

femmes en questions

Étude Épidémiologique auprès de 100 000 femmes de la MGEN

n°10
SEPTEMBRE
2014

GÉNÉRATION 1



GÉNÉRATION 2



GÉNÉRATION 3



ÉTUDE E4N

P3

CANCER

P5

THM

P9

DIABÈTE

P11

FUTURS PROJETS

P14

ÉDITO

L'étude E3N

Très Grande Infrastructure de Recherche

Voici presque 25 ans que nous cheminons ensemble pour construire ce magnifique outil de recherche participative qu'est l'étude E3N, classée Très Grande Infrastructure de Recherche (TGIR) par le ministère de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche. Placée sous la tutelle de l'Inserm, créée grâce à l'implication de la MGEN et hébergée à Gustave Roussy, l'étude E3N a, depuis son lancement, bénéficié du soutien financier sans faille de la Ligue Nationale Contre le Cancer.

L'ÉTUDE E4N COMMENCE, E3N CONTINUE

Aujourd'hui, nous relevons un nouveau défi, toujours grâce à vous, puisque vous pouvez être notre ambassadrice auprès de votre famille. En effet, comme nous vous l'avons précédemment signalé, notre équipe a obtenu un financement de l'Etat au titre des « Investissements d'avenir » pour mettre en place la cohorte familiale E4N, prolongement d'E3N. E4N aura besoin de la participation de vos enfants et petits-enfants, et des pères de vos enfants. Nous espérons vous avoir convaincue de l'intérêt de participer à nos efforts de recherche et que vous saurez en témoigner auprès d'eux.

« Aujourd'hui, nous relevons un nouveau défi. »

Un nouveau questionnaire vous est envoyé aujourd'hui, le onzième, qui fait suite à ceux que vous avez régulièrement et assidûment remplis depuis 1990. Ce questionnaire vous permettra de comprendre l'étendue de nos recherches, en dépit des difficultés de financement que nous subissons, comme d'autres secteurs économiques.

NOUS PROLONGEONS ÉVIDEMMENT NOS RECHERCHES SUR LE CANCER

Cancer du sein bien sûr, mais aussi cancer du côlon, de l'endomètre ou de la thyroïde – pour ne citer que ceux-là –, seuls ou en collaboration avec d'autres pays, au sein de l'étude européenne EPIC, avec les Etats-Unis (mélanome) ou l'Australie (épigénétique). Nous entreprenons également la collecte d'échantillons tumoraux, qui nous conduira vers de nouveaux secteurs de recherche prometteurs (génétique et épigénétique). Certains de nos chercheurs travaillent sur les facteurs liés à la récurrence d'un cancer. D'autres se spécialisent en pharmaco-épidémiologie, en analysant les effets iatrogènes des médicaments consommés.

NOUS ORIENTONS AUSSI NOS RECHERCHES VERS D'AUTRES MALADIES CHRONIQUES

En utilisant les données sur votre alimentation, les traitements que vous avez pris, votre activité physique et d'autres facteurs de votre mode de vie, nous avons pu commencer l'analyse des caractéristiques favorisant la survenue d'un diabète, d'une dépression, d'une hypertension... Nous entreprenons également des démarches pour obtenir l'autorisation de recueillir des renseignements auprès de la Cnam, ce qui nous permettrait d'étudier les problèmes de cognition, de perte d'autonomie ou d'invalidité.

Nous vous remercions une fois de plus pour votre fidélité et la qualité des réponses que vous nous fournissez. C'est grâce à vous que notre équipe peut jouer un rôle majeur en santé publique, tant au niveau national qu'international.

Françoise Clavel-Chapelon et Marie-Christine Boutron-Ruault
Pour l'équipe E3N



Ce bulletin est l'occasion d'exprimer notre gratitude à nos partenaires sans lesquels l'étude E3N ne pourrait exister :

La Ligue nationale contre le Cancer, la MGEN, l'Inserm, l'Université Paris-Sud et Gustave Roussy.

Merci également à la Fondation de France, l'Institut National du Cancer, la Fondation ARC, la Fondation pour la Recherche Médicale, l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé, l'Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie, la Fondation Cœur et Artères, l'Institut de Recherche en Santé Publique, l'Agence Nationale de la Recherche, l'Université Saint-Denis, la Région Ile-de-France ainsi que l'Union Européenne pour leur soutien dans différents projets scientifiques.

Nous tenons aussi à remercier : Camille Laplanche pour son rôle essentiel dans l'élaboration et la coordination de ce bulletin, les journalistes Gaëlle Lahoreau, Stéphanie Delage et Clara Delpas pour leur collaboration, ainsi que Pascale Gerbouin-Rérolle, Rafika Chaït, Marie Fangon et Maryvonne Niravong pour leur relecture attentive.

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

Laure Dossus et Laureen Dartois (mode de vie et cancer), Guy Fagherazzi (anthropométrie et cancer), Florence Perquier et Sylvie Mesrine (anthropométrie et dépression), Agnès Fournier, Sylvie Mesrine et Marie-Christine Boutron-Ruault (Traitements Hormonaux de la Ménopause), Guy Fagherazzi (Diabète), Laure Dossus et Pascale Gerbouin-Rérolle (tumoro-thèque), Laura Baglietto, Laure Dossus et Sylvie Mesrine (épigénétique), et Raphaëlle Varraso (asthme). Tous ces travaux ont pu être réalisés grâce au travail de Lyan Hoang et de tous les autres membres de l'équipe E3N.

Conception et réalisation : ©2014 Collectif « www.entrez-sans frapper.com », créations solidaires & responsables.

ÉTUDE E4N

E4N: c'est parti!

Nous vous l'avons déjà annoncé : la cohorte E4N, dont vous êtes le socle, démarre aujourd'hui.

Pour prolonger la cohorte E3N et continuer d'exploiter la base de données exceptionnelle bâtie grâce à vous, nous mettons en place la cohorte E4N. Celle-ci sera une cohorte familiale unique en son genre, rassemblant trois générations. Vous-même et les pères biologiques de vos enfants formerez la première génération, vos enfants, la deuxième, et vos petits-enfants, la troisième. La cohorte E4N sera un outil de recherche précieux et novateur à plus d'un titre.

UNE COHORTE FAMILIALE UNIQUE

L'objectif principal de l'étude E4N est de mieux comprendre, dans l'apparition des maladies, ce qui relève du mode de vie, du patrimoine génétique, de l'environnement

familial et extra-familial. Le suivi des trois générations, sur un temps que nous espérons le plus long possible, permettra de recueillir des informations sur les facteurs comportementaux et environnementaux. L'étude E4N constituera une cohorte inédite - elle sera à terme la plus grande cohorte familiale française - offrant à la recherche un champ passionnant d'investigation. La mise en place de cette grande étude se fera en plusieurs étapes et, grâce à votre aide, elle commence dès aujourd'hui!

LA PREMIÈRE GÉNÉRATION : VOUS ET LES PÈRES DE VOS ENFANTS

Pour vous, rien ne change, vous pouvez continuer à remplir les questionnaires de

l'étude E3N comme vous le faites si bien depuis 1990.

En revanche, nous invitons également vos conjoints à participer, s'ils sont les pères biologiques de vos enfants. À l'heure où vous lisez ce bulletin, ils viennent de recevoir - ou recevront très prochainement - leur premier questionnaire E4N, accompagné d'un kit de recueil de salive. Si vous les sentez perdus face à ce courrier, et comme vous êtes experte dans le remplissage de nos questionnaires, aidez-les à nous répondre!

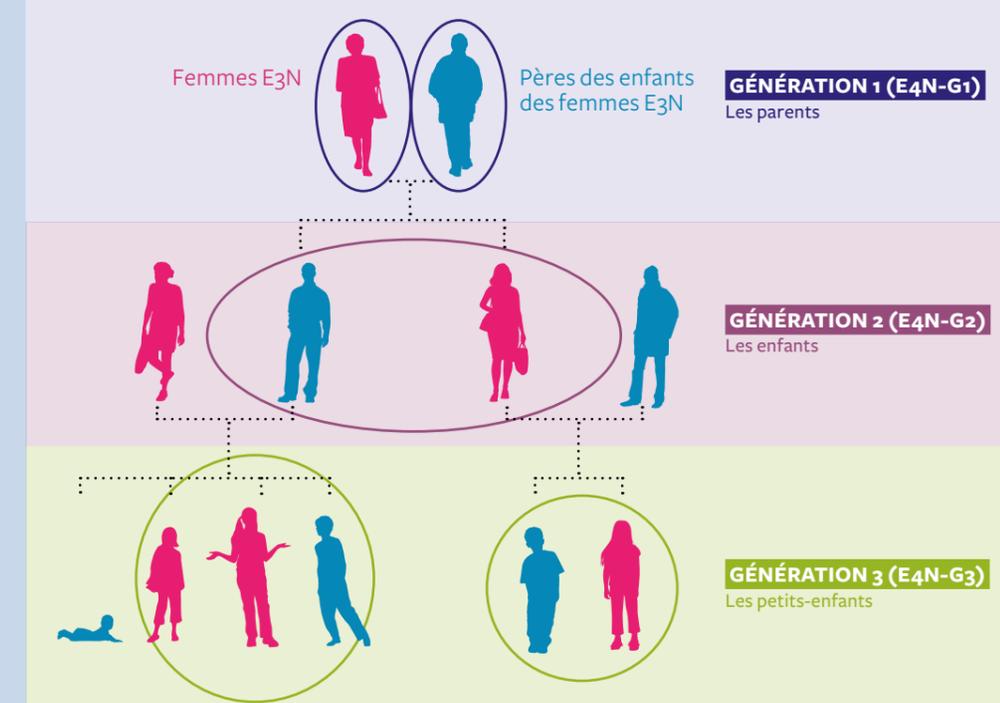
La constitution de cette génération d'hommes de plus de 60 ans nous permettra d'entreprendre des études sur les facteurs liés aux principales maladies chroniques mais également sur ceux associés au « bien vieillir ».



Une cohorte familiale unique !

Pour prolonger la cohorte E3N et continuer d'exploiter la base de données exceptionnelle bâtie grâce à vous, nous mettons en place la cohorte E4N. Celle-ci sera une cohorte familiale unique en son genre, rassemblant 3 générations : vous-même et les pères biologiques de vos enfants formerez la première génération, vos enfants, la deuxième, et vos petits-enfants, la troisième. La cohorte E4N sera ainsi un outil de recherche précieux et novateur à plus d'un titre.

L'objectif principal de l'étude E4N est de mieux comprendre, dans l'apparition des maladies, ce qui relève du mode de vie, du patrimoine génétique, de l'environnement familial et extra-familial. Le suivi des 3 générations, sur un temps que nous espérons le plus long possible, permettra de recueillir des données prospectives sur les facteurs comportementaux et environnementaux, à différentes périodes de la vie.



☞☞☞ Sachez que votre participation à tous deux est de la plus haute importance.

LES DEUXIÈME ET TROISIÈME GÉNÉRATIONS : VOS ENFANTS ET PETITS-ENFANTS

En 2015, nous solliciterons vos enfants pour participer à l'étude E4N, et, en 2016, vos petits-enfants. Afin d'adapter notre projet de recherche à la mentalité des jeunes générations, nous abandonnerons le format papier des questionnaires pour adopter un mode de recueil d'information en ligne. Le suivi de leur mode de vie et de leur état de santé se fera par le biais des technologies modernes (via une plateforme web sécurisée, accessible depuis n'importe quel ordinateur ou smartphone, connecté à Internet). Nous les interrogerons d'abord sur leur mode de vie, depuis la petite enfance jusqu'à l'âge adulte, car l'exposition précoce à certains facteurs environnementaux pourrait influencer l'apparition

ultérieure de problèmes de santé. De plus, nous tâcherons de mieux comprendre le rôle du mode de vie « moderne » sur la santé : changements des habitudes alimentaires (en particulier place croissante des aliments industriels), augmentation de l'inactivité physique, de la pollution... L'inclusion de vos enfants et de vos petits-enfants dans l'étude E4N nous permettra d'explorer ces axes de recherche.

VOUS ÊTES NOTRE AMBASSADRICE

Nous avons besoin de vous pour motiver les membres de votre famille dans cette aventure. Nous sommes certains que vous saurez les convaincre de l'intérêt de participer à nos efforts de recherche. Rappelez-vous, dans le précédent questionnaire, vous nous avez fourni les adresses (postales, téléphoniques ou électroniques) de plusieurs membres de votre famille, en l'occurrence de vos frères et sœurs, de vos enfants et des pères de vos enfants.

« Nous avons besoin de vous pour motiver votre famille à participer à l'étude E4N. »

Pourriez-vous à nouveau informer le(s) père(s) biologique(s) de vos enfants, ainsi que vos enfants, du démarrage imminent de l'étude E4N ? S'ils ne s'opposent pas à ce que nous les contactions¹, ils recevront leur questionnaire d'inclusion très prochainement.

Nous avons encore un service à vous demander : afin d'inciter chacun de vos enfants à participer à E4N dès 2015, nous aimerions que vous leur envoyiez de notre part la carte postale que vous avez trouvée dans notre volumineux courrier. Cette dernière les invite à se connecter à la plateforme de l'étude E4N.

QUE L'AVENTURE COMMENCE !

Le projet E4N est une opportunité unique en France et dans le monde de faire avancer la recherche médicale. Il a d'ailleurs été sélectionné comme « Investissement d'Avenir » par le Commissariat général à l'Investissement.

Votre engagement passé nous a montré que nous pouvions vous faire confiance pour nous aider à mener à bien cet ambitieux projet, aux précieuses retombées internationales. ●

En revanche, s'ils s'opposent à ce que nous les contactions, ils peuvent nous le signifier par mail : marie.fangon@gustaveroussy.fr, par téléphone : 01 42 11 53 86, ou par courrier : Equipe E3N / E4N - Gustave Roussy - 114 rue Edouard Vaillant - 94805 Villejuif cedex.



© Equipe E3N / E4N

CANCER

Les recommandations du Fonds Mondial de recherche contre le Cancer^{1,2}



E3N, et plus largement la cohorte européenne EPIC à laquelle elle appartient, a permis d'évaluer l'impact des recommandations du Fonds Mondial de Recherche contre le Cancer sur le risque de développer un cancer. Dans un deuxième temps, cette comparaison est allée plus loin en évaluant les comportements menant à un décès prématuré. Les recommandations prises en compte

par l'étude EPIC concernent la corpulence, l'activité physique, la consommation de nourriture calorique, de légumes, de viande, d'alcool et l'allaitement. L'adhésion à chacune de ces 7 recommandations se traduit par une augmentation d'un point du score global. Le score global maximal est donc de 7. L'étude a montré que le risque de cancer, tous cancers confondus, diminue de 5% à chaque fois que ce score global

augmente d'un point. Ce chiffre est de 12% pour le cancer colorectal, 16% pour celui de l'estomac, 5% pour les tumeurs mammaires, 12% pour le cancer de l'endomètre et 10% pour celui du foie. En outre, les femmes ayant un faible score (entre 0 et 3) ont un risque de décès de 34% supérieur à celles ayant un score élevé (entre 6 et 7). De quoi nous inciter à bien manger et à bouger un maximum ! ●

| | |
|--|--|
| 1 LA CORPULENCE | ● Être aussi mince que possible, dans les limites de la fourchette de poids normal |
| 2 L'ACTIVITÉ PHYSIQUE | ● Être physiquement actif au quotidien : se fixer un objectif de 60 minutes ou plus d'activité modérée par jour ● Limiter les activités sédentaires |
| 3 LES ALIMENTS ET LES BOISSONS FAVORISANT LA PRISE DE POIDS | ● Limiter la consommation d'aliments à forte densité calorique ● Éviter les boissons sucrées ● Éviter autant que possible les plats préparés de la restauration rapide |
| 4 LES ALIMENTS D'ORIGINE VÉGÉTALE | ● Consommer principalement des aliments d'origine végétale : 400 g minimum de fruits et légumes non féculents, et 25 g de céréales ou légumes secs peu transformés par jour |
| 5 LES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE | ● Limiter les consommations de viande rouge à moins de 500 g par semaine ● Éviter la charcuterie |
| 6 LES BOISSONS ALCOOLISÉES | ● Limiter la consommation de boissons alcoolisées à 1 boisson par jour pour les femmes et à 2 pour les hommes |
| 7 LA CONSERVATION, LA TRANSFORMATION ET LA PRÉPARATION | ● Limiter la consommation de sel à moins de 6 g par jour ● Ne pas consommer de céréales (graines) ou de légumes secs moisissés |
| 8 LES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES | ● Chercher à satisfaire les besoins nutritionnels uniquement par l'alimentation |
| 9 L'ALLAITEMENT | ● Les mères doivent allaiter ● Les enfants doivent être exclusivement nourris au sein pendant 6 mois |
| 10 LES PERSONNES DIAGNOSTIQUÉES D'UN CANCER | ● Suivre les recommandations pour la prévention du cancer concernant l'alimentation, le poids optimal et l'activité physique |



FOTOLIA, © evelytamamlenko - © Kim Schneider - Picurex - © Gorilla

¹ World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer, a Global Perspective - Washington D.C. AICR, 2007

² Les 8 premières recommandations concernent la population en général et les 2 dernières des populations spécifiques.

Mode de vie : comment minimiser le risque de cancer ?

Manger 5 portions de fruits et légumes par jour, bouger son corps, s'abstenir de fumer... Nous connaissons bien ces messages de santé publique.



Mais quel est leur impact sur le risque de développer un cancer ? Combien de cancers auraient pu être évités grâce à une meilleure hygiène de vie ?

6 % DES CANCERS AURAIENT PU ÊTRE ÉVITÉS

Une étude E3N a été menée sur 60 000 d'entre vous, incluant 10 % de cas de cancers déclarés. Les comportements analysés sont le tabagisme, l'indice de masse corporelle (cf. encadré page suivante), la consommation d'alcool, de fruits et de légumes ainsi que l'activité physique. Il s'avère que 6 % des cancers auraient pu être évités si des efforts pour améliorer ces 5 facteurs avaient été réalisés. Pour le cancer du poumon, il grimpe à 47 % ! Ce dernier résultat est évidemment lié au tabagisme, mais également à la pratique insuffisante d'une activité physique. Par ailleurs, la réduction de la consommation

d'alcool diminue le risque de développer un cancer du sein après la ménopause. En outre, s'efforcer à maintenir une corpulence normale réduit l'occurrence des cancers du sang et de l'endomètre.

ZOOM SUR LE CANCER DU SEIN

Nous sommes allés plus loin dans nos investigations en nous focalisant sur le cancer du sein. Nous avons étudié l'impact de facteurs dont nous sommes moins maîtres, liés à notre environnement ou à notre patrimoine génétique, en complément de plusieurs facteurs comportementaux (cf. tableau). Ainsi, une silhouette ronde à la puberté ou une maternité avant 30

« Notre comportement a une incidence sur notre état de santé tout au long de la vie. »

ans sont autant de facteurs qui réduisent le risque de développer un cancer du sein. En revanche, la prise d'un traitement hormonal de la ménopause (THM) accroît ce risque. Du côté des facteurs non comportementaux, des premières règles précoces, des antécédents personnels de pathologie

mammaire bénigne ou des antécédents familiaux de cancer du sein l'augmentent.

Notre comportement a une incidence sur notre état de santé tout au long de la vie, surtout après la ménopause. En effet, si 40 % des cancers mammaires peuvent être évités avant la ménopause en réalisant des efforts sur plusieurs facteurs comportementaux, ce pourcentage passe à 53 % après la ménopause. Conclusion : à tout âge, améliorer son hygiène de vie peut nous aider à réduire le risque de cancer du sein ! ●



PARTENARIAT AVEC LE CENTRE LÉON BÉRARD (CLB)

L'Unité Cancer Environnement du Centre de lutte contre le cancer Léon Bérard à Lyon développe un programme de recherche original sur les facteurs de risque environnementaux de cancer. Un premier projet de recherche dans E3N s'intéresse à l'exposition aux dioxines et risque de cancer du sein. Pour plus d'informations sur les liens entre cancer et environnement : www.cancer-environnement.fr



Cancer du sein : quels liens entre mode de vie & pronostic ?



Le dépistage et l'amélioration des traitements permettent à un nombre croissant de patientes de survivre à un cancer du sein, patientes qui font face à un risque de récurrence, mais aussi de développement d'autres maladies chroniques ou d'autres cancers. Pour répondre au fort besoin de conseils qu'expriment ces patientes, il apparaît primordial d'identifier quels sont les comportements délétères et bénéfiques vis-à-vis du risque de récurrence et de décès.

C'est pourquoi nous développons un programme de recherche spécifique dans E3N pour évaluer l'impact du mode de vie sur le pronostic après cancer du sein.

Pour connaître les recommandations nutritionnelles actuelles pendant et après le cancer, vous pouvez consulter le réseau Nacre : <https://www6.inra.fr/nacre/pendant-le-cancer>

Poids et cancer : des liaisons dangereuses, y compris pour les plus minces

Le surpoids et l'obésité sont pointés du doigt par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme favorisant l'apparition de maladies cardiovasculaires et du diabète. Le cancer est aussi concerné : « de 7 % à 41 % de la charge de certains cancers sont attribuables au surpoids et à l'obésité », indique l'OMS. Plusieurs études ont établi un lien entre l'indice de masse corporelle (cf. encadré) et le risque de développer un cancer. Aujourd'hui, des données de la cohorte E3N affinent et quantifient ce lien. Il

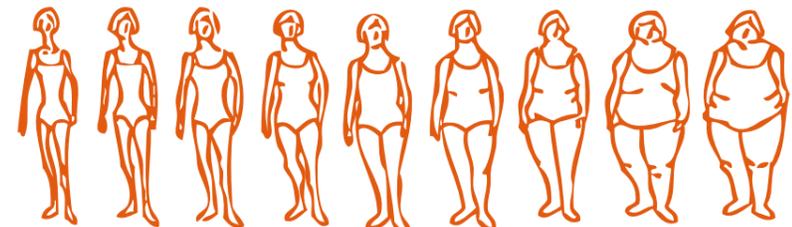
s'avère que la relation entre poids et cancer est complexe et qu'elle ne peut être résumée à une augmentation du risque liée au surpoids. La corpulence selon l'âge et la forme de la silhouette jouent notamment un rôle.

CANCER DU SEIN : ÉVITER UN POIDS TROP FAIBLE OU TROP ÉLEVÉ

Ceci s'illustre d'abord avec le cancer du sein, le cancer féminin le plus fréquent. Des données sur plus de 60 000 femmes de la cohorte E3N ont permis d'étudier la corrélation entre l'IMC et le risque de développer

un cancer du sein hormono-dépendant avant et après la ménopause. Il s'avère qu'un IMC élevé avant la ménopause est associé à une diminution du risque. Après la ménopause, la tendance s'inverse et une corpulence trop importante devient alors un facteur de risque. Une première conclusion s'impose : la relation entre le poids et le risque de développer un cancer n'est pas linéaire au cours de la vie. Ainsi, la meilleure attitude à adopter est de maintenir son indice de masse corporelle dans une fourchette médiane, à savoir entre 18,5 et 25 kg/m². L'extrême minceur n'est pas à conseiller.

Concernant le cancer de la thyroïde, une autre étude E3N a montré une élévation du risque avec l'augmentation de l'IMC. Ainsi, le risque de développer ce cancer augmente de 21 % à chaque fois que l'IMC est majoré de 5 points. ●●●



L'INDICE DE MASSE CORPORELLE (IMC)

L'IMC (ou BMI en anglais pour Body Mass Index) est l'indicateur favori des professionnels de santé pour définir si une personne adulte est en situation de surpoids ou d'obésité. Il est calculé selon la formule suivante :

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

Interprétation de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) :

| | |
|---------------|----------------------------|
| - de 16,5 : | dénutrition ou famine |
| 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 |



ANTHROPOMÉTRIE



L'IMPORTANCE DES JEUNES ANNÉES

L'âge avançant, l'hygiène de vie nous préoccupe souvent davantage. Or, il s'avère que la corpulence à la naissance et à la puberté joue un rôle prépondérant sur le risque de développer un cancer à l'âge adulte. Les mécanismes de la cancérogenèse s'installeraient donc très tôt. Par exemple, un poids de naissance important est associé à un risque accru de développer un adénome du côlon gauche. A contrario, une silhouette ronde à la puberté est associée à un risque plus faible pour l'adénome du rectum.

L'INFLUENCE DE LA SILHOUETTE

A IMC équivalent, la répartition de la matière grasse diffère d'une femme à l'autre. Parmi les paramètres qui régissent nos silhouettes, le patrimoine génétique et le mode de vie ont leur importance. Si le tour de taille a longtemps été un facteur

“La cohorte E3N a montré l'impact du tour de hanche sur le risque de développer un cancer du sein.”

investi par les scientifiques, la cohorte E3N a montré l'impact du tour de hanche sur le risque de développer un cancer du sein, différent de celui de la rondeur de nos ventres. Ainsi, avant la ménopause, les femmes présentant un tour de hanche important (supérieur à 1 m) ont un risque de développer un cancer du sein non hormono-dépendant trois fois plus élevé que celles dont le tour de hanche n'excède pas 93 cm. Ces données seront utiles aux biologistes pour comprendre les mécanismes de la carcinogenèse, un tour de hanche conséquent étant corrélé à un taux sanguin élevé de leptine, l'hormone de la satiété. ●

Dépression après la ménopause : un lien avec la silhouette

Les liens entre statut pondéral et risque de dépression après la ménopause sont évoqués depuis longtemps.

Des études américaines ont suggéré que la dépression était liée au surpoids ou à l'obésité. L'analyse croisée des données anthropométriques (poids, taille, tour de hanche, tour de taille) recueillies auprès de 40 000 d'entre vous déjà ménopausées a permis d'établir un lien plus précis entre la silhouette et les symptômes dépressifs.

Ainsi, après la ménopause, le surpoids ou l'obésité mais également l'extrême minceur sont associés à un risque accru d'épisodes dépressifs. Les mécanismes pouvant expliquer ce sur-risque chez les femmes très minces (IMC < 20) sont un déficit alimentaire en tryptophane entraînant une réduction des taux de sérotonine, ou un manque de réserves physiologiques dû à une masse musculaire moins élevée. La graisse étant la principale source de sécrétion d'œstrogènes après la ménopause, la diminution du taux

d'œstrogènes chez les femmes très minces post-ménopausées affecterait également les taux de sérotonine.

“Après la ménopause, le surpoids ou l'obésité mais également l'extrême minceur sont associés à un risque accru d'épisodes dépressifs.”

Les chercheurs E3N ont en outre étudié l'évolution de la silhouette, de la naissance jusqu'à l'âge de 40 ans, et son incidence sur le risque de dépression. Les risques de dépression les plus élevés ont été observés chez celles qui rapportaient un poids de naissance ainsi qu'un IMC élevé de l'enfance à l'âge adulte, ou bien un poids de naissance faible, mais avec un gain pondéral à la puberté. Ces données, cohérentes avec le sur-risque de dépression chez les



femmes obèses, s'expliqueraient par l'altération des sécrétions d'insuline ou de corticoïdes, ou par la stigmatisation sociale envers les « gros ». ●

THM

Une meilleure connaissance des risques associés aux traitements hormonaux de la ménopause

L'étude E3N a permis de mieux connaître les risques et les bénéfices associés aux traitements hormonaux de la ménopause (ou THM) utilisés en France, à l'instar de la Million Women Study au Royaume-Uni ou de la Women's Health Initiative aux États-Unis.



L'étude E3N confirme que certains THM peuvent augmenter de façon marquée le risque de cancer du sein ou de l'endomètre. L'excès de risque de cancer du sein s'estompe rapidement après l'arrêt des THM, sans toutefois revenir totalement à la normale chez les femmes les ayant pris plus de 5 ans. L'étude E3N confirme le risque d'apparition de calculs biliaires associé à la prise d'œstrogènes seuls. Ces risques ont été mis en balance avec d'éventuels effets

protecteurs contre le cancer colorectal ou le risque cardiovasculaire, cependant non confirmés à l'heure actuelle.

UN SUR-RISQUE AVÉRÉ DE CANCER POUR LES THM ESTROPROGESTATIFS

La question de la balance bénéfices-risques associée aux THM est complexe et de nombreuses inconnues demeurent. Il est aujourd'hui certain que les THM estroprogestatifs (qui associent un œstrogène et un progestatif, donnés aux femmes

ayant encore leur utérus) sont cancérogènes. Même les THM « à la française » tels que les associations « œstrogène-progestérone micronisée » ou « œstrogène-dydrogesterone » ne sont pas totalement dénués de risque. Les chercheurs E3N ont montré que si le risque de cancer du sein est effectivement moindre avec ces deux associations qu'avec les autres estroprogestatifs, il augmente au-delà de 5 ans d'utilisation. Par ailleurs, ces deux associations entraînent une augmentation du risque de cancer de l'endomètre. ●



QUAND PRENDRE DES THM ?

Le consensus veut qu'aujourd'hui l'indication des THM reste limitée au traitement des symptômes gênants du climatère, notamment les bouffées de chaleur, avec une réévaluation annuelle du traitement, pour une durée la plus brève possible en tenant compte de l'intensité des symptômes.

Arrêt des THM et risque de cancer du sein

L'étude E3N confirme que les THM estroprogestatifs exposent à un sur-risque de cancer du sein.



FOTOLIA © d'raiblick

Lorsque le traitement est pris moins de 5 ans, le sur-risque disparaît rapidement après son arrêt. Mais pour une exposition plus longue, le risque de cancer du sein reste supérieur pendant plusieurs années à celui des femmes n'ayant jamais été traitées, suggérant que les THM stimulent la progression de tumeurs préexistantes qui seraient apparues plus tard, mais également celle de tumeurs préexistantes qui n'auraient probablement jamais évolué, voire même favorisent peut-être l'apparition de tumeurs qui n'existaient pas auparavant. On constate toutefois des variations selon le traitement choisi : ainsi, le risque est moins élevé avec les THM « à la française » associant un estrogène à de la progestérone micronisée ou à de la dydrogesterone qu'avec les THM associant un estrogène à d'autres progestatifs. ●

« Les THM stimuleraient la progression de tumeurs préexistantes. »

THM et cancer de l'endomètre

On sait depuis les années 1970 que la prise d'estrogènes seuls après la ménopause augmente considérablement le risque de cancer de l'endomètre : c'est pour réduire ce risque que des THM associant estrogènes et progestatif ont été préconisés pour les femmes ayant encore leur utérus.

Mais, selon les résultats de la cohorte E3N, certains THM ne protègent pas suffisamment du risque de cancer de l'endomètre : comparées aux femmes non traitées, celles prenant des estrogènes associés à de la progestérone micronisée, et, dans une moindre mesure, à de la dydrogesterone, présentaient un risque plus élevé de cancer de l'endomètre, risque d'autant plus grand que le traitement était pris plus de 5 ans. D'après les données de l'étude E3N, ces deux THM comparés aux autres associations estroprogestatives augmenteraient moins le risque de cancers du sein mais plus celui de cancers de l'endomètre. Il faut cependant rappeler que le cancer du sein est à peu près 10 fois plus fréquent que le cancer de l'endomètre chez les femmes ne prenant pas de THM. ●

THM et cholécystectomie

Les études britanniques et américaines ont révélé un lien entre prise de THM et risque de cholécystectomie (ablation de la vésicule biliaire).

En effet, les estrogènes modifient le métabolisme des lipides, augmentent la sécrétion de cholestérol biliaire et favorisent la précipitation du cholestérol dans la bile. Ils réduisent en outre la motilité de la vésicule biliaire, ce qui augmente la cristallisation de la bile et contribue à la formation des calculs. L'étude menée au sein de la cohorte E3N a permis de déterminer si ce risque était différent selon le type de traitement. Le risque est confirmé pour les traitements par estrogènes seuls pris par voie orale, mode d'administration favorisant, lors de l'absorption intestinale, un passage massif d'œstrogènes par le foie. L'administration transdermique d'estrogènes, qui évite ce dernier, n'entraîne pas d'augmentation du risque de cholécystectomie. ●

L'essor du diabète

En France, le diabète touche plus de 3 millions de personnes. 90 % sont atteintes par le diabète de « type 2 ».



FOTOLIA © Jaume Velasco

Cette maladie chronique apparaît progressivement et insidieusement à l'âge adulte et nécessite de contrôler, parfois 4 fois par jour, sa glycémie c'est-à-dire son taux de sucre dans le sang. À travers le monde, on recense près de 400 millions de diabétiques. En 2035, ils seront près de 600 millions, soit 10 fois l'ensemble de la population française !

Pourquoi une telle augmentation ? En raison des effets collatéraux de notre mode de vie moderne : surpoids, sédentarité et tabagisme sont des facteurs de risques avérés du diabète de type 2. Le projet E3N s'attelle à identifier tous ces facteurs de risques car la prévention est le seul moyen d'enrayer l'essor de la maladie. ●

« À travers le monde, on recense près de 400 millions de diabétiques. En 2035, ils seront près de 600 millions, soit 10 fois l'ensemble de la population française ! »

UNE MALADIE SILENCIEUSE

Environ 13 % des personnes diabétiques âgées entre 55 à 74 ans ne sont pas diagnostiquées en France. Or, une concentration élevée de sucre dans le sang entraîne des complications graves, survenant souvent 10 à 20 ans plus tard, liées à l'altération des artères et des micro-vaisseaux du cœur mais aussi des reins, de la rétine et des nerfs. Le diabète est ainsi à l'origine d'infarctus du muscle cardiaque, d'AVC, d'insuffisance rénale, de cécité, mais aussi de l'asphyxie des tissus des membres inférieurs pouvant mener à l'amputation !

Enfance, tabac & diabète

Le tabagisme passif subi pendant l'enfance favorise l'apparition du diabète à l'âge adulte. Le tabagisme passif ? C'est le fait d'être exposé à la fumée de cigarette par son entourage. Près de 60 % des femmes de la cohorte, n'ayant jamais fumé, y ont été confrontées durant leur enfance, essentielle-

ment par l'un de leurs parents fumeur, avec un sur-risque de 18 % de voir un diabète se développer plus tard. Cette association n'avait jamais été révélée auparavant alors que le lien entre consommation de tabac et le risque de diabète est, lui, bien établi depuis une quinzaine d'années. ●



FOTOLIA © Kity

DIABÈTE

Diabète et alimentation

Le diabète, c'est trop de sucre dans le sang. Boire des sodas « light » au lieu de boissons sucrées devrait donc permettre d'éviter l'apparition de la maladie. Que nenni, le « light » serait même pire !



En 1993, vous avez reçu un long questionnaire sur votre alimentation. Long, car il nécessitait en moyenne 2h30 à remplir. Mais, grâce à lui et à vos réponses, l'équipe E3N a mis à jour des résultats parfois inattendus. Le premier a été relaté dans le précédent bulletin : le café du midi aurait un rôle protecteur plus grand vis à vis du diabète que le café du matin ou du soir. Le second a été publié en 2013 et abondamment repris dans les médias : les sodas « light » favoriseraient davantage le diabète que les boissons sucrées. Vos réponses ont aussi permis aux chercheurs d'étudier l'association de la maladie avec la consommation de viande et l'équilibre acido-basique de vos menus.

Autre résultat surprenant : les femmes amatrices de sodas « light » boivent en moyenne 2,8 verres par semaine contre 1,6 verres par semaine pour les consommatrices de boissons sucrées classiques.

« Les sodas « light » favoriseraient davantage le diabète que les boissons sucrées. »

Décomplexées face au « light », en boiraient-elles plus ? Or, pour ces deux types de boissons, le risque de développer un diabète augmente avec la quantité. De plus, la consommation de sodas des jeunes générations est très élevée et encore plus prononcée hors de nos frontières (États-Unis, Mexique, Chili, Argentine, Uruguay...). Le diabète est une maladie de santé publique mondiale.

Mais comment le « light », qui ne contient pas de sucre, peut-il provoquer un diabète ? Les édulcorants utilisés, l'aspartame entre autres, pourraient agir comme un leurre et entraîner malgré tout un pic d'insuline, cette hormone sécrétée par le pancréas qui contrôle l'entrée du sucre dans nos cellules. L'insuline baisserait à tort la glycémie et stimulerait le besoin de consommer du sucre favorisant ainsi le diabète. Les consommatrices de boissons « light » pourraient aussi avoir une appétence plus forte pour le sucre. D'autres études nécessitent d'être menées. Reste pour les amatrices des sodas « light » et « classiques » une troisième voie : celle des jus de fruits 100 % pressés. Naturellement sucrés, ils ne sont pas associés dans la cohorte E3N à un sur-risque de diabète.



GARE AUX JAMBONS, SAUCISSES ET SALAMI...

Autre volet du questionnaire alimentaire : la consommation de viande, volailles exclues. Premier résultat : vous mangez en moyenne par semaine 3,4 portions de 50 g de viande transformée (saucisse, salami, jambon...) et 3 portions de 100 g de viande non transformée industriellement (côtelette de mouton, rôti, bifteck ou pièce de boeuf, rôti de porc, blanquette de veau...). Deuxième résultat : manger un peu, beaucoup ou passionnément de la viande non transformée n'a aucun impact sur le diabète. Troisième résultat : le risque de diabète est 30 % plus fort pour les femmes consommant 5 fois par semaine de la viande transformée par rapport à celles n'en consommant qu'une fois par semaine. Les chercheurs soupçonnent le sel et les nitrates, ajoutés à la viande pour lui donner un bel aspect et la conserver longtemps, d'être les coupables en agissant à un moment donné sur le métabolisme du sucre dans notre corps.

DIABÈTE



« Plus l'alimentation est acidifiante, plus le risque de développer un diabète est important. »



ÉQUILIBREZ VOS MENUS !

Nos repas peuvent être définis en fonction de leur équilibre acido-basique. Certains aliments tels les céréales, la viande, le sucre ou certains fromages et produits laitiers, sont dits « acidifiants » car ils libèrent des métabolites acides lors de leur transformation et de leur utilisation par notre organisme. Les fruits comme les citrons, bien qu'acides au goût, ne sont pas acidifiants mais « alcalinisants », tout comme les légumes. Fin 2013, l'équipe E3N a dévoilé, pour la première fois au monde, que plus l'alimentation est acidifiante plus le risque de développer un diabète est important. La plupart des aliments acidifiants apportent néanmoins des nutriments de base comme les protéines ; l'idée ne serait donc pas de les supprimer mais d'en limiter la quantité et surtout de les associer à des aliments alcalinisants. Décidément dans la vie, tout est question d'équilibre... et de diversité !



Le diabète, ... et après ?

Aujourd'hui, plus de 5 000 femmes de l'étude E3N sont diabétiques ou ont utilisé des traitements antidiabétiques depuis 1990. Pour poursuivre nos travaux, nous souhaitons à présent étudier les facteurs de risque des complications du diabète. Les femmes concernées par cette maladie ont reçu, au début de l'été, un questionnaire spécifique sur leur état de santé. Merci à celles qui ne l'ont pas encore fait de le remplir et nous le renvoyer. Les premiers résultats de cette étude vous seront présentés dans le prochain bulletin.

AD

Si vous le souhaitez, vous pouvez demander à un proche de vous aider à remplir ce questionnaire.

Date de réponse **Année**

Date de naissance **Année**

Vous

Quelle est votre taille ? cm Quel est votre poids ? kg

Actuellement, vous estimez que votre poids est :
 stable en augmentation en diminution

Êtes-vous prise en charge à 100 % pour une affection à longue durée (ALD) ? oui non

Si oui : ALD diabète autre ALD précisez :

votre diabète

A quel âge avez-vous été diagnostiquée pour votre diabète ?
à l'âge de ans jamais je ne sais pas

Lors de l'une de vos grossesses, un médecin vous a-t-il dit que vous faisiez un diabète gestationnel ?
oui non je n'ai jamais été enceinte

En général, avez-vous tendance à faire de l'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) ?
jamais rarement fréquemment très fréquemment

Au cours des 12 derniers mois, avez-vous fait une (des) hypoglycémie(s) sévère(s), c'est-à-dire nécessitant l'aide d'une autre personne pour faire remonter votre taux de sucre ? oui non

Si oui, vous avez fait hypoglycémie(s) au cours des 12 derniers mois

Avez-vous subi un (ou plusieurs) coma(s) diabétique(s) ? oui non

Si oui, vous avez subi le premier à l'âge de ans

Dans l'ensemble, avez-vous le sentiment d'être informée sur votre diabète ?
très bien informée plutôt bien informée plutôt mal informée très mal informée

Diriez-vous que vous pouvez aborder facilement les problèmes qui vous préoccupent avec votre médecin ?
tout à fait plutôt pas vraiment pas du tout

Conformément aux dispositions de la loi 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, nous vous informons que : l'équipe Inserm chargée de l'étude E3N est la seule destinataire des informations que vous lui transmettez ; celles-ci seront utilisées dans un but de santé publique, afin d'améliorer la prévention, la détection et la prise en charge de certaines pathologies ; sur votre demande, les informations générales vous concernant pourront être communiquées et les informations médicales, communiquées au médecin de votre choix. Si vous constatez des erreurs, vous pouvez exiger qu'elles soient corrigées ; il est possible de cesser de participer à l'étude.

FOTOLIA © Markus Mairhofer

DES BOISSONS « LIGHT » PAS SI ANGÉLIQUES

Les travaux d'E3N confirment que la consommation de boissons sucrées (colas, limonades, sirops...) est associée à une augmentation du risque de diabète de type 2. Mais ce risque est plus faible que pour les boissons « light » : les femmes consommant 0,5 L de boissons « light » par semaine ont 15 % de risque en plus de développer un diabète que les femmes consommant la même quantité de boissons sucrées classiques. Pour une consommation de 1,5 L par semaine, soit une grande bouteille, le sur-risque du light est multiplié par 1,6 !

FOTOLIA © Giuseppe Porzani

FOTOLIA © Okei

FOTOLIA © Barbara Pheby

FOTOLIA © Printemps

FOTOLIA © Jacques PALU

FOTOLIA © westerenworld

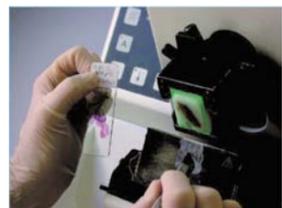
Une future tumorotheque E3N

Un travail de fourmi va bientôt débuter pour l'équipe E3N : tenter de rassembler les 5 500 tissus tumoraux ayant servi au diagnostic d'un cancer du sein dans la cohorte.

Près de 300 laboratoires seront sollicités. Certains hébergent des tumeurs de 200 à 300 femmes de la cohorte, d'autres d'une seule femme. Lors d'un prélèvement, les laboratoires examinent une partie du tissu tumoral mais en conserve une autre durant au moins 10 ans. Bien entendu, seuls les prélèvements pour lesquels les femmes ont donné leur accord sur une utilisation à des fins de recherche seront concernés. Grâce à cette collection, il sera possible de classer en différents groupes, avec une même méthode, les tumeurs provenant de laboratoires différents. Cette nouvelle clas-

sification changera-t-elle les résultats déjà obtenus sur les facteurs de risque de cancer du sein ? Permettra-t-elle d'en identifier de nouveaux pour des types tumoraux particuliers ? Ce sont les objectifs de ce projet que d'y répondre. Autre objectif : "faire parler" l'ADN des cellules cancéreuses en le comparant à l'ADN de cellules saines. Entre 1995 et 1998, 25 000 d'entre vous ont accepté de fournir un prélèvement sanguin. Entre 2009 et 2011, 47 000 femmes nous ont envoyé un échantillon de salive. L'ADN de ces cellules sanguines et salivaires est-il modifié de la même façon que l'ADN des

cellules cancéreuses par des groupements dits "méthyle" qui influencent l'expression des gènes ? Quel rôle peuvent jouer ces modifications dans l'évolution et le pronostic de la maladie ? Un nouveau travail de fourmi commencera alors pour les chercheurs E3N. ●



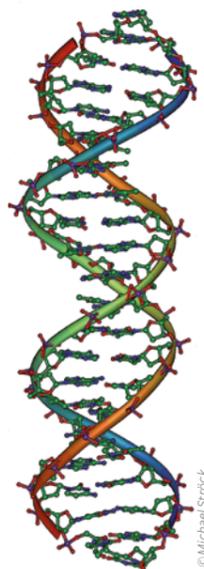
© F. Bibeau et H. Frugier

« Faire parler l'ADN des cellules cancéreuses en le comparant à l'ADN de cellules saines. »

Des études épigénétiques dans la cohorte E3N

Prochainement, les chercheurs E3N vont pouvoir mener une étude épigénétique sur le cancer du sein grâce à vos prélèvements de salive ou de sang qui donnent accès à votre ADN.

L'analyse des échantillons prélevés chez 800 d'entre vous ayant eu un cancer du sein, et chez 800 d'entre vous n'ayant pas reçu un tel diagnostic, permettra de mieux comprendre le rôle potentiel de la méthylation (cf. article suivant), mesurée dans les cellules sanguines des femmes en bonne santé, comme facteur de risque de cancer du sein. Un autre objectif de l'étude sera d'évaluer, dans les tissus tumoraux obtenus lors de la chirurgie pour cancer du sein des femmes de la cohorte, le rôle de la méthylation comme facteur pronostique du cancer du sein, indicateur de l'agressivité de la maladie. Une seconde étude, sur le cancer du poumon, est également envisagée, toujours grâce à vos prélèvements. ●



© Michael Ströck

EPIGÉNÉTIQUE : VERS UNE MEILLEURE COMPRÉHENSION DU CANCER

Il est aujourd'hui établi que les modifications épigénétiques jouent un rôle prépondérant dans le déclenchement et dans la progression des cancers. Ces connaissances ouvrent de nouvelles possibilités diagnostiques et thérapeutiques. L'épigénétique, comme son nom l'indique, désigne l'étude de tout ce qui se trouve « autour de la génétique ». En particulier de tous les phénomènes susceptibles de modifier l'expression des gènes, en l'absence de mutations de l'ADN : ces phénomènes se transmettent au cours des divisions cellulaires. On a pu, par exemple, établir un lien mécanique entre la fumée de tabac et le déclenchement du cancer du poumon, en détectant dans les cellules sanguines des fumeurs des modifications particulières de l'ADN.

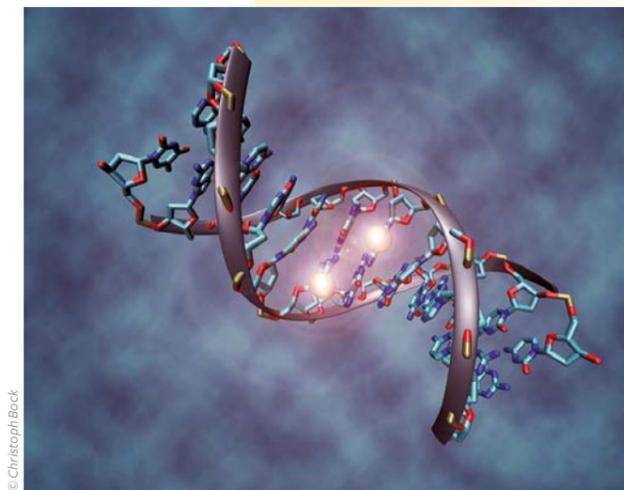
Méthylation de l'ADN et cancer

On sait qu'il existe plusieurs mécanismes de modifications épigénétiques ; l'un des plus étudiés est la méthylation de l'ADN, c'est-à-dire la fixation de groupements méthyle (-CH₃) sur l'ADN. Pour comprendre comment la méthylation peut influencer sur la survenue de cancers, il faut savoir que l'expression des gènes est gouvernée par des zones promotrices, régions d'ADN qui ne codent pas de protéines elles-mêmes, mais servent de bouton interrupteur pour le réveil (l'activation) ou l'extinction (l'inactivation) d'autres zones.

La méthylation a normalement pour rôle la stabilisation de l'ADN. Les modi-

« La méthylation a normalement pour rôle la stabilisation de l'ADN. »

fications de méthylation jouent un rôle important dans la progression des tumeurs, en activant l'expression des oncogènes (donc la synthèse de protéines favorisant les tumeurs), et en inactivant l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs (entraînant donc l'arrêt de synthèse des protéines inhibant la formation des cancers). ●



© Christoph Beck

& Hyperméthylation et hypométhylation : prédicteurs de cancer

L'hyperméthylation (méthylation supérieure à la moyenne) entraîne une inactivation de la zone hyperméthylée. L'hyperméthylation des régions promotrices des gènes suppresseurs de tumeur est en cause dans le déclenchement de nombreux cancers. Une étude récente a permis d'identifier, dans les tissus mammaires, près d'une centaine de gènes concernés par cette hyperméthylation, laissant espérer qu'on puisse à terme utiliser ces marqueurs épigénétiques pour dépister des modifications cancérigènes précoces dans les biopsies mammaires de femmes à haut risque génétique. Des études menées sur le cancer colorectal ont également corrélé certains types d'hyper-

méthylation de l'ADN à des pronostics différents, permettant de prédire la réponse des patients aux traitements envisagés, et donc d'individualiser les thérapeutiques.

À l'inverse de l'hyperméthylation, une hypométhylation (méthylation inférieure à celle des tissus normaux) favorise l'activation des gènes normalement réprimés par la méthylation. Dans les tumeurs cancéreuses, on observe une hypométhylation globale de l'ADN. Cette hypométhylation entraîne l'activation d'oncogènes et l'instabilité de l'ADN, favorisant les mutations. Et le degré d'hypométhylation est d'autant plus élevé que la lésion progresse. ●

DES PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Les recherches sur la méthylation de l'ADN ouvrent de nouvelles perspectives de dépistage et de diagnostic précoce mais aussi de traitement, laissant envisager un jour de pouvoir restaurer l'expression des gènes suppresseurs de tumeurs grâce à des agents chimiques permettant de moduler la méthylation de l'ADN.

Asthme : attention aux produits ménagers sous forme de sprays !

Pour dégraisser et faire briller, les sprays sont bien pratiques. Mais ils ne font pas bon ménage avec les crises d'asthmes.



FOTOLIA : © Hez - © Ivo gretener - © infinity

En 2009, 800 femmes de la cohorte ont reçu un questionnaire portant sur leur santé respiratoire et la réalisation de tâches ménagères.

Leurs réponses confortent les récentes recommandations européennes qui suggèrent de limiter l'utilisation de sprays ménagers. Les chercheurs E3N ont en effet trouvé une association positive entre l'asthme et l'utilisation de nettoyant sous forme de spray, au moins une fois par semaine, pour les femmes n'ayant pas recours à une aide ménagère. Afin de mieux comprendre cette association, plus de 21 000 femmes de la cohorte ont été à nouveau sollicitées en 2011. Les données sont en cours d'analyse. Résultats dans le prochain bulletin ! ●

L'asthme en question

Certaines questions reviennent dans tous les questionnaires comme : « avez-vous eu des crises d'asthme ? ». Cette simple question répétée a toute son importance : elle refléterait la variabilité de la maladie et pourrait être un indicateur de la sévérité de l'asthme. Certaines femmes répondent en effet parfois « oui », puis « non », puis « oui »... Il n'en

demeure pas moins qu'elles sont asthmatiques : l'asthme est une maladie chronique dont les symptômes varient au cours du temps. L'équipe E3N a d'ailleurs trouvé que le nombre de « oui » répondus entre 1992 et 2005 était associé positivement aux nombres de médicaments remboursés pour l'asthme entre 2006 et 2009. ●

Pour en savoir plus : www.e3n.fr

Un nouveau questionnaire réduit sur l'alimentation

Depuis toujours, l'influence de l'alimentation sur la santé est un axe de recherche majeur de l'équipe.

Aujourd'hui, les études E3N et E4N se sont alliées à d'autres cohortes françaises pour développer un questionnaire alimentaire commun, rapide et facile à remplir.

Nous lancerons bientôt une étude pilote portant sur une centaine de participantes E3N et une centaine d'hommes E4N, tirés au sort, qui nous décriront leur alimentation grâce à ce nouveau questionnaire réduit.



ISTOCKPHOTO © IGphotography



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

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

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

Nom Nouvelle adresse

Prénom

Nom de jeune fille

Ancienne adresse

..... Tél. :

.....

..... A partir du / mois / année

