



→ Résultats concernant le cancer du sein

→ Cancer du sein et hormones

Le rôle prépondérant, dans l'étiologie du cancer du sein, de l'exposition aux hormones sexuelles endogènes est un fait bien connu. Restent cependant un certain nombre d'interrogations auxquelles l'étude E3N cherche à répondre. Ainsi :

→ Quelle est la relation entre cancer du sein et prise d'hormones sexuelles, administrées en tant que traitement des effets secondaires de la ménopause ?

La diversité des THM (traitements hormonaux de la ménopause) utilisés dans la cohorte E3N a permis d'évaluer et de comparer les risques de cancer du sein associés à différents types de progestatifs et à différentes voies d'administration de l'oestradiol.

Les résultats obtenus ont montré que le risque de cancer du sein varie en fonction du type de THM. Quels que soient le type de progestatif de synthèse et la voie d'administration de l'œstrogène, le risque de cancer du sein est significativement augmenté ; de même avec l'utilisation d'œstrogènes seuls. En revanche, aucune augmentation du risque n'est mise en évidence avec l'utilisation d'œstrogènes associés à la progestérone ; l'utilisation d'œstrogène et de retroprogestérone conduit, quant à elle, à un risque intermédiaire.

L'étude E3N est la première à avoir montré ce type de résultats (notamment concernant la combinaison œstrogène-progestérone) en France, qui se distingue des autres pays par l'utilisation la plus fréquente et la plus ancienne de ce type de traitement.

Il est essentiel de confirmer ces résultats d'une part par un suivi plus long de la cohorte E3N, d'autre part par des données issues d'autres pays. A cet égard, les membres de l'équipe E3N participent activement à l'analyse des données de l'étude européenne EPIC et sont co-responsables de cette analyse avec leurs collègues de Norvège et d'Italie.

→ Quel est l'effet des THM sur l'agressivité des tumeurs ?

En d'autres termes, la prise de THM induit-elle des tumeurs ayant des caractéristiques plus favorables ou des récepteurs hormonaux positifs, donc plus sensibles à l'hormonothérapie ?

Le type de tumeurs (lobulaire, canalaire) et le statut en récepteurs hormonaux sont enregistrés en routine dans le cadre de l'étude E3N : le type de tumeur est renseigné par le compte-rendu anatomo-pathologique obtenu dans 96% des cancers du sein apparus dans la cohorte E3N ; le statut des récepteurs hormonaux est obtenu dans 75% de ces cancers, les 25% restants correspondant aux tumeurs les plus anciennes diagnostiquées avant la mise en place, en routine, de la détermination du statut des récepteurs hormonaux.

L'analyse de la question posée, qui a déjà commencé grâce aux données recueillies, sera complétée par l'étude de la relation entre prise de THM et décès par cancer du sein et par la recherche de marqueurs d'agressivité par une approche de génomique à grande échelle (comparable à celle développée dans le cadre du programme CIT) appliquée aux échantillons tumoraux disponibles de la cohorte E3N. Cette approche visant à mieux comprendre pourquoi, parmi les femmes traitées par le même THM, certaines développeront un cancer du sein et d'autres non.

→ Quelle relation entre risque de cancer du sein et prise de progestatifs administrés en pré-ménopause ?

La cohorte E3N a permis d'analyser la relation entre risque de cancer du sein et utilisation des progestatifs seuls, en pré-ménopause (après 40 ans et avant la ménopause). Les données issues de la cohorte E3N se distinguent des nombreuses données issues d'autres cohortes par la mise à jour régulière du statut ménopausique et de la prise du traitement hormonal, ce qui a permis de mener une analyse très précise.

Il a ainsi pu être montré que le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation d'un progestatif. Cette augmentation se manifeste pendant l'utilisation du progestatif et cesse dès l'arrêt du traitement.

→ Cancer du sein et alimentation

Peu de facteurs alimentaires intervenant dans le risque de cancer du sein sont aujourd'hui établis malgré l'abondance d'études consacrées à ce sujet. Cette situation provient en partie de la difficulté de recueil d'informations (questionnaires non validés ou pauvres), de l'existence de biais potentiels dans la stratégie des études (biais d'anamnèse dans l'analyse des cas témoins) ou dans leurs analyses (mauvaise prise en compte de l'interaction entre un aliment et son apport énergétique, ou entre deux aliments) ou encore dans la trop grande homogénéité des populations étudiées.

Sur la base des données de la cohorte E3N (à laquelle a été adressé un questionnaire sur l'alimentation à la fois très détaillé et validé, et comportant des données très rigoureusement renseignées au sujet d'habitudes alimentaires d'une grande variabilité), une étude de la relation cancer du sein / alimentation a été commencée. Avec l'objectif de répondre, en premier lieu à deux questions :

→ Quelle est dans la cohorte E3N la relation entre cancer du sein et apport lipidique ?

La relation entre cancer du sein et apport en acides gras alimentaires polyinsaturés (estimés d'après l'enquête alimentaire) a été analysée à partir de plus de 2 000 cas de cancer du sein invasifs survenus entre 2002 et l'enquête alimentaire de 2005.

Bien que globalement aucune association n'ait été mise en évidence entre risque de cancer du sein et apport des acides gras polyinsaturés de la série (n-3), une diminution du risque lié à un apport élevé en acide alpha-linolénique, présent dans les fruits et les huiles végétales, a été découverte. Ces résultats soulignent l'importance de considérer les sources dont sont issus les acides gras.

L'analyse de la relation entre risque du cancer du sein et teneur du sérum en acides gras (sous forme de phospholipides) a été conduite en collaboration avec des chercheurs de l'Institut Gustave Roussy et grâce à une plate-forme dédiée à ce projet mise en place dans cet Institut.

L'analyse a permis d'abord de valider la teneur du sérum en phospholipides en tant que biomarqueurs des apports alimentaires. Appliquée à l'étude de 363 cas de cancer du sein (survenus postérieurement à la prise de sang) et de 702 cas témoins, appariés individuellement (après sélection parmi les répondantes au questionnaire alimentaire et participantes à la banque

biologique E3N), l'analyse a révélé une relation significative entre risque de cancer du sein et taux élevé en acides gras monoinsaturés trans, acides gras qui reflètent une consommation de produits manufacturés.

L'analyse, conduite en parallèle, sur la relation caroténoïdes et vitamine E et risque de cancer du sein est terminée et devrait permettre d'évaluer les interactions de ces molécules avec les acides gras, dans l'augmentation de ce risque.

→ **Quelle est dans la cohorte E3N la relation entre cancer du sein et consommation de phyto-oestrogènes ?**

Les phyto-oestrogènes sont des composés végétaux qui, du fait de leurs propriétés oestrogéniques, ont reçu un intérêt croissant.

Dans l'alimentation des pays occidentaux comme la France, la source majeure de phyto-oestrogènes est un large spectre de légumes et, pour une moindre part, les fruits et les céréales.

Certains phyto-oestrogènes, comme les isoflavones, sont abondants dans les graines de soja et les aliments à base de soja, qui sont consommés en grande quantité par les populations asiatiques. Or, jusqu'à présent, l'incidence du cancer du sein dans les populations asiatiques est 2 fois inférieure à celle observée dans les populations occidentales. Ce constat a amené à soupçonner la consommation de phyto-oestrogènes comme source de variabilité de l'incidence du cancer du sein à l'échelle mondiale. Les études épidémiologiques conduites sur ce sujet restent cependant très controversées, malgré l'apport des résultats fournis par des études expérimentales.

La cohorte E3N a été utilisée pour essayer de répondre à la question de la relation entre risque de cancer du sein et consommation de phyto-oestrogènes.

La première partie du travail a consisté à développer une table de composition en phyto-oestrogènes des aliments faisant partie de l'enquête alimentaire adressée à la cohorte E3N (composition en isoflavones, lignanes, coumestanes, etc.). Ce travail précis et exhaustif est le premier à être réalisé en France.

Les analyses effectuées, sur la base de l'enquête alimentaire de la cohorte E3N, ont montré que l'apport moyen en isoflavones était faible. Les analyses ont donc été orientées vers la consommation des lignanes et de leurs métabolites, comme les enterolignanes.

Ces analyses ont révélé une diminution de risque de cancer du sein post-ménopausique chez les femmes ayant une alimentation riche en lignanes. Cette association est cependant limitée aux cancers du sein ayant des récepteurs à l'oestrogène et à la progestérone.

Aucune association entre apports en lignanes et risque de cancer du sein pré-ménopausique n'a, par contre, pu être mise en évidence.

→ **Cancer du sein et apport / dépense énergétique**

En se basant sur les données de la cohorte E3N, l'objectif était d'essayer de comprendre dans quelle mesure l'association entre cancer du sein et corpulence peut s'expliquer par la façon dont les calories sont utilisées.

L'étude E3N avait déjà montré que le risque de cancer du sein diminue d'autant plus que l'activité physique est importante au cours de la semaine. Les analyses complémentaires à cette observation capitale, du point de vue Santé Publique, ont montré que cette diminution de risque est plus marquée dans les cancers du sein pré-ménopausiques que dans les cancers du sein post-ménopausiques.

Chez les femmes, en statut de pré-ménopause, le risque ne dépend pas du statut des récepteurs hormonaux mais en revanche dépend de la corpulence : ce risque s'avère en effet moins élevé chez les femmes qui ont un tour de taille inférieur à 80 cm, par rapport à celles dont le tour de taille dépasse 80 cm.

Cette observation renforce l'hypothèse d'un rôle des œstrogènes (par opposition à celui d'une insulino-dépendance) pour expliquer l'effet de l'activité physique sur la diminution du risque de cancer du sein.

→ **Autres retombées de l'étude E3N**

→ **Cancer colorectal et alimentation**

En collaboration avec l'étude européenne EPIC, l'étude E3N a permis d'obtenir un certain nombre de résultats concernant la relation entre tumeurs colorectales (adénome et cancer) et divers composants de l'alimentation (fibres, graines et produits oléagineux, différents types de viandes et poissons).

La spécificité de l'étude E3N, par rapport à l'étude européenne EPIC, est que dans l'étude E3N il est possible d'enregistrer, outre la survenue de cancer colorectal, celle de polypes dont l'histologie est renseignée. Grâce à ces données, il a été possible de décrypter des typologies alimentaires augmentant le risque d'adénomes et de cancers colorectaux (typologie occidentale) se distinguant de typologies à risque atténué (typologie prudente).

Ces résultats sont en train d'être complétés par une étude de l'effet de la consommation de végétaux alimentaires et une étude de l'index glycémique des aliments consommés pour déterminer une éventuelle association de ces facteurs avec le risque de tumeurs colorectales (adénome et cancer).

→ **Cancers liés au tabac et beta-carotènes**

Plusieurs travaux rapportés dans la littérature mentionnent les risques de cancer liés à la prise immodérée de compléments alimentaires.

L'examen de cette question dans la cohorte E3N a permis de montrer que la prise de compléments alimentaires à base de carotènes exerçait un double effet sur les risques de cancers liés au tabac : un effet pro-oxydant augmentant les risques de cancers liés au tabac chez les fumeuses ; un effet anti-oxydant diminuant les risques de cancers liés au tabac chez les non fumeuses.

→ Mélanome cutané et facteurs reproductifs

Le mélanome cutané est en France plus fréquent chez la femme que chez l'homme, l'exposition au soleil n'expliquant pas cette différence.

La cohorte E3N a permis d'apporter un début de contribution à cette question. En effet, l'analyse, conduite grâce à la base de données E3N, a révélé que le risque de mélanome cutané paraît associé à un âge de puberté tardif et à des irrégularités menstruelles, ce qui suggère une possible intervention de facteurs reproductifs. L'étude E3N a permis, de plus, de confirmer d'autres études indiquant une forte association entre survenue d'un mélanome cutané et antécédent de fibrome ou d'endométriose.

→ Publications récentes de l'Etude E3N

- **Dietary patterns and risk of colorectal tumors. Results from the E3N-EPIC study**
Kesse E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC
Am J Epidemiol, 2006, 164 :1085-1093
- **Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer : results from the E3N cohort study**
Tehard B, Friedenreich CM, Oppert JM, Clavel-Chapelon F
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006,15 :57-64
- **No Association between Dietary Phytoestrogens and Risk of Premenopausal Breast Cancer in a French Cohort Study**
Touillaud MS, Thiebaut AC, Niravong M, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006, 15 :2574-2576
- **Oral progestagens before menopause and risk of breast cancer**
Fabre A, Fournier A, Mesrine S, Desreux J, Gompel A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F
Breast J Cancer, 2007, 96 :841-844
- **Personal history of benign gynaecological diseases and cutaneous melanoma risk in a cohort of French women**
Kvaskoff M, Mesrine S, Fournier A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F
Arch Intern Med, 2007, 167 :2061-2065
- **Dietary lignan intake and postmenopausal breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status**
Touillaud MS, Thiebaut AC, Fournier A, Niravong M, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F
J Natl Cancer Inst, 2007, 99 :475-486
- **Association between Serum trans-Monounsaturated Fatty Acids and Breast Cancer Risk in the E3N-EPIC Study**
Chajès V, Thiébaut AC, Rotival M, Gauthier E, Maillard V, Boutron-Ruault MC, Joulin V, Lenoir GM, Clavel-Chapelon F
Am J Epidemiol, 2008 Apr 4, sous presse, en ligne
- **Are all estrogen-progestagen hormone replacement therapies equal regarding breast cancer risk ? Results from the E3N cohort**
Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F
Breast Cancer Res Treat, 2008, 107 :103-111
- **Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer.**
Fournier A, Fabre A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Berrino F, Clavel-Chapelon F.
J Clin Oncol, 2008 ;26 :1260-1268

- **Serum phospholipid fatty acid composition as a biomarker of dietary fatty acids in the French cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (E3N-EPIC)**

Thiébaud ACM, Rotival M, Gauthier E, Lenoir G, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Joulin V, Chajès V (soumis)

L'**étude E3N**, soutenue depuis 1990 par les Comités Départementaux de la Ligue, a été dotée en 2007 d'une subvention de **140 000 euros**.



Aux actions nationales de Recherche en Epidémiologie soutenues en 2007, représentant au total **1 290 000 euros** (pris en charge par le Siège à hauteur de **737 134 euros** et par les comités Départementaux à hauteur de **552 866 euros**), il y a lieu d'ajouter les **218 960 euros** de subventions régionales que les Comités Départementaux ont apportés, en 2007, au soutien à la Recherche en Epidémiologie (sous forme de 8 subventions pour du fonctionnement).