

# Facteurs de risque professionnels et environnementaux des cancers du sein : l'étude CECILE

Pascal Guénel, Antoinette Anger, Delphine Bachelet, Emilie Cordina, Sara Villeneuve

Inserm Unité 754 – Epidémiologie Environnementale des Cancers  
pascal.guenel@inserm.fr

## Résumé

Le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent chez la femme, mais ses causes sont incomplètement élucidées, qu'il s'agisse des facteurs environnementaux ou liés au mode de vie, des facteurs de susceptibilité génétique ou des interactions entre les gènes et l'environnement. L'étude CECILE est une grande étude épidémiologique réalisée en Ile-et-Vilaine et en Côte d'Or qui permettra de faire progresser les connaissances dans ce domaine. Cette étude a permis de recueillir des informations très complètes et très détaillées sur 1234 femmes atteintes d'un cancer du sein et sur 1317 femmes témoins représentatives de la population générale. Elles constituent une base de données comportant déjà des informations sur de nombreuses expositions aux facteurs de risque d'intérêt. Cette base de données est enrichie progressivement par un génotypage réalisé à partir de la collection d'ADN, ou par de nouvelles données environnementales (expertises des questionnaires, nouveaux dosages de composés chimiques dans les échantillons sanguins). Plusieurs travaux d'analyse des données ont déjà été entrepris.

## CONTEXTE

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers de la femme avec près de 50 000 nouveaux cas chaque année en France (1). L'incidence de ce cancer a augmenté régulièrement au cours des dernières décennies dans la plupart des pays (1-3), sans que le dépistage organisé ne puisse expliquer à lui seul cette augmentation (4). Globalement, les facteurs de risque connus, principalement liés à la vie hormonale et reproductive (âge précoce aux premières règles, parité, âge tardif à la première grossesse, etc.) ainsi que le poids élevé après la ménopause, ou les traitements hormonaux substitutifs qui entraînent une exposition prolongée et accrue aux œstrogènes, ne permettent d'expliquer qu'une minorité de cas (5). Quant aux gènes de susceptibilité connus à ce jour, ils ne permettent d'expliquer qu'un tiers environ de la part d'origine génétique dans les cancers du sein (6). Ces éléments suggèrent que d'autres facteurs de risque, ou que les interactions entre les gènes et l'environnement rarement prises en compte dans les études, doivent être étudiés de façon plus poussée. L'étude CECILE vise à mettre en évidence de nouveaux facteurs de risque de ces cancers, notamment les expositions d'origine environnementale et professionnelle, et à étudier ces interactions gène-environnement.

D'autres facteurs de risque d'origine environnementale ou liés au mode de vie ont été peu explorés jusqu'à présent dans le cancer du sein (7). Le petit nombre d'études réalisées sur ce cancer en rapport avec des expositions

environnementales (8) ou professionnelles (9) souligne cependant la nécessité de recherches plus approfondies.

### ***Les perturbateurs endocriniens***

Les perturbateurs endocriniens sont des composés chimiques qui interfèrent avec les fonctions hormonales naturelles, dont certains ont des effets oestrogéno-mimétiques. Ils sont de ce fait suspectés de jouer un rôle dans les cancers hormono-dépendants comme le cancer du sein (10).

Pesticides organochlorés type DDT et polychlorobiphényles (PCB): Ces composés ont été les plus étudiés du fait de leur persistance dans l'environnement et les tissus biologiques. Les études comparant les concentrations dans le sang ou dans les graisses de patientes atteintes d'un cancer du sein à des femmes témoins non atteintes n'ont en général pas mis en évidence d'association entre les niveaux mesurés et le risque de cancer. Toutefois, ces niveaux mesurés ne reflètent pas toujours les expositions sur le long terme ou au cours de fenêtres de temps étiologiquement pertinentes au cours de la vie (11). Cette chronologie des expositions devra être prise en considération dans les nouvelles études à mener.

Dioxines: En France, l'Institut de Veille Sanitaire a rapporté un excès significatif de cancer du sein chez les femmes habitant les zones les plus exposées aux rejets d'incinérateurs (produisant des dioxines et d'autres nuisances), sur la base d'expositions estimées par modélisation spatiale (12). Le lien entre le cancer du sein et l'exposition aux dioxines reste toutefois à établir.

Autres perturbateurs endocriniens: différents composés utilisés dans l'industrie pour la fabrication de plastiques, de cosmétiques, de produits de nettoyage, de peintures etc. (Phthalates, Bisphenol A, Alkylphénols) (8, 13, 14) ont des propriétés oestrogéniques et peuvent entraîner des expositions environnementales ou en milieu de travail.

### ***Autres cancérogènes mammaires potentiels***

Solvants organiques: Certains solvants pourraient jouer un rôle dans l'apparition des cancers du sein, et des données expérimentales vont dans ce sens (15). Les études qui se sont spécifiquement intéressées à ce problème sont toutefois peu nombreuses, mais leurs résultats justifient de réaliser des études plus poussées basées sur de meilleures évaluations des expositions (16-18).

Exposition à des agents physiques: les radiations ionisantes ont des effets cancérogènes reconnus sur la glande mammaire. On a également mis en cause l'exposition à des champs électromagnétiques ELF dans l'apparition de ces tumeurs, mais ce lien reste très controversé. Le travail de nuit entraîne des perturbations hormonales qui pourraient favoriser l'apparition de cancers. Il a récemment été classé comme cancérogène probable (groupe 2A) par le CIRC (19).

### ***Gènes de susceptibilité***

Les gènes impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques ou les gènes de la réparation de l'ADN présentent un intérêt particulier pour étudier les facteurs environnementaux. L'augmentation du risque de cancer du sein en

rapport avec une exposition élevée aux PCB observée chez les personnes porteuses d'un polymorphisme spécifique sur le gène CYP1A1 (20-23) constitue un exemple d'interaction gène-environnement qui est intéressant, car le gène CYP1A1 intervient dans le métabolisme des PCB, mais qui doit être confirmé par des études de plus grande taille. D'autres gènes impliqués dans le métabolisme, le transport ou la réponse cellulaire à des xénobiotiques, le métabolisme hormonal, ou la réparation de l'ADN méritent d'être étudiés en rapport avec l'exposition à des facteurs de risque environnementaux, hormonaux, ou liés au mode de vie.

## **OBJECTIFS DE L'ETUDE CECILE**

### ***Objectifs généraux***

L'étude CECILE était destinée à constituer une base de données épidémiologique de grande taille sur les cancers du sein avec les objectifs suivants :

- (1) mettre en évidence de nouveaux facteurs de risque environnementaux, professionnels, liés au mode de vie dans les cancers du sein
- (2) étudier le rôle de gènes impliqués dans certaines voies métaboliques (*pathways*)
- (3) explorer les interactions gène-environnement

### ***Objectifs spécifiques***

De façon plus précise, l'étude permettra :

- (1) de déterminer les expositions aux facteurs de risque connus et suspectés à partir d'informations détaillées recueillies auprès d'un échantillon non biaisé de patientes nouvellement atteintes d'un cancer du sein et de femmes témoins en population générale.
- (2) de réaliser des dosages de biomarqueurs d'exposition sanguins pour certains polluants organiques persistants connus pour leurs effets de perturbation endocrinienne (DDT et PCB notamment)
- (3) de constituer une banque d'ADN qui permettra la réalisation de génotypages à grande échelle.

## **RECRUTEMENT DES SUJETS ET RECUEIL DES DONNEES**

L'étude CECILE (Cancer du sein : Etude épidémiologique en Côte d'Or et en Ille-et-Vilaine sur l'Environnement) est une étude cas-témoins en population générale mise en place afin de répondre aux objectifs ci-dessus. Le recrutement des femmes, le recueil des données épidémiologiques, l'évaluation de certaines expositions environnementale par expertise des questionnaires, les dosages sanguins de certains polluants, et la constitution de la banque d'ADN ont représenté un travail de grande envergure. La base de données ainsi constituée représente la plus importante source d'information épidémiologique en France sur les expositions environnementales et professionnelles dans les cancers du sein, et l'une des plus importantes sur le plan international.

## **Méthodologie du recueil de données**

Les cas sont les cancers du sein de moins de 75 ans diagnostiqués durant la période d'étude (2005-2007) chez les femmes résidant en Ile-et-Vilaine et Côte d'Or. Les cas ont été recrutés par l'intermédiaire des principaux centres hospitaliers des deux départements ayant un recrutement de cancer du sein, avec la participation des médecins en charge des patientes. Les cas de carcinome infiltrant ou *in situ* confirmés histologiquement ont été inclus.

Les témoins ont été sélectionnés par tirage au sort parmi les femmes habitant les mêmes départements et n'ayant jamais eu de diagnostic de cancer du sein. Les femmes témoins ont été appariées sur l'âge des cas de cancer. La procédure de tirage au sort était basée sur la composition de numéros de téléphone au hasard permettant de toucher l'ensemble des foyers des deux départements. Si le foyer comportait une femme satisfaisant aux critères d'éligibilité, elle était sollicitée pour participer à l'enquête dans la limite de quotas prédéfinis sur l'âge et la catégorie socioprofessionnelle. L'échantillon constitué est ainsi réputé sans biais en ce qui concerne la catégorie socioprofessionnelle. Les procédures de sélection ont été réalisées avec la participation d'un institut de sondage (CSA).

Les cas et les témoins ont été sollicités par des enquêtrices infirmières spécialement formées en vue d'un entretien en face-à-face à l'aide d'un questionnaire standardisé. Un questionnaire standardisé de 60 à 90 minutes a été utilisé. L'entretien a permis d'obtenir des informations sur les facteurs hormonaux et reproductifs (âge aux premières règles, histoire reproductive, statut ménopausique, consommation de contraceptifs etc.), des données anthropométriques, les antécédents médicaux personnels et familiaux de cancer, les activités de loisir, les lieux de résidence successifs précis, les activités professionnelles détaillées. Un questionnaire de fréquence de consommation des aliments a été utilisé.

La phase de recrutement de l'étude CECILE a permis d'inclure au total 1234 cas de cancer du sein (dont 138 cas de carcinome *in situ* et 1096 cas de carcinome infiltrant) et 1317 témoins. Le taux de participation par rapport à l'ensemble des sujets éligibles est satisfaisant.

*Nombre de cas et de témoins inclus dans l'étude CECILE et taux de participation*

<b>Cas</b>	<b>Inclus</b>	842	392	1234
	<b>(% participation)</b>	(80%)	(72%)	(77%)
<b>Témoins</b>	<b>Inclus</b>	861	456	1317
	<b>(% participation)</b>	(75%)	(73%)	(74%)

Les participantes ont également été sollicitées pour un prélèvement sanguin (30 ml) pratiqué à l'issue de l'entretien. En cas de refus, un prélèvement de cellules buccales était proposé afin d'obtenir l'ADN.

Toutes les femmes ont été informées des objectifs et du déroulement de cette étude et ont signé un consentement.

### ***Travaux réalisés à l'issue du recueil de données***

Une banque d'ADN a été constituée au Centre de Ressources Biologiques des Saints-Pères (Inserm U775 – Pr Pierre Laurent-Puig) pour l'ensemble des participantes. L'ADN a été extrait à partir du prélèvement sanguin ou des cellules buccales.

Un dosage de polluants organiques persistants ayant des propriétés œstrogéniques a été pratiqué à partir du prélèvement sanguin. Il s'agit des pesticides organochlorés (DDE, DDT, dieldrine, heptachlore, HCB, lindane) et des principaux congénères de polychlorobiphényles (PCB 28, PCB 52, PCB 101, PCB 118, PCB 153, PCB 138, PCB 180). Ces dosages ont été pratiqués au département de toxicologie de l'Hôpital de Sart-Tilman (Liège – Belgique – Pr Corinne Charlier) chez plus de 1000 cas et plus de 1000 témoins.

Ont également été réalisés (1) le codage de 1500 comptes-rendus anatomopathologiques portant sur le type histologique (classification internationale des maladies – oncologie, 3ème révision) et les récepteurs hormonaux œstrogène et progestérone, (2) le codage des 12700 épisodes professionnels déclarés par les participantes (selon classification internationale type des professions et nomenclature européenne des activités), (3) le codage des communes de résidence successives (code de l'Insee).

### **TRAVAUX D'ANALYSE REALISES, EN COURS ET PREVUS**

#### ***Facteurs de risque établis des cancers du sein***

Nous nous sommes intéressés en premier lieu aux facteurs hormonaux et reproductifs dont le rôle dans les cancers du sein est bien établi afin de vérifier la cohérence de nos données avec celles de la littérature.

Nous observons que le risque de cancer du sein augmente avec un âge précoce aux premières règles, une faible parité, un âge tardif à la première grossesse. Nous n'observons pas de relation négative entre le risque de cancer du sein et la durée de l'allaitement (parmi les femmes ayant eu au moins une grossesse à terme), alors que cette association a été observée dans la littérature, mais de façon non consistante. Chez les femmes pré-ménopausées, nous observons une relation inverse entre l'IMC et le cancer du sein, identique aux études antérieures. Chez les femmes après l'âge de la ménopause, l'IMC est n'est pas associé positivement au cancer du sein dans l'étude CECILE, cette relation étant retrouvée mais souvent de façon modeste dans les études antérieures. Au total, ces résultats sont globalement cohérents avec la littérature.

Ces facteurs de risque de cancer du sein (âge, âge aux premières règles, âge à la première grossesse, parité, allaitement et indice de masse corporelle) seront pris en compte dans les analyses sur les facteurs environnementaux en tant que facteurs de confusion ou de modification.

#### ***Déterminants des niveaux de composés organochlorés***

Avant d'effectuer les analyses destinées à étudier les associations entre les niveaux de composés organochlorés et le cancer du sein, nous avons souhaité étudier les paramètres qui déterminent les concentrations de DDT et

de PCB mesurées dans les échantillons sanguins. Les déterminants possibles des niveaux d'imprégnation biologiques mesurés incluent des facteurs constitutionnels (âge, indice de masse corporelle, variations de l'IMC au cours du temps), les principales sources d'exposition alimentaire aux composés organochlorés (consommation de poissons, viandes, produits laitiers), ou les voies d'excrétion (allaitement). Ces analyses ont été pratiquées chez plus de 1000 cas et plus de 1000 témoins à l'aide de modèles statistiques multivariés.

La concentration médiane de DDE chez les participantes (le métabolite du DDT utilisé comme indicateur d'exposition à ce pesticide) est de 0.55 µg/l. Cette concentration augmente de façon nette avec l'âge des participantes, et avec l'indice de masse corporelle. Elle diminue en revanche avec le gain de poids au cours des 10 dernières années.

La concentration médiane des PCB est de 0.61 µg/l. Les niveaux de PCB augmentent avec la consommation de poissons de mer et décroissent avec l'indice de masse corporelle, le gain de poids au cours des dernières années, et avec la durée d'allaitement chez les femmes de moins de 50 ans. Par ailleurs, les femmes d'Ille-et-Vilaine ont des concentrations plus faibles que les femmes de Côte d'Or.

Ces résultats permettent de mieux comprendre la toxicocinétique des composés organochlorés à partir de données provenant de l'une des plus grandes séries de dosages pratiqués chez des femmes. Ils seront importants à prendre en compte lors des analyses ultérieures destinées à comparer les niveaux entre cas et témoins. Cette analyse fait l'objet d'un article en préparation (travaux conduits par Delphine Bachelet).

### ***Risque de cancer du sein selon la profession et la branche d'activité***

Certaines professions, définies d'après le Code International Type des Professions du Bureau International du Travail, sont associées à un risque significativement accru de cancer du sein. Ainsi, les infirmières et les ouvrières du textile ont un risque de cancer du sein augmenté qui persiste après ajustement sur les facteurs de confusion (facteurs reproductifs, IMC, antécédents familiaux, alcool).

Les femmes employées dans l'industrie chimique, et la fabrication d'autres produits minéraux non métalliques (les secteurs d'activité définis d'après la Nomenclature des Activités dans la Communauté Européenne – NACE) ont un risque accru de cancer du sein qui persiste après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels. A l'inverse, les femmes employées dans le secteur agricole ont un risque diminué de cancer du sein par rapport au reste des femmes.

Ces analyses par profession ou branche d'activité permettent de formuler des hypothèses sur le rôle cancérigène d'expositions professionnelles. Un article est en préparation. (travaux menés par Sara Villeneuve).

### ***Risque de cancer du sein liée à la prise de traitements hormonaux***

Les traitements hormonaux de la ménopause et de la péri-ménopause font l'objet d'analyses spécifiques. Les traitements hormonaux à base d'oestrogènes et de progestatifs entraînent un risque accru de cancer du sein, conformément à la littérature. Nous nous sommes intéressés aux

traitements à base de progestatifs seuls souvent prescrits en France en période pré-ménopausique, mais rarement prescrits dans les autres pays, et qui ont été très peu étudiés. Nous observons des risques accrus de cancer du sein associés à une prise récente de progestatifs de synthèse. Le risque augmente avec la durée de prise de ces traitements. Un article est en préparation (travaux menés par Emilie Cordina).

### ***Travaux engagés ou prévus***

Parmi les travaux déjà engagés ou prévus, nous poursuivons l'analyse de la base de données CECILE sur les aspects suivants :

- Développement de modèles pharmacocinétiques permettant de déterminer le profil d'imprégnation biologique au PCB 153 au cours de la vie. Le PCB 153 a été choisi comme marqueur d'exposition aux composés organochlorés du fait de sa demi-vie particulièrement longue (une dizaine d'années). Ce travail permettra d'étudier le risque de cancer du sein en fonction des niveaux d'exposition estimés au cours de différentes périodes clés de vulnérabilité au cours de la vie des femmes. Ces modèles pharmacocinétiques développés à l'Université du Québec à Montréal (24) sont adaptés et appliqués aux données de l'étude CECILE dans le cadre d'une collaboration internationale.
- Risque de cancer du sein en fonction des expositions professionnelles aux solvants et aux perturbateurs endocriniens : nous avons engagé une évaluation par expert des expositions professionnelles aux solvants grâce à l'embauche d'un hygiéniste industriel spécialement formé dont le travail consiste à évaluer l'exposition par relecture des questionnaires professionnels détaillés. L'évaluation des expositions professionnelles au benzène est achevée et sont poursuivies par l'évaluation des expositions aux solvants chlorés.
- Risque de cancer du sein en relation avec les expositions environnementales aux rejets des incinérateurs : les rejets des usines d'incinération des ordures ménagères peuvent être modélisés et quantifiés par année et par unité géographique, selon une méthode déjà mise au point en France (12). Ces informations seront croisées avec les coordonnées géographiques des lieux de résidence successifs des participantes à l'étude CECILE. Ce travail constitue une première approche permettant d'étudier le rôle des dioxines dans le cancer du sein.
- Rôle des horaires de travail dans la survenue des cancers du sein : des informations détaillées concernant les horaires de travail pour chaque poste occupé sont disponibles dans le questionnaire. Ces informations feront l'objet d'une analyse spécifique en 2010.
- Analyse des interactions gène-environnement dans le cadre d'une approche « *pathway* candidat » : ce projet est basé sur le génotypage des femmes de CECILE à l'aide d'une puce dédiée comportant 1300 gènes et 15000 SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*). Nous étudierons plus particulièrement le rôle des gènes impliqués dans le métabolisme, le transport et la réponse cellulaire aux xénobiotiques. Il est développé en collaboration avec Imperial College London (Pr Sylvia Richardson) assurant le développement de méthodes statistiques innovantes adaptées à ce type d'approche.

## CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

L'étude CECILE constitue une étude de grande taille sur les cancers du sein en population générale, portant sur un échantillon non biaisé, et disposant de données riches et de qualité. Grâce à la base de données sur les facteurs environnementaux constituée, l'étude CECILE constitue déjà l'une des études de référence dans le domaine de l'épidémiologie des cancers du sein, non seulement en France, où elle ne possède pas d'équivalent, mais également sur le plan international. Cette base de données devrait être complétée au cours de l'année 2010 par des données de génotypage à grande échelle, qui permettront d'aborder l'analyse des facteurs de susceptibilité génétique et des interactions gène-environnement.

De nombreuses hypothèses scientifiques pourront ainsi être testées. Plusieurs travaux d'analyse sont déjà engagés et permettront dans un avenir proche de produire des résultats très intéressants.



## Références bibliographiques

1. Remontet L, Buemi A, Velten M, et al. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Institut de Veille Sanitaire, 2003.
2. Coleman MP, Estève J, Damiacki P, et al. Trends in cancer incidence and mortality. IARC scientific publication n°121. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 1993.
3. Lacey JV, Jr., Devesa SS, Brinton LA. Recent trends in breast cancer incidence and mortality. *Environ Mol Mutagen* 2002;39:82-8.
4. Johnson A, Shekhdar J. Breast cancer incidence: what do the figures mean? *J Eval Clin Pract* 2005;11:27-31.
5. Madigan MP, Ziegler RG, Benichou J, et al. Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1681-5.
6. Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007;447:1087-93.
7. Brody JG, Moysich KB, Humblet O, et al. Environmental pollutants and breast cancer: epidemiologic studies. *Cancer* 2007;109:2667-711.
8. Brody JG, Rudel RA. Environmental pollutants and breast cancer. *Environ Health Perspect* 2003;111:1007-19.
9. Goldberg MS, Labreche F. Occupational risk factors for female breast cancer: a review. *Occup Environ Med* 1996;53:145-56.
10. Davis DL, Bradlow HL, Wolff M, et al. Medical hypothesis: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environ Health Perspect* 1993;101:372-7.
11. Bachelet D, Verner MA, Guihenneuc-Jouyaux C, et al. 2009, *Acta Clinica Belgica* (in press)
12. Daniau C, Fabre P, de Crouy-Chanel P, et al. Incidence des cancers à proximité des usines d'incinération d'ordures ménagères en France, 1990-1999. Institut de Veille Sanitaire, 2009:60-4.
13. Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, et al. The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. *Environ Health Perspect* 1995;103 Suppl 7:113-22:113-22.
14. DeBruin LS, Josephy PD. Perspectives on the chemical etiology of breast cancer. *Environ Health Perspect* 2002;110 Suppl 1:119-28.
15. Labreche FP, Goldberg MS. Exposure to organic solvents and breast cancer in women: a hypothesis. *Am J Ind Med* 1997;32:1-14.
16. Band PR, Le ND, Fang R, et al. Identification of occupational cancer risks in British Columbia. A population-based case-control study of 995 incident breast cancer cases by menopausal status, controlling for confounding factors. *J Occup Environ Med* 2000;42:284-310.
17. Petralia SA, Chow WH, McLaughlin J, et al. Occupational risk factors for breast cancer among women in Shanghai. *Am J Ind Med* 1998;34:477-83.
18. Petralia SA, Vena JE, Freudenheim JL, et al. Risk of premenopausal breast cancer in association with occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and benzene. *Scand J Work Environ Health* 1999;25:215-21.
19. Stevens RG. Light-at-night, circadian disruption and breast cancer: assessment of existing evidence. *International Journal of Epidemiology* 2009;38:963-70.
20. Moysich KB, Shields PG, Freudenheim JL, et al. Polychlorinated biphenyls, cytochrome

- P4501A1 polymorphism, and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:41-4.
21. Laden F, Ishibe N, Hankinson SE, et al. Polychlorinated Biphenyls, Cytochrome P450 1A1, and Breast Cancer Risk in the Nurses' Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1560-5.
  22. Zhang Y, Wise JP, Holford TR, et al. Serum polychlorinated biphenyls, cytochrome P-450 1A1 polymorphisms, and risk of breast cancer in Connecticut women. *Am J Epidemiol* 2004;160:1177-83.
  23. Li Y, Millikan RC, Bell DA, et al. Polychlorinated biphenyls, cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) polymorphisms, and breast cancer risk among African American women and white women in North Carolina: a population-based case-control study. *Breast Cancer Res* 2005;7:R12-R18.
  24. Verner MA, Charbonneau M, Lopez-Carrillo L, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of persistent organic pollutants for lifetime exposure assessment: a new tool in breast cancer epidemiologic studies. *Environ Health Perspect* 2008;116:886-92.