



SECTION NUTRITION ET METABOLISME

Chef

Dr Marc Gunter
Dr Isabelle Romieu
(jusqu'en janvier 2016)

Groupe Biomarqueurs (BMA)**Chef**

Dr Augustin Scalbert

Chercheurs

Dr Laure Dossus
Dr Pekka Keski-Rahkonen
Dr Sabina Rinaldi

Chercheur extérieur

Dr Joseph Rothwell

Assistants de recherche

David Achaintre
Viktoria Knaze
Vanessa Neveu
Geneviève Nicolas
Béatrice Vozar

Techniciens de laboratoire

Audrey Brunet Manquat
Siham El Manssouri
Audrey Gicquiau
Anne-Sophie Navionis
Nivonirina Robinot

Secrétariat

Karine Racinoux
Karina Zaluski
(jusqu'en décembre 2016)

Boursiers postdoctoraux

Dr William Cheung
(jusqu'en septembre 2016)
Dr Mathilde His
Dr Pekka Keski-Rahkonen
(jusqu'en janvier 2016)
Dr Agneta Kiss
Dr Parinya Panuwet
(jusqu'en avril 2016)

Etudiants

Manon Cairat
Mélisande Nardy
(jusqu'en août 2017)
Roland Wedekind

Groupe Evaluation des expositions alimentaires (DEX) jusqu'en juin 2016**Chef**

Dr Nadia Slimani

Chercheurs

Dr Heinz Freisling
Dr Inge Huybrechts

Chercheur extérieur

Dr Francis Zotor

Gestionnaires base de données

Corinne Casagrande
Dr Aurélie Moskal

Assistants techniques

Viktoria Knaze
Geneviève Nicolas

Secrétariat

Karina Zaluski

Boursiers postdoctoraux

Dr Elom Aglago
Dr Silvia Bel-Serrat
(jusqu'en avril 2016)
Dr Amy Mullee
Dr Hwayoung Noh

Etudiants

Raquel Aparicio Ugarriza
Alessandra Campese
Aoibheann Dunne
(jusqu'en mai 2016)

Stagiaire

Silvia Pisanu

Groupe Epidémiologie nutritionnelle (NEP)**Chef**

Dr Marc Gunter
Dr Isabelle Romieu
(jusqu'en janvier 2016)

Chercheurs

Dr Véronique Chajès
Dr Laure Dossus (jusqu'en avril 2016)

Dr Pietro Ferrari (jusqu'en juin 2016)
Dr Inge Huybrechts
Dr Mazda Jenab
Dr Neil Murphy
Dr Nadia Slimani
(jusqu'en septembre 2017)
Dr Magdalena Stepien

Chercheurs extérieurs confirmés

Dr Isabelle Romieu
(jusqu'en décembre 2017)
Dr Duncan Thomas
(jusqu'en juin 2016)

Chercheurs extérieurs

Dr Claudia Almeida
jusqu'en avril 2017)
Dr Agnès Fournier
Dr Cristian Ricci (jusqu'en juin 2016)
Dr Wanghong Xu (jusqu'en juin 2016)

Gestionnaires base de données

Carine Biessy (jusqu'en juin 2016)
Bertrand Hemon (jusqu'en juin 2016)

Secrétariat

Nadia Akel
Cécile Le Duc (jusqu'en juin 2016)
Tracy Lignini

Boursiers postdoctoraux

Dr Elom Aglago
Dr Marion Carayol
(jusqu'en juin 2016)
Dr Kuanrong Li (jusqu'en juin 2016)
Dr Marco Matejic
(jusqu'en décembre 2016)
Dr Amy Mullee (jusqu'en mai 2017)
Dr Tess Pallister

Etudiants

Charlotte Angel
(jusqu'en septembre 2016)
Sylvie Anné (jusqu'en avril 2017)
Raquel Aparicio Ugarriza
(jusqu'en août 2016)
Nada Assi (jusqu'en juin 2016)
Alexandra Biette
(jusqu'en juillet 2017)
Alessandra Campese
(jusqu'en septembre 2016)
Myrto Dimakopoulou

Nena Karavasiloglou
(jusqu'en juillet 2017)
Daniel Kipnis (jusqu'en juin 2016)
Katerina Mane
Michèle Matta (jusqu'en juillet 2016)
Rachel McMurray
Adriana Monge Urrea
(jusqu'en janvier 2016)
Coralie Morel (jusqu'en juin 2016)
Agata Muzsik (jusqu'en avril 2017)
Flavie Perrier (jusqu'en juin 2016)
Mohammad Sediq Sahrai
Lisa Thys (jusqu'en avril 2017)
Heleen Van Puyvelde
jusqu'en avril 2017)
Rachel Wasson (jusqu'en mai 2017)
Sahar Yammine

Stagiaires

Silvia Pisanu (jusqu'en août 2016)
Caitriona Tyndall
(jusqu'en janvier 2017)

Groupe Méthodologie nutritionnelle et biostatistique (NMB)

Depuis juillet 2016

Chef

Dr Pietro Ferrari

Chercheur

Dr Heinz Freisling

Chercheur extérieur

Dr Cristian Ricci
(jusqu'en septembre 2016)

Assistants de recherche

Carine Biessy
Corinne Casagrande
Bertrand Hemon
Dr Aurélie Moskal

Secrétariat

Karina Zaluski

Boursiers postdoctoraux

Dr Nada Assi
Dr Kuanrong Li (jusqu'en juillet 2017)
Dr Hwayoung Noh

Dr Marta Pittavino
(jusqu'en août 2017)
Dr Laura Trijsburg

Etudiants

Nada Assi (jusqu'en octobre 2017)
Pauline Bazelle (jusqu'en juillet 2017)
Reynalda Cordova
(jusqu'en octobre 2016)
Lola Etiévant
(jusqu'en septembre 2017)
Yiqin Gao (jusqu'en août 2017)
Tristan Jaouen (jusqu'en août 2017)
Daniel Kipnis (jusqu'en juillet 2016)
Behnaz Mojaverian
(jusqu'en octobre 2016)
Sabine Naudin
Flavie Perrier

Stagiaires

Verónica Dávila Batista
(jusqu'en juillet 2017)
Nazlisadat Seyed Khoei
(jusqu'en août 2017)

La Section Nutrition et métabolisme (NME) rassemble les Groupes Biomarqueurs (BMA), Epidémiologie nutritionnelle (NEP) et Méthodologie nutritionnelle et biostatistique (NMB). Elle combine des études de grande envergure en population avec l'expertise en analyses de laboratoire et en biostatistique pour identifier des liens de cause à effet entre nutrition, facteurs métaboliques et cancer. L'objectif de la Section NME consiste à apporter des preuves solides du rôle de l'alimentation dans la cancérogenèse qui puissent se traduire par des interventions cliniques et des politiques de santé publique.

Suite au départ à la retraite du Dr Isabelle Romieu et à l'arrivée du Dr Marc Gunter en février 2016, la Section a été réorganisée pour s'adapter à ses nouvelles priorités de recherche. Ses activités s'orientent désormais davantage vers la recherche moléculaire qui intègre les données « -omiques » (données métabolomiques, génomiques et épigénomiques, dosages d'hormones) obtenues au sein de cohortes de population en Europe, ainsi que dans les pays à revenu faible et intermédiaire. La Section NME bénéficie de nombreuses collaborations internationales et dirige des projets dans le cadre de consortiums internationaux

comptant des millions de participants. Ses principaux thèmes de recherche visent entre autres à comprendre les bases biologiques du lien entre obésité, troubles métaboliques et cancer. A cette fin, elle conduit des études d'intervention et d'observation pour identifier des biomarqueurs nutritionnels et des empreintes métaboliques de l'alimentation et explorer leur relation avec le cancer. Elle étudie également la multimorbidité pour identifier des processus communs, sous-jacents au développement du cancer, du diabète et des maladies cardiovasculaires.

GROUPE BIOMARQUEURS (BMA)

BIOMARQUEURS DE LA CONSOMMATION DE VIANDE

En collaboration avec *Imperial College London* et *University College Dublin*, le Groupe BMA a conduit une étude d'intervention chez l'homme pour identifier des biomarqueurs de la consommation de viande et de poisson, en utilisant

l'approche métabolomique basée sur la spectrométrie de masse haute résolution (Cheung et coll., 2017). Plusieurs produits spécifiques à la consommation de volaille (3-méthylhistidine et ansérine), de poisson (triméthylamine-*N*-oxyde) et de viande rouge (acylcarnitines et carnosine) ont ainsi été détectés dans des échantillons d'urine ou de sang. Ces

marqueurs ont également permis de prédire avec précision la consommation de ces mêmes aliments chez 475 participants à l'étude transversale réalisée dans le cadre du projet EPIC (Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition) (Figure 1).

EXPOSOME-EXPLORER

Le Groupe BMA a développé et rendu publique Exposome-Explorer, une nouvelle base de données de biomarqueurs d'exposition aux facteurs de risque environnementaux (Figure 2) (Neveu et coll., 2017). Cette base de données contient i) des informations détaillées, rassemblées à partir de publications revues par des pairs, concernant la nature de 692 biomarqueurs de l'alimentation et des polluants, ii) plus de 10 000 valeurs de concentration dans différentes populations et iii) des données relatives aux corrélations avec l'alimentation et à la reproductibilité biologique dans le temps. Exposome-Explorer permet également de comparer la performance des biomarqueurs d'exposition à différents facteurs alimentaires — information utile pour définir des séries de biomarqueurs susceptibles d'être utilisés lors des études d'association entre alimentation et cancer.

BIOMARQUEURS DE LA DENSITE MAMMOGRAPHIQUE

Le Groupe BMA a examiné les associations entre les taux circulants

Figure 1. Carte des points chauds présentant les 18 biomarqueurs associés à la consommation de viande et de poisson, lors de l'étude transversale réalisée dans le cadre de l'Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC). La taille et la couleur des cercles indiquent l'ampleur de la corrélation entre les biomarqueurs. Reproduit avec l'autorisation de Cheung et coll. (2017).

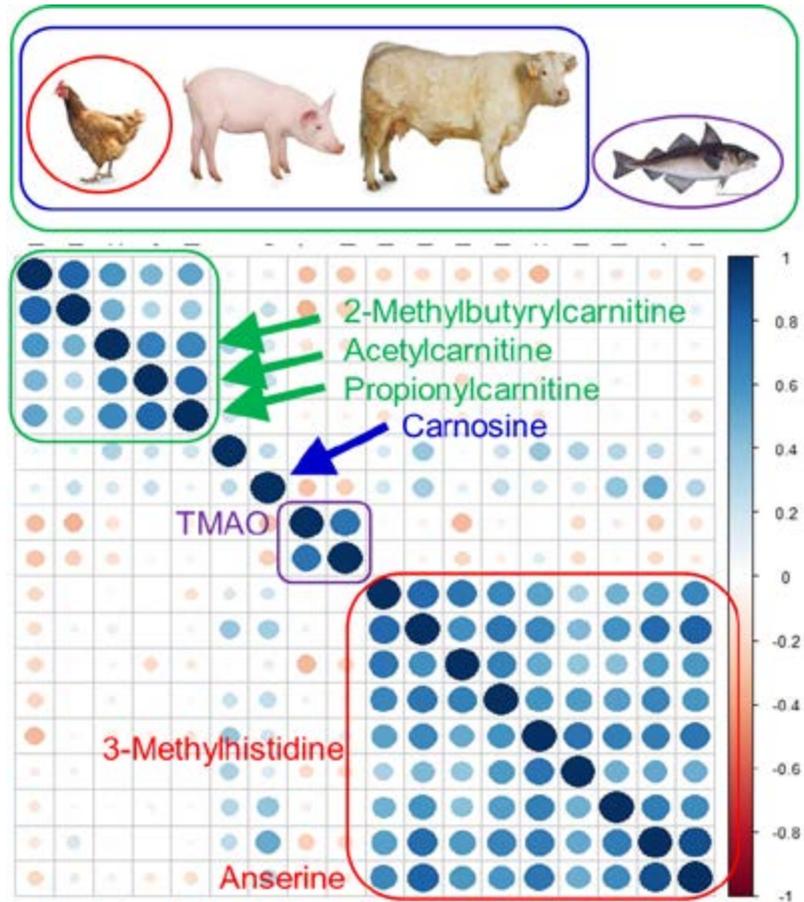


Figure 2. Capture d'écran de la page d'accueil du site Exposome-Explorer (<http://exposome-explorer.iarc.fr/>).

The screenshot shows the homepage of the Exposome-Explorer website. At the top, there are logos for the International Agency for Research on Cancer (IARC) and the World Health Organization (WHO). The main navigation menu includes: Biomarkers, Correlations, Reproducibility, Data search, Publications, and About. A search bar is located on the right side. The main content area features a large image of people eating at a table. Below the image, there is a text box describing the database: "Exposome-Explorer is the first database dedicated to biomarkers of exposure to environmental risk factors for diseases. It contains detailed information on the nature of biomarkers, populations and subjects where measured, samples analyzed, methods used for biomarker analyses, concentrations in biospecimens, correlations with external exposure measurements, and biological reproducibility over time. This information can be used by epidemiologists and clinicians to compare the performance and field of application of various biomarkers and specific biomarkers or panels of biomarkers most useful for biomonitoring or disease etiology studies." Below this, there is another text box titled "Data collection" which states: "Data collection was initiated with biomarkers for dietary and pollution exposures measured in the general population. Exposome-Explorer contains so far data on 488 dietary and pollutant biomarkers extracted from 480 peer-reviewed publications. A total of 10508 concentration values measured in blood, urine and other biospecimens have been collected. It also contains 8034 correlation values between dietary biomarker levels and food intake and 536 values of biological reproducibility over time, precious indicators on the quality of a biomarker."

de leptine et d'adiponectine et la densité mammographique chez les femmes mexicaines préménopausées participant à la grande Cohorte des enseignantes mexicaines. La leptine et l'adiponectine sont des cytokines sécrétées par le tissu adipeux qui régulent la prolifération cellulaire et l'apoptose. Des études ont montré l'existence d'un lien entre les fluctuations de leurs taux circulants et le développement d'un cancer du sein, mais peu d'études se sont intéressées à leur association avec la densité mammographique – marqueur du risque de cancer du sein. D'après les résultats de l'étude conduite par le Groupe BMA, des taux élevés de leptine, de même

qu'un rapport leptine/adiponectine élevé, sont fortement associés à une densité mammographique plus faible chez les femmes en préménopause. Ces observations pourraient mettre en lumière des mécanismes potentiels expliquant la relation entre adiposité et risque plus faible de cancer du sein chez ces femmes.

ETUDES SUR LE CANCER DE LA THYROÏDE

Le Groupe BMA concentre également ses recherches sur l'étiologie du cancer de la thyroïde, cancer des glandes endocrines le plus fréquent dans le monde. Après une série d'études sur

les facteurs hormonaux et le risque de cancer de la thyroïde dans le cadre du projet EPIC, le Groupe BMA a exploré l'association entre divers facteurs alimentaires et le développement de ce cancer. Les résultats n'indiquent aucune association significative avec la consommation globale de poisson ou un type spécifique de poisson, ni avec les fruits et les légumes. Toutefois, on observe une tendance positive à la limite de la significativité avec la consommation de jus de fruit, peut-être liée au contenu élevé en sucre (Zamora-Ros et coll., 2017a).

GROUPE EVALUATION DES EXPOSITIONS ALIMENTAIRES (DEX)

JUSQU'EN JUIN 2016

INITIATIVE POUR LA SURVEILLANCE MONDIALE DE L'ALIMENTATION

Lancée par le Groupe Evaluation des expositions alimentaires (DEX), l'Initiative pour la surveillance mondiale de l'alimentation (logiciel GloboDiet) permet de recueillir des données alimentaires standardisées du monde entier pour faciliter la surveillance alimentaire et les recherches sur la prévention du cancer et d'autres maladies non transmissibles. Sept pays européens utilisent déjà GloboDiet dans le cadre de leurs études nationales et le

concept s'est étendu à d'autres régions des quatre coins du monde. Des versions brésiliennes et mexicaines du logiciel ont ainsi été développées (Bel-Serrat et coll., 2017) pour être appliquées localement, par exemple dans le cadre de la cohorte pour l'Etude brésilienne longitudinale sur la santé de l'adulte (ELSA). En Afrique, un travail préparatoire a permis d'évaluer les besoins et les contraintes spécifiques à l'utilisation de GloboDiet (Aglago et coll., 2017a) et de proposer de nouvelles approches pour optimiser sa mise en œuvre dans cette région du monde. Le CIRC continue de soutenir, dans la mesure du possible, le transfert de la

méthodologie GloboDiet aux utilisateurs concernés au niveau national. Par ailleurs, en collaboration étroite avec les autres groupes de la Section NME, le Groupe DEX a poursuivi toute une série d'activités relatives à la compilation de nouvelles bases de données internationales sur les nutriments (Nicolas et coll., 2016), à l'étude des régimes alimentaires et aux nouvelles approches permettant d'analyser les profils nutritionnels et leur association avec le cancer et ses facteurs de risque (Freisling et coll., 2016 ; Moskal et coll., 2016).

GROUPE EPIDEMIOLOGIE NUTRITIONNELLE (NEP)

METABOLISME DES ACIDES GRAS ET CANCER DU SEIN

Lors d'une étude cas-témoin nichée dans la cohorte EPIC, le dosage par chromatographie gazeuse de 60 acides gras des phospholipides plasmatiques chez 2982 paires « cas incident de cancer du sein-témoin » a révélé une association positive entre les taux d'acide palmitoléique et le risque de cancer du sein. Ces analyses ont également révélé une association spécifique entre des taux élevés d'acides gras *trans* d'origine industrielle et les tumeurs du

sein ne possédant pas de récepteurs d'œstrogènes. D'après ces résultats, l'augmentation de la lipogenèse *de novo*, par le biais d'une synthèse accrue d'acide palmitoléique, pourrait constituer une voie métabolique participant à la tumorigenèse mammaire (Chajès et coll., 2017).

PHENOTYPES IMC-STATUT METABOLIQUE ET CANCER COLORECTAL

L'obésité est une pathologie métabolique hétérogène. En effet, même si des anomalies métaboliques, telles que

l'hyper-insulinémie, sont fréquentes en cas d'obésité, elles ne sont pas systématiques chez tous les individus obèses et peuvent même affecter des personnes de poids normal. Nichée au sein de la cohorte EPIC, une étude comptant 750 paires cas-témoin a montré que le risque de cancer colorectal chez les sujets minces présentant des taux élevés d'insuline était identique à celui de leurs homologues obèses hyper-insulinémiques. A l'inverse, le risque n'était pas plus élevé chez les individus obèses au métabolisme normal (Figure 3). Par conséquent, la santé métabolique,

définie d'après le critère de sensibilité à l'insuline, pourrait représenter un phénotype plus important et étiologiquement pertinent que l'obésité elle-même en ce qui concerne le risque de cancer colorectal (Murphy et coll., 2016a).

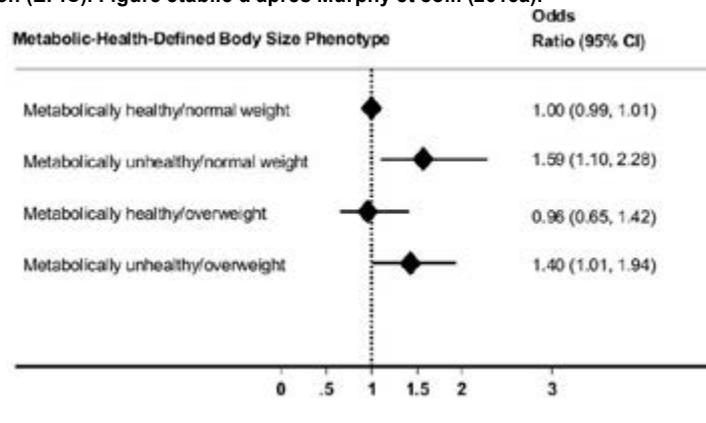
CONSOMMATION DE CAFE ET MORTALITE

Une étude des causes spécifiques de mortalité et de la consommation de café a été conduite au sein de la cohorte EPIC dans laquelle 41 693 décès ont été dénombrés. S'agissant de la mortalité générale toutes causes confondues, elle est plus faible chez les buveurs de café du quartile le plus élevé de consommation : 12 % plus faible chez les hommes, et 8 % plus faible chez les femmes, comparativement aux personnes qui ne boivent pas de café. Cette relation dose-effet inverse apparaît particulièrement prononcée pour la mortalité liée aux maladies digestives et cardiovasculaires. La consommation de café a également un effet bénéfique sur le foie avec une diminution des taux sériques de plusieurs enzymes hépatiques (phosphatases alcalines, alanine transaminase et aspartate transaminase) et de protéine C-réactive, ainsi qu'un meilleur contrôle de la glycémie (Gunter et coll., 2017).

METABOLOMIQUE ET CANCER DU FOIE

Nos précédentes recherches ont montré que l'exposition à des modes de vie malsains entraîne diverses conséquences métaboliques. Pour explorer cet aspect plus en détail, en collaboration avec le Groupe BMA, nous avons utilisé l'approche métabolomique par spectrométrie de masse pour établir un pré-diagnostic à partir des prélèvements sanguins de cas de cancer hépatocellulaire et de témoins appariés. Nos résultats montrent que le développement d'un cancer hépatocellulaire est associé à l'insuffisance hépatique, ainsi qu'à d'importantes modifications du métabolisme des acides aminés, des acides biliaires et de la bilirubine (Figure 4) (Stepien et coll., 2016a, 2016b).

Figure 3. Association entre sous-types anthropométriques, métaboliquement définis, et risque de cancer colorectal dans le cadre de l'Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC). Figure établie d'après Murphy et coll. (2016a).

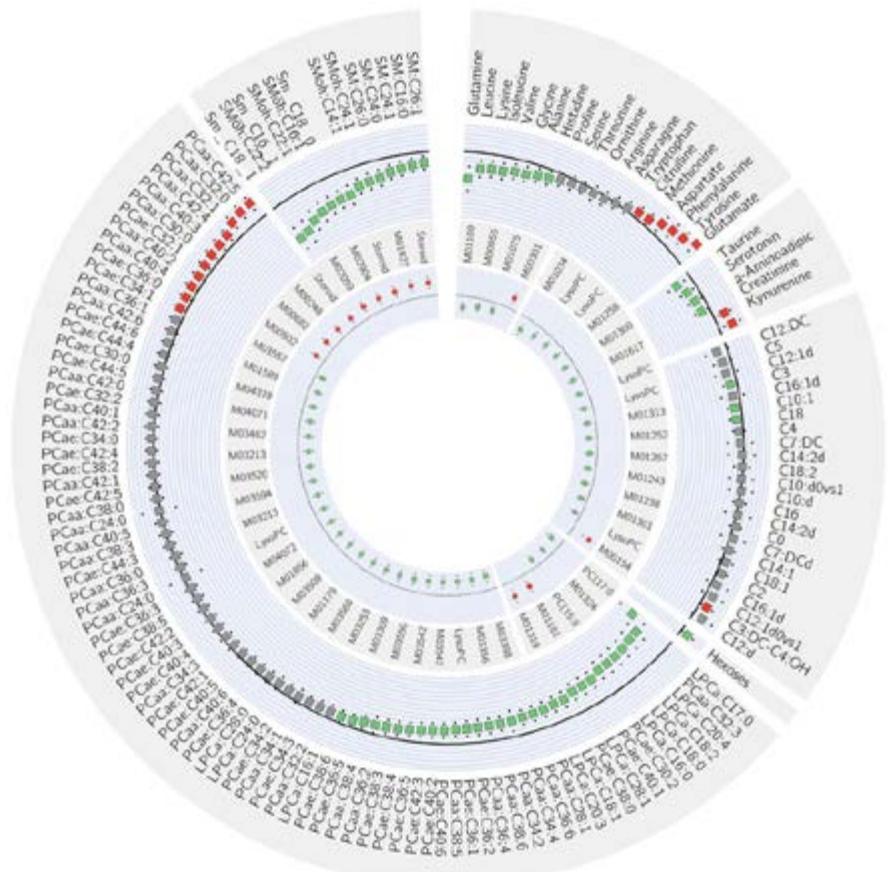


EXPOSITION AUX AGENTS MICROBIENS ET CANCER COLORECTAL

Dans le cadre d'une analyse prospective des données de la cohorte EPIC, nous avons montré que des modes de vie malsains pouvaient également altérer la fonction de la barrière intestinale et permettre ainsi la fuite de métabolites bactériens toxiques dans la circulation

systemique, voire même une translocation bactérienne (Kong et coll., 2016). Le suivi de cette population nous a permis d'observer des taux statistiquement plus élevés d'anticorps circulants contre *Streptococcus gallolyticus* sous-espèce *gallolyticus* (SGG), bactérie commensale, susceptible de provoquer des endocardites infectieuses et de coloniser directement le tissu colorectal.

Figure 4. Métabolites associés à un risque plus élevé (rouge) ou plus faible (vert) de carcinome hépatocellulaire. Figure établie d'après Stepien et coll. (2016a).



En collaboration avec le Groupe BMA, le Groupe NEP coordonne trois nouvelles études sur le cancer du sein dans les pays à revenu faible et intermédiaire. Il s'agit des études EDSMAR (Déterminants du Cancer du Sein au Maroc), SABC (*South Africa Breast Cancer* en Afrique du Sud) et PRECAMA (Sous-types moléculaires de cancer du sein préménopausal chez les femmes latino-américaines).

La phase de recrutement des cas et des témoins appariés pour ces études est achevée ou en cours. Les données des questionnaires sont collectées, ainsi que des échantillons de sang et de tissus tumoraux. Dans le cadre de l'étude EDSMAR, des échantillons d'urine, de selles et de tissu adipeux sont également recueillis.

Les premières analyses de l'étude PRECAMA en Amérique latine ont mis en évidence des associations entre le risque de cancer du sein et des facteurs reproductifs. Ces résultats concordent avec les données provenant des autres régions. En revanche, on observe une corrélation inverse entre le cancer du sein et les mesures d'adiposité. L'analyse des mutations dans les tumeurs est en cours, en collaboration avec le Groupe MMB.

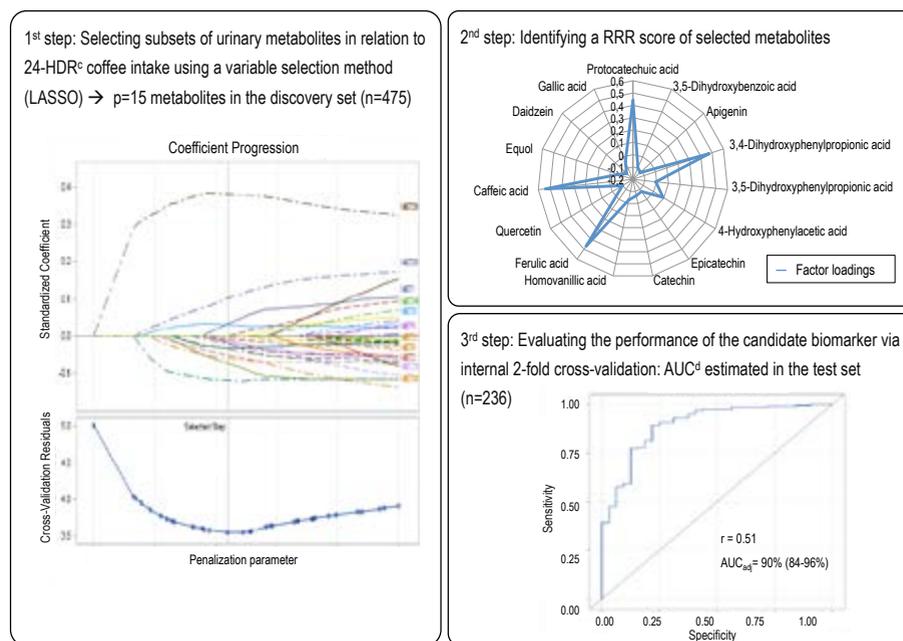
GROUPE METHODOLOGIE NUTRITIONNELLE ET BIOSTATISTIQUE (NMB)

DEPUIS JUILLET 2016

ALCOOL ET CANCER

Pour étudier de façon exhaustive le rôle de la consommation d'alcool et de ses modes de consommation dans le risque de cancer, le Groupe Méthodologie nutritionnelle et biostatistique (NMB) coordonne une vaste analyse combinée dans le cadre du Consortium de cohortes du *National Cancer Institute* (NCI) qui rassemble les données de 36 études de cohorte et compte plus de 2,7 millions de participants. On a procédé à l'examen systématique des données épidémiologiques actuelles sur la relation entre consommation d'alcool et risque de cancer de l'œsophage, en étudiant des mécanismes possibles et des marqueurs potentiels de prédisposition génétique (Matejic et coll., 2017a). Par ailleurs, une étude dans le cadre du projet EPIC, portant sur 1802 cas de carcinome urothélial, a montré qu'il n'existait aucune corrélation entre ce risque de cancer et la consommation d'alcool au moment du recrutement et tout au long de la vie (Botteri et coll., 2017). Une autre étude conduite au sein de la cohorte EPIC a montré qu'un apport élevé en fibres alimentaires pourrait atténuer la corrélation positive observée entre consommation d'alcool et risque de cancer du sein (Romieu et coll., 2017a).

Figure 5. Nouvel algorithme combinant sélection de variables (LASSO : *least absolute shrinkage and selection operator*) et réduction de dimension (RRR : *reduced rank regression*) pour identifier les profils de métabolites des polyphénols urinaires. 24-HDR, rappel alimentaire des 24 heures ; AUC, zone sous la courbe. Figure établie d'après Noh et coll. (2017).



METHODOLOGIE STATISTIQUE

Le Groupe NMB a développé un nouvel algorithme combinant des méthodes de réduction de dimension et de sélection de variables pour identifier les profils de

métabolites des polyphénols urinaires grâce à l'application des méthodes de régression pénalisée (LASSO pour *least absolute shrinkage and selection operator*) et de régression de faible rang (RRR pour *reduced rank regression*)

(Figure 5) (Noh et coll., 2017). Un cadre analytique pour implémenter le concept « *meeting-in-the-middle* » a démontré l'intérêt de la modélisation des profils de métabolites par rapport aux données issues de questionnaires, pour corrélérer un indice de mode de vie sain avec le risque de carcinome hépatocellulaire. La conception de l'étude et les considérations statistiques visant à évaluer la validité de biomarqueurs alimentaires ont été décrites et examinées en détail (Ferrari, 2017). Compte tenu de la présence d'observations sous le seuil de détection, il est difficile d'estimer les quantiles spécifiques de distribution des données de laboratoire, ce qui donne lieu à des données censurées

à gauche. S'agissant de l'estimation du quantile moyen, deux estimateurs différents, dérivés d'extensions semi- et non-paramétriques de la distribution log-normale, ont été établis et comparés grâce à des simulations, avant d'être illustrés en utilisant des données relatives aux concentrations en cadmium dans les produits alimentaires (Nysen et coll., 2016).

OBESITE, REGIMES ALIMENTAIRES ET CANCER

Lors d'une analyse « *treelet transform* » (transformation en arbre), combinant la réduction des dimensions avec une technique de regroupement des

nutriments individuels, une composante correspondant aux nutriments d'origine végétale s'est avérée inversement corrélée au risque de cancer du sein (Assi et coll., 2016). On a également étudié la corrélation entre l'indice de mode de vie sain – tenant compte du tabagisme, de la consommation d'alcool, de l'activité physique, de l'indice de masse corporelle et de l'alimentation saine – et le risque de cancer global et les principaux types (McKenzie et coll., 2016b). Une comparaison des différentes mesures d'adiposité a montré que celles-ci permettaient de prédire de la même façon le risque de cancer associé à l'obésité chez les personnes âgées (Freisling et coll., 2017).