

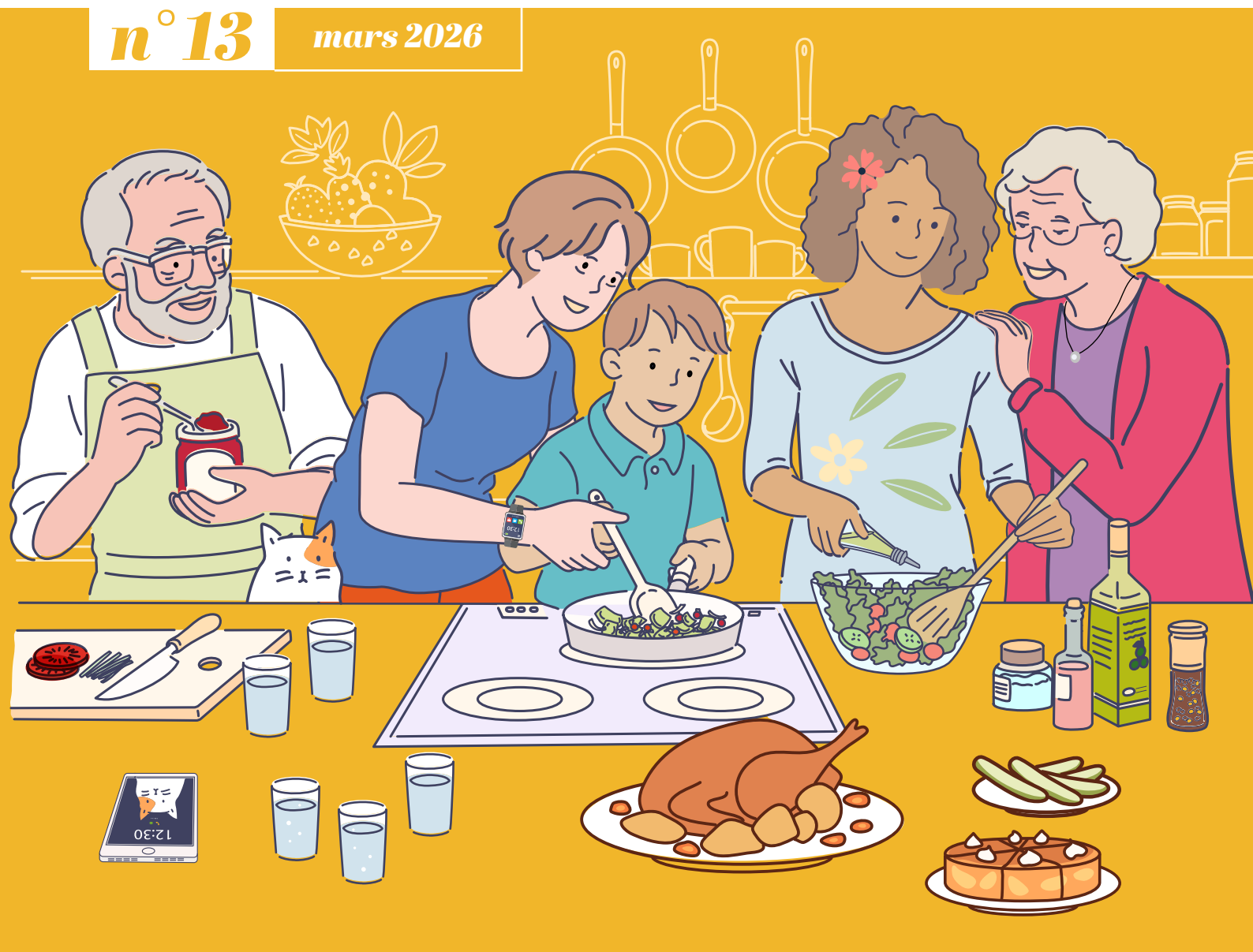


vous, votre famille, votre santé

LA PLUS GRANDE COHORTE FAMILIALE FRANÇAISE SUR LA SANTÉ

n° 13

mars 2026



Inserm

**université
PARIS-SACLAY**

**GUSTAVE
ROUSSY**
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS

ÉDITO



Gianluca SEVERI
DIRECTEUR
(depuis 2017)



Alexis ELBAZ
DIRECTEUR ADJOINT
(2020-2025)



Pascale GERBOUIN-RÉROLLE
DIRECTRICE OPÉRATIONNELLE
(2011-2025)



Élodie SPEYER
DIRECTRICE OPÉRATIONNELLE
DE LA COHORTE
(depuis 2025)

Chères et chers volontaires E3N-Génération,

Nous vous remercions infiniment pour votre participation fidèle et assidue à notre cohorte depuis si longtemps ! Mesdames, vous avez rejoint l'étude E3N en 1990 : cela fait plus de 35 ans que vous répondez à nos questionnaires, c'est exceptionnel. Ce long suivi est très précieux pour les épidémiologistes. Messieurs, vous avez rejoint la cohorte familiale à partir de 2014 ; c'est plus récent mais cela commence à compter pour une étude prospective.

E3N-Génération, le nouveau nom de la cohorte

En 2023, la cohorte a changé de nom pour E3N-Génération. Ce nom permet de souligner sa filiation directe avec la cohorte historique E3N, bien connue du monde scientifique pour ses travaux sur la santé des femmes, et d'insister sur sa spécificité rare dans le monde : être une cohorte familiale multigénérationnelle. Dorénavant, vous, femmes E3N et pères des enfants de ces dernières, constituez la génération 1 de la cohorte. Vos enfants en forment la génération 2, et vos petits-enfants en formeront bientôt la génération 3. Bien entendu, toutes les femmes E3N font partie de la cohorte E3N-Génération, qu'elles aient eu des enfants ou non.

Des soutiens financiers structurants

Pour lancer la cohorte familiale, l'équipe a bénéficié en 2011 d'un financement de l'Agence nationale de la recherche (ANR) dans le cadre des Programmes d'investissements d'avenir. Deux autres financements structurants de l'ANR (Plan Innovation Santé France 2030 et Equipex+) nous ont récemment été accordés. Le premier nous permet de déployer des outils innovants pour enrichir les données de la cohorte. Le second finance la constitution, l'enrichissement et l'exploitation de la banque biologique E3N-Génération dans un cadre mutualisé avec d'autres grandes cohortes françaises.

Pour prolonger ce soutien national, le Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche nous octroie, depuis 2020, une subvention annuelle pour charges de service public, destinée à poursuivre les inclusions, la collecte de données et à pérenniser le personnel en charge de la gestion de la cohorte.

La sécurité de vos données, l'information que nous vous apportons sur leur utilisation et, plus largement, vos droits et la conformité réglementaire sont au cœur de nos priorités. Nous procédons actuellement à une mise à jour de l'ensemble des aspects réglementaires de la cohorte et vous tiendrons au courant de son avancée.

Une équipe entre pérennité et changements

Notre équipe, dirigée par Gianluca SEVERI, est composée d'environ 80 personnes : une quarantaine de têtes chercheuses, une dizaine de statisticiennes et statisticiens et une trentaine de personnes aux métiers variés qui s'occupent de la gestion de la cohorte.

Après de nombreuses années d'un investissement sans faille en tant que directrice, Marie-Christine BOUTRON-RUAULT a pris sa retraite, suivie de Pascale GERBOUIN-RÉROLLE, directrice opérationnelle. Leurs rôles dans l'équipe ont été inestimables. Nous les remercions très vivement pour tout le travail qu'elles ont accompli et leur souhaitons une excellente retraite ! Pour anticiper le départ de Pascale GERBOUIN-RÉROLLE, Élodie SPEYER a pris ses marques à ses côtés avant de devenir, début 2025, la nouvelle directrice opérationnelle de la cohorte.

Une sélection de résultats

Grâce à vos réponses et à votre fidélité, l'équipe produit de nombreux articles scientifiques dans des revues internationales prestigieuses. Une centaine d'entre eux sont vulgarisés et publiés sur notre site web. Ce bulletin est l'occasion de vous présenter certains de nos projets récents. S'ils ont fait l'objet d'une présentation orale lors la journée scientifique 2024, un pictogramme vous invite à regarder la vidéo sur notre chaîne Youtube. Une part belle de ce bulletin est consacrée aux résultats sur l'alimentation. Nous espérons que leur lecture vous donnera l'allant pour compléter le questionnaire alimentaire que vous avez reçu et que celle des autres résultats confirmera l'utilité de votre implication dans E3N-Génération.

Grâce à vous, notre équipe participe à l'amélioration des connaissances en santé et contribue à affiner les messages de prévention des maladies chroniques. Merci encore !



SOMMAIRE

- 4 COHORTE FAMILIALE E3N-GÉNÉRATIONS
- 8 VALIDATION DES PATHOLOGIES
- 10 ALIMENTATION ET SANTÉ
- 16 APPROCHES SPATIALES
- 18 PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE
- 20 MALADIE DE PARKINSON
- 22 BIOLOGIE ET GÉNÉTIQUE
- 24 NOUVEAUX PROJETS

- COORDINATION DE LA PUBLICATION
Camille LAPLANCHE
- COMITÉ ÉDITORIAL
ALEXIS ELBAZ
MELODY ENGUIX
ANNE LHOMME
GIANLUCA SEVERI
ÉLODIE SPEYER
- CONCEPTION ET RÉALISATION GRAPHIQUES
Agence Parango
- ILLUSTRATIONS
Shutterstock
- IMPRESSION
Mailing Express

REMERCIEMENTS



Ce bulletin est l'occasion d'exprimer notre gratitude à nos tutelles (Inserm, Université Paris-Saclay, Gustave Roussy) et à nos partenaires fondateurs (Ligue nationale contre le cancer, MGEN) sans lesquels l'étude E3N-Génération ne pourrait exister.

LA LIGUE NATIONALE CONTRE LE CANCER



Reconnue d'utilité publique, la Ligue est le premier financeur associatif et indépendant de la recherche sur le cancer en France. Consciente de l'intérêt scientifique d'E3N-Génération pour la compréhension des facteurs de risque des cancers, elle soutient financièrement la cohorte depuis 1990. Ce soutien, intégralement pourvu par ses comités départementaux, contribue à assurer la gestion des données sur les cas de cancer pour réaliser des études épidémiologiques.

MGEN



La MGEN est un partenaire fondateur de la cohorte E3N. En 1988, la mutuelle a proposé à ses adhérentes de participer à cette étude épidémiologique. Grâce à ce partenariat et avec le consentement des femmes E3N, nous sommes informés par la MGEN de leurs changements d'adresse et, depuis 2004, de leur consommation de soins de ville, ce qui nous permet d'avoir un suivi d'excellente qualité, avec très peu de pertes de vue.



Nous remercions également le **ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche** pour la subvention contribuant au fonctionnement quotidien de la cohorte ainsi que l'**Agence nationale de la recherche** pour ses soutiens financiers structurants (France 2030 et Equipex+) dédiés à la modernisation de la cohorte et au déploiement de la biobanque.

Enfin, nous remercions les agences publiques, les associations et fondations privées qui financent les nombreuses recherches scientifiques conduites sur la cohorte, notamment : l'Ademe, l'ANRS, l'Anses, l'agence de programmes de recherche en santé (ex-Aviesan), la Fédération française de cardiologie, la Fondation ARC, la Fondation de France, la Fondation Michael J. Fox, la Fondation pour la recherche médicale, la Fondation TOURRE, France Parkinson, l'Institut national du cancer ainsi que la Fondation Crédit Mutuel.

• VOUS CHANGEZ D'ADRESSE ?

Vous connaissez l'importance de votre fidélité à l'étude E3N-Génération pour en assurer la qualité scientifique. Nous vous prions, si vous changez d'adresse, de nous signaler vos nouvelles coordonnées par téléphone, courrier postal ou e-mail.

• NOUS CONTACTER

E3N-Génération - Équipe Exosome et hérédité
Gustave Roussy - Villejuif Bio Park
1 Mail du professeur Georges Mathé - 94800 Villejuif
01 42 11 53 86
contact@e3n-generations.fr

• NOUS SUIVRE

www.linkedin.com/company/e3n-generations
 www.youtube.com/@E3N-Generations
 www.facebook.com/E3NGenerations
www.e3n-generations.fr

Anciennement appelée E3N-E4N, notre cohorte familiale a changé de nom pour E3N-Générations afin de souligner sa filiation avec la cohorte de femmes E3N initiée en 1990 et de mettre en valeur sa spécificité multigénérationnelle.

LES MÉTIERS AU SERVICE DE LA COHORTE

Pour faire vivre et grandir la cohorte E3N-Générations, une partie de l'équipe, baptisée « pôle opérationnel », lui est entièrement dédiée. Ce sont plus de 30 personnes, incluant une directrice et son adjointe, des data-managers, des attachés de recherche clinique, des responsables du système informatique et des bases de données, des cheffes de projet, un responsable de la qualité, des communicantes, des techniciens et techniciennes qui s'occupent des fonctions

socles de la cohorte. Cette grande équipe a de très nombreuses missions, comme inclure les volontaires, organiser le recueil de données de différentes natures, rendre ces données exploitables pour des analyses statistiques, répondre à vos questions par mail ou par téléphone, vous informer par différents canaux... et contribuer à la recherche des ressources financières nécessaires pour accomplir toutes ces activités !



Cette organisation d'équipe efficace est le fruit du travail de Pascale Gerboun-Rérolle. Nous la remercions pour son engagement dans la cohorte de 2011 à 2025.



Le pôle opérationnel : des personnes qui gèrent la cohorte E3N-Générations au quotidien

UNE JOURNÉE SCIENTIFIQUE POUR CÉLÉBRER LA COHORTE

La cohorte E3N-Générations permet de mener des recherches épidémiologiques ambitieuses dans le but de comprendre le rôle de l'hérédité et de l'exposome dans la santé. Le concept d'exposome recouvre l'ensemble des expositions non-génétiques (environnementales, médicamenteuses, liées au mode de vie, etc.) auxquelles les personnes sont exposées tout au long de leur existence depuis leur conception.

Le 14 novembre 2024, a eu lieu une journée scientifique entièrement dédiée à E3N-Générations à laquelle plus de 600 personnes, dont un grand nombre de volontaires, ont assisté. Nous remercions toutes celles et ceux d'entre vous qui ont suivi cette journée.

De nombreux orateurs et oratrices se sont succédé pour présenter la richesse des données recueillies dans la cohorte, les analyses complexes qu'elles permettent de mener en épidémiologie,

et les résultats scientifiques qui en ont découlé. Toutes les présentations ont été enregistrées et sont accessibles sur notre chaîne Youtube.

Dans ce bulletin, les résultats qui ont fait l'objet d'une présentation orale à la journée scientifique sont marqués par le pictogramme suivant :

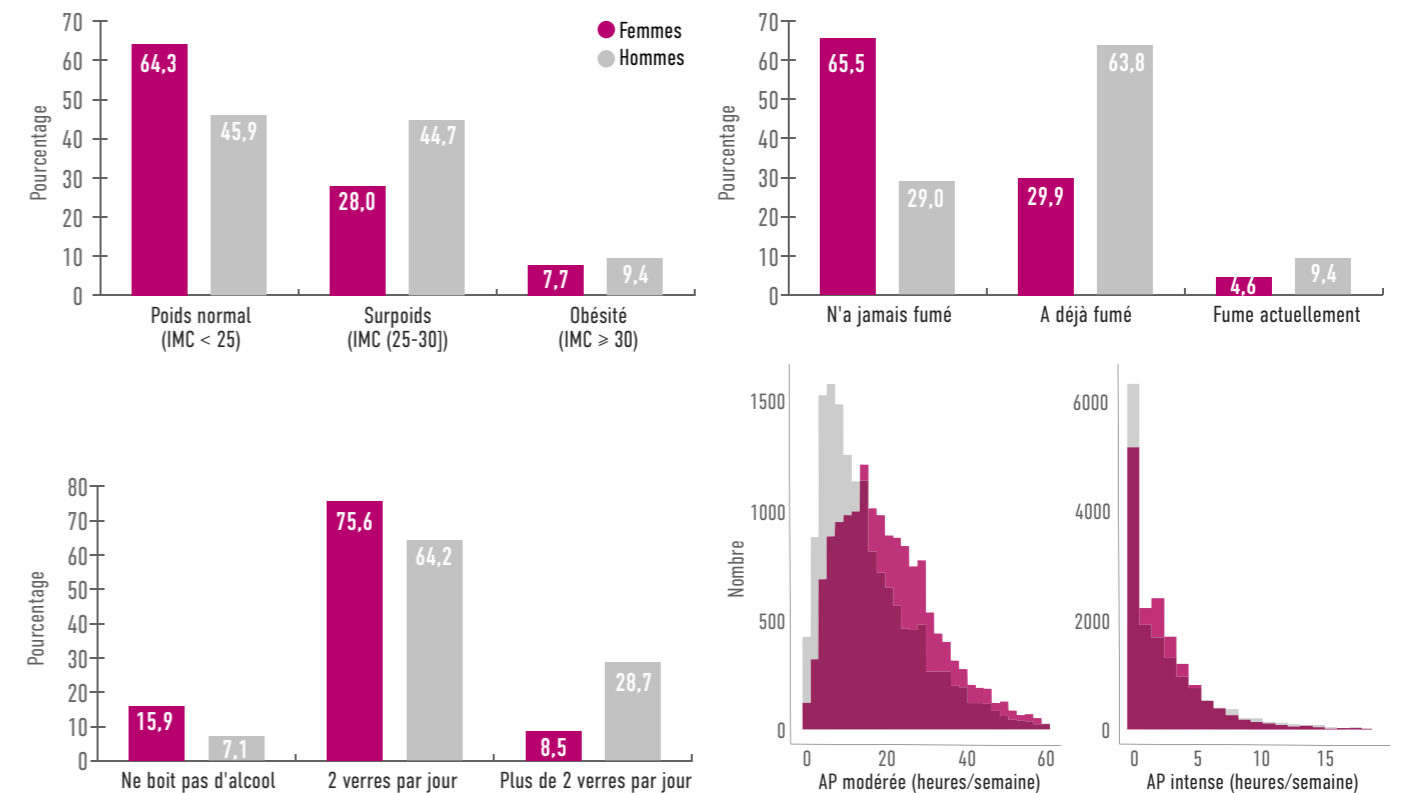


PORTRAIT DES COUPLES DE LA PREMIÈRE GÉNÉRATION

Nous nous sommes penchés sur 16888 couples de la première génération, formés par un homme et une femme vivant à la même adresse fin 2014. Nous avons dressé leur profil en termes de comportements de santé : consommation de tabac et d'alcool, corpulence et activité physique. En 2014, l'âge moyen des femmes était de 71 ans et celui des hommes de 73 ans.



Niveaux d'indice de masse corporelle, statut tabagique, consommation quotidienne d'alcool et activité physique (AP) des volontaires de la génération 1, selon le genre, en 2014



Premier constat : les participants E3N-Générations ont des comportements plus sains que la population générale française. En effet, la grande majorité de nos volontaires respectent les recommandations de santé publique en termes d'activité physique, de consommation d'alcool modérée et ne fument pas ou plus. Sûrement car les personnes qui acceptent de participer à une étude épidémiologique accordent plus d'attention à leur santé et suivent plus volontiers les recommandations de santé publique.

Deuxième constat : globalement, au sein de ces couples, les comportements de santé de l'homme et de la femme sont relativement concordants. Si l'un a un comportement de santé sain (ou non sain), son partenaire a plus de chance (ou de risque) d'adopter ce même comportement. Deux pistes d'explications : les couples sont formés de personnes qui ont des intérêts communs et viennent de milieux sociaux similaires et, quand on vit avec une personne depuis longtemps, on adopte des comportements semblables.

Dernier constat : on note que les hommes ont des comportements qui sont un peu moins sains que ceux des femmes : ils sont plus fréquemment en surpoids, font moins d'activité physique et boivent et fument plus souvent qu'elles ! Ces résultats reflètent la tendance observée dans la population française : généralement, les femmes adoptent une hygiène de vie plutôt meilleure que les hommes.



DU CÔTÉ DE LA GÉNÉRATION 2

Depuis décembre 2023, les volontaires de la deuxième génération (G2) répondent à leurs questionnaires en ligne sur un nouveau site qui offre de nouvelles fonctionnalités, comme la possibilité de déposer des documents médicaux et de mettre à jour ses coordonnées ou celles de ses médecins. La sécurité des données y a encore été renforcée.

Grâce au bouche-à-oreille et aux coordonnées que vous nous fournissez, vos enfants continuent de rejoindre la deuxième génération de l'étude. Les plus anciens « G2 » ont complété des questionnaires de suivi en 2023 puis fin 2025. Ces derniers sont encore ouverts pour celles et ceux qui ne les ont pas terminés. Aujourd'hui, en parallèle de votre génération, les G2 remplissent en ligne leur questionnaire alimentaire.

Enfin, certains volontaires G2 participent à des projets spécifiques : l'un porte sur les effets du bruit sur la santé (voir p. 17) et l'autre sur les PFAS (voir ci-dessous).

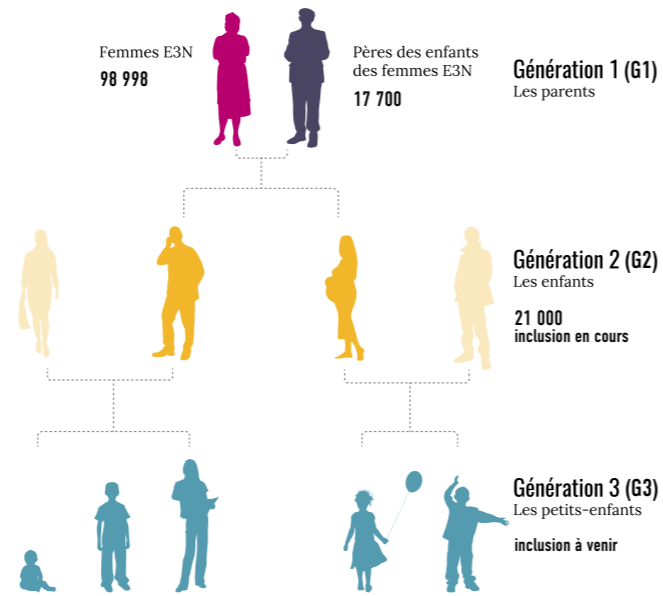
AVIS DE RECHERCHE !

Augmenter les effectifs des générations 2 et 3 de la cohorte reste un objectif prioritaire des années à venir. Nous avons toujours besoin des coordonnées de vos enfants et petits-enfants (y compris adoptés) pour les inviter à rejoindre cette aventure familiale. Sans cette information cruciale, nous ne pouvons ni les identifier, ni les contacter. Nous vous serions reconnaissants de nous préciser les coordonnées de vos enfants et petits-enfants, avec leur accord, via ce formulaire en ligne : e3n-generations.fr/famille

Plus efficace encore, si vos descendants sont d'accord pour rejoindre la cohorte, ils peuvent se préinscrire eux-mêmes directement sur : e3n-generations.fr/preinscription

Nous prévoyons de continuer l'inclusion de la génération 2 en 2026 avant de poursuivre avec celle de la génération 3. 🍯

Les trois générations de la cohorte familiale (chiffres de février 2026)



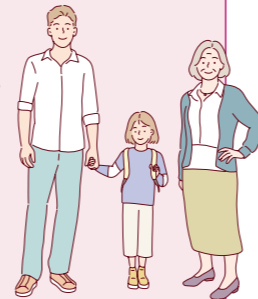
Pourquoi participez-vous ? Paroles de volontaires

“ Collaborer avec la science, c'est un acte citoyen. ”

“ Cela est porteur de sens pour moi de participer à une œuvre collective, de grande ampleur et unique en son genre. ”

“ Ce qui me porte, c'est le désir d'être utile à la recherche médicale, et par là, à tout le monde. Ces recherches sont lourdes, coûteuses et indispensables. Je trouve normal que nous apportions ce que nous pouvons procurer, quand, en retour, nous en attendons tant. ”

“ Répondre à des questions de santé rejoint mon intérêt personnel sur ma propre santé. ”



PROJET DE RECHERCHE INTERGÉNÉRATIONNEL SUR LES PFAS

Au cœur de l'actualité avec le vote début 2025 d'une loi pour interdire plusieurs de leurs usages, les PFAS sont depuis plusieurs années des substances étudiées de près dans notre équipe. Les PFAS (pour substances per- et polyfluoroalkylées) forment une famille de plusieurs milliers de composés chimiques utilisés dans de nombreux produits pour leurs propriétés antiadhésives, imperméabilisantes ou résistantes à la chaleur : textiles résistants aux taches, poêles et ustensiles de cuisine, ou encore emballages alimentaires

qui n'absorbent pas la graisse... Elles peuvent agir comme des perturbateurs endocriniens, c'est-à-dire interférer avec le système hormonal et donc avoir un effet néfaste sur la santé.

Depuis mai 2009, leur utilisation est strictement restreinte en Europe et la production de certaines molécules (comme le PFOA et le PFOS) est même interdite. Mais, comme ces substances ont tendance à résister aux dégradations biologiques naturelles, elles persistent longtemps dans l'environnement (sols, sédiments, air, organismes vivants) et restent

présentes dans le sang des êtres humains exposés.

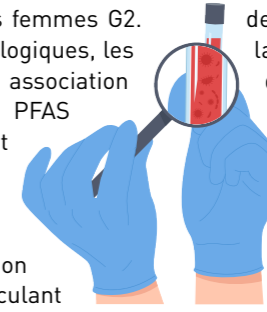
Le projet de recherche BETA coordonné par Francesca MANCINI vise à analyser la présence de PFAS et de biomarqueurs hormonaux et métaboliques chez les femmes issues de deux générations successives : 249 femmes de la première génération (G1) et leurs filles (263 G2), donnant ainsi tout son sens à notre cohorte familiale. Il utilise les échantillons sanguins donnés par les femmes G1 dans les années 1990 et ceux prélevés en 2024 chez leurs filles volontaires, résidant en Ile-de-France.

Les résultats des analyses des PFAS sur les deux générations ont mis en évidence une diminution globale des niveaux de contamination entre les années 1990 et 2024.

Ceci est particulièrement remarquable pour le PFOA et le PFOS, dont les concentrations moyennes qui étaient respectivement de 5,8 et 14,1 ng/ml pour les femmes G1 sont passées à

0,9 et 1,6 ng/ml pour les femmes G2. Du côté des réponses biologiques, les résultats montrent une association positive entre plusieurs PFAS et les taux circulant de testostérone et de cholestérol (en particulier le LDL) et, au contraire, une association négative avec les taux circulant

de TSH (l'hormone qui stimule la synthèse et la libération d'hormones thyroïdiennes). Ces résultats feront bientôt l'objet d'une publication scientifique. 🍯



COLLECTE DE NOUVELLES DONNÉES EN PERSPECTIVE

Nous allons bientôt lancer des initiatives pour enrichir et moderniser la cohorte. Pour les volontaires concernés et consentants : collecte de nouveaux échantillons biologiques (sang, salive, ongles et cheveux, selles) et recueil de nouvelles données par des moyens innovants (bracelets en silicone pour mesurer l'exposition aux polluants atmosphériques, recueil de la voix pour étudier les marqueurs vocaux, accéléromètres pour mesurer l'activité physique, application dédiée au recueil de médicaments et compléments alimentaires, etc.). Plus largement, le géocodage des adresses ou les données de consommation de soins en ville et à l'hôpital obtenues grâce au Système National des Données de Santé pourront enrichir les données existantes. 🍯



DROITS ET SÉCURITÉ DES DONNÉES

Depuis le démarrage de E3N en 1990, la réglementation de la recherche a beaucoup évolué et l'étude s'est considérablement enrichie et élargie, pour constituer la cohorte E3N-Génération.

Des démarches sont en cours pour se conformer aux nouvelles exigences en matière de sécurité des données et de droits des participants, en harmonisant les procédures et les autorisations sur l'ensemble de la cohorte.

Au cours des prochains mois, nous effectuerons les démarches afin d'obtenir l'autorisation de réaliser les nouvelles collectes listées dans le paragraphe ci-contre.

Ces volets complémentaires concerneront l'ensemble des volontaires ou des groupes spécifiques.



Bien entendu, cela ne se fera qu'avec votre consentement, ou votre absence d'opposition, et nous vous donnerons toute l'information nécessaire une fois les autorisations obtenues.

Conformément à la loi Informatique et Libertés et au règlement général sur la protection des données, vous avez le droit de demander l'accès, la rectification ou la limitation de vos données. Vous avez aussi le droit de vous opposer à la collecte, à la transmission et à l'utilisation secondaire de vos données et échantillons biologiques. Enfin, vous avez le droit de vous retirer de l'étude E3N-Génération, à tout moment et sans justification. Si vous souhaitez exercer vos droits, nous vous invitons à envoyer un courrier postal ou un e-mail au responsable scientifique de la cohorte Gianluca SEVERI : contact@e3n-generations.fr

L'ensemble de vos droits sont détaillés à la page www.e3n-generations.fr/vos-droits que nous vous invitons à consulter régulièrement. 🍯

OUVERTURE DE LA COHORTE À LA COMMUNAUTÉ SCIENTIFIQUE

La richesse des données E3N-Génération suscite des demandes de la part de la communauté scientifique. Quand des chercheurs ou des chercheuses souhaitent accéder aux données de la cohorte, ils ou elles doivent au préalable soumettre une demande au comité d'accès aux données (CAD) coordonné par la direction de la cohorte. Le CAD expertise chaque demande sur le plan scientifique (pertinence, absence de chevauchement avec d'autres projets), technique (faisabilité, moyens humains et matériels) et réglementaire.

Il consulte, si nécessaire, le conseil scientifique international de la cohorte. L'avis rendu à l'issue de ce processus peut être favorable, réservé ou défavorable. En cas d'avis favorable et une fois les démarches réglementaires effectuées, les chercheurs peuvent avoir accès aux données demandées.

Un résumé de chaque projet autorisé est publié à la page www.e3n-generations.fr/projets. Vous avez bien entendu le droit de vous opposer à la réutilisation de vos données pour ces projets. 🍯

VALIDATION DES PATHOLOGIES

La robustesse et la richesse des données sur les événements de santé des volontaires de la cohorte reposent sur un processus d'investigation de longue haleine, comprenant une première étape de repérage des cas potentiels puis une étape de collecte d'informations complémentaires sur ces cas potentiels avant de procéder à la validation et au codage des événements. Ce n'est qu'une fois ces tâches effectuées que les membres de l'équipe exploitent les données en vue d'analyses statistiques.

« Ce processus a d'abord été établi pour les tumeurs cancéreuses puis adapté et étendu à d'autres pathologies chroniques au fur et à mesure du suivi de la cohorte. »

REPÉRAGE DES ÉVÈNEMENTS DE SANTÉ

Si les volontaires ont un problème de santé, ils peuvent l'indiquer dans des champs dédiés de leurs auto-questionnaires, en précisant l'année du diagnostic. Il nous arrive aussi d'obtenir ces informations suite à une déclaration spontanée de la personne elle-même ou d'un

membre de sa famille qui contacte l'équipe par courrier, téléphone ou mail. Pour les femmes de la première génération, les données de consommation de soins transmises depuis 2004 par la MGEN peuvent être utilisées pour repérer des événements d'intérêt. #

LES CANCERS : UN PROCESSUS BIEN ÉTABLI

L'axe de recherche initial de l'équipe étant l'étude des facteurs de risque des cancers, un circuit spécifique de validation des cancers a été développé, avec une base de données dédiée.

Ce travail mobilise une équipe d'attachés de recherche clinique (ARC) qui a pour mission de confirmer ou d'infirmer les cancers auto-déclarés par les volontaires et de documenter les caractéristiques de ces cancers.

Collecte de documents médicaux auprès des médecins

Les volontaires ont la possibilité de renseigner les coordonnées de leurs médecins, qu'ils soient généralistes ou spécialistes, et des hôpitaux les ayant pris en charge et nous autorisent, dans leur consentement à l'étude, à les contacter pour obtenir des renseignements médicaux supplémentaires. Après avoir vérifié que ces médecins sont toujours en exercice, les ARC saisissent leurs adresses postales selon les normes de la Poste. Ces coordonnées sont ensuite utilisées pour réaliser le publipostage

auprès des médecins et des hôpitaux.

Les documents médicaux (comptes-rendus opératoires, d'hospitalisations et anatomo-pathologiques) transmis par ces médecins sont ensuite réceptionnés dans les locaux de l'équipe par les techniciens qui les trient par localisation de cancer.

Base de données dédiée aux cancers

Les ARC procèdent alors à la validation des cas présumés de cancer en s'appuyant sur les documents reçus. Dans un premier temps, ils confirment ou infirment la notion de cancer ; le cas échéant, ils précisent l'organe atteint et la date de diagnostic. Une fois cette étape terminée, les documents médicaux sont pseudonymisés et numérisés.

Dans un second temps, les ARC effectuent le codage de tous les cancers confirmés. Cette opération consiste à transformer les informations relatives à un cancer donné en un langage universel commun, reconnu par la communauté scientifique internationale. Les normes utilisées sont celles de la Classification Internationale des Maladies 10^e édition (CIM 10), de



la Classification Internationale des Maladies Oncologiques publiées toutes deux par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), et de la Classification des Tumeurs Malignes publiée par l'Union Internationale Contre le Cancer.

Après une lecture approfondie et minutieuse des documents médicaux, les ARC renseignent, très précisément et selon les codes internationaux, des informations telles que la localisation de la tumeur, sa dimension, sa morphologie, son degré d'agressivité, l'atteinte des ganglions, les éventuelles métastases, son stade, etc. Pour certaines localisations cancéreuses particulièrement représentées dans la cohorte comme le cancer du sein et le cancer de la prostate, les traitements anti-cancéreux administrés sont également enregistrés. #

LES AUTRES PATHOLOGIES : UN PROCESSUS EN PLEIN DÉVELOPPEMENT

La richesse des données de la cohorte permet, depuis une quinzaine d'années, d'étudier d'autres pathologies chroniques que le cancer. Pour chacune, le processus de repérage, d'investigation, de validation et de codage est établi sous la direction des investigateurs principaux d'E3N-Génération et associé systématiquement un ou plusieurs spécialistes de la pathologie concernée.



Ce circuit de validation peut commencer par l'envoi d'un questionnaire spécifique destiné aux volontaires ou à leurs médecins. Ce dernier permet d'obtenir des informations et des documents complémentaires pour préciser le diagnostic de la pathologie.

Les cas de diabète, de maladie de Parkinson, d'asthme, d'événements coronariens, de polyarthrite rhumatoïde et de maladie de Horton ont été validés de cette façon.

Pour certaines pathologies, et pour les femmes de la première génération uniquement, il peut être utile, pour identifier les cas, de recourir à la base de remboursement de la MGEN qui permet d'obtenir les dates et les noms de traitements délivrés en ville, en relation avec la pathologie. Dans ce cadre, l'équipe va, avec une équipe spécialisée de l'université de Bordeaux, concevoir et valider un algorithme pour identifier les cas de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). #

PERSPECTIVES

À l'avenir, cette méthodologie d'identification des cas pourrait se développer avec le projet de chaînage avec le Système National des Données de Santé qui permettrait d'accéder aux données de l'Assurance maladie sur les soins de ville et hospitaliers pour toute la cohorte E3N-Génération.

Le travail de validation sera prochainement mis en place pour les événements de santé déclarés par les volontaires de la génération 2, selon des modalités adaptées au suivi en ligne de cette génération. #

Effectifs des pathologies les plus fréquentes validées chez les 98 995 femmes et les 17 700 hommes de la première génération

	Femmes diagnostic ≤ 2018*	Hommes diagnostic ≤ 2021*
Cancers primitifs (toutes localisations confondues)	30 217	1 588
Sein (chez la femme)	11 121	-
Prostate	-	452
Peau (mélanome, spinocellulaire, basocellulaire)	10 237	566
Côlon-rectum	1 767	94
Utérus (endomètre, corps de l'utérus, col)	1 270	-
Lymphome	841	83
Ovaire	701	-
Thyroïde	642	9
Poumon	612	70
Pancréas	497	14
Vessie	233	127
Autres localisations	2 529	173
Asthme	6 367	-
Diabète	5 922	-
Infarctus du myocarde / revascularisation / mort subite cardiaque	2 934	-
Maladie de Horton / Pseudo-polyarthrite rhumatoïde	822	-
Maladie de Parkinson	1 200	-
Polyarthrite rhumatoïde	1 024	-



* événements de santé diagnostiqués entre l'inclusion et 2018 ou 2021 selon le sexe

ALIMENTATION ET SANTÉ



Francesca MANCINI



Antoine MEYER



Mariem HAJJI-LOUATI



Xuan REN



Chloé MARQUES



Sanam SHAH

Les femmes qui participent à la cohorte depuis 1990 ont répondu à deux questionnaires alimentaires en 1993 puis en 2005. Avec ce bulletin, nous vous envoyons un nouveau questionnaire pour actualiser les informations sur votre alimentation et sur la façon dont vous cuisinez ou conservez vos aliments. Ce questionnaire est le premier que nous envoyons à l'ensemble des participantes et participants de la cohorte E3N-Génération et ce de manière simultanée : aux hommes et aux femmes de la première génération (version papier) et à ceux de la deuxième (version web). Nous verrons s'il y a une transmission d'habitudes alimentaires au sein d'une même famille ou au contraire des différences générationnelles.

Analyser l'alimentation et son influence sur la santé est extrêmement complexe. L'alimentation peut en effet être appréhendée à différentes échelles : au niveau du régime (ou profil) alimentaire global, au niveau des groupes d'aliments ou au niveau des nutriments. De plus, certaines substances chimiques comme des additifs, des résidus de médicaments ou des contaminants environnementaux peuvent être présentes dans les aliments et avoir un effet sur la santé.

Nous vous livrons aujourd'hui les derniers résultats autour de l'alimentation, issus des données des femmes de la première génération de la cohorte.

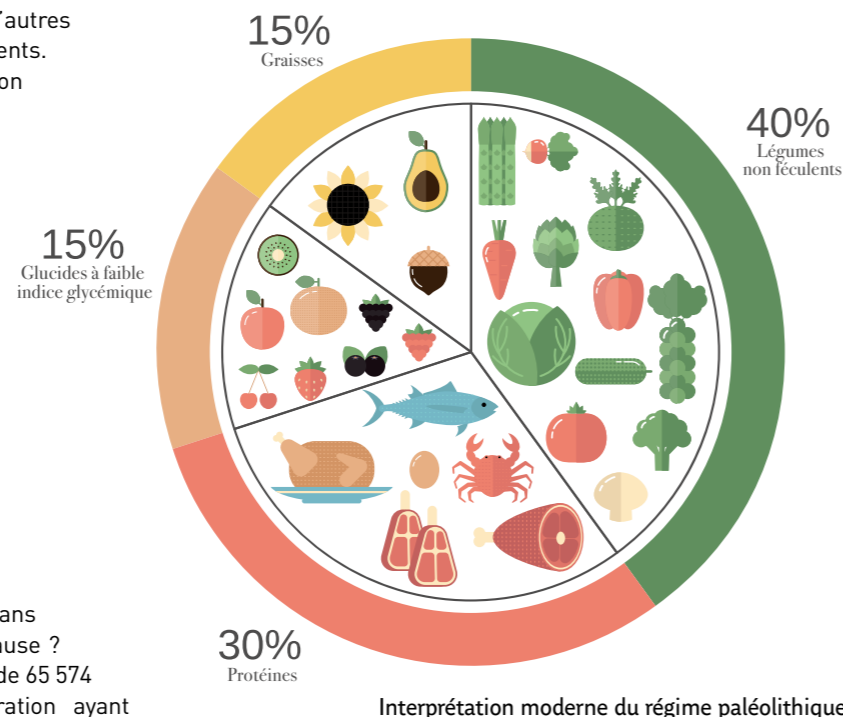
3 RÉGIMES ALIMENTAIRES VIS-À-VIS DU RISQUE DE CANCER DU SEIN

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle. Certains facteurs de risque sont non modifiables comme la prédisposition génétique mais d'autres le sont car ils dépendent de nos comportements. Parmi les facteurs liés au mode de vie, l'alimentation est cruciale.

Régime paléolithique, protecteur

Une étude très originale a été menée sur les liens entre l'adhésion au régime paléolithique et le risque de cancer du sein après la ménopause. Nous avons formulé l'hypothèse que le régime alimentaire de nos ancêtres de la préhistoire serait davantage adapté aux besoins de notre corps et donc bénéfique. L'interprétation de ce régime paléolithique dans le monde moderne est une alimentation composée principalement de légumes, fruits, viande maigre, poisson et fruits à coque, et à l'inverse de très peu de viande transformée, de produits laitiers, de céréales et d'amidon.

Ce régime alimentaire pourrait-il jouer un rôle dans la prévention du cancer du sein après la ménopause ? Les chercheurs se sont appuyés sur les données de 65 574 femmes ménopausées de la première génération ayant



répondu aux deux questionnaires alimentaires. Pour chacune des participantes, un score évaluant l'adhésion au régime alimentaire paléolithique a été calculé, en utilisant les groupes d'aliments et de nutriments les plus caractéristiques (légumes, fruits, viande maigre, poisson, fruits à coque et calcium) et les moins caractéristiques (viande grasse, viande transformée, produits laitiers, boissons sucrées, produits de boulangerie, céréales, amidon, sodium et alcool). Des scores élevés reflétaient une grande adhésion au régime alimentaire paléolithique.

Les analyses statistiques ont comparé le risque de développer un cancer du sein en fonction d'une adhésion faible ou élevée au régime paléolithique. **Les résultats ont montré que les femmes ayant une adhésion élevée au régime paléolithique avaient une diminution de 17 % du risque de cancer du sein** par rapport à celles qui avaient une faible adhésion, et ce après avoir gommé l'influence des facteurs de risque déjà connus de cancer du sein. Cette diminution de risque a été observée pour tous les sous-types de cancer du sein.

Shah S et al. Palaeolithic diet score and risk of breast cancer among postmenopausal women overall and by hormone receptor and histologic subtypes. Eur J Clin Nutr. 2023.

Tous les régimes végétains ne se valent pas

Tous les aliments d'origine végétale n'ont pas la même qualité nutritionnelle. Une nouvelle classification a été développée pour distinguer les aliments d'origine végétale « sains » des « malsains ». L'alimentation végétale dite saine comprend les céréales complètes, les fruits, les légumes, les fruits à coque, les légumineuses, les huiles végétales, le thé et le café. L'alimentation végétale dite malsaine comprend les jus de fruits, les céréales raffinées, les pommes de terre, les boissons sucrées, les sucreries et les desserts.

À partir des données de 65574 femmes ménopausées de l'étude E3N-Génération, nous avons cherché à voir si les risques de cancer du sein étaient différents selon leur adhésion élevée ou faible aux régimes végétal « sain » et « malsain ».

Les femmes qui avaient une adhésion élevée au régime végétal sain présentaient une diminution de 14 % du risque de cancer du sein par rapport à celles qui avaient une faible adhésion à ce régime alimentaire. De manière symétrique, les femmes qui avaient une adhésion élevée au régime végétal malsain présentaient un risque de cancer du sein augmenté de 20 % par rapport aux femmes qui avaient une faible adhésion à ce régime alimentaire. Cette tendance a été observée pour tous les sous-types de cancer du sein.

Shah S et al. Long-term adherence to healthful and unhealthful plant-based diets and breast cancer risk overall and by hormone receptor and histologic subtypes among postmenopausal females. Am J Clin Nutr. 2023.

Régime pro-inflammatoire à éviter

Les voies biologiques sous-jacentes au développement et à la progression du cancer du sein ne sont pas bien connues mais on soupçonne que l'inflammation chronique pourrait jouer un rôle.

Certains composés de l'alimentation peuvent avoir des effets pro ou anti-inflammatoires. Les principaux aliments pro-inflammatoires sont les sucres ajoutés, le gras malsain (en particulier les acides gras trans) surtout présent dans les aliments ultra-transformés, la charcuterie et la viande rouge. *A contrario*, les principaux aliments anti-inflammatoires sont les légumes, les fruits, les légumineuses et le thé.

ALIMENTS INFLAMMATOIRES



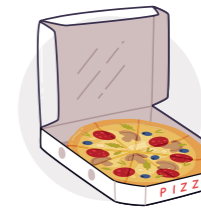
Aliments frits



Sodas



Glucides raffinés



Aliments ultra transformés



Viandes transformées

Pour évaluer le potentiel inflammatoire des différents régimes alimentaires, des indices d'inflammation alimentaire ont été développés, basés sur 32 composants alimentaires. Nous avons estimé pour chacune des 67 879 femmes incluses dans cette étude un score global d'inflammation de leur alimentation, puis comparé si les risques de cancer du sein étaient différents selon leur adhésion élevée ou faible au régime pro-inflammatoire.

Une alimentation pro-inflammatoire est associée à une légère augmentation (4 %) du risque de cancer du sein. Cette association semble plus marquée chez les non-fumeuses et chez les faibles consommatrices d'alcool.

On ne peut que répéter à nouveau l'importance d'un régime alimentaire sain, composés d'aliments anti-inflammatoires, pour la prévention du cancer du sein. 🍷

Hajji-Louati M et al. Dietary Inflammatory Index and risk of breast cancer: evidence from a prospective cohort of 67,879 women followed for 20 years in France. Eur J Nutr. 2023.



PRODUITS LAITIERS, RÉGIME MÉDITERRANÉEN ET RISQUE DE MALADIE DE PARKINSON

À partir des données de 71 542 femmes de la cohorte, nous avons exploré l'association entre la consommation de lait ou de produits laitiers et le risque de maladie de Parkinson, en étant vigilants sur le fait que des changements alimentaires puissent survenir avant son diagnostic mais à cause de symptômes annonciateurs de la maladie (comme la constipation ou la dépression).

Les résultats suggèrent une augmentation de 8 % du risque de maladie de Parkinson liée à une consommation de 85 ml/jour de lait nature. L'impact délétère du lait n'est pas présent si ce dernier est consommé avec du café, du thé ou de la chicorée. En revanche, aucune association avec le risque de maladie de Parkinson n'a été trouvée pour les autres produits laitiers comme le fromage ou le yaourt.



Le régime méditerranéen est caractérisé par une consommation élevée de fruits et légumes, de céréales complètes, de légumineuses, de fruits à coque, de poisson et d'huile d'olive et, à l'inverse, par une faible consommation de viande rouge, de produits laitiers et de produits transformés. Nous avons observé qu'une forte adhésion au régime méditerranéen est associée à une diminution du risque de maladie de Parkinson. Plus précisément, la consommation de légumineuses et d'aliments riches en acides gras polyinsaturés, comme les poissons gras ou les noix, semble bénéfique. Ces résultats ouvrent des pistes pour prévenir cette maladie chez les personnes à risque. #

Hajji-Louati M et al. Consumption of milk and other dairy products and incidence of Parkinson's disease: a prospective cohort study in French women. Eur J Epidemiol. 2024.

LES ALIMENTS ULTRA-TRANSFORMÉS

Une nouvelle classification des aliments, la classification NOVA, s'intéresse au degré de transformation alimentaire. Les aliments sont ainsi répartis en 4 catégories :

1. Les aliments non ou peu transformés = les produits frais (fruits, légumes, œufs, lait, viande, poisson)
2. Les ingrédients culinaires transformés = les produits utilisés pour nos recettes culinaires (huile, sel, poivre, beurre, sucre)
3. Les aliments transformés qui sont l'addition d'un aliment du groupe 1 avec un ingrédient culinaire du groupe 2 (pain, fromage, sardine à l'huile, confiture...)
4. Les aliments ultra-transformés (pain industriel, sodas, biscuits, friandises, plats préparés...). Ce sont des aliments ou des boissons issus de procédés industriels qui contiennent des substances qui ne sont pas présentes dans nos cuisines : des graisses hydrogénées, de l'amidon modifié, des arômes, des colorants, des émulsifiants, etc.

Des chercheurs et des chercheuses ont estimé la quantité d'aliments ultra-transformés consommés par les participants de la cohorte européenne EPIC, dont les femmes de la première génération d'E3N-Génération font partie, et ont analysé si ce type d'aliments pouvaient avoir un impact sur la santé.



Ils augmentent le risque de cancer

La consommation d'aliments ultra-transformés est associée à un risque plus élevé de cancers, notamment ceux de la tête, du cou, de l'œsophage, du foie, de cancer colorectal et de cancer du sein après la ménopause. Le fait de les remplacer par des aliments peu ou pas transformés, ne serait-ce qu'à hauteur de 10 % de l'apport alimentaire total, pourrait réduire le risque de certains cancers. Les additifs et les contaminants liés aux processus de transformation et d'emballage de ces aliments semblent avoir un rôle sur ce risque.

Kliemann N et al. Food processing and cancer risk in Europe: results from the prospective EPIC cohort study. Lancet Planet Health. 2023.

... et peut-être celui des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

On a observé une tendance d'augmentation du risque de maladie de Crohn lorsque la consommation d'aliments ultra-transformés augmente. Cette association n'était toutefois pas statistiquement significative. Concernant la rectocolite hémorragique, aucune association n'a été trouvée. #

Meyer A et al. Food Processing and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A European Prospective Cohort Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023.






LES CONTAMINANTS ALIMENTAIRES

Les contaminants alimentaires sont des substances chimiques accidentellement présentes dans les denrées alimentaires. Ces substances chimiques peuvent se retrouver dans les aliments à la suite de diverses étapes de leur production, de leur transformation ou de leur transport. Elles peuvent aussi être le résultat d'une contamination environnementale.

Certains contaminants environnementaux – des substances rejetées dans l'air, l'eau ou le sol, souvent du fait d'activités industrielles ou agricoles – peuvent entrer dans la chaîne alimentaire.

Zoom sur trois contaminants environnementaux présents dans l'alimentation

	PBDE	PCB	Dioxines
Nom savant	Polybromodiphényléthers	Polychlorobiphényles	
Famille chimique	Bromés	Organochlorés	Organochlorés
Origine	Industrielle	Industrielle	Naturelle et industrielle
Sources	Utilisés en tant que retardateurs de flamme dans : appareils électriques et électroniques, des éléments en plastique, certains textiles (moquettes et tissus d'ameublement)	Utilisés en tant qu'isolants électriques ou lubrifiants dans : turbines, pompes, transformateurs électriques, condensateurs, adhésifs, peintures...	Produites involontairement lors des processus de combustion de déchets ménagers ou industriels, de charbon, de bois et émises par le trafic routier
			
Toxicité	Perturbateurs endocriniens probables	Cancérogènes, perturbateurs endocriniens probables	Cancérogènes, perturbateurs endocriniens probables
Législation	Utilisation interdite en Europe depuis 2004	Production et utilisation interdites en France depuis 1987	Réglementations européennes sur les incinérateurs en 1991 et 2000
Caractéristiques	Toxiques, persistants, mobiles, bioaccumulables, solubles dans le gras. Ce sont des polluants organiques persistants.		
Lieux de contamination	Sédiments, poussière, sols, eau, air	Sédiments, sols	Air, sédiments, sols
	Contamination de l'ensemble de la chaîne alimentaire, en particulier les aliments d'origine animale		
Aliments contaminés	Lait, produits laitiers, œufs, poissons, crustacés, viande		

Afin d'estimer l'exposition aux contaminants des femmes de la première génération de la cohorte via leur alimentation, les chercheurs ont croisé les données recueillies sur leur alimentation et celles publiées par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) sur les niveaux de contamination des aliments consommés en France.

PBDE et risque de cancer du sein

Dans une étude portant sur 67879 femmes de la première génération de la cohorte, nous avons évalué l'association entre l'exposition alimentaire aux PBDE et le risque de cancer du sein. Comme les PBDE sont lipophiles, nous avons aussi regardé si cette association pouvait être influencée par la consommation d'huile végétale.

Les analyses statistiques ont dévoilé une légère association entre l'apport alimentaire en PBDE et le risque de cancer du sein, le risque de cancer



augmentant de 9 % lorsque l'apport en PBDE était plus élevé. **Pour les femmes qui étaient les plus grandes consommatrices d'huile végétale** (au moins 4,6 g par jour), **ce risque était augmenté de 23 %**. Des études toxicologiques suggèrent que l'huile végétale augmenterait la bioaccessibilité des PBDE pendant la digestion, et ainsi favoriserait leur absorption intestinale.

Frenoy P et al. Positive association between dietary exposure to polybrominated diphenyl ethers and breast cancer risk in the French E3N cohort: The role of vegetable oil consumption. Environ Int. 2022.

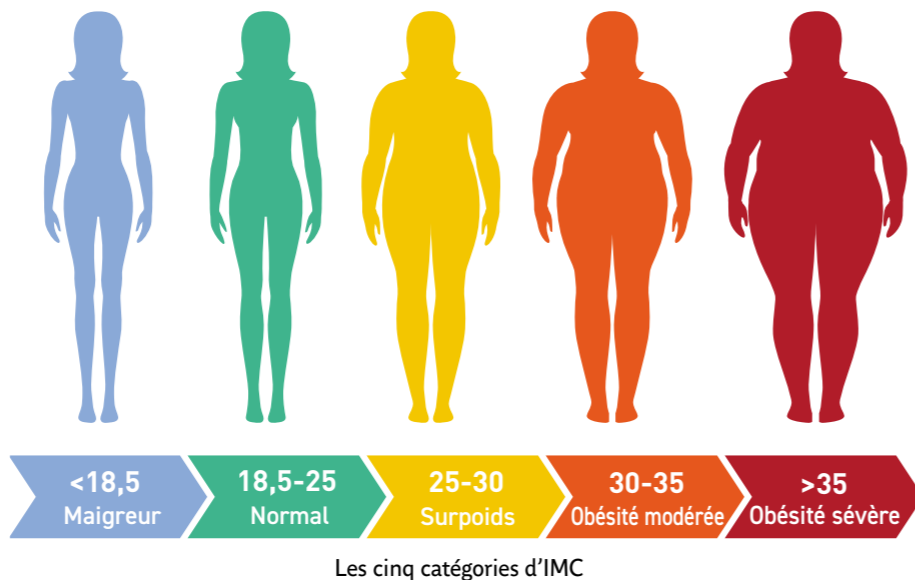
PCB et dioxines en lien avec l'obésité

L'obésité, caractérisée par une accumulation excessive de tissu adipeux et correspondant à un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30, est l'un des principaux facteurs de risque de nombreuses maladies non transmissibles. Elle représente un problème majeur de santé publique : au niveau mondial, 30 % de la population adulte est obèse ; au niveau européen, le taux d'obésité chez les adultes a triplé entre 1975 et 2016 pour atteindre 20 %.

Les facteurs génétiques et les changements dans les habitudes alimentaires ne suffisant pas à expliquer cette épidémie mondiale et récente d'obésité, une hypothèse reposant sur l'exposition aux contaminants, tels que les polluants organiques persistants, a été formulée. En tant que perturbateurs endocriniens, ces contaminants pourraient provoquer l'obésité en augmentant la taille ou le nombre des cellules du tissu adipeux ou en altérant le bon fonctionnement du système endocrinien responsable, entre autres, de réguler le métabolisme, l'appétit et la satiété.

Une étude, menée auprès de 63758 femmes de la première génération de la cohorte, a examiné les liens entre les apports alimentaires en PCB et en dioxines et une prise importante de poids.

Résultats : les apports alimentaires en PCB de type non-dioxine augmentent le risque de prise de poids, de surpoids et d'obésité. En particulier, les femmes les plus fortement exposées à ces PCB de type non-dioxine ont un risque augmenté de 26 % de devenir obèses que celles qui y sont le moins exposées. En prenant en compte l'adhésion aux recommandations nutritionnelles du Programme national nutrition santé (PNNS) ou la consommation quotidienne de poisson, preuves d'une alimentation saine, ces résultats restent inchangés.



Chetrit L et al. Evidence of a positive association between dietary exposure to polychlorinated biphenyl (PCB) and weight gain among women in the E3N prospective cohort. Sci Total Environ. 2024.



PCB et risque de diabète

Ces dernières décennies, le diabète de type 2 est devenu une maladie chronique grave et répandue. Si plusieurs facteurs de risque conventionnels, tels que la prédisposition génétique, l'âge, le surpoids, l'obésité et l'alimentation, ont été identifiés, ils ne suffisent pas à eux seuls à expliquer l'augmentation observée de l'incidence du diabète de type 2 dans le monde. De plus en plus d'éléments suggèrent l'existence d'une relation positive entre l'exposition aux polluants organiques persistants, tels que les dioxines et les PCB, et le risque de diabète de type 2.



Dans la cohorte européenne EPIC, nous avons observé que **les apports alimentaires en PCB de type non-dioxine augmentent le risque de diabète de type 2**. En particulier, les participants les plus fortement exposés à ces PCB de type non-dioxine ont un risque augmenté de 15 % de devenir diabétiques par rapport à ceux qui y sont le moins exposés. Ces résultats restent inchangés lors de la prise en compte de l'apport en lipides.

Ren X et al. Non-dioxin-like polychlorinated biphenyls (NDL-PCBs) dietary exposure is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) cohort. Diabetes Metab. 2024.

Poursuivons les recherches sur les contaminants alimentaires

Pour limiter les effets négatifs sur la santé induits par l'exposition aux contaminants chimiques, notamment ceux qui malgré leur interdiction persistent dans l'environnement et s'accumulent dans la chaîne alimentaire, il est important de pousser les investigations pour **identifier d'autres interactions entre aliments et contaminants**.

Nous allons regarder si la consommation de fibres pourrait aider l'organisme à éliminer les contaminants alimentaires. De telles découvertes permettraient d'élaborer des recommandations nutritionnelles plus précises, et ainsi plus efficaces, afin de réduire les effets néfastes des contaminants alimentaires sur la santé. 🌱



L'IMPORTANCE DE SUIVRE LES RECOMMANDATIONS NUTRITIONNELLES

Les recommandations nutritionnelles françaises du PNNS fournissent des conseils pour promouvoir la santé à travers une alimentation plus saine.

Dans une étude portant sur 72585 femmes de la première génération, nous avons analysé l'association entre le respect aux recommandations nutritionnelles et le risque de mortalité. Les femmes qui respectaient le plus ces recommandations avaient un risque réduit de mortalité toutes causes confondues, et plus spécifiquement un risque de décès par maladies cardiovasculaires, cancer (notamment cancer du sein et cancer du poumon) réduit par rapport aux femmes qui les respectaient le moins. 🌱



Marques C et al. Adherence to French dietary guidelines is associated with a reduced risk of mortality in the E3N French prospective cohort. Nutr J. 2025.

Nous ne pouvons que répéter ces recommandations nutritionnelles et vous encourager à les suivre :

- Manger 5 fruits et légumes par jour
- Limiter sa consommation d'alcool
- Éviter les aliments gras, salés, sucrés
- Éviter les aliments ultra-transformés pour au contraire privilégier les produits frais
- Faire de l'activité physique, même de manière modérée, est aussi un bon conseil

APPROCHES SPATIALES



Élodie FAURE



Caroline BESSON



Anita HOUETO



Thibaud de FILIPPIS



Delphine PRAUD
(Centre Léon Bérard)

Les approches spatiales permettent de cartographier des données de santé, de caractériser l'environnement de vie d'une population et d'analyser les relations environnement-santé.

Elles reposent notamment sur un système d'information géographique qui compile diverses données : spatiales (images satellites), géographiques (communes, réseau de transports...), géospatiales (localisation précise), environnementales, socio-démographiques et de santé.

Les géomaticiens assurent le géocodage des lieux de résidence des volontaires au cours du temps. Les expologues développent des méthodes d'estimation des expositions environnementales auxquelles les volontaires sont soumis. En combinant leurs travaux, nous menons des études en épidémiologie environnementale de grande qualité.

LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE, UN ENJEU DE SANTÉ PUBLIQUE

Elle augmenterait le risque de cancer du sein

Depuis une dizaine d'années, en collaboration avec le Centre de lutte contre le cancer Léon Bérard de Lyon, nous étudions les liens entre pollution atmosphérique et risque de cancer du sein. Nous avons comparé les niveaux d'exposition à des polluants de l'air de 5222 femmes de la première génération d'E3N-Génération atteintes de cancer du sein à ceux de 5222 femmes indemnes de cancer du sein (les « témoins »), comparables en termes d'âge, de statut ménopausique et de département de résidence. Pour chacune de ces femmes, en fonction de ses lieux de résidence et de profession entre 1990 et 2011, nous avons estimé son exposition à huit polluants de l'air : particules fines (PM₁₀, PM_{2,5}), dioxyde d'azote, ozone, benzo[a]pyrène, PCB₁₅₃, cadmium, dioxines.

Les résultats font état d'une baisse continue, depuis 1990, des niveaux d'expositions des femmes E3N-Génération à tous les polluants étudiés sauf l'ozone, polluant non directement émis par des activités humaines. Cette tendance à la baisse des concentrations dans l'air de la plupart des polluants est cohérente avec ce qui est observé en France depuis les années 2000. Cependant, les niveaux d'exposition au dioxyde d'azote et aux particules fines restent largement au-dessus des recommandations sanitaires de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Une augmentation du risque de cancer du sein a été observée pour l'exposition élevée à six polluants : le PCB₁₅₃, le benzo[a]

pyrène, les PM_{2,5}, les PM₁₀, le dioxyde d'azote et les dioxines. Cette augmentation du risque a également été observée pour l'exposition simultanée à ces polluants.

Deygas F et al. Long-term atmospheric exposure to PCB153 and breast cancer risk in a case-control study nested in the French E3N cohort from 1990 to 2011. Environ Res. 2021.

Amadou A et al. Risk of breast cancer associated with long-term exposure to benzo[a]pyrene (BaP) air pollution: Evidence from the French E3N cohort study. Environ Int. 2021.

Amadou A et al. Long-term exposure to nitrogen dioxide air pollution and breast cancer risk: A nested case-control within the French E3N cohort study. Environ Pollut. 2023.

Praud D et al. Association between chronic long-term exposure to airborne dioxins and breast cancer. Int J Hyg Environ Health. 2025.

Praud D et al. Long-term atmospheric exposure to particulate matter and breast cancer risk: findings from a nested case-control study in France. Br J Cancer. 2026.

Fareh T et al. Long-term exposure to particulate air pollution and components in relation to breast cancer risk: A nested case-control study in the E3N-Generations cohort. Environ Int. 2026.

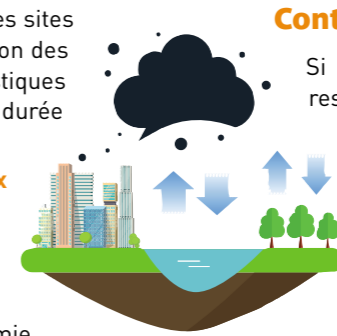
...et celui de lymphome non hodgkinien

Une seconde étude a examiné l'association entre exposition atmosphérique aux dioxines et risque de lymphome non hodgkinien. Cette étude a porté sur 368 femmes de la première génération ayant eu un diagnostic de lymphome non hodgkinien après leur inclusion dans la cohorte et 368 femmes « témoins » comparables en termes d'âge et de département de résidence. Un indice d'exposition cumulé aux dioxines dans l'air a été estimé pour chaque participante, à partir de ses adresses de résidence entre 1990 et 2008. Cet indice prend

en compte la distance entre le domicile et les sites industriels émetteurs de dioxines, la direction des vents dominants et différentes caractéristiques des sources industrielles (intensité et durée d'émission, hauteur de cheminée).

Les femmes les plus exposées aux dioxines atmosphériques présentent une augmentation de 10 % du risque de lymphome non hodgkinien par rapport aux femmes les moins exposées. Cette relation est plus marquée pour la leucémie lymphoïde chronique.

Gaspard E et al. Association between cumulative airborne dioxin exposure and non-Hodgkin's lymphoma risk in a nested case-control study within the French E3N cohort. Sci Total Environ. 2024.



Continuons à améliorer la qualité de l'air !

Si les effets de la pollution de l'air sur la santé respiratoire sont déjà bien documentés, ces résultats sur le risque de cancer du sein et de lymphome sont nouveaux. Continuer à améliorer la qualité de l'air par des réglementations qui réduisent les émissions de polluants est essentiel. Depuis le milieu des années 1990, les émissions de dioxines dans l'air ont diminué, notamment grâce aux réglementations et aux mises aux normes successives des incinérateurs de déchets ménagers. Nos résultats confirment que la poursuite de ces efforts réglementaires pourrait contribuer à prévenir l'apparition de certains cancers.

COMPRENDRE LES EFFETS DU BRUIT SUR LA SANTÉ

L'exposition au bruit peut perturber le sommeil, causer du stress et entraîner une libération excessive d'hormones, augmentant le risque de troubles cardiovasculaires et métaboliques, comme le diabète de type 2. Nous nous penchons sur cette question avec le projet BROUHAHA.

Bruit lié aux transports et risque de diabète dans la génération 1

L'exposition au bruit des transports routier, ferré et aérien a-t-elle un impact sur le risque de développer un diabète de type 2 ? Nous avons analysé les données de 18 926 femmes de la première génération de la cohorte résidant en région Ile-de-France ou Auvergne-Rhône-Alpes. Leur exposition moyenne au bruit des transports a été estimée de 2000 à 2014 en rapprochant leurs lieux de résidence aux cartes de bruit développées par nos partenaires Bruitparif et Acoucity.

Comme pour les polluants atmosphériques, on remarque une diminution globale de l'exposition au bruit lié aux transports durant ces quinze années. Cependant, les niveaux sonores restent supérieurs aux recommandations de l'OMS. Dans ces deux régions urbaines, les femmes sont exposées au bruit du trafic routier en moyenne à 61,3 décibels (le jour et la nuit) alors que l'OMS préconise de ne pas dépasser le seuil de 53 décibels, niveau à partir duquel des impacts sanitaires liés à une exposition chronique au bruit ont été montrés.

Pour une augmentation de 10 décibels du bruit du trafic routier, on observe une légère augmentation du risque de diabète de type 2. La prise en compte de la pollution de l'air renforce cette association. En revanche, aucune association n'a été observée pour le bruit lié aux trafics ferré ou aérien.

Houeto A et al. Association between transportation noise exposure and type 2 diabetes risk in a French prospective cohort: the E3N-Generations cohort. Environ Int. 2025.



Une étude pilote ultra-connectée dans la génération 2

Pour estimer l'impact à court terme de l'exposition au bruit sur les variations d'indicateurs de la santé cardio-métabolique, nous avons lancé une étude pilote, en 2025, auprès de 104 volontaires de la deuxième génération – que nous sommes ravis d'avoir rencontrés à cette occasion.

Pendant une semaine, ces volontaires ont été équipés d'outils connectés et d'applications sur leur smartphone. Ils ont mesuré leurs environnements sonores, glycémie et pression artérielle, enregistré leurs traces GPS, sommeil, activité physique et fréquence cardiaque, photographié leurs repas et se sont prélevés des gouttes de sang.

Malgré son protocole exigeant, la semaine de mesures s'est bien déroulée et a été très bien acceptée par les volontaires : 96 % d'entre eux seraient prêts à recommencer !

Pour les deux objectifs de cette étude innovante :

- mesurer l'exposition au bruit par deux méthodes (ponctuelle via une application et en continu via un capteur) et les comparer aux cartes de bruit utilisées dans les études épidémiologiques ;
- étudier l'association entre l'exposition au bruit et la variation à court terme de marqueurs cardio-métaboliques (fréquence cardiaque, glycémie, pression artérielle, taux de cortisol) ;

les très nombreuses données collectées sont en cours d'analyse.



Podcast : l'Inserm met en lumière ce projet dans un épisode de la série Les volontaires. www.inserm.fr/podcast/les-effets-de-la-pollution-sonore-sur-la-sante-stop-au-brouhaha L'épisode peut être écouté sur Apple Podcast, Audible, Deezer, Spotify, YouTube...

PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE



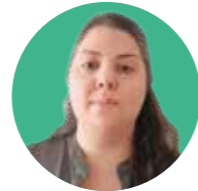
Agnès FOURNIER



Thi Thu Ha NGUYEN



Manon CAIRAT



Marie AL RAHMOUN

La pharmaco-épidémiologie consiste à évaluer l'efficacité, les risques et les bénéfices des médicaments en vie réelle, c'est-à-dire hors des essais cliniques, une fois les médicaments mis sur le marché.

La cohorte E3N-Génération est particulièrement propice à mener des études pharmaco-épidémiologiques de qualité car en plus des données auto-rapportées depuis

1990 par les femmes de la première génération sur leur mode de vie et leur santé, nous disposons d'informations précises et exhaustives fournies par leur mutuelle (la MGEN) sur leurs remboursements de soins et de médicaments. Nous vous présentons la poursuite de nos travaux sur les risques liés à la prise de traitements hormonaux de la ménopause sur le cancer ainsi que des résultats sur des médicaments largement consommés en France, les statines et les glucocorticoïdes.

TRAITEMENTS HORMONAUX DE LA MÉNOPAUSE ET RISQUE DE CANCERS DES ORGANES FÉMININS

Les traitements hormonaux de la ménopause (THM) se présentent sous forme de différentes combinaisons d'hormones : des œstrogènes seuls (réservés aux femmes ayant subi une ablation de l'utérus), des œstrogènes combinés à de la progestérone ou à de la dydrogestérone, et des œstrogènes combinés à un autre progestatif. Les combinaisons d'œstrogènes et de progestérone (ou dydrogestérone) sont les types de THM les plus utilisés en France.



Les THM composés d'œstrogènes et de progestérone (ou dydrogestérone) sont associés à une augmentation faible du risque de cancer du sein mais à un sur-risque de cancer de l'ovaire et de l'endomètre.

Quant aux THM composés d'œstrogènes et d'un autre progestatif, ils sont associés à une augmentation marquée du risque de cancer du sein, mais semblent neutres ou protecteurs vis-à-vis du risque de cancer de l'ovaire et de l'endomètre.

L'ensemble des résultats de la cohorte E3N-Génération montrent que la balance bénéfices-risques des THM est un vrai casse-tête.



Fournier A et al. Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992-2008. Am J Epidemiol. 2014.
Fournier A et al. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort. Breast Cancer Res Treat. 2014.
Fournier A et al. Use of menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in a French cohort study. J Natl Cancer Inst. 2023.

DES RECHERCHES COURONNÉES

En 2023, Manon CAIRAT a été récompensée pour l'ensemble de ses travaux en pharmaco-épidémiologie. Elle a obtenu le prix « Jeunes Talents » du programme « Pour les Femmes et la Science » porté par la Fondation L'Oréal et l'UNESCO.

LES EFFETS DES STATINES

Les statines sont un groupe de médicaments très largement consommés en France. Elles sont notamment prescrites contre l'excès de cholestérol et pour la prévention cardiovasculaire. Toutefois, elles peuvent avoir des effets négatifs ou positifs sur d'autres maladies.

... délétères sur le mélanome en l'absence de protection

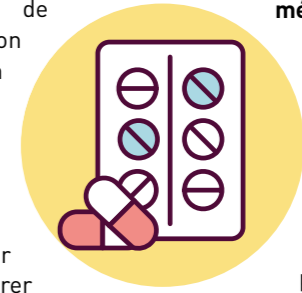
Chez les femmes de la première génération, il a été observé une augmentation du risque de mélanome associée à la prise de statines parmi celles ayant une exposition solaire résidentielle élevée. En attendant la confirmation de ce résultat par d'autres études, il est important de bien se protéger du soleil lors de la prise de statines, qui sont des médicaments potentiellement photosensibilisants.

Al Rahmoun M et al. Statin Use and Skin Cancer Risk: A Prospective Cohort Study. J Invest Dermatol. 2022

... bénéfiques sur la maladie de Parkinson

Toujours chez les femmes de la première génération, l'utilisation de statines lipophiles (atorvastatine, fluvastatine et simvastatine) était associée à une diminution de 30% du risque de maladie de Parkinson, avec une relation dose-effet en fonction de la dose quotidienne. Cet effet spécifique pourrait s'expliquer par la structure chimique et le caractère lipophile de ces statines qui leur permettent de pénétrer dans le cerveau en traversant plus facilement la barrière hémato-encéphalique, puis d'avoir des effets bénéfiques en inhibant l'inflammation et le stress oxydatif, deux facteurs qui favorisent l'apparition de la maladie de Parkinson.

Cette découverte d'un effet protecteur d'un médicament déjà existant sur une maladie pour laquelle il n'est pas initialement destiné s'appelle le repositionnement de médicaments.



Le processus habituel de la conception d'un nouveau médicament à sa mise sur le marché étant très long et coûteux, c'est une stratégie intéressante pour identifier, plus rapidement et à moindre coût, de nouveaux traitements.

Nguyen TTH et al. Statin Use and Incidence of Parkinson's Disease in Women from the French E3N Cohort Study. Mov Disord. 2023.



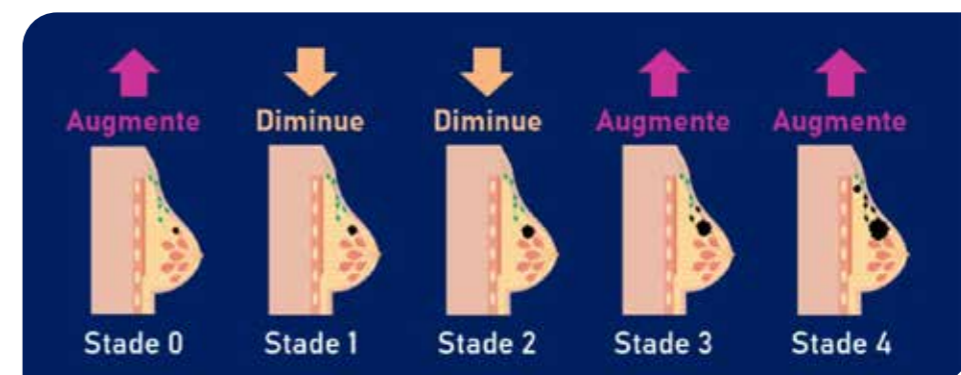
LES GLUCOCORTICOÏDES SONT-ILS CANCÉRIGÈNES ?

Les glucocorticoïdes (type cortisone) sont des médicaments généralement utilisés pour traiter des maladies allergiques, respiratoires ou rhumatologiques. Ce sont de puissants immunosuppresseurs qui pourraient favoriser l'échappement des cellules cancéreuses à la surveillance immunitaire. Ils sont aussi connus pour favoriser la résistance à l'insuline et le dysfonctionnement métabolique, ce qui pourrait entraîner un risque accru de plusieurs cancers. D'un autre côté, leurs effets anti-inflammatoires pourraient diminuer le risque de cancer.

Grâce à la cohorte E3N-Génération, la première étude épidémiologique évaluant l'impact des glucocorticoïdes sur le risque de cancer du sein en fonction du type de cancer et de son stade a été menée. Un effet ambivalent des glucocorticoïdes a été observé : l'utilisation régulière de glucocorticoïdes semble freiner l'apparition de cancers du sein infiltrants, mais, en cas de cancer déjà présent, ils pourraient favoriser sa diffusion ainsi que l'apparition de métastases. Ces résultats restent à confirmer par d'autres études.

Cairat M et al. Use of systemic glucocorticoids and risk of breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. BMC Med. 2021.

Risque de cancer du sein associé à l'utilisation de glucocorticoïdes par rapport à l'absence d'utilisation chez les femmes après la ménopause



MALADIE DE PARKINSON



Alexis ELBAZ



Marianne CANONICO



Giancarlo PESCE



Fanny ARTAUD



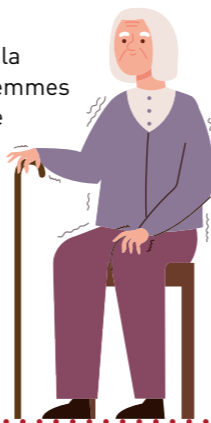
Berta PORTUGAL



Cloé DOMENIGHETTI

La maladie de Parkinson est une maladie neuro-dégénérative caractérisée par l'accumulation dans le cerveau d'une protéine, l'alpha-synucléine, conduisant à la perte des neurones dopaminergiques. Cette maladie touchant plus souvent les hommes, peu d'études sont disponibles chez les femmes. Nous avons tenté de combler ce manque en étudiant dans E3N-Génération ses facteurs de risque, encore mal connus chez les femmes.

Parmi l'ensemble des participantes de la première génération de la cohorte, 1 200 femmes atteintes de maladie de Parkinson entre 1990 et 2018 ont été identifiées, grâce à une collaboration avec le neurologue Emmanuel FLAMAND-ROZE (Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris), faisant d'E3N-Génération la plus grande étude prospective mondiale sur cette maladie chez les femmes.



RÔLE DE L'HISTOIRE REPRODUCTIVE ET GYNÉCOLOGIQUE

Nous nous sommes interrogés sur le rôle des hormones sexuelles féminines et avons cherché à évaluer l'influence de la vie reproductive et de la prise de traitements à base d'hormones sur le risque de survenue de maladie de Parkinson chez les femmes.

Certaines caractéristiques de la vie reproductive semblent associées à un risque un peu plus élevé de maladie de Parkinson, comme avoir eu une puberté précoce (avant 12 ans) ou tardive (après 13 ans), ou avoir eu une ménopause artificielle (le plus souvent chirurgicale), notamment avant 45 ans.

Dans l'ensemble, les traitements pour améliorer la fertilité n'étaient pas associés à un risque augmenté de maladie de Parkinson. Mais, considéré individuellement, la prise de clomifène – un traitement stimulant l'ovulation – présentait un sur-risque. Ce dernier résultat, qui reposait sur un petit nombre de femmes exposées, demande à être répliqué dans des études de plus grande taille.

Une exposition à des taux insuffisants d'hormones sexuelles féminines (œstrogènes) pourrait-elle expliquer les résultats pour la ménopause artificielle et la prise de clomifène ? C'est l'hypothèse que nous formulons. En effet, une ménopause artificielle précoce provoque une chute brusque et anticipée des niveaux d'œstrogènes et le clomifène possède des propriétés anti-œstrogéniques. Argument supplémentaire en faveur de cette hypothèse : chez les femmes ayant eu une ménopause précoce ou artificielle, il existait une atténuation de ce sur-risque en cas de prise de traitements hormonaux de la ménopause.

Ces résultats renforcent l'idée que les hormones sexuelles féminines puissent jouer un rôle neuro-protecteur. 🍷

Pesce G et al. Reproductive characteristics, use of exogenous hormones and Parkinson disease in women from the E3N study. Brain. 2023.

PROJET SUR L'ÉVOLUTION DE L'ÉCRITURE MANUSCRITE

L'écriture des personnes change au cours de la vie et cela, de manière plus marquée chez celles qui présentent certaines maladies, comme la maladie de Parkinson ou d'autres maladies neurologiques. Grâce à des méthodes sophistiquées d'analyse des images des questionnaires depuis votre entrée dans l'étude, notre objectif est d'examiner l'évolution de l'écriture avant le diagnostic de ces maladies afin de déterminer si des changements de l'écriture permettraient de les détecter précocement.

→ Nous vous rappelons que vous avez le droit de refuser de participer à ce projet (cf. vos droits p. 7)

INFLUENCE BÉNÉFIQUE DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE

Des précédentes études ont montré que le risque de développer la maladie de Parkinson était réduit chez les personnes ayant une activité physique importante ; toutefois, seules quatre d'entre elles s'intéressaient aux femmes. De plus, elles nous ont semblé insuffisantes car elles ne s'affranchissaient pas du risque de biais de causalité inverse. En effet, chez certains patients, la maladie de Parkinson peut être diagnostiquée après une longue période (20 ans voire plus), au cours de laquelle apparaissent des symptômes non-spécifiques, comme une constipation, des troubles du sommeil ou de l'odorat, une dépression ou des symptômes moteurs discrets, qui pourraient entraîner des modifications du comportement (en l'occurrence une baisse de l'activité physique) et ainsi fausser les résultats des études antérieures qui avaient un suivi relativement court. Pour éviter ce type de biais, des études avec un suivi très long, comme E3N-Génération, sont nécessaires.

Grâce aux données collectées pendant 29 ans, nous avons comparé le risque de maladie de Parkinson en fonction du niveau d'activité physique antérieur. L'activité physique englobe la marche quotidienne, les déplacements à vélo, les escaliers montés, les activités ménagères, le jardinage,

le sport d'intensité modérée et le sport intensif. Afin de réduire le risque de biais de causalité inverse, nous avons examiné l'impact de l'activité physique évaluée 5, 10, 15 et 20 ans avant le diagnostic de maladie de Parkinson.

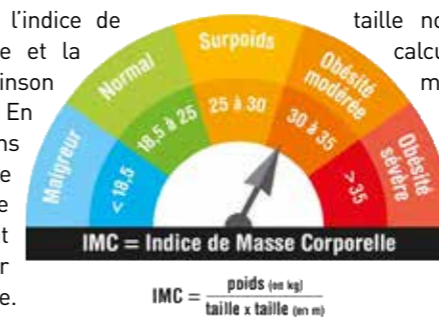


Plus les femmes avaient une activité physique importante, moins elles risquaient de développer la maladie de Parkinson. Les femmes les plus actives présentaient un risque réduit d'environ 25 % par rapport aux moins actives. À l'inverse, les participantes atteintes par la maladie étaient globalement moins actives que les autres, même plus de 20 ans avant le diagnostic. Cet écart entre les femmes malades et non malades se creusait dans les 10 années précédant le diagnostic, ce qui suggère que les symptômes avant-coureurs de la maladie seraient responsables d'une baisse d'activité physique avant le diagnostic. Ces résultats sont importants car ils suggèrent que l'activité physique permettrait de prévenir ou de retarder l'apparition de cette maladie. 🍷

Portugal B et al. Association of Physical Activity and Parkinson Disease in Women: Long-term Follow-up of the E3N Cohort Study. Neurology. 2023.

L'OBÉSITÉ ASSOCIÉE À UN MOINDRE RISQUE : UN RÉSULTAT INATTENDU !

La relation entre l'indice de masse corporelle et la maladie de Parkinson est complexe à étudier. En effet, des modifications de corpulence avant le diagnostic de maladie de Parkinson pourraient être expliquées par la causalité inverse. Des symptômes avant-coureurs de la maladie, comme une constipation, des troubles de l'odorat ou une dépression, pourraient entraîner des modifications des habitudes alimentaires et être à l'origine d'une tendance à perdre du poids, fréquente chez les patients parkinsoniens, y compris avant le diagnostic.



$$IMC = \frac{\text{poids (en kg)}}{\text{taille} \times \text{taille (en m)}}$$

taille nous permettant de calculer les indices de masse corporelle (IMC) successifs et de dessiner une trajectoire de corpulence pour chaque femme de l'étude. Pour ne pas être biaisées par la causalité inverse, des analyses avec des délais de 5, 10 et 20 ans entre la mesure de l'IMC et le diagnostic de maladie de Parkinson ont été réalisées.

Par rapport aux femmes de corpulence normale (IMC entre 18,5 et 25), les femmes présentant une obésité (IMC supérieur à 30) avaient un risque de maladie de Parkinson inférieur de 24 %. L'obésité était moins fréquente chez

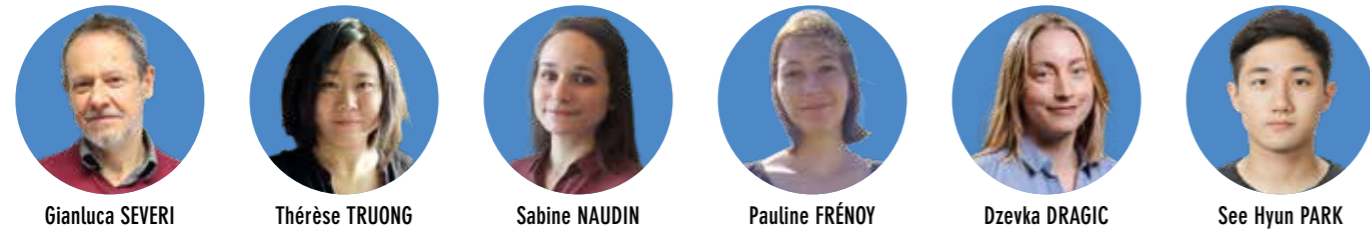
les malades que chez les non malades, même 29 ans avant la date de diagnostic. Une augmentation des niveaux d'insuline circulante ou des modifications du microbiote pourraient-elles expliquer cette association ? Ce résultat inattendu nous a conduits à analyser les données du consortium international Courage-PD ; nous avons observé que des gènes fortement associés à un poids élevé étaient également associés à un risque diminué de maladie de Parkinson, confirmant ainsi notre résultat. Des études complémentaires sont maintenant nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes expliquant ce résultat intrigant. 🍷

Portugal B et al. Body Mass Index, Abdominal Adiposity, and Incidence of Parkinson Disease in French Women From the E3N Cohort Study. Neurology. 2023.
Domenighetti C et al. Association of Body Mass Index and Parkinson Disease: A Bidirectional Mendelian Randomization Study. Neurology. 2024.

DES RECHERCHES COURONNÉES

Directeur de recherche à l'Inserm et neurologue, Alexis ELBAZ a obtenu deux prix prestigieux pour ses travaux sur la maladie de Parkinson : en 2023, le prix de la fondation Éliane et Gérard Pauthier (Fondation de France) et en 2024, le prix Aimée et Raymond Mande (Académie nationale de médecine).

BIOLOGIE ET GÉNÉTIQUE



À partir d'échantillons de sang, de salive, de cheveux ou de tout autre élément du corps humain, nous pouvons mener des analyses qui permettent d'identifier des signatures biologiques ou génétiques liées à des expositions à risque ou à des maladies, afin de mieux comprendre leurs causes et d'améliorer leur prévention.

LA BIOBANQUE E3N-GÉNÉRATIONS DÉPLOIE SON POTENTIEL

Les échantillons biologiques recueillis auprès des volontaires de la cohorte constituent la biobanque E3N-Généralistes. À ce jour, elle est composée de prélèvements de sang (frais ou sur buvard) et de salive.

	Nb d'échantillons de sang frais	Nb de buvards imprégnés de sang	Nb d'échantillons de salive
Génération 1 : femmes	25 000 (entre 1994 et 1998)	13 175 (entre 2020 et 2022)	47 000 (entre 2009 et 2011)
Génération 1 : hommes		3 854 (entre 2020 et 2022)	16 810 (entre 2014 et 2015)
Génération 2		7 826 (entre 2020 et 2022)	

Depuis 2022, les échantillons biologiques E3N-Généralistes et ceux de quatre autres cohortes françaises (Constances, Gazel, Elfe et Epipage2) sont rapatriés pour être stockés dans un même lieu, au centre de ressources biologiques du CEPH (centre d'études du polymorphisme humain). Cette démarche permet la constitution de la **première biobanque centralisée de France** dédiée aux cohortes généralistes, nommée **BioCF** (pour Biobanque cohortes françaises). L'originalité de cette biobanque nationale repose sur des collections biologiques couvrant tous les âges de la vie, de la naissance à des âges très avancés.

BioCF devrait faciliter la planification, le développement et la mise en œuvre de projets scientifiques valorisant ces échantillons biologiques.



Nous prévoyons de collecter prochainement de nouveaux échantillons biologiques auprès des volontaires des deuxième et troisième générations : salive, sang, ongles, cheveux et selles.]

PROJET DE GÉNOTYPAGE

Après extraction de l'ADN, le génotypage permet de déterminer l'état d'une sélection de sites génétiques d'intérêt et ainsi de mieux comprendre le rôle des gènes impliqués dans les maladies. Dans BioCF, un projet de génotypage portant sur 150 000 échantillons biologiques, dont ceux d'E3N-Généralistes, a démarré.

→ Nous vous rappelons que vous avez le droit de refuser de participer à ce projet (cf. vos droits p. 7)

L'information sur tous les projets réalisés dans le cadre de BioCF est disponible à la page www.e3n-generations.fr/projets

POLLUANTS ORGANIQUES PERSISTANTS : LE SANG TÉMOIGNE

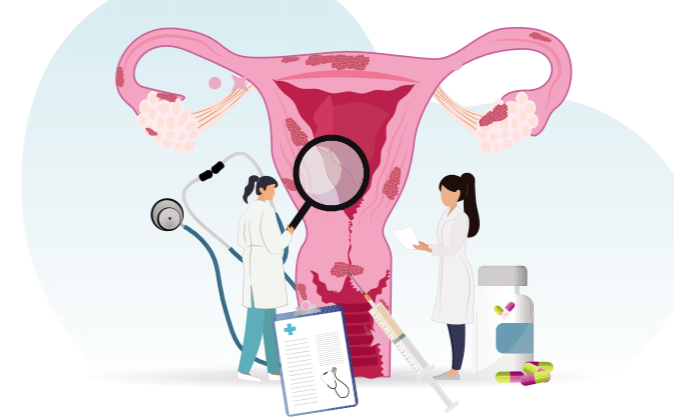
Nous avons mesuré, dans les échantillons de sang collectés entre 1994 et 1999, les niveaux de biomarqueurs de polluants organiques persistants des femmes de la première génération et les avons comparés aux niveaux mesurés dans des études plus récentes (2006-2007 et

2014-2016) de Santé Publique France. Parmi les 73 biomarqueurs mesurés, 41 ont été quantifiés chez 75% des participantes E3N-Généralistes. La plupart des polluants pour lesquels une comparaison était possible ont diminué au fil du temps. Cette tendance globale à la baisse est encourageante

et pourrait refléter un recul des niveaux d'exposition de certains polluants organiques persistants en France suite aux différentes mesures de protection prises par les pouvoirs publics.

Frenoy P et al. Blood levels of persistent organic pollutants among women in France in the 90's: Main profiles and individual determinants. Environ Res. 2024.

POLLUANTS ORGANIQUES PERSISTANTS ET ENDOMÉTRIOSE



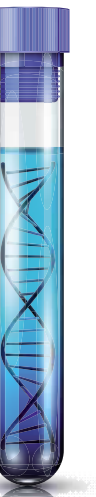
Le projet **EndoXomics**, lancé en 2024, a pour objectif d'évaluer l'association entre l'exposition aux polluants organiques persistants (notamment les PBDE, PCB, les pesticides organochlorés et les PFAS) et le risque d'endométriose par des approches métabolomiques dans une étude cas-cohorte comptant 585 femmes de la première génération de la cohorte. **Nos premières analyses suggèrent que les niveaux sanguins élevés de certains pesticides et PFAS pourraient être associés à un diagnostic plus fréquent d'endométriose.** D'autres analyses sont en cours pour mieux comprendre les mécanismes métaboliques sous-jacents.

ALCOOL, MÉTHYLATION DE L'ADN ET RISQUE DE CANCER DU SEIN

Nous savons que consommer de l'alcool est associé à une augmentation du risque de cancer du sein, mais les mécanismes biologiques sous-jacents en sont mal compris. Nous avons étudié si l'effet de la consommation d'alcool sur le risque de cancer du sein passe par la méthylation de l'ADN, un mécanisme épigénétique influençant l'expression des gènes. Dans une étude cas-cohorte portant sur 1 760 femmes de la première génération de la cohorte, la méthylation de l'ADN dans le sang a été mesurée pour plus de 850 000 CpGs (segments d'ADN). Nous avons identifié qu'une consommation supérieure à 1,5 verre d'alcool par jour est associée à des altérations de la méthylation dans 13 101 sites CpGs. Parmi eux, 3 522 CpGs étaient également associés

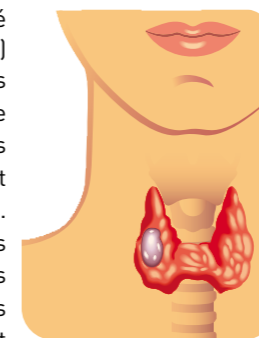
au risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées. Des analyses supplémentaires ont montré qu'une part de l'effet de l'alcool sur le risque de cancer du sein pourrait être médiée par des modifications de la méthylation de l'ADN au niveau du CpG cg06983052, un segment d'ADN du gène *LRRC8D*.

Dragic D et al. Alcohol consumption and DNA methylation: an epigenome-wide association study within the French E3N cohort. Clinical Epigenetics. 2025.



CANCER DE LA THYROÏDE : CE QUE LA GÉNÉTIQUE RÉVÈLE SUR LE RÔLE DES HORMONES ET DES FACTEURS REPRODUCTIFS

Le cancer différencié de la thyroïde (CDT) touche environ trois fois plus de femmes que d'hommes, mais les causes de cette différence ne sont pas clairement établies. Pour les explorer, nous avons étudié si certains facteurs hormonaux ou liés à la reproduction pourraient influencer ce risque. Nous avons utilisé une méthode innovante s'appuyant sur la génétique, appelée « randomisation mendélienne ». Cette méthode utilise le fait que nos variants génétiques sont hérités de façon aléatoire, indépendamment de notre mode de vie



ou environnement. Certains de ces variants influencent naturellement les niveaux d'hormones ou la santé reproductive. En étudiant le lien entre ces variants et le CDT, on peut identifier des relations de cause à effet, en évitant les biais des études observationnelles classiques. Nous avons analysé les données génétiques de 7 705 personnes atteintes de CDT et de 963 612 témoins en utilisant les données du consortium EPITHYR qui inclut des participantes E3N-Généralistes. Nous avons croisé ces données avec des résultats d'études génétiques sur divers

facteurs hormonaux et reproductifs. Des niveaux élevés de SHBG (une protéine transporteuse d'hormones) et de testostérone « active » semblent liés à un risque légèrement accru de CDT. Certaines affections gynécologiques, comme les fibromes utérins, pourraient aussi jouer un rôle. Cependant, ces liens restent trop ténus pour affirmer qu'ils causent directement la maladie. Bien que ces résultats ouvrent des pistes prometteuses, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre pourquoi les femmes sont plus touchées.

Park SH et al. Reproductive Factors, Sex Hormone Levels, and Differentiated Thyroid Cancer Risk: A Mendelian Randomization Study. Thyroid. 2025.



NOUVEAUX PROJETS

Chaque année, des projets de recherche démarrent.

Nous vous annonçons le lancement de trois nouveaux projets récemment financés.

SUR LE CANCER DU PANCRÉAS

Projet coordonné par Thérèse TRUONG



L'incidence du cancer du pancréas augmente mais ses causes restent mal connues. Le projet **Expo-PanCan** vise à étudier le rôle du mode de vie, de l'exposition aux contaminants alimentaires et aux

polluants de l'air, ainsi que de certaines substances présentes dans le sang (signatures métabolomiques), chez les femmes, en analysant les données de la cohorte E3N-Génération. L'objectif est d'identifier de nouveaux facteurs de

risque pour améliorer la prévention et la détection précoce de ce cancer souvent diagnostiqué trop tard.
Financier : Institut National du Cancer #

SUR L'ENDOMÉTRIOSE

Projet coordonné par Marina KVASKOFF



L'endométriose est une maladie inflammatoire chronique qui affecte 10 % des femmes entre les premières règles et la ménopause. Elle provoque des douleurs pelviennes sévères et constitue l'une des principales causes d'infertilité chez les femmes. Pour combler le manque de connaissances sur la maladie, le projet

EPI-ENDO vise à construire la plus vaste étude épidémiologique au monde jamais réalisée sur l'endométriose. Six cohortes, trois chez les enfants et trois chez les adultes (dont E3N-Génération) sont impliquées. Les données, déjà collectées ou qui le seront, permettront d'étudier l'épidémiologie de l'endométriose tout au long de

la vie. À terme, ce projet devrait permettre d'identifier les groupes à risque d'endométriose, de développer des approches préventives et d'améliorer la prise en charge de la maladie grâce à une médecine plus personnalisée.
Financier : ANR #

SUR LE CANCER DU POU MON CHEZ LES FEMMES NON-FUMEUSES

Projet coordonné par Loredana RADOÏ



L'incidence du cancer du poumon a fortement augmenté chez les femmes fumeuses mais également chez les non-fumeuses. Le projet **EXPOL** vise à étudier l'ensemble des facteurs de risque (mode de vie, alimentation, environnement...) qui

contribuent au développement du cancer du poumon chez les femmes non-fumeuses. Il explorera les signatures de ces expositions, des « traces » typiques qu'elles laissent dans le plasma et dans l'ADN cellulaire et le rôle de ces signatures dans le

processus de formation d'une tumeur pulmonaire. Ce projet s'appuie sur les données de la cohorte E3N-Génération, de l'étude WELCA et de la cohorte européenne EPIC.
Financier : ANSES #



FAIRE UN DON À L'ÉTUDE E3N-GÉNÉRATIONS

Nom

Prénom

Adresse postale

Adresse e-mail

Montant de votre don : €

Régulièrement, nous recevons des dons spontanés de votre part. Nous sommes très reconnaissants pour ces soutiens financiers que nous fléchons vers certaines de nos dépenses récurrentes.

Si vous souhaitez soutenir financièrement la cohorte et bénéficier d'une réduction fiscale correspondant aux 2/3 de la somme versée :

- 1 Complétez le coupon ci-contre (EN MAJUSCULES)
- 2 Libellez votre chèque à l'ordre de Gustave Roussy et précisez au dos « Pour E3N-Génération »
- 3 Envoyez votre chèque et ce coupon complété à l'adresse suivante :
E3N-Génération - Gustave Roussy - Villejuif Bio Park
1, Mail du professeur Georges Mathé 94800 Villejuif

Votre attestation fiscale vous sera envoyée par le service dons et legs de Gustave Roussy.

Chaque soutien nous est précieux, nous vous en remercions sincèrement par avance.

Vous pouvez aussi faire un don en ligne à l'adresse :
soutenir.gustaveroussy.fr/E3N-Generations