

femmes en questions

ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE auprès de 100 000 femmes de la MGEN



n°8
JUN 2008

ALIMENTATION

Phyto-estrogènes,
Béta-carotène,
Folates, Glucides,
Acides gras *trans*,
Diabète

MENOPAUSE

Troubles
et THM

EPIC

Tabac, pollution
et cancer

E3N
ETUDE
ÉPIDÉMIOLOGIQUE
AUPRÈS DE
FEMMES DE LA MGEN

ÉDITO

De nouvelles perspectives d'analyses

Depuis les débuts d'E3N, en 1990, vous nous êtes toujours fidèles. Grâce à votre participation et à la diversité des données issues de vos réponses, les résultats se suivent, se complètent et s'affinent. Preuve en est, l'impact de la dernière publication sur les acides gras trans et le cancer du sein, largement relayée dans les media. Jusqu'à présent, la plupart de nos études ont porté sur le cancer du sein, cancer le plus fréquent chez la femme. Cependant le champ de nos analyses s'élargit désormais à d'autres localisations de cancer et d'autres maladies comme l'asthme, le diabète et, aujourd'hui, le déclin cognitif, en relation avec les données recueillies au fil des questionnaires E3N

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

(alimentation, traitements hormonaux et autres facteurs liés au mode de vie). Parallèlement, nous travaillons à partir des prélèvements sanguins, sur plusieurs biomarqueurs, qu'il s'agisse de taux

hormonaux ou de biomarqueurs de l'alimentation. Dans nos projets également, l'analyse des interactions entre gènes et environnement. En étudiant les polymorphismes génétiques en relation avec le cancer, notre objectif est de comprendre pourquoi de deux personnes ayant eu la même exposition, l'une développera un cancer l'autre non. La problématique des facteurs liés à une augmentation de la survie après cancer est une autre de nos préoccupations. Là encore, nous aurons besoin de votre implication et des renseignements que vous voudrez bien nous communiquer. L'épidémiologie étant une science au long cours, la confrontation des résultats de plusieurs enquêtes est indispensable pour établir nos connaissances sur des bases solides et proposer des recommandations fiables en termes de santé publique. Votre collaboration, depuis toutes ces années, n'en est que plus précieuse. Soyez en sincèrement remerciées et, ensemble, poursuivons notre action contre le cancer et les autres maladies sévères. ●

Ce bulletin est l'occasion d'exprimer notre gratitude aux partenaires sans lesquels l'étude E3N ne pourrait continuer depuis 1990 : la Ligue contre le Cancer et ses comités départementaux*, la MGEN, l'Inserm, l'Institut Gustave Roussy et plusieurs Conseils Généraux.

*Aisne, Allier, Alpes-Maritimes, Ardèche, Ardennes, Aube, Aude, Calvados, Charente, Charente-Maritime, Cher, Corrèze, Haute-Corse, Côtes-d'Armor, Creuse, Dordogne, Doubs, 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 et Val-d'Oise.

Merci également à la Direction Générale de la Santé, la Fondation de France, la Fondation pour la Recherche Médicale, l'ARC, l'Agence Nationale de la Recherche, l'Institut National du Cancer, l'Agence Française pour la Sécurité Sanitaire des Aliments et des Produits de Santé et l'Union Européenne pour leur soutien dans différents projets scientifiques.

Nous tenons aussi à remercier I. Cosnard pour son rôle essentiel dans l'élaboration et la coordination de ce bulletin et M. Touillaud, R. Chaït, M.C. Boutron-Ruault, A. Fournier, M. Kvaskoff, A. Fabre, M.N. Vercambre, B. Guillain, M. Fangon, M. Niravong, C. Kernalguen et E. Gibert pour leur relecture attentive.

Les chercheurs qui ont contribué par leurs travaux à ce bulletin sont les suivants : Marina Touillaud (lignanes), Mathilde Touvier, Marie-Christine Boutron-Ruault (béta-carotène, régime alimentaire et cancer colorectal), Martin Lajous, Isabelle Romieu (folates et glucides), Véronique Chajès (acides gras trans), Blandine Guillain (diabète), Séverine Sabia (troubles de la ménopause), Agnès Fournier, Alban Fabre, Marie-Noël Vercambre (THM), Marina Kvaskoff (endométriome). Ils ont pu être réalisés grâce au travail de L. Hoang et de tous les autres membres de l'équipe E3N. Conception et réalisation : « Entrez sans Frapper » créations responsables.

ALIMENTATION

Cancer du sein et consommation alimentaire de phyto-estrogènes

La consommation alimentaire de phyto-estrogènes pourrait avoir des effets sur le risque de cancer du sein. L'équipe E3N s'est penchée sur leur influence potentielle avant et après la ménopause.

Les phyto-estrogènes se trouvent naturellement dans tous les aliments d'origine végétale. Du fait d'une structure chimique similaire à celle des estrogènes, ils ont été suspectés d'être responsables de l'incidence moindre du cancer du sein en Asie comparée aux pays occidentaux, observée jusqu'à récemment. Les phyto-estrogènes sont en effet présents en abondance sous forme d'isoflavones dans le soja, un aliment largement consommé en Asie. Ils existent aussi sous forme de lignanes dans les fruits, légumes et céréales complètes.

Les études qui ont porté sur l'association entre les isoflavones de soja et le risque de cancer du sein n'ont pas été concluantes, peut-être parce que les niveaux de consommation dans ces études, conduites pour la plupart dans des pays occidentaux, étaient trop faibles (100 à 1 000 fois moins élevés que dans les pays asiatiques). La consommation de phyto-estrogènes sous forme de compléments alimentaires chez les femmes occidentales permettrait d'atteindre la consommation asiatique d'isoflavones (égale à quelques dizaines de milligrammes par jour), mais elle n'est aujourd'hui pas recommandée dans la mesure où l'innocuité de ces compléments n'a pas encore été démontrée.

Les lignanes pourraient donc être plus adaptés à la prévention du cancer du sein dans les pays occidentaux. Pour clarifier

leur influence sur le cancer du sein, deux études ont été menées dans la cohorte E3N. L'une portait sur le risque de cancer du sein avant la ménopause et l'autre après la ménopause. Dans ces deux études, les lignanes provenaient principalement des fruits et légumes, du thé, des céréales, du café et des boissons alcoolisées (cf. figure p. 4)



«*Les lignanes pourraient être adaptés à la prévention du cancer du sein.*»

diagnostic de cancer du sein invasif entre 1993-1995 et 2002.

Comparées aux femmes consommant le moins de lignanes (<0,9 milligrammes par jour), les femmes en consommant le plus (>1,4 mg/j) présentaient une réduction du risque de cancer du sein post-ménopausique de près de 20 % (risque relatif ou RR = 0,83 cf p. 4). Cette diminution du risque était surtout manifeste vis-à-vis des tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux aux estrogènes ou à

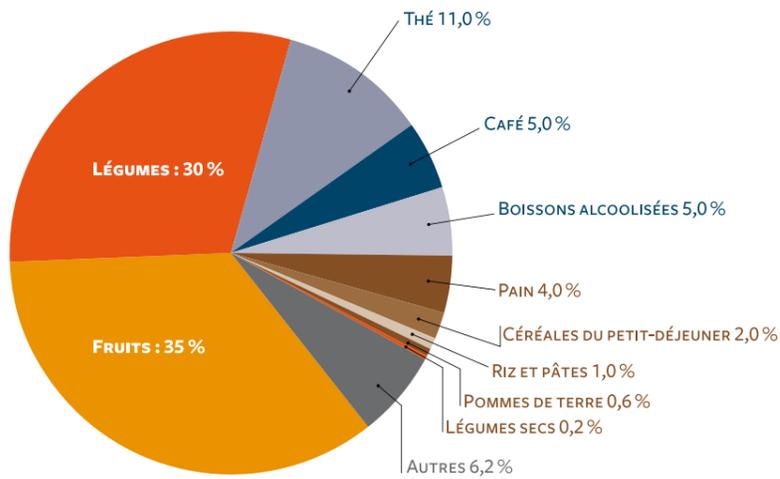
la progestérone (cf. encadré) ; ceci est un résultat important pour les politiques de santé publique, car la majorité des cancers du sein sont des cancers exprimant les récepteurs hormonaux. ●●●

LES CANCERS DU SEIN À RÉCEPTEURS HORMONAUX

Les cellules mammaires qui portent les récepteurs hormonaux (statut positif) ont besoin d'estrogènes ou de progestérone pour se développer. Les épidémiologistes cherchent à déterminer si les cancers du sein qui diffèrent par le statut aux récepteurs hormonaux présentent des facteurs de risque différents.

En conclusion, à l'heure où l'influence de l'alimentation dans la prévention du cancer du sein est encore débattue, la consommation alimentaire de lignanes après la ménopause pourrait jouer un rôle bénéfique dans la baisse du risque de cancer du sein. Au vu de ces résultats épidémiologiques, la recommandation faite aux femmes de largement consommer des fruits, légumes et céréales complètes doit être poursuivie. On sait en effet qu'un régime équilibré et riche en fruits et légumes est bénéfique pour la santé. ●

PRINCIPALES SOURCES DE LIGNANES ALIMENTAIRES DANS LA COHORTE E3N

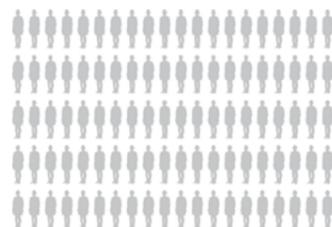


Comment fonctionne l'augmentation de risque ?

La notion de risque relatif utilisée par les épidémiologistes n'est pas toujours simple à interpréter. Pour la définir, disons que le risque relatif (RR) est ce par quoi on multiplie sa probabilité d'avoir la maladie lorsqu'on est exposé au facteur de risque que l'on étudie (par exemple une caractéristique C ou la prise d'un médicament M ou une consommation importante d'un aliment A). Par définition, les non exposés (qui n'ont pas cette caractéristique C, ne prennent pas le médicament M ou consomment peu de A) n'augmentent pas leur risque de base, celui-ci reste égal à lui-même, en conséquence leur risque relatif est égal à 1.

Que signifie une augmentation du risque de 50 %, synonyme, en langage épidémiologique de : risque relatif égal à 1,5 (RR=1,5) ?

Explication : Considérons 100 femmes de 50 ans indemnes de cancer du sein.



100 femmes âgées de 50 ans, indemnes de cancer du sein

Suivons leur état de santé pendant 20 ans.

Si ces 100 femmes ne sont pas exposées au facteur que l'on étudie (prise d'un traitement, consommation alimentaire...), elles seront en moyenne 6 à développer un cancer du sein dans les 20 années à venir (Figure 1).

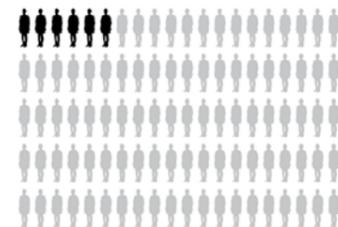


Figure 1. FEMMES SANS LE FACTEUR DE RISQUE ÉTUDIÉ

Vingt ans plus tard, parmi ces 100 femmes âgées de 70 ans, 94 seront indemnes de cancer du sein, 6 auront un diagnostic de cancer du sein (en moyenne).

Si ces femmes sont exposées au facteur étudié et que ce facteur est associé à une augmentation du risque de 50 % (risque relatif ou RR égal à 1,5), elles seront 50 % de plus à développer un cancer du sein, donc non plus 6, mais 9 (Figure 2).

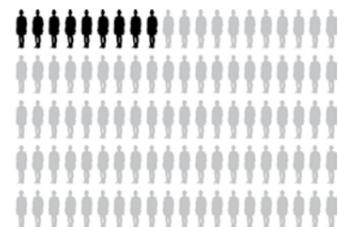


Figure 2. FEMMES AVEC LE FACTEUR DE RISQUE ÉTUDIÉ, QUI EST ASSOCIÉ À UNE AUGMENTATION DE RISQUE DE 50 % (RR=1,5)

Vingt ans plus tard, parmi ces 100 femmes âgées de 70 ans, 91 seront indemnes de cancer du sein, 9 auront un diagnostic de cancer du sein (en moyenne).

ALIMENTATION



Béta-carotène et cancers, un risque inversé selon le statut tabagique

Le béta-carotène pourrait-il avoir une influence défavorable chez les fumeurs ? L'étude E3N apporte des précisions.

Une association inverse entre l'apport alimentaire en béta-carotène et le risque de cancers a été largement décrite. Cependant, cet effet bénéfique fait l'objet de débats. Des études d'intervention ont en effet montré une augmentation du risque de cancer du poumon ou de cancers digestifs chez des fumeurs prenant du béta-carotène à fortes doses sous forme de compléments alimentaires.

L'hypothèse d'une interaction entre tabac et béta-carotène (alimentaire ou pris sous forme de compléments) a donc été examinée dans la cohorte E3N. Les données de 59 910 femmes, dont 700 ont eu un cancer lié directement ou indirectement au tabac¹ entre 1994 et 2002, ont été analysées. Le questionnaire envoyé en 1994 interrogeait sur la prise de compléments en différents micronutriments, en particulier en béta-carotène. L'apport total a été calculé à partir de la réponse à cette question et des données issues du questionnaire alimentaire. Quatre catégories ont ensuite été établies. La première correspondait aux femmes ayant une consommation uniquement alimentaire peu élevée (inférieure à 3,1 mg/jour) ; la seconde représentait une consommation alimentaire moyenne (entre 3,1 et 4,4 mg/jour) ; la troisième représentait une forte consommation alimentaire (4,4 mg/jour ou plus) ; la quatrième, correspondant à l'apport total le plus élevé, se rapportait aux femmes qui prenaient du béta-carotène sous forme de compléments. Le statut tabagique a été évalué selon les réponses données dans le questionnaire de 1994, les femmes fumant moins d'une cigarette par jour ayant été considérées comme non fumeuses.

UN RISQUE CONFIRMÉ CHEZ LES FUMEUSES

Une interaction significative a été observée entre le statut tabagique et l'apport en béta-carotène, ce qui signifie que la relation entre béta-carotène et cancer variait selon le statut tabagique. Chez les femmes n'ayant jamais fumé, le risque de cancer diminuait lorsque l'apport en béta-carotène augmentait. Comparés à la catégorie de niveau d'apport la plus faible, les risques relatifs étaient respectivement de 0,72 et 0,80 chez les moyennes et grandes consommatrices de béta-carotène alimentaire, et de 0,44 chez les femmes utilisatrices de compléments en béta-carotène. À l'inverse, chez les femmes ayant déjà fumé, la consommation de béta-carotène augmentait le risque de cancer, les risques relatifs étant respectivement de 1,43 - 1,20 et 2,14. Ainsi, chez les femmes n'ayant jamais fumé, le risque absolu de cancer sur 10 ans était de 182 cas pour 10 000 femmes ayant un apport faible en béta-carotène, et de 82 cas pour 10 000 femmes ayant un apport élevé. Chez les fumeuses ou anciennes fumeuses, il était de 174 cas pour 10 000 femmes ayant un apport faible et de 368 cas pour 10 000 femmes ayant un apport élevé.

Cet effet opposé du béta-carotène chez les fumeuses et les non-fumeuses est spécifique des cancers liés au tabac, car il n'a pas été retrouvé pour les cancers non liés au tabac (incluant le cancer du sein).

Ces résultats suggèrent que le béta-carotène diminue le risque de certains cancers chez les femmes qui n'ont jamais fumé régulièrement au cours de leur vie, vraisemblablement en raison de son effet anti-oxydant. Chez ces femmes, la consommation de fruits et légumes

riches en béta-carotène comme les carottes et les épinards, qui sont également source d'autres anti-oxydants, devrait donc être encouragée. En revanche, chez les femmes ayant déjà fumé (qu'elles fument encore ou aient arrêté), il faut déconseiller un apport trop élevé en béta-carotène et, en particulier, décourager la prise de compléments en béta-carotène, d'autant plus que son effet délétère a déjà été observé dans d'autres études. Des travaux à plus large échelle sont nécessaires afin de mieux comprendre l'effet carcinogène éventuel du béta-carotène pour chaque type de cancer lié au tabac. ●

¹ Les cancers liés au tabac étudiés ici sont le cancer colorectal, de la thyroïde, de l'ovaire, du col utérin et du poumon, ainsi que quelques autres cancers moins fréquents (urovésicaux, ORL, œsophage, estomac, foie, pancréas).

COMPOSITION EN BÉTA-CAROTÈNE DE QUELQUES FRUITS ET LÉGUMES POUR 100 g D'ALIMENT*

	mg/100 g
Carotte crue	10,0
Carotte cuite	8,8
Épinard cuit	4,5
Poivron rouge cuit	3,3
Melon	1,8
Abricot frais	1,5
Tomate crue	0,6
Pêche	0,5
Haricot vert	0,3
Concombre	0,04
Pamplemousse	0,02

Une portion moyenne de légumes cuits (carottes, haricots verts, poivrons, épinards...) pèse environ 200 g. Une portion de crudités (tomates, carottes râpées, concombre) pèse environ 100 g, de même qu'une moitié de pamplemousse ou 3 abricots.

* source : livre CIQUAL « Répertoire Général des Aliments » Favier JC, Ireland-Ripert J, Toque C, Feinberg M, 2ème édition, Tec & Doc 1995, Paris

ALIMENTATION

La relation entre folates et risque de cancer du sein après la ménopause

Une consommation adéquate de folates semble être importante pour la prévention du cancer du sein. Cependant, l'effet des folates peut être influencé par des facteurs associés à leur métabolisme. L'équipe E3N a cherché à évaluer la consommation de folates en relation avec le risque de cancer du sein et a examiné si son influence pouvait être affectée par d'autres facteurs alimentaires.

protecteur nécessite également un apport approprié de vitamine B12. Les chercheurs de l'équipe E3N ont donc mené une analyse prospective pour évaluer la relation entre le niveau de consommation de folates et le risque de cancer du sein et rechercher si cette relation pouvait être modifiée par la consommation d'alcool et de vitamines B2, B6 et B12.

Pour cette analyse de la cohorte E3N, les données de 62 739 femmes ménopausées, dont 1 812 ont eu un cancer du sein, ont été étudiées.

UN RISQUE DÉCROISSANT AVEC UN APPORT CROISSANT EN FOLATES

L'apport médian en folates dans la cohorte E3N était de 393 microgrammes par jour ($\mu\text{g}/\text{j}$). Les femmes consommant le plus de folates (apport médian $>520 \mu\text{g}/\text{j}$) avaient un risque de cancer du sein après la ménopause réduit de 22 %, comparées aux femmes en consommant le moins (apport médian $<300 \mu\text{g}/\text{j}$). Les principaux aliments participant à l'apport en folates chez ces femmes étaient la laitue, les épinards et le potage de légumes. D'une façon générale, les folates se trouvent essentiellement dans les légumes à feuilles, les légumes verts, les légumes secs (lentilles...), les fruits, le jaune d'œuf et les graines (noix, amandes, châtaignes, pois chiches...) (cf. encadré). Les effets combinés des folates avec l'alcool et avec les vitamines B2, B6 et B12 ont été examinés vis-à-vis du risque de cancer du sein, mais aucun n'a été mis en évidence dans la cohorte E3N, ce qui ne permet pas de conclure si les folates seraient davantage bénéfiques dans certains groupes que dans d'autres.

L'ALCOOL, TOUJOURS UN DANGER

La consommation d'alcool, quant à elle, était associée à un risque accru de cancer du sein. Ce résultat est déjà bien connu et a donc été retrouvé de façon cohérente dans l'étude E3N. Le risque de cancer du

sein était augmenté de 62 % chez les femmes consommant au moins 6 g d'alcool par jour (soit environ une boisson alcoolisée) comparées aux femmes n'en consommant pas du tout.

En conclusion, une alimentation riche en folates semble réduire le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées. D'autres études sont nécessaires pour déterminer si la réduction est plus marquée chez les femmes ayant des apports adéquats en d'autres vitamines et chez les femmes à risque plus élevé de cancer du sein du fait qu'elles consomment plus d'une boisson alcoolisée par jour. ●

COMPOSITION EN FOLATES DE QUELQUES ALIMENTS*

	MICROGRAMMES (μg)/100 g
Cresson cru	214
Mâche crue	160
Epinard cuit	140
Laitue crue	84
Haricots blancs cuits	80
Lentilles cuites	60
Haricots verts cuits	45
Foie de volaille cuit	670
Foie de veau cuit	300
Jaune d'œuf	140

Une portion moyenne de légumes cuits (épinards, haricots verts...) ou de légumes secs cuits (haricots blancs, lentilles...) est de 200 g ; une portion moyenne de salade verte (laitue, cresson, mâche...) est de 40 g ; une portion moyenne de foie est de 150 g. Le poids d'un jaune d'œuf est d'environ 35 g.

*source : livre CIQUAL « Répertoire Général des Aliments » Favier JC, Ireland-Ripert J, Toque C, Feinberg M, 2^e édition, Tec & Doc 1995, Paris

La recherche expérimentale et épidémiologique a déjà montré qu'une faible consommation de folates (forme naturelle de la vitamine B9, proche de l'acide folique qui en est la forme artificielle synthétique) peut augmenter le risque de cancer du

sein. Un statut folique diminué peut, entre autres, perturber la synthèse d'ADN ou l'expression de gènes par le biais d'un défaut de méthylation de l'ADN. Le métabolisme optimal des folates nécessite la présence en quantité suffisante d'autres micronutriments tels que les vitamines B2, B6 et B12, et peut être perturbé par

l'alcool. Plusieurs études épidémiologiques prospectives ont suggéré que le risque de cancer du sein chez les femmes qui consomment de l'alcool peut être réduit par une consommation adéquate en folates, et deux études cas-témoins ont montré que cet effet



« Laitue, épinards et potage de légumes participent à l'apport en folates. »

ALIMENTATION

L'influence de l'alimentation sur la carcinogenèse colorectale

On savait déjà le risque de cancer colorectal augmenté par la consommation de viande rouge et de charcuterie, mais qu'en est-il de l'interaction avec d'autres aliments ? Les chercheurs de l'équipe E3N ont fait le point sur différents régimes alimentaires.

Le cancer colorectal est connu comme une maladie impliquant différents facteurs dont l'alimentation, l'activité physique, ainsi que des facteurs génétiques et hormonaux. Le cancer colorectal se développe vraisemblablement selon un modèle multi-étapes, passant d'une lésion banale à un adénome qui, dans certains cas, peut évoluer en cancer. De nombreuses substances nutritionnelles cancérigènes et anti-cancérigènes sont liées au risque de tumeur colorectale, qu'il s'agisse de cancer ou d'adénome. Mais l'influence des modèles alimentaires au cours de la séquence adénome-cancer est encore peu connue. Les consommations d'aliments ou de nutriments étant étroitement corrélées entre elles, il n'est pas toujours facile de déterminer précisément l'importance de chaque facteur. Les chercheurs de l'équipe E3N se sont penchés sur quatre modèles alimentaires principaux pour réaliser deux études distinctes : l'une sur les facteurs de risque d'adénome, l'autre, de cancer colorectal. Ils ont examiné, dans la première étude, les données de 4 804 femmes sans polype et 516 femmes ayant eu un adénome dont 175 étaient à haut risque¹. Dans la seconde étude, 172 femmes ayant eu un cancer colorectal et 67 312 femmes indemnes de cancer ont été incluses.

LES QUATRE MODÈLES ALIMENTAIRES ÉTUDIÉS

Le premier modèle dit « sain » était caractérisé par une forte consommation de légumes crus et cuisinés, légumes secs, fruits, yaourts, fromage frais, céréales du petit-déjeuner, produits de la mer, œufs et huiles végétales, et par une faible consommation de confiseries. Le second

modèle nommé « occidental » était lié à la consommation de pommes de terre, pizza et tartes, sandwiches, légumes secs, bonbons, gâteaux, fromage, pain, riz, pâtes, charcuterie, œufs et beurre. Le troisième modèle, appelé « buveur », était associé à la consommation de vin et d'autres boissons alcoolisées, au grignotage entre les repas, à une forte consommation de sandwiches, café, charcuterie, produits de la mer, ainsi qu'à une faible consommation de potage et de fruits. Le quatrième modèle, dit « carné », était déterminé par une forte consommation de viande, pommes de terre, légumes secs, café, volaille, huiles végétales et margarine, et une faible consommation de thé, huile d'olive et céréales du petit-déjeuner. L'effet de ces quatre modèles alimentaires sur le risque de tumeur colorectale a été examiné selon que les femmes adhéraient peu ou beaucoup à chaque modèle.

DES ASSOCIATIONS DIFFÉRENTES SELON LES MODÈLES ALIMENTAIRES

En comparant à chaque fois les femmes adhérent le plus à un modèle à celles adhérent le moins, les données ont révélé un risque accru de cancer colorectal associé au modèle « carné », le risque relatif (RR) étant de 1,58. Un risque accru d'adénomes a également été observé chez les femmes ayant une alimentation caractéristique des modèles « occidental » et « buveur » (RR respectivement de 1,39 et 1,42).

Ces résultats sont compatibles avec un effet délétère sur la carcinogenèse colo-

rectale des modèles alimentaires associés à un mode de vie occidental, c'est-à-dire riches en graisses, produits animaux et grignotages entre les repas, et faibles en produits d'origine végétale. Les quelques différences observées entre les modèles alimentaires associés aux adénomes et ceux associés au cancer ne sont pas surprenants, car certaines formations cancéreuses peuvent ne pas résulter d'un adénome, et seule une proportion limitée de personnes avec adénome développera finalement un cancer. Parmi les personnes ayant des habitudes alimentaires occidentales, celles ayant une forte consommation de viande peuvent être particulièrement à risque de développer un adénome colorectal avec transformation maligne. Ces observations peuvent aider à identifier des groupes à risque auxquels une stratégie de prévention peut être recommandée ●



« Seule une proportion limitée de personnes avec adénome développera un cancer. »

¹ Adénome d'une taille supérieure ou égale à 1 cm, ou à contingent villosus supérieur à 25 %, ou avec dysplasie de haut grade.

ALIMENTATION

Glucides et cancer du sein : évaluation du risque

Les glucides pourraient affecter le risque de cancer du sein par l'augmentation du niveau d'insuline. A partir des données E3N, une analyse a cherché à préciser cette relation.

Lors de la consommation de glucides, le niveau d'insuline augmente, ce qui pourrait affecter le risque de cancer du sein. La consommation de fibres (composés glucidiques) peut également influencer le risque de cancer du sein, une influence qui pourrait varier selon le statut en récepteurs hormonaux du cancer du sein (cf. encadré p. 3). L'équipe E3N a donc mené une analyse pour évaluer la consommation de glucides et de fibres, l'indice glycémique (IG) et la charge glycémique (CG) (voir encadré) en relation avec le risque de cancer du sein global et défini selon ses récepteurs hormonaux. Pour les glucides, ces associations ont été examinées en tenant compte des marqueurs de la résistance à l'insuline, le tour de taille en particulier.

mation de glucides, l'IG et la CG n'étaient pas associés au risque global de cancer du sein après la ménopause. Cependant, ces associations semblaient différer selon les marqueurs de résistance à l'insuline. Ainsi, une augmentation de 35 % du risque de cancer du sein associée aux IG les plus élevés par rapport aux IG les plus bas était observée parmi les femmes en surpoids (IMC \geq 25 kg/m²), tandis qu'aucune association n'était observée parmi les femmes de poids normal (IMC < 25 kg/m²).

De façon similaire, parmi les femmes ayant le plus grand tour de taille, une augmentation du risque de cancer du sein était observée associée aux IG et CG les plus élevés.

Enfin, une consommation élevée de glucides totaux (RR¹ = 1,78) et une CG élevée (RR¹ = 1,55) étaient associées à une augmentation du risque de cancer du sein de statut négatif pour les récepteurs aux estrogènes.

Des études complémentaires, tenant compte des marqueurs métaboliques (résistance à l'insuline) et du statut en récepteurs hormonaux du cancer du sein, sont nécessaires.

¹ cf. explication p. 4 (risque relatif)

FIBRES SOLUBLES ET INSOLUBLES

Toutes les fibres ne jouent pas le même rôle dans l'organisme. Les fibres insolubles (non digérées) aident à réguler la fonction intestinale. En ralentissant la digestion, elles favorisent la satiété, ce qui contribue au contrôle de l'appétit et du poids. Les fibres solubles peuvent contribuer à baisser le taux de cholestérol sanguin. En agissant comme un filtre au niveau de l'intestin, on pense qu'elles ralentiraient l'absorption des glucides.

DES RÉSULTATS PRÉCISÉS POUR L'INFLUENCE DES GLUCIDES

Les données de 62 739 femmes ménopausées de la cohorte E3N ont été examinées. Pendant les neuf années de suivi (1993-2002), 1 812 cas de cancer du sein ont été identifiés.

La consommation médiane de fibres totales s'élevait à 24 grammes par jour (g/j) réparties en 5 g/j de fibres solubles et 19 g/j de fibres insolubles (cf. encadré). Aucune association n'a été observée entre l'apport en fibres totales, solubles ou insolubles et le risque de cancer du sein. La consommation médiane de glucides s'élevait à 223 g/j, l'IG à 56 et la CG à 122. La consom-

INDICE GLYCÉMIQUE ET CHARGE GLYCÉMIQUE

L'indice glycémique (IG) indique la vitesse à laquelle un aliment contenant des glucides libère du glucose dans le sang. L'IG sert ainsi à comparer le pouvoir hyperglycémiant d'aliments contenant une même quantité de glucides. Afin de prendre également en compte la quantité ingérée d'un aliment, la charge glycémique (CG) d'un aliment évalue la capacité d'une portion standard de cet aliment à élever le glucose sanguin. La charge glycémique s'obtient en multipliant l'IG par la quantité de glucides d'une portion de l'aliment, puis en divisant par 100.

$$CG = [IG \times \text{quantité de glucides d'une portion d'aliment (g)}] / 100$$

IG, CG DE QUELQUES ALIMENTS

ALIMENT		INDICE GLYCÉMIQUE (IG) (% PAR RAPPORT AU GLUCOSE)	TAILLE DE PORTION	QUANTITÉ DE GLUCIDES PAR PORTION	CHARGE GLYCÉMIQUE (CG)
Pomme de terre	bouillie	50	150 g	28 g	14
	purée (en poudre)	85	150 g	20 g	17
	pomme de terre nouvelle	57	150 g	21 g	12
Boissons	jus de fruit (pomme, orange)	40-50	250 ml	26-29 g	11-13
	Sodas	58-68	250 ml	26-34 g	16-23
Produits céréaliers	baguette	95	30 g	15 g	15
	céréales (tous types)	71-84	30 g	25-26 g	20-22
	muesli	55	30 g	19 g	10
	biscuits fourrés chocolat	52	45 g	30 g	16
	biscuits secs	41-57	20 g	15-16 g	6-8
Barres chocolatées		55-65	60 g	35-40 g	19-26
Riz blanc		45	150 g	30 g	14
Pâtes (spaghetti)		44	180 g	44 g	26

La viande, le poisson, la salade, le fromage, les œufs apportent peu ou pas de glucides.

La plupart des fruits ont un indice glycémique autour de 40-55 % et une charge glycémique (pour une portion de fruit de 120 g) comprise entre 4 et 7 (excepté 12 pour la banane).

Les légumes graines (petits pois, lentilles, maïs) ont un indice glycémique autour de 30-55 % et une charge glycémique (pour une portion de 150 g) comprise entre 5 et 17.

* adapté de K. Foster-Powell, S. Holt et J. Brand-Miller, 2002

ALIMENTATION

10 recommandations pour prévenir le cancer

A la demande du Fonds Mondial de Recherche contre le Cancer (FMRC), des experts ont évalué les résultats d'environ 7 000 études effectuées dans le monde entier ces cinquante dernières années sur l'alimentation, la nutrition, l'activité physique et la prévention du cancer. Ils en ont déduit une série de recommandations pour réduire le risque de cancer.

Les recommandations émises par le FMRC sont destinées à prévenir le cancer, tant au niveau de la population que de l'individu. Elles sont cohérentes avec les objectifs nutritionnels émis par les pouvoirs publics et ceux du Plan National Nutrition Santé (PNNS) qui établit, en France, les repères nutritionnels prioritaires en termes de santé publique. Ces recommandations sont les suivantes :

SURVEILLER SA CORPULENCE : être aussi mince que possible tout en évitant l'insuffisance pondérale. Il est recommandé, pendant l'âge adulte, d'éviter la prise de poids et l'augmentation du tour de taille. Le maintien d'un poids optimal tout au long de la vie pourrait être l'un des principaux moyens de se protéger du cancer tout en se défendant également contre plusieurs autres pathologies chroniques courantes.

ÊTRE ACTIF : pratiquer une activité physique modérée (comparable à la marche énergique) au moins trente minutes par jour. Puis, chaque jour, la condition physique s'améliorant, se fixer un objectif de soixante minutes, ou plus, d'activité modérée ou de trente minutes, ou plus, d'activité intense. L'activité physique protège également contre d'autres maladies, elles-mêmes induites par la sédentarité.

LIMITER LA CONSOMMATION D'ALIMENTS À FORTE DENSITÉ CALORIQUE, ÉVITER LES BOISSONS SUCRÉES : boire de l'eau plutôt qu'une boisson sucrée et limiter la consommation d'aliments à teneur élevée en sucres ajoutés, faibles en fibres ou riches en matières grasses. Les aliments transformés, souvent très riches en lipides ou en glucides, ont tendance à être plus caloriques que des produits frais.

CONSOMMER PRINCIPALEMENT DES ALIMENTS D'ORIGINE VÉGÉTALE : augmenter et varier la consommation de légumes, fruits, céréales complètes et légumes secs. Les alimentations ayant un effet protecteur contre le cancer sont principalement composées d'aliments d'origine végétale.

LIMITER LA CONSOMMATION DE VIANDE ROUGE (COMME LE BŒUF, LE PORC OU L'AGNEAU) ET ÉVITER LA CHARCUTERIE : consommer moins de 500 g de viande rouge par semaine (bœuf, porc, agneau ou chevreau, ainsi que la viande contenue dans les plats préparés), dont une part minime ou nulle de charcuterie.

LIMITER LA CONSOMMATION DE BOISSONS ALCOOLISÉES : se limiter à une boisson (soit 1 à 15 g d'alcool pur, ce qui correspond à un verre de vin ou un demi de bière) par jour pour les femmes et à deux pour les hommes. Cette recommandation tient compte d'un possible effet protecteur contre les maladies coronariennes. En effet, les preuves scientifiques concernant le cancer justifient la recommandation d'abstention d'alcool tandis que d'autres montrent qu'une consommation modérée serait susceptible de diminuer le risque de maladies coronariennes. L'abstention concerne toutes les boissons alcoolisées (bière, vin, champagne et autres types d'alcool), le facteur important étant la quantité d'éthanol consommée.

LIMITER LA CONSOMMATION D'ALIMENTS SALÉS ET DE PRODUITS CONTENANT DU SEL AJOUTÉ (SODIUM) : le sel et les aliments conservés par salaison sont probablement l'une des causes du cancer de l'estomac.

LES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES NE SONT PAS RECOMMANDÉS POUR LA PRÉVENTION DU CANCER : ne pas prendre de compléments alimentaires pour se protéger du cancer et chercher plutôt à satisfaire les besoins nutritionnels uniquement par l'alimentation. Les compléments à forte teneur en nutriments peuvent aussi bien être protecteurs qu'inducteurs de cancers. Il est préférable d'augmenter la consommation de nutriments adéquats par l'alimentation habituelle.

Les deux recommandations suivantes sont spécifiques et ne s'appliquent pas à toute la population.

FAVORISER L'ALLAITEMENT : les mères devraient, si possible, nourrir leur enfant exclusivement par allaitement et ce durant les six premiers mois du nourrisson. Prolonger l'allaitement exclusif a un effet protecteur pour la mère et l'enfant (contre le cancer du sein, le surpoids, l'obésité).

SUIVRE LES RECOMMANDATIONS MÊME APRÈS UN CANCER : les experts ont convenu que leurs recommandations s'appliquaient également aux personnes ayant déjà eu un cancer. Toutefois, ces recommandations peuvent ne pas être applicables dans certains cas particuliers (par exemple lorsque la fonction gastro-intestinale est perturbée par le traitement).

A ces dix recommandations, il faut également ajouter celle de **ne pas fumer et d'éviter le tabagisme passif.**

Pour en savoir plus : <http://www.fmrc.fr>

ALIMENTATION

Risque de cancer du sein et acides gras *trans* : une influence manifeste

Quel rôle jouent les différents types d'acides gras sur le développement du cancer du sein ? En utilisant les échantillons de sang collectés, l'équipe E3N a pu mesurer leur influence.

En Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord, les femmes présentent le taux d'incidence de cancer du sein le plus élevé au monde, un taux qui est également en forte augmentation au Japon, tandis que des taux très faibles sont observés en Afrique ou dans de nombreux pays d'Asie. Parmi divers facteurs susceptibles d'expliquer ces différences d'incidence se trouvent le type d'alimentation et la nature des graisses. Les acides gras *trans*, produits par l'hydrogénation d'huiles végétales, sont particulièrement suspectés. L'hydrogénation est un

procédé utilisé par l'industrie alimentaire depuis le début du vingtième siècle, et qui, en modifiant la structure chimique des acides gras, les rend moins fluides et leur donne une température de fusion plus élevée. Cette innovation a été utilisée pour fabriquer la margarine, pour éviter le rancissement des huiles et les désodoriser, ou pour rendre certains aliments plus fermes ou plus croquants (biscuiterie).

Depuis le début des années 1990, on connaît les effets défavorables des acides gras *trans* d'origine industrielle sur le risque cardiovasculaire. Par contre, leur impact éventuel sur le risque de cancer est mal connu. Une étude

des taux sanguins d'acides gras a été réalisée par les chercheurs de l'équipe E3N. L'analyse a porté sur 363 femmes ayant fourni un prélèvement de sang entre 1995 et 1998 (cf. bulletin n° 7 p.9), répondu au questionnaire alimentaire entre 1993 et 1995, et développé ultérieurement un cancer du sein. Elles ont été comparées à des femmes n'ayant pas eu de cancer du sein, choisies comme témoins. Pour chaque cas de cancer du sein, deux témoins ont été sélectionnés par tirage au sort selon des caractéristiques proches de celles du cas (même âge à deux ans près, même statut ménopausique, même statut à jeun ou non au moment du prélèvement sanguin, mêmes centre et année de prélèvement). Au total, 702 témoins et 363 cas de cancer du sein, soit 1 065 femmes, ont ainsi été sélectionnés.

La composition en acides gras des phospholipides du sérum de ces femmes a été mesurée par chromatographie en phase gazeuse, méthode qui permet la séparation

et la quantification d'une quarantaine d'acides gras différents. Il a ainsi été possible d'étudier la relation entre le risque de cancer du sein et les taux d'acides gras dans les phospholipides du sérum, qui sont des biomarqueurs de la consommation alimentaire passée.

DES RÉSULTATS VARIABLES SELON LE TYPE D'ACIDES GRAS

Aucune association significative n'a été mise en évidence avec les taux d'acides gras saturés et les taux d'acides gras polyinsaturés de type oméga 6 ou oméga 3. En revanche, le risque de cancer du sein augmentait

avec le taux d'acides gras monoinsaturés *trans* (risque relatif pour les femmes ayant les taux les plus élevés par rapport à celles ayant les taux les plus bas, RR = 1,75, cf. explication p. 4), alors qu'il n'était pas modifié par le taux des mêmes acides gras à conformation *cis* (c'est-à-dire naturels).

L'absence d'association entre les taux sanguins d'acides gras oméga 3, dont la source alimentaire principale est le poisson, et le risque de cancer du sein est courante dans les études conduites dans les pays occidentaux. Par contre, un effet protecteur de ces acides gras sur le risque de cancer du sein a clairement été mis en évidence dans les pays asiatiques, où la consommation de poisson est beaucoup plus importante. Il est donc possible que, dans les pays occidentaux, la consommation de poisson soit trop faible pour qu'une diminution du risque de cancer du sein puisse être observée.

En conclusion, les résultats de l'étude E3N suggèrent que la source des acides gras



« Les acides gras *trans* sont produits par l'hydrogénation d'huiles végétales. »

LA PROVENANCE DES ACIDES GRAS *TRANS*

Les humains ne synthétisant pas les acides gras *trans*, leur présence dans le sérum provient de leur alimentation. On les trouve naturellement dans le lait et les produits laitiers (beurre), mais aussi dans la graisse des ruminants (suif, qui est souvent utilisé dans les produits alimentaires industriels). Une grande proportion des acides gras *trans* de notre alimentation sont produits de façon artificielle dans les huiles végétales solidifiées industriellement (hydrogénées) et dans les produits dérivés : margarine, gâteaux, petits pains industriels, confiseries, cookies, chocolat, mayonnaise, pommes chips, frites, viennoiseries industrielles, pâtes à pizza, pâtes brisées, céréales du petit-déjeuner, pain de campagne industriel, pain de mie, pain à hamburger, biscuits, quatre-quart, brioches, etc.

LES BIOMARQUEURS SANGUINS, UN BON REFLET DES APPORTS ALIMENTAIRES

Dans la population étudiée, malgré un décalage de quatre années entre le questionnaire alimentaire (rempli en 1993-1994) et le prélèvement de sang (qui a eu lieu entre 1995 et 1998 pour la grande majorité des femmes), les acides gras *trans* que nous avons dosés dans le sérum étaient significativement corrélés à la consommation de produits alimentaires industriels : plus les femmes déclaraient consommer d'aliments de ce type, plus leur sérum contenait des quantités importantes d'acides gras *trans*. En revanche, ils n'étaient pas corrélés à la consommation de matières grasses d'origine laitière ou de viande.

trans est déterminante pour le cancer du sein : d'origine naturelle, ils seraient sans effet, tandis que d'origine industrielle, ils augmenteraient le risque. Malgré une diminution de la teneur en acides gras *trans* des margarines depuis 1996 dans les pays européens, les résultats de cette étude restent d'actualité. En effet, cette réduction de la teneur est contrebalancée par un apport de plus en plus important en acides gras *trans* provenant de produits alimentaires industriels (voir encadré).

Même si, au sein de la population E3N, les habitudes alimentaires et en particulier la consommation de matières grasses sont hétérogènes (beurre dans le Nord-Ouest, huiles végétales dans le Midi, etc.), une étude des taux d'acides gras *trans* dans des populations aux pratiques alimentaires encore plus diverses est essentielle pour confirmer ces résultats. Une telle étude devrait être prochainement entreprise au sein de la grande cohorte européenne EPIC.

A ce stade, on ne peut que recommander une diminution de la consommation de produits manufacturés, sources d'acides gras *trans*. Il conviendrait également de reconsidérer les procédés industriels actuels utilisant des huiles végétales partiellement hydrogénées. ●

Corpulence et risque de diabète

Le diabète, dont le type 2 représente la forme la plus fréquente avec environ 80 % des cas, est un problème majeur de santé publique dans le monde. On compte près de 200 millions d'individus touchés par cette maladie. Le nombre de personnes atteintes pourrait se situer à près de 300 millions en 2025. L'équipe E3N s'est intéressée à cette maladie.



accru de diabète. Les chercheurs de l'équipe E3N se sont donc penchés sur l'association entre le risque de diabète survenant à l'âge adulte et l'évolution de la corpulence depuis l'enfance jusqu'à l'âge adulte.

UN RISQUE QUI VARIE AVEC LA SILHOUETTE

Au cours des 15 années de suivi de la cohorte E3N entre 1990 et 2005, parmi les 91 447 femmes non diabétiques, 2 530 ont développé un diabète. Le risque de développer un diabète était associé à un petit poids de naissance (risque relatif ou RR* = 1,4). Par ailleurs, en comparaison avec les femmes qui ont maintenu une silhouette normale de l'enfance à l'âge adulte, les femmes qui ont toujours été très minces présentaient un risque plus faible de

développer un diabète à l'âge adulte (RR* = 0,5), alors que celles qui étaient « rondes » durant l'enfance (RR* = 1,9), ainsi que celles qui sont passées d'une silhouette très mince

durant l'enfance à une silhouette corpulente à l'âge adulte (RR* = 4,6), étaient à plus fort risque de développer un diabète à l'âge adulte.

En conclusion, le maintien d'un poids optimal au cours de la vie et ce, dès l'enfance, est donc recommandé afin de prévenir le risque de diabète ainsi que d'autres pathologies liées à la corpulence. ●

*cf. explication p. 4

La France compte près de 3 millions de personnes diabétiques de type 2 dont 800 000 ne se soignent pas parce qu'elles ne se savent pas malades. Le diabète est provoqué par un taux élevé de glucose dans le sang, dû à une destruction progressive des cellules du pancréas qui produisent l'insuline (diabète de type 1) ou à des mécanismes de résistance à l'action de l'insuline (diabète de type 2). Associé à une athérosclérose accélérée, le diabète peut avoir des conséquences très importantes : maladie cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral (« attaque cérébrale »), insuffisance rénale ou encore cécité.

L'obésité et l'augmentation de poids chez l'adulte sont considérées comme les facteurs de risque les plus importants pour le diabète de type 2. Un petit poids de naissance est également associé à un risque

« Obésité et augmentation de poids, des facteurs de risque importants. »

MÉNOPAUSE

Une précédente analyse (cf. bulletin n°7) révélait une augmentation sensible du risque de cancer du sein chez les utilisatrices de traitements hormonaux de la ménopause (THM), variable selon le type de THM utilisé. L'équipe E3N a affiné ses recherches sur l'influence des traitements hormonaux, qu'il s'agisse des différents types de THM ou des progestatifs en préménopause.

L'influence des traitements hormonaux sur le risque de cancer du sein

Les habitudes d'utilisation des traitements hormonaux connaissent d'importantes variations géographiques. Ainsi, l'utilisation de progestatifs avant la ménopause – comme moyen de contraception ou pour soulager certains troubles gynécologiques – est une spécificité française. De même, c'est seulement dans le sud de l'Europe que la composante progestative¹ des THM consiste souvent en de la progestérone ou en son isomère : la dydrogestérone. Les études qui évaluent l'effet de ces traitements sur le risque de maladies comme les cancers sont donc rares.

De nombreux types de traitements hormonaux sont disponibles pour soulager certains troubles de la préménopause ou de la ménopause mais l'influence des uns comparés aux autres est encore mal connue. Comme des millions de femmes françaises utilisent ou ont utilisé ces traitements, il est très important d'évaluer leurs effets sur le risque de cancer du sein et d'identifier ceux qui auraient une influence moindre.

LA PRISE DE PROGESTATIFS SEULS AVANT LA MÉNOPAUSE

Les progestatifs oraux peuvent être prescrits seuls avant la ménopause. C'est une spécificité française et ces médicaments sont indiqués pour la contraception, pour les troubles du cycle ou encore les douleurs mammaires. Aujourd'hui, l'influence de ces traitements sur le risque de cancer a été très peu investiguée. La qualité des

pour la première fois ce traitement entre 40 ans et la survenue de leur ménopause, et ce, pendant une durée supérieure à 4 ans, avaient un risque accru de développer un cancer du sein : le risque relatif (RR, cf. explication p.4) était de 1,44. Après l'arrêt du traitement, l'augmentation du risque de cancer du sein n'était plus apparente, quelle qu'ait été la durée d'utilisation du progestatif.

LES DIFFÉRENTS TYPES DE THM

Pour comparer le lien entre les différents THM et le risque de cancer du sein, l'équipe E3N a analysé les données de 80 377 femmes ménopausées, parmi lesquelles 2 354 cancers duseinsontsurvenus. L'analyse a montré que, parmi les utilisatrices de THM estro-progestatif¹, le risque de cancer du sein variait selon le type de progestatif. Ainsi, aucune augmentation significative du risque n'était mise en évidence chez les utilisatrices d'un estrogène combiné à de la progestérone (cette dernière ayant la même structure que la progestérone produite naturellement par l'ovaire), ou à de la dydrogestérone : par rapport aux femmes n'ayant jamais utilisé de THM, les RR étaient égaux à 1,00 et 1,16 pour ces deux THM. En revanche, les autres combinaisons estro-progestatives étaient associées à des augmentations sensibles du risque de cancer du sein (RR de 1,69 en moyenne) ; ces combinaisons incluaient différents progestatifs aux activités physiologiques variables, mais aucune différence importante n'était mise en évidence entre eux. La prise d'un estrogène sans progestatif (traitement réservé aux femmes ayant subi une hystérectomie)¹ était elle aussi associée à un risque augmenté de cancer du sein (RR de 1,29). En outre, l'analyse ne mettait pas en évidence de différence de risque selon la voie d'administration de l'estrogène, qu'il

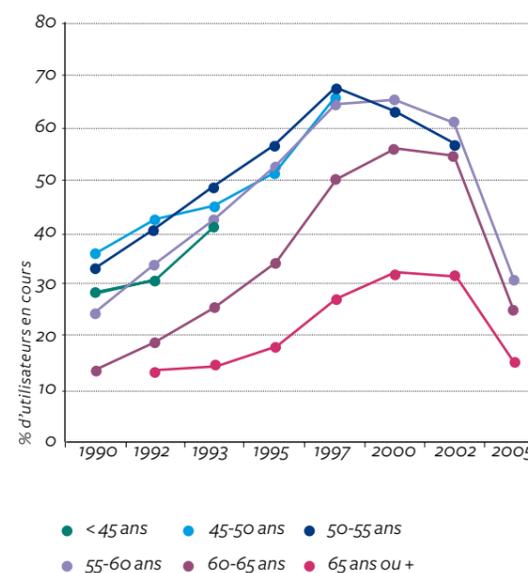
s'agisse de comprimés, de gels ou de patches. Le sur-risque de cancer du sein semblait s'atténuer à l'arrêt du THM, mais un prolongement de la durée de l'étude est nécessaire pour confirmer ce résultat.

Il serait prématuré d'affirmer, à partir de ces résultats, que les associations d'estrogène et de progestérone, ou d'estrogène et de dydrogestérone n'augmentent pas le risque de cancer du sein. E3N est en effet la seule étude à avoir évalué le lien entre ces traitements et le risque de cancer du sein. Or, en épidémiologie, les résultats doivent s'inscrire dans un faisceau de preuves avant de pouvoir être admis. Il semble en tout cas probable que ces deux associations estro-progestatives soient moins délétères que les autres vis-à-vis du risque de cancer du sein. Les résultats de l'étude E3N sont très importants car ils ouvrent une piste extrêmement intéressante à explorer dans le cadre d'une démarche d'identification de THM ayant le meilleur profil bénéfices / risques. D'autres travaux de recherche portant sur les combinaisons estrogène + progestérone et estrogène + dydrogestérone doivent être encouragés.

CONCLUSION

Ces résultats permettent de suggérer que si l'utilisation d'un THM est jugée nécessaire par une femme parce que les troubles de la ménopause sont trop gênants, il est préférable qu'elle porte son choix sur un THM comprenant de la progestérone ou de la dydrogestérone plutôt qu'un autre progestatif ; de même il semble souhaitable, avant la ménopause, d'éviter de prendre des progestatifs oraux seuls pour une durée supérieure à quatre ans. Ces résultats suggèrent également que les traitements hormonaux accélèrent le développement de cancers du sein déjà existant. ●

ÉVOLUTION, ENTRE 1990 ET 2005, DE LA PRÉVALENCE D'UTILISATION DES THM PARMIS LES FEMMES MÉNOPAUSÉES DE LA COHORTE E3N



La figure présente, dans différentes tranches d'âge, la proportion de femmes ménopausées de la cohorte E3N qui utilisaient un THM une année donnée (y compris les estrogènes administrés par voie vaginale). On désigne cette proportion par « prévalence d'utilisation ». On note, dans chaque tranche d'âge, une nette augmentation de cette prévalence dans la période 1990-1997. En 1997, elle atteignait presque 70 % parmi les femmes ménopausées âgées de 55 à 60 ans. L'année 2002 marque une rupture, avec le début de l'effondrement de la prévalence d'utilisation des THM qui, en 2005, retrouve un niveau comparable à celui enregistré au début des années 1990.

Comment expliquer cet effondrement ? Jusqu'au début des années 2000, la prise en charge médicale des troubles de la ménopause passait essentiellement par l'utilisation de THM, efficaces à la fois sur l'ostéoporose et sur les troubles climatériques (bouffées de chaleur, sécheresse vaginale...). Les THM étaient alors très utilisés. En 2003, des preuves de plus en plus convaincantes d'une augmentation du risque de cancer du sein ainsi que la possibilité d'une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires avec l'utilisation des THM ont amené les autorités de santé françaises à restreindre leurs indications au traitement des troubles climatériques, et pour une durée la plus courte possible.

LES THM, OÙ EN EST-ON ?

Les THM ont été initialement prescrits pour réduire les troubles de la ménopause (notamment les bouffées de chaleur ou la sécheresse vaginale). Il a ensuite été montré qu'ils pouvaient prévenir l'ostéoporose. Plus tard, plusieurs études d'observation ont suggéré qu'ils pourraient également comporter des bénéfices cardiovasculaires et cognitifs. Cependant, les résultats d'un vaste essai d'intervention américain publié en 2002 ont remis en cause la notion d'effet bénéfique global des THM.

Cet essai (dénommé Women's Health Initiative, WHI) portait sur deux groupes de femmes, les unes hystérectomisées, les autres non. Dans le groupe des femmes non hystérectomisées, les femmes étaient traitées, après tirage au sort, soit par une association estro-progestative presque jamais utilisée en France (estrogènes conjugués équins combinés à de l'acétate de médroxyprogestérone), soit par un placebo. Dans le groupe des femmes hystérectomisées, elles recevaient après tirage au sort soit des estrogènes (estrogènes conjugués équins), soit un placebo. L'essai WHI a été interrompu avant le terme des 8 ans initialement prévu, en raison d'un sur-risque d'accident vasculaire cérébral chez les femmes traitées par estrogènes conjugués équins (avec ou sans acétate de médroxyprogestérone) et d'un sur-risque à la fois d'infarctus du myocarde et de cancer du sein chez les femmes traitées par l'association estro-progestative. Ces résultats ont fait couler beaucoup d'encre. Parmi les critiques majeures :

- les femmes étaient plus âgées que l'âge auquel le THM est habituellement prescrit : l'essai avait été conduit pour vérifier l'effet

supposé protecteur du THM sur le risque cardiovasculaire et les investigateurs avaient choisi d'inclure majoritairement des femmes de 60 à 70 ans pour apprécier plus facilement cet effet protecteur, puisque le risque cardiovasculaire s'élève avec l'âge. Or, *a posteriori*, il se pourrait que le THM soit effectivement capable de ralentir l'apparition des plaques d'athérome chez des femmes indemnes de lésions, mais qu'il accélère au contraire leur fissuration et donc le risque d'accident cardiovasculaire lorsque celles-ci sont déjà constituées, ce qui est souvent le cas après 60 ans, ou chez des femmes obèses, hypertendues ou diabétiques, nombreuses dans l'essai américain.

- le traitement utilisé diffère des traitements français ; en particulier, l'acétate de médroxyprogestérone serait particulièrement délétère sur le risque cardiovasculaire.

Actuellement, le lien entre les THM et le risque cardiovasculaire est encore débattu et les recherches continuent. Les traitements les plus étudiés jusqu'à présent augmentent vraisemblablement le risque de maladie veineuse thromboembolique et d'accident vasculaire-cérébral et possiblement le risque d'infarctus. L'équipe E3N étudie la variation du risque cardiovasculaire selon certains paramètres, pour essayer de savoir

- 1) s'il existe des modalités d'utilisation meilleures que d'autres (on peut en effet choisir d'administrer les estrogènes par voie orale ou cutanée, choisir parmi diverses molécules ou moduler les doses) ;
- 2) si l'effet délétère sur le risque d'infarctus observé dans certaines études est limité aux traitements débutés à distance de la ménopause.

¹ La prise d'un estrogène sans progestatif augmente le risque de cancer de l'endomètre (corps de l'utérus). L'association d'un estrogène et d'un progestatif (THM estro-progestatif) constitue donc le traitement standard pour les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie (ayant toujours leur utérus).

COMMENT LE RÉGIME ALIMENTAIRE PEUT ÊTRE UN FACTEUR DE CONFUSION SOUS-ESTIMÉ DANS L'ÉTUDE DE L'EFFET DU THM.

Les résultats quant à l'effet des THM sur le risque cardiovasculaire divergent selon qu'ils proviennent d'essais cliniques contrôlés d'une part (effet nul ou risque augmenté), d'études d'observation d'autre part (diminution du risque). Cette divergence, pour le moins intrigante, a conduit l'équipe E3N à s'interroger sur les différences de régimes alimentaires entre les utilisatrices et les non-utilisatrices de THM. S'agissant des nutriments, on note, chez les utilisatrices de THM, des apports plus élevés en alcool, oméga3, vitamine B6, vitamine B12, vitamine D et phosphore. S'agissant des aliments, on relève notamment que les utilisatrices de THM consomment plus de poisson mais moins d'œufs que les non-utilisatrices.

Jusqu'à présent, le statut nutritionnel n'avait pas été pris en compte dans les études d'observation portant sur l'effet des THM. Cette omission pourrait contribuer à expliquer la divergence observée dans la littérature. On savait que l'utilisation d'un THM était associée à un niveau socioéconomique plus élevé, à une corpulence plus mince et à un meilleur suivi médical. Il s'avère que les utilisatrices de THM ont aussi des apports nutritionnels différents, susceptibles d'intervenir sur le risque cardio-vasculaire. Les prochaines études de l'effet des THM sur le risque de maladies pour lesquelles la nutrition joue un rôle devront donc intégrer les facteurs alimentaires.

Pour en savoir plus sur les THM et les recommandations officielles, vous pouvez consulter sur le site de l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) la rubrique « Vous et votre traitement hormonal substitutif de la ménopause » (<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/thm/thm.htm>).

MÉNOPAUSE

Troubles de la ménopause : risque d'apparition et facteurs impliqués

L'équipe E3N s'est intéressée à la manifestation des troubles de la ménopause mais aussi aux facteurs impliqués dans leur apparition.

L'arrêt définitif du fonctionnement ovarien qui définit la ménopause fait partie du processus de vieillissement normal, mais toutes les femmes ne ressentent pas les troubles qui peuvent intervenir à cette période, dont les plus fréquents sont les bouffées de chaleur et la sécheresse vaginale. Deux études ont été conduites par l'équipe E3N. La première avait pour objectif d'évaluer à quel moment apparaissent les troubles de la ménopause, la seconde d'analyser les facteurs qui favorisent leur apparition. Chacune de ces études incluait les données de près de 30 000 femmes dont la ménopause était survenue dans la période de suivi qui s'étendait de 1990 à 2000 ; parmi elles, 16 350 avaient des données alimentaires disponibles. Des troubles de la ménopause (ou perçus comme tels par les participantes de la cohorte) ont été rapportés par près de 60 % des femmes, apparaissant en moyenne à 50,3 ans.

UN RISQUE PLUS ÉLEVÉ LORS D'UNE MÉNOPAUSE ARTIFICIELLE

Le risque d'apparition de troubles de la ménopause était plus élevé dans l'année suivant l'installation de la ménopause que dans l'année la précédant (risque relatif (RR, cf. explication p. 4) = 1,22 pour une ménopause naturelle et 2,21 pour une ménopause artificielle – faisant le plus souvent suite à une ablation des deux ovaires). Plus d'un an avant et plus d'un an après l'installation de la ménopause, les femmes avaient beaucoup moins de risque de souffrir de troubles ménopausiques. Ces derniers apparaissent donc surtout l'année qui suit l'installation de la ménopause, un peu moins fréquemment l'année la précédant et beaucoup moins aux autres périodes. En outre, l'étude montrait que, dans l'année suivant l'installation de la ménopause, le risque d'apparition de trou-

bles était plus élevé parmi les femmes dont la ménopause était artificielle plutôt que naturelle. Aux autres périodes, que la ménopause soit naturelle ou artificielle, le risque de voir apparaître des troubles de la ménopause était proche.

UN RISQUE VARIABLE SELON L'ÂGE DE LA MÉNOPAUSE

L'étude montrait également que plus la ménopause avait lieu à un âge tardif, plus les premiers troubles se faisaient sentir longtemps avant son installation.

UNE INFLUENCE CONFIRMÉE POUR CERTAINS FACTEURS

Les femmes qui ont eu au cours de leur vie des cycles menstruels irréguliers, les femmes qui ont eu plusieurs enfants et les femmes qui ont utilisé un contraceptif oral avaient un risque moindre de souffrir de troubles de la ménopause, de même que les femmes ayant un indice de masse corporelle très faible (<18,5 kg/m²) ou très élevé (>30 kg/m²). L'inverse était observé chez les fumeuses, plus à risque de troubles de la ménopause que les femmes n'ayant jamais fumé. Une fréquence un peu plus élevée de troubles ménopausiques était également observée en cas d'antécédent de dépression, de migraine, de maladie bénigne de la thyroïde et d'atopie (asthme, rhume des foins, allergie ou eczéma), en comparaison avec les femmes n'ayant pas ces antécédents. On peut penser que des mécanismes communs, impliquant des substances vaso-actives pouvant accroître le risque de troubles de la ménopause, sont à l'origine de ces résultats. La consommation de certains aliments (crème aigre, bonbons, biscuits et alcool) et le grignotage étaient également associés à une augmentation du risque de survenue de troubles de la ménopause.

Cette étude, menée sur un grand nombre de femmes, montre que l'apparition de troubles de la ménopause est affectée par divers facteurs (reproductifs, hormonaux, nutritionnels...), mais les associations semblent trop faibles pour laisser penser que des recommandations suffiraient pour en diminuer la survenue. ●

EPIC

Des résultats à l'échelle européenne

EPIC, dont E3N représente la partie française, est la plus vaste étude réalisée à ce jour sur les relations entre l'alimentation et les maladies chroniques, en particulier le cancer. Elle suit plus de 360 000 femmes et 150 000 hommes dans 10 pays européens du nord (Norvège, Suède) au sud (Espagne, Grèce).

De nombreuses analyses de l'étude EPIC (European Prospective Investigation on Cancer) apportent de nouvelles informations ou en précisent d'autres concernant l'influence de divers facteurs exogènes sur le risque de développer certains cancers tels que celui du poumon, du sein, de l'endomètre ou ceux liés à l'appareil digestif.

CANCER DU POUMON, TABAC ET POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE

Avec la généralisation de la législation sur l'interdiction de fumer dans les lieux publics, on s'interroge sur l'impact du tabac passif et sur les taux acceptables de polluants atmosphériques créés par la circulation automobile. Une étude EPIC a évalué l'exposition de non-fumeurs et d'ex-fumeurs (hommes et femmes) à la fumée de tabac environnementale et à la pollution atmosphérique. La proportion de cancers du poumon chez les non- et ex-fumeurs attribuables à la fumée de tabac environnementale a été estimée entre 16 et 24 %, principalement en raison de l'exposition liée au travail. Près de 5 à 7 % de cancers du poumon chez les européens non-fumeurs et ex-fumeurs seraient imputables à des taux élevés de pollution atmosphérique (due en particulier au dioxyde d'azote) ou à la proximité de voies à forte circulation automobile. Cette étude attire donc l'attention sur le besoin d'une stricte législation concernant la qualité de l'air en Europe.



POIDS ET CANCER DE L'ENDOMÈTRE

Les facteurs de risque de cancer de l'endomètre ont été analysés par les chercheurs EPIC qui ont montré que l'obésité, l'adiposité abdominale et le gain de poids à l'âge adulte sont fortement associés au risque de cancer de l'endomètre, particulièrement chez les non-utilisatrices de traitements hormonaux de la ménopause.

CONSUMMATION D'ALCOOL ET RISQUE DE CANCER COLORECTAL

La relation entre la consommation d'alcool et le risque de cancer colorectal a été étudiée chez plus de 1 800 cas de cancer colorectal survenus au sein de la cohorte EPIC. La consommation d'alcool était positivement associée au risque de cancer colorectal. Le risque était plus important pour le cancer rectal que pour le cancer colique. Il semblait aussi plus grand

lorsqu'il s'agissait de bière que de vin, et plus grand chez les sujets qui avaient un faible apport en folates que chez ceux avec un apport en folates élevé (cf p. 6).

ACTIVITÉ PHYSIQUE ET RISQUE DE CANCER COLORECTAL

Une étude EPIC a permis de confirmer que l'activité physique réduit le risque de cancer du côlon, spécifiquement pour les cancers du côlon droit (ou côlon proximal ou encore ascendant) et pour des sujets peu corpulents. En revanche, le risque de cancer du rectum ne semblait pas affecté par la pratique d'activité physique. ●

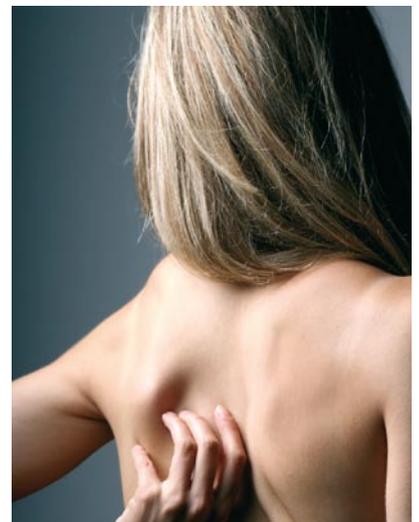
« Près de 5 à 7 % de cancers du poumon imputables à la pollution atmosphérique. »

Un lien évident entre endométriose et mélanome de la peau

L'équipe E3N a souhaité rechercher si le mélanome était lié à des facteurs hormonaux et, en particulier, étudier la relation entre le risque de mélanome et un antécédent de maladie gynécologique bénigne (telle que kyste ovarien, endométriose¹, fibrome, polype utérin, adénome/fibroadénome du sein et maladie fibrokystique du sein). Pour cela, les données de 91 965 femmes ont été analysées ; 363 cas de mélanome ont été diagnostiqués durant les 12 années de suivi (1990-2002). Le risque de mélanome était significativement plus élevé chez les femmes qui avaient un antécédent d'endométriose (RR = 1,62) que chez celles qui n'en avaient pas. De même, une augmentation du risque de mélanome a été observée parmi les femmes ayant eu un fibrome (RR = 1,33) comparées à celles qui n'en avaient pas eu. Pour les autres maladies gynécologiques bénignes, aucune relation significative avec le risque de mélanome n'a été mise en évidence. D'autres études sont nécessaires pour

expliquer le mécanisme sous-jacent aux associations trouvées entre l'endométriose et le fibrome et le risque de mélanome. Le lien entre fibrome et mélanome n'ayant pas encore été décrit dans d'autres études, il nécessite de plus amples investigations pour être confirmé. ●

¹ Affection caractérisée par la présence de fragments de muqueuse utérine (endomètre) en dehors de leur localisation normale, par exemple dans une trompe.



© flucas - Fotolia.com - © olly - Fotolia.com



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 - ERI20, Institut Gustave Roussy, 39 rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex

Nom Nouvelle adresse

Prénom

Nom de jeune fille.....

Ancienne adresse

..... Tél. :

.....

..... A partir du /

mois année

Pour en savoir plus : www.e3n.net