

PUBLICATIONS E3N 2020

Mélanome cutané

Cervenka I, Al Rahmoun M, Mahamat-Saleh Y, Boutron-Ruault MC, Fournier A, Kvaskoff M. Fertility drugs and cutaneous melanoma risk: a French prospective cohort study. Eur J Cancer Prev. 2020 Mar;29(2):182-185.

Une influence hormonale a été suggérée pour le mélanome cutané, le cancer de la peau le plus létal, et une revue de la littérature récente a rapporté un risque accru de mélanome chez les femmes pares ayant utilisé des traitements de l'infertilité. Dans cette étude, nous avons examiné les associations entre l'utilisation de traitements de l'infertilité et le risque de mélanome auprès de 86 653 femmes de la cohorte E3N parmi lesquelles 611 mélanomes ont été diagnostiqués entre 1990 et 2008. Nous n'avons pas trouvé d'association, ni globalement (HR=1,15 ; IC 95%=0,75-1,74) ni chez les femmes pares (HR=1,08 ; IC 95%=0,67-1,73). Ces associations étaient similaires après ajustement sur l'exposition aux UV, bien que dans un sous-échantillon de l'étude disposant de données détaillées d'exposition solaire, les utilisatrices de traitements de l'infertilité avaient plus tendance à rapporter l'utilisation de lampes UV (OR=1,50 ; IC 95%=1,01-2,22). Cette étude ne soutient pas l'hypothèse d'une association entre utilisation de traitements de l'infertilité et risque de mélanome mais souligne l'importance de prendre en compte l'exposition aux UV dans ce domaine de recherche.

Cervenka I, Rahmoun MA, Mahamat-Saleh Y, Boutron-Ruault MC, Fournier A, Kvaskoff M. Premenopausal Use of Progestogens and Cutaneous Melanoma Risk: A French Prospective Cohort Study. Am J Epidemiol. 2020 Apr 2;189(4):314-329.

L'influence des hormones sexuelles sur le risque de mélanome a été suggérée, mais l'influence de l'utilisation préménopausique des progestatifs sur ce cancer n'a jamais été étudiée. Cette étude a été réalisée dans la cohorte E3N, où de 1992 à 2008, 540 cas de mélanome ont été constatés chez 79 558 femmes. Une association modeste a été observée entre l'utilisation auto-déclarée de progestatifs et le risque de mélanome, qui a été réduite après ajustement pour les facteurs de risque de mélanome. Il n'y avait pas d'hétérogénéité entre les types de progestatifs et l'utilisation de progestatifs multiples était positivement associée au risque de mélanome. Parmi les utilisatrices, aucun lien n'a été observé avec la durée d'utilisation du progestatif, l'âge au début et la dernière utilisation et le temps écoulé depuis la première et la dernière utilisation. Bien que ces résultats n'aient pas mis en évidence d'effet confondant de l'exposition au soleil, les utilisateurs de progestatifs avaient des niveaux d'exposition résidentielle au soleil plus faibles et étaient plus susceptibles de signaler l'utilisation d'un écran solaire, suggérant des profils spécifiques d'exposition au soleil chez les utilisatrices. Les résultats n'appuient pas une forte influence des progestatifs sur le risque de mélanome et des recherches plus poussées sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Cancer du sein

Amadou A, Coudon T, Praud D, Salizzoni P, Leffondre K, Lévêque E, Boutron-Ruault MC, Danjou AMN, Morelli X, Le Cornet C, Perrier L, Couvidat F, Bessagnet B, Caudeville J, Faure E, Mancini FR, Gulliver J, Severi G, Fervers B. Chronic Low-Dose Exposure to Xenoestrogen Ambient Air Pollutants and Breast Cancer Risk: XENAIR Protocol for a Case-Control Study Nested Within the French E3N Cohort. JMIR Res Protoc. 2020 Sep 15;9(9):e15167.

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes des pays industrialisés. Il a été suggéré que le mode de vie et les facteurs environnementaux, en particulier les polluants perturbateurs endocriniens, jouent un rôle sur le risque de cancer du sein. Les études épidémiologiques actuelles, bien qu'elles ne soient pas totalement cohérentes, suggèrent une association positive du risque de cancer du sein avec l'exposition à plusieurs polluants atmosphériques tels que les particules, les biphényles polychlorés (PCB), les dioxines, le benzo[a]pyrène (BaP) et le cadmium. Cependant, les études épidémiologiques restent rares et contradictoires. Il a été suggéré que le statut ménopausique pourrait modifier la relation entre les polluants et le cancer du sein et que l'association varie en fonction du statut des récepteurs hormonaux. Le projet XENAIR étudiera l'association du risque de cancer du sein (global et en fonction du statut des récepteurs hormonaux) avec l'exposition chronique à certains polluants atmosphériques, notamment les particules, le dioxyde d'azote (NO₂), l'ozone (O₃), le BaP, les dioxines, le PCB-153 et le cadmium. Notre recherche est basée sur une étude cas-témoins nichée dans la cohorte nationale française E3N qui comprend 5222 cas de cancer du sein invasif identifiés lors du suivi de 1990 à 2011, et 5222 témoins appariés. Un questionnaire a été envoyé à toutes les participantes pour recueillir leur adresse résidentielle au cours de leur vie et des informations sur la pollution intérieure. Nous évaluerons ces expositions à l'aide de modèles complémentaires de régression de l'utilisation des sols, de dispersion atmosphérique et de modèles régionaux de chimie-transport (CHIMERE), via un système d'information géographique. Les associations avec le risque de cancer du sein seront modélisées à l'aide de modèles de régression logistique conditionnelle. Nous étudierons également l'impact de l'exposition sur la méthylation de l'ADN et les interactions avec les polymorphismes génétiques. Des méthodes statistiques appropriées, notamment la modélisation bayésienne, l'analyse en composantes principales et l'analyse en grappes, seront utilisées pour évaluer l'impact de l'exposition aux multipolluants. La fraction des cas de cancer du sein attribuable à la pollution atmosphérique sera estimée. Le projet XENAIR contribuera à enrichir les connaissances actuelles sur les effets de la pollution atmosphérique sur la santé et à identifier et comprendre les facteurs de risque environnementaux modifiables liés au risque de cancer du sein. Les résultats fourniront des preuves pertinentes aux gouvernements et aux décideurs pour améliorer les stratégies efficaces de prévention de la pollution atmosphérique en matière de santé publique. L'ensemble de données XENAIR peut être utilisé dans des projets futurs pour étudier les effets de l'exposition à la pollution atmosphérique associés à d'autres maladies chroniques.

Amadou A, Praud D, Coudon T, Danjou AMN, Faure E, Leffondré K, Le Romancer M, Severi G, Salizzoni P, Mancini FR, Fervers B. Chronic long-term exposure to cadmium air pollution and breast cancer risk in the French E3N cohort. Int J Cancer. 2020 Jan 15;146(2):341-351.

Le cadmium, en raison de son effet semblable à celui des œstrogènes, est soupçonné d'augmenter le risque de cancer du sein ; cependant, les études épidémiologiques ont montré des résultats contradictoires. Une étude cas-témoins (4 059 cas et 4 059 témoins appariés) nichée dans l'étude de cohorte française E3N a été menée afin d'estimer le risque de cancer du sein associé à une exposition à long terme à la pollution atmosphérique par le cadmium, et son effet en fonction du sous-type du cancer du sein (récepteurs d'œstrogènes négatifs/positifs [ER-/ER+] et récepteurs de progestérone négatifs/positifs [PR-/PR+]). L'exposition atmosphérique au cadmium a été évaluée à l'aide d'une mesure basée sur un système d'information géographique, qui comprenait la distance entre le domicile du sujet et la source de cadmium, la direction du vent, la durée d'exposition et la hauteur de la cheminée. Les odds ratios (OR) ajustés et les intervalles de confiance (CI) à 95 % ont été estimés à l'aide d'une régression logistique conditionnelle. Globalement, il n'y avait pas d'association significative entre la dose cumulée d'exposition au cadmium dans l'air et le risque de cancer du sein global, préménopausique et postménopausique. Cependant, selon le statut ER et PR, des associations inverses ont été observées pour les tumeurs mammaires ER- (ORQ5 vs. Q1 = 0,63 ; IC 95% : 0,41-0,95, ptrend = 0,043) et ER-/PR- (ORQ4 vs. Q1 = 0,62 ; IC 95% : 0,40-0,95, ORQ5 vs. Q1 = 0,68 ; IC 95% : 0,42-1,07, ptrend = 0,088). Notre étude ne fournit aucune preuve d'une association entre l'exposition au cadmium et le risque de cancer du sein en général mais suggère que le cadmium pourrait être lié à une diminution du risque de tumeurs mammaires ER- et ER-/PR-. Ces observations et d'autres effets possibles liés au statut des récepteurs hormonaux méritent des investigations supplémentaires.

Cairat M, Al Rahmoun M, Gunter MJ, Severi G, Dossus L, Fournier A. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer risk in a prospective cohort of postmenopausal women. Breast Cancer Res. 2020 Oct 31;22(1):118.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), groupe de médicaments réduisant la douleur, la fièvre et l'inflammation, ont longtemps été étudiés comme stratégie potentielle de prévention du cancer du sein. L'analyse des données de la cohorte E3N indique que les AINS pourraient légèrement diminuer le risque de cancer du sein, mais uniquement si leur utilisation a été précédée par une utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons. Cependant, ce résultat est nouveau et doit être confirmé par d'autres études.

Mancini FR, Cano-Sancho G, Gambaretti J, Marchand P, Boutron-Ruault MC, Severi G, Arveux P, Antignac JP, Kvaskoff M. Perfluorinated alkylated substances serum concentration and breast cancer risk: Evidence from a nested case-control study in the French E3N cohort. Int J Cancer. 2020 Feb 15;146(4):917-928.

L'exposition aux contaminants environnementaux connus comme des perturbateurs endocriniens (PE) est fortement soupçonnée de jouer un rôle dans le risque de cancer du sein. Le perfluorooctane sulfonate (PFOS) et l'acide perfluorooctanoïque (PFOA), composés synthétiques abondamment utilisés dans plusieurs produits au cours des 60 dernières

années, sont soupçonnés d'agir comme PE. Les résultats d'une étude menée dans la cohorte E3N comprenant environ 200 cas de cancer du sein et 200 témoins ont montré une association positive linéaire entre la concentration sanguine de PFOS et le risque de cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux. Les résultats ont également montré que seules de faibles concentrations de PFOS et PFOA étaient associées à un risque accru de cancer du sein à récepteurs négatifs. Ces résultats suggèrent que l'exposition au PFOS et PFOA est un facteur de risque potentiel de cancer du sein.

Mancini FR, Cano-Sancho G, Mohamed O, Cervenka I, Omichessan H, Marchand P, Boutron-Ruault MC, Arveux P, Severi G, Antignac JP, Kvaskoff M. Plasma concentration of brominated flame retardants and postmenopausal breast cancer risk: a nested case-control study in the French E3N cohort. Environ Health. 2020 May 20;19(1):54.

Les retardateurs de flamme bromés (RFB) sont des substances chimiques ayant des propriétés de perturbation endocrinienne. Au sein de la cohorte E3N, 197 cas incidents de cancer du sein et 197 témoins avec un échantillon de sang prélevé en 1994-1999 ont été inclus. Les taux plasmatiques de sept BRF ont été mesurés dans les échantillons sanguins. Nos résultats ne suggèrent aucune association claire entre les taux plasmatiques des sept RFB et le risque de cancer du sein. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence, en tenant compte des limites dues au nombre limité de femmes incluses dans l'étude, au manque d'informations concernant la susceptibilité génétique des cas et à l'indisponibilité de l'évaluation de l'exposition pendant les fenêtres critiques de sensibilité pour le cancer du sein.

Veron L, Gelot A, Gusto G, Arveux P, Delaloge S, Boutron-Ruault MC. Modifiable risk factors for advanced vs. early breast cancer in the French E3N cohort. Int J Cancer. 2020 Feb 1;146(3):850-860

Le cancer du sein (CS) avancé est associé à des traitements plus lourds et à un pronostic moins bon qu'un CS précoce. Malgré le dépistage mammographique, l'incidence du CS avancé demeure stable. Nous connaissons peu de choses sur les facteurs de risque différenciés associés au CS avancé. Nous avons analysé les facteurs prédisant le CS postménopause avancé vs précoce dans la cohorte E3N. L'E3N suit de façon prospective 98 995 femmes françaises âgées de 50 à 65 ans depuis 1990. Les rapports de risque (Hazard Ratio, HR) et les intervalles de confiance (IC) à 95% pour le CS avancé et précoce invasive ont été estimés avec des modèles multivariés à risque concurrents de Cox. Avec un suivi médian de 15,7 ans, 4 941 CS postménopausiques ont été diagnostiqués, dont 1 878 (38%) CS avancés. Comparativement au début du CS, le CS avancé était associé d'une façon différenciée à un excès de poids (HR 1,39 [IC à 95% = 1,26-1,53] versus 1,08 [IC à 95% = 1,00-1,17], p homogénéité <0,0001) et au fait de vivre en milieu rural (HR 1,14 [IC 95% = 1,00-1,31] vs 0,93 [IC 95% = 0,82-1,04], p homogénéité 0,02). L'excès de poids était le seul facteur de risque différentiel pour le CS avancé, pour le CS hormono-dépendant et pour les femmes compliantes aux recommandations de dépistage. Une mammographie antérieure était associée à une réduction du risque de CS avancé (HR 0,86 [IC à 95% = 0,73-1,00]) et à une augmentation du risque de CS précoce (HR 1,36 [IC à 95% = 1,18-1,56], p homogénéité <0,0001), mais uniquement pour le CS hormono-dépendant. L'excès de poids semble être principalement associé au CS avancé, en particulier pour le CS hormono-dépendant. Ces

résultats s'ajoutent aux preuves de la nécessité du maintien du poids dans les limites recommandées.

Lymphomes non-hodgkiniens

Garcin, L.-M., Gelot, A., Gomez, R.-R., Gusto, G., Boutron-Ruault, M.-C., Kvaskoff, M., Severi, G. and Besson, C. (2021), Pigmentary traits, sun exposure, and risk of non-Hodgkin's lymphoma/chronic lymphocytic leukemia: A study within the French E3N prospective cohort. Cancer Med., 10: 297-304. <https://doi.org/10.1002/cam4.3586>

L'objectif de cette étude était d'explorer si les facteurs de risque des carcinomes cutanés (CC), à savoir les traits pigmentaires et l'exposition au soleil, sont associés au risque de lymphomes non hodgkiniens (LNH) et de leucémie lymphoïde chronique (LLC).

Méthodes : E3N est une cohorte prospective de femmes françaises âgées de 40 à 65 ans à l'inclusion en 1990. Les événements médicaux ont été recueillis à l'inclusion et mis à jour tous les 2 à 3 ans. Les Hazard Ratios (HR) et les intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre les traits pigmentaires et l'exposition au soleil et le risque de LLC/LNH ont été estimés à l'aide de modèles de Cox.

Résultats : Avec un suivi médian de 24 ans, 622 cas de LLC/LNH ont été constatés parmi les 92 097 femmes incluses. La présence de naevus était associée au risque de LLC/LNH : HR pour "nombreux ou très nombreux naevi" par rapport à "aucun naevus" : 1.56 [1.15 ; 2.11]. Cette association semble se limiter principalement au risque de LLC : HR pour "nombreux ou très nombreux naevi" : 3,00 [1,38 ; 6,52] ; contre 1,32 [0,94 ; 1,84] pour les LNH. Les femmes dont la peau était très sensible aux coups de soleil avaient également un risque plus élevé de LLC : HR=1,96 [1,21 ; 3,18] alors qu'aucune augmentation sur le risque de LNH n'a été observée : HR=0.92 [0,72 ; 1,17]. La couleur de la peau ou des cheveux, le nombre de taches de rousseur ainsi que la dose quotidienne moyenne d'ultraviolets (UV) au printemps et en été dans le lieu de résidence à la naissance ou à l'inclusion (kJ/m²) n'étaient pas associés au risque de LLC/LNH.

Conclusion : Certains traits pigmentaires (la présence de naevus et la sensibilité de la peau au soleil) sont associés au risque de LLC/LNH alors que l'exposition au soleil ne l'est pas. Ces observations suggèrent que la LLC pourrait partager certains facteurs de risque constitutionnels avec les CC.