

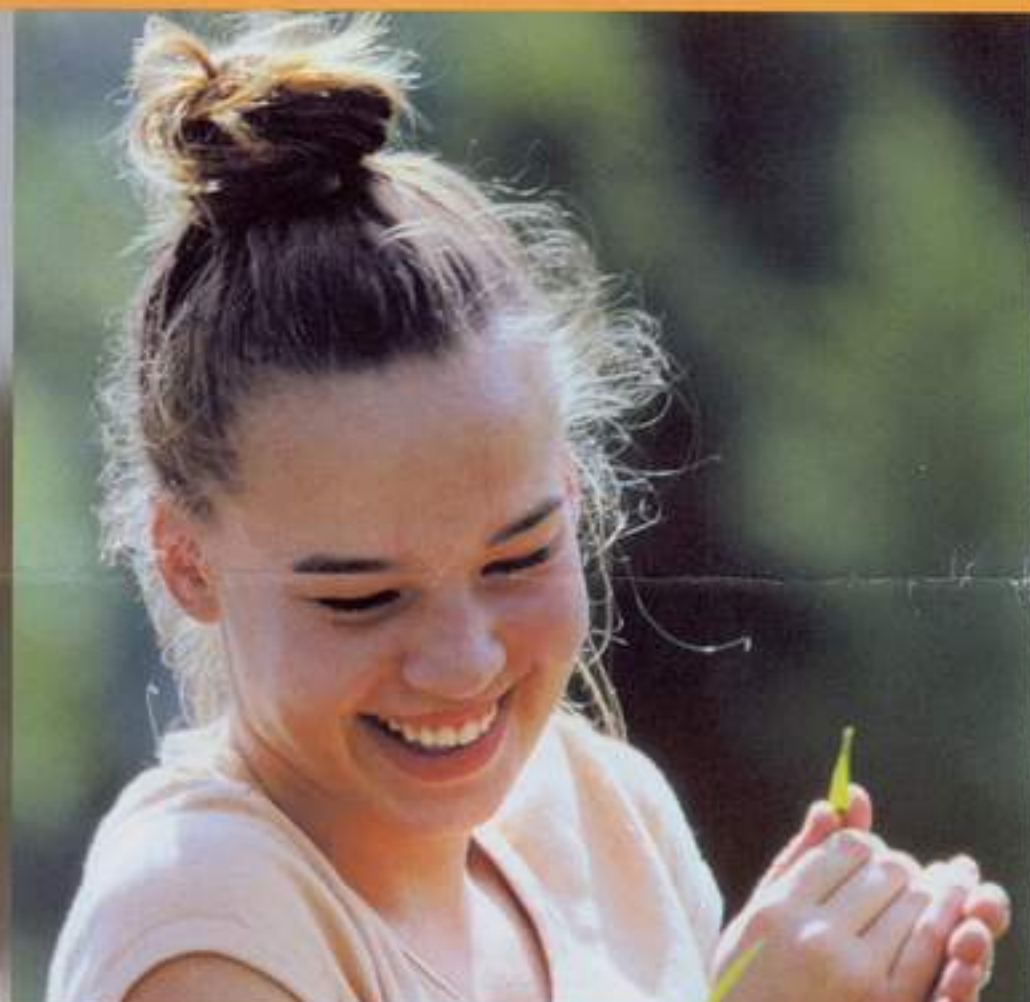
FEMMES

en Questions

E3N

ÉTUDE
ÉPIDÉMIOLOGIQUE
AUPRÈS DE
FEMMES DE LA MGEN

ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE AUPRÈS DE 100 000 FEMMES DE LA MGEN



Cent mille fois

merci !

Le champ de l'analyse s'élargit

Le présent Bulletin a pu être rédigé avant tout grâce à votre participation.

Soyez en très sincèrement remerciées.

Il est aussi l'occasion d'exprimer notre gratitude aux partenaires de l'étude E3N pour leur soutien et leur fidélité 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-Loir, Gard, Hérault, Ille-et-Vilaine, Indre, Jura, Loir-et-Cher, Loire, Loire-Atlantique, Loiret, Lozère, Marne, Haute-Marne, Morbihan, Nord, Oise, Orne, Pyrénées-Atlantiques, 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, Eure-et-Loir, Finistère, Haute-Garonne, Ille-et-Vilaine, Indre, Landes, Loir-et-Cher, Loire-Atlantique, Lot-et-Garonne, Lozère, Oise, Orne, Pyrénées-Orientales, Haute-Savoie, Seine-et-Marne, Var, Haute-Vienne, Vosges, Yonne, Territoire-de-Belfort, Val-de-Marne et Val-d'Oise.

Nous tenons aussi à remercier pour leur collaboration, les journalistes suivants : B. Blond, C. Bruet, M. Durand, A. Orhant, C. Reuillon.

Les travaux présentés ont été menés par : A. Thiébaud pour les graisses ; F. Clavel-Chapelon, L. Orsi, M. Rosé pour les cycles menstruels ; M.L. Kurzinger, G. Salem pour la Géographie de la santé ; I. Romieu, V. Avenel pour l'asthme ; M. Zureik, O. Nardi pour l'infarctus ; M. Haffenbarger, M. Elahi, N. Slimani, E. Riboll pour EPIC.

Ils ont aussi pu être réalisés grâce au travail de : R. Chailf, M. Fangon, Y. Follain, A. Fournier, L.A. Hoang, E. Kesse, M. Niravong, X. Paoletti, B. Tehard, membres de l'équipe E3N.

Conception-Réalisation : Polyèdre.
Crédits photo : © PhotoAlto ; E. Audras/J. Dowland/P. Bourlier
Eyewire - PhotoDisc - DigitalStock

En 1990, vous acceptiez de répondre à notre demande de participation à cette grande aventure qu'est l'étude E3N. Les données recueillies auprès de vous nous permettent d'élargir le champ des connaissances et d'ouvrir la voie à de nouvelles perspectives et bien sûr... à de nouvelles interrogations, car c'est ainsi qu'avance la recherche !

Ce nouveau questionnaire que nous vous adressons aujourd'hui, nous l'avons voulu plus convivial tout en tenant compte de la pertinence de vos remarques. Ainsi, nous avons évité la répétition de certaines questions pour celles d'entre vous ayant fourni des réponses "stables" et régulières sur des sujets tels que la ménopause. Hélas, nous ne pouvons traiter de la même manière toutes les questions et élaborer un type de questionnaire personnalisé. C'est pourquoi, certaines d'entre vous risquent de s'agacer face à des questions déjà posées et dont la réponse est invariable, par exemple "non, je ne fume pas et n'ai jamais fumé". Mais il est important pour nous de savoir que c'est toujours le cas. De plus, nous nous devons de prévoir qu'à tout âge, il est possible de modifier ses habitudes.

Comme vous le savez, E3N compte 100 000 sujets, et l'on peut y trouver tous les cas de figure, y compris ceux se produisant avec une probabilité de 1 pour 100 000 ! Grâce à la qualité de vos réponses aux précédents questionnaires, nous avons pu entrer pleinement dans la phase d'analyse. Ainsi, nous vous résumons dans le présent bulletin plusieurs de nos récentes publications parues dans des revues scientifiques internationales.

La plupart de nos analyses portent sur le cancer du sein, celui-ci étant le plus répandu des cancers féminins dans la majorité des pays occidentaux, dans la population française et parmi les participantes E3N. Nous nous sommes intéressés au passé hormonal des femmes, à leur consommation de matières grasses... Vos données nous servent également pour l'étude des facteurs de risque de pathologies autres que le cancer telles que l'asthme, l'ostéoporose ou les maladies cardiovasculaires.

Par ailleurs, nous faisons le point sur l'étude européenne EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition) à laquelle vous participez, puisque E3N en est la composante française. Bel exemple de coopération internationale !

Bien que notre collaboration soit déjà ancienne, le fruit de ce travail n'en est qu'au début de sa maturité. Gageons que nous saurons lui faire rendre son plein épanouissement dans les années à venir, au bénéfice de tous, pour remplir entièrement notre mission.

Françoise Clavel-Chapelon
Pour l'équipe E3N



L'Atlas

de la santé

Les Français sont inégaux devant la mort. C'est ce que montre le premier volume de l'Atlas de la santé portant sur la géographie des causes de décès en France. On constate des différences de 10 ans d'espérance de vie entre certaines zones du Nord et du Sud-Ouest de la France.

Les inégalités sont considérables, et ne se localisent pas de façon aléatoire (*carte 1*). La France connaît un croissant nord de surmortalité de la Bretagne à l'Alsace, en passant par le Nord-Pas-de-Calais. S'y ajoute une diagonale allant des Ardennes à l'Auvergne. La forme proche d'un "T" de surmortalité s'oppose au dessin d'un "U" de sous-mortalité allant des Pays de la Loire à la Franche-Comté, en contournant le Massif central. Cette opposition majeure entre le "T" et le "U" vaut aussi bien pour les hommes que pour les femmes et pour de nombreuses causes de mortalité même si des nuances apparaissent ici et là, comme l'illustre l'exemple suivant.

Les cancers de l'utérus

Le cancer de l'utérus, col et corps, constitue un problème de santé publique majeur. On a dénombré en France en 1995, 1 630 décès dus à ce cancer. Ce chiffre est toutefois en diminution par rapport aux années précédentes, en particulier grâce au développement d'une politique de dépistage.

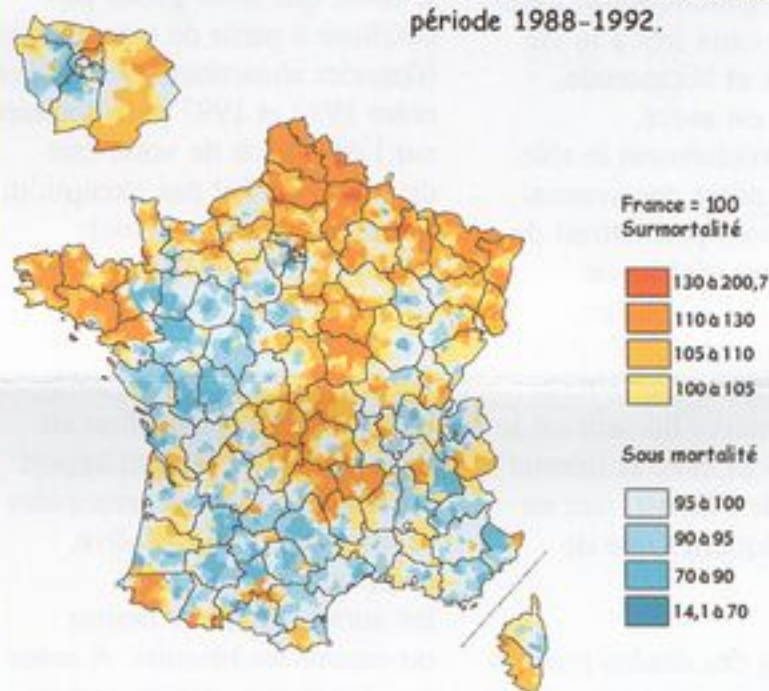
On constate (*carte 2*) un grand quart nord-est de la France en situation de surmortalité déjà

présente les années précédentes. Les régions méridionales apparaissent relativement épargnées. L'explication de ce dispositif spatial est à rechercher du côté de la géographie des facteurs de risque (mode de vie sexuelle, tabagisme, obésité, habitudes alimentaires, prise d'hormones). La surmortalité par cancer du col est en partie liée à l'absence de dépistage (ou à l'inégalité d'accès) ou à une consultation trop tardive.

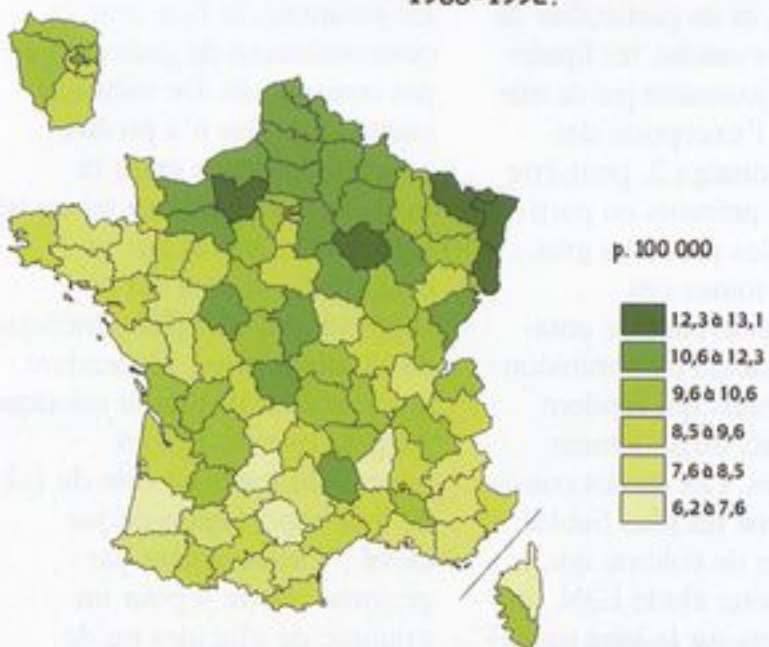
Collaboration nouvelle entre les équipes E3N et l'Atlas de la santé en France

Les auteurs de cet Atlas réalisent actuellement un deuxième volume portant sur l'état de santé de la population vivante. Ce volume a pour but de dresser un état des lieux des disparités spatiales de santé en France. Les données de l'enquête E3N aideront à mieux les comprendre, notamment en ce qui concerne les états nutritionnels, la consommation d'alcool et de tabac, la pratique de sport et différentes pathologies (cancers, diabète, hypertension...). Cette recherche s'effectuera dans le respect total des garanties d'anonymat et de confidentialité prises envers vous.

Carte 1 : Ratios standardisés de mortalité à l'échelle cantonale sur la période 1988-1992.

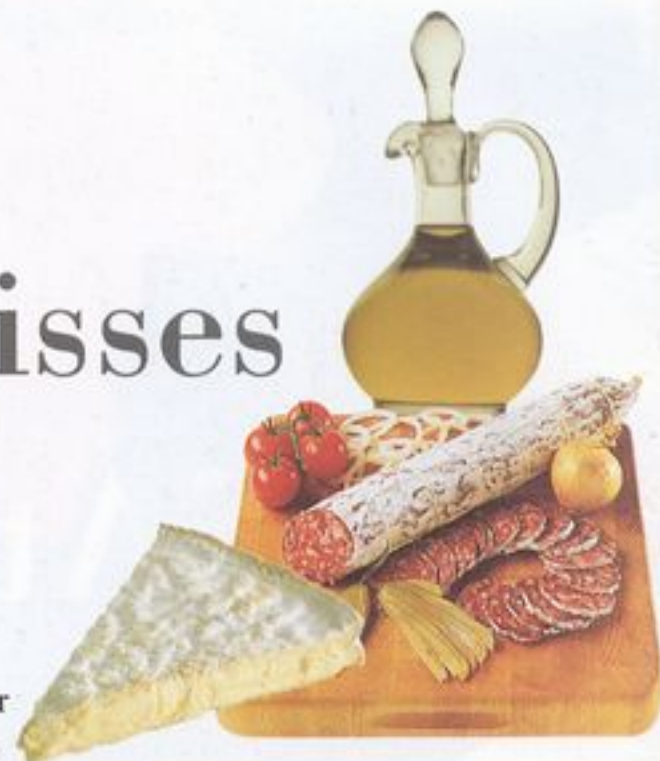


Carte 2 : Taux comparatifs de mortalité par cancers de l'utérus à l'échelle départementale sur la période 1988-1992.



Sources : SCB INSERM, RGP 90.
© Espace Santé et Territoire : 1999 SALEM, RICAN, JOUGLA.

Alimentation riche en graisses et cancer du sein



Premiers résultats

La consommation de graisses peut-elle influencer sur le risque de survenue d'un cancer du sein ? Les nombreuses études menées sur la question ces dernières années aboutissent à des résultats contradictoires. Les chercheurs continuent à creuser cette piste.

L'alimentation est l'un des rares paramètres sur lesquels on puisse avoir prise. Ce n'est pas le cas des facteurs génétiques et familiaux, ou de ceux liés à la vie reproductive et hormonale, dont le rôle est avéré. Connaître précisément le rôle éventuel de notre consommation de graisses permettrait de modifier notre régime en conséquence et, peut-être, de faire baisser le nombre de malades. L'enjeu est de taille puisque le cancer du sein est le premier cancer chez la femme en Europe de l'Ouest, tant en terme de fréquence que de mortalité.

Les résultats des études menées jusqu'à présent n'ont pas permis de trancher. Certaines enquêtes suggèrent que le risque de cancer du sein augmenterait avec la consommation de graisses (ou lipides), notamment de graisses saturées (voir encadré) et animales, et en particulier de viande. En revanche, les lipides insaturés ne joueraient pas de rôle particulier, à l'exception des acides gras oméga 3, peut-être protecteurs, présents en particulier dans les poissons gras. Cependant, toutes ces recherches peuvent être entachées de facteurs de confusion et d'autres biais qui rendent leurs résultats difficilement interprétables. Les études considérées comme les plus fiables (les enquêtes de cohorte qui, à l'instar de notre étude E3N, suivent des sujets sur le long terme) ne montrent, pour la plupart d'entre elles, aucun lien entre graisses et cancer du sein.

Des résultats en attente de confirmation

L'étude que nous avons pu conduire à partir de vos données (données alimentaires recueillies entre 1993 et 1997 puis données sur l'évolution de votre état de santé) ne fait pas exception, du moins au stade actuel. 65 879 participantes, parmi lesquelles 838 avaient développé un cancer du sein, ont été retenues pour l'analyse. Les graisses représentent en moyenne 37 % de leur apport énergétique. Sources principales : le fromage, l'huile d'olive, seule ou en vinaigrette, les autres huiles, le beurre ou encore les biscuits. À noter que l'apport en lipides est un peu supérieur aux recommandations, avec en particulier un excès de graisses saturées. Nos résultats montrent un lien entre risque de cancer du sein et apport calorique total. En revanche, le lien avec la consommation de graisses n'est pas convaincant. De même, aucune relation n'a pu être mise en évidence entre la maladie et l'apport en tel ou tel type d'acides gras ou d'aliments, si ce n'est la suggestion d'un effet bénéfique de l'huile d'olive. Cependant, le rôle néfaste de l'excès calorique suggère que les lipides pourraient jouer un rôle du fait de leur apport énergétique élevé : 9 kilocalories par gramme contre 4 pour un gramme de glucides ou de protéines. D'autre part, le suivi des participantes n'a porté que sur les quatre premières années

consécutives à l'enquête alimentaire. Un suivi prolongé grâce aux prochains questionnaires permettra à l'avenir d'améliorer la puissance statistique (capacité à détecter une association). Un effet modérément délétère d'une alimentation grasse ne peut être exclu à l'issue de cette première étude.

Les recherches doivent donc être poursuivies, tout en gardant à l'esprit que l'abus de graisses, notamment de graisses saturées, favorise indubitablement d'autres pathologies, comme les maladies cardiovasculaires ou l'obésité et les troubles qui y sont associés. Quant au cancer du sein, si le lien n'est pas établi, aucune étude ne suggère qu'une alimentation trop riche serait protectrice... Dans le doute, mieux vaut donc éviter les excès de graisses.

Où se cachent-elles ?

Les graisses saturées :

dans les produits animaux, au premier rang desquels le beurre et le fromage, mais aussi dans les huiles de coprah et de palmiste, souvent utilisées par l'industrie agro-alimentaire.

Les graisses mono-insaturées :

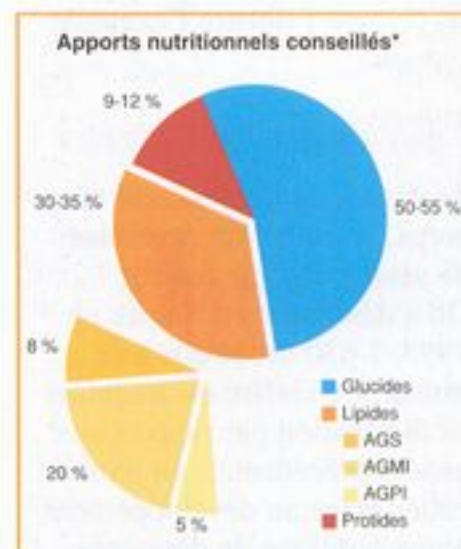
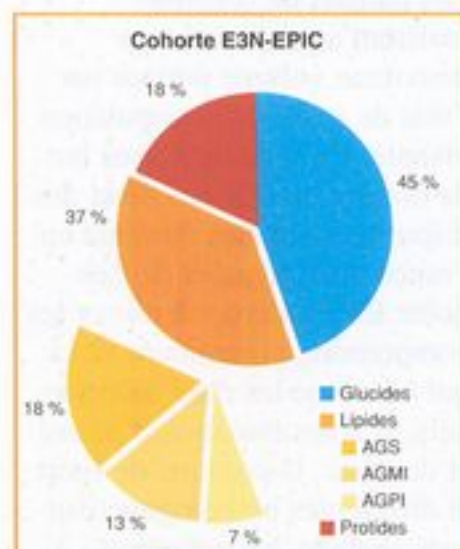
dans certaines huiles végétales (surtout l'huile d'olive), la margarine, le beurre, certaines viandes et la plupart des charcuteries.

Les graisses poly-insaturées :

dans les différentes huiles (en particulier noix, tournesol, maïs, pépins de raisin pour les oméga 6, colza, soja pour les oméga 3), la margarine et les poissons gras.

Consommations dans la cohorte E3N-EPIC et apports nutritionnels conseillés

(apports journaliers en glucides, protéides, lipides et acides gras exprimés comme parts de l'apport calorique alcool non compris)



AGS : acides gras saturés,
AGMI : acides gras mono-insaturés,
AGPI : acides gras poly-insaturés.

* Source : CNERNA-CNRS, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 3e éd. Paris : Tec & Doc Lavoisier, 2001

Cancer du sein, polémique à propos du dépistage de masse

Le dépistage systématique par mammographie, suivi d'un traitement précoce, peut abaisser la mortalité par cancer du sein. Sur cette base, la France a lancé, dans le cadre de son plan de lutte contre le cancer, un programme national de dépistage organisé. Un article danois remet en question l'efficacité d'un tel dépistage. La France maintient son programme.

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme dans les pays occidentaux : un quart des cancers de la femme sont des cancers du sein et environ une femme sur quatorze développe un cancer du sein dans sa vie. Chaque année en France, 33 000 nouveaux cas de cancer du sein sont diagnostiqués et plus de 11 000 femmes décèdent des suites de la maladie.

Le dépistage par mammographie vise à réduire la mortalité par cancer du sein. Le premier essai d'évaluation du dépistage par mammographie a été lancé en 1963 aux Etats-Unis. Depuis, des études ont été réalisées dans différents pays. La plupart d'entre elles ont signalé des réductions de la mortalité par cancer du sein et plusieurs pays ont aujourd'hui mis en place des programmes de dépistage systématique. C'est le cas de la France, où des programmes de dépistage départementaux existent depuis 1989. Trente-trois départements ont ainsi été officiellement désignés pour organiser un dépistage de masse. Plus de deux millions de femmes ont déjà participé à ces programmes qui ont permis, depuis leurs débuts, de détecter plus de 9 500 cancers, dont les deux tiers au cours de la première mammographie. Dans le cadre du pro-

gramme national de lutte contre le cancer annoncé en 2000, les pouvoirs publics ont décidé de généraliser le dépistage organisé. Une généralisation qui doit s'étendre à tous les départements français d'ici à 2003.

A l'heure où la France, comme la plupart des pays industrialisés, fait du dépistage généralisé du cancer du sein un véritable enjeu de santé publique, deux épidémiologistes danois, Gotzsche et Olsen, jettent un pavé dans la mare. Publiée en octobre 2001 dans la revue médicale *The Lancet*, leur article remet en cause le consensus sur l'efficacité d'un tel dépistage. Les auteurs fondent leur analyse sur une revue des principales études évaluant l'effet du dépistage par mammographie sur la mortalité par cancer du sein. Ils soutiennent que de nombreuses études sont scientifiquement biaisées et concluent que le dépistage par mammographie n'apporte pas de bénéfice.

Deux expertises confortent l'efficacité du dépistage

Afin de répondre à la controverse initiée, la Direction générale de la santé a demandé à l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) une expertise de

l'analyse danoise. Publiée en début d'année, cette expertise pointe les limites méthodologiques de l'analyse incriminée. Elle cite notamment l'omission de certains aspects prépondérants pour l'interprétation des données tels que les protocoles de dépistage, l'évolution des techniques de diagnostic et des traitements. La mammographie n'est, en effet, que le premier maillon de la chaîne et l'efficacité des programmes nationaux de dépistage ne peut être dissociée de la qualité de la prise en charge du cancer du sein.

Plus globalement, la principale critique du travail danois porte sur le fait que les auteurs ont fait un choix dans les études publiées au lieu de les considérer toutes. "En effet, même si ces études sont hétérogènes, elles méritent toutes d'être prises en compte", souligne le Dr Hélène Sancho-Garnier, professeur de Santé publique à la Faculté de Montpellier.

Dans sa conclusion, l'ANAES déclare donc que cette analyse ne présente pas un niveau de preuve élevé et réaffirme les recommandations formulées en 1999 : une mammographie à deux incidences (face + profil) pour chaque sein, tous les deux ans, pour toutes les femmes, entre 50 et 74 ans. Il faut rappeler que ces recommandations ont

été faites à partir de l'analyse de toutes les études évaluant l'effet du dépistage par mammographie sur la mortalité par cancer du sein, analyse qui a conclu à une réduction significative de la mortalité par cancer du sein variant de 26 à 34 %.

Par ailleurs, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a réuni en mars dernier un groupe de travail sur le dépistage du cancer du sein. Le groupe d'experts a conclu que les essais d'évaluation offraient des indications suffisantes de l'efficacité du dépistage mammographique des femmes âgées de 50 à 69 ans. La réduction de la mortalité par cancer du sein chez les femmes dépistées par rapport aux non dépistées était ainsi estimée à environ 35 %. Ces deux expertises plaident donc aujourd'hui en faveur d'un dépistage organisé du cancer du sein et les femmes de la tranche d'âge concernée peuvent, dans l'état actuel des connaissances, être rassurées sur l'intérêt de la mammographie. "Une mammographie qui doit être non seulement réalisée dans des conditions de qualité contrôlée mais aussi intégrée dans un programme global de prise en charge des éventuelles anomalies" conclut le professeur Hélène Sancho-Garnier.

Asthme, une étude de poids

L'asthme et la surcharge pondérale sont à la hausse dans nos sociétés industrialisées. Y a-t-il un lien entre ces deux tendances ? Nous avons exploré cette question à partir des données E3N.

On souffre de plus en plus d'asthme dans nos pays. Parallèlement, dans tous les pays industrialisés, on note une augmentation de la fréquence de l'obésité. Avec la collaboration de chercheurs en épidémiologie respiratoire, nous nous sommes interrogés sur une possible relation. Objectif : mieux comprendre comment le poids pourrait agir sur le risque d'asthme.

Le poids dans la ligne de mire

Rappelez-vous, dès le début de l'étude, nous vous avons demandé votre poids, votre taille et quelle avait été votre silhouette à différents âges.

l'indice de masse corporelle le plus élevé ont près de deux fois plus de risque de souffrir d'asthme. Autre observation : les modifications de poids jouent aussi un rôle important. Et ce, que l'on perde des kilos ou que l'on en prenne.

Enfin, celles dont la silhouette s'est le plus étoffée depuis la puberté jusqu'à l'âge d'entrée dans l'étude E3N - 40 ans ou plus - ont un risque d'être victime d'asthme augmenté par rapport à celles dont la silhouette n'a pas changé.

La prise de poids résultant d'une baisse d'activité liée à l'essoufflement ne peut être tenu pour responsable, puisque la



Ensuite, vous nous avez régulièrement indiqué votre poids. Parallèlement, nous avons enregistré, parmi différents événements de santé, la survenue d'asthme. Les 276 d'entre vous qui ont eu une première crise depuis le début de l'étude E3N font l'objet de cette analyse. Résultat : les femmes qui ont

modification de la silhouette est antérieure à la première crise. Reste donc pour principal suspect l'équilibre hormonal de la femme. Celui-ci, modifié sous l'effet de la surcharge pondérale ou de la modification de poids aurait tout à la fois une action sur les bronches et sur les médiateurs de l'inflammation.



Une population vieillissante

En France, plus de 11 millions de personnes sont âgées de plus de 60 ans et parmi elles, près d'un million ont atteint l'âge de 85 ans. La proportion de sujets âgés de plus de 60 ans devrait passer de près de 20 % aujourd'hui, à plus de 25 % de la population totale en l'an 2020. L'augmentation rapide du nombre de personnes âgées implique inévitablement une augmentation du nombre des affections qui touchent essentiellement les sujets âgés et en particulier, dans le domaine cérébral, la maladie de Parkinson, les accidents vasculaires cérébraux, et les démences séniles au premier rang desquelles la maladie d'Alzheimer. Près de 3 % de la population âgée de 65 ans et plus, sont atteints de la maladie d'Alzheimer ; sa fréquence augmente avec l'âge passant de moins de 1 % entre 65 et 70 ans à environ 15 % au-delà de 85 ans. La recherche se penche actuellement sur des pistes de protection vis-à-vis du vieillissement cérébral. Chez les femmes, les traitements hormonaux qui peuvent être proposés au moment de la ménopause ou après font l'objet d'une grande attention et il est important de pouvoir confirmer leur caractère bénéfique avec l'avancée en âge. C'est une hypothèse que nous nous proposons de vérifier, avec le Dr. C. Berr, chercheuse dans l'Unité INSERM 360.

L'âge des premières règles et l'âge de régularité des cycles, reflets de l'imprégnation hormonale

Des femmes plus âgées aux plus jeunes, l'écart se creuse régulièrement entre l'âge aux premières règles et l'âge de régularité des cycles. Les femmes ont donc leurs règles de plus en plus tôt. Des règles qui deviennent régulières de plus en plus tard. Or, le risque de cancer du sein est fonction de l'imprégnation hormonale, elle-même probablement dépendante de ces deux paramètres, âge des premières règles et âge de régularité des cycles.



Des premières règles précoces et une régularité des cycles tardive

La question de l'âge aux premières règles et de l'âge de régularité des cycles vous a donc été posée dans le deuxième questionnaire.

Vous avez été plus de 86 000 à répondre, et même si quelques milliers d'entre vous ne se souvenaient plus de leur âge aux premières règles et surtout de l'âge de régularité de leurs cycles, la tendance (entre la génération 1930 et la génération 1950) à une plus grande précocité des premières règles et à une régularité retardée est manifeste. À l'exception toutefois des femmes nées entre 1925 et 1930, pubères pendant la guerre, qui ont eu en moyenne des règles plus tardives et plus vite régulières.



Un certain nombre de facteurs de risque pour le cancer du sein ont d'ores et déjà été identifiés, comme l'âge aux premières règles. Quand elles surviennent tôt, le risque de contracter une maladie hormonalement dépendante, telle qu'un cancer du sein, est effectivement plus grand, probablement parce que le corps est plus longtemps imprégné d'œstrogènes et de progestérone.

L'âge de régularité des cycles pourrait être aussi un de ces paramètres qui déterminent une durée d'exposition plus ou moins longue aux hormones ovariennes et influencent à terme l'incidence du cancer du sein. C'est dire l'intérêt d'analyser son évolution dans le temps.

Un écart qui se creuse

Les deux événements, premières règles et régularité des cycles, ont coïncidé pour un quart des femmes. Un tiers ont vu leurs règles se régulariser dans l'année et un quart dans les quatre ans à venir. Enfin, les autres femmes ont attendu 5 ans ou plus pour que leurs règles deviennent régulières. Et cet intervalle s'accroît au fil des générations. Ainsi, il atteint trois ans pour celles qui sont nées en 1950, alors qu'il était d'environ deux ans pour les femmes nées 20 ans plus tôt.

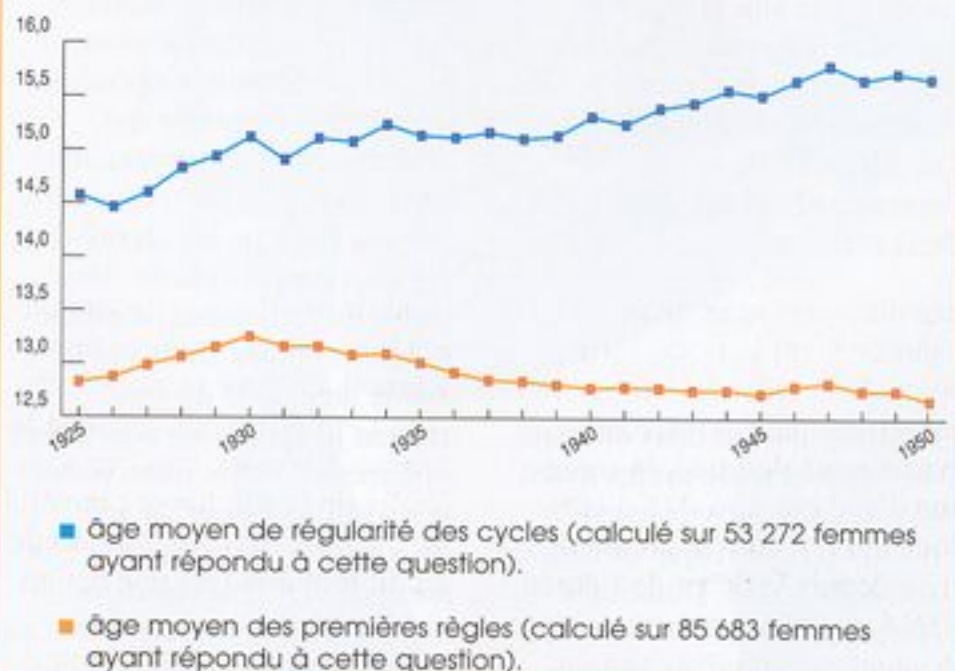
Des facteurs génétiques, mais aussi le climat, l'ensoleillement ou des maladies chroniques,

sont susceptibles d'influencer l'âge des premières règles. Par ailleurs, la baisse constatée dans notre étude confirme les résultats observés dans d'autres pays. L'âge des premières règles est passé dans les pays occidentaux, de 15,3 ans dans les années 1840 à 12,8 ans en moyenne aujourd'hui, chiffre concordant avec celui qui a été relevé chez les femmes les plus jeunes de notre cohorte. L'âge des premières règles dépend sans doute aussi de l'alimentation, du stress... comme en témoignent les résultats de notre enquête pour les femmes ayant vécu leur puberté pendant la seconde guerre mondiale. Mais comment expliquer l'évolution opposée de l'âge des premières règles et de l'âge de régularité des cycles ? L'apologie de la minceur dictée par la mode en est-elle responsable ?

Les études à venir

Restent à identifier les caractéristiques endocriniennes liées à ces premières règles précoces et cette régularité des cycles tardive. Les variations hormonales de l'adolescence, période au cours de laquelle les cellules du sein sont encore immatures et peut-être plus sensibles à un agent susceptible de dégénérer en cancer, s'étendent sur une plus longue période qu'autrefois, nous en avons fait la démonstration. Ce déséquilibre hormonal est-il un phénomène transitoire ou persiste-t-il jusqu'à l'âge adulte et la première grossesse ? A-t-il une influence sur le risque de cancer du sein ?

Evolution de l'âge des premières règles et de l'âge où elles sont devenues régulières selon l'année de naissance.



Risque de cancer du sein et nombre de cycles menstruels

Un nombre élevé de cycles avant une première grossesse menée à terme, mais aussi et surtout tout au long de la vie, sont deux des facteurs de risque de cancer du sein que vient d'identifier l'étude E3N.

Sur la période de retour des questionnaires, soit entre juin 90 et décembre 97 (cf. encadré "fenêtre d'observation"), environ 1 700 cas de cancer du sein nous ont été signalés. Grâce à vos données, un certain nombre de facteurs de risque de cancer du sein a pu ainsi être confirmé. Les femmes sans enfant ont un risque plus élevé que les femmes qui en ont eu. Chaque grossesse diminue le risque, et ce, d'autant plus que la grossesse survient tôt.

Le risque est augmenté par une puberté précoce ainsi que par une ménopause tardive.

Ces résultats nous ont donc incités à prendre en compte l'ensemble des événements hormonaux, avant une première grossesse et tout au long de la vie. Ce sont vos réponses détaillées à nos questionnaires "fleuves", qui nous ont permis d'estimer le plus exactement possible le nombre des cycles menstruels sur toute une vie. Ce nombre tient compte bien sûr de l'âge aux premières règles, de l'âge de régularité des cycles, de leur périodicité, du nombre des grossesses, de l'allaitement, de la prise de contraceptifs oraux et de l'âge de la ménopause.

Le risque s'élève avec le nombre de cycles

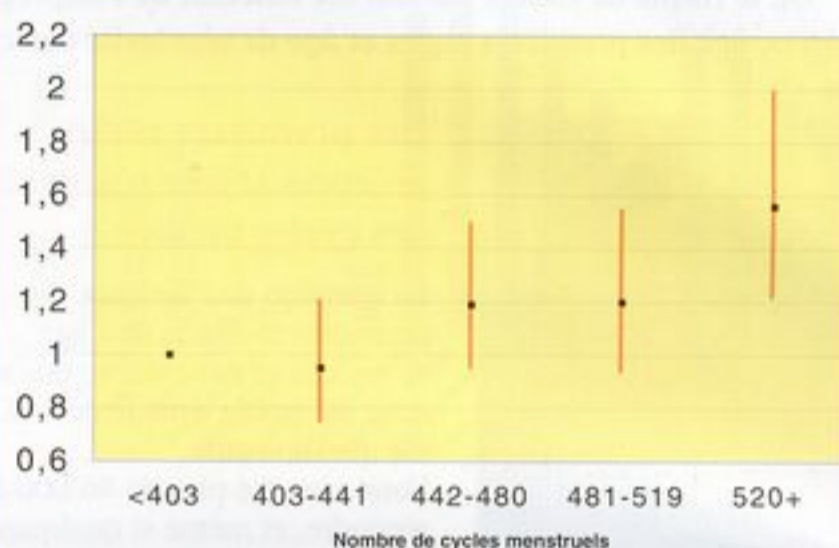
Et nous avons fait deux constats. Plus le nombre de cycles avant une première grossesse est grand et plus le risque de cancer du sein est élevé. Deuxième enseignement de l'étude, le risque est aussi, et surtout,

significativement augmenté quand le nombre de cycles sur toute une vie est important. C'est ainsi que, entre un nombre plancher de cycles, moins de 402 (soit l'équivalent de 31 années de cycles de 28 jours), et un nombre plafond, plus de 521 (soit l'équivalent de 40 années de cycles de 28 jours), le risque de cancer du sein croît régulièrement (cf. graphique).

Le risque est fonction de l'imprégnation hormonale

Un grand nombre de travaux nous avait déjà donné quelques indications. Manifestement, les hormones ovariennes influencent le développement d'un cancer du sein. Des règles précoces ont par ailleurs depuis longtemps été reconnues comme un facteur de risque et à l'inverse, des règles interrompues prématurément, par une ménopause naturellement précoce ou artificielle, après ovariectomie, représentent un facteur protecteur. Cependant, les autres paramètres qui déterminent une imprégnation hormonale plus ou moins forte, comme l'âge de régularité des cycles, leur périodicité, les temps de grossesses, d'allaitement... et leurs effets sur le risque de cancer du sein, avaient jusqu'ici été considérés isolément. L'effet observé sur le risque de cancer du sein nous permet de confirmer l'importance de l'imprégnation hormonale, tant avant une première grossesse que sur toute la vie.

Risque relatif de cancer du sein en fonction du nombre cumulé de cycles dans la vie



■ Risque relatif
| Intervalle de confiance

Le carré noir indique la valeur du risque relatif. Ainsi, une femme qui a eu dans sa vie 520 cycles ou plus, a 1,56 fois plus de risque d'avoir un cancer du sein ; son risque de "base" (égal à 1 par définition) est multiplié par 1,56.

L'intervalle de confiance indique la précision de l'estimation du risque relatif. Il est illustré par la longueur de la ligne verticale ; il représente l'intervalle qui a 95 % de chances de contenir la vraie valeur.

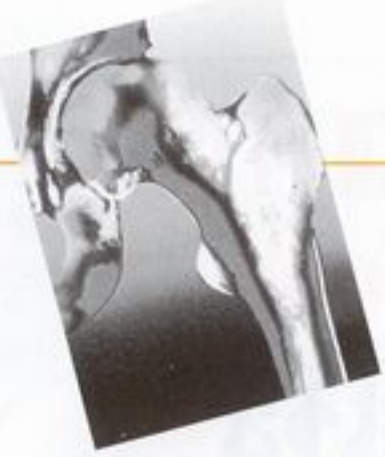
Les études à venir

Les hormones ovariennes jouent manifestement un rôle important dans la genèse, puis le développement du cancer du sein chez la femme. Est-ce dû à un excès d'œstrogènes, d'androgènes ou de progestérone, à un déséquilibre entre ces hormones ou à d'autres facteurs de croissance ? La question est complexe en dépit de très nombreux travaux expérimentaux. Par ailleurs, d'autres pistes doivent être explorées pour identifier plus précisément ce qui explique les variations du nombre de cycles d'une femme à l'autre et tâcher d'en déduire les facteurs sous-jacents à l'origine du cancer. On pense surtout à des facteurs hormonaux : exposition à des variations hormonales répétées, importance relative des cycles ovulatoires et anovulatoires (qui se soldent ou non par la production d'un ovule) ou celle

des hormones produites en première et seconde phases du cycle.

Fenêtre d'observation

Avant d'effectuer une analyse, le chercheur définit la période d'observation. Il analysera les événements de santé (les cas de cancer du sein par exemple) qui se seront déclarés pendant cette période. Vous vous demandez peut-être pourquoi certaines analyses s'arrêtent à la date de décembre 1997, alors que vous avez répondu au dernier questionnaire en juillet 2000. Il faut savoir qu'il nous faut entre un et deux ans pour rentrer 100 000 réponses en machine et les mettre en forme. Patience donc...



Fractures ostéoporotiques et alimentation

L'ostéoporose et les fractures qui lui sont associées représentent un des principaux problèmes de santé des femmes à partir de la ménopause. Pour une femme de 50 ans, le risque d'avoir une fracture ostéoporotique majeure (fracture du col du fémur, fracture du poignet, fracture vertébrale symptomatique) avant la fin de sa vie est estimé à 40 %. Du fait de l'augmentation du nombre de personnes âgées, le problème de l'ostéoporose et des fractures associées ne peut qu'augmenter dans les années à venir. On estime en particulier que le nombre de cas de fractures du col du fémur aura presque triplé d'ici le milieu du siècle. Une meilleure connaissance des moyens potentiels de prévention est nécessaire si l'on veut diminuer de façon significative le nombre de fractures dans la population. En particulier, on connaît encore assez mal dans quelle mesure l'alimentation à l'âge adulte peut freiner ou accélérer la perte osseuse physiologique liée à l'âge, et influencer ainsi le risque de fracture. C'est l'un de nos "chantiers" en cours, que nous menons en collaboration avec P. Dargent, chercheuse à l'INSERM (Unité 149).

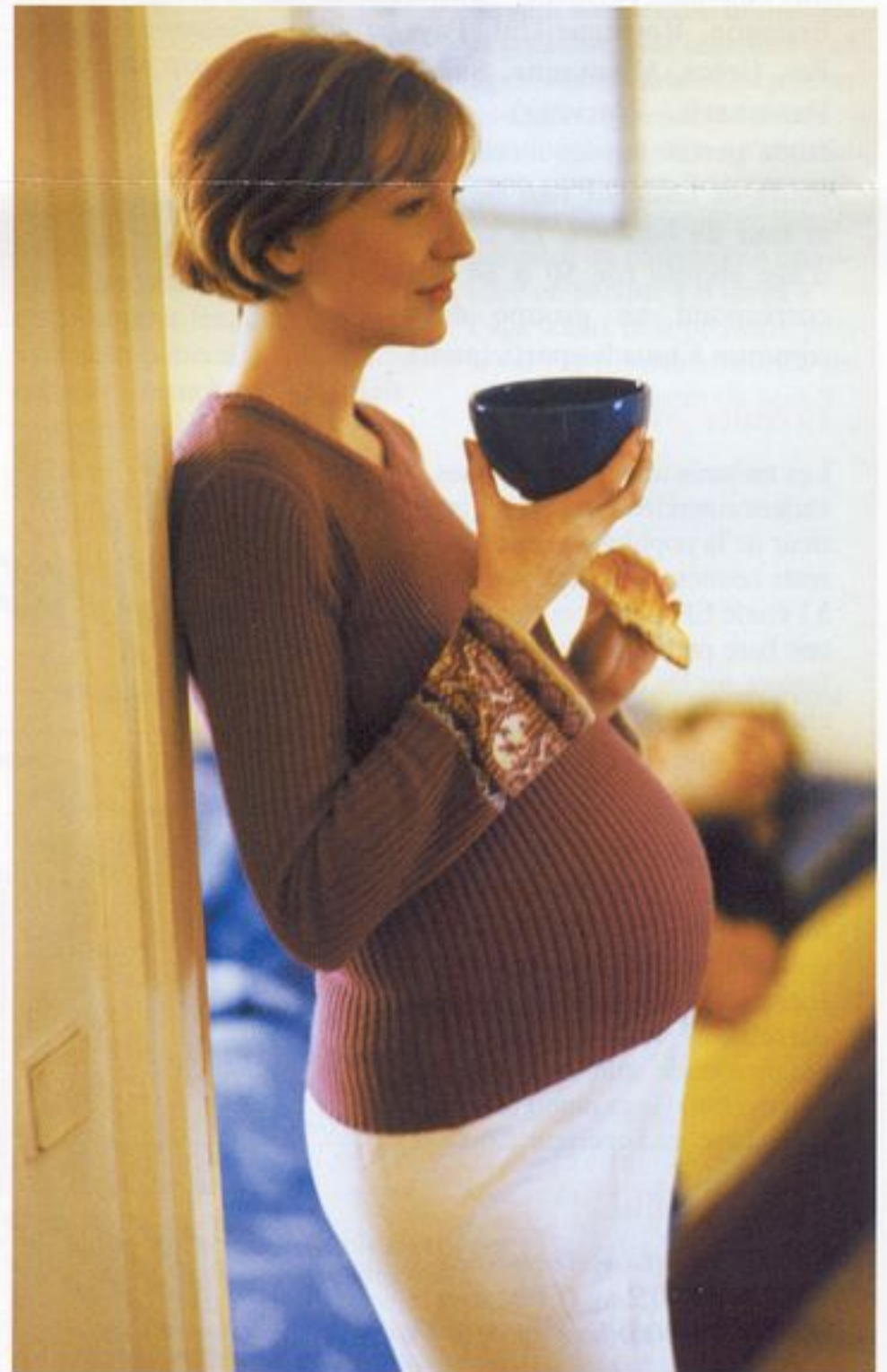
Accouchement avant terme, quels risques pour la mère ?

Les femmes dont le premier bébé est né avant terme se montreraient un peu plus vulnérables aux affections coronariennes. Cette tendance, qui ne repose que sur peu de données, a pu être mieux analysée grâce au très grand nombre de femmes incluses dans l'étude E3N.

Y aurait-il un lien entre la durée de la grossesse et la survenue d'une maladie cardiovasculaire ? Cette hypothèse, soulevée par deux études, est-elle fiable ? Pour le savoir, l'équipe E3N et des chercheurs en épidémiologie cardiovasculaire ont identifié toutes les femmes E3N victimes d'un infarctus du myocarde entre janvier 1990 et décembre 2000. Parmi ces 169 femmes, 25 n'avaient jamais eu d'enfant, et 35 avaient des données incomplètes. Restaient 109 femmes, qui ont été analysées et comparées avec un groupe témoin, sans infarctus. Les femmes dont le premier enfant était né avant terme, c'est-à-dire avant le 9^e mois, ont effectivement un risque plus élevé d'infarctus du myocarde.

Une relation spécifique

Restait à vérifier que cette association prématurité - risque de maladie coronarienne n'était pas due à des facteurs déjà connus. Alcool, hypercholestérolémie, surcharge pondérale, tabagisme... ont été passés au crible. Conclusion : l'association prématurité - risque de maladie coronarienne semble bien une relation spécifique et indépendante d'autres facteurs.



Participant·es à l'étude EPIC, une silhouette à géométrie variable

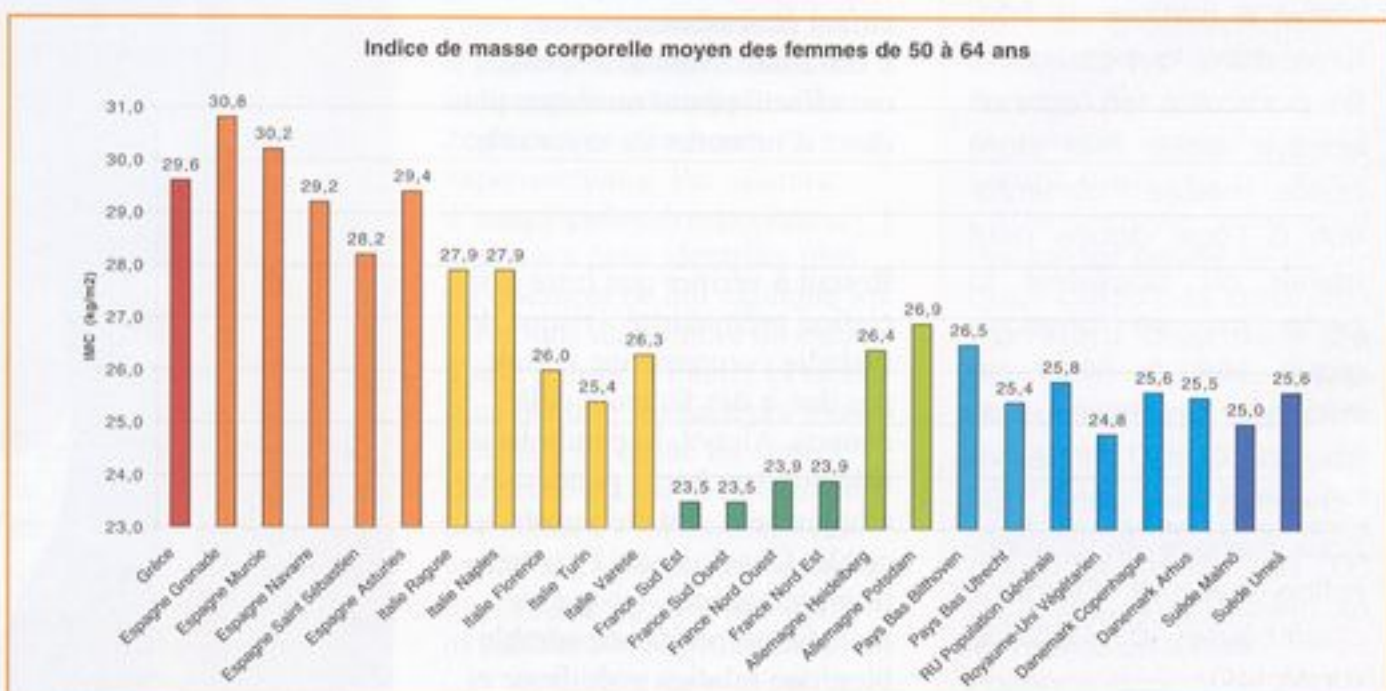
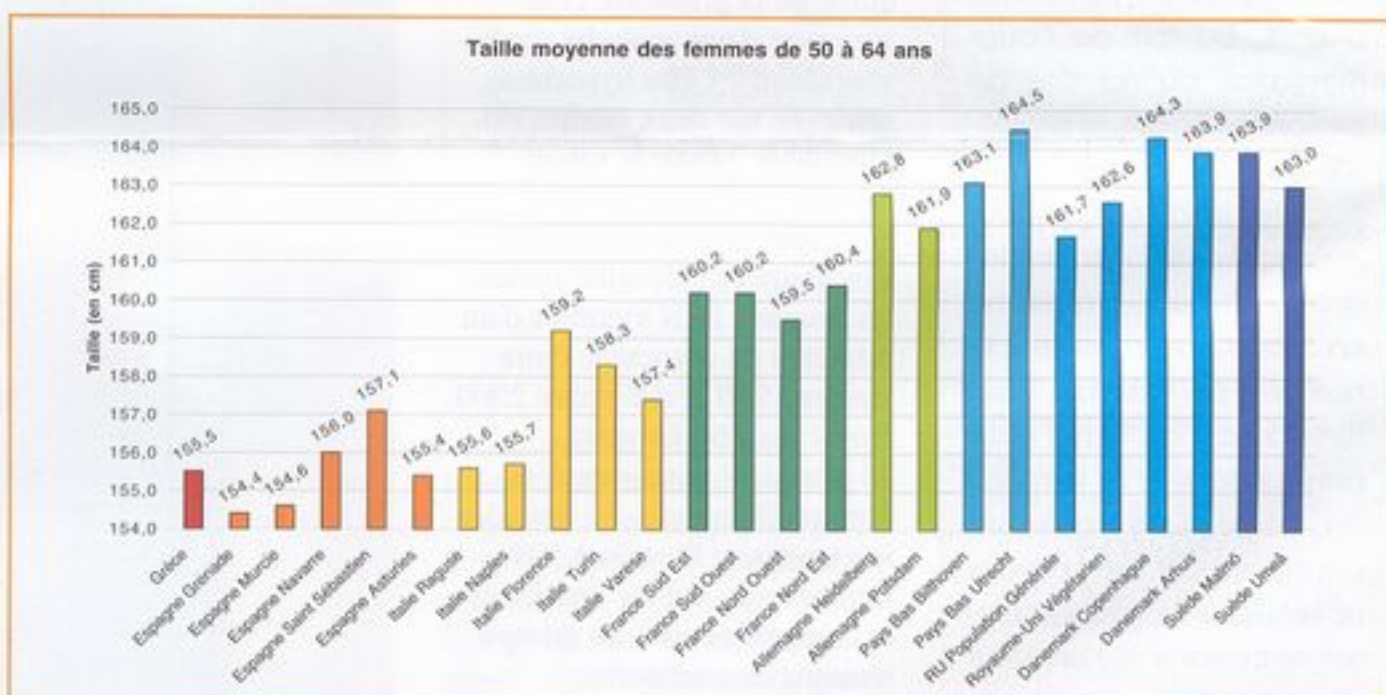
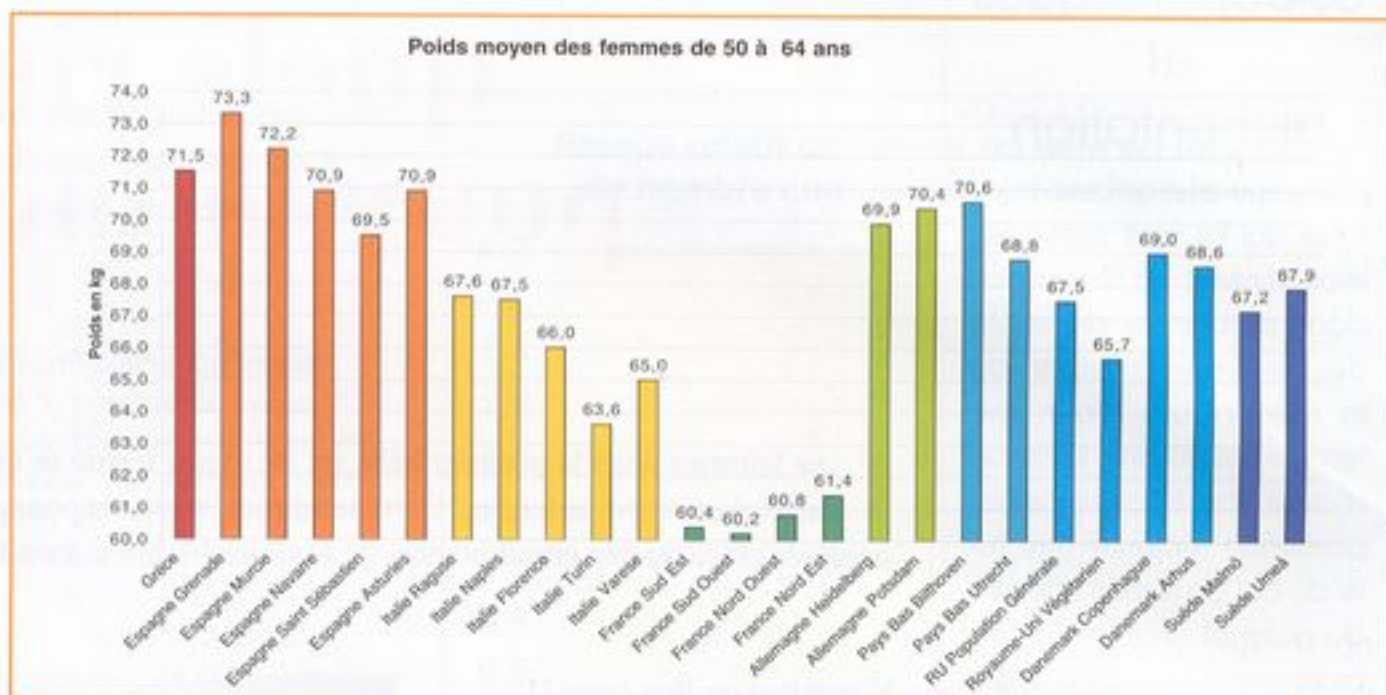
Créée il y a 10 ans, EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition) vise à étudier le rôle des habitudes alimentaires et des modes de vie dans la survenue de cancers et d'autres maladies chroniques. À partir de données recueillies entre 1992 et 1999, les chercheurs d'EPIC ont conduit une étude portant sur environ 80 000 hommes et 135 000 femmes répartis dans 23 centres de 10 pays européens (France, Italie, Espagne, Royaume-Uni, Pays-Bas, Grèce, Allemagne, Suède, Danemark, Norvège). Cette étude portait sur les mesures de poids, de taille, de tour de taille et tour de hanches. La tranche d'âge choisie (de 50 à 64 ans) correspond au groupe d'âge commun à tous les participants.

Premier constat

Les mesures anthropométriques varient considérablement à l'intérieur de la population des différents centres européens participant à l'étude EPIC. Ce constat fournit une base pour des investigations futures sur les risques de maladies chroniques dont le cancer. Le tour de taille moyen des femmes varie de 77 cm chez les Françaises* du Sud-Ouest à 95 cm chez les Espagnoles de Murcie. Le tour de hanches moyen varie, lui, de 98 cm chez les Françaises du Sud-Ouest à 111 cm chez les Espagnoles de Murcie. Au total, 27 % des femmes EPIC ont un tour de taille supérieur à 88 cm et 48 % un rapport taille-hanches supérieur à 0,8.

Poids et taille

Le poids moyen varie pour les femmes de 60,2 kg (Françaises du Sud-Ouest) à 73,3 kg



Premières analyses biochimiques



Des analyses biochimiques ont été faites sur les échantillons de sang de volontaires de la cohorte EPIC pour comparer les concentrations plasmatiques d'une part, de caroténoïdes (dont le lycopène) d'autre part, d'acides gras, de façon à avoir une idée de leur distribution respective dans les taux sanguins.

La tomate plutôt cuite que crue ?

Grâce à leur richesse en fibres alimentaires, en potassium et en micro nutriments antioxydants, la preuve n'est plus à faire que la consommation régulière et importante de fruits et légumes est bénéfique pour la santé. On a cherché à savoir ce qui était "bon" dans les fruits et légumes. En dehors du β -carotène, on s'est intéressé aux caroténoïdes. Plus de quarante de ces pigments sont présents dans certains aliments, dont dix parfaitement identifiables dans le sang. Dans les échantillons de plasma analysés, le lycopène était quantitativement le caroténoïde le plus important, suivi par le β -carotène et la lutéine. Si l'on trouve du lycopène dans les tomates, il est intéressant de constater que sa biodisponibilité est plus importante dans les tomates ayant subi une transformation (sauces tomate). Mais pour que l'alimentation reste un plaisir, mieux vaut considérer les légumes sous l'angle du goût et de la satisfaction que leur consommation procure sans se focaliser sur un micronutrimement particulier. En gardant toujours à l'esprit que diversité, quantité et régularité de consommation de fruits et légumes sont indispensables.



Concentrations en acides gras, le taux au bout de la fourchette

Principale source énergétique des tissus humains, la graisse joue plusieurs rôles structurels et métaboliques. Les acides gras sont le principal constituant des membranes de la cellule. Ils influencent sa fluidité et sa perméabilité. Cependant une absorption excessive de graisses peut augmenter le risque de maladies cardiovasculaires. Les dosages effectués à partir des prélèvements sanguins de 3 000 sujets répartis dans 16 des centres EPIC mettent en lumière une grande disparité des taux d'acides gras, consécutifs à l'hétérogénéité des habitudes alimentaires. Ainsi, les acides gras mono-insaturés (AGMI) ont une origine qui varie selon l'alimentation. L'utilisation préférentielle d'huile d'olive dans les pays méditerranéens explique probablement le haut pourcentage d'AGMI présent dans les échantillons de ces pays. Le taux plus élevé à Umea (Suède) qu'à Murcie (Espagne) laisse suspecter une autre origine. Ce taux peut s'expliquer par la consommation importante de viande de bœuf, beurre et margarine qui contiennent beaucoup d'AGMI. Cependant, le plus bas niveau d'AGMI ayant été observé en France et aux Pays-Bas, pays pourtant grands consommateurs de beurre pour le premier, de margarine pour le second, des études complémentaires devront éclaircir les variations de ces taux.



À vos calculettes

Dans plusieurs articles de ce Bulletin, vous nous entendrez parler de l'indice de masse corporelle (IMC). C'est un indicateur couramment utilisé par les nutritionnistes et diététicien(ne)s, qui permet de se faire une idée de la corpulence d'un individu, en tenant compte de son poids et de sa taille. Il se calcule en divisant le poids (en kilos) par le carré de la taille (en mètre). Ainsi, une femme de 1,60 m pesant 61 kilos a un IMC égal à 23,8.

$$\text{IMC} = \frac{61 \text{ kg}}{1,60 \text{ m} \times 1,60 \text{ m}} = 23,8$$

L'OMS a défini un IMC inférieur à 18,5 comme inférieur à la normale. Un IMC compris entre 18,5 et 25 est réputé normal. S'il est compris entre 25 et 30, il correspond à une corpulence supérieure à la normale, alors qu'au-delà de 30 on parle d'obésité. Ces normes sont applicables quels que soient le sexe et l'âge de l'individu.

(Espagnoles de Grenade). La taille moyenne varie, elle, de 154,4 cm (Grenade, Espagne) à 164,5 cm (Utrecht, Pays-Bas). L'indice de masse corporelle moyen (cf. encadré "A vos calculettes") s'établit à 23,5 pour les Françaises du Sud de la France et à 30,8 pour les Espagnoles de Grenade.

Grande diversité de l'obésité

On observe de grandes disparités dans la répartition du poids normal, surpoids et obésité entre les centres EPIC. La prévalence de l'obésité varie chez les femmes de 5 % à 53 %. Satisfecit pour les Françaises chez qui l'obésité est faible (à peine plus de 5 %), alors qu'elle est fréquente chez les participantes espagnoles, grecques et italiennes (de Raguse et Naples) : dans chacun de ces centres plus du quart des sujets était défini comme obèse. Néanmoins, dans le pourtour méditerranéen, la fréquence des maladies liées à l'obésité telles que les maladies coronariennes est l'une des plus basses d'Europe. Étrange constat qui oblige à prendre en compte d'autres facteurs tels que l'alimentation méditerranéenne (abondance de fruits et légumes frais, consommation modérée de viande au profit du poisson, usage très répandu de l'huile d'olive, sans oublier une consommation régulière et modérée de vin). Autre élément à considérer dans ces régions, la rareté des comportements tabagiques.

* Dans cette analyse, la France est découpée en quatre zones :

- Sud-Est : Alpes, Côte d'Azur et Languedoc-Roussillon.
- Sud-Ouest : Aquitaine, Midi-Pyrénées et Limousin.
- Nord-Ouest : Basse-Normandie, Haute-Normandie, Bretagne, Pays de Loire, Poitou-Charentes et Nord.
- Nord-Est : Alsace, Lorraine, Franche-Comté, Auvergne, Bourgogne, Rhône-Alpes, Centre, Champagne-Ardenne, Picardie et Ile de France.

