

ETUDE
EPIDEMIOLOGIQUE
AUPRES DE
FEMMES DE LA MGEN

Les premiers résultats

Sommaire

Alimentation Premiers résultats d'une grande étude	p. 3 à 5
A propos de vos données	p. 5
Allaitement Nos constats chez les femmes E3N	p. 6 à 7
Petit aperçu d'un gros travail	p. 7
Banque Biologique Prête à servir	p. 8
EPIC 22 équipes au travail	p. 9 à 10
Traitements Hormonaux : Le point	p. 10 à 12
Publication de nos résultats	p. 12

Les partenaires 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, Ardèche, Ardennes, Aube, Aude, Calvados, Charente, Charente-Maritime, Cher, Corrèze, Haute-Corse, Côtes-d'Armor, Dordogne, Doubs, Drôme, Eure, Eure-et-Loire, Gard, Hérault, Ille-et-Vilaine, Indre, Jura, Loir-et-Cher, Loire, Loire-Atlantique, Loiret, Lozère, Marne, Haute-Marne, Morbihan, Nord, Oise, Orne, Pyrénées-Atlantique, Hautes-Pyrénées, Pyrénées-Orientales, Haut-Rhin, Rhône, Haute-Saône, Saône-et-Loire, Haute-Savoie, Paris, Seine-et-Marne, Deux-Sèvres, Tarn, Var, Vendée, Vosges, Yonne et Essonne.

** Ardennes, Ariège, Côtes d'Armor, Dordogne, Doubs, Drôme, Finistère, Haute-Garonne, Ille-et-Vilaine, Indre, Landes, Loir et Cher, Loire Atlantique, Lot et Garonne, Oise, Orne, Haute-Savoie, Seine et Marne, Var, Haute-Vienne, Vosges, Yonne, Territoire de Belfort, Val de Marne et Val d'Oise.

Nous gagnons, continuons !

En 1990, nous engageons avec vous le grand défi E3N. C'était un projet, ambitieux d'abord, du fait même de votre nombre. Il était risqué car pour garder durablement le contact avec toutes, nos moyens étaient limités. Il était ingrat puisque des années seraient nécessaires avant l'obtention de résultats tangibles. Et pourtant... il a réussi.

Votre participation initiale était massive. Elle l'est restée. Nos questionnaires se sont suivis, parfois complexes, contraignants. Vous y avez répondu, attentivement, assidûment, sans réserve. Ce n'était pas en vain car vous nous avez permis de constituer une base de données unique. Cette mine d'informations, aujourd'hui exploitable grâce à la somme de travaux réalisés au cours des dix années passées, est une grande première dans les domaines de la recherche épidémiologique et de la science. Déjà sa richesse et sa qualité ont entraîné une collaboration accrue avec nos partenaires scientifiques français et européens. Elles justifient la confiance et l'aide que nos partenaires n'ont cessé de nous apporter.

La recherche sur les facteurs de risque des cancers féminins a pu véritablement commencer. Ce bulletin vous en apporte les premiers résultats. Le moment est-il venu pour autant de mettre fin à notre collaboration ? Assurément non, et même, au contraire. Plus longtemps nous pourrions vous suivre, plus précieuse sera notre base de données. Chaque étude éclaire des voies nouvelles de recherche, des hypothèses à vérifier. Plus nombreuses et plus continues seront vos informations, plus nombreuses seront les réponses que nous pourrions apporter.

C'est pourquoi nous souhaitons poursuivre notre recherche avec vous, comme auparavant au rythme d'un questionnaire tous les deux ans environ et ce, aussi longtemps que nous aurons la possibilité de faire avancer ensemble la lutte contre le cancer.

Alors, pour ces dix années écoulées, pour les années à venir, MERCI.

Françoise Clavel-Chapelon
pour l'équipe E3N



Alimentation Premières explorations

*Après les travaux d'harmonisation et de calibration des données
évoqués dans notre précédent bulletin,
l'étude de la relation entre nutrition et survenue de cancers va commencer.*

*Voici le résumé des résultats des toutes premières analyses
qui ont porté sur les facteurs de variabilité alimentaire et, en particulier,
sur trois de ses critères les plus déterminants :
la région d'habitation, la consommation d'alcool et le statut tabagique.*



Neuf régions, deux grands modèles

L'analyse statistique de près de 73 000 dossiers a révélé neuf grands groupes ou "régions" alimentaires : Nord, Nord-Est, région parisienne, Est, Nord-Ouest, Centre-Est, Centre-Ouest, Sud-Ouest, Méditerranée. 38 aliments les différencient, sur ou sous-consommés selon la région par rapport à la moyenne nationale.* Parallèlement, deux grands modèles alimentaires se dessinent, l'un plus riche en végétaux et produits laitiers, l'autre plutôt caractérisé par une consommation riche en pommes de terre, acides gras, sucre et alcool.

Les aliments différenciant les régions apparaissent essentiellement liés à l'environnement. Dans les régions situées au Nord, la tendance est de consommer davantage de produits énergétiques tels que pommes de terre, chocolat, sucre, pâtisserie. Dans les régions du Sud, la tendance est de rechercher plutôt des aliments qui ont une bonne image nutritionnelle avec une alimentation basée sur les fruits et les légumes. En région parisienne, sauf pour les viandes, le vin et le fromage blanc, les consommations sont proches des moyennes nationales*, ce qui peut s'expliquer par l'absence de "terroir" et le caractère multirégional de ses habitants.

Les boissons alcoolisées sont caractéristiques des régions d'origine : vin au Sud et au Sud-Ouest, cidre au Nord-Ouest, bière au Nord et au Nord-Est. Les régions du centre de la France ont une consommation inférieure à la moyenne quelle que soit la boisson alcoolisée alors que la région parisienne est en surconsommation.

* Les moyennes nationales évoquées ici sont celles des femmes E3N et non celles de la population féminine française.

Fruits, légumes... protecteurs avérés

La recherche sur l'association entre cancer et alimentation s'est beaucoup développée au cours des 20 dernières années. Le résultat le plus important apparu à ce jour est le rôle protecteur des légumes et des fruits, relativement fort et constant contre les cancers des appareils digestif et respiratoire, un peu moindre contre les cancers du sein et de l'endomètre.

Les vitamines, en quantité élevée dans les légumes et les fruits, et les microconstituants végétaux, pourraient être à l'origine de cet effet bénéfique. Toutefois les propriétés de ces micronutriments n'ont été établies jusqu'à présent que chez l'animal et *in vitro*, et des essais menés à titre expérimental ont fait apparaître qu'à doses élevées, ces microconstituants pourraient entraîner un effet inverse.

Naturellement, les recherches se poursuivent, tant sur le rôle anticarcinogène des vitamines, minéraux et autres microconstituants en particulier, que sur le cancer et l'alimentation en général (E3N, EPIC).

Cependant, il est d'ores et déjà admis qu'une alimentation comportant régulièrement des légumes et des fruits est un facteur bénéfique à la santé.

La consommation d'alcool influence le comportement alimentaire. Ici ce sont 39 aliments qui caractérisent une alimentation significativement différente entre consommatrices et non-consommatrices d'alcool. Parmi ceux-ci, nous relevons la charcuterie, les fruits de mer, la soupe, les volailles et le lapin, les fruits, le café, l'huile d'olive et le mouton. La consommation de sucre et de crudités ne n'avère pas discriminante.

Globalement, l'augmentation de la consommation d'alcool s'associe à une augmentation de l'apport en lipides ainsi qu'à un apport calorique important, même lorsqu'on exclut les calories apportées par l'alcool. Ainsi, plus la consommation d'alcool est élevée, plus les consommations d'œufs, viandes, poissons, fromage, café et huile d'olive sont élevées, au détriment des végétaux et des produits laitiers tels que yaourts, fromages blancs ou lait.

Les grandes consommatrices d'alcool et les abstinentes montrent une égale tendance à consommer plutôt moins de sucreries, produits laitiers gras, pommes de terre et légumes secs que la moyenne nationale.

La consommation d'alcool induit une consommation plus importante de produits riches en acides gras,

rétinol et fer. En revanche, elle entraîne une consommation moindre de végétaux. Enfin, il existe une forte corrélation entre alcool et tabac : plus l'on consomme de l'un, plus l'on consomme de l'autre.

Des risques moindres... ou accrus

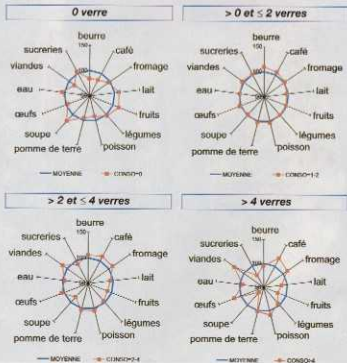
La consommation modérée d'alcool, en particulier de vin, associée à une alimentation riche en fruits, légumes, lipides d'origine végétale, glucides complexes et pauvre en graisses animales et glucides simples, semble diminuer le risque de maladies cardio-vasculaires.

Toutefois, de nombreuses études ont montré que l'alcool est un facteur de risque de développement de certains cancers.

Les lipides sont également soupçonnés d'accroître le risque de cancer. Cependant, plutôt que l'effet global des lipides, il faut considérer chaque type d'acide gras. En effet des études expérimentales sur l'animal ont montré que, dans certaines conditions, les graisses animales auraient un effet promoteur sur la cancérogenèse colique et mammaire, alors que certains acides gras d'origine végétale joueraient plutôt un rôle inhibiteur dans la croissance tumorale.

La relation alcool-alimentation

Types de comportements alimentaires
selon la consommation d'alcool
(traduite en équivalent verre de vin/jour)





Le rapport tabac-alimentation

La consommation de tabac influence le comportement alimentaire. Là, les différences portent sur 26 aliments ; les plus discriminants sont le café, le vin, la soupe, la bière et les fruits. Les non-fumeuses se caractérisent par une alimentation riche en fruits, légumes, féculents, produits sucrés et produits laitiers. Les fumeuses privilégient le café, les abats, la charcuterie, les fruits de mer, les œufs et l'alcool.

Globalement, plus la consommation de tabac est importante, plus les proportions de lipides et de protéines sont élevées dans l'alimentation et plus la proportion des glucides diminue.

Les préférences alimentaires des consommatrices d'alcool et des fumeuses sont relativement proches : consommations faibles de féculents, de fruits, de légumes et consommations plus fortes de produits animaux et de café. La proximité alimentaire des femmes n'ayant jamais fumé et de celles qui ont arrêté montre que le régime alimentaire et la consommation de tabac sont fortement liés, l'arrêt du tabac se traduisant par une modification des préférences alimentaires.

Une influence à surveiller

Outre la relation tabac-cancer du poumon que de nombreuses études ont montrée, l'usage du tabac,

en influant sur certaines consommations alimentaires (moins de végétaux, plus de café, plus de graisses animales...) pourrait concourir à une vulnérabilisation des voies aéro-digestives et du système cardio-vasculaire. La poursuite des travaux E3N devrait permettre, entre autres, d'approfondir cette éventualité.

En cours et à venir

Ces premiers constats sont tirés des données des participantes E3N. Toujours liés à l'étude de la relation entre alimentation et cancers féminins, les travaux en cours portent sur l'identification de groupes en

fonction de critères tels que alimentation réputée équilibrée, fréquence des repas, niveaux socio-économiques. D'autres études sont imminentes, concernant la relation consommation de viandes et cancer colorectal, consommation de végétaux et cancer colorectal, consommation de lipides et cancer du sein, consommation d'alcool et cancer du sein... Loin d'être terminés étant donné la richesse des données enregistrées grâce à vous, les travaux actuels et futurs viendront bien évidemment compléter les résultats de l'étude EPIC (cf. page 9).

A propos de vos données...

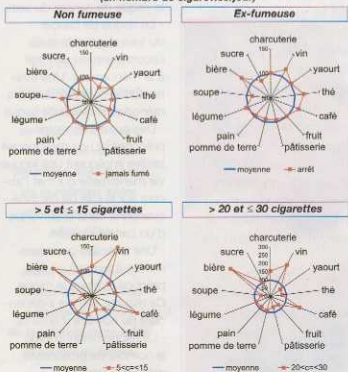
Vos données sont précieuses, non seulement parce que vous êtes remarquablement nombreuses mais aussi par la diversité des modes de vie qu'elles décrivent.

En tant que femmes E3N, vous ne pouvez être représentatives de la population féminine française pour des raisons évidentes : vous vous inscrivez dans des tranches d'âge spécifiques, vous avez un niveau d'études nettement supérieur à la moyenne nationale, vous êtes toutes adhérentes ou ayants-droit de la MGEN. Du groupe que vous formez, il n'est donc pas permis de tirer des statistiques descriptives des femmes françaises en général.

En revanche, à partir des sous-groupes que vous constituez (femmes seules ou vivant en couple, en bonne santé ou souffrant de maladies, consommatrices d'alcool, de tabac ou abstinentes, etc.), il est possible d'établir des comparaisons internes à la population E3N permettant d'estimer la relation entre facteurs d'exposition et maladies.

Déjà, l'ampleur, la qualité et la diversité de vos données ont amené différentes associations caritatives à soutenir notre équipe pour des projets d'études spécifiques. Au sein de l'INSERM même, elles ont suscité des recherches et des collaborations nouvelles entre chercheurs, ceci bien sûr dans le respect total des garanties d'anonymat et de confidentialité que nous avons prises envers vous. Cela méritait que nous saluions au passage la conscience que vous avez apportée à remplir nos questionnaires, si fastidieux qu'ils aient pu vous paraître parfois,

Types de comportements alimentaires selon la consommation de tabac (en nombre de cigarettes/jour)



Le cancer du sein reste l'un
des cancers les plus fréquents
chez la femme dans les pays
occidentaux.

Parmi les facteurs étudiés,
l'influence de l'allaitement
sur le risque de cancer du sein
a fait, depuis plusieurs années,
l'objet de nombreuses études.

Quoique différentes dans
leur démarche : sujets étudiés,
méthodes, durées, ces études n'ont
pu établir, de façon fiable,
quel rôle pouvait jouer l'allaitement
dans le développement de ce type
de cancer.

Allaitement

La relation entre allaitement et cancer du sein a été l'une des toutes premières recherches lancées par l'équipe E3N. Les données de 63 676 femmes E3N ayant eu des enfants et les ayant allaités ou non, ont servi de base à notre étude.

Plusieurs facteurs pris en compte

Certains facteurs, tels que l'âge, la corpulence, le niveau d'études, le nombre d'enfants, la prise de contraceptifs oraux, etc. sont susceptibles d'interagir dans la relation allaitement-cancer du sein. Ils ont été analysés au cours de cette étude. Ainsi :

- Un âge précoce aux premières règles augmente le risque de cancer du sein.
- Le risque de cancer du sein augmente avec l'accroissement de l'âge à la ménopause. Une ovariectomie bilatérale avant la ménopause réduit ce risque.
- Des premières règles précoces et une ménopause tardive impliquent une longue vie menstruelle qui met l'accent sur le rôle de l'activité ovarienne dans la survenue d'un cancer du sein.
- Une première grossesse menée à terme à un âge précoce diminue le risque. Ce résultat semble indépendant du nombre d'enfants.
- Le risque diminue avec le nombre de grossesses menées à terme.

- Une forte corpulence augmente le risque de cancer du sein, notamment après la ménopause.
- Un antécédent de cancer du sein dans la famille augmente, pour la personne apparentée, le risque de développer cette maladie.
- Des antécédents de maladie bénigne du sein augmentent le risque. Cette observation concerne uniquement les mastopathies qui, à l'histologie, montrent une hyperplasie atypique. Notre analyse a révélé par ailleurs la possibilité d'un lien entre un niveau d'études élevé et un risque augmenté de cancer du sein. D'autres études seront nécessaires pour établir clairement le rôle de ce facteur.

L'allaitement chez les femmes E3N

69 % des femmes de cette étude, ménopausées et non ménopausées, ont allaité au moins un de leurs enfants. Pour l'ensemble de ces femmes, la durée d'allaitement a été plutôt courte (71 % moins de 6 mois, 42 % moins de 3).

La durée d'allaitement est liée à l'année de naissance de la femme. Ainsi, plus celle-ci est éloignée, plus les durées d'allaitement étaient longues.

La pratique de l'allaitement varie avec le niveau d'études. Moins celui-ci est élevé, moins les femmes





quel rôle ?

ont allaité. Toutefois, moins nombreuses à allaiter, elles l'ont fait plus longtemps.

En revanche, près de 75 % des femmes qui ont poursuivi leurs études au-delà du Bac ont allaité.

Le nombre d'enfants influence également la pratique de l'allaitement qui augmente de façon significative avec le nombre d'enfants. C'est aussi bien sûr chez les femmes ayant eu le plus d'enfants que l'on trouve les durées totales d'allaitement les plus longues, sans différence entre femmes ménopausées et non ménopausées.

Des antécédents, familiaux de cancer du sein ou personnels de pathologie mammaire bénigne, n'entraînent pas de différences quant au mode d'allaitement. Fumer et utiliser des contraceptifs oraux ne modifient pas le comportement face à l'allaitement.

Allaitement, protecteur ou facteur de risque ?

Aucun rôle de l'allaitement sur le cancer du sein n'est mis en évidence, même lorsque l'on tient compte dans l'analyse, par une technique appropriée appelée "ajustement", de tous les facteurs précédents (cf. encadré ci-contre). Ce résultat s'avère identique chez les femmes ayant allaité un seul enfant et chez celles n'en ayant

allaité aucun. Chez les femmes ayant allaité au moins quatre enfants, l'allaitement semble avoir un effet protecteur mais de façon non significative.

En conclusion

Aucune tendance nette à une diminution du risque liée à l'allaitement n'a pu être constatée dans notre étude.

Nos résultats, comparés aux études réalisées dans d'autres pays sur la relation entre allaitement et cancer du sein, font pencher en faveur de l'hypothèse d'absence de rôle protecteur important de l'allaitement face au cancer du sein, du moins dans les pays où la durée d'allaitement est courte.

Comprendre "l'ajustement"

L'ajustement permet d'éliminer l'effet de certains facteurs considérés comme parasites dans l'étude de la relation entre un facteur de risque particulier et une maladie. Ainsi, par exemple, l'alcool est un facteur parasite de l'étude de la relation entre tabac et cancer du larynx.

Petit aperçu d'un gros travail

Vers notre objectif principal : étudier les facteurs de risque des cancers féminins.

La machine est en route, vous pouvez vous en rendre compte. Mais, que d'étapes a-t-il fallu franchir !

Avant d'entreprendre la moindre étude, il faut rendre les données exploitables. Cela signifie la mise au point de systèmes de recueil, d'enregistrement, d'organisation, d'homogénéisation, de validation et de gestion des données. Commencent alors les études statistiques, descriptives ou comparatives, renforcées au passage d'études méthodologiques rendues nécessaires par certaines données manquantes ou non cohérentes. Ces études peuvent paraître simples a priori. Elles ne le sont pas et leur qualité conditionne la fiabilité des résultats à venir, d'où l'exigence d'une rigueur absolue. Ainsi, pour le "simple" travail de description de la prise de traitements hormonaux, il a fallu reconstituer, pour 66 886 femmes, l'historique de traitements dont le nombre pouvait aller jusqu'à 24 par femme (soit 230 278 traitements différents au total), le tout en intégrant les dates de début, de fin de traitement, les durées, les chevauchements de traitement,

Sachant que la prise des traitements hormonaux n'est que l'un des nombreux facteurs sur lesquels nous avons recueilli vos données, vous pouvez imaginer l'ampleur des travaux réalisés avant même qu'aient pu commencer nos études actuelles sur les facteurs de risque des cancers du sein, du côlon, et sur ceux de l'infarctus du myocarde...

Indéniablement, grâce à votre généreuse collaboration, les années passées ont été bien remplies. Nous le savons déjà : celles qui vont suivre le seront tout autant.

Banque biologique, c'est fait !

E3N était un projet ambitieux.

La constitution d'une Banque de Matériel Biologique

ne l'était pas moins.

A juste titre, la sécurité et le respect des libertés des participantes ainsi que les impératifs scientifiques exigent des garanties absolues. Avant même qu'ait pu être envisagée la mise en œuvre de prélèvements sanguins, de nombreuses démarches et l'obtention de multiples autorisations ont été nécessaires.

L'organisation matérielle indispensable à l'accueil et aux prises de sang, ainsi que la logistique de conditionnement des prélèvements, de leur transport et de leur stockage ont, elles aussi, nécessité de longs et rigoureux préparatifs. Pour ne mentionner que quelques-uns de nos interlocuteurs, citons la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, la Direction Générale de la Santé au Ministère, les Directions Régionales de l'Action Sanitaire et Sociale, le Comité Consultatif des Personnes se prêtant à des Recherches Biomédicales. Menés parallèlement à nos travaux, ces préalables puis l'envoi de nos invitations à participer et enfin, la collecte des prélèvements sanguins ont demandé quatre ans et demi au total. Nous en voyons maintenant la récompense : la Banque de Matériel Biologique est une réalité.

25 000 volontaires
Au départ 45 départements ont été sélectionnés

en fonction de leur population E3N et près de 120 centres ont été contactés pour la réalisation des prélèvements. En raison de leur disponibilité et des délais nécessaires à l'accord du Ministère, ce sont finalement 35 structures, essentiellement des centres médicaux de la MGEN, des Centres de Transfusion Sanguine, des Centres Hospitaliers Universitaires ou Régionaux et des Centres Anti-Cancéreux, qui, dans 35 villes différentes, nous ont permis d'accueillir les participantes.

Près de 70 000 femmes ont été sollicitées. Un peu plus de 25 000 ont accepté, soit un taux de participation de 36 %. Quoique déjà élevé, le nombre de volontaires l'aurait été davantage encore si l'éloignement entre domicile et lieu de rendez-vous n'avait été un écueil pour beaucoup. Soulignons en outre que cette contribution facultative à la banque biologique n'apporte aucun "Bénéfice Individuel Direct" aux participantes, ce qui la rend plus méritoire encore.

Les "Femmes BMB"

La comparaison de quelques données concernant les femmes volontaires et les non-volontaires ne fait pas apparaître de différence fondamentale entre les deux groupes. On peut

dire toutefois des femmes qui ont accepté de contribuer à la Banque de Matériel Biologique qu'elles ont plutôt entre 55 et 65 ans, un niveau d'études élevé et qu'elles se soumettent plus fréquemment aux examens de dépistage.

Un capital prêt à servir

Issues des prélèvements effectués, les fractions sanguines : sérum, plasma, couche leucoplaquettaire, globules rouges (cf. notre bulletin de liaison No.3) sont désormais conditionnées en paillettes et stockées en azote liquide dans deux biothèques : celle du Centre International de Recherche sur le Cancer à Lyon et la Biothèque Internationale CTS-Biomérieux, à Annemasse.

L'équipe E3N et les équipes de l'étude EPIC seront les toutes premières à utiliser le matériel biologique. Les dosages à venir porteront sur les taux sanguins hormonaux, les "marqueurs" de l'alimentation tels que les acides gras, vitamines, nutriments pro-oxydants, etc. Il est prévu également une étude des marqueurs de l'ADN et de ses dérivés.

EPIC,

EPIC démarrait

il y a sept ans.

Elle fédère

maintenant

22 équipes

de chercheurs,

dont la nôtre,

réparties dans

9 pays, qui en

coordination

travaillent à

un objectif crucial

pour la Santé

Publique :

savoir quel rôle

les habitudes

alimentaires,

les nutriments

et les modes

de vie jouent

dans la survenue

des cancers

et des maladies

chroniques.



un formidable espoir

Un peu d'histoire

Au début des années 90, les études épidémiologiques sur le rapport entre nutrition et cancer avaient mis en évidence le rôle des modes alimentaires, des caractéristiques anthropométriques et de l'activité physique dans l'étiologie de certains des cancers les plus répandus. Il était alors possible de procéder déjà, dans le cadre de la prévention, à des recommandations d'ordre général telles que favoriser la consommation des légumes et des fruits et modérer celle des viandes et des graisses, ainsi que le mentionnait le Guide "Europe Contre le Cancer". Toutefois, de nombreuses et importantes questions restaient posées comme par exemple à quels constituants les légumes et les fruits doivent-

ils leur effet protecteur ? Le poisson a-t-il ou non un effet protecteur ? Quels sont les rôles des différents produits laitiers, des divers types de graisses ? Etc. Des études plus récentes sur les facteurs métaboliques (hormones, biomarqueurs alimentaires) ont indiqué que la relation entre alimentation et cancer était probablement beaucoup plus complexe qu'on ne le supposait au départ et que plusieurs facteurs liés au mode de vie pouvaient également intervenir.

Initiée pour répondre aux multiples inconnues qui subsistaient dans le domaine de la nutrition, l'étude EPIC adoptait un double principe : étudier de façon prospective des groupes de populations présentant

des habitudes alimentaires très variées d'une part, collecter et conserver des échantillons sanguins issus de ces populations, d'autre part. Ce projet, conjuguant épidémiologie et biologie, a désormais pris corps.

Près d'un 1/2 million d'Européens

Aux 7 pays initialement impliqués : Allemagne, Espagne, France, Grèce, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni, sont venus se joindre le Danemark et la Suède. Pour certains des pays EPIC, les groupes étudiés sont issus de la population générale. Dans d'autres, il s'agit de populations sélectionnées : donneurs de sang, végétariens, femmes participant au dépistage du cancer du sein, la France se caractérisant par une population

exclusivement féminine. Au total, les données de 487 725 personnes ont été collectées. Dans les 9 pays concernés, ces données portent sur l'alimentation, les consommations d'alcool et de tabac, le mode de vie, l'anthropométrie, la vie reproductive, le statut socio-professionnel, l'historique familial et bien entendu la santé.

350 000 échantillons biologiques

En phase d'être terminée dans tous les pays EPIC, la collecte de matériel biologique s'élève à plus de 350 000 échantillons sanguins conditionnés et stockés. L'importance de ce matériel biologique dépasse les objectifs les plus optimistes et élargit considérablement le champ des études possibles sur les facteurs de risque des différents cancers.

Importants travaux en cours

Deux activités de base sont menées par l'ensemble des 22 centres de recherche EPIC :

- le suivi des volontaires, sur le plan de la santé mais aussi de tout changement susceptible d'intervenir dans le mode de vie, les activités, la vie reproductive, etc., ce suivi s'effectuant au moyen de questionnaires périodiques,
- l'enregistrement des cancers, l'étude des taux d'incidence et des taux de mortalité.

Sujets inclus dans l'étude EPIC (septembre 1999)

	Sujets inclus dans l'étude		Année d'inclusion dans EPIC
	Questionnaire	Prélèvement	
Espagne	41 446	40 040	1996
Italie	53 097	53 077	1998
Royaume-Uni	88 171	43 430	1998
Pays-Bas	40 110	36 357	1997
France	73 004*	24 371	1993
Allemagne	53 130	50 719	1998
Grèce	27 883	28 632	1999
Suède	53 830	53 830	1996
Danemark	57 054	56 800	1997
TOTAL	487 725	387 256	

* ayant répondu au questionnaire alimentaire et considérés comme sujets EPIC

suite de la page 9

Selon les pays, ce suivi est réalisé soit directement auprès des sujets étudiés et de leur famille, soit en collaboration avec les partenaires médicaux et para-médicaux.

Parallèlement et variant selon les pays, d'importants travaux ont été entrepris :

- l'étude de biomarqueurs à partir des échantillons sanguins de 3 100 sujets tirés au sort, dont les résultats seront utilisés dans les études descriptives de différents modes alimentaires européens,

- l'étude descriptive des modes d'alimentation et des modes de vie de chacune des populations-échantillon.

- l'étude des facteurs de risque des cancers les plus fréquents. Cette étude concerne notamment le rôle des facteurs alimentaires et des modes de vie dans le développement de cancers du sein, de la prostate, du poumon, de l'estomac et du cancer colorectal.

Objectifs à moyen et long terme

Influencés par les cultures et les facteurs économiques, les modes d'alimentation ont considérablement changé au fil des siècles et il est prévisible qu'à long terme, d'une façon ou d'une autre, ils évolueront encore. La connaissance des aliments capables de réduire le risque de

cancer pourrait contribuer à l'orientation de ces changements futurs. C'est l'une des finalités de l'étude EPIC.

A plus court terme, il s'agit surtout de répondre à l'un des objectifs toujours prioritaires de la recherche : identifier les facteurs qui favorisent le développement du cancer et ceux qui en minimisent le risque. Pour réaliser cet objectif, dans le domaine de l'alimentation en particulier, EPIC est beaucoup plus qu'une initiative européenne réussie. C'est, au service de la recherche sur le cancer, l'une des plus grandes banques de données et la première grande banque biologique jamais réalisées.

Pour mémoire

EPIC =
European Prospective
Investigation into
Cancer and nutrition.

Recherche européenne
coordonnée par le
Docteur Elio Riboli du
Centre International de
Recherche sur le Cancer
à Lyon
(Organisation Mondiale
de la Santé).

Les hormones endogènes et exogènes sont suspectées de s'inscrire parmi les principaux facteurs de risque non familiaux du cancer du sein. Plusieurs arguments étayaient cette hypothèse. Il a été constaté que les oestrogènes induisent des tumeurs mammaires chez l'animal. Plusieurs études ont mis en lumière un risque de cancer du sein plus élevé chez les femmes exposées longtemps aux hormones ovariennes (puberté précoce, ménopause tardive) et plus faible chez les femmes ayant subi une ovariectomie.

La conséquence logique de ces observations est de se demander si la prise d'un traitement hormonal substitutif peut influencer ou non la survenue d'un cancer du sein. Pour tenter de répondre à cette interrogation, nous analysons actuellement les données E3N (résultats dans un prochain bulletin) sur la relation entre traitement hormonal substitutif et cancer du sein. Mais, que sait-on aujourd'hui de cette relation ?

La recherche à ce jour

51 études épidémiologiques ont été réalisées dans le but de mesurer l'effet d'un traitement hormonal substitutif sur le risque de cancer du sein. Elles ont été effectuées pour la plupart en Amérique du Nord et en Europe, et concernent 21 pays. L'ensemble de ces études a été synthétisé : cette

synthèse a porté sur plus de 50 000 femmes atteintes d'un cancer du sein et plus de 100 000 femmes non atteintes, chez lesquelles l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif a été comparée.

De cette analyse, on conclut : le risque de cancer du sein paraît un peu plus élevé chez les utilisatrices de traitement hormonal substitutif que chez les non-utilisatrices. Il augmente avec la durée d'utilisation, diminue à l'arrêt du traitement, et disparaît presque complètement cinq ans après l'arrêt. L'augmentation du risque constatée chez les utilisatrices en cours de traitement ou ayant arrêté récemment est plus importante chez les femmes minces. Enfin, les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes qui ont utilisé un traitement hormonal substitutif sont moins évolués que ceux diagnostiqués chez les non-utilisatrices.

Femmes E3N et traitement hormonal

Nous avons recherché, chez les femmes ménopausées de l'étude E3N, les différences entre utilisatrices et non-utilisatrices. D'après nos observations, le profil des utilisatrices de traitement hormonal substitutif peut globalement s'établir ainsi : son niveau d'études est plutôt élevé, elle est de corpulence plutôt faible ou moyenne et vit en couple. Les utilisatrices ont par ailleurs eu



hormonaux

FAISONS LE POINT



plus fréquemment une ménopause artificielle, des problèmes gynécologiques ou de fertilité. Enfin, elles ont un suivi médical plus régulier (mammographie, frottis, dosage de cholestérol, prise de tension artérielle, etc.).

L'utilisation d'un traitement hormonal substitutif s'avère moins fréquente chez les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein ou des antécédents personnels de biopsie du sein. Par ailleurs, ni le fait de fumer ni le nombre de grossesses ne modifient la fréquence d'utilisation d'un traitement hormonal substitutif.

Risque : des hypothèses seulement

D'après certains constats, les œstrogènes ou les associations œstrogènes-progestatifs pourraient avoir un effet promoteur sur des cellules cancéreuses pré-existantes, donc accroître le risque d'apparition de la maladie en accélérant, chez les femmes traitées, l'évolution d'un cancer pré-existant. Mais cette augmentation du risque constatée peut aussi être imputable à un meilleur dépistage chez les femmes traitées, celles-ci consultant plus régulièrement leur médecin.

A ce jour, aucune de ces hypothèses ne peut être affirmée. De plus, aucune évaluation objective ne peut être faite actuellement sur les traitements utilisés en France qui diffèrent



Traitements hormonaux FAISONS LE POINT

suite de la page 10

sensiblement de ceux utilisés à l'étranger. Il faut attendre la publication des données E3N.

Nous y travaillons !

Ce qu'il faut retenir aujourd'hui

Le risque lié à l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif est semblable à celui d'une ménopause tardive qui prolonge naturellement l'imprégnation oestrogénique.

L'augmentation du risque n'est constatée que chez les femmes en cours de traitement ou venant de l'arrêter. Cinq ans après l'arrêt du traitement, le sur-risque disparaît, quelle qu'ait été la durée du traitement. Les cancers du sein découverts chez les femmes suivant un traitement hormonal substitutif sont plus petits et de meilleur pronostic, que ceux diagnostiqués chez les femmes non traitées. La plupart des résultats publiés sur la relation traitement

hormonal-cancer du sein concernent des populations anglo-saxonnes, qui utilisent des oestrogènes et progestatifs différents de ceux habituellement utilisés en France.

En conclusion

Au même titre que les risques possibles, les bénéfices d'un traitement hormonal substitutif : amélioration de la qualité de vie, prévention de l'ostéoporose et probablement des maladies cardiovasculaires, doivent être pris en compte, cette balance "risques-bénéfices" s'appréciant de façon individuelle pour chaque femme. Il est important de rappeler que suivre un traitement hormonal substitutif reste le choix que chaque femme, conseillée par son médecin, doit pouvoir exercer en toute connaissance de cause. Ce libre choix ne peut découler que d'une information claire, exhaustive et personnalisée.

Publication de nos résultats

Lorsque nous les jugeons achevées, nos analyses doivent faire l'objet d'articles dans la presse scientifique spécialisée. Vous dire où et quand, c'est difficile. Jugez-en !

L'étude terminée est envoyée sous forme d'article à la revue scientifique choisie. Il est transmis à des scientifiques compétents dans le domaine concerné, pour être critiqué. Nous-mêmes pouvons être sollicités pour cette tâche. La décision nous arrive trois à quatre mois plus tard, l'article pouvant être accepté tel quel ou refusé. Il peut aussi être accepté sous réserve de la prise en compte des remarques ou demandes de précision des scientifiques. Nous le complétons alors avec les explications appropriées, avant de le renvoyer. Il peut arriver aussi que nous refusions de tenir compte des demandes de modification, en justifiant notre position bien entendu.

Un délai s'écoule encore avant que, si tout va bien, notre article soit accepté, sa publication n'intervenant que trois à huit mois plus tard. A partir de cette publication, l'article pourra être repris par les journalistes et diffusé dans la presse grand public.

CE CINQUIÈME BULLETIN DE LIAISON A ÉTÉ RÉALISÉ GRÂCE AU CONCOURS DE LA SOCIÉTÉ 3M.

E3N, Institut Gustave-Roussy, INSERM Unité 521,
rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex.

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

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

Pensez à nous signaler vos changements d'adresse. Ecrivez-nous en découpant simplement le bon ci-contre ou envoyez-nous un email à l'adresse suivante : secre3n@igr.fr.

A retourner à l'Equipe E3N, Institut Gustave-Roussy, INSERM Unité 521, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex.

Nom Nouvelle adresse

Nom de jeune fille

Prénom

Ancienne adresse Tél. :

A partir du

mois

année

