



# vous, votre famille, votre santé

LA PLUS GRANDE COHORTE FAMILIALE FRANÇAISE SUR LA SANTÉ

n° 12

mai 2021



**Inserm**

La science pour la santé  
From science to health

université  
PARIS-SACLAY

**GUSTAVE  
ROUSSY**  
CANCER CAMPUS  
GRAND PARIS



**Gianluca SEVERI**  
DIRECTEUR



**Marie-Christine BOUTRON-RUAULT**  
DIRECTRICE ADJOINTE



**Alexis ELBAZ**  
DIRECTEUR ADJOINT



**Pascal GUENEL**  
DIRECTEUR ADJOINT



**Pascale GERBOUIN-RÉROLLE**  
DIRECTRICE OPÉRATIONNELLE

**Chers volontaires de la première génération de la cohorte familiale E3N-E4N, nous vous remercions du fond du cœur pour votre participation sérieuse et fidèle à notre étude épidémiologique.** Cela fait plus de 30 ans, Mesdames, que vous répondez à nos questions et vous, Messieurs, vous nous répondez depuis 2014, c'est formidable! Nous ne le dirons jamais assez : c'est grâce à vous si la qualité scientifique de nos recherches, basées sur les données que vous nous fournissez, est excellente.

### **Nouveaux questionnaires de suivi**

C'est l'heure du 13<sup>e</sup> questionnaire général des femmes E3N et du 3<sup>e</sup> questionnaire des hommes. Comme d'habitude, nous vous interrogeons sur votre mode de vie et son évolution et mettons à jour les informations sur votre état de santé. Certaines parties de ce questionnaire sont nouvelles. Vous y trouverez notamment des questions sur le sommeil et le bruit, mais aussi sur la Covid-19 et les bouleversements que les périodes de confinement et de couvre-feu ont provoqués dans nos existences. Que ces questions soient inédites ou vous semblent redondantes, vos réponses à chacune seront précieuses pour nos recherches.

### **La construction de la cohorte familiale E3N-E4N continue**

Votre participation à ce nouveau questionnaire est d'autant plus essentielle que la cohorte familiale E3N-E4N se construit. Vos enfants, la deuxième génération, en grossissent de jour en jour les effectifs : ils sont aujourd'hui 19 000. C'est un bon début dont nous nous réjouissons. Mais nous rêvons d'une deuxième génération riche de 50 000 volontaires, et d'une troisième génération (vos petits-enfants) de 25 000 ! C'est pourquoi, nous avons glissé dans notre envoi une feuille qui vous demande, si vous êtes concernés, les coordonnées de vos enfants et petits-enfants. Merci de les en informer et, avec leur accord, de compléter cette feuille. Ces informations nous permettront de les inviter à rejoindre la cohorte familiale.

### **Excellence scientifique de l'étude E3N-E4N**

Fin 2019, grâce à l'évaluation très positive du projet E3N-E4N par un jury international, un nouveau financement pour 5 ans nous a été octroyé par l'Agence nationale de la recherche dans le cadre du Programme d'investissements d'avenir.

Un autre soutien financier majeur du Programme d'investissements d'avenir va nous permettre de concrétiser un grand projet : rassembler les échantillons biologiques (sang, salive, tumeurs) d'E3N-E4N et d'autres grandes cohortes françaises dans une structure dédiée. Cette biobanque sera enrichie par une nouvelle collection (sang, urine, selles) auprès de 50 000 volontaires E3N-E4N. L'extraction d'ADN, le séquençage et un génotypage à grande échelle sont également prévus, si vous ne vous y opposez pas. Nous reviendrons vers vous d'ici quelques mois à ce sujet.

Preuve supplémentaire de l'excellence scientifique de l'étude, Françoise Clavel-Chapelon, l'initiatrice de la cohorte E3N en 1990 et directrice de l'équipe jusqu'en décembre 2014, a été décorée de la légion d'honneur en 2020 pour tous ses travaux accomplis, grâce à vous, en épidémiologie.

### **La nouvelle équipe « Exposome et hérédité »**

L'équipe de recherche s'est agrandie en 2020 en fusionnant avec deux autres équipes Inserm, l'une spécialisée dans l'épidémiologie des cancers, l'autre dans les pathologies liées au vieillissement. Forte de 80 personnes, la nouvelle équipe compte de nombreux jeunes. Elle gagne ainsi en compétences et élargit ses sujets de recherche. Nos programmes couvrent désormais toutes les localisations de cancer, le diabète, les maladies cardiovasculaires, la maladie de Parkinson, les pathologies rhumatismales, pour ne citer qu'eux, et s'intéressent à l'environnement dans sa globalité. Dépassant le cadre initial des pathologies chroniques, nous nous sommes aussi penchés sur cette nouvelle maladie infectieuse qu'est la Covid-19.

Ce bulletin vous présente un résumé des derniers résultats significatifs de l'étude et de certains projets en cours. Nous espérons que sa lecture donnera encore plus de sens à votre implication dans la recherche.

### **Encore une fois, merci beaucoup.**

**Grâce à vous, nous contribuons à la prévention des maladies chroniques maintenant et pour les générations à venir.**

#### • COORDINATION DE LA PUBLICATION

Camille LAPLANCHE

#### • COMITÉ DE RÉDACTION

Marie-Christine BOUTRON-RUAULT

Melody ENGUIX

Pascale GERBOUIN-RÉROLLE

Camille LAPLANCHE

Gianluca SEVERI

#### • CONCEPTION ET RÉALISATION GRAPHIQUE

Agence Parango

#### • ILLUSTRATIONS

Shutterstock

#### • IMPRESSION

Seven

#### • CHANGEMENT D'ADRESSE

Vous connaissez l'importance de votre fidélité à l'étude E3N-E4N pour en assurer la qualité scientifique. Nous vous prions, si vous changez d'adresse, de nous signaler vos nouvelles coordonnées par courrier postal ou par e-mail.

#### • DONS

Nous recevons régulièrement des soutiens financiers spontanés de votre part et vous en sommes reconnaissants. Ces dons sont très utiles pour payer certaines dépenses inhérentes à la cohorte E3N-E4N (affranchissement des courriers et questionnaires par exemple). Si vous souhaitez nous soutenir financièrement et bénéficier d'une réduction fiscale correspondant aux 2/3 de la somme versée, vous pouvez nous envoyer un chèque libellé à l'ordre de « Inserm – Agent comptable secondaire Paris XI ». Soyez-en remerciés à l'avance !

#### • VOS DROITS

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez du droit de demander l'accès, la rectification ou la limitation des données vous concernant. Vous disposez aussi d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être traitées dans le cadre de cette recherche. Vous avez également le droit de vous retirer de l'étude E3N-E4N, ou de refuser de participer à certains de ses volets, notamment génétiques, à tout moment et sans justification. Si vous souhaitez exercer ces droits, nous vous invitons à envoyer un courrier postal adressé à Gianluca Severi à l'adresse ci-contre. Retrouvez l'ensemble de ces droits dans la rubrique dédiée des sites E3N et E4N.

## SOMMAIRE

4 COHORTE FAMILIALE E3N-E4N

8 COVID-19

10 ENVIRONNEMENT ET SANTÉ

12 CANCER

13 MALADIES CARDIOVASCULAIRES

14 ALIMENTATION ET SANTÉ

16 MALADIES INFLAMMATOIRES SYSTÉMIQUES ET AUTO-IMMUNES

17 MALADIE DE PARKINSON

18 PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE

19 GÉNÉTIQUE

20 NOS DOCTORANT(E)S



## REMERCIEMENTS

Ce bulletin est l'occasion d'exprimer notre gratitude à nos partenaires sans lesquels l'étude E3N-E4N ne pourrait exister : La Ligue contre le cancer, la MGEN, l'Inserm, l'Université Paris-Saclay et Gustave Roussy. Nous remercions également l'Agence nationale de la recherche, la Fondation de France, l'Institut national du cancer, la Fondation ARC, la Fondation pour la recherche médicale, la Fédération française de cardiologie, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé en santé publique, le ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation ainsi que l'Union européenne pour leur soutien à la cohorte et aux différents projets scientifiques.

#### LA LIGUE CONTRE LE CANCER ET E3N



Association reconnue d'utilité publique, la Ligue s'est imposée en France comme le premier financeur associatif et indépendant de la recherche sur le cancer. Consciente de l'intérêt scientifique majeur de l'étude E3N-E4N pour la compréhension des facteurs de risque des cancers, la Ligue s'est engagée dans le soutien de la cohorte E3N dès son origine en 1990. Le soutien financier de la Ligue, intégralement pourvu par ses comités départementaux, contribue à assurer le suivi de la cohorte et la réalisation d'études épidémiologiques. [www.ligue-cancer.net](http://www.ligue-cancer.net)

#### • NOUS CONTACTER

Inserm – Équipe Exposome et hérédité

Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations (CESP)

Gustave Roussy – Espace Maurice Tubiana – 114 rue Edouard Vaillant – 94 805 Villejuif cedex

01 42 11 53 86 – [contact@e3n.fr](mailto:contact@e3n.fr) – [www.e3n.fr](http://www.e3n.fr) / [www.e4n.fr](http://www.e4n.fr)



# COHORTE FAMILIALE



Encore en construction, déjà exploitée scientifiquement, l'étude familiale E3N-E4N prend forme lentement, mais sûrement.

En 2010, l'idée de donner une seconde vie aux réponses patiemment fournies depuis 1990 par les 100 000 femmes E3N a germé. Depuis, nous vous avons régulièrement sollicitées pour parler de ce projet de cohorte familiale à... votre famille justement.

Grâce à votre aide, 17 886 hommes, pères de vos enfants, ont rejoint la cohorte depuis 2014. Tous les nouveaux « G1 » – comme on appelle ces hommes de la première génération – sont encore et toujours les bienvenus... Il n'est pas trop tard pour s'inscrire et participer à l'étude !

Pour la deuxième génération, la construction d'une plateforme de questionnaires sur internet a pris du temps et l'inclusion de vos enfants volontaires a démarré en mai 2018. Ils sont aujourd'hui 19 000 inscrits. Les invitations par la poste et par e-mail continuent, si bien que des centaines de « G2 »

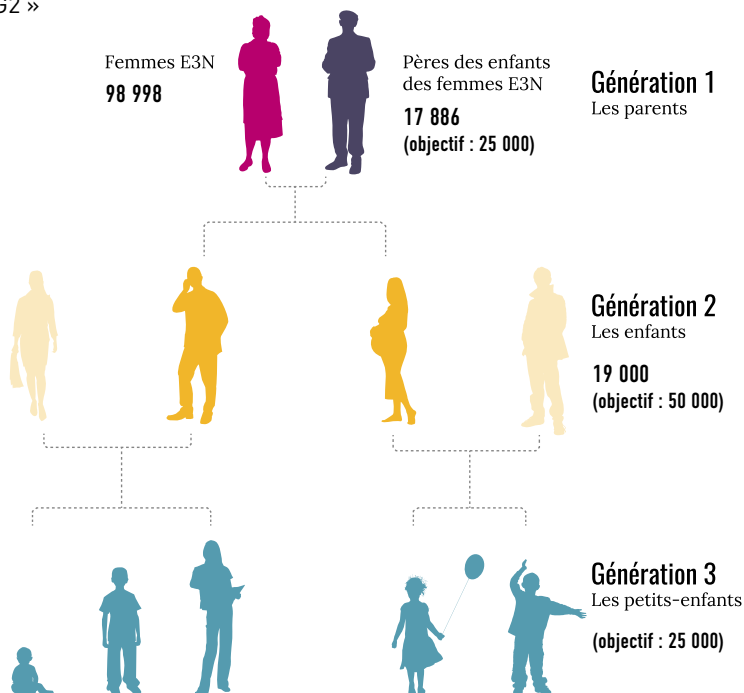
s'inscrivent chaque mois. Ces invitations sont possibles grâce aux coordonnées que certaines d'entre vous nous aviez fournies en 2011. Comme ces dernières sont parfois devenues obsolètes, nous vous sollicitons à nouveau aujourd'hui. Si vous avez eu des enfants, une feuille spécifique accompagne votre questionnaire. Vous pourrez y renseigner les coordonnées de vos enfants et petits-enfants, après les en avoir informés. Ils peuvent aussi se préinscrire eux-mêmes directement sur [e4n.fr/preinscription](http://e4n.fr/preinscription).

Pour cette deuxième génération, rassembler 50 000 participants est notre objectif prioritaire. Nous allons consacrer encore deux ans à inviter tous ceux dont nous obtiendrons les coordonnées. L'invitation de la troisième génération, celles de vos petits-enfants, commencera à partir de 2022. 🍷

## UN OUTIL DE RECHERCHE DE NIVEAU INTERNATIONAL .....

L'étude E3N-E4N deviendra un outil de recherche de niveau international. Dans le monde, il n'existe qu'une seule autre étude de cette ampleur rassemblant des familles sur trois générations (Lifelines aux Pays-Bas). C'est en partie pour cette spécificité qu'E3N-E4N bénéficie d'un soutien national fort dans le cadre du Programme d'investissements d'avenir.

Mais le défi est de taille. Contrairement aux études ouvertes à toute personne désireuse d'aider la recherche, notre étude familiale ne peut puiser que dans un vivier restreint : par exemple, 200 000 personnes pour la génération de vos enfants. Et nous ne pouvons pas les contacter sans votre aide. Heureusement que nous bénéficions d'ambassadrices et d'ambassadeurs fidèles et enthousiastes pour les convaincre ! 🍷



### Appel à volontariat !

Les enfants et petits-enfants des femmes E3N et les pères de ces enfants qui ne participent pas encore peuvent se préinscrire sur : [e4n.fr/preinscription](http://e4n.fr/preinscription)

Après les en avoir informés, vous pouvez aussi nous transmettre leurs coordonnées en complétant la feuille « les membres de votre famille » ou sur : [e3n.fr/famille](http://e3n.fr/famille)



### Le jeu des 20 000 familles

Vos familles commencent à se reconstituer au sein de la cohorte.

En janvier 2021, on compte 6 615 couples de la génération 1 avec enfant(s).

Dans la génération 2, les fratries se recomposent peu à peu, rassemblant parfois jusqu'à 5 frères et sœurs !

## DES FAMILLES QUI EN DISENT LONG .....

**R**are, une étude familiale comme la nôtre est particulièrement précieuse pour les chercheurs. Nos épidémiologistes cherchent à mieux comprendre comment le mode de vie, la génétique et l'environnement interagissent pour expliquer le risque de maladie. Les membres d'une même famille partagent des gènes, des habitudes et des lieux de vie. Observer une vaste communauté de familles permettra donc aux chercheurs de mieux démêler les liens entre génétique, mode de vie et environnement, et de mieux comprendre ce qui explique la survenue de maladies ou le maintien en bonne santé.

Pour nos recherches sur la Covid-19, les familles partageant un logement sont particulièrement intéressantes pour comprendre les dynamiques de

contagion du virus : quand une personne était malade, les autres membres du foyer ont-ils été contaminés ? Lesquels ont été épargnés ou ont développé des formes graves ? Pourquoi ?

Autre exemple, **plusieurs projets s'intéressent aux effets de divers polluants sur la santé** en scrutant les différences et points communs entre parents et enfants. Les familles peuvent partager des fragilités génétiques, mais aussi avoir été particulièrement exposées par des années de vie commune dans un environnement pollué. Les polluants auxquels les mères ont été exposées peuvent aussi avoir été transmis à leurs enfants, au cours de la vie fœtale ou de l'allaitement.

Le projet BETA étudiera 400 « couples » de mère E3N et fille G2 pour mieux

**comprendre l'exposition à certains perturbateurs endocriniens**, des substances chimiques ayant une influence sur notre système hormonal. Les échantillons de sang fournis par les mères à la fin des années 1990 seront comparés à ceux des filles, qui seront prélevés au lancement du projet. Des tests chercheront la présence de certains perturbateurs endocriniens dans le sang des deux générations et mesureront des indicateurs de santé. Des analyses statistiques fines des résultats permettront d'y voir plus clair sur les mécanismes d'influence des polluants sur la santé.

Au-delà de la dimension familiale, comparer les générations de la cohorte permettra également de montrer les effets de l'apparition ou de la disparition de polluants dans l'environnement. #

## RACCOURCIR LE TEMPS LONG DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE .....

**C**omme le vin se bonifie, une cohorte prospective gagne en intérêt scientifique avec le temps, à mesure que la connaissance sur les caractéristiques et modes de vie des participants s'enrichit et se précise, et que des différences apparaissent dans leur santé.

Toutes ces caractéristiques et différences vont être scrutées de près pour mieux comprendre celles qui favorisent la survenue de maladie ou ont un effet protecteur.

Cela dit, par sa construction si particulière, l'étude familiale E3N-E4N pourrait faire exception, notamment pour étudier la vie fœtale et l'enfance. Francesca Mancini, en charge du projet BETA, précise : « Grâce aux femmes E3N qui ont fidèlement répondu pendant 30 ans, **nous avons déjà indirectement des informations sur les expositions de leurs enfants, pendant leur vie fœtale ou leur enfance**. C'est très précieux, car ce sont des périodes décisives dans le développement du risque de maladies chroniques. » #

### Des outils innovants : les montres connectées

Au-delà de la dimension familiale, l'étude E3N-E4N a l'ambition de devenir innovante en épidémiologie. Dès sa conception, il a été prévu d'intégrer, pour certains participants volontaires, des nouvelles technologies capables de fournir des données fines, parfois en grande quantité (big data).

Les montres connectées sont particulièrement intéressantes. Elles collectent et envoient régulièrement des informations comme la durée du sommeil, le nombre de pas, la distance parcourue ou le rythme cardiaque. Elles sont donc un outil prometteur pour la recherche : en théorie, elles requièrent peu d'efforts pour les

personnes qui les portent et pourraient décrire plus fidèlement l'activité physique, la sédentarité et le sommeil que des réponses à des questionnaires qui forcent à faire des estimations et reposent sur la mémoire.

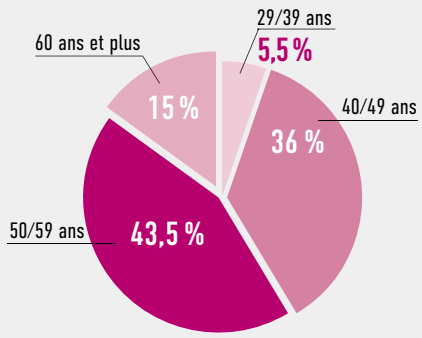
Valider scientifiquement cette hypothèse est toutefois indispensable et c'est l'un de nos objectifs. Il convient de vérifier que leur utilisation est bien acceptée et de savoir quelles catégories de personnes les tolèrent ou les refusent. Leur utilisation durable, en continu sur plusieurs jours, voire mois, est l'une des conditions pour qu'elles offrent des informations plus fiables que les questionnaires classiques.

Une première utilisation de montres connectées au sein d'E3N-E4N porte sur les liens entre bien-être et mode de vie chez des personnes en bonne santé, atteintes de diabète de type 2 ou ayant eu un cancer du sein. Dans cette étude, 700 participants recevront une montre, à porter pendant 6 à 12 mois, qui collectera des données sur leur activité physique, leur sommeil et leur sédentarité. Cela permettra d'affiner notre connaissance sur l'influence de ces habitudes quotidiennes sur le stress, l'anxiété et la qualité de vie.

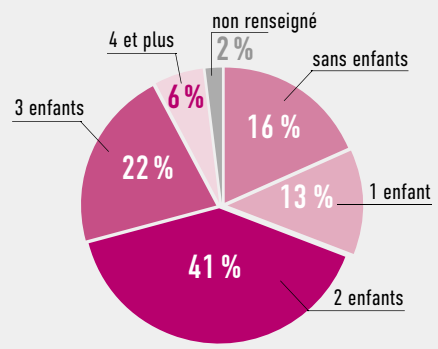


# PORTRAIT DE LA GÉNÉRATION 2

(chiffres de janvier 2021)



## Nombre d'enfants



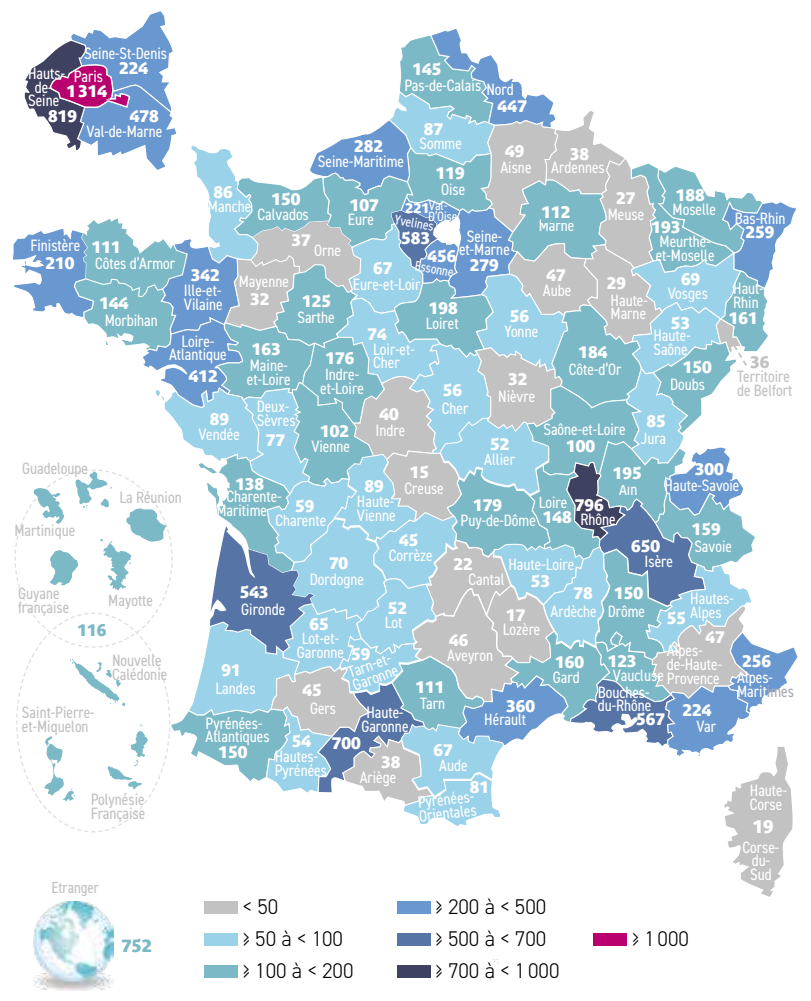
## Côté santé

- 2,5%** ont eu une **maladie cardiovasculaire**
- 2,9%** ont eu du **diabète**
- 6,5%** ont eu un **cancer**
- 94%** se déclarent **en bonne santé**

NIVEAU D'ÉTUDES	%
Études primaires, BEPC, CAP, BEP	1,5
Baccalauréat ou équivalent	5
Bac +2	12
Bac +3	13
Bac +4	14
Bac +5 ou plus	54
Autre	0,5

CATÉGORIE SOCIO-PROFESSIONNELLE	%
Agriculteur	0,5
Artisan, commerçant, chef d'entreprise	4
Cadre, profession intellectuelle supérieure	58
Profession intermédiaire	28
Employé	7
Ouvrier	0,5
Autre situation	2

## Répartition géographique (nombre de participants G2 par département)

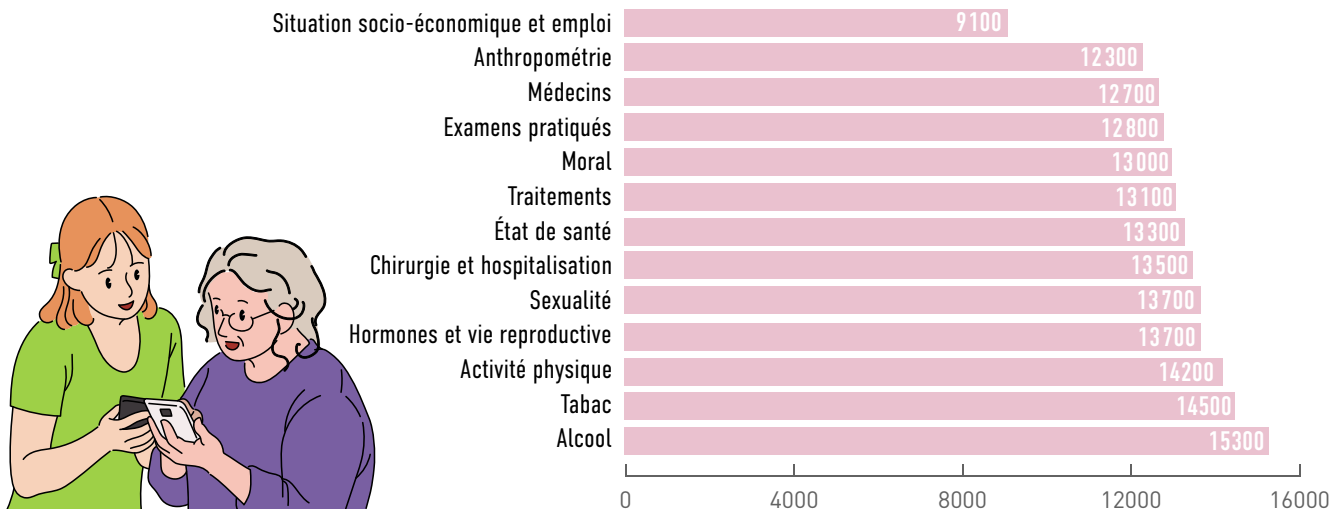


### La représentativité des participants est-elle indispensable ?

Une majorité de femmes et de diplômés, les participants E3N-E4N diffèrent par leur profil de la population française. La représentativité est nécessaire en épidémiologie pour pouvoir calculer la fréquence des maladies, mais le cœur de notre travail de recherche porte plutôt sur les causes des maladies chroniques et les facteurs influençant leur évolution. L'essentiel est alors d'avoir un très grand nombre de participants aux profils variés, pour pouvoir réaliser des études épidémiologiques de qualité avec une bonne puissance statistique. #

## LES QUESTIONNAIRES D'ENTRÉE DANS L'ÉTUDE .....

Nombre de participants G2 ayant validé les questionnaires d'inclusion  
(chiffres de mars 2021)



### Pourquoi ces questionnaires sont-ils indispensables aux chercheurs ?

Les questionnaires d'inclusion sont incontournables pour brosser un portrait complet, au début de l'étude, de la santé et des habitudes de chaque participant. Ils serviront de référence pour la plupart des analyses thématiques, au cours des décennies à venir.

Le poids et la taille, la prise de médicaments, l'activité physique... Ces questionnaires d'entrée rassemblent les variables les plus fréquemment utilisées pour étudier les grandes maladies. Les questionnaires thématiques, eux, permettront ensuite de poser des questions plus fines, plus spécifiques sur un sujet ou une pathologie précise, mais toujours en complément des premiers questionnaires.

Par exemple, pour comprendre ce qui augmente ou diminue le risque d'être infecté par le coronavirus, les chercheurs se sont appuyés sur les questionnaires relatifs à la Covid-19 et sur les tests sérologiques, mais ils ont aussi eu besoin d'informations issues d'autres questionnaires comme l'usage du tabac ou la situation socio-économique.

Ces variables pourront être étudiées comme des « facteurs de risque » potentiels : des déterminants qui augmentent ou diminuent le risque d'apparition d'une maladie donnée.

Elles peuvent aussi être examinées en tant que facteurs dits « de confusion », dont le rôle caché vient fausser une

apparente relation de cause à effet. Par exemple, on constate que les buveurs de café ont plus souvent des cancers du poumon que les non buveurs de café. Toutefois, il n'y a pas de causalité directe entre café et cancer du poumon, cela devient évident si on tient compte statistiquement du tabagisme plus fréquent des buveurs de café, associant leur pause-cigarette à une pause-café. Le tabagisme est là un facteur de confusion à identifier. Dévoiler les facteurs de confusion est indispensable pour bien comprendre ce qui influence vraiment l'apparition et l'évolution des maladies. ❄

### Appel à témoignages !

Si vous avez envie de vous investir davantage dans la vie de la cohorte, nous cherchons :

→ des volontaires pour constituer un comité de participants afin de bénéficier de vos retours d'expérience et prendre davantage en compte vos contraintes et suggestions.

→ des participants E3N-E4N prêts à témoigner dans la presse, sur internet ou les réseaux sociaux.

Si cela vous intéresse, écrivez-nous sur : [contact@e4n.fr](mailto:contact@e4n.fr)





# RECHERCHES SUR LA COVID-19

En cette période éprouvante, nous espérons que le virus vous a épargnés, ainsi que vos proches, et que vous ne souffrez pas trop d'isolement.

## SAPRIS : UNE ÉTUDE D'ENVERGURE NATIONALE

Grâce à l'appui de l'Inserm, nous avons monté un ambitieux projet de recherche sur la Covid-19, en collaboration avec d'autres cohortes françaises (Constances, Nutrinet-Santé, Elfe et Epipage). Cette étude, appelée SAPRIS pour « Santé, perception, pratiques, relations et inégalités sociales en population générale pendant la crise Covid-19 », est coordonnée par Nathalie Bajos, directrice de recherche en sociologie et démographie.

Avec des experts des maladies infectieuses, nous avons conçu et déployé auprès de 140 000 participants,

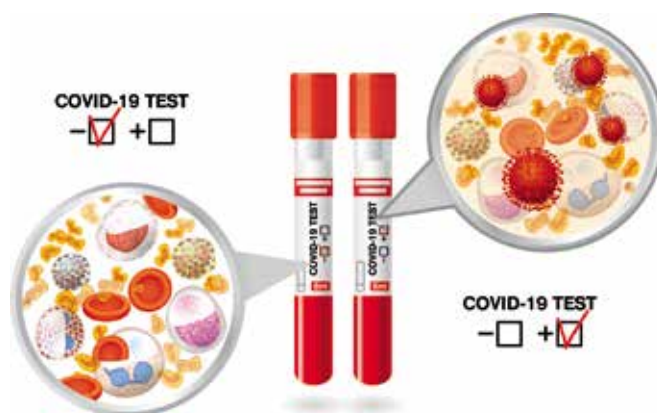
toutes cohortes confondues, des questionnaires communs. Exceptionnellement, ces questionnaires étaient exclusivement sur internet. En effet, l'urgence imposée par l'épidémie et le contexte du confinement nous ont empêchés d'organiser un envoi et une collecte de questionnaires papier. Ainsi, nous avons invité, fin mars 2020, les femmes E3N et les hommes de la première génération qui nous avaient auparavant fourni une adresse e-mail, présumant de leur aisance à répondre à des questionnaires en ligne. Ont répondu à l'appel 20 000 femmes E3N et 6 000

hommes, ainsi que 10 000 participants de la deuxième génération. Nous sommes désolés si certains d'entre vous ont rencontré des difficultés de connexion et nous vous remercions pour votre persévérance.

Les réponses collectées au printemps 2020 ont aidé les chercheurs à évaluer le nombre de personnes atteintes, les modes de transmission de la maladie, sa sévérité, ses caractéristiques cliniques, les facteurs de risque d'infection et de complication mais aussi les conséquences sociales, économiques et psychologiques de la crise sanitaire. #

## SAPRIS-SERO : DES ANALYSES SANGUINES

Des tests sérologiques ont complété ces questionnaires : 80 000 participants de l'étude SAPRIS, dont 25 000 volontaires E3N-E4N, ont renvoyé entre mai et septembre 2020 des buvards imprégnés de cinq gouttes de leur sang. Ces tests ont permis de mesurer la présence dans le sang d'anticorps caractéristiques d'une infection au SARS-CoV-2, le coronavirus qui provoque la Covid-19.



## PREMIERS RÉSULTATS

### Taux d'infection en juin 2020 : des écarts marqués entre régions

Dans les régions les plus touchées, l'Île-de-France et le Grand-Est, respectivement 10 % et 9 % des adultes étaient porteurs d'anticorps en mai-juin 2020. Dans une région plus préservée, la Nouvelle-Aquitaine, ils n'étaient que 3 %.

### Facteurs de risque et symptômes

Le croisement des tests sérologiques et des questionnaires a aussi éclairé sur les déterminants du risque d'infection. D'abord l'âge : les 30-50 ans étaient davantage infectés que les plus âgés. On peut faire l'hypothèse que la moindre fréquence de contacts sociaux ou des comportements de prévention

plus marqués aient protégé les aînés. La présence d'enfant(s) au domicile et le petit nombre de pièces du logement se traduisaient également par davantage d'infections.

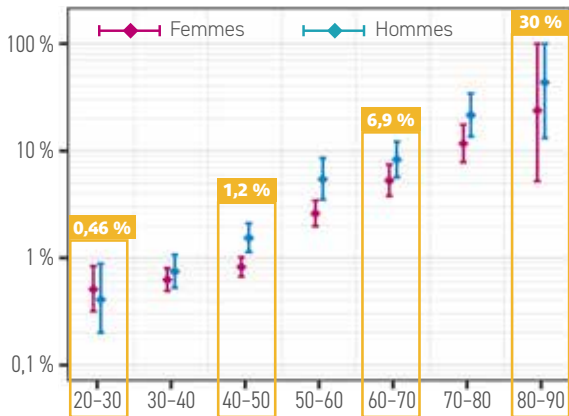
Chez les personnes positives, une sur deux avaient eu des symptômes évocateurs 15 jours avant, notamment maux de tête, fatigue, nez qui coule, et pour un participant sur quatre, perte d'odorat ou de goût. Mais ces symptômes se retrouvaient aussi chez des personnes négatives, sans doute infectées par la grippe ou d'autres maladies saisonnières. Autre enseignement : parmi les personnes positives au coronavirus, une sur cinq n'avait aucun symptôme. Ces conclusions confirment l'importance des tests pour pallier un diagnostic difficile.



## Hospitalisation et décès dépendent de l'âge

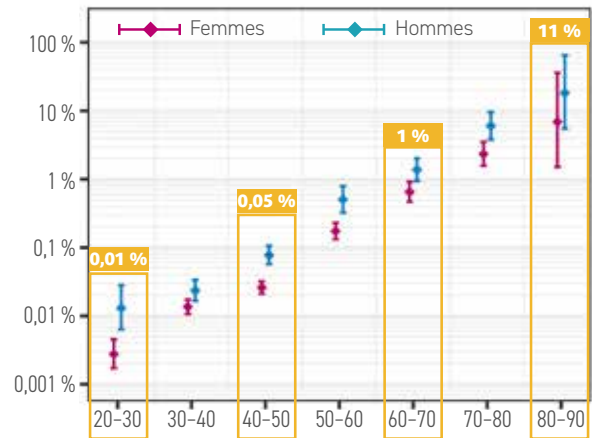
Une étude a combiné les données de la base française SI-VIC sur les hospitalisations et décès en hôpital et celles de SAPRIS-SERO: si les jeunes adultes ont été plus souvent infectés que leurs aînés, les formes les plus graves, qui conduisent à l'hospitalisation et parfois au décès, concernent les plus âgés.

Taux d'hospitalisation des personnes infectées, par âge et par sexe (données hors EPHAD)



Le taux de mortalité de 0,05 % chez les 40-50 ans est loin d'être négligeable: ce risque est comparable à celui d'un « base-jump », c'est-à-dire à un saut en parachute depuis une falaise. Dans ce sport extrême, on compte 1 à 2 décès pour 1 000 sauts. #

Taux de mortalité des personnes infectées, par âge et par sexe



Carrat F. et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 among adults in three regions of France following the lockdown and associated risk factors: a multicohort study. Preprint sur MedRxiv.  
Lapidus N, et al. The SAPRIS-SERO study group. Ready for a BASE jump? Do not neglect SARS-CoV-2 hospitalization and fatality risks in the middle-aged adult population. Preprint sur MedRxiv.

## Retrouvez la conférence Étude SAPRIS-SERO sur Youtube

Cette web-conférence du 12 décembre 2020 a porté sur les premiers résultats de l'étude SAPRIS-SERO. Après leurs présentations, les chercheurs ont répondu aux questions des auditeurs.

## CE N'EST QU'UN DÉBUT : LES RECHERCHES CONTINUENT .....

### SAPRIS : un nouveau questionnaire

Nous souhaitons inclure la totalité des femmes E3N et des hommes G1 dans la suite de ce projet. Ainsi, [le questionnaire général au format papier, reçu avec ce bulletin, comporte un volet sur la Covid-19](#). Il comprend aussi des questions liées à votre vie quotidienne, bouleversée par ces périodes de confinement et de couvre-feu. Quelles répercussions sur vos contacts sociaux, votre activité physique, votre moral? Autant de questions qui vous concernent tous, que vous ayez été touchés ou non par le coronavirus. Nous vous remercions pour vos réponses détaillées et sincères à ce long questionnaire, si importantes pour nos recherches.

### SAPRIS-SERO : de nouveaux tests

Afin d'étudier la persistance des anticorps et la durée de l'immunité, de mieux comprendre les Covids dont les symptômes perdurent et d'analyser les effets intrafamiliaux d'une infection, [une nouvelle campagne de tests sérologiques démarrera en juin 2021](#). L'idée est d'inclure les participants déjà testés dont les résultats étaient positifs ou incertains, avec les membres de leur foyer (conjoint(e), enfants de plus de 6 ans...). Des participants dont les résultats étaient négatifs serviront de témoins. Seront concernées 25000 personnes, dont 4000 volontaires E3N-E4N auxquels s'ajouteront les membres de leur foyer. #

## Génétique des infections à la Covid-19

Un futur projet avec l'institut Pasteur prévoit le séquençage ADN à grande échelle des personnes atteintes par le SARS-CoV-2. L'objectif est d'explorer l'existence de prédispositions génétiques à l'infection et, en particulier, à des formes graves de la Covid-19, en s'appuyant sur plusieurs cohortes françaises, dont E3N-E4N. Ce volet génétique s'appuiera sur les échantillons de salive ou de sang déjà collectés auprès de vous.

Vous avez bien entendu le droit de refuser de participer à ce volet de l'étude.



# ENVIRONNEMENT ET SANTÉ



Elodie FAURE



Pascal GUENEL



Clémentine LEMARCHAND



Francesca MANCINI

L'équipe s'est engagée dans un axe de recherche important, celui d'étudier les effets sur la santé de divers polluants. Ces derniers peuvent être de nature différente et nous affecter par de multiples biais : des particules en suspension dans l'air que nous respirons, des substances chimiques présentes dans les aliments que nous ingérons, des bruits qui dégradent notre qualité de vie...

Afin de mener ces recherches novatrices, l'équipe compte désormais des géomathématiciennes, expertes des données géographiques – essentielles pour quantifier les expositions environnementales - et une nouvelle chercheuse Inserm, Francesca Mancini, spécialiste des perturbateurs endocriniens.

## POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE

La qualité de l'air de l'environnement dans lequel nous vivons a une influence complexe et importante sur notre santé qui nécessite d'être mieux comprise. Dans ce but, nous collaborons avec des experts qui étudient la distribution géographique des polluants atmosphériques en France et en Europe, à travers des modèles prenant en compte plusieurs paramètres : la localisation des sources de pollution, les niveaux de polluants chiffrés par les stations de mesure et certains paramètres météorologiques, notamment les vents.

Dans le projet XEN-AIR, en collaboration avec le département Cancer et environnement du centre Léon Bérard de Lyon, nous étudions la relation entre l'exposition à différents polluants atmosphériques et le risque de cancer du sein.



Dans le projet ELAPSE, en collaboration avec des cohortes européennes, nous étudions si l'exposition aux polluants de l'air, même à faibles doses, a des effets délétères sur la santé.

## POLLUTION SONORE

Perturbations du sommeil, maladies cardiovasculaires, diabète... Le bruit a des conséquences sur la santé et le bien-être. C'est d'ailleurs pourquoi, fin 2018, l'Organisation mondiale de la Santé a élaboré des lignes directrices sur le bruit dans l'environnement.

En France, en 2014, 3,5 millions de personnes souffrent de diabète et 12,2 millions, d'hypertension artérielle. Pour ces deux pathologies, le mode de vie seul n'explique pas complètement leur survenue. Ainsi, il est nécessaire de se pencher sur le rôle de facteurs de risque « non traditionnels » comme l'exposition au bruit, qui génère un stress pouvant perturber le fonctionnement cardio-métabolique des individus.

### BROUHAHA : un projet novateur dans la cohorte E3N-E4N

Le projet BROUHAHA étudiera l'effet de l'exposition au bruit des transports sur le risque de maladie cardio-métabolique, comme le diabète de



type 2, l'hypertension ou les maladies cardiovasculaires. Il suivra 35 000 femmes E3N ayant résidé en Ile-de-France ou en région Auvergne-Rhône-Alpes entre 2000 et 2018. En parallèle, une étude pilote auprès de 120 personnes de la génération 2 observera les effets de l'exposition au bruit sur le rythme cardiaque, le sommeil, la tension artérielle et la glycémie, à l'aide de plusieurs dispositifs de mesures.

Alors qu'on associe volontiers transports et pollution de l'air, ce projet, le premier de cette envergure en France, se propose d'explorer et d'analyser un autre aspect du trafic aérien, ferré et routier : la pollution sonore.

## LES CONTAMINANTS ALIMENTAIRES .....



**L**es perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques présentes dans l'environnement qui affectent notre santé à travers plusieurs mécanismes, notamment en imitant ou en bloquant l'action des hormones. Certains perturbateurs endocriniens sont très stables et persistent dans l'environnement. Ils s'accumulent ainsi dans la chaîne alimentaire et, par ce biais, entrent dans notre organisme.

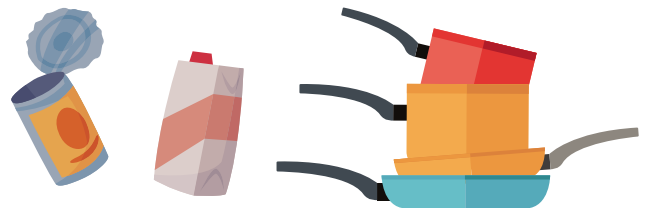
Afin d'étudier les effets de l'exposition aux perturbateurs endocriniens, nous avons estimé de manière indirecte l'exposition aux contaminants alimentaires en croisant les données déjà recueillies sur l'alimentation des femmes E3N et celles de l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire) sur la contamination des aliments consommés en France. Nous nous sommes focalisés sur deux grandes familles de perturbateurs endocriniens : les substances alkyles perfluorées (PFAS) et les retardateurs de flamme bromés (RFB).

### Quels liens avec le diabète ?

Les composés perfluorés forment un grand groupe de substances largement utilisées dans l'industrie depuis les années 1960 pour leurs propriétés lipophobe (qui repousse la graisse) et hydrophobe. On les retrouve par exemple dans les revêtements antiadhésifs des poêles, dans des emballages alimentaires ou dans des détergents. En utilisant les données de la cohorte E3N, nous avons étudié l'association entre l'exposition alimentaire aux composés perfluorés et le risque de développer un diabète. Nous avons trouvé une relation en forme de U inversé associée à certains composés perfluorés : en d'autres termes, nous avons observé une augmentation du risque de diabète pour les faibles niveaux d'exposition tandis que le risque diminuait avec l'augmentation des niveaux d'exposition.



Les retardateurs de flamme sont des produits chimiques ajoutés dans de nombreux objets courants (produits en plastique, textiles, équipements électriques ou électroniques) pour en réduire l'inflammabilité. L'un des plus fréquemment utilisés, l'hexabromocyclododécane (HBCD), a tendance à s'accumuler dans les produits gras d'origine animale (viande, charcuterie, produits laitiers). Les études menées dans E3N ont montré une augmentation du risque de diabète de 47 % chez les femmes ayant absorbé plus de HBCD via leur alimentation.



### ... et avec le cancer du sein ?

De récentes études internationales ont révélé que les composés perfluorés et les retardateurs de flamme bromés sont présents dans le sang des hommes et des femmes du monde entier. Afin d'étudier l'association entre les taux sanguins de ces substances et le cancer du sein, nous avons mesuré, en collaboration avec le laboratoire LABERCA à Nantes, leurs concentrations dans 400 échantillons de sang de la biobanque E3N. Plus précisément, nous avons inclus 200 femmes ayant par la suite développé un cancer du sein et 200 femmes restées indemnes. Nous n'avons trouvé aucune relation entre les taux sanguins de retardateurs de flamme et le risque de cancer du sein. En revanche, nous avons découvert que des taux sanguins élevés de certains composés perfluorés étaient associés à un risque plus élevé de développer un cancer du sein, et spécifiquement celui exprimant des récepteurs hormonaux. ❖

Mancini FR, et al. Estimation of the dietary exposure to chemical compounds in the French E3N prospective cohort: a study protocol. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2020.

Mancini FR, et al. Nonlinear associations between dietary exposures to perfluorooctanoic acid (PFOA) or perfluorooctane sulfonate (PFOS) and type 2 diabetes risk in women: Findings from the E3N cohort study. Int J Hyg Environ Health. 2018.

Ongono JS, et al. Dietary exposure to brominated flame retardants and risk of type 2 diabetes in the French E3N cohort. Environ Int. 2019.

Mancini FR et al. Plasma concentration of brominated flame retardants and postmenopausal breast cancer risk: a nested case-control study in the French E3N cohort. Environ Health. 2020.

Mancini FR, et al. Perfluorinated alkylated substances serum concentration and breast cancer risk: Evidence from a nested case-control study in the French E3N cohort. Int J Cancer. 2019



# SUR LE CANCER

## LA VIE APRÈS CANCER

Axe de recherche coordonné par Alexandra-Cristina PAUNESCU

Depuis 2016, grâce aux financements de la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer et de l'Institut national du cancer, nous développons, au sein de la cohorte E3N-E4N, un nouvel axe de recherche portant sur la vie après cancer.

Son objectif est de contribuer à l'amélioration de la qualité de vie après un cancer et d'aider les pouvoirs publics à développer une démarche de prévention tertiaire adaptée. La prévention tertiaire intervient, une fois la maladie installée, pour réduire les complications, invalidités, rechutes ou récurrences consécutives à la maladie.

Les personnes ayant eu un cancer sont plus à risque (+ 36 %) de développer un second cancer que les personnes n'en ayant jamais eu. Les comportements de santé adoptés après un 1<sup>er</sup> cancer ont un impact considérable sur la survie à long terme, le risque de récurrence et le risque de second cancer ou de comorbidités. Nous faisons référence ici aux comportements de santé positifs préconisés en santé publique, comme arrêter de fumer, de boire de l'alcool, consommer au moins cinq fruits et légumes par jour, avoir une activité physique régulière et garder un poids « santé ». Avec ce nouvel axe de recherche, nous voulons en savoir plus.



Nous souhaitons analyser d'autres comportements positifs et identifier ce qui freine, ou au contraire, ce qui incite au changement de comportements après un diagnostic de cancer.

Ainsi, les participants de la cohorte E3N-E4N qui ont déclaré un cancer, ont été invités à répondre à un questionnaire spécifique sur :

- les traitements reçus, leur durée et les séquelles éventuelles;
- leur environnement de vie;
- leurs comportements avant et après le diagnostic (tabagisme, consommation d'alcool, alimentation, activité physique, sédentarité, etc.);
- leur qualité de vie et leurs difficultés psychologiques et sociales éventuelles, après le cancer.

L'équipe de recherche remercie vivement les 5000 femmes E3N et les 3000 pères G1 qui ont déjà répondu à ce long questionnaire. Les participants de la deuxième génération seront invités à compléter ce même questionnaire, en ligne, dans les prochains mois.

Les premiers résultats sont attendus pour 2023, après un travail complexe d'analyse et de synthèse des réponses reçues. #

## LE CANCER DE LA PROSTATE

Axe de recherche coordonné par Florence MENEGAUX



Un programme de recherche débute dans l'équipe sur le cancer de la prostate, cancer masculin le plus fréquent en France. Nous allons étudier les facteurs de risque et pronostiques (c'est-à-dire les éléments qui permettent d'identifier les hommes à risque et ceux dont la maladie va évoluer après le diagnostic), en nous focalisant sur les cancers agressifs et évolutifs. #



Ce programme est centré autour de 3 grandes questions :

- la perturbation du rythme circadien (travail de nuit, sommeil);
- les infections et l'inflammation;
- les facteurs anthropométriques ou métaboliques.

Votre participation à nos questionnaires est cruciale pour nous permettre d'avancer. #

# MALADIES CARDIOVASCULAIRES



Marie-Christine BOUTRON-RUAULT



Conor MACDONALD



Paola VILLAVERDE

En 2018, nous avons débuté un programme de recherches sur les maladies cardiovasculaires dans E3N, grâce au financement « Cœur de femmes » de la Fédération française de cardiologie.

L'objectif est d'étudier les spécificités féminines des maladies cardiovasculaires, notamment l'importance des facteurs hormonaux et reproductifs. Cette recherche permettra de construire un algorithme prédisant le niveau de risque et d'adapter alors, pour chaque femme, la prévention et la surveillance.

## HYPERTENSION, NUTRITION ET MIGRAINE .....

L'hypertension artérielle est l'une des principales causes d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral.

Nous avons donc interrogé les causes des 30 000 cas d'hypertension validés dans E3N. **L'alimentation joue un rôle clé sur l'hypertension.** Nous avons constaté un risque un peu plus élevé d'hypertension avec une consommation importante d'œufs, peut-être en raison de leur contenu en cholestérol. Une meilleure nouvelle est la découverte d'un risque plus faible chez les femmes consommant l'équivalent de deux carrés de chocolat noir par jour, probablement grâce aux polyphénols, antioxydants puissants, contenus dans le cacao.

Du côté des produits laitiers, nous avons observé un risque plus élevé chez les consommatrices de fromages transformés industriels (type fromage à tartiner), mais pas chez les consommatrices de laitages « classiques ».



Plus globalement, nous avons constaté qu'une alimentation riche en antioxydants (vitamines et polyphénols naturellement présents dans les aliments) est associée à un moindre risque d'hypertension. À l'inverse, une alimentation à haut potentiel inflammatoire (riche en charcuterie, en graisses saturées, etc.) est associée à un risque accru d'hypertension. Tous ces résultats montrent l'impact important des molécules absorbées par l'alimentation sur l'état des vaisseaux sanguins, se traduisant par exemple par la rétention d'eau ou la rigidité artérielle, pouvant expliquer la genèse d'une hypertension.

Encore une bonne nouvelle: même pratiqué à faible niveau, le sport, comme la course ou la natation, est extrêmement efficace pour réduire le risque d'hypertension.

Par ailleurs, nous confirmons que les femmes souffrant de migraines ont 30 à 50 % de risque supplémentaire de développer une hypertension. Elles doivent donc surveiller leur tension! #

## RECHERCHES SUR LES AVC ET MALADIES CORONARIENNES .....

Nous commençons à étudier les facteurs suspectés d'augmenter le risque d'accident vasculaire cérébral (migraines par exemple) ou de le réduire (antioxydants de l'alimentation, activité physique modérée).

Nous analyserons également les causes de maladies coronariennes sévères, en particulier l'infarctus du myocarde et l'accident coronarien aigu ayant nécessité la pose de stent.

Ces deux axes se développeront pleinement quand tous les cas d'AVC et de maladies coronariennes sévères de la cohorte E3N auront été validés, grâce à vos réponses et celles de vos médecins aux questionnaires spécifiques envoyés.

Ces travaux, importants pour la prévention des maladies cardiovasculaires des femmes, permettront de réduire la lourde charge de ces maladies très fréquentes. #



MacDonald CJ, et al. Cholesterol and Egg Intakes, and Risk of Hypertension in a Large Prospective Cohort of French Women. *Nutrients*. 2020.

MacDonald CJ, et al. Consumption of cocoa-containing foods and risk of hypertension in French women. *Eur J Epidemiol*. 2020.

Villaverde P, et al. Dairy product consumption and hypertension risk in a prospective French cohort of women. *Nutr J*. 2020.

Villaverde P, et al. High dietary total antioxidant capacity is associated with a reduced risk of hypertension in French women. *Nutr J*. 2019.

MacDonald CJ, et al. Dietary inflammatory index, risk of incident hypertension, and effect modification from BMI. *Nutr J*. 2020.



# ALIMENTATION ET SANTÉ

Cet axe de recherche transversal, historique dans l'étude E3N, sur les relations entre alimentation et maladies, prend de l'ampleur.



Nasser LAOUALI



Lucie LECUYER



Yahya MAHAMAT-SALEH



Joe ROTHWELL

L'importance de connaître plus régulièrement vos habitudes alimentaires et leur évolution nous a fait élaborer un questionnaire alimentaire simplifié. Nous prévoyons de vous l'envoyer à la fin de l'année 2021.

**N**os travaux se penchent sur l'influence spécifique de certains aliments sur la santé. Nous travaillons également à caractériser l'alimentation de manière globale : selon son potentiel antioxydant, sa capacité à générer une inflammation chronique, son adhésion aux recommandations alimentaires, etc. Nous étudions ensuite les liens entre ces différents types d'alimentation et les risques de cancer, de diabète, de maladies cardiovasculaires, de maladies inflammatoires de l'intestin ou de maladies rhumatismales sévères. Nous utilisons aussi de nouvelles méthodes d'analyse comme les modèles de substitution qui permettent, avec une modélisation mathématique complexe, de voir les modifications de risque si, par exemple, on remplace 50 grammes de charcuterie par 50 grammes de poisson. #

## COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES AU SOJA ET CANCER DU SEIN .....

**L**orsqu'on a montré que les traitements hormonaux de la ménopause (THM) étaient associés au risque de cancer du sein, la consommation de compléments alimentaires à base de soja, présentés comme des alternatives naturelles aux THM, a fortement augmenté. Pourtant, d'après les données E3N, pour une femme ménopausée, prendre des compléments alimentaires au soja expose à un risque augmenté pour le cancer du sein sans récepteurs aux œstrogènes, cancer moins fréquent mais plus difficile à traiter que celui avec de tels récepteurs. La prudence est donc de mise. #

Touillaud M, et al. Use of dietary supplements containing soy isoflavones and breast cancer risk among women aged >50 y: a prospective study. Am J Clin Nutr. 2019.

## RÉGIME MÉDITERRANÉEN ET CANCERS DE LA PEAU .....

**D**es chercheurs ont suspecté les antioxydants d'empêcher les effets néfastes de l'exposition solaire et de réduire le risque de cancers de la peau. Le régime méditerranéen, riche en antioxydants, pourrait-il influencer la survenue de cancer de la peau ? Dans l'étude E3N, nous avons constaté qu'une forte adhésion au régime méditerranéen (riche en fruits, légumes, fruits à coque, céréales complètes, poisson et huile d'olive ; faible en viandes, produits laitiers et alcool) diminuait légèrement le risque de cancers cutanés, que ce soit le mélanome ou le carcinome baso-cellulaire. Ces travaux viennent confirmer les effets bénéfiques du régime méditerranéen sur la santé.

### Qu'en-est-il des agrumes ?

Récemment, une étude américaine a constaté qu'une consommation élevée d'agrumes augmentait le risque de cancers cutanés, notamment en cas d'exposition aux UV importante. Est-ce le cas en Europe ?

Dans une vaste étude européenne EPIC, nous avons confirmé que la consommation d'agrumes était associée à un risque accru

de développer un cancer de la peau : plus particulièrement, celle de fruits frais est associée au mélanome, et celle de jus d'agrumes, aux carcinomes cutanés. Cette association pourrait s'expliquer biologiquement par la présence en grande quantité de furocoumarines dans les agrumes. En effet, ces derniers, et en particulier les psoralènes, en interaction avec le rayonnement solaire, pourraient avoir un caractère toxique et carcinogène.

Malgré ces résultats, il reste recommandé de consommer des agrumes dont les effets bénéfiques sur la santé sont prouvés, notamment grâce à leur effet protecteur contre les maladies cardiovasculaires et certains cancers.

En revanche, il est important de protéger votre peau du soleil, surtout après avoir consommé des agrumes, et de diversifier vos sources de vitamines. #



Mahamat-Saleh Y, et al. Mediterranean dietary pattern and skin cancer risk: A prospective cohort study in French women. Am J Clin Nutr. 2019.

Mahamat-Saleh Y, et al. Citrus intake and risk of skin cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort (EPIC). Eur J Epidemiol. 2020.

## RÉGIME ALIMENTAIRE ANTI-INFLAMMATOIRE ET DIABÈTE DE TYPE 2 .....

Le diabète est une maladie métabolique qui se développe lorsque le taux de glucose dans le sang augmente car l'organisme ne parvient pas à le réguler. Le nombre de cas de diabète de type 2 est en constante augmentation en France et dans le monde. Plusieurs facteurs liés au mode de vie, dont l'alimentation, pourraient avoir des effets sur le développement de ce diabète.

Certains composants de l'alimentation pourraient moduler les processus de stress oxydatif et inflammatoire impliqués dans la survenue du diabète de type 2. Cette hypothèse a été explorée à l'aide des données alimentaires des femmes E3N. Tout d'abord, les femmes E3N ont été caractérisées selon leur consommation de polyphénols, groupes de nutriments présents dans les fruits et légumes ayant un pouvoir antioxydant

et anti-inflammatoire ; puis, selon leur adhésion au régime alimentaire anti-inflammatoire (développé à partir d'une vingtaine d'aliments et de nutriments).

Des analyses de comparaison du risque de développer un diabète de type 2 ont été réalisées entre les faibles et les fortes consommatrices de polyphénols



et selon le degré d'adhésion au régime anti-inflammatoire. **Nos résultats suggèrent que les femmes ayant une consommation élevée et variée de polyphénols, ainsi que celles avec une forte adhésion au régime alimentaire anti-inflammatoire, avaient un faible risque de développer un diabète de type 2.** Ces résultats contribuent à améliorer notre compréhension des mécanismes qui sous-tendent le rôle de l'alimentation dans la pathogenèse du diabète de type 2. Ils confortent également les approches actuelles basées sur le régime alimentaire pour prévenir ce diabète. 🌱

Laouali N, et al. Profiles of Polyphenol Intake and Type 2 Diabetes Risk in 60,586 Women Followed for 20 Years: Results from the E3N Cohort Study. *Nutrients*. 2020.

Laouali N, et al. Dietary inflammatory index and type 2 diabetes risk in a prospective cohort of 70,991 women followed for 20 years: the mediating role of BMI. *Diabetologia*. 2019.

### Sur le microbiote

Les bactéries qui vivent en symbiose avec notre organisme, appelées microbiote, jouent un rôle fondamental dans notre équilibre physique et psychique. Nous avons initié une étude pilote sur le microbiote salivaire, grâce aux prélèvements de salive déjà recueillis auprès des femmes E3N et prévoyons de développer cet axe aussi auprès des hommes G1 puis chez leurs enfants, notamment en lien avec le diabète. Nous étudierons également le microbiote intestinal chez celles et ceux participant au dépistage national sur le cancer colorectal avec prélèvement de selles.

Vous avez bien entendu le droit de refuser de participer à ce volet de l'étude.



## CANCER DU SEIN ET MÉTABOLITES SANGUINS .....

Grâce aux études épidémiologiques, nous savons par exemple que l'obésité et l'alcool augmentent le risque de développer un cancer du sein. Mais quels sont les changements métaboliques qui précèdent, c'est-à-dire les mécanismes chimiques et biologiques qui amènent à développer ce cancer ?

Entre 1995 et 2000, 25 000 femmes E3N nous ont fourni des échantillons de sang. Dans cette étude, nous avons inclus 800 femmes ayant par la suite développé un cancer du sein et 800 femmes restées indemnes. Ces dernières, les « témoins », ont été sélectionnées pour avoir les mêmes caractéristiques que les cas. Les échantillons sanguins ont subi une analyse métabolomique par « résonance magnétique nucléaire ». Cette analyse identifie, à un instant donné, les molécules présentes dans le sang, appelées métabolites.



Cette étude nous montre qu'il sera possible d'identifier les femmes à plus haut risque de développer un cancer du sein grâce à leur échantillon sanguin. 🌱

Jobard E, et al. Investigation of circulating metabolites associated with breast cancer risk by untargeted metabolomics: a case-control study nested within the French E3N cohort. *Br J Cancer*, 2021.



# MALADIES INFLAMMATOIRES SYSTÉMIQUES ET AUTO-IMMUNES



Marie-Christine BOUTRON-RUAULT



Yann NGUYEN



Carine SALLIOT

La richesse des informations obtenues depuis le début de la cohorte E3N et la durée du suivi nous permettent maintenant de nous intéresser aux maladies plus rares notamment celles associées à des désordres du système immunitaire.

Les maladies auto-immunes les plus fréquentes touchent la thyroïde (responsables d'hyper ou d'hypothyroïdie) et nous étudions actuellement les liens entre ces maladies et le risque de cancer, en débutant par le cancer du sein.

Depuis quelques années, et en particulier au sein d'EPIC, nous étudions les maladies inflammatoires de l'intestin, maladie de Crohn et rectocolite hémorragique et leurs associations avec l'alimentation.

Nous débutons aussi un programme plus large sur d'autres maladies inflammatoires, notamment la maladie de Horton, la pseudo-polyarthrite rhizomélique et le psoriasis, maladies dont les facteurs de risque sont peu connus. Nous sollicitons celles d'entre vous qui semblent souffrir d'une de ces pathologies pour les valider par un petit questionnaire spécifique et vous remercions d'avance de votre réponse.

## LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune où le système immunitaire s'attaque aux propres articulations des personnes atteintes. Son origine reste inconnue. Cependant, certains facteurs liés à l'environnement ou au mode de vie pourraient, en interagissant avec des gènes, déclencher la maladie. L'exemple le plus connu est celui du tabac: les fumeurs avec des gènes de prédisposition ont vingt fois plus de risque que la population générale d'avoir une polyarthrite rhumatoïde. Depuis 2018, nous étudions dans la cohorte E3N ces facteurs extérieurs, qu'ils augmentent le risque ou protègent de la maladie.

### Tabagisme passif

Nous sommes les premiers à avoir montré que l'exposition au tabagisme passif pendant l'enfance augmente le risque d'avoir une polyarthrite rhumatoïde. En effet, parmi les femmes n'ayant jamais fumé, celles exposées au tabagisme passif dans l'enfance avaient un risque augmenté de 43 %.

### Rôle du microbiote

Plusieurs études *in vitro* montrent que le microbiote intestinal influence le risque de polyarthrite rhumatoïde. Chez les femmes E3N, avoir une diarrhée chronique, reflet potentiel d'un déséquilibre du microbiote intestinal, est associé à un sur-risque de 70 % de développer une polyarthrite rhumatoïde par rapport au transit normal.

### Rôle des hormones féminines

De nombreux arguments plaident en faveur d'un lien entre hormones féminines et polyarthrite rhumatoïde: nette prédominance féminine, pics de survenue après une grossesse et en post-ménopause. Les analyses menées dans E3N ont montré qu'une ménopause avant 45 ans et une première grossesse avant 22 ans étaient associées à un sur-risque. Une prise de progestatifs avant la ménopause pendant plus de 2 ans diminuerait ce risque. La contraception orale et le traitement hormonal de la ménopause ne semblent pas avoir d'influence.

### Rôle de l'alimentation

Nous avons aussi montré qu'un régime méditerranéen, riche en huile d'olive, produits céréaliers, fruits, légumes, poissons, et pauvre en viande et produits laitiers, pourrait diminuer le risque de polyarthrite rhumatoïde chez les femmes fumeuses. Ceci pourrait être expliqué par l'effet antioxydant d'une telle alimentation.

D'autres facteurs sont en cours d'étude, notamment dans une collaboration européenne au sein d'EPIC. L'ensemble de ces analyses participeront à une meilleure compréhension de cette maladie et déboucheront éventuellement sur des messages de prévention.

Salliot C, et al. Environment and Lifestyle: Their Influence on the Risk of RA. *J Clin Med*. 2020.

Seror R, et al. Passive smoking in childhood increases the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2019.

Nguyen Y, et al. Chronic diarrhoea and risk of rheumatoid arthritis: findings from the French E3N-EPIC Cohort Study. *Rheumatology*. 2020.

Salliot C, et al. Female hormonal exposures and risk of rheumatoid arthritis in the French E3N-EPIC cohort study. *Rheumatology*. 2021.

Nguyen Y, et al. Mediterranean Diet and Risk of Rheumatoid Arthritis: Findings From the French E3N-EPIC Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2020.



# MALADIE DE PARKINSON



En France, en 2015, la maladie de Parkinson concernait 170 000 personnes ; chaque année, 25 000 personnes sont nouvellement atteintes par cette maladie neurologique.



Marianne CANONICO



Alexis ELBAZ



Giancarlo PESCE

La maladie de Parkinson touche les hommes 1,5 fois plus souvent que les femmes. Comme les facteurs de risque de cette maladie chez les femmes sont encore mal connus, nous avons débuté un projet dans la cohorte E3N.

Nous avons d'abord contacté les participantes E3N ayant déclaré être atteintes par cette maladie ou qui avaient consommé des médicaments éventuellement utilisés pour la traiter, afin de confirmer leur réponse. Nous avons ensuite contacté leur neurologue ou médecin traitant pour recueillir des informations nécessaires à la validation des diagnostics par un comité d'experts ; cette étape de validation améliore considérablement la qualité de notre

étude car elle permet de distinguer la maladie de Parkinson des autres causes de syndrome parkinsonien.

À ce jour, nous avons identifié plus de 1 000 femmes E3N atteintes de la maladie de Parkinson. Avec cet effectif, c'est déjà l'une des plus grandes études mondiales sur le sujet. La fréquence de la maladie de Parkinson dans E3N est comparable à celle observée parmi les femmes françaises.

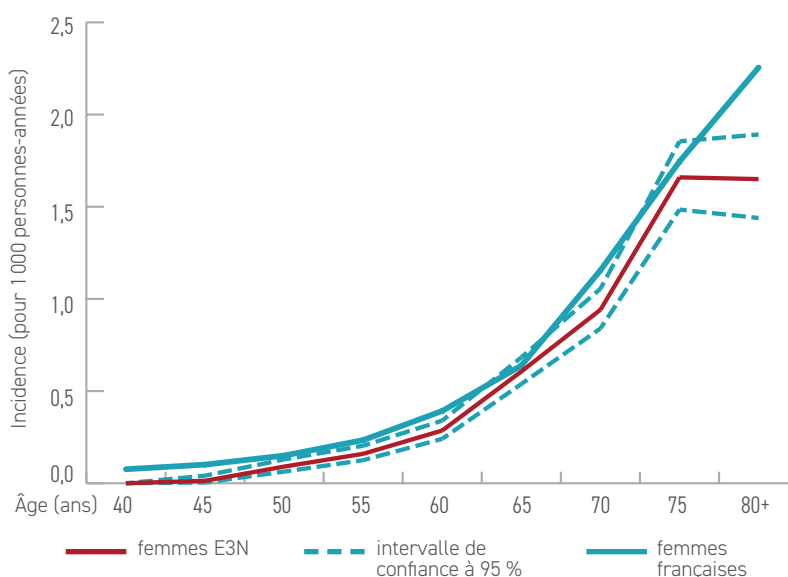
Deux projets de recherche sont déjà lancés. L'un, financé par l'Agence nationale de la recherche, porte sur le rôle de l'histoire reproductive et gynécologique dans la survenue de la maladie. L'autre, soutenu par la Michael J. Fox Foundation, a pour objectif d'identifier des médica-

ments associés à un risque diminué de maladie de Parkinson. En effet, comme il n'existe malheureusement aucun traitement curatif de cette maladie, ces médicaments offriraient un potentiel thérapeutique.

Il y a de nombreuses autres pistes à explorer pour mieux comprendre les causes de la maladie de Parkinson, maladie qui deviendra de plus en plus fréquente avec l'allongement de l'espérance de vie. Nous nous y attèlerons par la suite et remercions vivement les femmes E3N qui rendent possibles ces recherches. 🍷

Moisan F, et al. Fréquence de la maladie de Parkinson en France en 2015 et évolution jusqu'en 2030. Bull Epidemiol Hebd. 2018.

## Incidence de la maladie de Parkinson chez les femmes E3N





# PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE



Manon CAIRAT



Iris Cervenka



Agnès FOURNIER

Grâce à la MGEN, nous savons quels médicaments vous ont été remboursés depuis 2004. Ces informations, associées aux données que vous nous fournissez en remplissant vos questionnaires, nous permettent de réaliser des études de pharmaco-épidémiologie.

Avant d'être commercialisés, les médicaments sont testés sur des groupes de volontaires, dans des essais cliniques. Mais le labo est un contexte expérimental, ce n'est pas la vie ! Une fois un médicament mis sur le marché, la pharmaco-épidémiologie apporte des informations supplémentaires sur ses bénéfices et ses risques « en vie réelle ».

## ANTI-INFLAMMATOIRES ET CANCER DU SEIN .....

En nous appuyant sur les données de la cohorte E3N, nous nous sommes intéressés aux médicaments anti-inflammatoires. Une inflammation, si elle est présente dans notre organisme de façon prolongée, pourrait en effet être impliquée dans l'émergence de cancers. Nos résultats indiquent que certains anti-inflammatoires comme l'ibuprofène pourraient diminuer légèrement le risque de cancer du sein, mais uniquement si leur utilisation a été précédée par la prise de médicaments réduisant l'acidité gastrique. Ce résultat est inédit, inattendu et, comme tout nouveau résultat épidémiologique, il doit être confirmé par d'autres études. #



## ANTIDÉPRESSEURS ET DIABÈTE ...

Nous avons également, à partir des données E3N, confirmé qu'il existe un lien entre la prise d'antidépresseurs et la survenue de diabète. Les mécanismes impliqués ne sont pas encore clairement identifiés. Hypothèses : les antidépresseurs induiraient une dérégulation de l'appétit ou modifieraient le métabolisme du glucose. Il est également possible que les personnes prenant un antidépresseur, du fait de leur suivi médical régulier, aient un diabète mieux diagnostiqué.

Pour cette étude, c'est en repérant les remboursements de médicaments antidiabétiques que nous avons identifié les participantes souffrant de diabète. Nous les avons ensuite reliées aux remboursements d'antidépresseurs. **Mesurer des expositions médicamenteuses et repérer la survenue de maladies parmi les participantes de la cohorte, voilà qui rend la base de remboursements de la MGEN doublement précieuse.** #

## TRAITEMENTS HORMONAUX DE LA MÉNOPAUSE ET MÉLANOME .....

Les hormones sexuelles sont suspectées d'influencer le risque de mélanome cutané, mais cette hypothèse est débattue. Nous avons mené l'enquête en analysant les données sur la prise de traitements hormonaux de la ménopause (THM) de 75523 femmes E3N. Les analyses ont montré que les utilisatrices de THM avaient un risque plus élevé (35 %) de développer un mélanome. Cependant, dans un sous-groupe de femmes ayant fourni des données

sur l'exposition aux UV, la prise de THM était associée à un usage plus fréquent de crème solaire, ce qui suggère des comportements d'exposition intentionnelle aux UV chez les utilisatrices de THM. L'association observée entre prise de THM et mélanome, dans cette étude et les précédentes, pourrait donc refléter, non pas une influence des hormones, mais une différence d'exposition aux UV chez les utilisatrices de THM. #

Cairat M, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer risk in a prospective cohort of postmenopausal women. Breast Cancer Res. 2020.

Azevedo Da Silva M, et al. Increased risk of type 2 diabetes in antidepressant users: evidence from a 6-year longitudinal study in the E3N cohort. Diabet Med. 2020.

Cervenka I, et al. Postmenopausal hormone use and cutaneous melanoma risk: A French prospective cohort study. Int J Cancer. 2019.



Les études génétiques, basées sur l'ADN extrait du sang, de la salive ou d'échantillons de tumeurs, sont très instructives.



Hanane OMICHESSAN



Thérèse TRUONG



Gianluca SEVERI

## LES VARIATIONS GÉNÉTIQUES

Le code génétique (ou génome) humain est une séquence d'environ 3,2 milliards de « lettres » presque identique pour tous. En général, moins de 1 % du génome de deux personnes contient des « lettres » différentes. On parle alors de variants génétiques. Au-delà de l'identification de variants liés à un risque augmenté ou diminué d'une maladie, l'étude des variations génétiques, basée sur l'ADN extrait du sang ou de la salive, est très instructive. On peut étudier si des facteurs de risque (ex. tabac) ont un effet plus important sur le risque d'une maladie (ex. cancer du poumon) chez des personnes porteuses d'un variant génétique particulier. Une autre application de l'étude des variations génétiques, surprenante au premier abord mais bien établie, est basée sur le fait que des caractéristiques ou des comportements sont influencés par la génétique. Cette connaissance de l'« influence génétique » rend possible l'étude, de manière plus robuste, des facteurs non-génétiques sur la santé.



### Résultats sur le cancer de la thyroïde

Les facteurs de risque génétiques du cancer de la thyroïde sont encore peu étudiés alors que la composante héréditaire de ce cancer est très importante. L'objectif du consortium EPITHYR, qui rassemble les données d'études de différents pays, est d'explorer le rôle des facteurs génétiques en combinaison avec ceux liés au mode de vie, afin de mieux comprendre leur rôle dans les disparités géographiques et ethniques observées dans l'incidence de ce cancer. En comparant le génome des sujets malades à celui des sujets sains, nous avons identifié de nouveaux variants associés à une plus forte susceptibilité au cancer de la thyroïde. Nous avons également observé un sur-risque chez les personnes en surpoids et celles ayant une alimentation pro-inflammatoire.

Des analyses sont en cours pour déterminer si ces facteurs ont un effet particulièrement délétère chez des sujets porteurs de certains variants. #

Truong T, et al. Multiethnic genome-wide association study of differentiated thyroid cancer in the EPITHYR consortium. *Int J Cancer*. 2021.

## HASARD ET CANCER

Pendant le développement et la progression des cancers, le génome des cellules tumorales subit de nombreuses modifications liées en partie au mode de vie ou aux expositions environnementales. Ces altérations du génome tumoral, appelées « mutations somatiques », sont source d'informations précieuses pour mieux comprendre le rôle de ces facteurs dans le développement du cancer. C'est l'idée à la base d'une étude de notre équipe. En interrogeant le nombre de mutations cumulées

pour différents types de cancer, nous avons montré que le rôle de facteurs comportementaux, comme le tabagisme, est bien plus important que celui du hasard. Ces résultats viennent contredire des études qui évoquaient la « malchance » comme principale cause du cancer. Pour poursuivre ce type d'analyse, nous prévoyons de récupérer des échantillons de tumeurs de participants E3N-E4N. #

Perduca V, et al. Stem cell replication, somatic mutations and role of randomness in the development of cancer. *Eur J Epidemiol*. 2019.

### Scores de risque du cancer du sein

Des études internationales ont développé des scores de risque permettant d'identifier, à partir de leurs données génétiques, les femmes les plus à risque de cancer du sein. Ces « scores de risque polygéniques » vont être testés dans une étude française incluant les femmes E3N.

→ Nous vous rappelons que vous avez le droit de refuser de participer à ces études génétiques (cf. vos droits page 3) ←

# NOS DOCTORANT(E)S



**Thibault FIOLET**

PERTURBATEURS  
ENDOCRINIENS ET CANCER  
DU SEIN

Exposition alimentaire  
aux polluants organiques  
persistants et risque  
de cancer du sein  
chez les femmes et de  
mortalité dans la cohorte  
européenne EPIC.



**Wassila AIT HADAD**

ALIMENTATION ET  
SANTÉ RESPIRATOIRE

Scores alimentaires et  
santé respiratoire dans  
l'étude Asthma-E3N.



**Mariem HAJJI**

ALIMENTATION ET  
CANCER DU SEIN

Étude des relations entre  
indice d'inflammation  
alimentaire et le risque  
de cancer du sein dans  
l'étude cas-témoins  
CECILE et la cohorte E3N.



**Sanam SHAH**

ALIMENTATION ET  
CANCER DU SEIN

Alimentation à base  
de plantes et risque  
de cancer du sein  
dans la cohorte E3N.

**Mélanie PAQUET**

ALIMENTATION ET  
CANCER DE LA THYROÏDE

Cancers différenciés de la thyroïde  
dans le Pacifique Sud : étude des  
facteurs de risque nutritionnels et  
analyse descriptive de l'incidence  
en Nouvelle-Calédonie.

**Douae EL FATOUHI**

MÉTHODES INNOVANTES

Étude des associations  
entre le mode de vie évalué  
par des objets connectés et  
le bien-être psychologique  
après un cancer dans la  
cohorte E4N.



**Solène GOUESBET**

ENDOMÉTRIOSE

Étude de l'histoire  
naturelle de  
l'endométrieose  
dans la cohorte  
ComPaRe-  
Endométrieose.



**Maryline LAINÉ**

HORMONES ET  
SANTÉ DES FEMMES

Exposition hormonale  
endogène et exogène et  
performances physiques  
chez les femmes en  
population générale.



**Félicia SANTOS**

MOTRICITÉ

Reproductibilité et  
normes d'un indicateur  
de vieillissement  
moteur au sein de la  
population française :  
la vitesse de marche.



**Julie GUIBON**

GÉNÉTIQUE ET  
CANCER DE LA THYROÏDE

Étude des facteurs de risque  
génétiques des cancers  
différenciés de la thyroïde  
dans une population multi-  
ethnique : analyses de fine-  
mapping et caractérisation  
de régions d'homozygotie.



**Adrian AHNE**

MÉTHODES INNOVANTES

Développement et intégration  
de méthodes d'intelligence  
artificielle pour l'analyse de  
données numériques et de  
réseaux sociaux et à des fins  
de recherche médicale. Cas  
d'utilisation sur une étude  
mondiale sur le diabète.



**Agathe Wendy BIJOUX**

FACTEURS PROFESSIONNELS  
ET CANCER DE LA PROSTATE

Rôle des facteurs  
professionnels dans le  
cancer de la prostate :  
étude EPICAP (France)  
et PROTeuS (Canada).



**Lisa LEUNG**

FACTEURS  
PROFESSIONNELS ET  
CANCERS

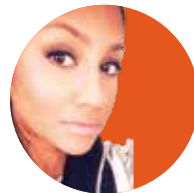
Exposition en milieu  
professionnel et  
cancers chez les  
femmes.



**Elisé KABORE**

TRAITEMENTS DU  
CANCER DU SEIN

Prédiction de la  
cardiotoxicité dans  
les traitements du  
cancer du sein.



**Jennifer RUSMAULLY**

CANCER DU POUMON

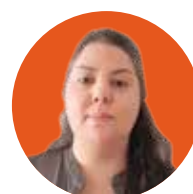
Cancer du poumon  
chez la femme : rôle du  
tabagisme actif et des  
facteurs hormonaux et  
reproductifs : analyse  
d'une étude cas-témoins  
(étude WELCA).



**Thi Van Trinh TRAN**

CANCERS DU SEIN ET  
DE LA THYROÏDE

Association entre  
dysfonction thyroïdienne  
et risque de cancers du  
sein et de la thyroïde  
chez la femme adulte.



**Marie AL RAHMOUN**

MÉDICAMENTS ET  
CANCERS DE LA PEAU

Expositions  
médicamenteuses  
et risque de cancers  
cutanés dans la  
cohorte E3N.



**Marco CONTE**

PSORIASIS

Étude des facteurs de  
risque de psoriasis  
liés à l'inflammation  
et à l'immunité dans  
la cohorte E3N.



**Yann NGUYEN**

ALIMENTATION ET  
POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Troubles du transit  
intestinal, alimentation et  
risque de rhumatismes  
inflammatoires chroniques :  
analyse de cohortes.



**Carine SALLIOT**

HORMONES ET  
POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Expositions endogènes et  
exogènes aux hormones  
féminines et risque de  
polyarthrite rhumatoïde :  
analyses de cohortes.



**Cloé DOMENIGHETTI**

MALADIE DE PARKINSON

Randomisation  
mendélienne et interactions  
gène-environnement dans  
la maladie de Parkinson.



**Berta MARTINS PORTUGAL**

ALIMENTATION ET  
MALADIE DE PARKINSON

Facteurs de risque de la  
maladie de Parkinson  
chez les femmes de la  
cohorte E3N : rôle de  
l'alimentation, du poids  
et du diabète.