

# femmes en questions

Étude Épidémiologique auprès de 100 000 femmes de la MGEN

n°9

OCTOBRE  
NOVEMBRE  
2011



## ALIMENTATION

Fruits et légumes  
Typologies  
alimentaires  
Diabète

## ENVIRONNEMENT ET MODE DE VIE

Asthme  
Vitamine D et soleil  
Alcool  
Tabac

## MÉNOPAUSE

Traitements  
et évolution  
des pratiques

## HORMONES

Mélanome  
Endométriose

# 20 ans à nos côtés !

Ce nouveau bulletin, dont les résultats n'existeraient pas sans vous, marque deux dates importantes. La première correspond aux 20 ans du lancement de E3N, l'occasion de faire le point sur 20 années de recherche à travers un panorama des grands thèmes développés et des avancées scientifiques permises par cette formidable base de données, aujourd'hui reconnue comme un véritable « patrimoine scientifique national ».

La seconde date correspond au lancement de notre projet de nouvelle cohorte, intitulée E4N. Cette cohorte sera constituée de ceux de vos enfants et petits-enfants qui accepteront d'y participer. Elle sera portée institutionnellement par l'Université Paris-Sud en collaboration avec l'Inserm et l'Institut Gustave-Roussy. E4N sera donc une étude prospective chez les jeunes et les adultes de différents âges, qui prendra en compte l'environnement familial et génétique.

Le projet E4N a été lauréat de l'appel d'offre « Investissements d'avenir » (lancé par le Ministère de la Recherche avec l'aide du Grand Emprunt), et figure parmi les 10 projets sélectionnés à l'échelle nationale. Ce succès récompense la dynamique scientifique de notre équipe, acquise grâce à votre collaboration depuis toutes ces années.

« Votre collaboration depuis toutes ces années est infiniment précieuse. »

## MAIS L'AVENTURE E3N CONTINUE BIEN SÛR

Aujourd'hui, 3 ans après le dernier questionnaire, en voici un nouveau que nous avons voulu le plus lisible et le plus simple possible.

Vous y découvrirez de nouvelles questions liées au vieillissement, ou qui portent sur le handicap et la perte d'autonomie, autant de sujets d'étude auxquels E3N peut apporter sa contribution. Vous y trouverez aussi des questions qui peuvent vous sembler inadaptées, mais elles vous sont posées ainsi parce qu'elles font consensus dans la littérature scientifique et qu'elles permettent de cerner au mieux tel ou tel diagnostic.

Pour tous ces sujets d'étude, nous avons encore une fois besoin de votre engagement et des renseignements que vous voudrez bien nous communiquer.

Soyez réellement remerciées pour votre participation constante depuis toutes ces années et continuons, avec l'aide des nouvelles générations, à faire avancer la recherche. ●



Françoise Clavel-Chapelon  
Pour l'équipe E3N

Ce bulletin est aussi l'occasion d'exprimer notre gratitude à nos partenaires sans lesquels l'étude E3N ne pourrait continuer : la Ligue contre le Cancer et ses comités départementaux\*, la MGEN, l'Inserm et l'Institut Gustave Roussy.

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

Merci également à l'Institut de Recherche en Santé Publique, la Fondation de France, l'Agence Nationale de la Recherche, l'Institut National du Cancer, l'Association pour la Recherche sur le Cancer, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, l'Université Paris-Sud, l'Union Européenne, ainsi qu'aux Ministères de la Santé et de la Recherche pour leur soutien dans différents projets scientifiques.

Nous tenons aussi à remercier pour leur collaboration les journalistes suivants : Stéphanie Delage, Gaëlle Lahoreau, Clara Delpas, Erwan Leconte ainsi qu'Isabelle Cosnard pour son rôle essentiel dans l'élaboration et la coordination de ce bulletin et Rafika Chaït, Sylvie Mesrine, Marie Fangon, Maryvonne Niravong, Marina Touillaud pour leur relecture attentive.

## Les chercheurs qui ont contribué par leurs travaux à ce bulletin sont les suivants :

Marie-Christine Boutron-Ruault et Laura Tondeur (fruits et légumes), Vanessa Cottet (alimentation et cancer du sein), Prévost Jantchou (maladies inflammatoires de l'intestin), Blandine Guillain-de Lauzon (diabète), Raphaëlle Varraso (asthme), Sophie Morois (adénomes colorectaux), Pierre Engel, Mazda Jenab (vitamine D), Guy Fagherazzi (diabète, alcool), Alice Vilier (tabac), Agnès Fournier, Nathalie Chabbert-Buffet, Sophie Morois, Pierre Engel (traitements hormonaux), Marina Kvaskoff et Anne Bijon (mélanome et endométriose), Agnès Fournier (pharmacovigilance). Ils ont aussi pu être réalisés grâce au travail de Lyan Hoang et de tous les autres membres de l'équipe E3N.

Conception et réalisation : © 2011 Collectif « Entrez-sans-frapper », créations solidaires & responsables.

## ALIMENTATION

## Fruits &amp; légumes

## quels effets protecteurs contre le cancer ?



© Fotolia: Gleb Semenjuk

Une nouvelle étude de la cohorte E3N, menée sur plus de 70 000 femmes, est en train d'évaluer le lien entre la survenue d'un cancer et la consommation de fruits et légumes. Car la question de leurs effets bénéfiques fait toujours l'objet d'une controverse !

Intuitivement, le bon sens populaire le dit : les fruits et légumes, c'est bon pour la santé. Leurs vitamines et minéraux diminueraient le risque de cancer et autres maladies. Aussi, les autorités recommandent-elles au moins 5 fruits et légumes par jour. Pourtant, les résultats de l'étude EPIC (European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition) parus au printemps 2010 ont ébranlé ceux-là même qui avaient établi les recommandations ! Cette étude menée en Europe sur environ 500 000 personnes âgées de 25 à 70 ans, suivies entre 1992 et 2000, dans 10 pays dont la France, n'a en effet pas montré de grandes différences entre les petits et les gros consommateurs de fruits et légumes quant à leur risque de développer un cancer... Du coup, certains médias ont alors, un peu vite sans doute, souligné que l'effet protecteur des fruits et légumes était limité. Ils ont commencé à propager l'idée qu'il ne servait à rien, finalement, d'adopter un régime riche en fruits et légumes... Une conclusion un peu hâtive car, dans les faits, les résultats du peu d'études à s'être jusqu'alors intéressées en détail à la relation

entre consommation de fruits et légumes et risque global de cancer sont peu cohérents. La raison ? Ces études sont d'une part difficiles à mener (il faut parvenir à recueillir des données fiables de consommation) et d'autre part peuvent être biaisées parce que le cancer est une maladie multifactorielle et qu'il existe de nombreux facteurs de risque potentiels, comme l'alcool ou le tabac, eux-mêmes associés au comportement alimentaire... Enfin, les conclusions elles-mêmes ne sont pas toujours faciles à établir : s'il s'avère dans une étude que les gros consommateurs de fruits et légumes ont moins de cancers que les autres, que conclure sur la contribution réelle des fruits et légumes ? N'est-ce pas simplement parce que de tels consommateurs ont par ailleurs un mode de vie plus sain que les autres ? Et si, à l'inverse, une étude montre qu'ils ont plus de cancers, ne serait-ce pas parce qu'étant plus enclins à s'occuper de leur santé, ils vont plus facilement se faire dépister, et auront donc plus de cancers diagnostiqués mais à faible risque d'évoluer ?

#### UNE NOUVELLE ÉTUDE DE LA COHORTE E3N

Des études complémentaires à grande échelle sont donc nécessaires et la cohorte E3N (d'ailleurs incluse dans l'étude EPIC) se prête particulièrement bien à l'exercice. « On sait qu'il existe de plus en plus d'arguments montrant l'impact des typologies alimentaires, des aliments, des nutriments, et d'autres composants alimentaires sur le risque de plusieurs types de cancer : même s'il

n'est pas possible de fournir des estimations globales du risque, il a été estimé qu'au moins 35 % des décès par cancer seraient liés à des facteurs alimentaires » expliquent les chercheurs

de l'équipe E3N, qui ont mis en place une étude sur la relation entre consommation de fruits et légumes et risque de cancer dans la cohorte E3N. Dans cette nouvelle étude, les données alimentaires

« Premiers résultats : les femmes qui consomment le plus de fruits et légumes ont un risque de cancer significativement réduit par rapport aux faibles consommatrices. »

de 73 034 femmes, recueillies entre juin 1993 et juillet 1995, vont être analysées : quantité et fréquence de consommation de 208 aliments et boissons ont pu être précisément mesurées. Parallèlement, les données médicales ont été recueillies : de 1993 à juillet 2008, 7 803 nouveaux cancers ont été diagnosti-



« 1, 2, 3, 4, 5 fruits & légumes par jour »



©/Stockphoto - Dimitris Stephanides

qués chez ces femmes, dont 3 721 cancers du sein, 513 cancers colorectaux, 290 cancers de la thyroïde, 275 cancers de l'ovaire et 299 cancers de l'endomètre. Enfin, dernier élément recueilli par questionnaire : le statut tabagique. Les premiers résultats sont très encourageants : les femmes qui consomment le plus de fruits et légumes ont un risque de cancer significativement réduit par rapport aux faibles consommatrices. L'effet le plus marqué est observé chez les grandes consommatrices de légumes cuits (plus de 215 g/j par rapport à moins de 86 g/j) qui ont une diminution de risque de 10 %, et surtout une diminution de 35 % du risque de cancer de stade très avancé. L'équipe va affiner ces premiers résultats en étudiant quels types de cancer sont le plus diminués par la consommation de fruits et légumes, et en s'intéressant aux nutriments apportés par les fruits et légumes, en particulier bêta-carotène, vitamines E et C et zinc.

Il n'est pas possible, dans une étude de cette ampleur, de prendre en considération la qualité des fruits et légumes, mais le bon sens suggère de consommer le plus possible des fruits et légumes peu traités en pesticides. « *S'il est possible de mettre en évidence un effet protecteur des fruits et légumes vis-à-vis du risque de cancer alors que leur qualité est souvent imparfaite, cela suggère que cet effet serait encore plus important si on n'utilisait que des fruits et légumes non traités !* » estiment les chercheurs E3N. L'étude permettra dans les deux ans à venir d'évaluer l'association entre consommation de fruits et légumes, mais aussi marqueurs biologiques comme les valeurs sériques de caroténoïdes, et risque global de cancer, tout en prenant en compte des modulateurs d'effet potentiels, comme le tabac par exemple... « *En termes de santé publique et de prévention, nous pourrions alors revoir les recommandations actuelles* » considèrent les chercheurs. Les premiers résultats publiés sont attendus au printemps prochain. ●

# L'alimentation joue sur le cancer du sein



©/Stockphoto - Jacek Chabaszewski

**Une alimentation de type méditerranéenne peut diminuer le risque de développer un cancer du sein chez les femmes ménopausées.**

**Une alimentation occidentale peut l'augmenter.**

**Ces conclusions sont toutefois à tempérer : ni tous les types de cancers, ni toutes les femmes ne seraient concernés.**



## UNE ALIMENTATION OCCIDENTALE À ÉVITER

L'alimentation occidentale s'est révélée associée à une augmentation du risque de cancer du sein de 20 %. L'alcool, facteur de risque de cancer du sein reconnu (cf. article p.11), l'expliquait en partie, mais l'association persistait même après la prise en compte de ce paramètre. En y regardant de plus près, l'équipe E3N s'est cependant rendu compte que l'alimentation occidentale n'exercerait une influence que sur les cancers du sein exprimant des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone (voir encadré). Ce type d'alimentation influencerait ainsi le risque de cancer par le biais de mécanismes hormonaux. Deuxième observation des chercheurs : éviter une alimentation occidentale ●●●

Les Françaises sont de plus en plus confrontées au cancer du sein. Cette évolution est en partie liée à notre mode de vie : nous avons des enfants plus tard, allaiter est moins fréquent, les premières règles sont plus précoces... Notre alimentation jouerait aussi un rôle. Au Japon, l'occidentalisation de l'alimentation serait en partie responsable de la forte augmentation des cas au cours des 50 dernières années. Cependant, les études portant sur l'influence de l'alimentation sur le risque de cancer du sein sont peu nombreuses. La cohorte E3N a permis d'apporter sa pierre à l'édifice scientifique.

Entre 1993 et 2005, 2 381 femmes de la cohorte ont développé un cancer du sein sur un total de 65 374 femmes ménopausées. Deux types d'alimentation ont été étudiés. Le premier, « occidental », était caractérisé par la consommation de viandes, frites, riz, pâtes, pommes de terre, œufs, beurre, boissons alcoolisées... Le second type, « méditerranéen », était centré autour des légumes, fruits, produits de la mer, huile d'olive.

“ *L'alimentation méditerranéenne est associée à une diminution du risque de cancer du sein pour les femmes consommant quotidiennement moins de 2 000 calories.* ”

## LE CANCER DU SEIN & SES RÉCEPTEURS HORMONAUX

Les cancers sont des maladies caractérisées par une multiplication cellulaire incontrôlée. Deux tiers des cancers du sein mettent en jeu des cellules tumorales présentant dans leur noyau un grand nombre de récepteurs hormonaux. Lorsque des molécules d'œstrogène ou de progestérone se fixent sur ces récepteurs, les cellules cancéreuses sont stimulées et se multiplient.

D'autres cancers ne contiennent pas de récepteurs hormonaux. Les œstrogènes et la progestérone n'ont donc pas d'action sur leur multiplication, qui est induite par l'action de facteurs de croissance (protéines qui stimulent la multiplication cellulaire des tissus).

✚✚ ne serait bénéfique que pour les femmes minces ou de poids normal. Chez les femmes en surpoids, qui ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein après la ménopause, manger un peu, beaucoup, passionnément, à la mode occidentale n'aurait aucune influence. Maigrir serait bien plus important que modifier son type d'alimentation. Même si les deux peuvent être liés.



### POUR UNE ALIMENTATION MÉDITERRANÉENNE STRICTE

Quant à l'alimentation méditerranéenne, si elle est associée à une diminution du risque de cancer du sein, cela n'est vrai, selon l'étude des données E3N, que pour les femmes consommant quotidiennement moins de 2 000 calories. Le risque est alors diminué de 25%. Une femme mangeant cinq fruits et légumes par jour, mais qui agrémenté son avocat de mayonnaise, ou qui marie son blé complet avec une entrecôte, n'est pas « protégée » par l'alimentation méditerranéenne. Seule une alimentation méditerranéenne stricte aurait des vertus contre le cancer du sein.

Les travaux de l'équipe E3N ne permettent pas de rattacher l'effet protecteur de l'alimentation méditerranéenne à un aliment ou un nutriment en particulier, mais montrent plutôt que c'est l'équilibre global de l'alimentation qui intervient. L'important serait de manger régulièrement des fruits, des légumes, de l'huile d'olive, peu de viande, peu d'aliments industriels etc... Le tout, sans à-coups, en respectant équilibre et régularité. ●

## Maladies inflammatoires de l'intestin :

## attention pas trop de viande !

Une étude dans la cohorte E3N s'est penchée sur l'effet de l'alimentation dans l'apparition des maladies inflammatoires de l'intestin. Résultat ? Gare aux excès de viande !



© iStockphoto : YinYang

Les données recueillies entre 1993 et 1995 sur les habitudes alimentaires de 67 581 participantes à l'étude ont permis d'établir qu'une consommation élevée de protéines animales, plus particulièrement de viande, multipliait par 3,3 le risque de développer une maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn ou rectocolite ulcéro-hémorragique). 77 femmes de la cohorte ont d'ailleurs déclenché une telle maladie au cours du suivi. Un résultat original, car très peu d'études se sont intéressées aux relations entre ces maladies et l'alimentation. Les seules données disponibles provenaient d'études cas-témoin, qui interrogent les sujets lorsqu'ils sont déjà malades, avec d'importants risques de biais (en particulier parce qu'ils ont pu modifier leur alimentation du fait de leur maladie). D'un point de vue biologique, il est tout à fait plausible que les protéines

présentes dans la viande rouge puissent avoir un effet délétère sur l'intestin (cf. bulletin n° 8). Il a, en effet, déjà été montré qu'une augmentation de la consommation de ces protéines pouvait conduire à la formation par la flore intestinale colique de produits de dégradation comme des substances ammoniacuées et du sulfite d'hydrogène, toxiques pour le côlon. D'autres mécanismes peuvent aussi être suspec-

“ Il est tout à fait plausible que les protéines présentes dans la viande rouge puissent avoir un effet délétère sur l'intestin. ”



tés, tels que l'effet de la viande rouge sur la dysbiose (déséquilibre de la flore intestinale) ou sur la réponse inflammatoire. Dans la cohorte E3N, comme souvent dans les pays occidentaux, les niveaux de consommation de protéines animales étaient élevés, au-dessus des quantités recommandées, ce qui permet de suggérer que limiter ses apports aux doses recommandées pourrait réduire l'incidence de ces maladies contraignantes. ●

© iStockphoto : Fergus Muir

# Diabète, les dernières études

L'équipe E3N a cherché à évaluer les effets protecteurs ou délétères de divers facteurs sur le diabète. Le point sur ces dernières études.

Jusqu'à présent, peu d'études se sont intéressées à l'impact des modifications du poids corporel tout au long de la vie sur la survenue du diabète à l'âge adulte. Les chercheurs ont analysé les données recueillies entre 1990 et 2007 auprès de 91 453 femmes de la cohorte E3N : poids et taille à différentes périodes, poids de naissance et silhouette corporelle à différents âges de la vie.

## FAIBLE POIDS DE NAISSANCE : ENFANT À SURVEILLER...

Cela fait longtemps que l'association entre le surpoids, l'obésité et le diabète est connue. En particulier lorsque ce surpoids survient au cours de l'adolescence ou tôt dans la vie adulte. Depuis peu, les études ont montré qu'un faible poids de naissance est souvent associé à la survenue d'un diabète ou d'une intolérance au glucose à l'âge adulte. Explication avancée : les phases de carence alimentaire durant la période foetale perturbent le développement et la maturation des cellules bêta sécrétant l'insuline, d'où quelques problèmes dès que la nourriture redevient abondante... L'équipe E3N a montré dans une étude portant sur plus de 2 500 cas de diabète que le « rattrapage » du poids au début de la vie adulte est probablement un facteur de risque important dans la survenue du diabète à l'âge adulte. **Conclusion** : les jeunes femmes qui ont été des nouveau-nés, des enfants ou même des adolescentes plutôt maigres, doivent être particulièrement vigilantes à

ne pas prendre trop de poids !

## HORMONES PROTECTRICES

Chez la femme, il semble que l'intolérance au glucose et la résistance à l'insuline augmentent avec l'âge, mais il n'est pas encore certain que la ménopause module cette augmentation. Ce constat suggère néanmoins l'intérêt éventuel d'un traitement hormonal de la ménopause. D'autant qu'une étude américaine menée sur près de 3 000 femmes a déjà montré en 2003 qu'un traitement hormonal de la ménopause diminuait de 35 % le risque de développer un diabète. Pour évaluer cet effet, des chercheurs de l'équipe E3N ont suivi les quelques 63 624 femmes ménopausées de la cohorte, de 1992 à 2007, afin de comparer l'effet de plusieurs traitements hormonaux de la ménopause, de formulation et de voie d'administration différentes. L'équipe a ainsi pu établir que de tels traitements, quelle que soit leur formulation, mais surtout lorsqu'ils sont pris par voie orale, étaient bien associés à une diminution du risque de survenue du diabète après la ménopause. Et ce, indépendamment des variations de l'indice de masse corporelle, donc quelle que soit l'attention portée au contrôle du poids !

## LE CAFÉ, UN ANTIDIABÉTIQUE MYSTÉRIeux

La consommation de thé, de café et de chicorée de 69 532 femmes de la cohorte E3N a été étudiée. Sur les 59 222 buveuses de café de l'étude, 61 % buvaient du café au petit déjeuner, 37 % le matin, 71 % au déjeuner, 24 % dans l'après-midi, 15 % au

dîner et 6 % le soir. La conclusion des chercheurs confirme les résultats de la majeure partie des études antérieures sur le sujet, puisqu'elle montre une diminution du risque de diabète associée à la consommation de café. L'effet protecteur le plus marqué est retrouvé chez les buveuses de café du midi, montrant que le moment où le café était consommé dans la journée jouait un rôle déterminant dans le métabolisme. Pour l'équipe E3N, le café du midi exercerait donc un rôle protecteur... D'où vient-il ? De la caféine ? Sans doute pas uniquement car l'effet était très similaire, que le café soit décaféiné ou non. Cela suggère l'implication d'autres composés contenus dans le café : magnésium, lignanes, acides chlorogéniques... et de mécanismes qu'il reste à découvrir ! Un dernier point : peu importe que le café soit filtre ou expresso, sucré ou non... Une association à confirmer cependant ! Rien en revanche du côté des consommatrices de thé ou de chicorée, qui ne présentent pas de variation particulière du risque de diabète. ●

« Plus on consomme de café, et surtout au repas de midi, moins on risque de développer un diabète. »



## ENVIRONNEMENT &amp; MODE DE VIE

# Quels sont les facteurs environnementaux associés à l'asthme ?

© iStockphoto.com - © Selma Joiner



La cohorte E3N, une fois de plus, a permis aux chercheurs de disposer d'un nombre de femmes suffisamment important pour étudier plusieurs facteurs environnementaux que l'on suppose liés à l'asthme de l'adulte, et aussi de l'enfant.



© Fotolia: Alekss

**D**epuis quelques décennies, on observe une augmentation de l'asthme dans le monde qui pourrait être due à des changements de facteurs environnementaux ou comportementaux. Parmi de nombreux facteurs environnementaux, l'urbanisation, et plus particulièrement une moindre exposition aux animaux de ferme durant l'enfance, pourrait être impliquée. La modification des habitudes alimentaires a également été fortement suggérée pour expliquer l'augmentation de la fréquence de l'asthme dans la plupart des pays industrialisés.

## PLUS ASSEZ DE CONTACT AVEC LES ANIMAUX DE FERME

Selon l'hypothèse « hygiéniste », la diminution des contacts précoces des enfants avec des agents infectieux, particulièrement lors de contacts avec du bétail, pourrait expliquer l'augmentation de la fréquence de l'asthme et des allergies. Pour vérifier cette hypothèse, des chercheurs collaborant avec l'équipe en charge de la cohorte E3N ont évalué les associations entre la vie à la ferme durant l'enfance et l'asthme de l'enfant. Les chercheurs se sont également intéressés à l'asthme de l'adulte afin de voir si il y avait un effet à long terme de l'exposition aux animaux de ferme dans l'enfance sur l'asthme.

Au final, l'étude a pu inclure 54 018 femmes ayant répondu aux questions sur l'asthme et la vie à la ferme durant l'enfance. Trois indicateurs de ruralité ont été définis selon que les femmes : 1) avaient eu ou non des parents fermiers ; 2) étaient nées ou non en zone rurale (moins de 5 000 habitants) ; 3) avaient été ou non en contact avec des animaux de ferme pendant l'enfance. Pour évaluer l'exposition à ces animaux, les auteurs ont imaginé des scores, tels que le score bovin par exemple, construit à partir des données du Recensement Général Agricole (RGA) en combinant le nombre de têtes de bétail par habitant et la taille de la commune de naissance. D'autres scores ont été établis pour les porcs, les poules, les caprins, les ovins et les équidés. Les résultats de l'étude montrent que



© Fotolia: valery555 - laurine45

“ Les chercheurs ont confirmé le rôle bénéfique sur l'asthme de l'enfant d'avoir des parents fermiers et d'être née dans une commune rurale. ”

12 % des femmes avaient eu des parents fermiers, 36 % étaient nées dans une commune rurale, et 5 % étaient nées dans une commune avec au moins 2 vaches par habitant d'après les données du RGA. Les chercheurs ont confirmé le rôle bénéfique sur l'asthme de l'enfant d'avoir des parents fermiers et d'être née dans une commune rurale, et ils ont également montré que plus le score bovin était élevé (c'est-à-dire, plus il y avait de bovins dans la commune de naissance), moins les femmes avaient d'asthme de l'enfant. La fréquence plus faible de l'asthme de l'adulte chez les femmes nées dans un environnement rural conforte l'hypothèse de cet effet bénéfique à long terme, indépendamment des autres facteurs environnementaux ou comportementaux chez l'adulte.

## UN LIEN AVEC L'ALIMENTATION ?

Les chercheurs ont également montré que les habitudes alimentaires à l'âge adulte étaient différentes en fonction du lieu de



vie pendant l'enfance; les femmes ayant vécu à la campagne enfant ont tendance à manger plus de fruits et de légumes, et à consommer moins d'apéritifs à l'âge adulte que les femmes nées à la ville. L'alimentation à la vie adulte ne modifiait pas l'effet bénéfique de la vie à la campagne durant l'enfance sur l'asthme.

Nos habitudes alimentaires se sont considérablement modifiées durant les dernières décennies, avec une diminution de la consommation de fruits, légumes et poissons, et une augmentation de la consommation de plats préparés industriellement. L'hypothèse alimentaire a été suggérée pour expliquer l'augmentation de l'asthme

dans la plupart des pays industrialisés. Parmi 54 672 femmes de la cohorte E3N (dont 2 634 asthmatiques), les chercheurs ont identifié trois typologies alimentaires : « prudente » reposant sur une consommation majoritaire de fruits et légumes, « occidentale » qui intègre pizza et tartes salées, desserts et viandes industrielles, et « noix et vins » reposant sur la prise d'apéritif.

**Résultat :** aucune association n'a pu être établie entre l'une ou l'autre de ces typologies et la survenue de l'asthme. Par contre, la typologie « occidentale » était associée à des crises d'asthme plus fréquentes, un indicateur de la sévérité de la maladie,

et la typologie « noix et vin » était associée à une moindre fréquence des crises d'asthme. Cette moindre fréquence des crises pourrait être due à un effet protecteur de la vitamine E.

Pour conclure, les chercheurs ont confirmé que le fait d'avoir des parents fermiers et d'être née dans une commune rurale diminuait le risque d'avoir de l'asthme dans l'enfance. Ils ont également montré que plus il y avait de bovins dans la commune de naissance et moins les femmes avaient de l'asthme de l'enfant. ●

# Le risque d'adénomes colorectaux est étroitement lié au surpoids

Les femmes obèses ont une fois et demi plus de risque de développer un adénome colorectal (tumeur bénigne pouvant dégénérer en cancer), que celles de corpulence « normale ». Telle est l'une des conclusions d'une étude récemment publiée par les chercheurs de l'équipe E3N, à partir d'une série de questionnaires envoyés aux participantes de la cohorte E3N. Parmi elles, 17 391 femmes ayant passé au moins une coloscopie entre 1993 et 2002 ont constitué

le cœur de l'échantillon. Des adénomes au niveau du côlon ou du rectum avaient été repérés chez 1 408 d'entre elles. L'analyse statistique a ensuite étudié si des facteurs anthropométriques différencient les 1 408 femmes, chez lesquelles un adénome avait été diagnostiqué à la coloscopie, des autres ayant un côlon sain. **Résultat :** une prise de poids supérieure à 500 grammes par an augmentait de 23 % le risque de développer un adénome. Par ailleurs, le côlon gauche (ou côlon descendant) s'avérait être bien plus sensible que le côlon droit (côlon ascendant et transverse) ou le rectum, aux effets du surpoids ou de l'obésité. Côlon droit et côlon gauche constitueraient de ce fait des entités bien plus distinctes que ce que l'on pensait jusqu'alors, soumises à des mécanismes différents pouvant conduire au développement d'adénomes. L'étude révélait également que c'est essentiellement l'accumulation de graisse au niveau abdominal qui serait néfaste, plutôt qu'au niveau des fesses ou des hanches. ●



©/Stockphoto: Lidija Tomić



©/Stockphoto: Ioana Davies

## QUAND COMMENCE-T-ON À PARLER D'OBÉSITÉ ?

**Le surpoids et l'obésité sont définis à partir des valeurs de l'indice de masse corporelle (IMC),** calculé selon la formule :

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

### Interprétation de l'OMS

- de 16,5 : Dénutrition
- 16,5 à 18,5 : Maigre
- 18,5 à 25 : Corpulence normale
- 25 à 30 : Surpoids
- 30 à 35 : Obésité modérée
- 35 à 40 : Obésité sévère
- + de 40 : Obésité morbide ou massive



## ENVIRONNEMENT &amp; MODE DE VIE

# La relation entre la vitamine D et le risque de cancer du sein se précise

Les femmes dont le taux sanguin de vitamine D est suffisant auraient un risque réduit de développer un cancer du sein par rapport aux femmes carencées. Explications.

Plusieurs études ont montré que la vitamine D a un rôle bénéfique sur le cancer du sein. Synthétisée grâce à l'exposition solaire ou apportée via l'alimentation, la vitamine D subit plusieurs transformations dans l'organisme avant de développer des propriétés anticancéreuses. Elle est d'abord modifiée par le foie, sous le contrôle étroit du calcium et de certaines hormones, avant d'être transformée en une forme biologique active via le rein ou des tissus périphériques comme le sein. Les chercheurs savent d'ores et déjà que la vitamine D agit sur l'activité de plus de 200 gènes, dont certains sont impliqués dans le développement du cancer. Ainsi, la vitamine D sérique participe au blocage du cycle de multiplication des cellules qui freine le processus cancéreux.

## UN RISQUE MOINDRE ASSOCIÉ À UN TAUX SANGUIN EN VITAMINE D SUFFISANT

La concentration de vitamine D sérique est-elle associée au risque de développer un cancer du sein ? Pour répondre à cette question, l'équipe E3N a effectué une étude sur 1 908 femmes ayant fourni un prélèvement de sang entre 1994 et 1998, dont 636 ont ultérieurement développé la maladie. Outre le taux de vitamine D dans le sang, les taux de calcium, d'hormones, d'albumine ont été mesurés de façon à isoler l'effet propre de la vitamine D des effets d'autres paramètres biologiques. **Résultat** de cette étude : les femmes avec un taux sanguin de

vitamine D supérieur à 30 nanogrammes par millilitre (ng/mL) avaient un risque de développer un cancer du sein diminué de 27 % par rapport aux femmes dont le taux sanguin était inférieur à 20 ng/mL.

## LES FRANÇAISES SONT CARENCÉES

Autre résultat de l'étude des chercheurs E3N sur la vitamine D : 75 % des femmes de la cohorte présentaient une insuffisance en vitamine D, avec un taux sérique inférieur à 30 ng/mL. 37 % de ces femmes affichaient même des taux inférieurs à 20 ng/mL, et étaient donc carencées. Cela confirme que l'alimentation des Françaises n'est pas assez riche en vitamine D et que l'exposition solaire est insuffisante. Ce seuil de 30 ng/mL établi par les biologistes n'est pas une valeur prise au hasard. Elle correspond à une valeur de référence reliée à d'autres bienfaits de cette vitamine sur l'organisme. En effet, la vitamine D est nécessaire à l'équilibre osseux, car elle permet de mieux assimiler et de fixer le calcium sur les os. Comment aller plus loin dans cette étude ? Les chercheurs ont mis en évidence des zones d'ombre qui méritent d'être éclaircies. En effet, la relation trouvée entre le taux de vitamine D et le risque de

développer un cancer du sein a été clairement mise en évidence pour les femmes de moins de 53 ans. Chez les femmes plus âgées, cette relation se brouille. Y-a-t-il un facteur qui masque ce résultat ? De nouvelles études E3N permettront peut-être de répondre à cette question. ●

“ 75 % des femmes de la cohorte présentaient une insuffisance de vitamine D, 37 % étaient carencées. ”

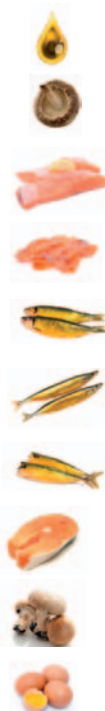
## POUR UNE ALIMENTATION RICHE EN VITAMINE D

On estime qu'une prise quotidienne de 2 000 UI\* est nécessaire pour élever sa vitamine D sanguine de 10 ng/mL à 30 ng/mL.

\*Unité Internationale

## PRINCIPALES SOURCES ALIMENTAIRES DE VITAMINE D (doses pour 100g d'aliment consommé)

HUILE DE FOIE DE MORUE	400 à 1 000 UI pour une cuillère à café
CHAMPIGNONS « SHIITAKE SÉCHÉS »	1 600 UI
SAUMON SAUVAGE CRU	600 à 1 000 UI
SAUMON FUMÉ	300 à 600 UI
SARDINES FUMÉES	300 UI
MAQUEREAU FUMÉ	250 UI
THON FUMÉ	230 UI
SAUMON D'ÉLEVAGE CRU	100 à 250 UI
CHAMPIGNONS DE PARIS CRUS	100 UI
JAUNE D'ŒUF	20 UI par unité



# Alimentation

## et soleil:

### quel lien avec le cancer du sein ?

Une alimentation riche en vitamine D associée à une exposition au soleil régulière diminuerait le risque de développer un cancer du sein.

Les médecins déconseillent les expositions au soleil trop fréquentes, notamment à cause du risque accru de développer un cancer de la peau. Mais s'exposer de temps en temps au soleil a tout de même quelques vertus, dont celle de synthétiser de la vitamine D. Cette vitamine est majoritairement produite au niveau de la peau, sous l'influence des rayons UVB. Elle est également apportée par certains aliments (cf. tableau p.9). Joue-t-elle un rôle dans le cancer du sein ? Les biologistes le soupçonnent depuis plusieurs années. L'équipe E3N a montré, sur 67 721 femmes suivies pendant 10 ans, dont 2 871 ont développé un cancer du sein, que ce lien existe. Les chercheurs n'ont pas mis en évidence d'effet d'une alimentation riche en vitamine D seule. Une diminution du risque de cancer du sein n'était observée que chez les femmes ménopausées consommant une alimentation riche en vitamine D et vivant dans les régions particulièrement ensoleillées.

Il est malheureusement difficile pour beaucoup de femmes ménopausées habitant dans les latitudes où le soleil est moins fréquent, de dépasser le seuil de vitamine D requis pour diminuer le risque de développer un cancer du sein.

Les chercheurs E3N plaident pour une réévaluation des recommandations formulées par l'ANSES<sup>1</sup> concernant la vitamine D, car ses bénéfices pourraient dépasser le cadre seul de la santé osseuse. Ces recommandations devraient idéalement trouver un compromis entre une exposition au soleil modérée, une alimentation équilibrée et une supplémentation pharmacologique adaptée, quitte à goûter à nouveau à l'huile de foie de morue de notre enfance. ●

<sup>1</sup> Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail



© Fotolia: puc-illustrations

## ENVIRONNEMENT & MODE DE VIE

# L'influence de la vitamine D sur le cancer du côlon

Des taux suffisants de vitamine D et de calcium réduisent le risque de cancer du côlon. L'étude EPIC rassemblant 500 000 hommes et femmes en Europe le démontre.



© Fotolia: Chlorophylle

Une recherche épidémiologique a déjà montré une corrélation entre régime alimentaire et cancer colorectal (cf. bulletin n°8). On en sait aujourd'hui un peu plus, grâce à de nouvelles observations ciblées sur la vitamine D. En effet, l'étude européenne EPIC, dont la cohorte E3N est la partie française (cf. bulletin n°5), a recherché si le taux sanguin de vitamine D était associé au risque de cancer colorectal. Parmi les participants des 10 pays, 1 248, qui avaient fourni un prélèvement de sang, ont ultérieurement développé la maladie. Les chercheurs ont trouvé dans cette étude que chez ceux ayant un taux sanguin de vitamine D supérieur à 40 ng/mL (100 nmol/L), le risque de cancer colorectal était diminué de 40% comparé à ceux ayant un taux inférieur à 10 ng/mL (25 nmol/L). Hommes et femmes présentaient des résultats similaires. L'association était mise en évidence pour le cancer du côlon mais non du rectum.

### L'EXPOSITION AU SOLEIL DOIT RESTER MODÉRÉE

Les chercheurs ne se sont pas limités à mesurer le taux de vitamine D dans le sang. Ils ont également mesuré d'autres substances et ont montré que le calcium alimentaire, dont le métabolisme est étroitement lié à la vitamine D, était aussi relié à une diminution du risque de cancer colorectal.

Des résultats globalement en accord avec d'autres grandes études menées aux Etats-Unis et au Japon. Que conseiller ? L'exposition au soleil pour augmenter la synthèse de vitamine D peut être recommandée seulement si elle reste modérée (compte tenu de l'effet néfaste du soleil sur la peau). Il est également important de rappeler que le meilleur moyen de réduire le risque de cancer colorectal reste le maintien d'un poids raisonnable, l'activité physique, l'arrêt de la cigarette ou encore la réduction de la consommation d'alcool et de viande rouge (cf. bulletin n°8). ●

## ENVIRONNEMENT &amp; MODE DE VIE

# L'alcool, dangereux à plus d'un titre

L'alcool est aujourd'hui clairement identifié comme facteur de risque de cancer du sein. Explications.

©/Stockphoto : Matt Jeacock - David Joyner



La consommation d'alcool en France a diminué de moitié depuis 1960, pour passer de 25 litres d'alcool pur par adulte et par an, en moyenne, à environ 13 litres. Cette courbe descendante s'est stabilisée au début des années 2000. Mais, selon l'OMS, 1 % des femmes meurent encore à cause de l'alcool en France. Si les méfaits de la boisson sont bien connus vis-à-vis des cancers de la bouche, du pharynx, du larynx, de l'œsophage et du foie, l'impact du vin, de la bière et autres spiritueux l'est moins pour d'autres maladies, comme le cancer du sein. Pourtant, de nombreuses études scientifiques ont aujourd'hui clairement identifié l'alcool comme facteur de risque de cancer.

## LE SUR-RISQUE DÉPEND DU TYPE D'ALCOOL ET DE L'ÂGE...

Une enquête menée sur les femmes de la cohorte E3N a permis de confirmer la relation entre alcool et cancer du sein, et de l'affiner. 38 % des femmes de la cohorte déclaraient consommer au moins un verre de boisson alcoolisée par jour. 12 % d'entre elles ne buvaient jamais d'alcool. L'étude montrait que le risque des femmes consommant au moins un verre par jour en moyenne augmentait par rapport au risque

des non-buveuses. Après la ménopause, ce risque augmentait de 22 % pour les grandes consommatrices par rapport à celles qui ne buvaient pas du tout. De plus, ce sur-risque était linéaire et augmentait de 4 % pour chaque verre supplémentaire. Mais les résultats différaient suivant le type d'alcool. En effet, le sur-risque était confirmé pour toutes les consommatrices de bière ou de cidre, tandis qu'il apparaissait pour les femmes consommant du vin uniquement si elles étaient ménopausées. A contrario, la consommation d'alcools forts (whisky, gin, vodka, ...) à fortes doses n'avait pas d'impact pour les femmes ménopausées, mais induisait un sur-risque avant la ménopause. En outre, aucune association n'était mise en évidence avec la consommation d'apéritifs (Muscat, Porto, Vermouth, ...), que ce soit avant ou après la ménopause.

## ...ET AUGMENTE POUR LES FEMMES EN SURPOIDS

A noter que l'augmentation du risque lié

“ Les femmes consommant au moins un verre par jour ont un risque de cancer du sein augmenté par rapport aux non-buveuses. ”



à de fortes consommations était davantage marquée pour les femmes en surpoids, c'est-à-dire celles ayant un IMC supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> (cf. encadré p. 8). Dernier facteur analysé grâce à l'étude E3N : le risque selon le type de récepteurs hormonaux de la tumeur (cf. encadré p. 5). Les chercheurs ont observé que la relation entre cancer du sein et alcool ne se retrouvait que pour les tumeurs pré-

sentant des récepteurs hormonaux positifs aux œstrogènes et à la progestérone. Quels mécanismes biologiques seraient à l'origine du sur-risque lié à l'alcool ? Les scientifiques avancent plusieurs hypothèses. Parmi elles, la consommation d'alcool augmenterait la production d'œstrogènes. L'alcool agirait également en augmentant la densité mammaire, qui est un facteur de risque de cancer du sein. Enfin, l'alcool pourrait faciliter la pénétration des agents cancéreux dans les cellules ou bien inhiber leur détoxification. Des pistes que les chercheurs sont en train d'explorer. ●

©/Stockphoto - Mark Tooker



# Actif ou passif, le tabac favorise le cancer du sein

L'article n'est pas encore publié, mais les résultats sont là. Le tabac, même passif, augmente le risque de cancer du sein. Le tabac passif ? C'est le fait d'être exposée par son entourage, familial, professionnel, ou autre, à la fumée de cigarettes.

Pour arriver à cette conclusion, les scientifiques ont combiné les données d'E3N à celles de cinq autres pays : Allemagne, Danemark, Italie, Norvège et Pays-Bas. Une cohorte de près de 200 000 femmes a ainsi pu être constituée, la plus importante au monde à ce jour sur le sujet. Parmi elles, plus de 6 500 ont développé un cancer du sein. Le tabac n'était pas étranger à l'apparition de la maladie. Par rapport aux femmes qui n'avaient jamais fumé, ni été exposées au tabac passif, les fumeuses (anciennes et actuelles) avaient un risque augmenté de 15 %. Pour les femmes exposées au tabac passif, le risque était accru de 11 %. Ce résultat n'a pas surpris les chercheurs : certaines molécules présentes dans la fumée de tabac sont connues pour être cancérigènes. Elles pourraient ainsi traverser facilement les poumons et parvenir, via les vaisseaux sanguins, jusqu'aux seins.

Jusqu'à présent, peu de travaux avaient pris en compte le tabac passif. De nombreuses études ont ainsi pu sous-estimer l'impact du tabac sur le cancer du sein, les fumeuses passives ayant été intégrées dans le groupe des non-fumeuses. Il est paradoxal que l'exposition active ou passive au tabac conduise à des augmentations de risque similaires, mais dans le groupe des non-fumeuses servant de référence pour les estimations du risque relatif lié au tabac actif, il y a vraisemblablement beaucoup de femmes également exposées au tabac passif. D'autres arguments biologiques pourraient également expliquer ces résultats. Les adduits



de l'ADN (résultats de la combinaison avec une molécule d'ADN) seraient présents en plus grande quantité chez les sujets exposés au tabac passif que chez les fumeurs ; il pourrait exister un polymorphisme génétique qui interviendrait seulement avec des doses faibles ; l'effet anti-œstrogénique du tabac s'exercerait seulement à des doses élevées (donc seulement chez les fumeuses actives) ; enfin la fumée passive serait plus nocive, une combustion incomplète générant plus de cancérogènes.

## FUMER, UN PEU, BEAUCOUP, PASSIONNÉMENT...

C'est une tendance nette sur les cinquante dernières années : les femmes fument de plus en plus et de plus en plus tôt. Or, commencer la cigarette entre 16 et 26 ans, ou avant une première grossesse, augmente le risque de cancer du sein de 22 %. Fumer plus de 15 cigarettes par jour l'accroît de 27 %, pendant plus de 30 ans de 21 %.

## LE TABAC, DÉLÉTÈRE MÊME APRÈS LA MÉNOPAUSE

L'étude montre aussi que le tabac a un impact plus faible sur le cancer du sein après la ménopause qu'avant. Mais après la ménopause, l'augmentation du risque est toujours là ! Ainsi, pour les femmes ménopausées qui fument depuis plus de 10 ans et consomment plus de 15 cigarettes par jour, le risque de développer un cancer du sein est augmenté de 30 %. L'équipe E3N espère que : « ces résultats encouragent les femmes à arrêter de fumer, mais surtout, les jeunes, à ne jamais commencer ». ●



© iStockphoto : Matthias Weinrich

Quel est le lien entre les traitements hormonaux de la ménopause (THM) et le risque de cancer du sein, de cancer de l'endomètre, de cancer colorectal ou de fracture ? Le rapport bénéfice/risque est complexe et dépend du traitement.

Àu début des années 2000, les chercheurs ont montré que les traitements hormonaux de la ménopause font parfois plus de mal que de bien et augmentent le risque cardiovasculaire et celui de développer un cancer du sein. Depuis, de nouveaux résultats ont été publiés, notamment selon le type de molécules utilisées, et l'évaluation d'autres risques et bénéfices a été approfondie, concernant par exemple le cancer colorectal ou de l'endomètre. Explications.

## LES DÉBUTS DES THM

Petit retour en arrière. Tout a commencé dans les années 1960 avec la prescription de plus en plus fréquente d'œstrogènes aux femmes ménopausées. Ces traitements sont alors préconisés afin de réduire les bouffées de chaleur, puis prévenir l'ostéoporose ou réduire les risques d'infarctus du myocarde. Ils sont ensuite associés à des progestatifs afin de protéger l'endomètre (le corps de l'utérus) du sur-risque de cancer qu'ils induisent. Dans les années 2000, le niveau de prescription atteint des records. Le raisonnement est alors le suivant : puisque les THM ne peuvent faire que du bien, pourquoi s'en priver ? En 2002 : tout bascule. Une vaste étude américaine, largement médiatisée, montre que les THM ne protègent pas du risque d'infarctus du myocarde, mais qu'ils le majorent, et confirme qu'ils augmentent le risque de cancer du sein ! Dans la balance aussi, une réduction du risque de fracture et de cancer colorectal. Alors, que conseiller aux femmes qui souffrent des effets secondaires de la ménopause ?

## MÉNOPAUSE

# Traitements hormonaux & cancer : où en est-on ?



© iStockphoto - Milos Luzanin

© iStockphoto - Mitar Hobod

## PREMIÈRE ÉVALUATION DES RISQUES

L'étude E3N a permis de quantifier les risques de cancer du sein liés à la prise d'un THM (cf. bulletin n°8) et de corroborer les résultats américains. Cette confirmation était nécessaire, car les traitements prescrits aux Etats-Unis et en France diffèrent. Pour les femmes ménopausées recevant un traitement combiné d'œstrogènes et de progestatif, le niveau de ce risque dépend du type de progestatif : la progestérone micronisée (de même structure que la progestérone naturelle) et la dydrogestérone sont moins à risque que les autres progestatifs. Enfin, les chercheurs E3N ont montré que la prise d'œstrogènes sans progestatif (pour les femmes ayant subi une hystérectomie) serait associée également à une augmentation du risque de cancer du sein, moindre cependant qu'avec les combinaisons œstro-progestatives.

## ÉVOLUTION DES PRATIQUES

Quelle a été l'évolution des pratiques après 2002 en France ? Une étude sur 5 250 femmes de la cohorte E3N et de la cohorte Gazel (employées EDF-GDF) a mis en évidence une chute spectaculaire de la prescription des THM aux femmes récemment ménopausées. En effet, 56 % de ces femmes étaient traitées avant 2002 contre seulement 17 % après 2002 ! Autre fait remarquable dans l'évolution des prescriptions dans les années 2000 : la progestérone micronisée a été davantage utilisée au détriment des autres progestatifs.

Les THM n'ont évidemment pas disparu, car la balance bénéfice/risque peut rester positive pour des femmes dont les effets secondaires de la ménopause s'avèrent très lourds. Dans le but de préciser cette balance, les scientifiques ne se sont pas arrêtés au calcul

des risques de cancer du sein ou de maladies cardio-vasculaires, mais se sont aussi intéressés à chiffrer d'autres risques, notamment grâce à la cohorte E3N.

## UN RISQUE ACCRU POUR LE CANCER DE L'ENDOMÈTRE ?

Des études antérieures ont montré que, globalement, les progestatifs protègent l'endomètre. C'est d'ailleurs pour cela qu'ils sont associés aux œstrogènes dans le traitement des effets secondaires de la ménopause. L'étude E3N suggère cependant qu'avec l'association œstrogènes + progestérone micronisée, le risque de développer un cancer de l'endomètre serait moindre qu'avec les œstrogènes seuls, mais serait tout de même augmenté par rapport au risque des femmes ne prenant aucun THM. Ainsi, la progestérone micronisée aurait deux visages : le premier, qui n'augmente pas de façon marquée le risque de cancer du sein et le second, qui ne réduit pas suffisamment le risque de développer un cancer de l'endomètre. Pourquoi ? Les chercheurs ont une piste : la progestérone micronisée ne serait pas assez puissante pour protéger d'un cancer comme pour en induire un. Est-ce une question de dose ? Les scientifiques cherchent encore. Une question se pose alors : quel progestatif choisir ? Ici encore, la balance bénéfice/risque est à considérer, tout en ayant bien à l'esprit que le cancer de l'endomètre est beaucoup moins fréquent que le cancer du sein. En 2005, on observait en France 6 000 nouveaux cas de cancers de l'endomètre et 50 000 nouveaux cas pour celui du sein.

## RIEN À SIGNALER POUR LE CANCER COLORECTAL

Le lien entre THM et cancer colorectal a constitué un autre champ d'investigation E3N. Ici, les chercheurs pensaient a priori

“ Evolution des prescriptions dans les années 2000 : la progestérone micronisée a été davantage utilisée au détriment des autres progestatifs. ”

que les traitements hormonaux pouvaient réduire le risque de ce type de cancer. Or, les statistiques déployées sur 136 000 femmes de la cohorte européenne EPIC (à laquelle contribue E3N), dont 1 200 ont développé un cancer colorectal, n'ont pas permis de mettre en évidence cette réduction.

## UN BIENFAIT DE LONGUE DURÉE POUR LES OS ?

Le suivi des femmes de la cohorte E3N a permis d'évaluer les bienfaits réels des THM sur le squelette. Une étude effectuée sur plus de 70 000 femmes ménopausées a montré que les THM protègent bien des fractures et que cette protection perdure après l'arrêt du traitement mais seulement si la durée de la thérapie dépasse 5 ans. Toutefois ces résultats ne doivent pas inciter à prolonger la durée des traitements et il faut toujours considérer le rapport bénéfice/risque, car les risques de cancer du sein et de l'endomètre (cf. ci-dessus) augmentent avec la durée du traitement.

L'histoire THM est loin d'avoir dit son dernier mot. ●



© Fotolia - Marco Desscoleurs

# Hormones & mélanomes

Il existerait un lien entre l'âge de la puberté et le risque de mélanome, les femmes dont l'exposition aux hormones ovariennes est réduite auraient un risque plus faible de mélanome.

Des taches brunes sur le visage, une ligne foncée et verticale sur le ventre. Au cours de leurs grossesses, certaines femmes voient leur peau se colorer. Ces manifestations passagères sont liées à l'action des hormones ovariennes (œstrogène et progestérone) sur les mélanocytes, les cellules qui contiennent les pigments qui donnent la couleur bronzée à la peau. Ces cellules sont aussi le lieu de naissance des mélanomes.

Cancers de la peau les moins répandus mais les plus graves, les mélanomes se manifestent généralement par une petite tache pigmentée sur la peau saine ou par la modification d'un grain de beauté préexistant. Dans les pays occidentaux, leur nombre ne fait qu'augmenter. Chaque année, environ 1 500 personnes en meurent en France, soit deux fois plus qu'il y a 20 ans.

L'exposition excessive au soleil est le facteur de risque principal : il expliquerait deux tiers

des cas. Il existe aussi des facteurs génétiques. Les personnes à « phototype clair » (yeux bleus, peau claire, cheveux blonds ou roux) sont par exemple plus sujettes à développer un mélanome. Les chercheurs de l'équipe E3N ont pris en compte ces différentes causes lors de l'analyse de la cohorte E3N, dans laquelle 460 cas de mélanome ont été diagnostiqués entre 1990 et 2005.

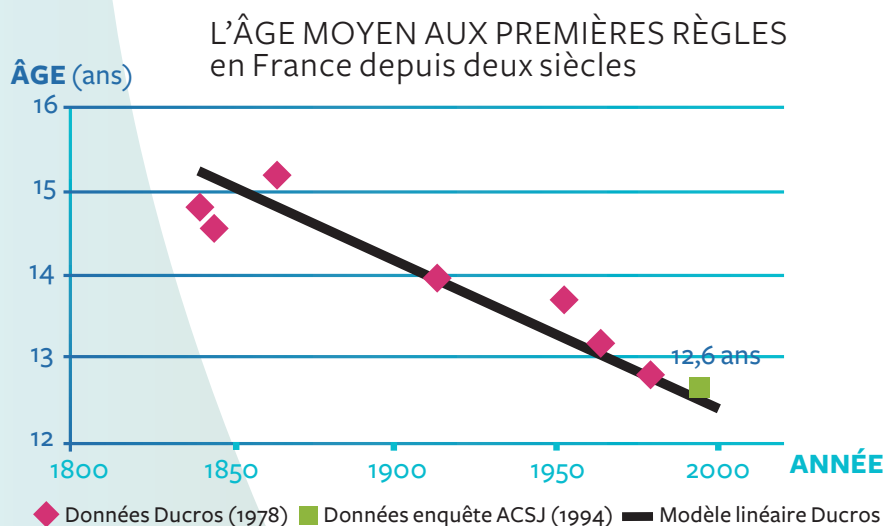
« Le risque de cancer était plus faible pour les femmes dont les premières règles étaient arrivées tard »

**Conclusions ?** Le risque de cancer était plus faible pour les

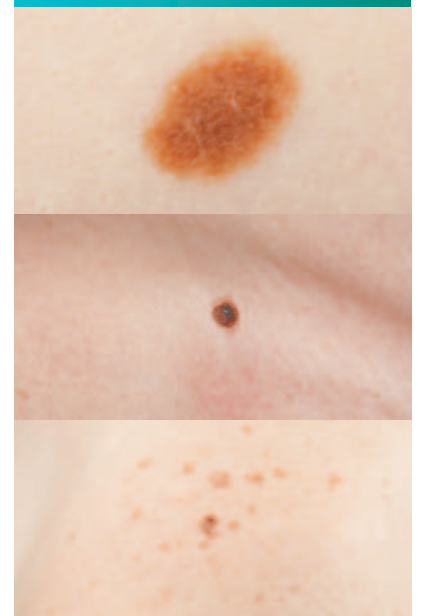
femmes dont les premières règles étaient arrivées tard (15 ans ou plus) et/ou qui étaient ménopausées tôt (47 ans ou moins). Les femmes dont la période reproductive (de la puberté à la ménopause) était inférieure à 33 ans avaient ainsi un risque diminué de 50 % environ de développer un mélanome comparé à celles ayant une durée supérieure à 39 ans. Le risque serait donc plus faible chez les femmes moins exposées aux hormones ovariennes. Pour confirmer et comprendre ce lien, davantage d'études sont cependant nécessaires. ●

## L'INFLUENCE DE L'ÂGE DE LA PUBERTÉ

L'étude E3N avait montré l'influence de l'âge des premières règles dans la survenue du cancer du sein (cf. bulletin n°6). C'est aussi le cas pour le mélanome : plus les premières règles arrivent tard (15 ans ou plus), plus le risque de développer un mélanome est faible. Ce résultat est à souligner dans la mesure où l'âge moyen aux premières règles a diminué de plus de trois ans en deux siècles. Cette diminution est attribuée à l'amélioration de l'alimentation, et donc à l'augmentation de la vitesse de croissance des enfants en taille et en poids. En effet, on sait que la puberté ne se déclenche qu'au-delà d'une certaine masse grasse (productrice de leptine qui active les neurones commandant le fonctionnement ovarien).



Sources Ducros 1978 - Shorter 1981 - ACSJ 1994 Fiche pédagogique, INED ([www.ined.fr](http://www.ined.fr))



# L'endométriose, une maladie féminine méconnue

Des rêves d'enfant brisés. Des règles insupportables. Une vie sexuelle impossible. Les témoignages poignants, laissés sur le site de l'Association française de lutte contre l'endométriose, soulignent le caractère débilitant d'une maladie féminine courante mais souvent méconnue : l'endométriose. Selon les sources, elle toucherait d'une femme sur 20 à une femme sur 10.

Son nom souligne son lien avec l'endomètre. Plus connu sous celui de « muqueuse utérine », ce tissu tapisse l'intérieur de la paroi de l'utérus et est à l'origine des règles – mais aussi du nid douillet qui peut accueillir l'embryon. Pour des raisons encore mystérieuses, des fragments de la muqueuse peuvent se développer hors de l'utérus, dans la cavité pelvienne ou sur les ovaires par exemple. Sensibles aux hormones féminines, ces fragments « saignent » comme ils le feraient dans l'utérus lors du cycle menstruel. Se développant de manière anarchique, ils peuvent provoquer des lésions ou des kystes sur les organes sur lesquels ils se sont fixés. Ces derniers peuvent être responsables d'infertilité. Entre 25 et 40 % des femmes qui rencontrent des difficultés à procréer seraient atteintes d'endométriose.

En 2007, l'équipe E3N s'était déjà penchée sur cette maladie dont les causes sont encore peu connues. Elle avait montré un lien entre l'endométriose et un type de cancer de la peau : le mélanome. Pour les femmes qui avaient un antécédent d'endométriose, le risque de développer un mélanome était 62 % plus élevé que chez les femmes n'ayant jamais eu cette maladie (cf. bulletin n°8). Les chercheurs E3N ont depuis tenté d'en savoir plus. Des facteurs génétiques communs ne pourraient-ils pas expliquer l'association entre endométriose et mélanome ? Pour cela, ils ont réinterrogé la base de données E3N



© Fotofa / love images



© iStockphoto : Tomasz Wojnarowicz

“Le risque d'endométriose augmentait avec le nombre de grains de beauté, de taches de rousseur ainsi qu'avec la sensibilité de la peau à l'exposition au soleil.”

pour savoir si les 4 241 cas d'endométriose étaient associés à la couleur de cheveux et de la peau, au nombre de grains de beauté ou de taches de rousseur, ou à la sensibilité à l'exposition au soleil des femmes ayant développé la maladie. Ces différentes caractéristiques sont en effet connues pour avoir des origines génétiques et influencer la survenue de mélanome.

Tout comme le mélanome, il est ressorti que le risque d'endométriose augmentait avec le nombre de grains de beauté, de taches de rousseur ainsi qu'avec la sensibilité de la peau à l'exposition au soleil. Par contre, aucune relation n'est apparue avec la couleur des cheveux ou de la peau. Ces résultats soutiennent l'hypothèse selon laquelle l'endométriose et le mélanome ont des causes génétiques communes. Ils nécessitent cependant d'être confirmés par des études génétiques. Ces dernières pourraient montrer que certaines versions de gènes sont plus fréquentes chez les femmes atteintes d'endométriose. Ce serait un pas en avant dans la compréhension de cette maladie. Trop de questions sur l'endométriose restent encore sans réponse. Au grand désespoir de millions de femmes. ●



# E3N : un outil pour la pharmacovigilance

**La base de données E3N pourrait prendre toute sa place dans l'arsenal de pharmacovigilance et aider à pister des médicaments potentiellement dangereux.**

Suite au scandale du Mediator, les autorités françaises ont lancé en février dernier les Assises du médicament, afin de réfléchir à la refonte du système de sécurité sanitaire des produits de santé. Les médicaments sont mis sur le marché après un processus relativement long et strict, mais force est de constater que tous les risques ne sont pas évalués à leur juste mesure. Les études épidémiologiques d'envergure, comme celles fondées sur la cohorte E3N, constituent un outil précieux de pharmacovigilance qui pourrait compléter judicieusement l'exploitation des données de l'Assurance maladie.

### ÉVITER LA CONFUSION GRÂCE À DES DONNÉES PRÉCISES

Depuis quelques années, les informations médicales concernant 45 millions de Français sont centralisées dans la base de données SNIIR-AM<sup>1</sup> de l'Assurance maladie. Cette gigantesque base de données a permis de confirmer les effets cardiaques indésirables du Mediator. Le Ministère de la Santé compte beaucoup sur ce nou-

vel outil pour surveiller les médicaments et intervenir au plus vite si des effets secondaires qui remettent en question la balance bénéfices/risques sont suspectés. Toutefois, les données de l'Assurance maladie sont récentes, partielles et ne pourront pas répondre à toutes les problématiques. En effet, il faut en général tenir compte de nombreux paramètres pour établir avec certitude un lien de causalité entre un problème de santé publique et un médicament après sa mise sur le marché. Les données de la cohorte E3N, qui concernent près de 100 000 femmes depuis 1990, peuvent répondre à quelques problématiques pour lesquelles les données de l'Assurance maladie ne sont pas adéquates, car incomplètes. En effet, les questionnaires envoyés aux femmes de la cohorte E3N interrogent de nombreux paramètres, notamment la vie reproductive, les habitudes alimentaires, les comportements de santé, la consommation

de médicaments (aussi pour les produits non remboursés) et la survenue de maladies. Le croisement de toutes ces données permet d'affiner les statistiques et d'éviter certains biais. Par exemple, pour une étude sur le cancer du sein, les chercheurs E3N sont en mesure d'ajuster leurs analyses en fonction du nombre d'enfants, du statut ménopausique, de l'indice de masse corporelle, d'antécédents personnels et familiaux ou du niveau d'études, des données inexistantes dans la base du SNIIR-AM. La cohorte E3N détient ainsi un potentiel important pour soutenir la politique française de pharmacovigilance. L'équipe E3N a soutenu cette idée aux Assises du médicament. Le gouvernement a déjà reconnu l'importance des données de la cohorte et l'a classé TGIR (Très Grande Infrastructure de Recherche).

“Le gouvernement a classé l'étude E3N Très Grande Infrastructure de Recherche.”

<sup>1</sup> Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie.



## SI VOUS CHANGEZ D'ADRESSE OU PRÉVOYEZ D'EN CHANGER

**Vous connaissez l'importance de votre fidélité pour notre étude. Pensez à nous signaler les changements d'adresse. Ecrivez-nous en découpant simplement le bon ci-contre ou envoyez-nous un e-mail à l'adresse suivante : E3NSEC@igr.fr**

A retourner à l'équipe E3N - INSERM  
Institut Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif Cedex

Nom .....	Nouvelle adresse .....
Prénom .....	.....
Nom de jeune fille.....	.....
Ancienne adresse .....	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> .....
.....	Tél. : .....
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> .....	.....
	A partir du <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mois                      année



Pour en savoir plus : [www.e3n.net](http://www.e3n.net)