

# Exposome et santé publique

## De la recherche à l'expertise

Rencontre scientifique

Mardi 30 novembre 2021 • Maison de la RATP - Paris 12<sup>e</sup>

# Environnement et cancer de l'adulte dans la cohorte E3N

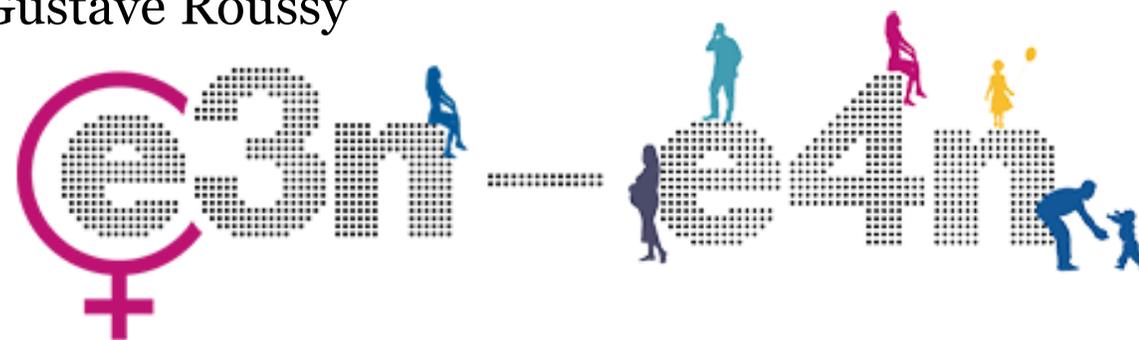
Francesca Romana MANCINI

Epidemiologist and Tenured Scientist

Inserm U1018, Centre for Research in Epidemiology and Population Health (CESP)

"Exposome, Heredity, Cancer, and Health" Team, Gustave Roussy

[francesca.mancini@gustaveroussy.fr](mailto:francesca.mancini@gustaveroussy.fr)



## INDEX

Equipe “Exposome, hérédité, cancer et santé”

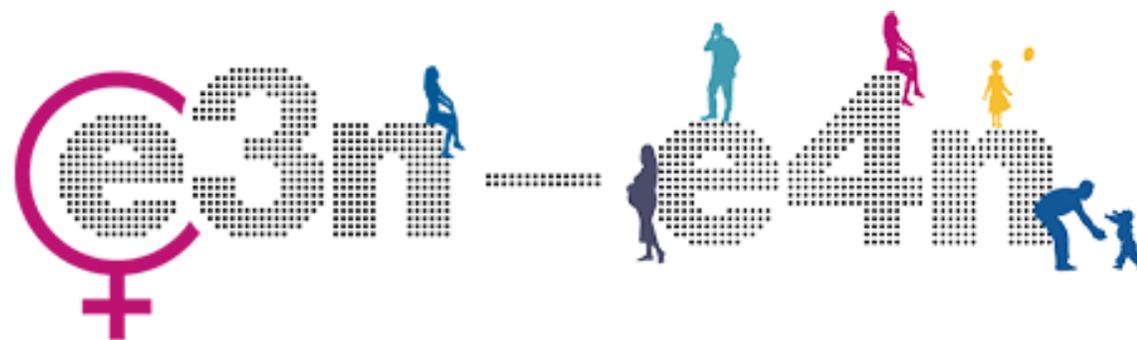
La cohorte E3N

- E4N
- EPIC

Exposition aux substances chimiques

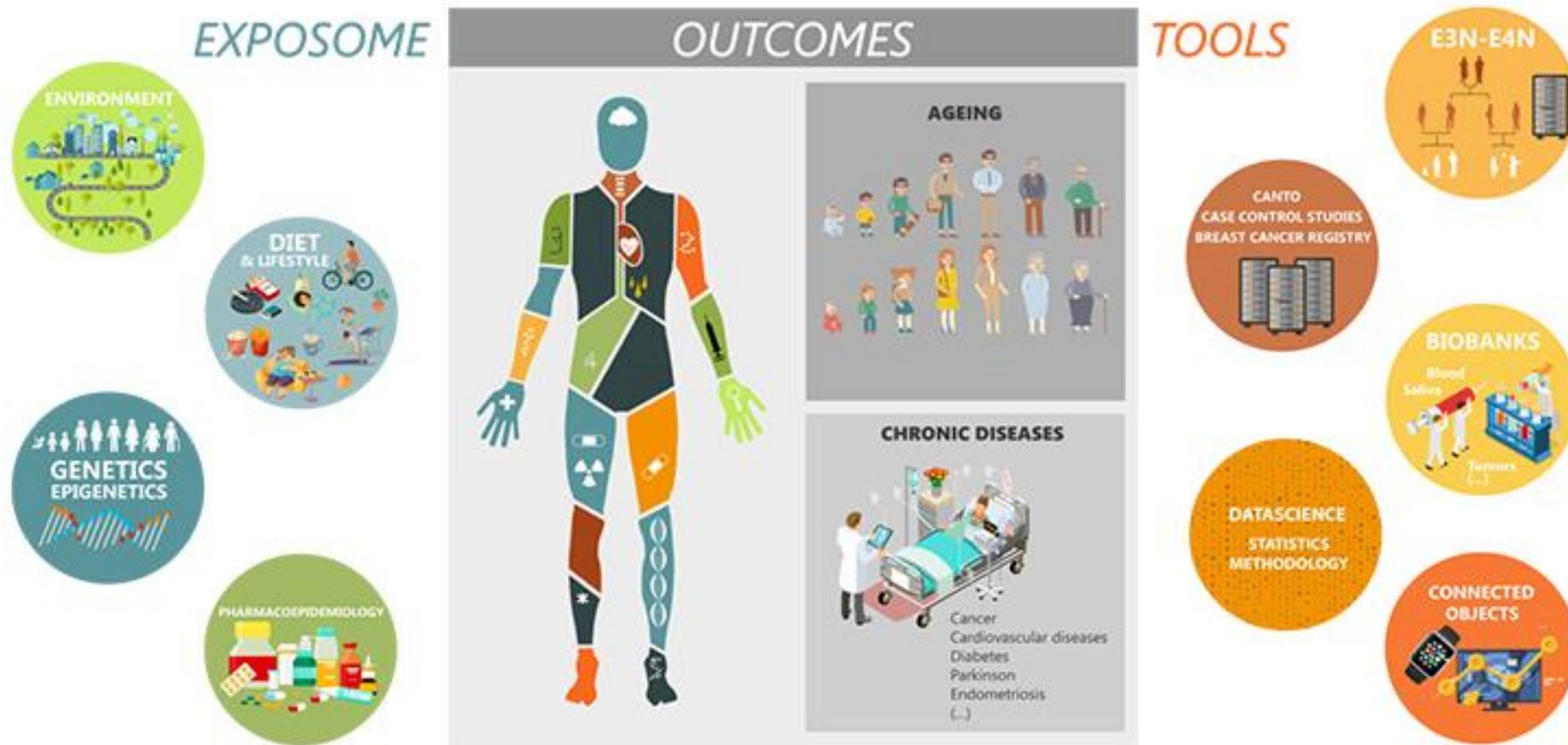
- Exposition alimentaire
  - Dioxins/PCBs et cancer du sein
  - PBDE et cancer du sein
  - Identification des mélanges chimiques
- Exposition atmosphérique
- Biomarqueurs internes d'exposition

Exposition aux facteurs physiques



# EXPOSOME, INHERITANCE, CANCER AND HEALTH

Domains, tools and outcomes



Directed by G. Severi

Deputy Directors: MC. Boutron-Ruault, P. Guénel, and A. Elbaz

Mardi 30 novembre 2021 • Maison de la RATP - Paris 12°

# E3N

98 995 femmes 40-65 ans  
et résidentes en France à  
l'inclusion en 1990

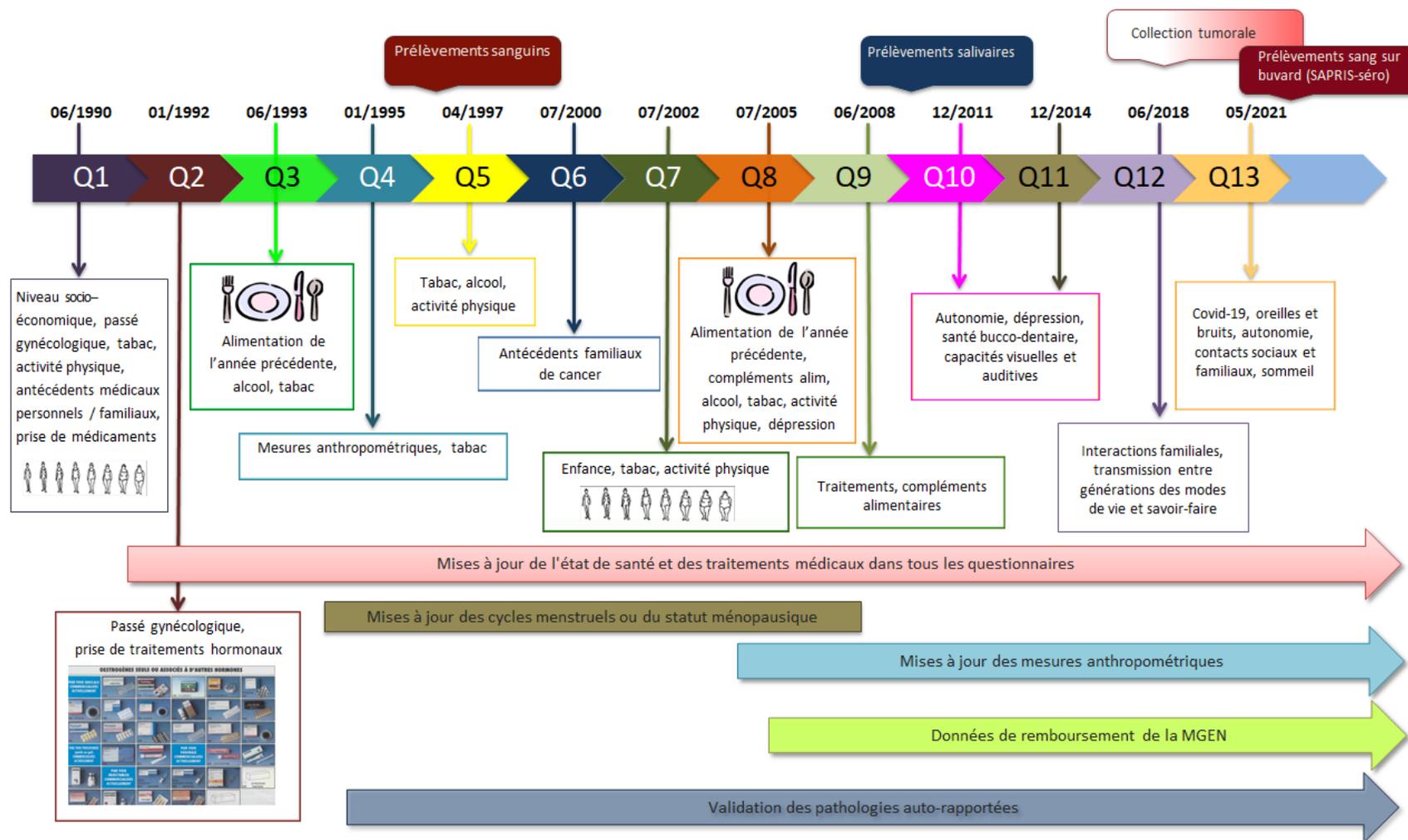
10 605 cancers du sein

1 442 cancers colorectal

1 086 mélanomes

792 cancers de l'endomètre

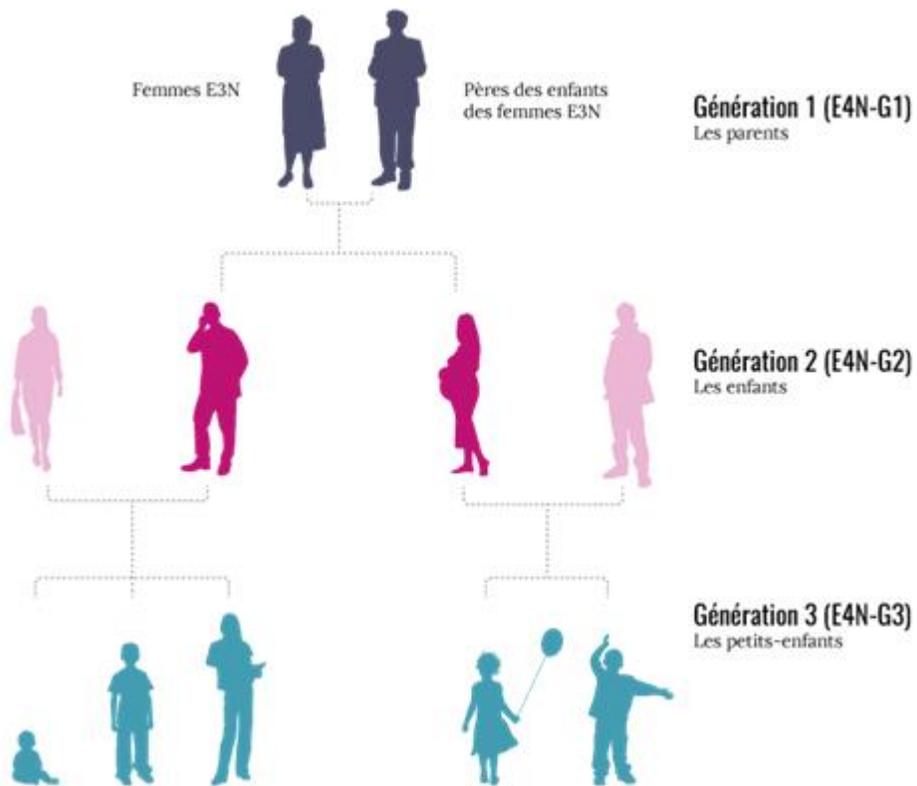
772 lymphomes



mai 2021

# E4N

**Objectif:** étudier l'influence du mode de vie contemporain sur la santé, chez des personnes d'une même famille, sur trois générations



**521 324 participants**

366 521 femmes

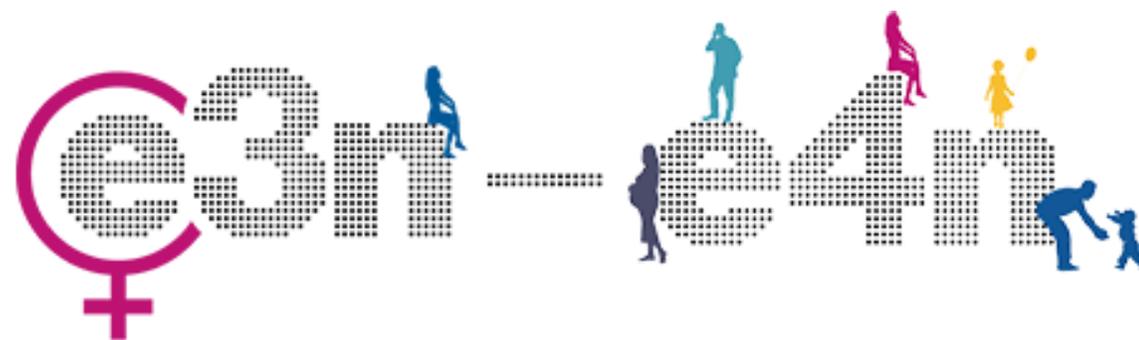
154803 hommes



Etude multicentrique (10 pays en Europe)  
prospective, initiée par IARC-WHO avec plus  
de 15 ans de suivi.

# EPIC

# Exposition aux substances chimiques



# Exposition alimentaire

Francesca Romana Mancini – Inserm U1018

# Exposition alimentaire

Francesca Romana Mancini – Inserm U1018



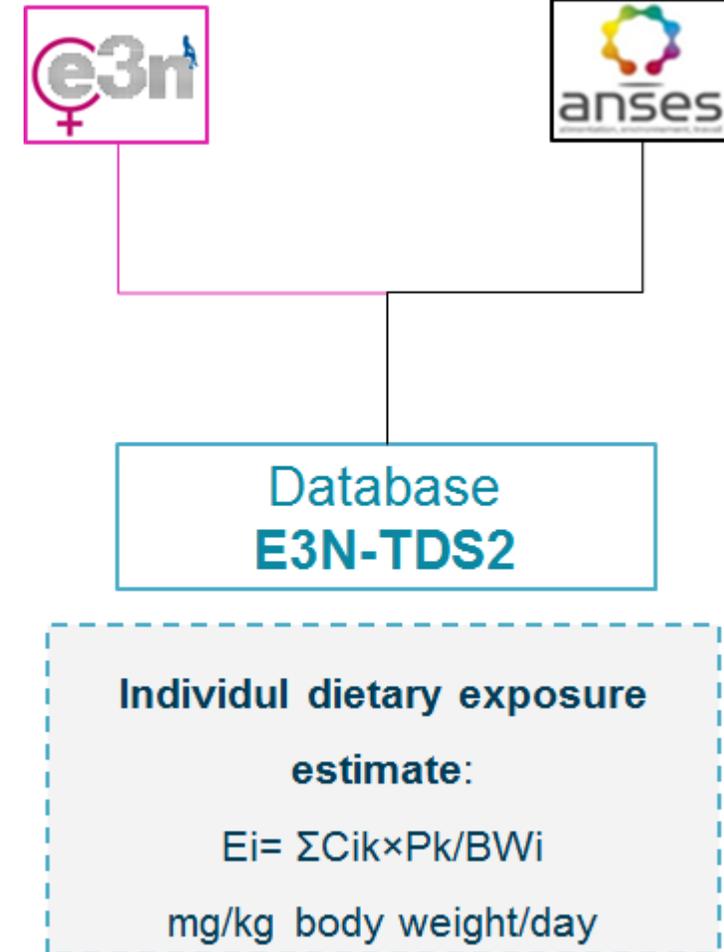
**Deux questionnaires alimentaires E3N** : données de consommation pour plus de 200 aliments.



**2ème étude française de l'alimentation totale :**

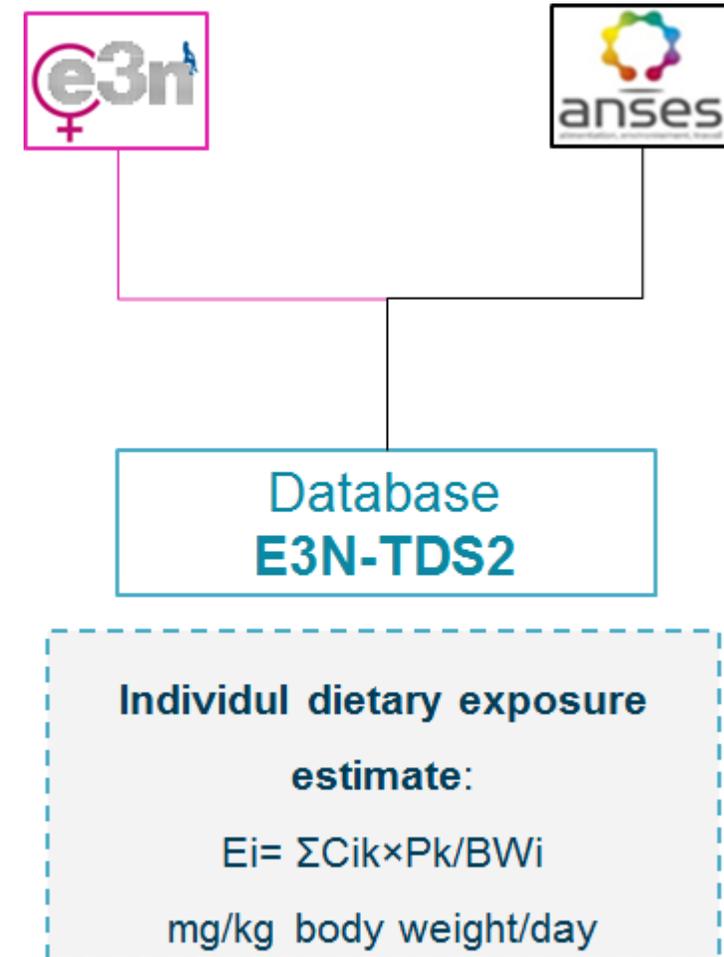
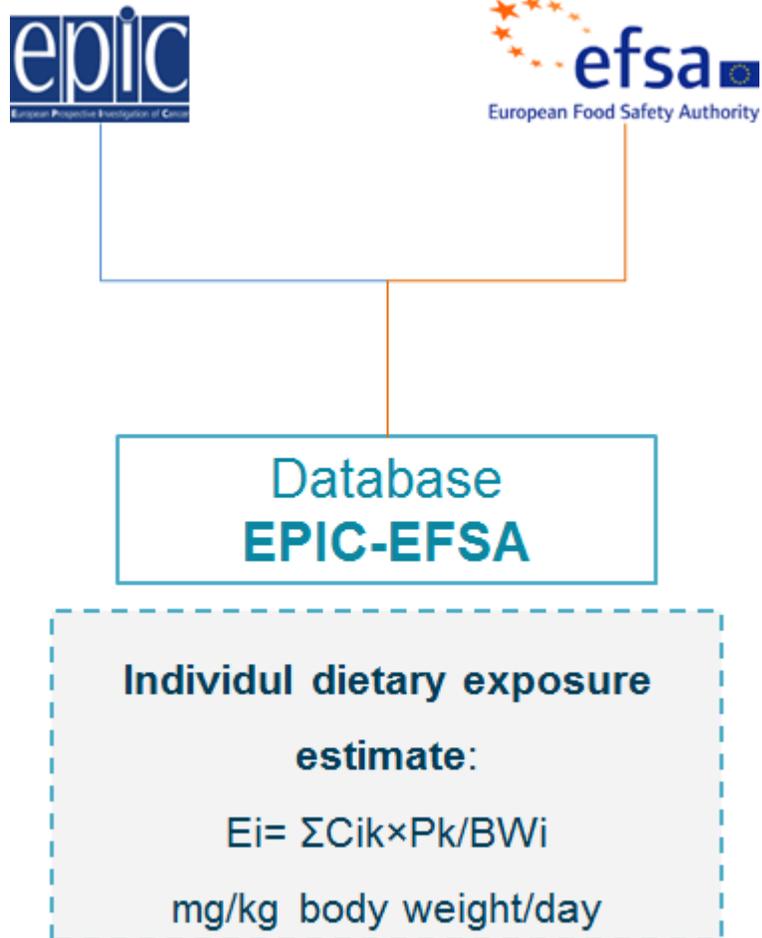
- ✓ 212 produits alimentaires
- ✓ 445 substances chimiques.

Mancini et al. *Food Addit Contam Part A*. 2020 Jan;37(1):39-47.



# Exposition alimentaire

Francesca Romana Mancini – Inserm U1018



*Manuscript submitted for publication.*

# Dietary intakes of dioxins and polychlorobiphenyls (PCBs) and breast cancer risk in 9 European countries cohort

T Fiolet, C Casagrande, G Nicolas, Z Horvath, P Frenoy, E Weiderpass, V Katzke, R Kaaks, M Rodriguez-Barranco, S Panico, C Sacerdote, J Manjer, E Sonestedt, S Grioni, A Agudo, C Rylander, T Haugdahl Nøst, G Skeie, A Tjønneland, O Raaschou-Nielsen, E Ardanaz, P Amiano, MD Chirlaque López, MB Schulze, M Wennberg, S Harlid, M Cairat, M Kvaskoff, I Huybrechts, FR Mancini

# Dioxins / PCBs et cancer du sein

Francesca Romana Mancini – Inserm U1018



Les **Dioxines** sont formées lors de processus de combustion au cours de nombreuses activités industrielles, incendies et éruptions volcaniques.

Les **PCBs** ont été produits intentionnellement jusque dans les années 70-80.

Les PCB peuvent être classés en deux groupes:

- 12 classés comme dioxin-like PCB (**DL-PCB**)
- 197 classés comme non dioxin-like PCB (**NDL-PCB**)

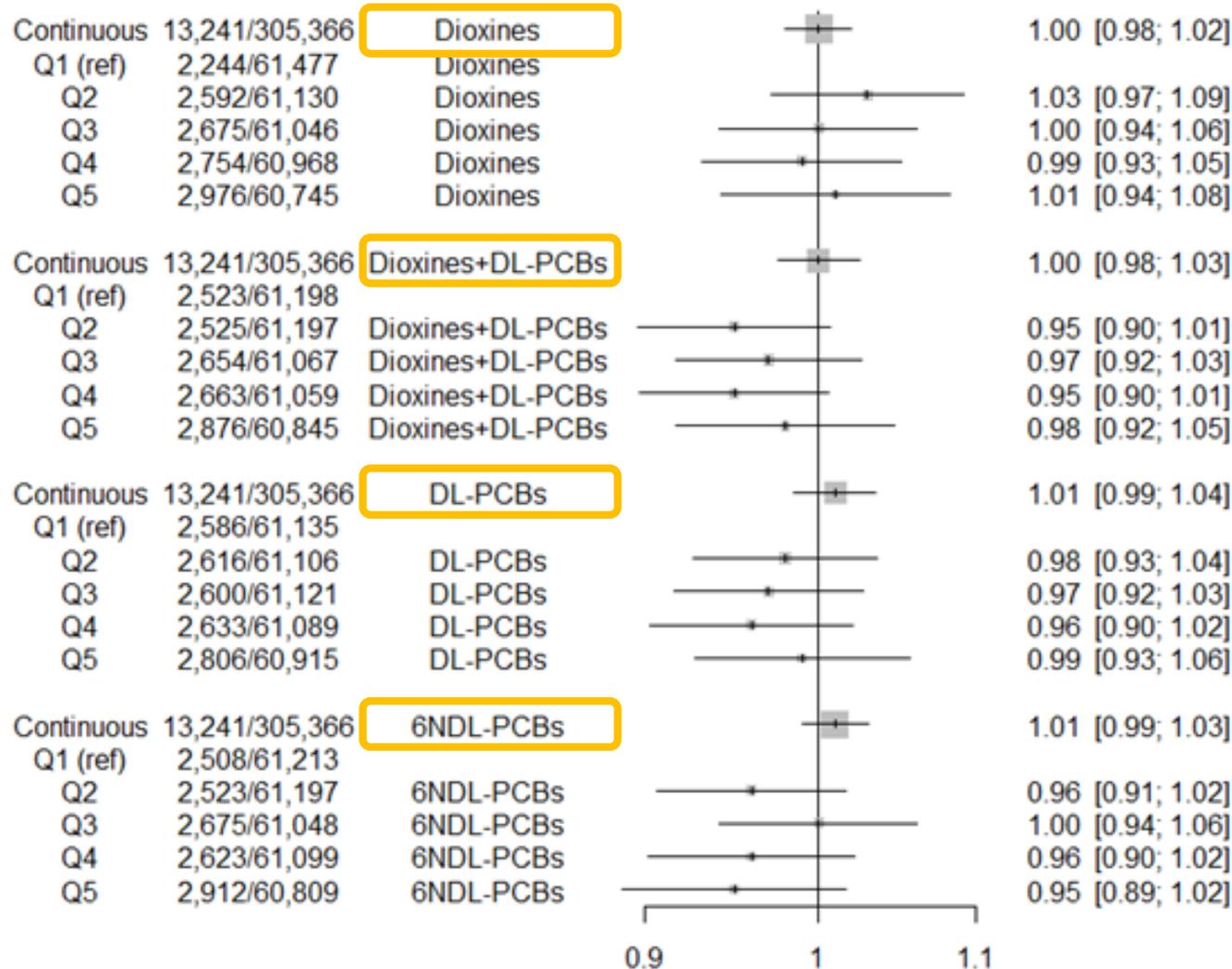
Caractérisées par une grande **stabilité** chimique et physique, un fort caractère **lipophile** et une **faible biodégradabilité** : polluants organiques persistants.

Classés comme « **cancérogène pour l'homme** » (groupe 1) par le CIRC

**Objectif de l'étude** : évaluer l'association entre l'apport alimentaire de 17 dioxines, 12 DL-PCB et 6 NDL-PCB et l'incidence du cancer du sein invasif dans la cohorte EPIC.

## Cas/non-cas

## HR (95%CI)



## Population EPIC N = 521 324

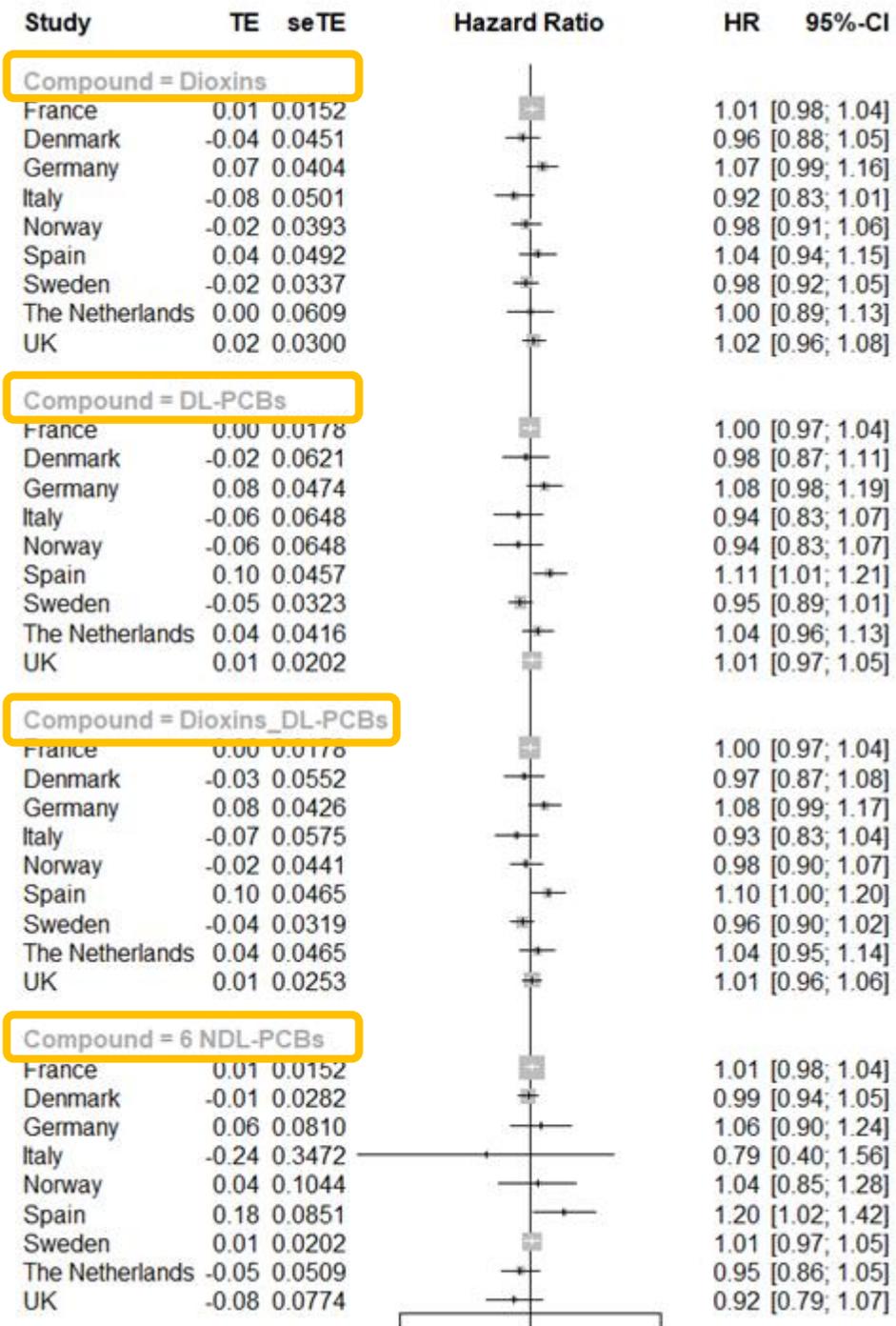
### ➤ Critère d'exclusion:

- Cancers prévalents (n=25 184)
- Pas de temps de suivi (n=4 148)
- Hommes (n=148 007)
- Grèce (n=15 637)
- Informations manquantes alimentations/mode de vie (n=401+2 816)
- Apports énergétiques aberrants (n=6 425)
- Cancer du sein in situ (n=79)

## Population de l'étude N= 318 607

- **Cas de cancer du sein (n = 13 241)**
- **Non-cas (n= 305 366)**

**Modèle de Cox** stratifié sur l'âge et le centre et ajusté sur l'IMC, tabac, niveau d'éducation, kcal sans alcool, alcool, activité physique à l'inclusion, l'âge à la ménarche, l'âge au premier accouchement, l'allaitement, l'utilisation de contraceptifs oraux, de traitement hormonal de la ménopause, le statut ménopausique, et les antécédents familiaux de cancer du sein



## Conclusion :

Les résultats ne supportent pas l'hypothèse selon laquelle les apports alimentaires en dioxines et/ou PCB augmentent le risque de cancer du sein.

On ne peut exclure une association avec le risque de cancer du sein dans les populations fortement exposées ou dû à une exposition pendant des périodes sensibles (périnatale, puberté, grossesse...), ou un risque lié à l'exposition aux dioxines et PCB en association avec d'autres produits chimiques

*Manuscript in preparation.*

# Interaction between dietary exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and diet in relation to breast cancer risk in the E3N prospective cohort

P Frenoy, C Marques, T Fiolet, G Severi, FR Mancini

# PBDE et cancer du sein

Francesca Romana Mancini – Inserm U1018



Les **PBDE** sont présentes dans plusieurs produits pour les rendre moins inflammables.

Ils sont **interdits en Europe**, mais en raison de leur **résistance à la dégradation**, ils sont présents dans l'environnement.

**L'alimentation est la principale source d'exposition** pour les adultes.

En 2019, ils ont été inclus dans la liste prioritaire d'agents non évalués auparavant par le CIRC.

Les PBDE agissent comme des **PE** et sont soupçonnés de contribuer à l'incidence du **cancer du sein**.

Interactions possibles **nutriments-substances chimiques** à plusieurs niveaux : **co-expositions, toxicocinétique, toxicodynamique** (Cano-Sancho et Casas 2021)

Li et al 2021 : Effet de **4 nutriments** (huile, protéines, fibres, féculents) sur le **transport et l'accumulation des PBDEs** (modèle de culture cellulaire intestinale Caco-2) et sur leurs **biodisponibilité** (in vitro)

**Objectif de l'étude** : évaluer l'association entre l'exposition alimentaire aux PBDE et le risque de cancer du sein et étudier les interactions potentielles avec les aliments et les nutriments dans la cohorte E3N

	M3	M4
	HR [95% CI]	HR [95% CI]
Dietary intake of PBDE in continuous, for one standard deviation increase (ng/day)	1.03 [1.00; 1.05]	1.01 [0.98; 1.05]
P-value	0.0458	0.3874
Dietary intake of PBDEs in quintiles (ng/day)		
Quintile 1	Reference	Reference
Quintile 2	1.05 [0.97; 1.14]	1.04 [0.96; 1.14]
Quintile 3	1.02 [0.93; 1.11]	1.00 [0.92; 1.09]
Quintile 4	1.10 [1.01; 1.19]	1.08 [0.99; 1.18]
Quintile 5	1.12 [1.03; 1.22]	1.09 [0.99; 1.20]
P-trend	0.0043	0.0627

**M3:** Adjusted for age as the time-scale (years), BMI (kg/m<sup>2</sup>), birth generation, educational level (<BAC, BAC TO BAC+2, >BAC+2), smoking status (current, former, never), physical activity (MET-h/week), parity and age at first full-term pregnancy (FFTP) (nulliparous, one or two child and age at FFTP<30 years, more than two child and age at FFTP<30 years), breastfeeding and cumulative duration of breastfeeding (no breastfeeding, cumulative duration of breastfeeding <6 months, cumulative duration of breastfeeding ≥6 months), contraceptive pill user (never, ever), menopausal status and HRT use (premenopausal, menopausal and recent HRT use (less than a year), menopause d and no recent HRT use, missing data)

**M4:** M3+ alcohol consumption (g/d), lipid consumption (g/d), total energy intake except from lipid and alcohol (kcal/d)

### Critère d'inclusion:

- Répondu au questionnaire alimentaire (n = 74 522)

### Critère d'exclusion:

- Cas de cancer prévalents (n = 4 709)
- Manque de suivi (n = 568)
- Apport énergétique aberrant (n = 1 366)

### Population de l'étude N= 67 879

- **Cas de cancer du sein (n = 5 686)**
- **Non-cas (n= 62 193)**

**Tests d'interaction** entre l'exposition aux PBDE (quintiles) et la consommation de nutriments (en continu, g/j) :

- **Huile : p = 0,003**
- **Fibre : p = 0,064**
- Protéines : p = 0,531
- Féculents : p = 0,753

	Oil < median	Oil > median	Fibres < median	Fibres > median
	M4	M4	M4	M4
	HR [95% CI]	HR [95% CI]	HR [95% CI]	HR [95% CI]
Dietary intake of PBDEs at Q3, lower-bound scenario (ng/day), for one standard deviation increase	1.00 [0.95; 1.05]	1.03 [0.98; 1.07]	1.00 [0.95; 1.05]	1.03 [0.99; 1.08]
P-value	0.9878	0.2478	0.9878	0.1402
Dietary intake of PBDEs at Q3, lower-bound scenario (ng/day)				
Quintile 1	Reference	Reference	Reference	Reference
Quintile 2	0.95 [0.85; 1.06]	<b>1.20 [1.05; 1.37]</b>	0.95 [0.85; 1.06]	1.13 [0.99; 1.29]
Quintile 3	0.89 [0.79; 1.01]	<b>1.17 [1.03; 1.34]</b>	0.89 [0.79; 1.01]	1.08 [0.95; 1.24]
Quintile 4	1.01 [0.90; 1.15]	<b>1.20 [1.05; 1.37]</b>	1.01 [0.90; 1.15]	<b>1.18 [1.03; 1.36]</b>
Quintile 5	0.97 [0.85; 1.12]	<b>1.26 [1.09; 1.45]</b>	0.97 [0.85; 1.12]	<b>1.22 [1.06; 1.40]</b>
P-trend	0.9585	<b>0.0104</b>	0.9585	<b>0.0081</b>

## Conclusion:

**Première étude** à étudier l'association entre l'exposition alimentaire aux PBDE et le risque de cancer du sein.

Les résultats suggèrent **un risque accru de cancer du sein** lié à l'**exposition alimentaire aux PBDE**.

**L'huile pourrait augmenter la biodisponibilité des PBDE.**

*Environ Int.* 2021 Jul;152:106467.

# Identification of chemical mixtures to which women are exposed through the diet: results from the French E3N cohort.

FR Mancini, P Frenoy, T Fiolet, G Fagherazzi, A Crépet

# Identification des mélanges chimiques



Francesca Romana Mancini – Inserm U1018

Les consommateurs sont **exposés simultanément à un large éventail de produits chimiques**.

Il n'est pas possible de tester toutes les combinaisons de substances chimiques et **la question de savoir quelles substances doivent être évaluées en combinaison reste un défi majeur**.

**Objectif de l'étude** : identifier et décrire les principaux mélanges chimiques auxquels les femmes de la cohorte E3N sont chroniquement exposées par l'alimentation.

## Méthodologie:

Le “**lower bound scenario**” a été appliqué.

Les substances avec une **exposition égale à zéro** pour l'ensemble de la population étudiée (264 pesticides, 4 PFAS, 8 mycotoxines) et les **additifs alimentaires** ont été **exclus**.

**197 substances** ont été incluses dans la présente étude.

La **sparse non-negative matrix under-approximation (SNMU)** a été utilisée pour identifier les mélanges de substances chimiques.

Mixture 1 Minerals, inorganic contaminants, and furans		Mixture 2 PCB, furan, and BFR		Mixture 3 Mycotoxins, pesticides, and PAH		Mixture 4 PCB, BFR, furans, Hg, and PFAS	
substance	%contrib	substance	%contrib	substance	%contrib	substance	%contrib
Cr	3.61%	PCB 118	4.34%	DON	9.19%	PCB 101	8.62%
K	3.42%	PCB 189	4.27%	Pirimiphos methyl	8.97%	BDE154	8.58%
Pb	3.11%	PCB 157	4.27%	HT2	8.2%	BB153	7.55%
Fe	3.08%	PCB 138	4.23%	OTA	7.99%	BDE28	7.45%
Zn	3.04%	PCB 114	4.21%	BghiP	7.78%	TCDF 2378	7.42%
Cd	2.86%	PCB 153	4.19%	CPP	7.32%	BDE100	7.12%
HCDF 1234789	2.83%	PCB 167	4.11%	ZEA	6.45%	Hg	6.97%
HCDF 1234678	2.81%	PCB 105	4.09%	Piperonyl butoxide	5.87%	PFOS	6.36%
OCDF	2.79%	PCDF 12378	3.78%	BjF	5.06%	PFUnA	5.93%
Ba	2.78%	PCB 169	3.68%	BhF	5.02%	PFTrDA	5.9%
HCDF 123478	2.78%	HBCD gamma	3.41%	BkF	4.71%	BBS2	5.43%
Mo	2.71%	HBCD beta	3.4%	BaP	4.03%	PCB 156	4.67%
HCDF 234678	2.59%	HBCD alpha	3.39%	DBahA	3.67%	BB101	4.32%
Ni	2.59%	PCB 77	3.33%	Niv	3.58%	Ag	2.53%
HCDF 123678	2.55%	PCB 52	3.02%	acrylamide	2.44%	PFOA	2.39%
FA	2.54%	PCB 123	2.82%	FB1			
PCDF 23478	2.47%	BDE183	2.69%	IP			
V	2.46%	CHR	2.67%	Chlorpropham			
Na	2.44%	AN	2.58%	Li			
HCDD 1234678	2.38%	BeFL	2.57%	T2			
N = 45		N = 41		N = 26			
Sp = 0.77		Sp = 0.79		Sp = 0.87			
%Ve = 38.17%		%Ve = 17.13		%Ve = 5.50			

Mixture 5 Pesticides (1)		Mixture 6 Pesticides (2)		Mixture 7 Pesticides (3)		Mixture 8 Mycotoxins and PAH	
substance	%contrib	substance	%contrib	substance	%contrib	substance	%contrib
Iprodione	12.76%	Bupirimate	5.5%	Fenhexamid	5.69%	OTB	12.16%
Lambda Cyhalothrin	12.09%	Phosmet	4.8%	Thiabendazole	5.6%	alpha ZAL	11.7%
Fludioxonyl	12.07%	Carbendazim	4.7%	Azoxystrobin	5.33%	alpha ZOL	11.7%
Sulfur	11.23%	Kresoxim methyl	4.63%	Diphenylamine	5.16%	DAS	11.7%
Cyprodinyl	10.72%	Vinclozolin	4.04%	Propargite	5.15%	FusX	11.7%
Procymidone	8.43%	Chlorpyrifos methyl	3.96%	Chlorpyrifos ethyl	4.9%	3 Ac DON	11.7%
Boscalid	7.23%	Quinoxifen	3.83%	Acrinathrin	4.78%	T2	10.25%
PFOA	3.65%	Teflubenzuron	3.83%	Myclobutanil	4.7%	BaA	8.51%
Pyrimethanil	3.65%	Endosulfan Sulfate	3.69%	Tebuconazole	4.62%	DbacP	5.73%
Secoisolariciresinol	3.29%	Bifenthrin	3.62%	Thiophanate methyl	4.41%	Niv	1.02%
Daidzeine	2.59%	Pyriproxyfen	3.46%	Triadimenol	4.26%	PCDD 12378	0.83%
Coumestrol	2.5%	Diethofencarb	3.24%	Dimethoate	4.25%	FA	0.42%
Genisteine	2.3%	Captan	2.97%	Phosalone	4.24%	Sr	0.4%
Cyproconazole	1.77%	DbaiP	2.91%	Endosulfan Beta	4.16%	Cu	0.38%
Glyciteine	1.03%	Chlorothalonil	2.86%	PAT	4.00%	Genisteine	0.23%
Ca	1.02%	15 Ac DON	2.73%	Azinphos methyl	3.99%	Resveratrol	0.23%
Chlorothalonil	1.01%	Chlortal dimethyl	2.7%	Mepanipyrim	3.87%	Ga	0.21%
Li	0.94%	Chlorfenvinphos	2.55%	Imazalil	3.29%	Ethion	0.19%
Sn	0.6%	Carbofuran	2.38%	Triflumuron	2.6%	PFOA	0.17%
DbaiP	0.47%	DbaiP	2.36%	Folpet	2.6%	PFFpA	0.16%
N = 25		N = 53		N = 27		N = 25	
Sp = 0.87		Sp = 0.73		Sp = 0.86		Sp = 0.87	
%Ve = 3.48		%Ve = 7.96		%Ve = 5.28		%Ve = 1.12	

**8 mélanges chimiques alimentaires, qui expliquent 83 % de la variance totale, ont été identifiés.**

# Identification des mélanges chimiques



Francesca Romana Mancini – Inserm U1018

## Conclusions et perspectives :

Cette étude est la **plus large** jamais menée pour identifier l'exposition alimentaire aux mélanges chimiques.

Il s'agit d'une **tentative concrète de prioriser les mélanges chimiques** pour lesquels il est essentiel d'étudier les effets combinés sur la santé en fonction de l'exposition.

Il fournit un **cadre méthodologique pour étudier le lien épidémiologique entre l'exposition aux mélanges identifiés et les effets à long terme sur la santé.**

# Exposition atmosphérique

Francesca Romana Mancini – Inserm U1018

# Exposition atmosphérique

En collaboration avec:  
B Fervers, D Praud,  
A Amadou, T Coudon



**Projet XENAIR** : exposition à la pollution de l'air et risque de cancer du sein dans la cohorte E3N (PI B Fervers)



**Projet QHR**: trajectoire résidentielle vie entière et risque de cancer du sein dans la cohorte E3N (PI D Praud)

**Projet EMAPs** : expositions combinées à de multiples polluants atmosphériques sur le risque de cancer du sein dans la cohorte E3N (PI A Amadou)

**Projet APOPCO** : pollution de l'air et cancer du sein (exposition globale : adresses résidentielles, professionnelles et trajets domicile-travail) dans la cohorte E3N (PI D Praud)

PM<sub>2.5</sub>  
PCB PM<sub>10</sub> O<sub>3</sub>  
Cadmium NO<sub>2</sub> BaP  
Dioxines



Exposome  
et santé publique

Mardi 30 novembre 2021 • Maison de la RATP - Paris 12<sup>e</sup>

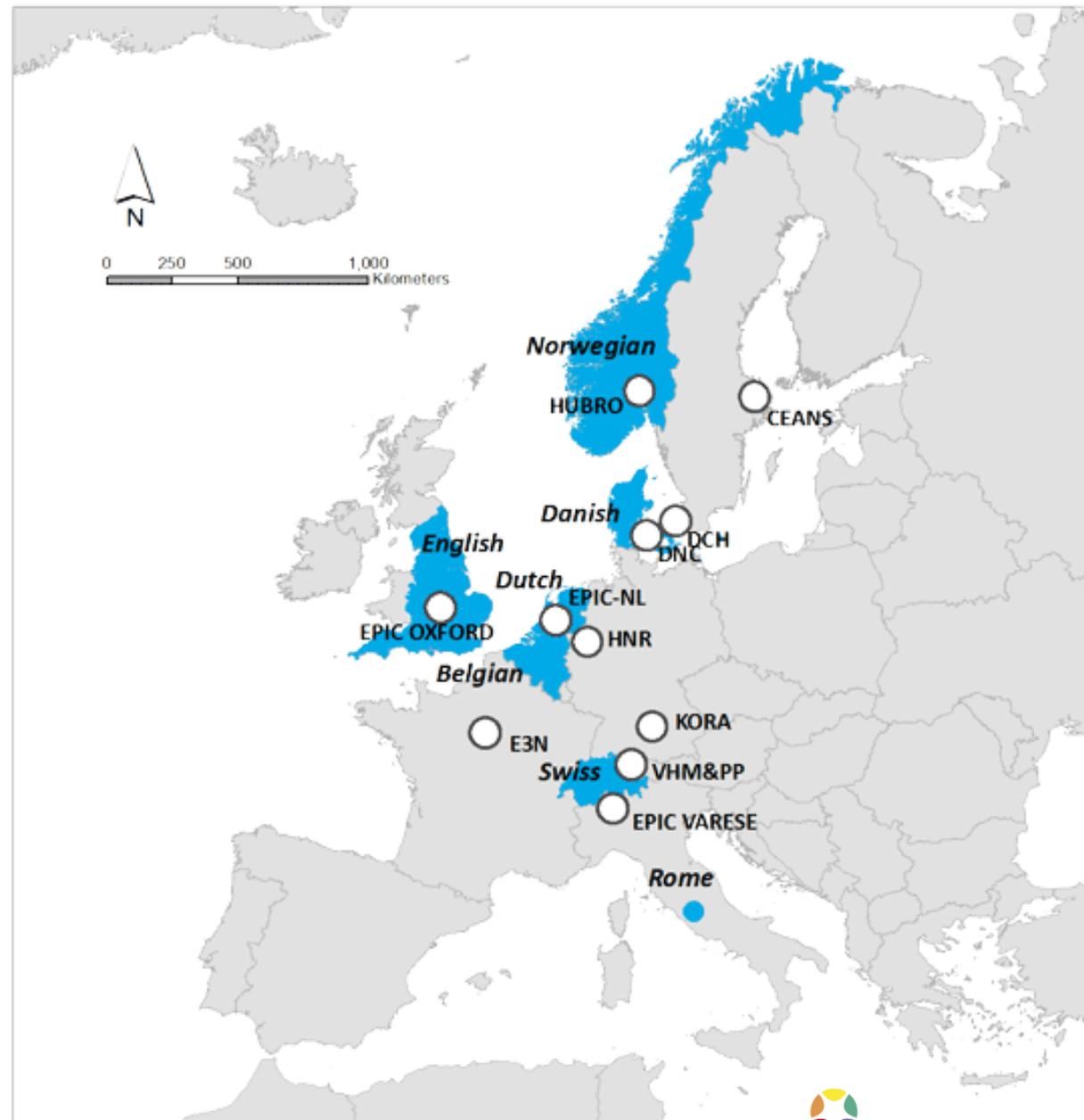
# Exposition atmosphérique

***ELAPSE: Mortality and morbidity effects of long-term exposure to low-level PM<sub>2.5</sub>, Black Carbon, NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub>: an analysis of European cohorts.***

Les effets sur la santé à de faibles niveaux de pollution atmosphérique étudiés en réalisant de nouvelles analyses au sein de cohortes sélectionnées de l'étude **ESCAPE** (~485 000 sujets, dont la cohorte E3N) et dans sept très grandes cohortes administratives européennes (> 35 millions de sujets).

- L'exposition aux PM<sub>2,5</sub> était associée à un risque plus élevé de cancer du poumon qui persistait même à des niveaux inférieurs à la valeur limite de l'UE de 25 µg/m<sup>3</sup>.

ELAPSE

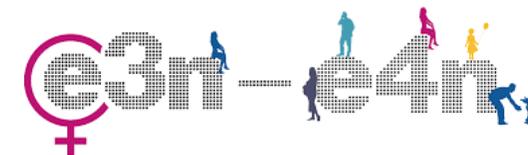


# Biomarqueurs internes d'exposition

Francesca Romana Mancini – Inserm U1018



# Biomarqueurs internes d'exposition



En collaboration avec: JP Antignac,  
G Cano-Sancho, P Marchand



## ED-Cancer

Etude cas-témoins nichée dans  
E3N (400 cas+400 témoins )

**WP2** : Mesures des niveaux  
circulantes de biomarqueurs  
d'exposition aux **PFAS** et aux  
**PBDE** pour étudier :

**2.1** Relations entre les PFAS et  
les PBDE individuellement et  
le risque de **cancer du sein**

**2.2** Relations entre les PFAS  
et les PBDE en tant que  
**mélanges** et le risque de  
cancer du sein (BKMR)

(PI M Kvaskoff et FR Mancini)

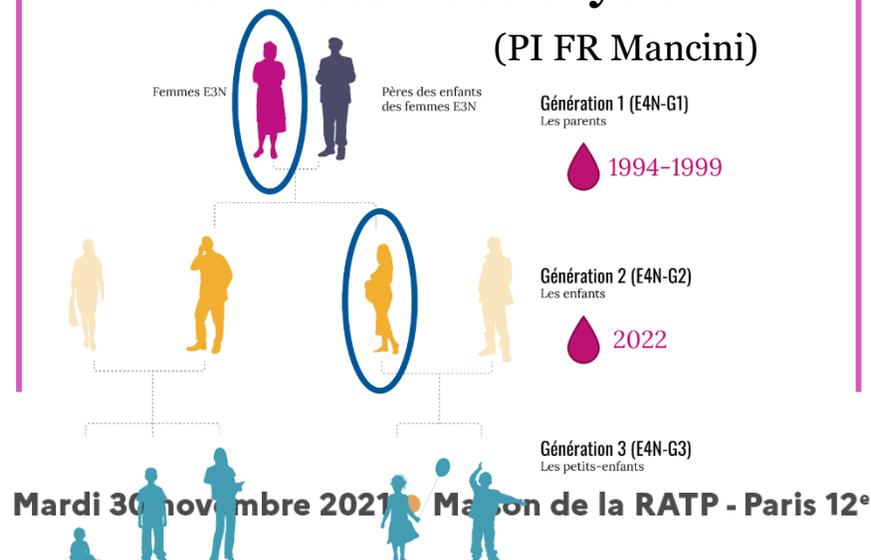
Exposome  
et santé publique

## Projets BETA et GAMMA

400 couples mère-fille

Taux sériques des **PFAS**,  
**PBDE**, **pesticides**  
**organochlorés**

Biomarqueurs du statut  
**hormonal, métabolique,**  
**inflammatoire et oxydatif**



## EndoxOmics

Principaux objectifs :

- 1) caractériser les associations  
entre l'exposition aux  
**mélanges de POP** et le  
risque d'**endométriase**,
- 2) identifier les **réseaux**  
**métaboliques**  
différentiellement régulés.

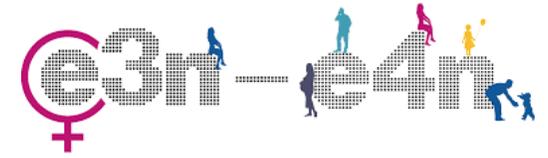
Une sous-cohorte au sein de  
l'E3N incluant ~500 femmes.

(PI G Cano-Sancho)

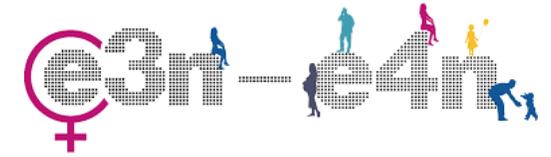
*Point de départ pour futures  
études cas-cohorte sur le  
cancer...*

# Exposition aux facteurs physiques

Francesca Romana Mancini – Inserm U1018



# Exposition aux facteurs physiques



## BROUHAHA

Recherche sur l'**exposition environnementale au bruit** et le risque de maladies cardio-métaboliques (diabète de type 2, hypertension, maladie cardiovasculaire) grâce à des dispositifs connectés au sein de la cohorte E3N-E4N en Île-de-France et Auvergne Rhône-Alpes (2000-2018)

En collaboration avec :

Inserm U 1018 , Equipe Exposome et Hérité – Villejuif (E Faure)

Université G. Eiffel – Bron (A Evrard)

Acoucity – Lyon (V Janillon)

Bruitparif – Paris (F Mietlicki)

## Exposition à la lumière artificiel la nuit (LAN) et risque de cancer du sein

Créer des indicateurs géographiques pour caractériser l'exposition extérieure à la lumière artificielle la nuit en France.

Étudier l'association entre les indicateurs LAN et le risque de cancer du sein, en ajustant pour les cofacteurs

Dans E3N + étude CECILE

(PI E Faure et P Guenel)

## Cadre de vie :

Développer une approche mixte pour caractériser l'influence du cadre de vie sur la santé cardio-métabolique des populations en milieu urbain dans E3N et E4N

(PI E Faure)

# Merci pour votre attention

Francesca Romana MANCINI  
francesca.mancini@gustaveroussy.fr