

étude
épidémiologique
auprès de
100 000 femmes
de la MGEN

Femmes en questions

Juin 2005

P. 3

Traitements Hormonaux Substitutifs

Nouvelles études

P. 4-6

Cancer du sein

Influence
du surpoids

P. 12-13

Cancer colorectal

Effet bénéfique
des fibres

DES RÉCOLTES PASSÉES ET À VENIR

En 1990, vous répondiez massivement présentes au grand défi que représentait E3N. Depuis, votre fidélité ne s'est pas démentie. Vos données sont riches et utiles comme vous l'a montrée la publication sur l'impact des traitements hormonaux de la ménopause sur le risque de cancer du sein et comme vous le prouvent d'autres résultats, résumés dans ce bulletin (vous pouvez les retrouver sur notre site Internet www.e3n.net).

Le dernier questionnaire vous a été envoyé en juillet 2002. Aujourd'hui, après trois ans, c'est un questionnaire volumineux que nous vous envoyons. Nous avons, une fois encore, conscience de l'effort que nous vous demandons et sommes convaincus que vous nous aiderez au mieux.

Ce questionnaire est composé d'une partie générale complétée de nouvelles questions (compléments vitaminiques, dépression...) et d'une partie alimentaire. La nécessité de vous interroger à nouveau sur votre alimentation tient en deux raisons. La première est liée à l'évolution de l'alimentation ces dernières années, le précédent questionnaire alimentaire datant de 1993. En effet, de nouveaux produits ont fait leur apparition (produits allégés, dérivés du soja...). La seconde raison concerne votre mode de vie : il est rare de ne pas en changer en plus de dix ans (taille de la famille, retraite...) et ce changement peut influencer votre façon de vous nourrir.

L'alimentation est un facteur important dans nombre de maladies chroniques (cancers, mais aussi maladies cardio-vasculaires,

diabète, ostéoporose, asthme, et peut-être déficit cognitif). Aujourd'hui, la base de données E3N est l'une des plus importantes dans le monde pour répondre au plus grand nombre de questions de santé publique et faire avancer les connaissances afin de développer la prévention et d'améliorer la santé et le bien-être de tous. En effet, vous constituez une population très pertinente pour ce genre d'étude, étant particulièrement motivées et informées, et, de ce fait, en mesure de fournir des réponses dont la qualité est unanimement reconnue. Il nous faut donc vous demander encore une fois de consentir l'effort de remplir ce questionnaire, au bénéfice de tous.

La majeure partie de nos analyses porte sur le cancer du sein, l'un des plus répandus parmi les femmes des pays occidentaux. Nous nous sommes également intéressés au cancer colorectal, à l'asthme... Dans la recherche épidémiologique, la conviction vient d'un faisceau d'arguments et il est important de considérer l'ensemble des résultats de plusieurs enquêtes et non d'une seule. Les données E3N participent de cet ensemble et plus le suivi est long, plus on peut être convaincu de la justesse des estimations. Il n'est pas exclu que des relations que l'on ne met pas en évidence aujourd'hui apparaissent ultérieurement.

Pour toutes ces raisons, nous comptons plus que jamais sur vous.

Parce que, aujourd'hui, nous sommes en train de récolter les fruits de notre collaboration, parce qu'il y en aura d'autres, continuons ensemble à faire avancer la recherche.

Encore merci.

Françoise Clavel-Chapelon
pour l'équipe E3N

Ce bulletin est aussi l'occasion d'exprimer notre gratitude pour le soutien et la fidélité des partenaires de l'étude E3N depuis 1990 : plus particulièrement l'Union Européenne, LA LIGUE CONTRE LE CANCER et ses comités départementaux*, la Société 3M ainsi que la MGEN, l'INSERM, l'Institut Gustave Roussy et des Conseils Généraux.**

*Aisne, Allier, Alpes-Maritimes, Ardèche, Ardennes, Aube, Aude, Calvados, Charente, Charente-Maritime, Cher, Corrèze, Haute-Corse, Côtes-d'Armor, Dordogne, Doubs, Drôme, Eure, Eure-et-Loir, Gard, Gironde, Hérault, Ile-et-Vilaine, Indre, Indre-et-Loire, Jura, Loir-et-Cher, Loire, Loire-Atlantique, Loiret, Lozère, Marne, Haute-Marne, Mayenne, Meuse, Morbihan, Nord, Oise, Orne, Pyrénées-Atlantiques, Hautes-Pyrénées, Pyrénées-Orientales, Bas-Rhin, Haut-Rhin, Rhône, Haute-Saône, Saône-et-Loire, Haute-Savoie, Paris, Seine-et-Marne, Yvelines, Deux-Sèvres, Tarn, Var, Vendée, Vienne, Vosges, Yonne, Territoire-de-Belfort, Essonne, Val d'Oise.

**Ardennes, Ariège, Aveyron, Cantal, Cher, Côtes-d'Armor, Dordogne, Doubs, Drôme, Eure-et-Loire, Finistère, Haute-Garonne, Ile-et-Vilaine, Indre, Indre-et-Loire, Landes, Loir-et-Cher, Loire-Atlantique, Lot-et-Garonne, Lozère, Oise, Orne, Pyrénées-Orientales, Haute-Savoie, Seine-et-Marne, Deux-Sèvres, Var, Haute-Vienne, Vosges, Yonne, Territoire-de-Belfort, Hauts-de-Seine, Val-de-Marne et Val-d'Oise.

Nous tenons aussi à remercier I. Cosnard pour sa collaboration à la rédaction de ce bulletin et M. Touillaud pour sa relecture attentive.

Les travaux présentés ont été menés par :
A. Fournier (THS et cancer du sein), B. Tehard (Corpulence, activité physique et cancer du sein), E. Gauthier (Stérilité et cancer du sein), X. Paoletti (Avortements et cancer du sein), C. Van Gils, P. Peeters (Fruits et légumes et cancer du sein), V. Chajès, A. Thiébaud (Acides gras et cancer du sein), T. Norat, E. Riboli, (Viandes-poisson-fibres et cancer colorectal), E. Kesse, M.C. Boutron-Ruault (Produits laitiers et tumeurs colorectales), C. Bamia, A. Trichopoulou (Régime méditerranéen), I. Romieu, R. Varraso, F. Kauffmann (Asthme), R. Kaaks (Hormones endogènes et cancer du sein).

Ils ont aussi pu être réalisés grâce au travail de :
R. Chait, M. Fangon, M. Niravong, L. Hoang, S. Sabia, G. Guemec, membres de l'équipe E3N.

Conception-Réalisation : Polyèdre.
Crédits photo : Digitalvision, PhotoAlto, Eyewire, Photodisc, Comstock.

TRAITEMENTS HORMONAUX SUBSTITUTIFS DE LA MÉNOPAUSE (THS) : la surveillance continue

Après les résultats de l'étude E3N sur les THS et le risque de développer un cancer du sein, l'équipe poursuit ses recherches. Il s'agit notamment de surveiller l'impact à plus long terme des THS sur le risque de cancer du sein et d'examiner non seulement les autres risques potentiels mais aussi les bénéfices liés à l'utilisation de ces traitements.

Les derniers résultats de l'étude E3N sur les THS, rendus publics fin 2004, ont suscité d'importantes retombées médiatiques. Le sujet a été largement commenté dans la presse quotidienne nationale et régionale, mais aussi médicale, ainsi que dans quelques hebdomadaires. Il a également été repris par les radios et télévisions aux heures de grande écoute. Parallèlement, la MGEN vous en a tenues personnellement informées par l'envoi d'un courrier.

Souvenez-vous, l'analyse révélait une augmentation sensible du risque de cancer du sein chez les utilisatrices de THS. Ce risque cependant variait en fonction du type de THS utilisé. Si, à court terme (en deçà de quatre années d'utilisation), la combinaison œstrogène et progestérone micronisée semblait dépourvue d'effet sur le risque de cancer, celui-ci était augmenté par l'association œstrogène plus progestatif de synthèse, et ce, indépendamment de la voie d'administration de l'œstrogène (comprimés, patchs ou gels). Par ailleurs avec l'œstrogène seul, le risque de développer un cancer

du sein, toujours à court terme, ne semblait pas augmenté. Rappelons que ce dernier type de traitement est réservé aux femmes auxquelles on a enlevé l'utérus, en raison de l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre qu'il génère.

Une évaluation précise des risques et bénéfices associés aux THS (en termes de qualité de vie et de risque de cancer, de maladies cardio-vasculaires, de fractures dues à l'ostéoporose...) est essentielle quand on sait que d'ici 2050, compte-tenu du vieillissement de la population, environ la moitié des femmes françaises auront plus de 50 ans et seront donc confrontées au choix de prendre ou non un THS. Le questionnaire que nous vous envoyons aujourd'hui est primordial pour en savoir plus sur l'impact à court, moyen et long terme de la prise de THS sur la santé. Même si vous n'avez jamais utilisé un THS ou si vous avez arrêté, il est important que vous répondiez à ce questionnaire puisque le principe de l'étude est de comparer l'état de santé des participantes utilisant (ou ayant utilisé) un THS à celui des non-utilisatrices. ●

COMPRENDRE LA NOTION DE RISQUE RELATIF (RR)

Les épidémiologistes utilisent la notion de risque relatif qui, si elle est mal comprise, peut donner lieu à des erreurs d'interprétation. Explications.

Avant de parler de RR, il faut définir ce qu'est le risque de base ou risque absolu. C'est le rapport du nombre de nouveaux cas de maladie dans une certaine population et pendant une certaine période, sur le nombre de femmes à risque, dans cette population, au début de la période. En France, en 2000, s'agissant du cancer du sein, il était à peu près de 270 pour 100 000 femmes âgées de 50 à 54 ans, de 300 pour 100 000 femmes âgées de 55 à 59 ans etc., comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

Le **risque relatif (RR)** est ce par quoi on multiplie ce risque de base lorsqu'on est exposé au facteur de risque que l'on étudie (par exemple une caractéristique C ou la prise d'un médicament M ou une consommation importante d'un aliment A). Par définition, les non exposés (qui n'ont pas cette caractéristique C, ne prennent pas le médicament M ou consomment peu de A) n'augmentent pas leur risque de base, celui-ci reste égal à lui-même ; en conséquence leur risque relatif est égal à 1.

Concrètement : mettre en évidence dans une analyse un RR de 1,4 pour l'exposition étudiée signifie que chez 100 000 femmes de 60 à 64 ans par exemple qui ont subi cette exposition, on observera sur une année non plus 325 cas, mais (325 x 1,4) cas, soit 455 cancers du sein, c'est-à-dire chez ces 100 000 femmes, 130 cas supplémentaires.

Autre exemple : l'activité physique réduit le risque de cancer du sein. Chez les femmes qui pratiquent le plus d'activité physique, nous parlons d'un RR égal à 0,8. Si l'on est dans cette catégorie et si l'on a entre 55 et 59 ans, au lieu d'avoir une probabilité de 300 pour 100 000 (ou 3 pour mille) de développer dans l'année un cancer du sein, on n'aura plus qu'une probabilité de 240 (soit 300 x 0,8) pour 100 000 (2,4 pour mille). Dit autrement, la pratique d'une activité physique vigoureuse (cf. p. 9) permet à 60 femmes d'éviter la maladie.

Age	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84
Risque de cancer du sein pour 100 000 femmes	270	300	325	325	315	320	290

source : FRANCIM



CANCER DU SEIN ET MESURES ANTHROPOMÉTRIQUES : l'influence du surpoids

Il semble admis que l'obésité adulte a un effet délétère sur le risque de cancer du sein post-ménopausique alors qu'à l'inverse elle exercerait un effet protecteur sur la survenue d'un cancer du sein pré-ménopausique. Cependant, le poids varie souvent avec l'âge et, chez les femmes, lors des différents événements de la vie reproductive (grossesse, ménopause). Par ailleurs, la corpulence influence le métabolisme hormonal tout au long de la vie. Il nous est donc apparu important de mettre à jour cette information régulièrement afin d'analyser l'évolution du poids en relation avec la survenue de cancers du sein pré- et post-ménopausiques. L'étude E3N est la première à prendre en compte la

variation dans le temps des mesures anthropométriques. Elle évite ainsi le décalage des autres études de cohorte où l'information sur le poids est seulement recueillie à l'entrée dans l'étude, le lien avec le cancer du sein se faisant alors par rapport à une information considérée comme stable.

Évolution du poids et de l'IMC

De 1990 jusqu'en juin 2000, il vous a été demandé cinq mesures de taille, et deux mesures de poids, permettant de calculer votre IMC à cinq points différents du suivi. En pré-ménopause, on observe un net gain de poids (environ 3 kg) et de corpulence au fil des années, et ce,

> Indice de Masse Corporelle (IMC)

L'IMC permet de tenir compte, à la fois, du poids et de la taille.

Il est défini comme suit :

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

Selon les critères de l'OMS, un IMC inférieur à 18,5 est synonyme de maigreur.

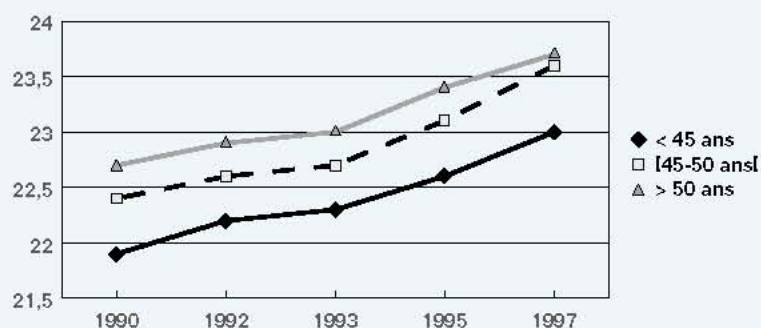
Compris entre 18,5 et 25, il est normal.

Entre 25 et 30, on parle de surpoids et au-delà de 30, d'obésité.

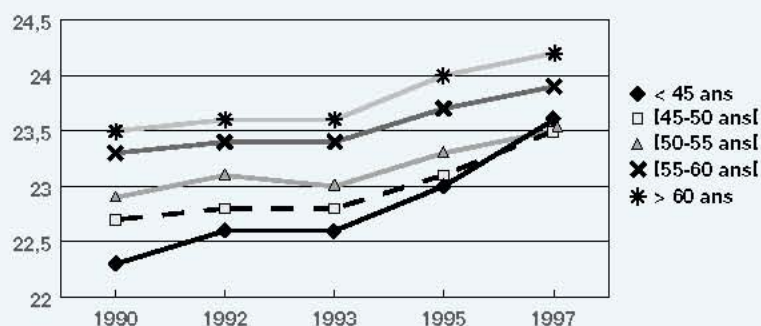
Par exemple, une femme mesurant 1,65 m et pesant 60 kg a un IMC de 22 kg/m².

Elle sera en surpoids au-delà de 68 kg et atteindra l'obésité pour un poids de 81,5 kg.

VARIATIONS DE L'IMC ENTRE 1990 ET 1997, EN FONCTION DE LA CATÉGORIE D'ÂGE À L'INCLUSION, CHEZ LES FEMMES PRÉ-MÉNOPAUSEIQUES DE LA COHORTE E3N.



VARIATIONS DE L'IMC ENTRE 1990 ET 1997, EN FONCTION DE LA CATÉGORIE D'ÂGE À L'INCLUSION, CHEZ LES FEMMES POST-MÉNOPAUSEIQUES DE LA COHORTE E3N.



Le surpoids et ses variations pourraient avoir des effets sur la cancérogenèse mammaire. L'étude E3N s'est attachée à l'analyse du poids et de l'Indice de Masse Corporelle (IMC), deux indices de corpulence renseignés régulièrement sur dix ans.

de façon quasiment linéaire, quelle que soit la tranche d'âge considérée. En post-ménopause, une tendance globale à l'augmentation de poids et d'IMC est visible, cependant cette tendance varie avec l'âge à l'inclusion. Les femmes les plus jeunes, dont la ménopause est la plus récente, ont le gain de poids le plus important au cours du temps (plus de 3 kg). Les courbes de gain d'IMC (cf. graphique), par tranche d'âge à l'inclusion, sont quasiment parallèles bien que les deux tranches les plus jeunes augmentent plus fortement, probablement en raison de l'évolution rapide de la corpulence dans les premières années suivant la ménopause.

Des résultats inverses selon le statut ménopausique

L'analyse a porté sur 94 805 femmes suivies de 1990 à juin 2000 (date du 6^{ème} questionnaire), parmi lesquelles 2 308 cas de cancer du sein sont survenus, 786 en pré-ménopause et 1 522 en post-ménopause. On observe une tendance à la diminution du risque de cancer du sein pré-ménopausique avec un poids et un IMC croissants. Le risque relatif de cancer du sein pré-ménopausique est de 0,78 pour les 25 % de femmes pré-ménopausiques les plus corpulentes de notre échantillon (IMC supérieur à 23,4 kg/m²), comparées aux 25 % les moins corpulentes (IMC inférieur ou égal à 20,2 kg/m²). Soit une diminution du risque de 22 % qui est statistiquement significative, mais il faut noter le peu de femmes obèses dans la cohorte E3N (environ 5 %). Parmi les femmes ménopausées, la relation est inversée. Les femmes les plus corpulentes ont un risque de cancer du sein augmenté. Ainsi, le risque relatif de cancer du sein post-ménopausique est de 1,06 pour les 25 % de femmes ménopausées les plus corpulentes de notre échantillon (IMC supérieur à 24,2 kg/m²), comparées aux 25 % les moins corpulentes (IMC inférieur ou égal à 20,6 kg/m²). Nos résultats soulignent l'intérêt de ne pas prendre de poids après la ménopause.

Les différentes mesures anthropométriques

Après avoir étudié la relation entre certaines caractéristiques anthropométriques, particulièrement le poids et l'IMC, et le risque de cancer du sein, il semblait intéressant de vérifier l'hypothèse selon laquelle l'obésité abdominale, estimée par le tour de taille et le Rapport Taille/Hanches (RTH) (cf. encadré), est liée au risque de cancer du sein. La plupart des études sur ce sujet ont produit des résultats contradictoires et bien que l'obésité abdominale soit probablement associée de façon positive au cancer du sein post-ménopausique, elle ne semble pas prédisposer au risque de cancer du sein pré-ménopausique. Le tour de hanches et de taille de même que le RTH, capables de caractériser l'obésité abdominale, ainsi que d'autres indicateurs anthropométriques en particulier le tour de poitrine mesuré à la base et à la pointe des seins, ont donc été examinés en relation avec la survenue de cancer du sein pré- et post-ménopausique. La présente analyse est basée sur le suivi entre 1995 (date du 4^e questionnaire) et 2000 (date du 6^e questionnaire) d'un échantillon total de 69 116 femmes, dont 1 135 ont développé un cancer du sein (275 avant la ménopause et 860 après la ménopause). L'étude confirme que la plupart des indicateurs étudiés jouent dans des sens opposés selon le statut ménopausique, sur le risque de cancer du sein. Elle montre également que si l'on tient compte de l'IMC, le RTH n'a plus d'effet sur le risque. De fait, les deux indicateurs sont liés, les femmes qui ont un RTH élevé ont le plus souvent un IMC élevé. Ces résultats montrent que l'obésité abdominale n'aurait pas un rôle spécifique sur le risque de cancer du sein, dès lors que l'on tient compte de la corpulence. ●

> Le Rapport Taille/Hanches

Le RTH est le rapport du tour de taille sur le tour de hanches.

$$\text{RTH} = \frac{\text{tour de taille}}{\text{tour de hanches}}$$

Le RTH est un indicateur de la morphologie d'un individu, généralement compris entre 0 et 1. Un RTH inférieur à 1 (seuil de 0,8) indique une morphologie gynoïde (type féminin).

La masse grasse est déposée principalement dans les fesses, les hanches et les cuisses.

Un RTH proche de 1 indique une morphologie androïde (type masculin) avec une masse grasse se situant majoritairement dans la ceinture abdominale. Un RTH supérieur à 1 révèle une obésité abdominale prononcée.





RISQUE DE CANCER DU SEIN ET **corpulence dans l'enfance et l'adolescence**

Après avoir étudié la relation entre risque de cancer du sein et surpoids au cours de la vie adulte, l'étude E3N s'est intéressée à la silhouette à l'âge auquel se développe la glande mammaire.

Si l'adiposité adulte est liée négativement au risque de cancer du sein en pré-ménopause, la raison n'en reste pas moins incertaine. L'excès de poids à la puberté ou pendant l'adolescence pourrait-il avoir une influence ? La relation entre la corpulence chez l'enfant ou l'adolescente et le risque de cancer du sein chez l'adulte a donc été étudiée parmi 90 509 femmes de la cohorte E3N. Rappelez-vous, nous vous avons demandé de désigner quel dessin représentait le mieux votre silhouette à ces différentes périodes de votre vie à l'aide d'une série de huit silhouettes (cf. schéma). Pendant le suivi qui, pour cette étude, s'étendait de 1990 à juillet 2002 (date d'envoi du 7^e questionnaire), 3 491 cas de cancer du sein ont été identifiés. Pour 930 femmes, le diagnostic a été fait avant la ménopause, et pour 2 561 femmes après.

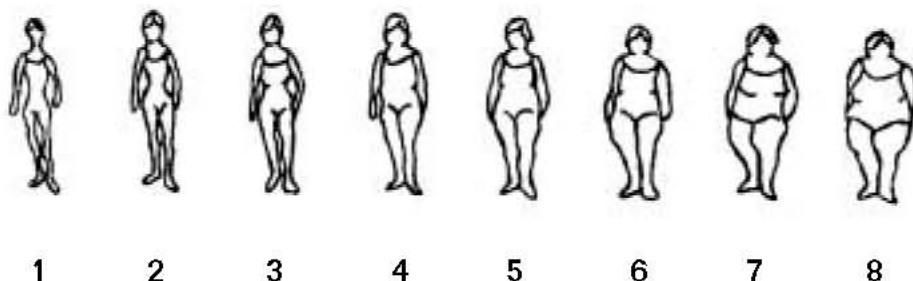
La corpulence diminue le risque

Les résultats montrent que plus la silhouette était corpulente (aussi bien à l'âge de 8 ans qu'à la puberté), plus

le risque de cancer du sein est diminué à l'âge adulte, quel que soit le statut ménopausique de la femme. Le risque relatif est de 0,73 et 0,82 pour les femmes ayant choisi une silhouette égale ou plus grande que la cinquième à l'âge de 8 ans et à la puberté respectivement, en comparaison avec les femmes les plus minces à ces périodes.

Nous avons recherché si des facteurs intervenant à la fois sur le risque de cancer du sein et sur la silhouette pouvaient expliquer cette association. Nous nous sommes ainsi intéressés à l'âge de puberté (en effet, pour déclencher la puberté, il faut un certain pourcentage de masse grasse ; d'ailleurs, les petites filles "grassouillettes" sont réglées plus précocement en moyenne que les "maigrettes") ; nous nous sommes intéressés également à l'âge où les règles sont devenues régulières et à l'intervalle entre ces deux événements ; nous nous sommes enfin intéressés à la régularité des cycles pendant la vie adulte et à l'IMC (cf. encadré p.4) à l'inclusion dans l'étude. Aucun de ces facteurs n'explique la diminution de risque constatée. La relation inverse entre l'excès de poids pendant l'enfance et le risque de développer un cancer du sein à l'âge adulte s'expliquerait donc par des mécanismes hormonaux spécifiques pendant la période proche de la puberté, indépendamment des caractéristiques menstruelles et du statut pondéral adulte. D'autres recherches auprès d'adolescentes obèses ou en surpoids sont nécessaires pour évaluer dans quelle mesure leurs caractéristiques hormonales persistent au long de la vie et comprendre les mécanismes biologiques qui sous-tendent nos résultats. ●

ÉCHELLE DE SILHOUETTE DE SØRENSEN



RISQUE DE CANCER DU SEIN ET traitements contre l'infertilité

L'utilisation de médicaments contre l'infertilité¹ augmente régulièrement dans les pays occidentaux. Ces traitements agissant sur l'imprégnation hormonale peuvent-ils influencer sur le risque de cancer du sein ?

En France, 14 % des femmes consultent pour un problème de stérilité pendant leur vie reproductive. Malgré une relative stabilité de la stérilité², le recours aux traitements augmente régulièrement, particulièrement pour les femmes de moins de 30 ans. Les causes les plus courantes de l'infertilité sont une déficience de l'ovulation (dans environ 30 % des cas) ou encore l'endométriозe³ (proportion plus difficile à évaluer : entre 1 et 50 % des cas). Ces causes sont associées à de grandes variations des taux hormonaux chez les femmes stériles comparées aux femmes fertiles, ce qui peut se révéler délétère pour le sein. Comparer stérilité et infertilité est difficile et nécessite des investigations chez les femmes déclarant avoir des difficultés à concevoir pour savoir s'il s'agit bien d'un problème d'infertilité. Pour en savoir plus, l'étude E3N a donc évalué l'impact des traitements contre la stérilité sur le risque de cancer du sein.

Dès les deux premiers questionnaires, nous vous demandions si vous aviez été traitée pour stérilité et, si oui, quel(s) traitement(s) vous aviez reçu : médicaments contre la stérilité, procréation médicalement assistée (Fécondation In Vitro), chirurgie ou autre traitement complémentaire. Six médicaments étaient proposés et un champ supplémentaire était disponible pour que vous puissiez écrire en clair quand il s'agissait d'un autre médicament. Sur 92 555 femmes, 6 602 d'entre vous ont déclaré des problèmes de fertilité. En 1995, un questionnaire spécifique a été envoyé aux femmes ayant indiqué avoir reçu un traitement. Un total de 4 629 réponses a été obtenu permettant de calculer la durée totale du traitement et les dates de début et de fin de traitement. La plupart des traitements reportés (71 %) correspondent à des médi-

caments contre la stérilité, avec une durée moyenne d'utilisation de 13 mois et un âge moyen à la première prise de 30 ans. 5 216 femmes ont par la suite donné naissance avec succès, tandis que 1 386 restaient sans enfant (dont 543 jamais enceintes). Nous avons comparé les femmes traitées avec celles n'ayant pas suivi de traitement⁴, puis étudié la relation entre traitement pour infertilité et risque de cancer du sein, en comparant la fréquence de traitement chez les 2 571 femmes ayant eu un cancer du sein invasif enregistré entre 1990 (date d'entrée dans l'étude) et juin 2000 (date de fin du suivi pour cette analyse) par rapport à la population constituée des 90 000 autres participantes environ.

■ Aucun changement notable

Les femmes traitées pour des problèmes de stérilité ont eu plus souvent une maladie bénigne du sein que les femmes n'ayant pas suivi de traitement. Elles sont plus minces et plus nombreuses à fumer. Logiquement, elles ont aussi eu moins d'enfants et leur première grossesse menée à terme a eu lieu à un âge plus avancé. L'âge de puberté était le même dans les deux sous-groupes.

Les résultats ont montré que les traitements contre l'infertilité ne modifient pas le risque de cancer du sein et ce, quels que soient l'âge de première utilisation et la durée. Nous avons trouvé un léger risque associé à un traitement contre l'infertilité chez les femmes ayant un antécédent familial de cancer du sein, c'est-à-dire celles dont une parente au premier degré (mère ou sœur) a eu un cancer du sein. Deux études dans la littérature avaient analysé une telle interaction avec un antécédent familial de cancer du sein et découvert une faible augmentation compatible avec nos propres résultats. Cette augmentation

peut suggérer que de telles femmes sont plus sensibles aux facteurs hormonaux que la population générale.

En conclusion, si les traitements contre la stérilité n'influencent pas le risque global de cancer du sein, une éventuelle interaction avec un antécédent familial de cancer du sein doit être approfondie. ●

> Le compte rendu anatomo-pathologique

Nécessaire pour authentifier le cancer, 1,5 à 2,5 % étant des tumeurs bénignes, le compte rendu anatomo-pathologique permet également de connaître les caractéristiques de la tumeur (sa taille, l'envahissement ganglionnaire, le type histologique, le statut en récepteurs hormonaux, etc).

Un tel compte rendu nous est utile pour authentifier d'autres pathologies : par exemple, s'agissant des polypes colorectaux, pour déterminer s'il s'agit d'un polype hyperplasique ou d'un adénome. Des renseignements très utiles pour la fiabilité de l'étude E3N. Le compte rendu est demandé aux laboratoires d'anatomo-pathologie. Aujourd'hui, grâce à leur excellente collaboration, nous avons obtenu la quasi-totalité des comptes rendus de cancer demandés.

1- Être infertile ne signifie pas toujours que l'on est stérile : il existe par exemple des causes psychologiques pouvant empêcher la femme de concevoir, sans qu'elle soit stérile.

2- La stérilité est définie ici comme l'incapacité à concevoir après une année de rapports sexuels non protégés.

3- Tubaire : relatif à la trompe de Fallope.

4- Endométriозe : affection caractérisée par la présence de fragments de muqueuse utérine (endomètre) en dehors de leur situation normale ; par exemple dans une trompe.

5- Le groupe des femmes non traitées est composé de femmes 1) qui ne veulent pas avoir d'enfant 2) qui n'ont jamais essayé d'avoir d'enfant et ne savent pas si elles sont stériles ou non 3) qui se savent infertiles mais elles (ou leur conjoint) ne souhaitent pas suivre de traitement.



RISQUE DE CANCER DU SEIN ET AVORTEMENT : existe-t-il un lien ?

Des données issues d'expérimentations animales suggèrent une association entre avortement et risque de cancer du sein.

Existe-t-il un lien chez la femme ?

La question a été examinée à partir des données E3N.

> L'avortement en France

Depuis la légalisation de l'avortement en France en 1975, environ 250 000 interruptions volontaires de grossesses ont eu lieu par an pour une population de près de 14,5 millions de femmes âgées de 15 à 50 ans.

On estime que :

- une femme sur cinq a eu au moins un avortement provoqué pendant sa vie,
- approximativement 10 à 15 % des grossesses en France s'achèvent en avortement spontané (estimation sujette à caution). Les études antérieures à 1975, qui ne reposaient pas sur des déclarations obligatoires mais sur des enquêtes, conduisaient à une estimation très proche de ces chiffres. Il est en général admis que la loi de 1975 a eu un impact de santé publique énorme mais n'a pas conduit à une augmentation du nombre d'avortements.

De même qu'une grossesse incomplète, un avortement pourrait avoir une incidence sur le risque de cancer du sein. En effet, les taux d'hormones augmentent régulièrement pendant la grossesse et un taux élevé est suspecté de promouvoir la carcinogenèse. L'effet bénéfique à long terme pour le cancer du sein d'une grossesse menée à terme est bien établi. Il est la conséquence d'une différenciation des cellules mammaires encore indifférenciées (à plus fort potentiel de malignité). Cette différenciation se fait au cours du second trimestre de la grossesse. Une période d'exposition courte, correspondant aux premières semaines de grossesse, peut-elle jouer un rôle sur le risque de cancer du sein ? Sur les 92 767 femmes de l'étude E3N incluses dans la présente analyse, 22 % ont déclaré avoir eu une ou plusieurs interruptions volontaires de grossesse (IVG) (15 % une, 5 % deux et 2 % trois ou plus) et 23 % ont eu un ou plusieurs avortements spontanés (17 % un, 4 % deux et 2 % trois ou plus). La durée moyenne de gestation était d'environ 7 semaines avant un avortement provoqué et 10 semaines avant un avortement spontané. Ce dernier chiffre est bien sûr fortement surestimé, beaucoup d'avortements spontanés n'étant pas détectés.

Avortements provoqués (ou IVG) et spontanés (ou fausses-couches) ont été examinés séparément, ces derniers pouvant être la conséquence de problèmes hormonaux ou génétiques et avoir une influence différente sur le cancer du sein. Les liens entre cancer du sein et les deux types d'avortements (provoqués ou spontanés) ont été étudiés sur la population totale et dans des sous-groupes définis en fonction du fait d'avoir déjà eu ou non un enfant, du moment de l'avortement (avant ou après une première grossesse) et du statut ménopausique au moment de la survenue du cancer. Parmi les 2 646 femmes ayant développé un cancer du sein au cours du suivi qui s'étendait de 1990 à juin 2000, 529 femmes ont eu un

ou plusieurs avortements provoqués, 607 un ou plusieurs avortements spontanés et 1 617 n'ont pas eu d'avortement (la somme dépasse 2 646 parce que certaines femmes ont eu à la fois IVG et fausse-couche).

Des résultats variables selon le statut ménopausique

L'étude révèle une très faible augmentation du risque de cancer du sein avec un antécédent d'avortement spontané (RR=1,05) qui peut tout à fait s'expliquer par le simple hasard. Une interaction avec le statut ménopausique est apparente : en pré-ménopause, le risque diminue avec un nombre croissant d'avortements spontanés alors qu'il augmente en post-ménopause, que les femmes aient eu ou non des enfants. L'avortement provoqué n'est pas associé au risque de cancer du sein, ni dans la population totale, ni dans aucun des sous-groupes étudiés, définis par le fait d'avoir des enfants ou le statut ménopausique. Une sous-déclaration des IVG est probable, du fait de leur nature illégale avant 1975¹ et de leur caractère tabou. Cette sous-déclaration peut créer un "bruit de fond" et conduire à sous-estimer la fréquence de l'avortement. Néanmoins, les différentes enquêtes montrent qu'il y a peu de différence dans le nombre de déclarations d'IVG avant et après la loi de 1975. D'autre part, il n'y a aucune raison de penser que la sous-déclaration, si elle existe, soit différente entre les femmes qui développeront un cancer du sein et les autres. En termes statistiques, nous dirons qu'il n'y a pas de biais dans l'estimation de l'association.

En conclusion, nous n'avons pas mis en évidence de relation entre IVG et risque de cancer du sein ; il est possible qu'un lien avec un antécédent d'avortement spontané existe, ce dernier n'ayant un effet que sur le risque de cancer du sein après la ménopause. ●

1- En 1975, l'âge moyen de la cohorte E3N était de 31 ans.

L'ACTIVITÉ PHYSIQUE DIMINUE LE RISQUE DE CANCER DU SEIN

D'après la littérature épidémiologique sur le sujet, la relation inverse entre activité physique et risque de cancer du sein peut être considérée comme établie. Cependant il reste toujours à déterminer l'intensité, la fréquence, le type d'activité et les périodes de la vie pendant lesquelles l'activité physique confère une protection optimale. Le lien entre des niveaux habituels d'activité physique et l'incidence de cancer du sein a été examiné chez 90 509 femmes de la cohorte E3N entre 1990 et 2002. Souvenez-vous, nous vous avons posé des questions sur vos activités physiques : la distance quotidienne parcourue à pied, le nombre d'étages montés, le nombre d'heures consacrées à des sports pratiqués de façon intensive et/ou modérée, à une activité de loisir vigoureuse (bêcher, sarcler...) et/ou modérée, à un grand ou léger ménage, etc. Résultats en avant-première¹ : une diminution linéaire du risque de cancer du sein a été observée avec des quantités croissantes d'activités de loisir, diminution d'autant plus importante que l'activité est vigoureuse. Comparées aux femmes n'ayant pas d'activité physique, celles pratiquant une activité vigoureuse plus de cinq heures par semaine ont un risque relatif de 0,62 (cf. encadré p.3). En revanche, lorsque l'activité physique est modérée, le risque de cancer du sein diminue plus faiblement : en effet, pratiquer cinq heures ou plus d'activité physique modérée ne conduit qu'à un risque relatif de 0,89. Autre résultat très intéressant : cette baisse du risque associée à une activité physique vigoureuse croissante est également présente chez les femmes qui sont par ailleurs "à risque de cancer du sein", c'est-à-dire, celles ayant un antécédent familial de cancer du sein, celles qui ont un Indice de Masse Corporelle (IMC) élevé après la ménopause, celles qui utilisent des Traitements Hormonaux de Substitution (THS) après la ménopause et chez les femmes nullipares. D'autres études sont à présent nécessaires pour vérifier l'hypothèse que l'intensité est le paramètre important dans la réduction du risque et pour identifier les mécanismes biologiques impliqués. ●

1- Ces résultats seront prochainement présentés lors d'un congrès sur l'activité physique à Toronto.

BIOMARQUEURS DES APPORTS ALIMENTAIRES LIPIDIQUES ET RISQUE DE CANCER DU SEIN

Aujourd'hui, les acides gras consommés sont soupçonnés d'influer sur le développement du cancer du sein, mais il est encore difficile d'établir leur rôle avec précision. D'où l'intérêt des biomarqueurs utilisés par l'étude E3N pour mesurer l'exposition d'un individu à certains composants alimentaires.

Les lipides et les acides gras qui les constituent sont les principaux pourvoyeurs d'énergie dans notre alimentation. Or, il est aujourd'hui admis que le déséquilibre énergétique est un facteur de risque de cancer du sein. Les résultats de nombreuses études semblent indiquer qu'une forte consommation de graisses ne serait pas un facteur de risque de cancer du sein en soi, en dehors du déséquilibre énergétique qu'elle peut induire. En revanche, la nature des acides gras consommés pourrait moduler ce risque.

Identifier les agents lipidiques responsables

Tous les acides gras alimentaires n'ont pas les mêmes effets biologiques. Dans certains modèles expérimentaux¹, les acides gras polyinsaturés (AGPI) $\omega 6$ (appelés oméga 6), d'origine végétale et animale, ont généralement un effet stimulant sur la croissance tumorale alors que les AGPI $\omega 3$ (appelés oméga 3), d'origine végétale ou animale marine, ont un effet inhibiteur. Pris individuellement, les AGPI exercent des effets opposés, et l'impact des acides gras alimentaires sur l'incidence du cancer du sein dépendrait de la concentration relative de chacun d'eux dans l'alimentation, c'est-à-dire du rapport $\omega 6/\omega 3$.

Aujourd'hui, notre consommation d'AGPI $\omega 3$ serait trop faible par rapport à celle d'AGPI $\omega 6$ (ce qui entraîne un rapport $\omega 6/\omega 3$ trop élevé). Les données épidémiologiques sur la relation entre le risque de cancer du sein et les consommations en AGPI $\omega 3$ et $\omega 6$ sont encore peu nombreuses mais tendent à montrer une diminution de risque de cancer du sein avec un rapport $\omega 6/\omega 3$ faible. Des modèles expérimentaux suggèrent en outre une interaction possible avec des vitamines liposolubles antioxydantes (vitamine E, β -carotène, lycopène, etc.). Ainsi, l'activité inhibitrice des acides gras $\omega 3$ sur la prolifération cellulaire ou sur la croissance tumorale serait supprimée par l'apport de ces vitamines antioxydantes et serait renforcée par l'apport de composés pro-oxydants.

L'intérêt des biomarqueurs

Il est difficile d'établir une mesure précise de l'alimentation. Dans le cas des acides gras individuels, on se heurte en plus à l'insuffisance des données de composition des aliments pour calculer ces apports nutritionnels en fonction des consommations alimentaires. Aussi est-il important de pouvoir doser ces composés dans le sang par exemple. Différentes études ont montré que des femmes atteintes d'un cancer du sein avaient, comparées à des femmes indemnes de tout cancer, un taux élevé d'acides gras $\omega 6$ dans le sang. Cependant, dans ces études, les taux pouvaient résulter de la présence du cancer. En recueillant des échantillons biologiques chez des individus indemnes de cancer, les études de cohorte prospectives fournissent donc un meilleur terrain d'investigation. Rappelons que cette étude est possible au sein de la population E3N grâce à la participation de 25 000 d'entre vous qui nous ont fourni un échantillon de sang entre 1995 et 1998.

Le projet E3N sur les biomarqueurs

E3N travaille actuellement à l'analyse de la relation entre le risque de cancer du sein et les nutriments lipidiques : acides gras saturés, monoinsaturés, polyinsaturés des familles $\omega 3$ et $\omega 6$, rapport $\omega 6/\omega 3$ et vitamines liposolubles, afin de prendre en compte l'ensemble des nutriments lipidiques. Les analyses des taux sériques d'acides gras et de vitamines liposolubles sont actuellement en cours pour 1 152 échantillons de sérum. Ces échantillons sont issus des prélèvements de 384 femmes chez lesquelles un cancer du sein a été diagnostiqué entre la date de prélèvement et le dernier questionnaire envoyé à l'été 2002 et de 768 femmes de même âge qui n'ont pas développé de cancer du sein au cours de cette période. Notre étude doit permettre d'identifier, dans la cohorte E3N, un profil lipidique associé à une diminution du risque de cancer du sein en vue de l'élaboration de recommandations nutritionnelles précises. A terme, elle pourra être étendue avec une méthodologie comparable à d'autres types de cancers. ●

1- La majorité des données sur l'influence des acides gras sur la cancérogenèse mammaire provient des expérimentations animales.



ÉTUDES EPIC : LES FRUITS ET LÉGUMES JOUENT-ILS UN RÔLE DANS LE CANCER DU SEIN ?

Des études antérieures ont établi un effet protecteur de la consommation de fruits et légumes sur le risque de cancer en général. Une analyse des données de l'étude européenne EPIC vient de montrer que le cancer du sein ne serait pas concerné par cette influence protectrice.

> Une grande étude à l'échelle européenne

L'étude EPIC¹, dont E3N représente la partie française, est la plus grande étude réalisée à ce jour sur les relations entre l'alimentation et les maladies chroniques, en particulier le cancer. Elle suit plus de 500 000 hommes et femmes ; en effet toutes les cohortes ne sont pas exclusivement féminines comme la cohorte E3N. Elle tire avantage de la grande diversité de l'alimentation en intégrant 10 pays d'Europe, du nord (Norvège et Suède) au sud (Espagne, Italie ou Grèce).

¹ European Prospective Investigation into Cancer and nutrition.

Les données provenant de 285 526 femmes de huit pays européens, suivies depuis 1992-1998 et jusqu'en 2002, n'indiquent en effet pas de lien significatif entre consommation de fruits et légumes et risque de cancer du sein. Classés selon la quantité consommée, le risque relatif du quintile (cf. encadré p.12) le plus élevé comparé au plus bas est de 0,98 pour l'ensemble des légumes, 1,09 pour l'ensemble des fruits et 1,05 pour les jus de fruits et de légumes (n'ayant pas la même valeur nutritive, les jus ont été traités à part). Pour six sous-groupes spécifiques de légumes (légumes à feuilles, légumes fruits, racines, choux, champignons, oignon et ail), aucune relation n'a par ailleurs été observée, à ce stade de l'étude. On ne constate donc aucun lien significatif entre la consommation globale de fruits et légumes et le risque de cancer du sein.

Considérer des groupes d'aliments dans leur ensemble peut masquer un effet protecteur d'antioxydants spécifiques ou de composants alimentaires anti-carcinogènes. Des analyses ultérieures à partir de la base de données EPIC avec un suivi plus long pourront examiner plus en détail le rôle de nutriments spécifiques sur le risque de cancer du sein. En effet, ne pas trouver d'influence ne signifie pas forcément qu'il n'en existe pas.

En attendant, continuez à manger des fruits et légumes car, si leur effet bénéfique sur le cancer du sein n'est pour le moment pas démontré, il est avéré pour d'autres localisations de cancer : de la bouche, du pharynx, du larynx, de l'estomac et peut-être du côlon/rectum et du poumon. En outre, il a été démontré que la consommation de fruits et de légumes fait baisser la pression artérielle et le risque de maladie cardiovasculaire. ●

L'équipe E3N a demandé au Docteur Serge Hercberg¹ (Inserm) qui a coordonné l'étude SU.VI.MAX² de commenter ces résultats

E3N : Comment expliquez-vous le fait que l'étude EPIC ne trouve pas de lien entre consommation de fruits et légumes et risque de cancer du sein ?

Serge Hercberg : Sur plus de 250 autres études, plus de 80 % ont retrouvé un effet protecteur d'un ou plusieurs groupes de fruits ou légumes sur les cancers des voies aérodigestives supérieures (œsophage, cavité buccale, larynx, pharynx), de l'estomac, du poumon, du côlon et du rectum. Dans certains cas, un rôle plus spécifique de certains fruits ou légumes a été observé. Par exemple, pour le cancer de l'estomac, un effet imputable aux agrumes a été observé. Pour les cancers de la bouche et du pharynx, l'effet protecteur est plus directement associé à une

consommation élevée d'agrumes et légumes verts.

Les fruits et les légumes constituent l'une des principales sources de vitamines antioxydantes (vitamines C et E, β -carotène), et d'autres microconstituants antioxydants (polyphénols,...). Les activités biologiques individuelles ou synergiques de ces substances auraient un effet inhibiteur sur le développement du cancer ou sur son expression clinique.

Il est possible que les femmes participant à l'étude EPIC aient globalement un apport élevé en fruits et légumes ce qui ne permettrait pas, dans les conditions de l'étude de retrouver une relation avec le risque de cancer du sein. De la même façon, l'étude SU.VI.MAX a retrouvé un effet protecteur des vitamines et minéraux

antioxydants habituellement apportés par les fruits et légumes avec une réduction de plus de 30 % du risque de cancer chez les hommes alors qu'aucun effet n'est retrouvé chez les femmes. Or les femmes avaient, à l'entrée de l'étude, des apports en fruits et légumes et un statut en antioxydants nettement supérieur à celui des hommes !

Il n'en demeure pas moins que, dans l'état actuel des connaissances, il est souhaitable de consommer 400 à 800 g/j de fruits et légumes, ce qui correspond au moins à 5 portions par jour, pour réduire son risque global de cancers, mais aussi de maladies cardiovasculaires, d'obésité, de diabète et d'hypertension. Un moyen simple et efficace de protéger sa santé... en se faisant plaisir ! ●

1- Vice-Président du comité stratégique du Programme National Nutrition Santé (PNNS).

2- SU.VI.MAX : supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants.

Calcium, vitamine D, produits laitiers

INFLUENCE SUR LE RISQUE D'ADÉNOME ET DE CANCER COLORECTAL

Depuis les premiers travaux américains laissant envisager un effet protecteur du calcium et de la vitamine D sur le risque de cancer colorectal, les études tant expérimentales qu'épidémiologiques se sont multipliées. Les possibilités offertes par une prévention bien acceptée et sans danger par le calcium sont en effet séduisantes. E3N s'est penché sur le sujet.

Les données les plus récentes font apparaître un risque accru d'adénome et de cancer colorectal en cas d'apport insuffisant en calcium, mais pas de bénéfice au-delà de la correction des carences. Deux études ont suggéré un effet protecteur de la supplémentation en calcium sur le risque de récurrence d'un adénome colorectal. Nous avons peu de données sur ce sujet en France.

Deux études parallèles

L'étude E3N a donc examiné l'effet de la consommation de produits laitiers, de la prise de calcium et de vitamine D sur ces pathologies. Nous avons étudié les risques d'adénome (cf. encadré) et de cancer colorectal (du côlon ou du rectum) dans deux études parallèles. Pour l'étude sur les adénomes, nous sommes partis des 1 933 "polypes" déclarés dans les deux questionnaires postérieurs au questionnaire alimentaire (envoyé en 1993), le suivi s'étendant jusqu'en décembre 1997. En effet, lorsque l'on s'intéresse à la relation entre une maladie et une exposition (considérée au sens large ; il peut s'agir d'exposition à un aliment), il est primordial d'étudier les événements de santé survenant après cette exposition.

Nous avons vérifié qu'il s'agissait bien de polypes adénomateux grâce aux comptes rendus anatomo-pathologiques (cf. encadré p.7), et avons ainsi identifié 968 cas d'adénomes dont 516 ont pu être intégrés dans l'analyse. Nous avons ensuite comparé l'alimentation de ces femmes à celle de femmes sans adénome, c'est-à-dire ayant eu une coloscopie dont le résultat était normal. Au total, l'étude sur les adénomes comparait donc ces 516 porteuses d'adénome à 4 804 femmes sans adénome. L'étude sur le cancer colorectal, quant à elle, comparait 172 cas de cancer à 67 312 femmes indemnes de cancer.

Les résultats selon les nutriments et les aliments

Les résultats ont montré que plus la consommation de calcium augmente, plus les risques d'adénome et de cancer colorectal diminuent. Une consommation croissante de produits laitiers dans leur ensemble réduit également le risque d'adénome ; une consommation importante de lait réduit le risque de cancer colorectal. Aucune association n'a été trouvée entre l'apport en vitamine D et le risque de tumeur colorectale, ce qui peut s'expliquer par une prise alimentaire peu élevée dans la population E3N. En effet, contrairement à d'autres pays, la plupart des produits laitiers disponibles en France pendant la période d'évaluation n'était pas enrichie en vitamine D.

Limites et avantages de l'étude

Les habitudes alimentaires sont difficiles à recueillir surtout si, comme en France, elles sont variées. Elles peuvent également changer au cours du temps et sont influencées par l'état de santé. De plus, il est difficile pour le sujet interrogé de s'en souvenir plusieurs années après. L'aspect prospectif de notre étude permet d'éviter ces inconvénients en demandant de renseigner l'alimentation actuelle, et en ne retenant pour l'analyse que les informations recueillies sur les sujets non malades au moment de l'interrogatoire. Les associations modérées observées dans notre étude sont en partie attribuables au temps de suivi relativement court, d'où un manque de puissance statistique. Cependant, cette courte durée limite aussi les changements d'habitudes alimentaires susceptibles de survenir dans les études prospectives de longue durée qui auraient négligé de mettre à jour ces données alimentaires. Une autre limite possible provient de

l'homogénéité de notre population au regard de la consommation de produits laitiers, les écarts entre les plus faibles et les plus fortes consommatrices étant peu importants. D'autre part les habitudes alimentaires sont plutôt bonnes dans la population E3N, avec un apport médian en calcium proche de 1 000 mg, voisin des directives françaises. En conclusion, nos résultats confirment donc l'hypothèse selon laquelle le calcium et les produits laitiers exercent un effet protecteur à certaines étapes de la séquence adénome-cancer colorectal. ●

> Le développement d'un cancer colorectal

Un adénome (ou polype adénomateux) est une lésion précancéreuse qui peut rester bénigne. Un cancer colorectal se développe dans 80 % des cas en plusieurs étapes : adénome à bas risque de dégénérescence, adénome à haut risque et cancer.



ÉTUDES EPIC :

Fibres, viande et poisson

LE LIEN AVEC LE CANCER COLORECTAL

Deux analyses conduites à partir des données de l'étude européenne EPIC (cf. encadré p.10) confirment que le risque de cancer colorectal pourrait être réduit en augmentant la consommation de fibres et de poisson chez ceux qui en mangent le moins et en réduisant celle de viande rouge, abats et charcuterie chez les gros consommateurs.

Un régime riche en fibres protège contre le cancer colorectal

Les conclusions d'études prospectives menées en Finlande, en Suède et aux États-Unis, ne montrant aucun effet protecteur des fibres, ont remis en cause les recommandations issues d'études plus anciennes préconisant l'augmentation de la consommation de fibres pour réduire le risque de cancer colorectal. Cependant, la plupart de ces études étaient réalisées sur des populations aux habitudes alimentaires plutôt homogènes et il est possible que de faibles écarts de consommation n'aient pas permis de mettre en évidence l'effet des fibres. C'est la force d'EPIC d'étudier des populations aux pratiques alimentaires diverses. En effet, au sein de cette étude, les consommations d'aliments qui apportent des fibres alimentaires varient fortement : ainsi, la consommation totale moyenne en fruits et légumes (sauf pommes de terre) est trois fois plus élevée dans le sud de l'Espagne qu'en Suède.

Un effet protecteur confirmé

Le lien entre la consommation de fibres alimentaires et le taux de cancer colorectal a donc été examiné chez

519 978 sujets de l'étude EPIC âgés de 25 à 70 ans, suivis entre 1992-1998 (recueil des données alimentaires) et 2002. Parmi ces sujets, 1 065 ont déclaré un cancer colorectal (706 du côlon et 359 du rectum). Le risque relatif de cancer colorectal pour les 20 % de sujets consommant le plus de fibres par rapport aux 20 % de sujets en consommant le moins, est de 0,75, et cette réduction du risque de 25 % est statistiquement significative. On ne note aucune différence entre les hommes et les femmes. Parmi les différentes fibres, ce sont les fibres de céréales et de fruits qui ont l'effet protecteur le plus net. Enfin, l'effet protecteur des fibres est plus marqué pour le cancer du côlon que pour le cancer du rectum.

Même si l'effet bénéfique des aliments riches en fibres a été récemment controversé, on peut considérer que leur effet protecteur reste une des bases de la prévention du cancer colorectal. D'ailleurs, plusieurs mécanismes expliquant leur effet protecteur ont été élucidés. Dans l'intestin, les fibres augmentent le poids des selles, réduisent le temps de transit, diminuent la concentration de carcinogènes potentiels dans le côlon et stimulent la production de molécules bénéfiques pour l'intestin (produites à partir de la fermentation bactérienne).

Un effet protecteur qui ne peut être attribué aux seules fibres

Les résultats montrent que la consommation totale de fibres alimentaires est inversement associée au risque de cancer colorectal. Ils permettent de conclure que même une augmentation modérée de la consommation

> Analyse des données

L'analyse des données, en particulier alimentaires, se fait le plus souvent à partir de la répartition des sujets en fonction de leur consommation. On peut choisir de répartir la population en trois (chaque tiers est appelé un tertile), quatre (chaque quart est un quartile) ou cinq (quintile). Le cinquième quintile (ou quintile supérieur) correspond donc aux 20 % de sujets qui consomment le plus de l'aliment en question ; le premier quintile (ou quintile inférieur), aux 20 % qui consomment le moins.

En changeant de mode de vie, près de 70 % des cancers colorectaux pourraient être évités dans les pays occidentaux. L'obésité, la sédentarité, le tabac et une forte consommation d'alcool et de viande rouge font partie des facteurs de risque modifiables.

de fibres chez les faibles consommateurs dans la plupart des populations aurait un effet bénéfique sur la prévention du cancer colorectal et confirment les recommandations issues d'études précédentes. Cependant, seules les fibres alimentaires ont été étudiées, sans prendre en compte les fibres prises comme médicament ou complément alimentaire. Or il ne faut pas oublier que les aliments riches en fibres le sont aussi en de nombreux éléments, vitamines, minéraux, et autres micronutriments, dont l'effet protecteur vis-à-vis du cancer a été mis en évidence chez l'animal. Par conséquent, on ne peut affirmer que des compléments alimentaires composés uniquement de fibres auraient le même bénéfice.

Les influences contraires de la viande et du poisson

La consommation de viande rouge pourrait augmenter le risque de cancer colorectal ; la consommation de poisson le réduire. Pour le savoir, 478 040 hommes et femmes des 10 pays de la cohorte EPIC dont 1 329 cas de cancer colorectal ont été pris en compte dans une nouvelle analyse.

Pour cette analyse, les viandes ont été groupées en trois catégories : viande rouge, charcuterie et volaille. La première comprend bœuf, veau, porc et agneau, qu'ils soient frais, hachés et/ou surgelés, la seconde principalement du porc et du bœuf ayant été conservés par salage (avec ou sans nitrite), fumage, marinage, séchage ou chauffage (jambon, bacon, saucisses, boudin noir, pâté de foie, saucisson sec, viande en conserve, coméd beef etc.). La volaille inclut principalement le poulet et la dinde frais, hachés et/ou surgelés. La catégorie poisson correspond aux poissons frais, gras, en boîte, salés et/ou fumés.

Des résultats confirmés

Le risque de cancer colorectal augmente avec la consommation de viande rouge et de charcuterie. La consommation de volailles est sans effet. Enfin, le risque diminue avec la consommation de poisson. Les risques sont similaires qu'il s'agisse du cancer du côlon ou du rectum. Les gros consommateurs de viande et de charcuterie mangent moins de poisson, mais il a été vérifié que ces deux relations n'étaient pas expliquées l'une par l'autre. De même, les gros consommateurs de viande ou de charcuterie sont généralement plus faibles consommateurs de fibres, mais là encore, il a été vérifié que la relation entre viande et cancer colorectal existait indépendamment de l'apport en fibres.

Des raisons incertaines

Les mécanismes à l'origine du lien entre risque de cancer colorectal et consommation de viande rouge ou de charcuterie ne sont pas encore complètement élucidés. Quatre mécanismes ont été mis en avant. Le premier concerne la forte teneur en fer de ces aliments ; la majeure partie n'est pas absorbée et se retrouve dans le côlon où des réactions chimiques peuvent se produire et créer des radicaux libres. Le deuxième concerne la plus forte teneur de ces aliments en graisses saturées qui augmenteraient le risque de cancer colorectal ; la volaille contient plus de graisses mono insaturées qui n'auraient pas cet effet néfaste, et le poisson contient certaines graisses insaturées qui auraient un effet protecteur. Troisièmement, la cuisson à forte température (type grill ou barbecue) produirait des précurseurs de cancérrogènes, qui peuvent être transformés en cancérrogènes dans l'intestin. Enfin, certains procédés de conservation des viandes transformées seraient également à l'origine de composés cancérrogènes dans l'intestin. ●



Régime méditerranéen

SON INFLUENCE SUR LE TAUX DE MORTALITÉ CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES



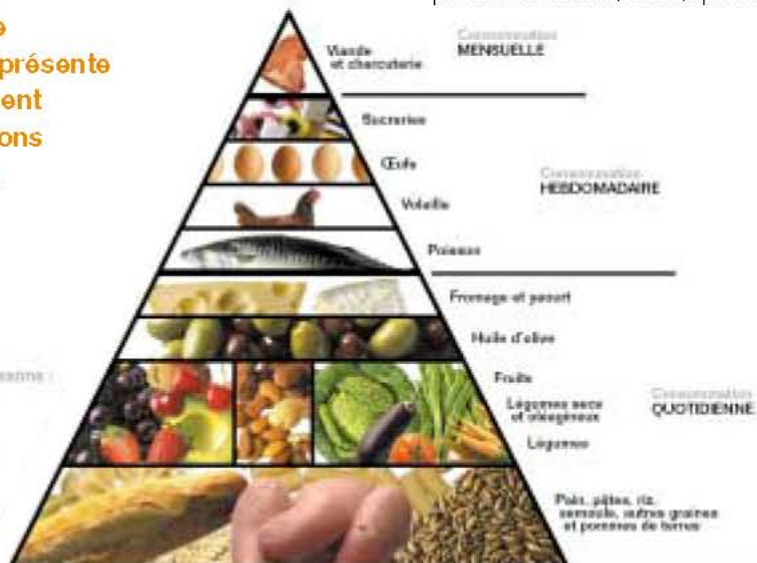
> Le régime méditerranéen

Il est caractérisé par une forte consommation de légumes, légumes secs, fruits, produits céréaliers de préférence non raffinés (pain, pâtes, riz, etc.), une consommation modérée ou forte de poisson, un apport faible en acides gras saturés mais élevé en acides gras insaturés provenant particulièrement de l'huile d'olive, une consommation modérée de produits laitiers (fromage ou yaourt), une consommation faible de viande, et un apport modeste d'éthanol (alcool) provenant principalement du vin.

La pyramide ci-contre représente graphiquement les proportions à respecter.

Consommation quotidienne de boissons : 6 verres d'eau

Vin avec modération



L'aspect bénéfique pour la santé du régime de type méditerranéen traditionnel est déjà connu. Une étude EPIC s'est attachée à identifier si l'adhésion à ce type de régime pouvait influencer sur la longévité des personnes âgées européennes, groupe de population dont l'effectif est en forte augmentation.

Plusieurs études ont été menées pour identifier des facteurs de longévité, en particulier dans l'alimentation. L'intérêt du régime méditerranéen (cf. encadré) est admis, son lien avec de nombreuses maladies chroniques ayant été démontré. La relation avec la mortalité globale (c'est-à-dire toutes causes confondues) a été étudiée chez les participants âgés des pays inclus dans l'étude EPIC, excepté la Norvège dont la cohorte était trop jeune. Ce sont ainsi 74 607 hommes et femmes de 60 ans ou plus, indemnes de maladie coronarienne, congestion cérébrale ou cancer à l'inclusion, dont la consommation alimentaire a été évaluée à partir de questionnaires. Après une période de suivi moyen de 7 ans environ, 4 047 décès sont survenus, dont la plupart au Royaume-Uni, en Suède et au Danemark en raison de la grande taille des cohortes et de leur moyenne d'âge plus élevée.

Dans cette étude, différents groupes d'aliments et de nutriments ont été pris en compte : les pommes de terre, légumes, légumes secs, fruits, produits laitiers, céréales, viandes, poissons et produits de la mer, œufs, lipides (acides

gras mono-insaturés, poly-insaturés, saturés¹), sucre et sucres, et boissons non-alcoolisées. La consommation quotidienne de chacun de ces groupes (en grammes) et l'apport énergétique total ont été estimés pour chaque participant.

Une espérance de vie augmentée

Une échelle a été conçue pour indiquer le degré d'adhésion au régime méditerranéen, en attribuant une valeur inverse aux aliments selon qu'ils sont présumés bénéfiques (fruits, légumes...) ou délétères (viande, sucre, alcool...). Le score le plus bas correspond à une adhésion minimale et le plus élevé à une adhésion maximale. Les résultats de l'étude ont montré que plus le score est élevé, plus la longévité augmente. Une augmentation du score de 2 points correspond à une réduction de mortalité de 8 %. Cela signifie que si l'on s'attend à observer en moyenne 20 décès en un an parmi 1 000 hommes âgés de 70 à 74 ans et ayant un score de 5, un score de 7 permettrait de réduire la mortalité à 18,4 décès en moyenne. Les résultats les plus marqués ont été obtenus en Grèce et en Espagne, deux pays où le régime méditerranéen y est plus "authentique"². De nombreux autres facteurs ont été pris en compte pour en éliminer l'effet "parasite" : l'activité physique, le statut socio-économique par exemple mais aussi bien sûr le sexe, l'âge et le tabac. En conclusion, l'adhésion à une alimentation qui se compose essentiellement de produits de la terre (fruits, légumes, céréales), de poisson, d'alcool en quantité modérée et de lipides insaturés (apportés plutôt par l'huile d'olive que par la viande, la charcuterie ou les produits laitiers) est particulièrement recommandée aux personnes âgées, population vulnérable en augmentation en Europe.

1- Cf. bulletin précédent p.4

2- En Italie la plupart des décès ont eu lieu dans le nord, l'hypothèse étant que leur alimentation s'est peut-être éloignée d'une alimentation méditerranéenne traditionnelle.

Asthme

L'INFLUENCE DES FRUITS ET LÉGUMES

On savait la consommation de fruits et légumes bénéfique pour la santé. Ce bénéfice pourrait également s'étendre à l'asthme chez la femme adulte. L'étude E3N apporte des précisions.

L'augmentation de la fréquence de l'asthme dans la plupart des pays développés depuis quelques années indique que les "facteurs environnementaux" jouent un rôle important. Parmi ceux-ci, on a évoqué les changements d'habitudes alimentaires. Plusieurs études suggèrent que la teneur en antioxydants des fruits et légumes, qu'ils soient crus ou cuits, pourrait agir dans les mécanismes de défense du poumon. Cependant les études épidémiologiques sur l'asthme chez l'adulte sont encore rares. Si deux d'entre elles ont démontré l'influence d'une grande consommation de fruits frais sur la baisse de problèmes respiratoires, aucun aliment particulier n'a encore été identifié.

"Au moins cinq par jour"

En France, comme dans de nombreux autres pays occidentaux, la consommation de fruits et légumes a été largement encouragée par la recommandation de manger "au moins cinq fruits ou légumes par jour". Bien que ce message soit fondé sur les résultats de la recherche contre le cancer, la consommation de fruits et légumes pourrait également avoir une influence favorable sur les maladies respiratoires. Les données de l'étude E3N ont été utilisées pour évaluer la relation entre la consommation de fruits et légumes et la fréquence de l'asthme.

Dans cette analyse, nous avons retenu celles d'entre vous ayant répondu au questionnaire alimentaire envoyé en 1993, tout en prenant en compte vos données sur la prise de vitamines ou minéraux. Cette analyse porte donc sur 68 535 femmes, suivies de 1993 à 2002 ; parmi celles-ci, 2 145 (3 %) ont déclaré avoir eu une première crise d'asthme à l'âge adulte. Premier constat : les femmes souffrant d'asthme ont un indice de masse corporelle (IMC)¹ et

une ration calorique plus élevés que les femmes n'ayant jamais eu d'asthme. Un résultat peu surprenant, le lien entre l'asthme et la surcharge pondérale ayant déjà été établi². De plus, les femmes en surpoids ont tendance à négliger la consommation de fruits et légumes.

Un bénéfice différent selon les fruits et légumes

La consommation de légumes, en particulier les groupes de légumes fruits (artichauts, avocats, tomates, concombres, haricots verts, aubergines, poivrons et courgettes), de légumes racines (carottes, radis, betterave, céleri et salsifis) et de légumes à feuilles (endives, salade et épinards) semble avoir un effet protecteur sur l'asthme. Cet effet est particulièrement marqué pour la consommation de tomate (diminution de 18 % du risque chez les femmes consommant environ 30 g/j ou plus comparé aux femmes en consommant moins de 6g/j), la consommation de carotte (diminution de 23 % du risque chez les femmes consommant environ 25 g/j comparé aux femmes en consommant moins de 3g/j), et pour les légumes à feuilles en général (diminution de 18 % du risque chez les femmes consommant environ 90 g/j ou plus comparé aux femmes en consommant moins de 40 g/j). Nous n'avons pas trouvé de relation entre la fréquence de l'asthme et la consommation de chou ; de même pour la consommation de fruits.

En résumé, ce sont les femmes consommant le plus de tomates, carottes et légumes à feuilles qui ont le moins de risque de faire une première crise d'asthme à l'âge adulte. Aucun autre fruit ou légume ne présente de tels résultats. Les cellules bronchiques des asthmatiques subissent un processus de "souffrance" connu sous le

nom de "stress oxydatif" ; on retrouve aussi ce phénomène dans le cancer, et peut-être d'autres maladies. La richesse en caroténoïdes (β -carotène, lycopène, lutéine...) de ces légumes semble protéger les cellules de l'oxydation par leur capacité à capter les radicaux libres. Les antioxydants (en particulier le lycopène, les caroténoïdes et folates³) ou d'autres nutriments difficilement comptabilisables, peuvent ainsi réduire la fréquence de l'asthme chez la femme adulte. Si les recommandations de santé publique doivent rester simples pour être facilement suivies, au niveau scientifique, il est important de préciser quels fruits et légumes sont susceptibles de prévenir telle maladie spécifique. ●



1- voir précédent bulletin p.11 ou encadré p.4
2- voir précédent bulletin p.6
3- dérivé de la vitamine B9



ÉTUDES EPIC : LE RÔLE DES HORMONES SEXUELLES EN PRÉ ET POST-MÉNOPAUSE SUR LE RISQUE DE CANCER DU SEIN

Les hormones sexuelles sont supposées avoir une influence sur le développement du cancer du sein. Cette influence est susceptible de varier en fonction du type d'hormones, de leur concentration dans le sang et du statut ménopausique. Pour en savoir plus, deux études ont été menées à partir d'échantillons sanguins de la cohorte EPIC.

Le cancer du sein est un cancer hormonodépendant et de nombreuses études tant chez l'animal que chez l'homme suggèrent qu'après la ménopause un niveau élevé d'hormones circulant dans le sang - notamment les androgènes et œstrogènes - peut promouvoir le développement d'un cancer du sein. Deux études ont été menées au sein de huit pays de la cohorte EPIC pour examiner les associations entre les différentes concentrations en hormones sexuelles dans le sérum (obtenu à partir d'une prise de sang : pour la France, entre 1995 et 1998) et le risque de développer un cancer du sein ultérieurement. Pour ces études, les taux de différentes hormones ont été comparés entre les femmes ayant développé un cancer du sein au cours du suivi et les femmes indemnes de cancer du sein. Ces études ont été effectuées, l'une chez les femmes ménopausées, l'autre chez les non ménopausées ; chez ces dernières, cependant, le lien entre cancer du sein et niveau hormonal est souvent difficile à examiner en raison de la forte variation des niveaux circulants de ces hormones au cours du cycle.

Globalement, les résultats confortent l'hypothèse que des concentrations sanguines d'androgènes élevées sont liées à un risque de cancer du sein augmenté chez les femmes non ménopausées. Chez les femmes ménopausées, l'étude confirme les résultats d'études précédentes, à savoir que le risque de cancer du sein est directement lié aux niveaux circulants d'androgènes et d'œstrogènes.

Des études supplémentaires sont cependant nécessaires pour établir clairement :

- l'origine physiologique - surrénales ou ovaires - des taux élevés d'hormones, en particulier androgènes, associés à un risque élevé de cancer du sein chez les femmes ménopausées ou non,
- et pour comprendre dans ces deux populations quels changements de mode de vie ou quelles interventions pourraient abaisser les niveaux d'androgènes circulants et ainsi diminuer le risque de cancer du sein. ●

CE SEPTIÈME BULLETIN DE LIAISON A ÉTÉ RÉALISÉ GRÂCE AU CONCOURS DE LA SOCIÉTÉ 3M.
Pour en s@voir plus : www.E3N.net

Si vous changez d'adresse
ou prévoyez d'en changer

Vous connaissez
l'importance
de votre fidélité
pour notre étude.

Pensez à nous signaler
les changements d'adresse.
Écrivez-nous en découpant
simplement le bon ci-contre
ou envoyez-nous un e-mail
à l'adresse suivante :

E3NSEC@igr.fr

**A retourner à l'Equipe "Nutrition, Hormones et Cancers",
INSERM, IGR, rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex.**

Nom Nouvelle adresse

Nom de jeune fille

Prénom

Ancienne adresse

..... Tél. :

.....

..... A partir du
mois année