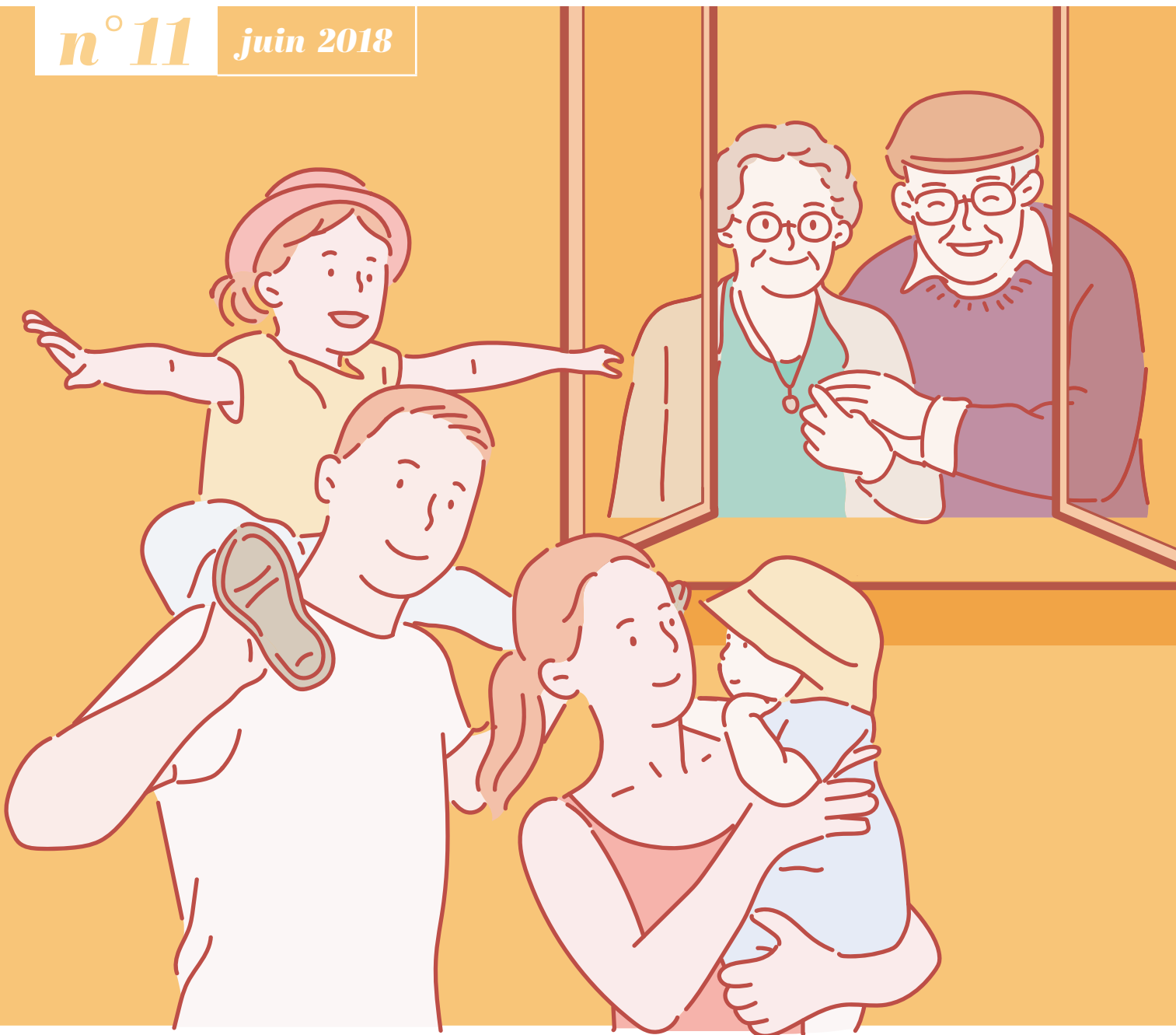




vous, votre famille, votre santé

UNE COHORTE FAMILIALE UNIQUE POUR LA RECHERCHE EN SANTÉ

n° 11 juin 2018



Chers volontaires E3N et E4N,

Nous souhaitons tout d'abord vous remercier très chaleureusement de votre participation enthousiaste et fidèle qui ne se dément pas au cours du temps. Vos réponses précises et détaillées nous permettent de mener des travaux d'une qualité enviée à travers le monde !

Vous recevez aujourd'hui un nouveau questionnaire, le 12^e pour vous, Mesdames, et le second pour vous, Messieurs. La plupart des questions que nous vous posons vous sont familières puisqu'elles concernent la mise à jour de votre état de santé et nous permettent de suivre l'évolution de votre mode de vie. Mais la dimension familiale de l'étude et le développement de nouvelles problématiques de santé publique nous ont incités à vous poser aussi des questions totalement inédites, par exemple sur les relations entre générations et la transmission des habitudes et savoirs, ou encore sur des événements de vie particuliers. Ces questions permettent d'aborder des problématiques de recherche pertinentes et d'actualité, et bien sûr vos réponses sont et seront toujours traitées dans le strict respect de votre vie privée et des recommandations de la CNIL.

Votre participation à ce questionnaire est d'autant plus importante que **la cohorte E4N continue son déploiement**. En effet, avec le lancement de la plateforme E4N, votre génération, celle des parents, peut aujourd'hui être complétée par celle de vos enfants, et bientôt par celle de vos petits-enfants, pour constituer cette cohorte familiale unique par la taille, la qualité et la diversité des informations collectées.

Grâce à vous et à la qualité de vos réponses, **cette cohorte familiale a été reconnue d'excellence scientifique**, et a reçu en 2017 une évaluation très favorable à cinq ans du programme E4N financé par l'État dans le cadre des Investissements d'Avenir.

Au-delà du plan national, notre cohorte représente la France dans de grands consortiums d'études internationales comme EPIC, Lifepath et Premenopausal Breast Cancer, et acquiert ainsi une grande visibilité internationale.

La qualité et la richesse des données que vous nous permettez de collecter rendent notre équipe de recherche de plus en plus attractive, et des chercheurs et des médecins nous rejoignent pour explorer de nouvelles thématiques comme les maladies neurodégénératives, les relations entre environnement et cancer, les maladies cardiovasculaires ou les pathologies rhumatismales pour n'en citer que quelques-unes. **D'une quarantaine de personnes, notre équipe passera bientôt à soixante**, ce qui permettra de développer efficacement ces thématiques.

Ce Bulletin vous présente un résumé des travaux accomplis et de nos projets. Certains de ces résultats ont été largement repris dans la presse, comme ceux concernant les antioxydants et le diabète. Tous les articles scientifiques sont téléchargeables sur nos sites web.

Encore une fois, merci beaucoup. Grâce à vous, les cohortes E3N et E4N vont constituer la plus grande étude familiale française sur la recherche en santé.

Gianluca SEVERI et Marie-Christine BOUTRON-RUAULT

DIRECTEUR ET DIRECTRICE ADJOINTE



SOMMAIRE

- 4 LA COHORTE FAMILIALE E4N
- 7 LE CANCER
- 11 L'ENDOMÉTRIOSE
- 12 LE DIABÈTE DE TYPE 2
- 14 ZOOM SUR LES ANTIOXYDANTS
- 17 LA PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE
- 18 L'EXPOSITION AUX SUBSTANCES CHIMIQUES
- 19 LE MÉTIER DE DATAMANAGER
- 20 DES NOUVEAUX PROJETS

LES CHERCHEURS dont les résultats sont présentés



Nadia BASTIDE



Fabrice BONNET



Claire CADEAU



Laureen DARTOIS



Courtney DOW



Guy FAGHERAZZI



Agnès FOURNIER



Mathilde HIS



Marina KVASKOFF



Martin LAJOUS



Francesca MANCINI



Sylvie MESRINE

- COORDINATION DE LA PUBLICATION
Camille LAPLANCHE

- COMITÉ DE RÉDACTION
Marie-Christine BOUTRON-RUAULT
Pascale GERBOUIN-RÉROLLE
Camille LAPLANCHE
Gianluca SEVERI

- JOURNALISTES SCIENTIFIQUES
Stéphanie DELAGE
Clara DELPAS
Gaëlle LAHOREAU

- CONCEPTION ET RÉALISATION GRAPHIQUE
Agence Parango

- ILLUSTRATIONS
Shutterstock

- IMPRESSION
Seven

REMERCIEMENTS

Ce bulletin est l'occasion d'exprimer notre gratitude à nos partenaires sans lesquels l'étude E3N / E4N ne pourrait exister : La Ligue nationale contre le Cancer, la MGEN, l'Inserm, l'Université Paris-Sud et Gustave Roussy.

Nous remercions également l'Agence Nationale de la Recherche, la Fondation de France, l'Institut National du Cancer, la Fondation ARC, la Fondation pour la Recherche Médicale, la Fédération française de Cardiologie, l'ITMO Cancer, l'ITMO Santé Publique, l'Institut de Recherche en Santé Publique, la Région Ile-de-France ainsi que l'Union Européenne pour leur soutien dans différents projets scientifiques.

LA LIGUE CONTRE LE CANCER ET E3N



Association reconnue d'utilité publique, la Ligue fête en 2018 ses 100 ans : un siècle d'existence entièrement dédié à la lutte contre le cancer. Aujourd'hui, le combat mené par la Ligue s'articule autour de 5 grandes missions : le soutien à la recherche, la promotion de la prévention et l'information, l'accompagnement des malades et de leurs proches, le changement des mentalités face au cancer et l'engagement au niveau international, notamment auprès des pays francophones.

Depuis plusieurs années, la Ligue s'est imposée comme le premier financeur associatif et indépendant de la recherche sur le cancer en France. Consciente de l'intérêt scientifique majeur de l'étude E3N pour la compréhension des facteurs de risques des cancers de la femme, la Ligue s'est engagée dans le soutien de la cohorte E3N dès son origine en 1990. Le soutien financier de la Ligue, intégralement pourvu par ses Comités départementaux, contribue à assurer le suivi de la cohorte et la réalisation d'études épidémiologiques. www.ligue-cancer.net

• DONS

Nous recevons régulièrement des dons spontanés de soutien de votre part et vous en sommes reconnaissants. Ces dons sont très utiles pour financer les dépenses inhérentes à E3N et E4N (affranchissement des courriers et questionnaires par exemple). Si vous souhaitez soutenir nos recherches scientifiques et bénéficier d'un recrist fiscal sur la somme versée, vous pouvez nous envoyer un chèque libellé à l'ordre de « INSERM - Agent comptable secondaire Paris XI », à l'adresse ci-contre. Soyez-en remerciés d'avance !

• CHANGEMENT D'ADRESSE

Vous connaissez l'importance de votre fidélité pour notre étude. Si vous changez d'adresse ou prévoyez d'en changer, signalez-nous votre nouvelle adresse par courrier postal ou par e-mail.

• CONTACT

Équipe Générations et Santé

CESP (Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations)

Gustave Roussy - Espace Maurice Tubiana

114 rue Edouard Vaillant

94 805 Villejuif cedex

01 42 11 53 86 - contact@e4n.fr

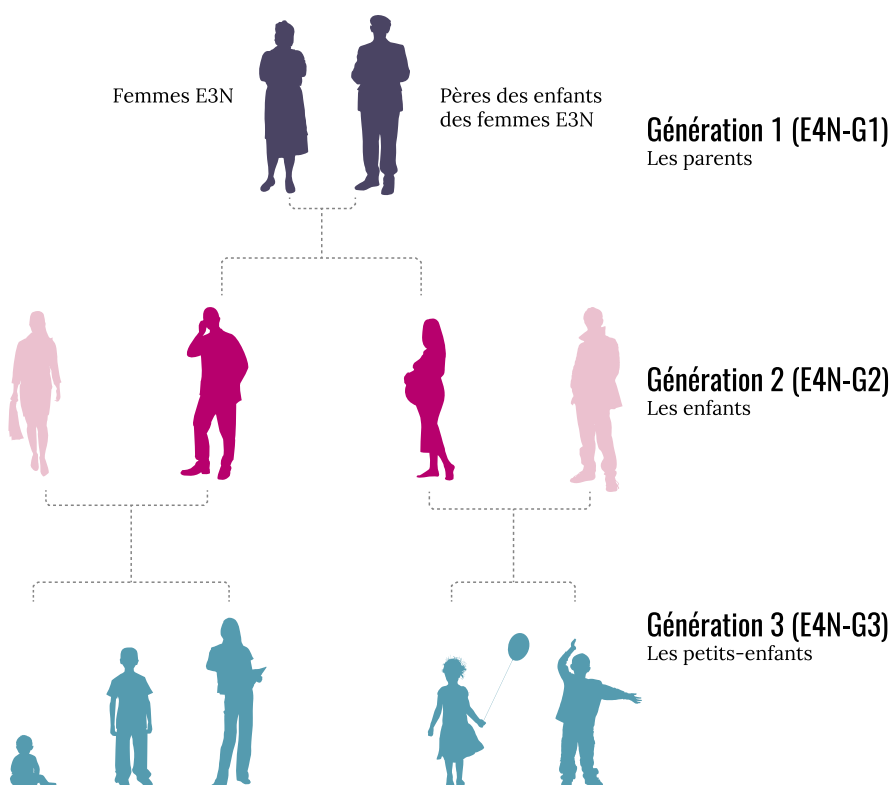
www.e3n.fr / www.e4n.fr



LA COHORTE FAMILIALE



Un point sur les avancées et les perspectives de l'étude



Pères de la Génération 1, qui êtes-vous ?

Vous avez **76 ans** en moyenne aujourd'hui

98 % d'entre vous vivez en couple

Vous êtes **79 %** à avoir au moins le baccalauréat

66 % d'entre vous ont exercé une profession intellectuelle ou de cadre

Côté santé

35 % d'entre vous ont déclaré une hypertension

12 % un cancer de la prostate

8 % un diabète de type 2

5 % un infarctus du myocarde

5 % un accident vasculaire cérébral

LA GÉNÉRATION 1

Vous, femmes E3N, et vous, pères de leurs enfants, constituez la première génération d'une cohorte familiale inédite, la cohorte E4N.

Entre 2015 et 2017, vous étiez 17844 hommes à rejoindre l'aventure E4N. Vous avez rempli votre premier questionnaire et vous nous l'avez presque tous renvoyé avec un tube contenant un peu de salive, support de votre information génétique, ce qui est excellent pour atteindre nos objectifs de recherche.

Cette première étape de l'étude E4N est donc prometteuse et nous continuons de recruter les pères qui souhaiteraient nous rejoindre. Il n'est pas trop tard pour les inciter à s'inscrire !

NOS PREMIERS RÉSULTATS SUR LE DIABÈTE

Dans la Génération 1, une première étude a été menée sur le risque de diabète au sein du couple. Les résultats sont les suivants: la corpulence élevée de l'un des deux membres du couple, caractérisée par un indice de masse corporelle élevé, est associée à un sur-risque d'être diabétique pour l'autre.

Cette augmentation de risque s'explique en partie par le fait que le mode de vie est largement partagé au sein des couples. Par conséquent, le comportement de l'un influe sur la santé de l'autre! N'hésitez pas à vous motiver l'un l'autre pour avoir une alimentation équilibrée et pratiquer une activité physique régulière.

N'hésitez pas à vous motiver l'un l'autre pour avoir une alimentation équilibrée et pratiquer une activité physique régulière.

PERSPECTIVES DE RECHERCHE

Nous nous intéressons aussi à d'autres maladies chroniques, telles que les cancers et les maladies cardiovasculaires. Grâce à vos informations biologiques, nous pourrions étudier les déterminants génétiques et épigénétiques de ces pathologies. Nous allons également nous intéresser à la survie et à la qualité de vie après le diagnostic d'une maladie chronique et, à l'inverse, chez les personnes qui restent en bonne santé, aux déterminants du « bien vieillir ».

L'étude E4N nous permettra aussi de nous pencher sur la transmission des modes de vie de génération en génération. C'est dans cette perspective que nous vous interrogeons aujourd'hui sur votre histoire familiale, sur les contacts entretenus avec les membres de votre famille et sur les savoir-faire que vous avez acquis et transmis au sein de votre famille.

Nous étudierons également l'évolution ou la pérennisation des habitudes alimentaires d'une génération à l'autre. Pour remplacer les très longs et fastidieux questionnaires alimentaires E3N que vous avez remplis, nous avons conçu un questionnaire alimentaire réduit. Trente minutes suffisent pour le renseigner et les informations collectées sont d'excellente qualité et adaptées aux différents modes d'alimentation d'aujourd'hui. Vous le recevrez tous les deux l'année prochaine et vos descendants le rempliront en ligne. 🍷



LES GÉNÉRATIONS SUIVANTES

MOTIVEZ VOS ENFANTS ET VOS PETITS-ENFANTS !

Nous vous l'avons annoncé dans le précédent Bulletin : nous avons besoin de la participation de vos enfants et de vos petits-enfants pour que l'étude familiale E4N connaisse un grand succès scientifique.

Après deux années de dur labeur en 2016 et 2017 pendant lesquelles nous avons construit une plateforme informatique robuste et hautement sécurisée, conçu et développé des questionnaires en ligne et effectué toutes les démarches pour obtenir les autorisations de la CNIL et des instances éthiques et réglementaires, l'inclusion de la Génération 2 vient enfin de démarrer! Pour la Génération 3, celle de vos petits-enfants,

elle commencera vraisemblablement en 2019. Grâce à votre ambassade, 10000 de vos enfants se sont déjà signalés auprès de notre équipe et participent aujourd'hui à la première campagne d'inclusion. C'est un bon début dont nous nous réjouissons, mais ce n'est pas encore à la hauteur

du haut potentiel d'E4N. En effet, si tous vos enfants s'inscrivaient, la Génération 2 comptabiliserait 170 000 personnes!

Le succès de cette nouvelle étape repose donc en grande partie sur vous.

Pourriez-vous à nouveau parler de votre expérience E3N et convaincre

vos enfants et petits-enfants d'intégrer l'étude E4N pour prolonger votre participation assidue à la recherche médicale?

Pour que nous les préinscrivions, il leur suffit de nous envoyer leurs coordonnées à contact@e4n.fr.

DE NOUVELLES MÉTHODES DE SUIVI

Pour les Générations 2 et 3, les questionnaires sont en ligne et accessibles via une plateforme depuis n'importe quel support: ordinateur, tablette ou smartphone.

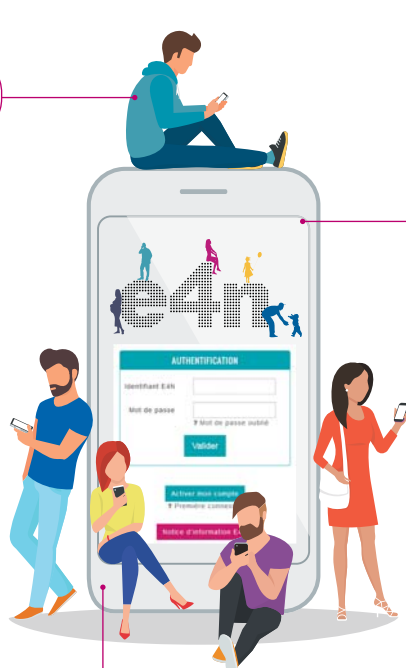
S'ils doivent consacrer une petite heure pour s'inscrire et répondre aux questionnaires d'inclusion, rassurez vos enfants, les questionnaires suivants seront espacés dans le temps (un questionnaire par trimestre maximum) et très rapides à remplir (5 minutes environ). Le suivi des Générations 2 et 3 se fera également par SMS ou via des objets connectés pour ceux qui le souhaitent.



GRÂCE À VOUS, E4N SERA LA PLUS GRANDE COHORTE FAMILIALE FRANÇAISE

L'étude E4N n'aurait pu voir le jour sans un très fort soutien public, au titre des Investissements d'Avenir. **En février 2017, E4N a été évaluée de façon très positive par un jury international**, réuni par l'Agence Nationale de la Recherche, qui a reconnu l'énorme travail réalisé, l'ambition du projet et la modestie de l'équipe!

Ces encouragements nous motivent à poursuivre cette belle aventure pour faire avancer la recherche en santé. 🍷



E4N : UNE ÉTUDE DE COHORTE CONNECTÉE

Au cours de l'année 2018, nous lancerons une étude sur le mode de vie de participants qui seront suivis à l'aide d'un bracelet connecté. Un micro-questionnaire sera envoyé à vos enfants, s'assurant qu'ils possèdent un smartphone et qu'ils sont prêts à recevoir en cadeau un capteur d'activité et à le porter pendant un an.

Au total, 700 volontaires participeront à cette étude. Ce bracelet connecté renseigne le nombre de pas, les calories dépensées, la quantité et la qualité du sommeil. L'objectif principal est ainsi de mieux comprendre le mode de vie des volontaires E4N et de voir si porter un bracelet connecté influe sur l'état de santé, la qualité de vie, le stress et l'humeur.

e-Health Research 2016

En octobre 2016, notre équipe a organisé un colloque international sur la e-santé, dont l'objectif était de faire le point sur l'utilisation des nouvelles technologies à des fins de recherche médicale.

Les deux journées d'échange ont suscité beaucoup d'enthousiasme et d'intérêt dans la communauté scientifique et l'événement nous a propulsés sur le devant de la scène de l'e-épidémiologie: nous sommes devenus l'équipe française de référence sur ce sujet!





LE CANCER DU SEIN



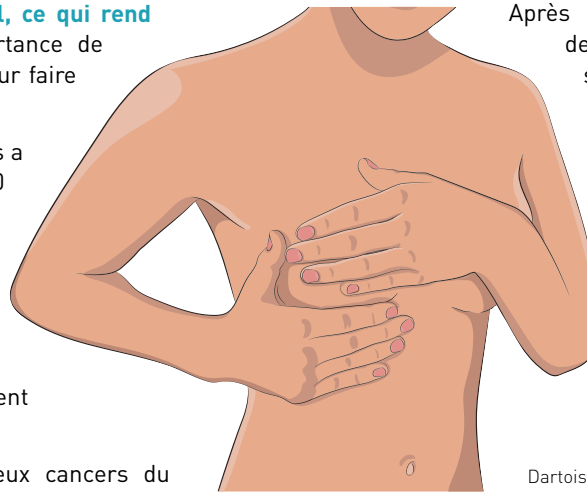
Y VOIR PLUS CLAIR SUR LES FACTEURS DE RISQUE

Le cancer du sein est multifactoriel, ce qui rend les études complexes. D'où l'importance de disposer de cohortes comme E3N pour faire la part des choses de façon précise.

Le parcours de plus de 67 000 femmes a ainsi été analysé, chez qui environ 500 cancers du sein invasifs sont survenus avant la ménopause et 3 000 après. Nous avons différencié les facteurs non comportementaux, comme le poids de naissance ou l'âge des premières règles, de ceux liés au mode de vie, comme le comportement alimentaire ou la prise d'alcool.

Pour les femmes ménopausées, deux cancers du sein sur cinq (42 %) sont associés à des facteurs non comportementaux (qu'on ne peut donc pas modifier), mais plus de la moitié (54 %) au mode de vie.

Avant la ménopause, les études ne permettent pas d'établir de chiffres aussi précis, toutefois, il se dessine des tendances, dont un lien avec un poids de naissance élevé (qui expliquerait 34 % des cancers) et un âge précoce aux premières règles (20 %).



Après la ménopause, des antécédents de maladie bénigne du sein seraient responsables de 15 % des cas, un âge précoce aux premières règles de 10 % des cas, l'utilisation de traitement hormonal de la ménopause de 15 %, une alimentation inadaptée de 10 % et enfin une consommation d'alcool trop élevée de 6 % des cas. D'où l'importance de limiter les comportements à risques. Bougez et mangez léger! #

Dartois L, Fagherazzi G, Baglietto L, Boutron-Ruault MC, Delalogue S, Mesrine S, Clavel-Chapelon F. Proportion of premenopausal and postmenopausal breast cancers attributable to known risk factors: Estimates from the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2016 May 15;138(10):2415-27.

D'où l'importance de limiter les comportements à risques. Bougez et mangez léger!

CANCER DU SEIN ET ALCOOL : LA PREUVE EST LÀ

L'alcool est aujourd'hui le seul facteur alimentaire reconnu comme influençant le risque de cancer du sein. Mais dans quelles proportions? Et pour quelles quantités d'alcool?

Le suivi entre 1993 et 2006 de plus de 66 000 femmes, dont 2 800 ont développé un cancer du sein, apporte des réponses. Si aucun lien n'a été mis en évidence avant la ménopause, il en est autrement pour les femmes ménopausées.

Le risque de cancer du sein chez ces dernières est relié de façon directe à la prise d'alcool. Ainsi, après la ménopause, le risque pour une femme qui boit deux verres de vin par jour est augmenté d'un tiers par rapport à une non consommatrice!

Le risque chez celles qui boivent de l'alcool est encore plus élevé lorsqu'elles sont en surpoids ou obèses, ou encore si elles ont un apport faible en folate (que l'on trouve



surtout dans les légumes à feuilles). En France, 7 % des femmes sont des consommatrices quotidiennes d'alcool. Des chiffres à méditer... #

Fagherazzi G, Vilier A, Boutron-Ruault MC, Mesrine S, Clavel-Chapelon F. Alcohol consumption and breast cancer risk subtypes in the E3N-EPIC cohort. *Eur J Cancer Prev*. 2015 May;24(3):209-14.

SURVIE ET OBÉSITÉ : IL EST TEMPS D'EN PARLER

Si le cancer du sein se soigne de mieux en mieux, plus de 54 000 nouveaux cas annuels sont diagnostiqués et le risque de récurrence plusieurs années après le traitement existe bel et bien. Sur dix femmes ayant eu un cancer du sein, deux décéderont à cause de leur maladie dans les dix ans. Mais le pronostic est très différent d'une femme à l'autre. Car le cancer du sein est multifactoriel et a plusieurs visages.

Pourrait-on identifier les femmes qui ont le risque le plus élevé, pour une meilleure surveillance et des soins plus personnalisés? Et surtout, pourrait-on agir sur certains comportements afin d'améliorer la survie? Pour répondre, nous nous sommes penchés sur un facteur dont on connaît bien l'influence sur le risque de développer un premier cancer du sein : l'obésité.

UNE QUESTION DE SILHOUETTE...



L'obésité chez des femmes qui ont eu un cancer du sein serait associée à une moins bonne survie, c'est-à-dire un plus grand risque de récurrence ou de décès. Soit, mais l'obésité, souvent résumée à un indice de masse corporelle (IMC) élevé, correspond à une accumulation excessive de graisse qui peut être bien différente d'une femme à l'autre : un stockage de graisse préférentiellement sur les hanches ou bien réparti sur le corps entier par exemple.

Ces différences peuvent-elles être à l'origine d'un pronostic différent sur la survie? Les résultats E3N suggèrent que c'est le cas. Nous avons observé que les femmes qui ont un tour de hanches élevé ont un risque augmenté de récurrence et de décès comparées à celles qui ont un tour de hanche moindre, à IMC équivalent.

Il est donc nécessaire d'aller au-delà de l'IMC pour caractériser l'obésité dans les études épidémiologiques afin de mieux comprendre les mécanismes mis en jeu et différencier les types d'obésité.

... ET D'HISTOIRE

Les études ont permis d'affiner ce résultat. On peut se questionner sur la relation entre l'évolution du poids dans la vie d'une femme et son risque de récurrence. On soupçonne que, même si l'obésité à l'âge adulte augmente le risque de cancer du sein après la ménopause, les femmes de corpulence élevée à la puberté ont un risque moindre de cancer du sein à l'âge adulte.

Qu'en est-il concernant la survie? Nous nous sommes basés sur une échelle de silhouette (8 dessins présents dans le premier questionnaire) à 8 ans, à la puberté, à 20-25 ans et à 35-40 ans. Une approche statistique innovante a permis d'identifier des groupes de femmes ayant des trajectoires d'évolution similaires. **Comparées aux femmes de corpulence stable et mince, celles de corpulence constamment élevée ou dont la corpulence a le plus augmenté à l'âge adulte ont un risque accru de récurrence et de décès.** Ceci souligne l'importance de considérer non seulement l'obésité adulte, mais aussi l'historique d'évolution de la silhouette dans l'évaluation du pronostic. #



His M, Fagherazzi G, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Dossus L. Pre-diagnostic body size and breast cancer survival in the E3N cohort study. *Int J Cancer*. 2016 Sep 1;139(5):1053-64.

His M, Le Guéennec M, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Dossus L. Life course evolution of body size and breast cancer survival in the E3N cohort. *Int J Cancer*. 2018 Apr 15;142(8):1542-1553.

LA VITAMINE D CONTRE LE CANCER DU SEIN ? PAS SI SIMPLE

La vitamine D est essentielle car elle influe sur l'absorption du calcium par l'intestin et sur la minéralisation des os. Elle a deux origines : l'alimentation (notamment le foie de morue, les poissons gras, les œufs) et l'exposition au soleil. Les populations d'Europe, en particulier au Nord, souffrent généralement d'une carence. Des compléments alimentaires sont parfois prescrits, notamment pour

éviter l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.

Des études expérimentales ont suggéré que la vitamine D pourrait avoir un rôle protecteur vis-à-vis du risque de cancer du sein. Cependant, les statistiques apportent des résultats controversés. Qu'en est-il vraiment ? Pour le savoir, nous avons étudié la relation entre la survenue du cancer du sein et la prise de complément en

vitamine D chez plus de 57 400 femmes ménopausées. Au cours du suivi, 2 500 cas de cancer invasif du sein ont été comptabilisés. **Nous avons observé que les femmes qui prenaient un complément de vitamine D avaient un risque diminué de 18 % de cancer du sein, mais seulement pendant la période de prise.**

LE RÔLE DU TRAITEMENT HORMONAL DE LA MÉNOPAUSE (THM)...

L'histoire n'est pas simple car il semblerait que d'autres facteurs influencent cette relation. En effet, nous avons observé que la prise de complément en vitamine D était associée à une diminution de risque de 26 % chez les femmes prenant, ou ayant pris, un THM. En revanche, nous n'avons observé aucun lien chez celles n'ayant jamais pris de THM. Ces données suggèrent que **la prise de complément en vitamine D pourrait réduire l'augmentation de risque de cancer du sein causée par la prise de THM et serait donc bénéfique aux femmes pour lesquelles un THM doit être prescrit**, c'est-à-dire, selon les dernières recommandations, les femmes ayant des symptômes climactériques sévères : bouffées de chaleur et autres symptômes de la ménopause gênant leur vie quotidienne.

... ET CELUI DU POIDS

Le poids pourrait également influencer la relation entre prise de complément en vitamine D et risque de cancer du sein. Des études montrent que les personnes en surpoids sont particulièrement carencées en vitamine D. La vitamine D étant stockée dans les cellules graisseuses, les chercheurs pensent que la grande capacité de stockage chez les personnes obèses empêche la vitamine D de circuler normalement dans le sang. Nous avons donc, en plus du THM, pris en compte le facteur poids. Les résultats sont surprenants. En effet, chez les femmes n'ayant jamais pris de THM, la prise de complément en vitamine D est associée à un risque accru de 51 % de cancer du sein chez les personnes minces ou ayant un poids normal, mais pas chez celles en

surpoids pour lesquelles aucun lien n'a été mis en évidence.

En revanche, chez les femmes ayant pris un THM, la prise d'un complément de vitamine D est liée à une réduction de risque de cancer du sein de l'ordre de 15 %, aussi bien chez les femmes de poids normal que chez celles en surpoids ou obèses.

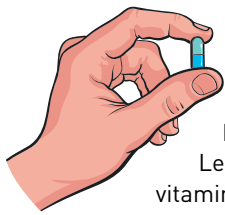
Ces résultats suggèrent des liens complexes entre la prise de vitamine D et le risque de cancer du sein. La prise de complément en vitamine D pourrait bénéficier à certaines femmes, mais être délétère pour d'autres. **Nos résultats suggèrent une plus grande prudence dans la prise de compléments de vitamine D notamment dans le contexte actuel de diminution de la prise de THM.** #



La prise de complément en vitamine D pourrait bénéficier à certaines femmes, mais être délétère pour d'autres.

Cadeau C, Fournier A, Mesrine S, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Boutron-Ruault MC. Interaction between current vitamin D supplementation and menopausal hormone therapy use on breast cancer risk: evidence from the E3N cohort. *Am J Clin Nutr.* 2015 Oct;102(4):966-73.

Cadeau C, Fournier A, Mesrine S, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Boutron-Ruault MC. Postmenopausal breast cancer risk and interactions between body mass index, menopausal hormone therapy use, and vitamin D supplementation: Evidence from the E3N cohort. *Int J Cancer.* 2016 Nov 15;139(10):2193-200.



VITAMINE C : ATTENTION AUX COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES

Un rhume, un petit coup de fatigue ? Le recours aux compléments en vitamine C est un geste courant que beaucoup de Français font régulièrement, à des doses parfois importantes. Or, ce geste n'est pas anodin. Les études fournissent des résultats contradictoires concernant les relations entre prise de compléments en vitamine C et risque de cancer du sein. Nous avons cherché à y voir plus clair.

ALIMENTATION ET COMPLÉMENTS : DEUX SOURCES DISTINCTES DE VITAMINE C

Nous avons étudié, chez plus de 57400 femmes, les relations entre les apports alimentaires en vitamine C, la prise régulière de compléments en vitamine C, et le risque de cancer du sein.

Parmi les femmes n'ayant jamais pris de compléments en vitamine C, celles dont l'apport alimentaire en vitamine C était important avaient un risque réduit de 13 % de développer un cancer du sein par rapport à celles dont l'apport alimentaire en vitamine C était le plus faible. Cette association n'a pas été retrouvée chez les consommatrices de compléments en vitamine C.

Chez les femmes ayant un apport alimentaire en vitamine C élevé, la prise régulière de compléments en vitamine C était associée à un risque accru de 32 % de développer un cancer du sein. Chez les femmes ayant un apport alimentaire en vitamine C moins élevé, la prise de compléments en vitamine C n'était pas associée au risque de cancer du sein.

Plusieurs autres études ont suggéré les mêmes résultats, tandis que d'autres n'ont trouvé aucun lien. En attendant que les chercheurs apportent des réponses plus claires, **nous recommandons de privilégier les aliments riches en**

vitamine C (poivrons, choux, agrumes, fruits rouges...), qui contiennent de nombreux autres éléments bénéfiques pour la santé, plutôt que de prendre un complément en vitamine C. Si toutefois vous décidez d'en prendre, parlez-en à votre médecin et évitez les compléments fortement dosés (500 mg/jour ou plus). #

Cadeau C, Fournier A, Mesrine S, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Boutron-Ruault MC. Vitamin C supplement intake and postmenopausal breast cancer risk : interaction with dietary vitamin C. Am J Clin Nutr. 2016 Jul;104(1):228-34.

LE CANCER COLORECTAL

ALIMENTATION : LIMITER LA VIANDE ROUGE ET ÉVITER LES CHARCUTERIES

Il est aujourd'hui établi que la consommation de viandes rouges (bœuf, porc, agneau) et de charcuteries est associée à un risque accru de développer un cancer colorectal. Le responsable serait le fer contenu dans ces aliments, appelé fer héminique¹. D'autres éléments de l'alimentation peuvent-ils réduire ce risque ?

Une étude récente E3N montre que oui. Une consommation importante de fer héminique a été corrélée à un risque plus élevé d'adénomes colorectaux (stade précoce du cancer). Cette association positive était nettement réduite en cas de régime alimentaire avec un statut antioxydant élevé, c'est-à-dire riche en fruits et légumes.

17 397 femmes ont été suivies de 1993 à 2002. Parmi elles, 1409 se sont vu diagnostiquer, par coloscopie, au moins un adénome. Chez ces femmes, la consommation de fer héminique était associée à une augmentation du risque d'adénomes dits « avancés », c'est-à-dire à plus haut risque de transformation maligne. Cette association était d'autant plus forte que l'apport en antioxydants alimentaires était faible. Les femmes concernées avaient tendance à être plus jeunes, plus souvent fumeuses ou ex-fumeuses, consommatrices d'alcool, en pré-ménopause, avec un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé, un apport calorique plus important et un niveau

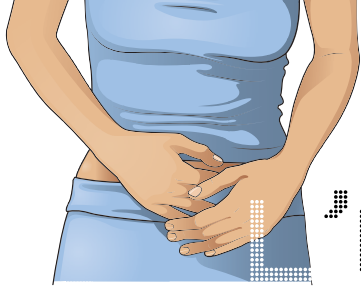
d'activité physique plus faible que les autres.

Ces résultats suggèrent de consommer 4 fois plus de fruits et légumes que de viandes rouges et de charcuteries (en grammes par jour) afin de limiter le risque d'adénomes colorectaux. Des conseils cohérents avec les recommandations nationales et internationales du Fonds Mondial de Recherche contre le Cancer : ne pas dépasser 500 g de viande rouge par semaine, éviter la charcuterie, et consommer au moins 400 à 500 g de fruits et légumes par jour pour prévenir le risque de cancer et d'autres maladies chroniques. #

Bastide N, Morois S, Cadeau C, Kangas S, Serafini M, Gusto G, Dossus L, Pierre FH, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Heme iron intake, dietary antioxidant capacity, and risk of colorectal adenomas in a large cohort study of French women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016 Apr;25(4):640-7.

1. Le fer « héminique », présent dans globules rouges sanguins, désigne le fer d'origine animale (viandes, charcuteries). Il s'agit d'un fer ferrique (Fe⁺⁺⁺) mieux absorbé mais plus oxydant que le fer ferreux (Fe⁺⁺) des végétaux. Dans les charcuteries, des conservateurs (nitrites et nitrates) chargent le fer d'une molécule supplémentaire en le transformant en fer héminique nitrosylé, potentiellement plus cancérigène.





ENDOMÉTRIOSE



UN PROBLÈME DE TAILLE ?

L'endométriose est une maladie gynécologique inflammatoire et chronique, qui toucherait une femme sur dix en âge de procréer. Elle se caractérise par la présence, à l'extérieur de l'utérus, de cellules d'endomètre - la muqueuse qui tapisse habituellement l'utérus et est évacuée tous les mois par les règles. Ces cellules extra-utérines répondent aux hormones du cycle menstruel et saignent elles aussi tous les mois, ce qui entraîne une atteinte des tissus, le développement d'adhérences entre les organes et un phénomène d'inflammation important, provoquant de fortes douleurs.

L'endométriose est la plus grande cause d'infertilité féminine. Malgré l'impact considérable de cette maladie sur la qualité de vie des femmes, les causes de l'endométriose restent encore mal connues.

Par le passé, plusieurs études ont suggéré que la maladie était plus fréquente chez les femmes grandes et minces. L'étude E3N a exploré cette question.

Dans les questionnaires E3N, vous avez indiqué votre taille, votre poids et vos mensurations. Vous avez aussi choisi la silhouette qui vous reflétait le mieux, à 8 ans, à la puberté et à différentes périodes de l'âge adulte. Il vous a même été demandé de mesurer votre taille, assise sur un siège dont vous deviez préciser la hauteur, ceci permettant d'évaluer la longueur de votre buste. Au total, 61 208 femmes ont été

retenues pour cette étude qui cherchait des corrélations entre vos mesures anthropométriques, leur évolution dans le temps et votre risque d'être atteinte d'endométriose.

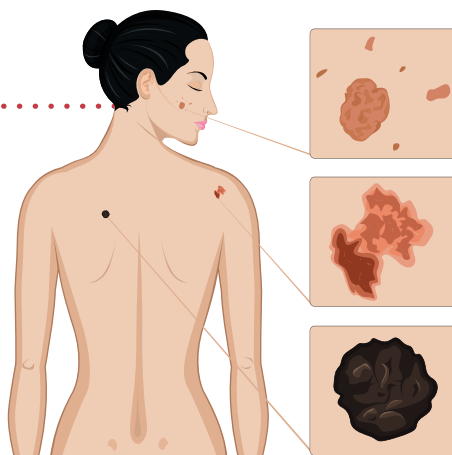
E3N confirme, tout en l'affinant, cette observation: le risque d'endométriose est plus grand lorsque la longueur du buste (et non des jambes) est élevée. Explications: un buste long refléterait une poussée de croissance très forte à la puberté, liée à des taux d'hormones importants; alors que la longueur des jambes, qui témoignerait plutôt d'une croissance avant la puberté, liée à l'alimentation et à l'exposition aux infections dans l'enfance, serait sans aucune incidence sur le risque d'endométriose.

Ces résultats suggèrent qu'il existe une corrélation entre une exposition hormonale importante au moment de la puberté et le risque d'endométriose. D'ailleurs, à l'inverse, l'étude E3N note que les femmes de silhouette « large » à l'âge de 8 ans et à la puberté présentent un risque moindre de développer la maladie. D'un point de vue hormonal, leur excès précoce d'adiposité est réputé associé à une plus grande fréquence de cycles anovulatoires (c'est-à-dire ne produisant pas d'ovulation), donc à une moindre exposition hormonale. #

Farland LV, Missmer SA, Bijon A, Gusto G, Gelot A, Clavel-Chapelon F, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Associations among body size across the life course, adult height and endometriosis. Hum Reprod. 2017 Aug 1; 32(8):1732-1742.

ENDOMÉTRIOSE ET CANCERS CUTANÉS

Dans une précédente étude E3N, parue en 2007, il avait été montré que le risque de mélanome était augmenté de 62 % chez les femmes ayant un antécédent d'endométriose. Une nouvelle étude a permis d'étendre le suivi de ces femmes à 9 années supplémentaires (soit 21 ans au lieu de 12), et de rechercher une éventuelle augmentation du risque pour d'autres types de cancers de la peau, en l'occurrence les carcinomes cutanés. Il semblerait que parmi les cancers de la peau, seul le mélanome soit associé à l'endométriose (risque accru de 64 %), l'augmentation observée de 17 % du risque de carcinome cutané étant statistiquement non significative. #



GRAINS DE BEAUTÉ, NIVEAU D'UV ET CANCER DE LA THYROÏDE

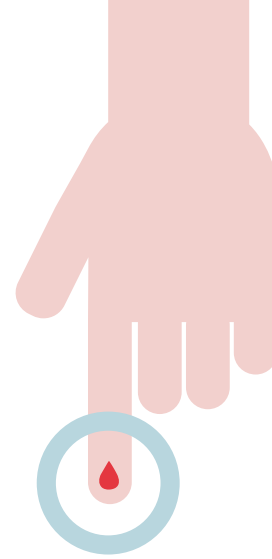
L'étude E3N a aussi exploré les liens entre les facteurs de risque connus de mélanome (un nombre élevé de grains de beauté (ou nævi), une peau claire et des cheveux roux et/ou une exposition solaire importante) et le risque de cancer de la thyroïde. **Les femmes ayant déclaré avoir beaucoup de nævi avaient un risque accru de 70 % de présenter un cancer de la thyroïde, par rapport à celles n'en ayant déclaré**

aucun. Les femmes exposées à des doses importantes de rayonnements UVB dans leur département de résidence avaient également un risque plus élevé, de 90 %, de ce cancer. Les chercheurs étudieront prochainement l'influence de ces facteurs génétiques et environnementaux communs sur d'autres anomalies thyroïdiennes. #

Farland LV, Lorrain S, Missmer SA, Dartois L, Cervenka I, Savoye I, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Endometriosis and the risk of skin cancer: a prospective cohort study. Cancer Causes Control. 2017 Oct; 28(10):1011-1019.

Mesrine S, Kvaskoff M, Bah T, Wald L, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Nevi, ambient ultraviolet radiation, and thyroid cancer risk: a French prospective study. Epidemiology. 2017 Sep; 28(5):694-702.

LE DIABÈTE DE TYPE 2



SUCRETTES ET SODAS "LIGHT" : GARE AU DIABÈTE !

Ajoutez-vous des sucrettes dans votre thé ou café? Attention, leur consommation régulière est associée à la survenue du diabète de type 2 dans la cohorte E3N. Ce résultat incite à la modération quant à l'absorption d'édulcorants, présents aussi dans les sodas "light".

Outre un nom charmant, les sucrettes ont de quoi faire rêver sur le papier: procurer le goût du sucre sans les calories qui vont avec.

Problème, selon une étude E3N, ces produits de substitution (sucettes mais aussi édulcorants en sachet) engendrent un sur-risque de 33 % de survenue d'un diabète de type 2 s'ils sont consommés de manière systématique par rapport à une absorption exceptionnelle ou nulle.

Ce résultat a été obtenu grâce à l'analyse des données du questionnaire alimentaire auquel vous aviez répondu en 1993 et du suivi de votre santé entre 1993 et 2011. Au cours de ces

18 ans, certaines d'entre vous ont développé la maladie, d'autres non.

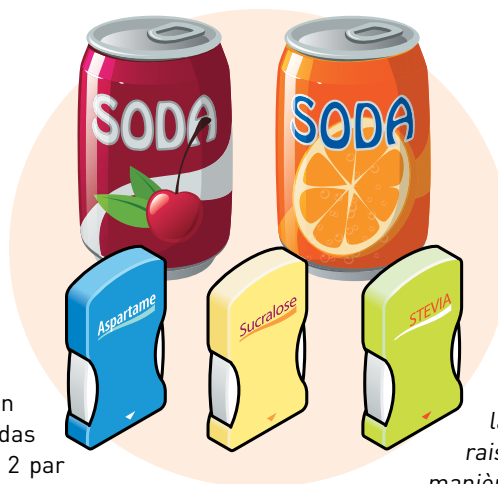
Autre résultat: « les femmes de la cohorte qui ont consommé ces édulcorants pendant plus de 10 ans avaient un risque augmenté de 15 %, ce qui suggère un effet cumulatif avec le temps » précise Guy Fagherazzi qui a coordonné ces recherches indépendantes de l'industrie agro-alimentaire.

ATTENTION AUX SUCRETTES MAIS AUSSI AUX SODAS "LIGHT"

Ces résultats incitent donc à la prudence vis-à-vis de la consommation de faux sucre surtout qu'ils confortent une étude sur les sodas que nous vous avons présentée dans le précédent Bulletin E3N, en 2014. Elle montrait que les sodas "light" favorisaient le diabète de type 2 par rapport aux sodas classiques. Sucettes et sodas "light" sont constitués des mêmes molécules: des édulcorants comme l'aspartame, le sucralose ou la stevia.

Concordants, ces résultats sont préoccupants car ces édulcorants sont utilisés depuis plus de 30 ans en remplacement du sucre.

« Ils sont aussi intégrés par les industriels sous des formes plus ou moins visibles dans les céréales, les biscuits, les gâteaux, les produits laitiers comme les yaourts aux fruits allégés en sucre, et même dans certains médicaments » indique le chercheur.



INFORMER ET CONSOMMER AVEC MODÉRATION

« Les sodas "light" et les sucrettes véhiculent l'image de produits peu caloriques donc bons pour la santé. Cette perception incite les consommateurs à "se lâcher" sur la quantité. Au final, ils en consomment souvent plus alors que de plus en plus d'études montrent des effets négatifs sur la santé, même avec une consommation raisonnable. Il est temps de réfléchir à la manière de faire passer des messages plus justes sur les bénéfices et les risques des édulcorants » insiste Guy Fagherazzi.

Aliments plaisirs, les sucrettes (mais aussi le sucre) sont donc à consommer avec modération, surtout que rien ne prouve, à l'heure actuelle, que les édulcorants permettent de contrôler son poids. #

Fagherazzi G, Gusto G, Affret A, Mancini FR, Dow C, Balkau B, Clavel-Chapelon F, Bonnet F, Boutron-Ruault MC. Chronic Consumption of Artificial Sweetener in Packets or Tablets and Type 2 Diabetes Risk: Evidence from the E3N-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. *Ann Nutr Metab*. 2017;70(1):51-58.

BŒUF, HUILE, PIZZA... ET DIABÈTE DE TYPE 2 ?

Notre alimentation est riche en graisses très diverses. Existe-t-il un lien entre les acides gras qui les composent et la survenue de diabète de type 2 dans la cohorte ? Des chercheurs ont mené l'enquête.

Rien n'est simple dans la nature. Rien n'est simple chez les acides gras. Il en existe une grande variété selon leur origine (animale ou végétale), leur composition et leur forme. De plus, que l'on soit en Asie, en Europe ou aux États-Unis, les associations entre acides gras et risque de diabète de type 2 semblent différentes. Qu'en est-il en France ? Qu'en est-il dans la cohorte E3N ?

Les chercheurs n'ont trouvé - avec surprise - aucune association entre une alimentation riche en acides gras "trans" issus des produits transformés (pizzas, gâteaux, chips,...), en acides gras mono-insaturés provenant des huiles végétales

(huile d'olive, d'arachide...) ou en acides gras saturés (bœuf, beurre, fromage...) et la survenue de diabète dans la cohorte entre 1993 et 2011.

En revanche, un sur-risque respectif de 50 % et 41 % de diabète a été décelé chez les femmes dont l'alimentation est riche en acide arachidonique (un oméga 3 présent dans le jaune d'œuf et la graisse des produits animaux) et en acide docosapentaénoïque (un oméga 6 que l'on trouve dans la viande et certains poissons). La viande est la source principale de ces 2 acides gras poly-insaturés. A consommer donc avec modération. #

Dow C, Mangin M, Balkau B, Affret A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Bonnet F, Fagherazzi G. Fatty acid consumption and incident type 2 diabetes: an 18-year follow-up in the female E3N prospective cohort study. *Br J Nutr.* 2016 Nov 15:1-9. [Epub ahead of print]

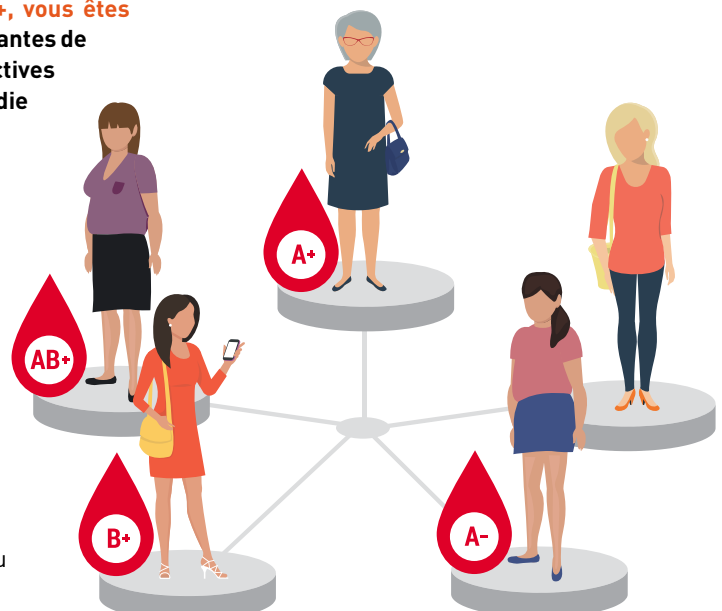
SURPRENANTES ASSOCIATIONS

Gauchères et femmes de groupe sanguin A+, A-, B+ et AB+, vous êtes davantage sujettes au diabète de type 2 que les autres participantes de la cohorte. Ces associations - inédites - ouvrent des perspectives de recherche pour comprendre les mécanismes de cette maladie qui touche plus de 400 millions de personnes sur Terre.

LE DIABÈTE TOUCHE DAVANTAGE LES FEMMES A+, A-, B+ ET AB+

Entre 1990 et 2008, les femmes de groupe sanguin A+, A-, B+ et AB+ ont eu un sur-risque compris entre 17 % et 35 % de devenir diabétiques par rapport aux femmes O-.

Les participantes des autres groupes sanguins n'ont pas eu de risque significativement plus fort ou plus faible de contracter la maladie par rapport aux femmes de groupe O- qui constituait le groupe de référence, car le moins sujet au diabète.



LE DIABÈTE TOUCHE DAVANTAGE LES GAUCHÈRES ET LES AMBIDEXTRES

Sur cette même période, les gauchères et ambidextres - souvent des gauchères "contrariées" - ont eu un sur-risque de 25 % de devenir diabétiques par rapport aux droitères. Comment l'expliquer ?

L'implication de gènes et d'hormones est suspectée. Durant la grossesse, l'exposition à la testostérone est par exemple connue pour impacter la

latéralisation du cerveau (et donc les préférences manuelles) mais aussi l'apparition de diabète.

Ces liens entre préférence manuelle, groupes sanguins et diabète seront-ils retrouvés dans la cohorte E4N constituée de vos enfants et petits-enfants ? Ils seront en tout cas étudiés par les chercheurs. #

Fagherazzi G, Gusto G, Clavel-Chapelon F, Balkau B, Bonnet F. ABO and Rhesus blood groups and risk of type 2 diabetes: evidence from the large E3N cohort study. *Diabetologia.* 2015 Mar ;58(3):519-22.

Bonnet F, Affret A, Boutron-Ruault MC, Balkau B, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G. Association Between Handedness and Type 2 Diabetes: The E3N Study. *Diabetes Care.* 2015 Dec ;38(12):e199.



ZOOM SUR LES ANTIOXYDANTS

DES FRUITS ET LÉGUMES POUR VIVRE PLUS LONGTEMPS



Le stress oxydant est soupçonné depuis longtemps d'être un facteur de risque majeur dans les maladies chroniques.

Les « antioxydants » présents naturellement dans les fruits et légumes, pourraient donc, en neutralisant ce stress, être bénéfiques pour notre santé, et donc notre longévité.

Une étude E3N a ainsi recherché si l'on pouvait établir des liens entre **la capacité antioxydante totale de l'alimentation (CAT)** et la mortalité toutes causes et cause spécifique.

Vous avez été 72512 à remplir dans ce but des questionnaires alimentaires quantitatifs et qualitatifs.

La CAT a pu être déterminée grâce à diverses tables de composition alimentaire, fondées sur des analyses biologiques mesurant la capacité antioxydante, aliment par aliment.

L'étude E3N conclut que plus l'alimentation est riche en antioxydants, plus le risque de décès toutes causes confondues est faible.

Ce risque, suivi de 1993 à 2008, était réduit de 25 % chez celles d'entre vous qui ont la CAT la plus élevée par rapport à celles qui ont la CAT la plus faible.

Chez les fumeuses, le risque de mortalité par maladies cardiovasculaires était particulièrement réduit. **Ces résultats vont dans le sens des recommandations préconisant une alimentation riche en fruits et légumes, notamment chez les fumeuses.**



L'étude E3N

conclut que plus l'alimentation est riche en antioxydants, plus le risque de décès toutes causes confondues est faible.



Il est important de souligner que ces résultats ne portent que sur les antioxydants naturellement présents dans l'alimentation et qu'ils ne sauraient être extrapolés à la prise de compléments vitaminiques et minéraux. #

Bastide N, Dartois L, Dyeve V, Dossus L, Fagherazzi G, Serafini M, Boutron-Ruault MC. Dietary antioxidant capacity and all-cause and cause-specific mortality in the E3N/EPIC cohort study. Eur J Nutr. 2017 Apr;56(3):1233-1243.

DES ANTIOXYDANTS DANS LES FRUITS ET LÉGUMES

Molécule antioxydante	Aliments
Vitamine E	Amande, pignon de pin, noisette, noix, menthe, mûre, cerfeuil, coriandre, épinard...
Vitamine C	Cassis, persil, thym, poivron, brocoli, choux, kiwi, litchi, fraise, papaye, agrumes...
Famille des polyphénols	
Acide phénolique	Marron, châtaigne, endive, framboise, thym, prune, blette, cerise, nèfle, pêche...
Anthocyane	Fruits rouges (mûre, cerise, framboise, fraise...), bleuet...
Flavonoïde	Fruits rouges, échalote, épinard, prune, raisin noir, thym, artichaut, agrumes, pomme...
Lignane	Chou blanc, ail, chou rouge, clémentine, melon, pastèque, orange, concombre...
Famille des caroténoïdes	
Lycopène	Tomate, pastèque, pamplemousse...
Béta-carotène	Patate douce, carotte, potiron, pissenlit, épinard, laitue, persil, basilic, pêche...

LES ANTIOXYDANTS, DES ANTI-DIABÈTES ?

Une alimentation riche en antioxydants est associée à un risque plus faible de développer un diabète de type 2 dans la cohorte E3N. Ces molécules sont nombreuses dans les fruits, les légumes, le thé... mais aussi dans le vin rouge et le chocolat noir.

En 1993, vous avez rempli un questionnaire qui comportait des questions très détaillées sur plus de 200 aliments.

Grâce à vos réponses, les chercheurs ont découvert que les femmes E3N dont l'alimentation était riche en antioxydants étaient moins à risque de développer un diabète de type 2 que celles qui consommaient peu d'antioxydants.

Cette diminution de risque a été évaluée à 28 % une fois les autres facteurs de risque pris en compte : tabac, hypertension, corpulence...



**ANTIOXYDANTS,
OÙ VOUS CACHEZ-VOUS ?**

Les légumes, les fruits (myrtilles, fraises, noix, pruneaux, noisettes...), le chocolat noir, le thé et le vin rouge (consommé en quantités modérées) sont sources de molécules antioxydantes. Le café est aussi un antioxydant puissant du fait de sa composition en polyphénols et en composés aromatiques issus du processus de torréfaction.

Il n'a toutefois pas été intégré dans l'étude. « Le café masquait l'effet des antioxydants apportés par le reste de l'alimentation. De plus, la consommation de café est déjà connue pour être associée à un moindre risque de diabète de type 2, comme déjà démontré dans l'étude E3N » indique Francesca Romana Mancini qui a mené cette étude.

**ANTIOXYDANTS,
COMMENT AGISSEZ-VOUS ?**

« Les antioxydants empêchent la formation de radicaux libres délétères pour les cellules et limitent leurs effets néfastes. Mais il y a probablement une action plus spécifique, comme un effet sur la sensibilité des cellules à l'insuline, l'hormone qui favorise l'absorption du glucose présent dans le sang par les cellules » explique la chercheuse. #

Mancini FR, Affret A, Dow C, Balkau B, Bonnet F, Boutron-Ruault MC, Fagherazzi G. Dietary antioxidant capacity and risk of type 2 diabetes in the large prospective E3N-EPIC cohort. Diabetologia. 2018 Feb;61(2):308-316.

LA PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE



Grâce à l'appariement aux bases de données de la MGEN, l'étude E3N possède des informations précises sur les médicaments qui vous ont été remboursés depuis 2004.

Associées aux données que vous nous fournissez régulièrement en remplissant les questionnaires E3N, ces informations nous permettent de mener des études pharmaco-épidémiologiques.

La pharmaco-épidémiologie, c'est l'évaluation « en vie réelle » de l'usage, des bénéfices, et des risques de certains médicaments.

En suivant de nombreuses personnes, sur plusieurs années, dans des conditions non expérimentales, on est capable de déceler des effets non observés jusqu'à présent, parce que rares, survenant à long terme, ou dans des populations moins sélectionnées que celles étudiées dans les essais cliniques.

Voici quelques-uns de nos résultats et projets de recherche.

BISPHOSPHONATES ET RISQUE DE CANCER DU SEIN ?

Entre 2010 et 2013, plusieurs études épidémiologiques ont suggéré que les bisphosphonates, utilisés comme traitement de l'ostéoporose postménopausique, pourraient également diminuer le risque de cancer du sein.

L'analyse des données de la cohorte E3N ne retrouve pas d'effet protecteur de ces traitements vis-à-vis du risque de cancer du sein.

L'ASTHME : L'ENJEU DE LA MULTIMORBIDITÉ

L'asthme touche 7 % de la population adulte. Nous avons étudié le rôle de la multimorbidité (c'est-à-dire le fait d'avoir en même temps plusieurs maladies chroniques) sur l'asthme dans E3N et montré que **les femmes asthmatiques prennent plus de traitements (en-dehors des traitements pour l'asthme) que les femmes non asthmatiques**. Autrement dit, elles présentent plus de multimorbidités. Par ailleurs, nous avons mis en évidence que plus les femmes ont de maladies chroniques, plus leur asthme est sévère. Ces résultats incitent à orienter les recommandations cliniques vers une prise en charge globale des patients, considérant l'ensemble de leurs maladies, pour améliorer le pronostic de l'asthme.



PROJETS EN COURS

Le cancer du sein étant le cancer le plus fréquent chez les femmes, notre priorité est d'évaluer le lien entre des médicaments largement utilisés et le risque de cancer du sein. Ainsi, nous cherchons à savoir si, comme certaines études le suggèrent, la prise d'anti-inflammatoires (dont l'aspirine) ou de statines (utilisées pour faire baisser le cholestérol) sont associées à une diminution du risque de cancer du sein. Les résultats seront publiés prochainement. #

Fournier A, Mesrine S, Gelot A, Fagherazzi G, Baglietto L, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Chabbert-Buffet N. Use of Bisphosphonates and Risk of Breast Cancer in a French Cohort of Postmenopausal Women. J Clin Oncol. 2017 Oct 1;35(28):3230-3239.

Chanoine S, Pin I, Sanchez M, Temam S, Pison C, Le Moual N, Severi G, Boutron-Ruault MC, Fournier A, Bousquet J, Bedouch P, Varraso R, Siroux V. Asthma Medication Ratio Phenotypes in Elderly Women. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017 Sep 22.[Epub ahead of print]



L'EXPOSITION AUX SUBSTANCES CHIMIQUES

L'équipe s'est engagée dans un nouvel axe de recherche : étudier l'impact de l'exposition aux substances chimiques sur la santé. L'exposition aux contaminants est-elle un facteur de risque de certaines maladies chroniques ?

Les deux sources principales de contaminants auxquels nous sommes confrontés sont l'air que nous respirons et l'alimentation que nous ingérons.

LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE

La pollution de l'air est une altération de la qualité de l'air liée à la présence de polluants. Ces derniers sont multiples et liés à l'activité humaine. Le secteur industriel, le chauffage résidentiel, les transports et l'agriculture en sont les principales sources. La pollution atmosphérique connaît de grandes variations dans l'espace et dans le temps.

Grâce au fastidieux questionnaire sur votre histoire résidentielle, nous avons collecté les adresses postales des lieux où vous avez vécu, étudié et travaillé puis effectué un travail de géocodage, c'est-à-dire de traduction de vos adresses en coordonnées de géolocalisation (valeurs de latitude et de longitude). En couplant les coordonnées de géolocalisation avec les données sur les sources d'émission des polluants (usines, incinérateurs...) et celles des stations de surveillance de la qualité de l'air, nous pouvons estimer de manière indirecte votre exposition à certains polluants atmosphériques (dioxines, particules fines) au cours de votre vie.

Des études sur les liens entre niveaux d'exposition aux polluants atmosphériques et risque de cancer du sein sont en cours. Les résultats seront publiés prochainement.

Mise au point d'une méthode de géocodage

En collaboration avec une équipe du CLB (Centre de lutte contre le cancer Léon Bérard) de Lyon, nous avons mené un travail méthodologique sur différentes techniques de géocodage. Il s'avère que la méthode automatique de géocodage mise au point pour E3N est plus précise et plus fiable que les autres méthodes automatiques, et infiniment plus rapide que la méthode manuelle – qui reste la plus fiable, mais n'est pas envisageable pour une très grande cohorte.

Faure E, Danjou AM, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Dossus L, Fervers B. Accuracy of two geocoding methods for geographic information system-based exposure assessment in epidemiological studies. Environ Health. 2017 Feb 24;16(1):15.

LES CONTAMINANTS ALIMENTAIRES

Comme pour la pollution atmosphérique, nous estimons de manière indirecte l'exposition aux contaminants chimiques alimentaires : nous couplons les informations que nous avons recueillies sur vos habitudes alimentaires avec les données de l'Anses (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire) sur la composition des aliments consommés en France. Cela nous permet d'estimer les expositions à plus de 400 substances chimiques différentes. Il peut s'agir de substances utilisées lors de la production ou de la transformation des aliments, notamment de façon industrielle, mais également de substances présentes dans l'environnement de façon naturelle ou suite à une pollution des milieux.

Des études sont actuellement menées pour **évaluer l'influence d'une exposition aux contaminants alimentaires sur le risque de développer un cancer hormono-dépendant (sein, ovaire, utérus, thyroïde).** Les chercheurs se penchent également sur le risque de diabète de type 2.



LES BIOMARQUEURS D'EXPOSITION

Notre sang, notre urine, nos ongles et nos cheveux gardent traces de l'exposition aux contaminants chimiques. Les biomarqueurs d'exposition nous livrent des informations de très haute qualité, fiables et précises. En effet, ils permettent de mesurer directement dans l'organisme à l'instant T (et non d'estimer) le niveau d'exposition individuelle aux contaminants, toutes sources confondues.

Le seul inconvénient de cette méthode biologique est qu'elle est contraignante pour les participants : ils doivent fournir aux chercheurs du matériel biologique. Mais nous avons la chance de disposer des prélèvements sanguins de 25 000 femmes E3N ! Nous collaborons avec le LABERCA (Laboratoire d'Étude des Résidus et Contaminants dans les Aliments) de Nantes qui s'occupe des analyses biologiques de votre sang et quantifie ainsi les taux de biomarqueurs d'exposition présents. #

LE MÉTIER DE DATA MANAGER



UN MÉTIER AU CŒUR DE NOS COHORTES

Dans l'équipe, 11 personnes (5 techniciens et 6 data-managers) sont confrontées au quotidien à vos questionnaires et ont pour mission de mettre à la disposition des statisticiens et des chercheurs des données fiables et

exploitables, pour qu'ils puissent mener leurs études. Leur travail se déroule dans un environnement informatique supervisé par une informaticienne qui garantit la sécurité des serveurs, l'architecture des bases de données et

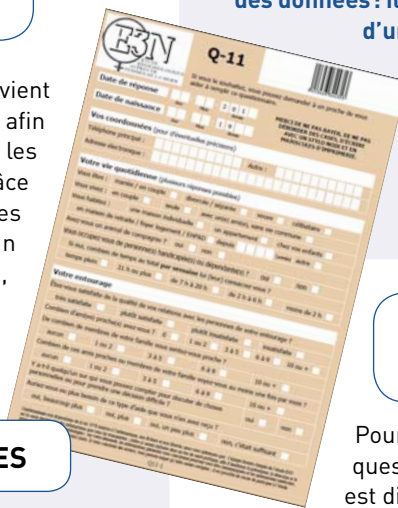
le respect de la confidentialité.

Pour aborder concrètement leur métier, prenons un questionnaire papier et suivons les différentes étapes que subissent vos données avant qu'elles ne servent aux analyses statistiques.

1

DOUCHAGE ET ARCHIVAGE DES QUESTIONNAIRES

Le questionnaire que vous avez rempli nous revient par la poste. Votre code barre est enregistré afin de suivre les retours en temps réel. Puis, les pages du questionnaire sont numérisées grâce à un scanner de grande capacité. Ce sont ces images du questionnaire, conservées sur un serveur informatique hautement sécurisé, que les data-managers utilisent. Quant à votre questionnaire papier, il est à ce stade archivé.



Les data-managers gardent toujours une vision d'ensemble des données : ils veillent à la fois à leur cohérence au sein d'un même questionnaire et à leur cohérence au fil du temps, de questionnaire en questionnaire, pour une même personne.

Tout ce travail a nécessité 3 ans pour Q11, questionnaire de 8 pages envoyé en décembre 2014 à 85 000 femmes E3N. #

2

ACQUISITION DES DONNÉES

Le scanner, préalablement paramétré pour reconnaître les zones où vous pouvez indiquer des réponses (cases à cocher, zones de chiffres ou de texte libre), interprète chaque page du questionnaire et alimente une base de données avec les informations ainsi détectées.

ET POUR LES QUESTIONNAIRES EN LIGNE ?

Pour vos enfants qui remplissent les questionnaires via une plateforme, le processus est différent et bien moins chronophage.

Les data-managers définissent précisément les variables et leurs contrôles spécifiques lors de la conception des questionnaires en ligne. Les incohérences sont ainsi détectées automatiquement au moment de la saisie et le participant est alors invité à les corriger avant d'enregistrer son questionnaire. Les data-managers interviennent ensuite pour extraire les données de la plateforme et les monter en bases prêtes à être analysées. #

3

VÉRIFICATION ET NETTOYAGE DES DONNÉES

L'import de chacune des données est paramétré selon une logique précise et spécifique. Exemple : pour la taille, renseignée en centimètres, un format numérique de 3 chiffres, compris entre des bornes standard, est attendu. Si la donnée détectée par le scanner ne correspond pas aux critères de cohérence établis, une alerte prévient le data-manager qui vérifie l'information écrite dans le questionnaire puis la corrige dans la base de données.

En cas d'erreur manifeste, le data-manager et le chercheur prennent ensemble une décision pour rectifier la donnée. Parfois, si l'erreur reste non expliquée, la donnée peut être exclue des analyses statistiques.

Data-manager, un métier essentiel à l'épidémiologie

Le métier de data-manager est crucial pour garantir la qualité et la fiabilité de nos études scientifiques. Organisés et rigoureux, dotés de solides compétences en informatique et programmation, et formés à la spécificité des données de santé, les data-managers font preuve d'une grande capacité d'adaptation aux évolutions technologiques et aux personnes avec qui ils collaborent : statisticiens, chercheurs ou médecins.



1 GÉNÉTIQUE ET ÉPIGÉNÉTIQUE

Le génome humain, contenu dans l'ADN, est constitué par une succession de nucléotides qui s'enchaînent dans un ordre particulier. Dans le génome de chacun, il existe de nombreux variants génétiques, c'est-à-dire des différences dans l'enchaînement des nucléotides. La plupart de ces variants n'ont aucun impact sur notre santé, mais quelques-uns peuvent augmenter le risque d'être atteint de certaines maladies. Pour identifier et étudier ces **variants génétiques**, nous allons séquencer l'ADN, c'est-à-dire déterminer l'ordre des nucléotides, extrait de vos échantillons sanguins ou salivaires. Nous étudierons aussi les **variants épigénétiques** qui ne modifient pas l'ordre des nucléotides mais d'autres caractéristiques de l'ADN comme la présence d'un groupement chimique particulier attaché à certains nucléotides (méthylation de l'ADN). Les variants épigénétiques sont particulièrement intéressants car certains peuvent être le lien entre l'action de l'environnement et le développement de maladies.

Pour nos recherches sur le cancer, nous collectons également des tissus tumoraux de participants atteints de cancer, si des échantillons sont encore disponibles dans les laboratoires d'anatomo-pathologie où le diagnostic a été établi. Le génome du cancer étant largement altéré, le séquencer pour étudier ces altérations peut nous aider à mieux comprendre l'origine et les causes de la maladie.

Vos échantillons biologiques, collectés avec votre consentement, sont conservés de manière anonymisée. Pour nos recherches, le séquençage de l'ADN sera fait dans des laboratoires reconnus : le Centre National de Recherche en Génétique Humaine et l'Institut Gustave Roussy. Un traitement automatisé des données génétiques sera mis en œuvre. Aucun résultat individuel nominatif ne sera communiqué à quiconque, public ou privé, compte tenu de leur seul intérêt pour la recherche.

L'objectif de ces recherches n'est pas d'identifier des anomalies génétiques qui permettraient de diagnostiquer ou d'identifier des facteurs vous prédisposant à une quelconque maladie. En conséquence, les informations issues du séquençage complet ne vous seront pas délivrées. #

Vos droits

Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification sur les informations qui vous concernent. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données issues de vos échantillons biologiques, couvertes par le secret professionnel, susceptibles d'être utilisées dans des recherches scientifiques. De même, vous pouvez demander la destruction de vos échantillons biologiques, tout en continuant de participer aux études E3N et E4N. Vous avez également la liberté de vous retirer de l'étude, ou de refuser de participer à certains de ses volets, à tout moment et sans justification. Si vous souhaitez exercer ces droits, vous pouvez nous en faire la demande par lettre recommandée adressée au Dr Gianluca Severi.

2 MICROBIOTE ET SANTÉ

Le microbiote intestinal (ou flore intestinale) est l'ensemble de bactéries, virus, parasites et champignons non pathogènes abrités par notre tube digestif¹. En raison du rôle du microbiote intestinal dans les fonctions digestive, métabolique, immunitaire et neurologique, notre équipe souhaite développer un programme de recherche sur ses liens avec l'état de santé. Le microbiote intestinal peut être analysé à partir d'échantillons fécaux. Nous envisageons de collecter ceux que vous aurez fournis, le cas échéant, dans le cadre du programme national de dépistage du cancer colorectal². Cette recherche sur le lien entre microbiote et santé, qui sera réalisée conformément aux exigences éthiques et avec l'accord de la CNIL, ne nécessitera aucune démarche spécifique de votre part. Toutefois, si vous ne souhaitez pas y participer, vous avez la liberté de vous y opposer (cf. Vos droits). #

3 PROGRAMME CARDIOVASCULAIRE

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité des femmes dans les pays industrialisés et en particulier en France. Malgré cette situation préoccupante, très peu de données épidémiologiques sont disponibles sur le risque cardiovasculaire de la femme française. La cohorte E3N va permettre une étude épidémiologique appropriée pour évaluer le risque cardiovasculaire en fonction des antécédents de santé et du mode de vie. La Fédération française de cardiologie a décidé de soutenir ce programme et une jeune cardiologue a rejoint en 2017 l'équipe E3N avec pour objectif de créer et valider un score de risque adapté à une population de femmes françaises.

La Fédération française de cardiologie, reconnue d'utilité publique, est présente partout en France et lutte depuis 50 ans contre les maladies cardiovasculaires, responsables de 150 000 décès par an.



Elle mène ses actions exclusivement grâce à la générosité de ses donateurs. www.fedecardio.org #

4 VIVRE APRÈS UN CANCER

En France, 3 millions de personnes ont eu un cancer et y ont survécu. Il est aujourd'hui indispensable d'améliorer la santé de ces survivants en développant une démarche de prévention axée sur les facteurs de risque modifiables. Le projet AFTER-CANCER, financé par la Fondation ARC depuis 2016, propose, à partir des cohortes E3N et Seintinelles, d'apporter des connaissances sur l'état de santé des survivants du cancer, sur les facteurs associés aux comportements à risque, et sur ce qui peut encourager ou décourager les changements de comportement de santé chez ces personnes. #

1. Dossier de l'Inserm : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>

2. Programme de dépistage : <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-colorectal>