictive factors which must be accounted for in survival analyses. However, in this study, statistical power was limited, in particular in survival analyses, to investigate interactions and subgroup analyses, yielding large confidence intervals in several subgroups. We cannot therefore rule out that some of the observed significant results in subgroup analyses might be due to chance. In addition, the number of deaths among breast cancer cases was too limited to study separately deaths from breast cancer and those from other causes in survival analyses. However, regular updates on recurrences or second primary tumors enabled us to study invasive disease free survival up to 2011.

Conclusion

This study does not support a major role of serum lipid concentrations on breast cancer risk overall, but suggests differences regarding the association with triglycerides according to menopausal status and central, but not overall, adiposity. Understanding the relationship between serum lipids and breast cancer and elucidating mechanisms is of high interest for breast cancer prevention and breast cancer patients. Large scale prospective studies accounting for menopausal status and overweight status are still needed, as well as mechanistic studies.

Reference List

- (1) Huxley R, Lewington S, Clarke R (2002) Cholesterol, coronary heart disease and stroke: a review of published evidence from observational studies and randomized controlled trials. *Semin Vasc Med* 2(3): 315-323.
- (2) Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. (2012) Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380(9859): 2095-2128.
- (3) Jacobs EJ, Gapstur SM (2009) Cholesterol and cancer: answers and new questions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(11): 2805-2806.
- (4) Silvente-Poirot S, Poirot M (2014) Cancer. Cholesterol and cancer, in the balance. *Science* 343(6178): 1445-1446.

- (5) Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136(5): E359-E386.
- (6) von Eckardstein A, Hersberger M, Rohrer L (2005) Current understanding of the metabolism and biological actions of HDL. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8(2): 147-152.
- (7) Danilo C, Frank PG (2012) Cholesterol and breast cancer development. *Curr Opin Pharmacol* 12(6): 677-682.
- (8) Sorlie PD, Feinleib M (1982) The serum cholesterol-cancer relationship: an analysis of time trends in the Framingham Study. *J Natl Cancer Inst* 69(5): 989-996.
- (9) Silvente-Poirot S, Poirot M (2012) Cholesterol metabolism and cancer: the good, the bad and the ugly. *Curr Opin Pharmacol* 12(6): 673-676.
- (10) Vilchez JA, Martinez-Ruiz A, Sancho-Rodriguez N, Martinez-Hernandez P, Noguera-Velasco JA (2014) The real role of prediagnostic high-density lipoprotein cholesterol and the cancer risk: a concise review. *Eur J Clin Invest* 44(1): 103-114.
- (11) Law MR, Thompson SG (1991) Low serum cholesterol and the risk of cancer: an analysis of the published prospective studies. *Cancer Causes Control* 2(4): 253-261.
- (12) Touvier M, Fassier P, His M, et al. (2015) Cholesterol and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Nutr*: 1-11.
- (13) Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. (2013) Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Menopause* 20(12): 1301-1309.
- (14) Melvin JC, Holmberg L, Rohrmann S, Loda M, Van Hemelrijck M (2013) Serum lipid profiles and cancer risk in the context of obesity: four meta-analyses. *J Cancer Epidemiol* 2013: 823849.
- (15) Martin LJ, Melnichouk O, Huszti E, et al. (2015) Serum lipids, lipoproteins, and risk of breast cancer: a nested case-control study using multiple time points. *J Natl Cancer Inst* 107(5).
- (16) Ni H, Liu H, Gao R (2015) Serum Lipids and Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS One* 10(11): e0142669.
- (17) His M, Zelek L, Deschasaux M, et al. (2014) Prospective associations between serum biomarkers of lipid metabolism and overall, breast and prostate cancer risk. *Eur J Epidemiol* 29(2): 119-132.
- (18) Melvin JC, Seth D, Holmberg L, et al. (2012) Lipid profiles and risk of breast and ovarian cancer in the Swedish AMORIS study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21(8): 1381-1384.
- (19) Ulmer H, Borena W, Rapp K, et al. (2009) Serum triglyceride concentrations and cancer risk in a large cohort study in Austria. *Br J Cancer* 101(7): 1202-1206.
- (20) Vatten LJ, Foss OP (1990) Total serum cholesterol and triglycerides and risk of breast cancer: a prospective study of 24,329 Norwegian women. *Cancer Res* 50(8): 2341-2346.

- (21) Bjorge T, Lukanova A, Jonsson H, et al. (2010) Metabolic syndrome and breast cancer in the me-can (metabolic syndrome and cancer) project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19(7): 1737-1745.
- (22) Kabat GC, Kim M, Chlebowski RT, et al. (2009) A longitudinal study of the metabolic syndrome and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(7): 2046-2053.
- (23) Agnoli C, Berrino F, Abagnato CA, et al. (2010) Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer in the ORDET cohort: a nested case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20(1): 41-48.
- (24) Emaus A, Veierod MB, Tretli S, et al. (2010) Metabolic profile, physical activity, and mortality in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 121(3): 651-660.
- (25) Tornberg SA, Holm LE, Carstensen JM, Eklund GA (1989) Cancer incidence and cancer mortality in relation to serum cholesterol. *J Natl Cancer Inst* 81(24): 1917-1921.
- (26) Vatten LJ, Foss OP, Kvinnsland S (1991) Overall survival of breast cancer patients in relation to preclinically determined total serum cholesterol, body mass index, height and cigarette smoking: a population-based study. *Eur J Cancer* 27(5): 641-646.
- (27) Wulaningsih W, Vahdaninia M, Rowley M, et al. (2015) Prediagnostic serum glucose and lipids in relation to survival in breast cancer patients: a competing risk analysis. *BMC Cancer* 15: 913.
- (28) Furberg AS, Veierod MB, Wilsgaard T, Bernstein L, Thune I (2004) Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile, and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 96(15): 1152-1160.
- (29) Kotronen A, Yki-Jarvinen H, Sevastianova K, et al. (2011) Comparison of the relative contributions of intra-abdominal and liver fat to components of the metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 19(1): 23-28.
- (30) Clavel-Chapelon F (2014) Cohort Profile: The French E3N Cohort Study. *Int J Epidemiol*.
- (31) His M, Fagherazzi G, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Dossus L (2016) Pre-diagnostic body size and breast cancer survival in the E3N cohort study. *Int J Cancer*.
- (32) Kucharska-Newton AM, Rosamond WD, Mink PJ, Alberg AJ, Shahar E, Folsom AR (2008) HDL-cholesterol and incidence of breast cancer in the ARIC cohort study. *Ann Epidemiol* 18(9): 671-677.
- (33) Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE (2005) Serum lipids, lipid-lowering drugs, and the risk of breast cancer. *Arch Intern Med* 165(19): 2264-2271.
- (34) Fagherazzi G, Fabre A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F (2010) Serum cholesterol level, use of a cholesterol-lowering drug, and breast cancer: results from the prospective E3N cohort. *Eur J Cancer Prev* 19(2): 120-125.
- (35) Renehan AG, Zwahlen M, Egger M (2015) Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer* 15(8): 484-498.

- (36) World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research (2010) Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Breast Cancer.
- (37) Moorman PG, Hulka BS, Hiatt RA, et al. (1998) Association between high-density lipoprotein cholesterol and breast cancer varies by menopausal status. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 7(6): 483-488.
- (38) World Health Organization (2011) Waist circumference and waist-hip ratio. Report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. In: World Health Organization, ed.
- (39) Esteve E, Ricart W, Fernandez-Real JM (2005) Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism. *Clin Nutr* 24(1): 16-31.



Table 1. Baseline characteristics of the study population according to case or control status (N=1626)

Variables	Controls (N=1043)		Cases (N=583)	
	Mean (SD)		N (%)	
Age at blood collection (years)	56.74	(6.32)	56.86	(6.36)
Age at diagnosis (years)	-	-	60.80	(6.65)
Time between blood collection and diagnosis	-	-	3.94	(2.33)
Age at menarche (years)	12.89	(1.36)	12.75	(1.24)
Alcohol consumption among consumers only (g/day)	13.12	(13.96)	14.34	(14.97)
Daily glycaemic load	114.8	(39.69)	119.0	(39.67)
Dietary lipid intake (g/day)	89.17	(28.78)	92.14	(28.05)
Energy intake without alcohol (kcal/day)	2128	(569.2)	2189	(562.6)
BMI (kg/m ²)	23.70	(3.60)	23.72	(3.61)
Hip circumference (cm)	97.89	(8.48)	98.16	(7.94)
Total cholesterol (mmol/L) *	5.27	(0.81)	5.25	(0.84)
HDL cholesterol (mmol/L) *	2.27	(0.85)	2.25	(0.86)
LDL cholesterol (mmol/L) *	2.41	(0.90)	2.44	(0.92)
Triglycerides (mmol/L) *	1.03	(0.49)	1.00	(0.47)
LDL/HDL *	1.33	(0.86)	1.36	(0.83)
TC/HDL *	2.50	(1.11)	2.46	(1.03)
Educational level	N (%)			
Undergraduate	112	(10.74)	59	(10.12)
Graduate	488	(46.79)	272	(46.66)
Post-graduate	443	(42.47)	252	(43.22)
Number of children and age at first full-term pregnancy				
No child	131	(12.56)	82	(14.07)
One child before age 30	100	(9.59)	61	(10.46)
One child after age 30	47	(4.51)	31	(5.32)
>1 child, first before age 30	690	(66.16)	339	(58.15)
>1 child, first after age 30	73	(7.19)	30	(5.18)
Fasting blood sample (%)	612	(58.68)	338	(57.98)
Menopausal status, age at menopause and menopause hormone therapy use at blood collection				
Pre-menopausal	193	(18.50)	101	(17.32)
Menopause in progress	114	(10.93)	64	(10.98)
Menopausal before age 50 using MHT	133	(12.94)	109	(18.70)
Menopausal before age 50 not using MHT	109	(10.43)	47	(8.06)
Menopausal after age 50 using MHT	277	(26.56)	155	(26.59)
Menopausal after age 50 not using MHT	213	(20.61)	107	(18.35)
Use of progestagens alone within the last 24h before blood collection	91	(8.72)	37	(6.38)
Family history of breast cancer in first degree relatives (%)	144	(13.81)	117	(20.07)
Personal history of benign breast disease (%)	343	(32.89)	227	(38.94)
No alcohol consumer	105	(10.07)	56	(9.61)
Menopausal status at diagnosis				
Pre-menopausal	-	-	32	(5.52)
Post-menopausal	-	-	531	(91.08)
Stage at diagnosis				
I	-	-	336	(57.64)
II	-	-	153	(26.24)
III	-	-	29	(4.97)
IV	-	-	2	(0.34)
Missing	-	-	43	(7.37)
Estrogen receptor status of the tumor				
ER-	-	-	81	(13.89)
ER+	-	-	425	(72.90)
Missing	-	-	77	(13.21)
Progesterone receptor status of the tumor				
PR-	-	-	151	(25.90)
PR+	-	-	328	(56.26)
Missing	-	-	104	(17.84)
Scarff-Bloom-Richardson grade				
1	-	-	184	(31.56)
2	-	-	240	(41.17)
3	-	-	74	(12.69)
Missing	-	-	85	(14.58)
Histological subtypes				
Ductal	-	-	383	(65.69)
Lobular	-	-	116	(19.90)
Mixed	-	-	12	(2.06)
Other	-	-	49	(8.40)
Missing	-	-	23	(3.95)

Year of diagnosis		
1995-1999	-	160 (27.44)
2000-2004	-	391 (67.07)
2005-2008	-	31 (5.49)

a: 951 controls and 548 cases
b: 878 controls and 521 cases
c: 879 controls and 520 cases
d: 966 controls and 553 cases
e: 842 controls and 505 cases
f: 847 controls and 511 cases

Table 2. Associations between serum lipid concentrations and breast cancer risk and invasive disease-free survival

	Breast cancer risk ¹			Invasive disease-free survival after breast cancer ²		
	Cases/controls	OR (95% CI)	P-value	Events ³ /Total	HR (95% CI)	P-value
Total cholesterol (mmol/L)						
Per doubling of the concentration	548/951	0.98 (0.98; 1.04)		115/525	1.98 (0.83-4.70)	
<4.87	193/312	1 (ref.)		36/184	1 (ref.)	
4.87-5.55	166/312	0.85 (0.65; 1.13)		34/161	1.23 (0.74-2.06)	
≥5.56	189/327	0.98 (0.74; 1.30)	0.84	45/180	1.56 (0.94-2.58)	0.08
HDLC (mmol/L)						
Per doubling of the concentration	521/878	0.97 (0.71; 1.33)		110/499	1.31 (0.90-1.91)	
<1.71	179/288	1 (ref.)		36/168	1 (ref.)	
1.71-2.62	166/291	1.00 (0.75; 1.36)		39/181	1.02 (0.62-1.68)	
≥2.63	158/299	0.75 (0.48; 1.15)	0.16	35/150	1.45 (0.87-2.44)	0.12
LDLC (mmol/L)						
Per doubling of the concentration	520/879	0.99 (0.72; 1.35)		107/500	0.99 (0.68-1.43)	
<1.82	169/290	1 (ref.)		32/162	1 (ref.)	
1.82-2.81	164/290	0.92 (0.66; 1.29)		35/164	1.03 (0.62-1.72)	
≥2.82	187/299	0.91 (0.60; 1.38)	0.68	40/184	1.01 (0.61-1.69)	0.96
Triglycerides (mmol/L)						
Per doubling of the concentration	553/966	0.92 (0.75; 1.13)		118/529	1.02 (0.71-1.46)	
<0.78	199/311	1 (ref.)		39/189	1 (ref.)	
0.78-1.06	178/321	0.90 (0.69; 1.17)		41/168	1.25 (0.79-1.97)	
≥1.07	176/334	0.88 (0.66; 1.16)	0.39	38/172	1.08 (0.65-1.80)	0.70
LDLC/HDLC						
Per doubling of the concentration	506/842	1.03 (0.84; 1.27)		106/487	0.91 (0.74-1.13)	
<0.67	165/277	1 (ref.)		34/158	1 (ref.)	
0.67-1.64	152/278	0.89 (0.62; 1.29)		33/145	0.87 (0.52-1.44)	
≥1.65	189/287	1.11 (0.70; 1.74)	0.42	39/184	0.81 (0.49-1.33)	0.40
TC/HDLC						
Per doubling of the concentration	511/847	0.93 (0.66; 1.32)		108/489	1.13 (0.77-1.66)	
<1.75	183/279	1 (ref.)		40/179	1 (ref.)	
1.75-2.80	161/280	0.86 (0.63; 1.16)		34/151	0.93 (0.57-1.53)	
≥2.81	167/288	0.85 (0.55; 1.32)	0.67	34/159	1.09 (0.66-1.80)	0.67

¹Analyses were adjusted for age at menarche (continuous), number of children and age at first full-term pregnancy (no child, one child before age 20, one child after age 20, more than one child with the first before age 20, more than one child with the first after age 20), menopausal status, age at menopause and current menopausal hormone therapy use at blood collection (premenopausal, menopausal in progress, menopausal before age 50 and MHT use within the last 24 hours before blood collection, menopausal before age 50 without MHT use, menopausal after age 50 and MHT use, menopausal after age 50 and no MHT use), use of *opoponax* alone within the last 24 hours before blood collection (yes/no), family history of breast cancer in first-degree relatives (yes/no), personal history of benign breast disease (yes/no), dietary alcohol intake (non-consumption, tertiles of consumption), daily glyceric acid (tertiles), daily lipid intake (continuous), daily energy intake without alcohol (continuous), body mass index (<18.5, 18.5-24.9, 25-30, ≥30 kg/m²), and education level (undergraduate/graduate/post-graduate).

²Analyses were adjusted for age at breast cancer diagnosis, estrogen receptor status of the tumor, progesterone receptor status of the tumor, histologic subtype of the tumor, TNM stage, time between blood collection and diagnosis, period of diagnosis age at menarche (continuous), number of children and age at first full-term pregnancy (no child, one child before age 20, one child after age 20, more than one child with the first before age 20, more than one child with the first after age 20), menopausal status, age at menopause and current menopausal hormone therapy use at blood collection (premenopausal, menopausal in progress, menopausal before age 50 and MHT use within the last 24 hours before blood collection, menopausal before age 50 without MHT use, menopausal after age 50 and MHT use, menopausal after age 50 and no MHT use), use of *opoponax* alone within the last 24 hours before blood collection (yes/no), family history of breast cancer in first-degree relatives (yes/no), personal history of benign breast disease (yes/no), dietary alcohol intake (non-consumption, tertiles of consumption), daily glyceric acid (tertiles), daily lipid intake (continuous), daily energy intake without alcohol (continuous), body mass index (<18.5, 18.5-24.9, 25-30, ≥30 kg/m²), and education level (undergraduate/graduate/post-graduate).

³Second invasive cancer event or death from any cause.

Figure 1. Subgroup analyses of total cholesterol, triglycerides, HDL and LDL cholesterol and breast cancer risk (per doubling of the concentration).

Abbreviations: BMI=Body Mass Index; CI=confidence interval; OR=Odds ratio; TC=Total cholesterol; TG=triglycerides; HDLC=HDL cholesterol; LDL=LDL cholesterol

1a: Subgroup analyses of TC and breast cancer risk

1b: Subgroup analyses of TG and breast cancer risk

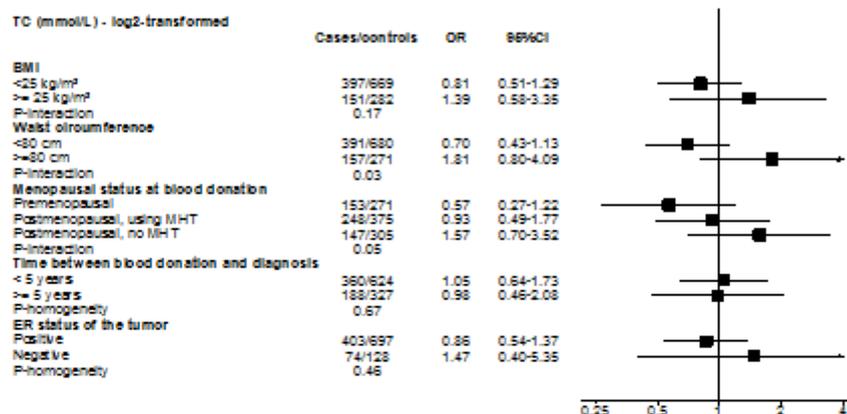
1c: Subgroup analyses of HDLC and breast cancer risk

1d: Subgroup analyses of LDLC and breast cancer risk

Adjustment variables included age at menarche, number of children and age at first full-term pregnancy, use of progestagen, alone within the last 24 hours before blood collection, family history of breast cancer in first-degree relatives, personal history of benign breast disease, daily alcohol intake, daily glycemic load, daily lipid intake, daily energy intake without alcohol, and education level.

Except for stratification on menopausal status, all models were additionally adjusted for menopausal status, age at menopause and current menopause hormone therapy use at blood collection.

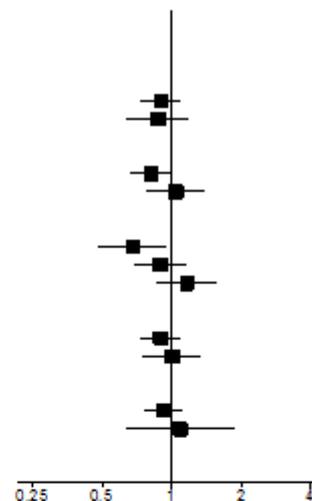
Except for stratification on BMI and waist circumference, all models were additionally adjusted for BMI.



1a. Subgroup analyses of TC and breast cancer risk

TG (mmol/L) - log2-transformed

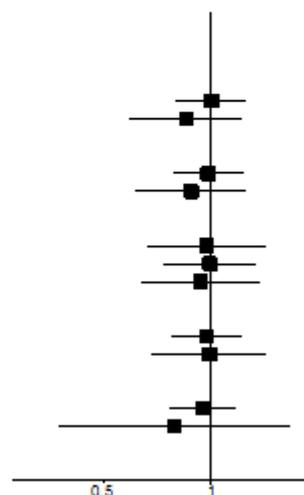
	Cases/controls	OR	95%CI
BMI			
<25 kg/m ²	399/681	0.90	0.74-1.10
≥ 25 kg/m ²	154/285	0.87	0.64-1.18
P-interaction	0.74		
Waist circumference			
<80 cm	393/692	0.81	0.66-1.00
≥ 80 cm	160/274	1.04	0.78-1.39
P-interaction	0.13		
Menopausal status at blood donation			
Premenopausal	157/286	0.68	0.48-0.96
Postmenopausal, using MHT	248/380	0.89	0.68-1.16
Postmenopausal, no MHT	148/300	1.16	0.86-1.56
P-interaction	0.07		
Time between blood donation and diagnosis			
< 5 years	361/637	0.89	0.73-1.09
≥ 5 years	192/329	1.00	0.75-1.34
P-homogeneity	0.57		
ER status of the tumor			
Positive	405/709	0.92	0.76-1.11
Negative	74/129	1.09	0.63-1.88
P-homogeneity	0.52		



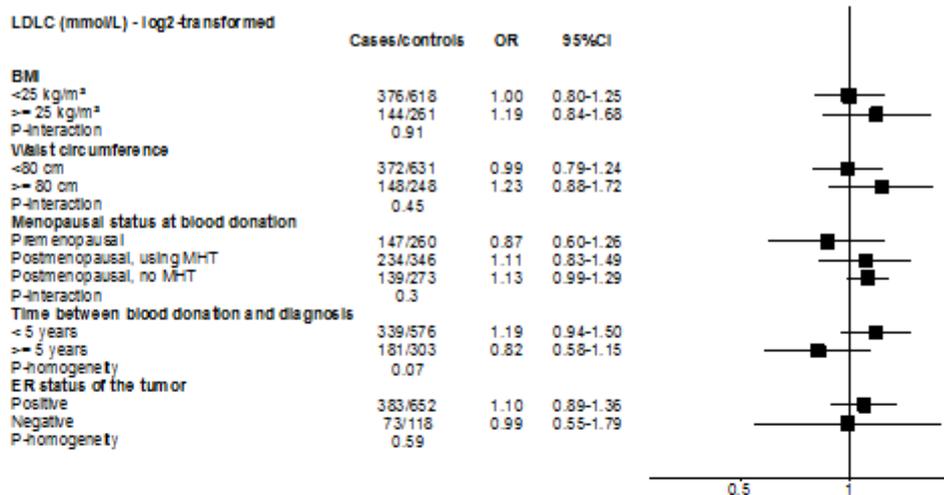
1b. Subgroup analyses of TG and breast cancer risk

HDLC (mmol/L) - log2-transformed

	Cases/controls	OR	95%CI
BMI			
<25 kg/m ²	377/622	1.00	0.79-1.26
≥ 25 kg/m ²	144/256	0.85	0.59-1.22
P-interaction	0.74		
Waist circumference			
<80 cm	374/632	0.98	0.78-1.23
≥ 80 cm	147/246	0.88	0.61-1.26
P-interaction	0.9		
Menopausal status at blood donation			
Premenopausal	148/258	0.97	0.67-1.41
Postmenopausal, using MHT	232/345	0.99	0.74-1.33
Postmenopausal, no MHT	141/275	0.93	0.64-1.36
P-interaction	0.84		
Time between blood donation and diagnosis			
< 5 years	343/583	0.97	0.77-1.22
≥ 5 years	178/295	0.99	0.69-1.43
P-homogeneity	0.91		
ER status of the tumor			
Positive	386/655	0.95	0.76-1.18
Negative	70/113	0.79	0.38-1.66
P-homogeneity	0.97		



1c. Subgroup analyses of HDLC and breast cancer risk



1d. Subgroup analyses of LDLC and breast cancer risk

Titre : Surpoids, obésité et survie après cancer du sein dans la cohorte E3N

Mots clés : cancer du sein ; risque ; survie ; obésité ; surpoids ; lipides sériques

Résumé : L'excès de poids est un facteur de risque reconnu de cancer du sein après la ménopause, et les études tendent à montrer qu'il s'agit aussi d'un facteur de mauvais pronostic chez les femmes ayant eu un cancer du sein. Cependant, peu d'études ont caractérisé le type d'obésité impliqué dans ces associations, ainsi que l'impact de l'historique d'évolution de la corpulence. De plus, alors que le rôle de certains mécanismes impliqués dans ces associations est connu, le rôle d'autres dérèglements fréquemment associés à un excès d'adiposité, comme les dérèglements du métabolisme lipidique, est mal connu. Nous avons utilisé les données de la cohorte E3N, incluant 98995 femmes nées entre 1925 et 1950 et suivies depuis 1990, afin d'étudier les associations de différentes mesures de la corpulence avant diagnostic, ainsi que de la corpulence de l'enfance à l'âge adulte avec la

survie chez les femmes ayant eu un cancer du sein. De plus, à partir d'une étude cas-témoins nichée dans la cohorte, nous avons évalué les associations entre lipides sériques et cancer du sein (risque et survie).

Nous avons mis en évidence une association entre un tour de hanches élevé avant diagnostic et la survie après cancer du sein. Une corpulence croissante au cours de la vie a également été associée à une moins bonne survie. En revanche, les lipides sériques n'étaient pas associés avec le risque de cancer du sein ou la survie après cancer du sein.

Ce travail souligne donc l'importance de limiter au maximum, tout au long de la vie, l'excès d'adiposité, ainsi que la nécessité de mieux caractériser les mécanismes impliqués dans les associations entre excès de poids et survie après cancer du sein.

Title: Overweight, obesity and survival after breast cancer in the E3N cohort study

Keywords: breast cancer; survival; risk; overweight; obesity; serum lipids

Abstract: Excess adiposity is a known risk factor for postmenopausal breast cancer and studies suggest that excess adiposity is also associated with a poor breast cancer survival. However, only few studies have characterized the type of adiposity involved in these associations, as well as the influence of body size changes during life. In addition, despite the fact that several biological mechanisms have been suggested to explain the obesity-cancer relationship, the influence of other metabolic changes frequently associated with excess adiposity, such as dysregulation of lipid metabolism, is not established.

Using data from the E3N cohort study, which includes 98 995 women born between 1925 and 1950 and followed since 1990, we studied the associations between several measures of

prediagnosis adiposity, as well as body size at several periods in life and body size changes, and survival after breast cancer. Lastly, we focused on the associations between several serum markers of lipid metabolism and risk and survival after breast cancer, in a case-control study nested within the cohort.

A higher prediagnosis hip circumference and an increase in lifetime body size were both associated with a poor breast cancer survival. On the contrary, serum lipids were not associated with breast cancer risk or survival.

Together, those results underline the necessity of reducing excess adiposity over the life course as much as possible and of a better understanding of the biological mechanisms underlying the obesity-breast cancer survival relationship.

