

## SECTION NUTRITION ET MÉTABOLISME (NME)

**Chef**  
Isabelle Romieu

ON ESTIME QUE L'ALIMENTATION, LA NUTRITION, LES DÉSÉQUILIBRES MÉTABOLIQUES/HORMONAUX, UNE CONSOMMATION EXCESSIVE DE CALORIES, L'OBÉSITÉ ET L'INACTIVITÉ PHYSIQUE CONTRIBUENT FORTEMENT À L'AUGMENTATION DES TAUX D'INCIDENCE DU CANCER DANS LE MONDE. TOUTEFOIS, LES MÉCANISMES D'ACTION DE CES FACTEURS SONT ENCORE MAL COMPRIS. PAR AILLEURS, L'INFLUENCE DU PASSAGE DE RÉGIMES ALIMENTAIRES DU TYPE TRADITIONNEL AU TYPE OCCIDENTAL, DANS LES PAYS À REVENU FAIBLE ET INTERMÉDIAIRE (AMÉRIQUE LATINE, PAR EXEMPLE), AINSI QUE LES EXPOSITIONS *IN UTERO* ET DURANT LA PETITE ENFANCE N'ONT PAS ENCORE FAIT L'OBJET D'ÉTUDES APPROFONDIES.

Le principal objectif de la Section Nutrition et Métabolisme (NME) consiste à aborder ces questions, en étudiant l'association de l'alimentation (notamment les régimes alimentaires), de la nutrition, de l'activité physique et du déséquilibre énergétique avec le risque de cancer dans les pays à revenu faible et intermédiaire (LMIC), au moyen d'études cas-témoins et de cohorte ou par le biais d'études d'intervention. Entre autres fonctions, la Section NME joue un rôle essentiel dans la coordination et la gestion de l'Etude prospective européenne sur le Cancer et la Nutrition (EPIC), une vaste cohorte prospective initiée par le CIRC. L'accent est mis sur l'amélioration de la précision, de la compréhension et de l'interprétation des expositions alimentaires ; le développement, la validation et la diffusion de méthodes d'analyse alimentaire normalisées, adaptées aux contextes d'étude internationaux ; l'application des bio-marqueurs et de la métabolomique à l'étude des changements cellulaires, biochimiques et physiologiques ; et la prise en compte des interactions gène-alimentation/nutriments/environnement.

Cette approche permettra de mieux comprendre les voies mécanistiques/métaboliques grâce auxquelles l'alimentation, les contaminants et les hormones affectent le développement du cancer et les paramètres intermédiaires.

Enfin, il est très important pour la Section que les résultats obtenus se traduisent par des recommandations de santé publique et la mise en place de stratégies de prévention appropriées contre le cancer.



# GROUPE EPIDÉMIOLOGIE NUTRITIONNELLE (NEP)

## **Chef**

Dr Isabelle Romieu

## **Chercheurs**

Dr Suzi Camey

Dr Veronika Fedirko  
(depuis octobre 2011)

Dr Marina Touillaud  
(jusqu'en avril 2011)

Dr Pietro Ferrari

Dr Mazda Jenab

Dr Raul Zamora  
(jusqu'en juillet 2011)

## **Gestion de la base de données**

Carine Biessy

Bertrand Hemon

## **Boursiers post-doctoraux**

Dr Veronika Fedirko  
(jusqu'en octobre 2011)

Dr Luciana Nunes

## **Stagiaires**

Julie Degoul  
(jusqu'en mai 2011)

Anouar Fanidi  
(jusqu'en octobre 2011)

Laetitia Marie Dit Asse  
(jusqu'en juin 2011)

## **Secrétaire**

Jessica Fournera

Les travaux du Groupe Epidémiologie nutritionnelle (NEP) sont complémentaires des recherches menées par les Groupes Evaluation des expositions alimentaires (DEX) et Biomarqueurs (BMA) de la Section Nutrition et métabolisme (NME). Nous concentrons nos recherches sur les rôles de l'alimentation, de la nutrition, des déséquilibres métaboliques/hormonaux, de la consommation excessive de calories, de l'obésité et de l'inactivité physique dans l'incidence du cancer et d'autres maladies métaboliques liées au cancer, en mettant l'accent sur les biomarqueurs et les interactions général-alimentation/environnement. Nous développons une approche qui tient compte de la durée de vie, en conduisant des études épidémiologiques destinées à évaluer les facteurs de risque qui débutent avec la grossesse et pendant la petite enfance et se poursuivent tout au long de la vie adulte.

Notre approche comporte des études réalisées à la fois dans les pays à revenu élevé et dans les LMIC, où la transition épidémiologique offre une occasion unique d'étudier l'apparition des maladies chroniques et les facteurs de risque associés, liés aux changements rapides de mode de vie.

## **ETUDES DANS LES MILIEUX A HAUT REVENU (PROJET EPIC)**

Ces deux dernières années, le Groupe NEP a assuré l'entretien régulier et les mises à jour indispensables de la base de données EPIC, en centralisant les informations les plus récentes, provenant

des centres collaborateurs, concernant les nouveaux événements et la mortalité liés au cancer. Nous avons ainsi préparé pour le réseau des groupes de travail EPIC, de nouvelles versions des bases de données spécifiques aux différents projets, y compris des séries de données d'études cas-témoins emboîtées. Le Groupe NEP a apporté une assistance informatique au Système informatisé de gestion de laboratoire (LIMS) pour l'exploitation des échantillons biologiques, en collaboration avec le Groupe Services de laboratoire et biobanque.

Le Groupe NEP participe activement à plusieurs groupes de travail chargés d'étudier certains sites particuliers de cancer. Concernant le cancer colorectal, des publications récemment parues à ce sujet incluent : une étude ayant montré une association positive entre le risque de cancer colorectal et des taux sanguins très élevés d'hormone parathyroïdienne, surtout chez les hommes (Fedirko *et coll.*, 2011a) ; l'étude des taux sanguins de lipides et de lipoprotéines, qui a mis en évidence une association entre la diminution du risque de cancer colorectal et de fortes concentrations sériques de HDL (van Duijnhoven *et coll.* 2011) ; l'étude du syndrome métabolique (Aleksandrova *et coll.*, 2011) ; l'étude des taux plasmatique de folates et de vitamine B et des variants génétiques associés (Eussen *et coll.*, 2010a ; Eussen *et coll.*, 2010b) ; l'étude de la protéine C-réactive (Aleksandrova *et coll.*, 2010) et des biomarqueurs de stress oxydatif (Leufkens *et coll.*, accepté pour publication). Des recherches sont

également poursuivies afin de mieux évaluer les modificateurs biologiquement plausibles de l'association vitamine D-cancer colorectal (modificateurs génétiques, métaboliques, alimentaires et comportementaux). Par ailleurs, le Groupe a collaboré à un projet vitamine D-cancer colorectal dans le cadre du Consortium « Vitamin D Pooling Project », qui comporte plus de 15 études de cohorte à travers le monde. Enfin, le Groupe NEP a élargi ses précédents travaux sur la vitamine D à la survie pour le cancer colorectal, en montrant qu'un taux plus élevé de vitamine D, avant le diagnostic de ce cancer, est associé à une meilleure survie des patients. Toutefois, des polymorphismes donnés de gènes impliqués dans le métabolisme de la vitamine D n'ont aucun effet sur la survie et ne modifient pas l'association inverse observée entre vitamine D et cancer colorectal.

En 2010, le Groupe a reçu un financement du Fonds mondial de Recherche contre le Cancer pour un projet destiné à explorer le rôle des produits de glycation avancée, la fonction de la barrière intestinale et l'exposition aux endotoxines sur le risque de cancer colorectal. Ce projet vise à combiner les mesures de biomarqueurs et les données relatives à l'alimentation et au mode de vie, afin de réaliser des analyses de filière pour caractériser les nombreux déterminants du risque de cancer colorectal.

Concernant le cancer du foie, des analyses de données et de biomarqueurs sont en cours dans plusieurs études explorant les déterminants alimentaires, comportementaux et hormonaux du risque. Le Groupe dirige les analyses des facteurs alimentaires (indice et charge glycémiques, fibres alimentaires, viandes rouges et transformées, par exemple) et des biomarqueurs nutritionnels (ferritine et fer total, par exemple) pour les cancers du foie, des voies biliaires intra- et extra-hépatiques et de la vésicule biliaire. Il participe également aux analyses en cours sur : les causes et le fardeau du carcinome hépatocellulaire (CHC) (Trichopoulos *et coll.*, accepté pour publication), le rôle de l'obésité et des hormones dans le développement du CHC, et l'identification de biomarqueurs protéomiques et métabolomiques du CHC.

D'autres publications du Groupe sont récemment parues sur le cancer de l'estomac (Balassiano *et coll.*, 2011 ; Jakszyn *et coll.*, 2011a ; Sala *et coll.*, 2011 ; Campa *et coll.*, 2011a ; Duell *et coll.*, 2010 ; Eussen *et coll.*, 2010c), le cancer de la prostate (Campa *et coll.*, 2011b ; Price *et coll.*, 2010), le cancer du pancréas (Grote *et coll.*, 2011 ; Chuang *et coll.*, 2011 ; Petersen *et coll.*, 2010), le cancer de la vessie (Jakszyn *et coll.*, 2011b ; Büchner *et coll.*, 2011), le cancer du poumon (Johansson *et coll.*, 2010 ; Menvielle *et coll.*, 2010), le cancer de l'endomètre (Dossus *et coll.*, 2010 ; Allen *et coll.*, 2010), le cancer de l'ovaire (Gram *et coll.*, 2011), le lymphome (Neasham *et coll.*, 2011) et tous les sites de cancer (Elliott *et coll.*, 2010 ; Boffetta *et coll.*, 2010).

#### ÉPIDÉMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN DANS LES PAYS À REVENU FAIBLE ET INTERMÉDIAIRE

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent dans le monde. En 2008, le nombre de nouveaux cas diagnostiqués était estimé à 1,38 million (10,9 % de tous les cancers). Le cancer du sein est aussi la cause la plus fréquente de mortalité, aussi bien dans les pays développés que dans les pays en développement. Toutefois, en dehors des facteurs reproductifs, on sait très peu de chose à propos des facteurs de risque liés au mode de vie. Quelques études ont été consacrées au cancer du sein préménopausal, associé à une plus grande gravité de la maladie et à une durée de survie plus courte.

Le Groupe NEP porte un vif intérêt à l'étude du risque de cancer du sein, tant dans les pays développés que dans les pays en développement. Dans le cadre du Groupe de travail sur le cancer du sein du Projet EPIC, nous avons examiné le rôle de nutriments spécifiques en lien avec ce cancer, à la fois chez les femmes en pré-ménopause et en post-ménopause. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés au rôle de la charge et de l'indice glycémiques (Romieu, soumis pour publication), ainsi qu'au rôle des fibres (Ferrari, soumis pour publication). D'après nos résultats, il semble que la voie de l'insuline joue un rôle dans le risque de cancer du

sein et que les fibres aient un effet protecteur. Nous étudions actuellement le rôle des folates et leur interaction avec la consommation d'alcool, certains polymorphismes génétiques et des changements épigénétiques. Nous travaillons également à la mise au point d'un indice de mode de vie sain, en exploitant l'importante base de données EPIC (Ritte *et coll.*, 2011 ; Key *et coll.*, 2011 ; Campa *et coll.*, 2011b ; Menvielle *et coll.*, 2011 ; Campa *et coll.*, 2010 ; Key *et coll.*, 2010 ; Bakken *et coll.*, 2011).

Dans les LMIC, nous participons à l'étude EsMaestras, une grande étude de cohorte d'enseignantes mexicaines, recrutées dans 12 états du Mexique (près de 80 000 femmes). Cette étude vise à explorer le rôle des facteurs liés au mode de vie dans le développement de maladies chroniques chez les femmes, notamment les cancers du sein et du col utérin. Dans cette population, nous avons observé un lien étroit entre l'obésité et une alimentation riche en carbohydrates, boissons sucrées et produits alimentaires transformés (Romieu *et coll.*, 2011a). Nous avons également constaté une association positive entre le syndrome métabolique et la densité mammographique, un important facteur prédictif de cancer du sein chez les femmes en pré-ménopause (Romieu *et coll.*, 2011b). D'autres analyses sont en cours pour déterminer le rôle des hormones IGF1, IGFBP3, leptine et adiponectine, ainsi que celui d'autres cytokines et de biomarqueurs des nutriments, par rapport à la densité mammaire.

Dans le cadre d'une vaste étude multicentrique cas-témoins sur le cancer du sein, menée dans 3 états mexicains, nous avons exploré l'association du cancer du sein avec les taux d'acides gras (Chajes, soumis pour publication) et de vitamine D (Fedirko, soumis pour publication), nutriment pour lequel il existe une prévalence élevée de carence chez les mexicaines. Ce travail a été réalisé en collaboration avec le Ministère mexicain de la Santé, le *National Institute of Public Health* (NISP) et le *National Institute of Cancerology* (INCAN) du Mexique.

Nous avons récemment lancé une étude multi-pays (Brésil, Chili, Colombie,

Costa Rica et Mexique) des sous-classes moléculaires de cancer du sein préménopausal, dans la population féminine d'Amérique latine. L'objectif de l'étude PRECAMA consiste à étudier la répartition de certaines sous-classes moléculaires de cancer du sein et à identifier les rôles et les mécanismes de l'alimentation, de l'activité physique, de l'obésité et des désordres métaboliques dans l'incidence de ce cancer et la survie. La phase pilote est en cours. Un projet similaire est prévu en Afrique du Sud.

#### IMPACT DE L'EXPOSITION DANS LES PREMIÈRES ANNÉES DE LA VIE SUR LES ÉVÉNEMENTS DE SANTÉ ULTÉRIEURS : CONSORTIUM DE COHORTES DE NAISSANCE D'AMÉRIQUE LATINE SUR LA CROISSANCE ET LE DÉVELOPPEMENT SAINS

On ne connaît pas encore très bien l'impact de la transition nutritionnelle et des changements rapides de mode de vie, observés dans les LMIC, sur la croissance et le développement des enfants. L'exposition dans les premières années de la vie à une mauvaise alimentation, à la sédentarité, à la fumée de tabac et à d'autres facteurs environnementaux peut modifier les profils de croissance des nourrissons et des enfants, et entraîner chez l'adulte des désordres métaboliques, l'obésité et un risque de maladie chronique. L'objectif de ce Consortium consiste à rassembler les cohortes de naissance de trois importants pays d'Amérique latine (Brésil, Chili et Mexique) pour étudier les facteurs dans les premières années de la vie qui sont associés à des profils de croissance et de développement optimaux, et qui peuvent prévenir l'obésité et les désordres métaboliques.

L'obésité est une épidémie mondiale qui touche un nombre croissant d'enfants chaque année. Elle est souvent associée à des co-morbidités dans l'enfance et à l'âge adulte. Dans le monde, près de 42 millions d'enfants d'âge préscolaire (moins de 5 ans) sont en surpoids ou souffrent d'obésité ; 35 millions d'entre eux vivent dans des pays en développement. L'une des premières activités du Consortium consistera à étudier l'influence de l'anthropométrie maternelle sur la santé et la croissance de la progéniture.

#### INTERACTIONS GÈNES-NUTRIMENTS

Le Groupe s'intéresse à l'exploration des interactions gènes-nutriments. Parmi ses récentes activités figure sa participation au Projet de génomique des micronutriments qui fait l'objet d'une collaboration internationale. Des études sont actuellement en cours concernant les concentrations en fer dans l'organisme, les mutations du gène de l'hémochromatose, les variations du gène codant pour le récepteur de la vitamine D (Hughes *et coll.*, 2011), les variations des gènes impliqués dans la voie de signalisation de la vitamine D (demande de subvention en attente) et le risque de cancer colorectal. L'interaction des folates avec l'alcool et les gènes du métabolisme des folates, en particulier dans le cancer du sein, représente également un domaine de recherche active, de même que le rôle des nutriments dans les processus épigénétiques (Teegarden D *et coll.*, soumis pour publication).

#### ALCOOL ET CANCER

En collaboration avec la Direction générale de la Santé, le Groupe a initié une évaluation exhaustive du rôle de l'alcool et du tabac sur l'incidence et les taux de mortalité du cancer, des maladies cardiovasculaires et du diabète, en s'appuyant sur les données scientifiques produites par l'étude EPIC.

Le Groupe NEP participe également à un travail collaboratif consistant à réaliser une revue complète et une méta-analyse sur la consommation d'alcool et le risque de développement de différents cancers, notamment ceux pour lesquels on ne dispose pas assez, voire pas du tout, d'information collective. Ce travail met l'accent plus particulièrement sur l'effet de faibles consommations d'alcool. Il a donné lieu à une récente publication dont les résultats montrent un risque accru de cancer colorectal avec la consommation de plus d'un verre d'alcool par jour (Fedirko *et coll.*, 2011b). Le Groupe NEP a aussi participé à la préparation de manuscrits sur la consommation d'alcool et le cancer du poumon chez les non-fumeurs (Bagnardi *et coll.*, 2011), le cancer du larynx (Islami *et coll.*, 2010) et le carcinome épidermoïde de l'œsophage (Islami *et coll.*, 2011 ; Rota

*et coll.*, 2010), ainsi que sur les effets d'une faible consommation d'alcool ( $\leq 1$  verre/jour) sur toutes les formes de cancer (Bagnardi *et coll.*, soumis pour publication).

Le Groupe a également participé à un projet s'appuyant sur l'étude EPIC, concernant le risque de cancer imputable à la consommation d'alcool. Les résultats ont montré que la consommation d'alcool est responsable d'une forte proportion des cancers en Europe (Schütze *et coll.*, 2011).

#### DÉTERMINANTS DU VIEILLISSEMENT EN BONNE SANTÉ

Le Groupe dirige le groupe de travail sur le cancer, dans le cadre du partenariat qui le lie au projet européen intitulé « Consortium sur la santé et le vieillissement : réseau de cohortes en Europe et aux Etats-Unis » (CHANCES). Ce projet rassemble 13 cohortes internationales et vise à réaliser des analyses combinées des déterminants du risque de cancer et de la durée de survie chez les populations âgées.

#### MÉTABOLOMIQUE NUTRITIONNELLE

Récemment, le Groupe NEP a suggéré que la métabolomique pourrait jouer un rôle clé dans les futures études de nouveaux biomarqueurs alimentaires (Primrose *et coll.*, 2011 ; Chadeau-Hyam *et coll.*, 2011 ; Jenab *et coll.*, 2009a). Nous sommes donc à la tête d'une collaboration visant à déterminer des profils métabolomiques spécifiques aux habitudes alimentaires et aux modes de vie. Le Groupe participe aussi à des études cas-témoin emboîtées, destinées à réaliser des analyses métabolomiques par RMN sur des cancers du pancréas et du foie, en collaboration avec un centre de pointe dans ce domaine, le Centre européen RMN à très hauts champs à Lyon, France (<http://www.ens-lyon.fr/crmn/crmn/index.html>).

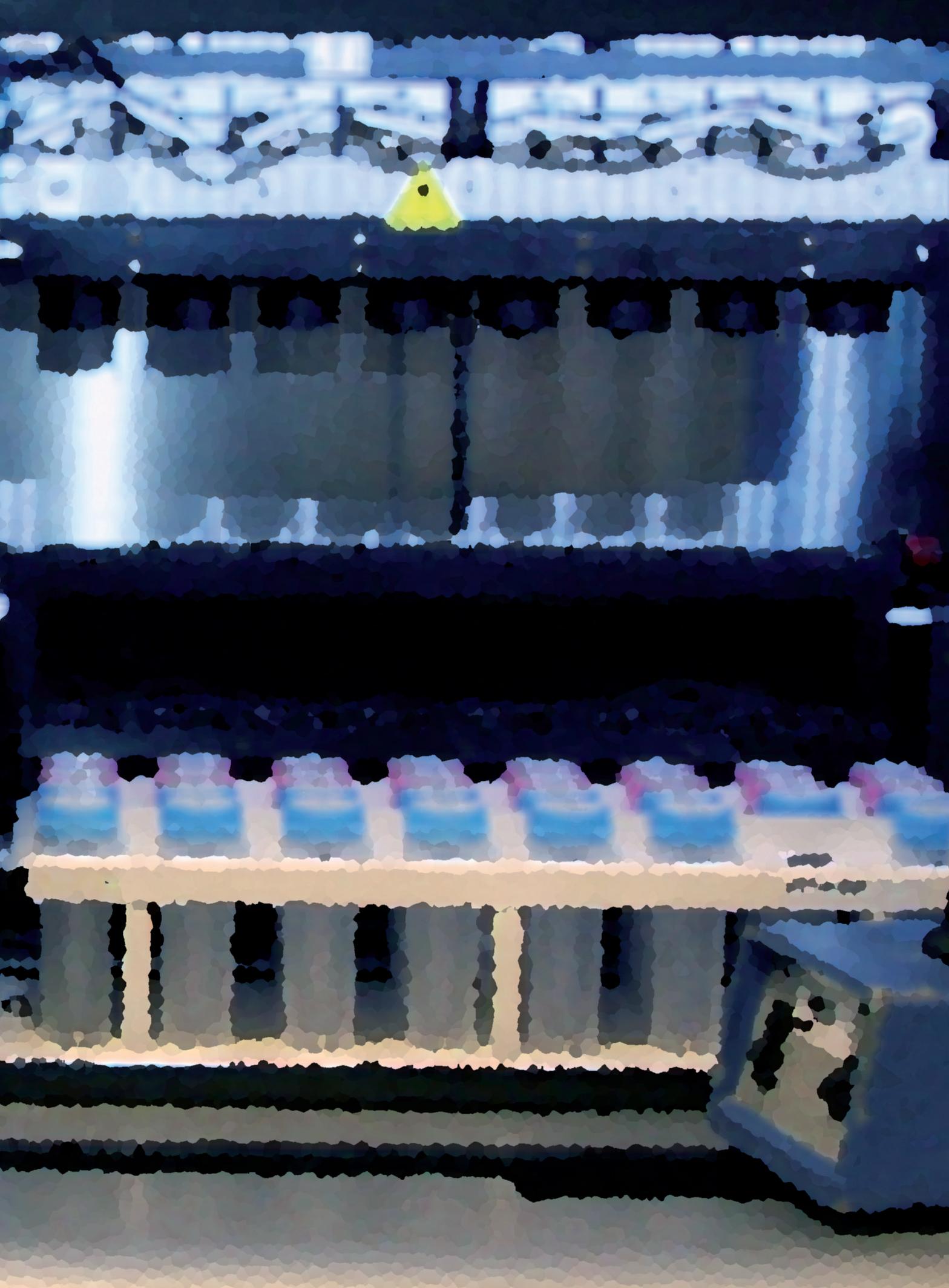
## PUBLICATIONS

- Aleksandrova K, Boeing H, Jenab M *et coll.* (2011). Metabolic Syndrome and Risks of Colon and Rectal Cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*, doi:10.1158/1940-6207.CAPR-11-0218.
- Aleksandrova K, Jenab M, Boeing H *et coll.* (2010). Circulating C-reactive protein concentrations and risks of colon and rectal cancer: a nested case-control study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol*, 172:407–418. doi:10.1093/aje/kwq135 PMID:20634278
- Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ *et coll.* (2010). Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol*, 172:1394–1403. doi:10.1093/aje/kwq300 PMID:20961969
- Bagnardi V, Rota M, Botteri E *et coll.* (2011). Alcohol consumption and lung cancer risk in never smokers: a meta-analysis. *Ann Oncol*. PMID:21427064
- Bakken K, Fournier A, Lund E *et coll.* (2011). Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*, 128:144–156. doi:10.1002/ijc.25314 PMID:20232395
- Balassiano K, Lima S, Jenab M *et coll.* (2011). Aberrant DNA methylation of cancer-associated genes in gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Cancer Lett*, 311:85–95. doi:10.1016/j.canlet.2011.06.038 PMID:21831520
- Baltar VT, Xun WW, Chuang SC *et coll.* (2011). Smoking, secondhand smoke, and cotinine levels in a subset of EPIC cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 20:869–875. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-1235 PMID:21357382
- Barraza-Villarreal A, Escamilla-Núñez MC, Hernández-Cadena L *et coll.* (2011). Elemental carbon exposure and lung function in schoolchildren from Mexico City. *Eur Respir J*, 38:548–552. doi:10.1183/09031936.00111410 PMID:21310877
- Benet M, Varraso R, Kauffmann F *et coll.* (2011). The effects of regular physical activity on adult-onset asthma incidence in women. *Respir Med*, 105:1104–1107. doi:10.1016/j.rmed.2011.03.016 PMID:21493054
- Boffetta P, Couto E, Wichmann J *et coll.* (2010). Fruit and vegetable intake and overall cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst*, 102:529–537. doi:10.1093/jnci/djq072 PMID:20371762
- Büchner FL, Bueno-de-Mesquita HB, Ros MM *et coll.* (2011). Variety in vegetable and fruit consumption and risk of bladder cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*, 128:2971–2979. doi:10.1002/ijc.25636 PMID:20979109
- Buckland G, Agudo A, Luján L *et coll.* (2010). Adherence to a Mediterranean diet and risk of gastric adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. *Am J Clin Nutr*, 91:381–390. doi:10.3945/ajcn.2009.28209 PMID:20007304
- Campa D, Hüsing A, McKay JD *et coll.* (2010). The INSIG2 rs7566605 polymorphism is not associated with body mass index and breast cancer risk. *BMC Cancer*, 10:563. doi:10.1186/1471-2407-10-563 PMID:20955599
- Campa D, Hüsing A, Stein A *et coll.* (2011a). Genetic variability of the mTOR pathway and prostate cancer risk in the European Prospective Investigation on Cancer (EPIC). *PLoS One*, 6:e16914. doi:10.1371/journal.pone.0016914 PMID:21373201
- Campa D, Claus R, Dostal L *et coll.* (2011b). Variation in genes coding for AMP-activated protein kinase (AMPK) and breast cancer risk in the European Prospective Investigation on Cancer (EPIC). *Breast Cancer Res Treat*, 127:761–767. doi:10.1007/s10549-010-1269-1 PMID:21116708
- Campa D, Hüsing A, Chang-Claude J *et coll.* (2011). Genetic variability of the fatty acid synthase pathway is not associated with prostate cancer risk in the European Prospective Investigation on Cancer (EPIC). *Eur J Cancer*, 47:420–427. doi:10.1016/j.ejca.2010.09.029 PMID:20965718
- Campa D, Hüsing A, Dostal L *et coll.* (2011). Genetic variability of the forkhead box O3 and prostate cancer risk in the European Prospective Investigation on Cancer. *Oncol Rep*, 26:979–986. PMID:21725602
- Carbajal-Arroyo L, Miranda-Soberanis V, Medina-Ramón M *et coll.* (2011). Effect of PM(10) and O(3) on infant mortality among residents in the Mexico City Metropolitan Area: a case-crossover analysis, 1997–2005. *J Epidemiol Community Health*, 65:715–721. doi:10.1136/jech.2009.101212 PMID:20724286
- Chadeau-Hyam M, Athersuch TJ, Keun HC *et coll.* (2011). Meeting-in-the-middle using metabolic profiling - a strategy for the identification of intermediate biomarkers in cohort studies. *Biomarkers*, 16:83–88. doi:10.3109/1354750X.2010.533285 PMID:21114379
- Chuang SC, Gallo V, Michaud D *et coll.* (2011). Exposure to environmental tobacco smoke in childhood and incidence of cancer in adulthood in never smokers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Causes Control*, 22:487–494. doi:10.1007/s10552-010-9723-2 PMID:21279734
- Chuang SC, Stolzenberg-Solomon R, Ueland PM *et coll.* (2011). A U-shaped relationship between plasma folate and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Cancer*, 47:1808–1816. doi:10.1016/j.ejca.2011.02.007 PMID:21411310
- Couto E, Boffetta P, Lagiou P *et coll.* (2011). Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort. *Br J Cancer*, 104:1493–1499. doi:10.1038/bjc.2011.106 PMID:21468044
- Crowe FL, Roddam AW, Key TJ *et coll.*; European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Heart Study Collaborators (2011). Fruit and vegetable intake and mortality from ischaemic heart disease: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Heart study. *Eur Heart J*, 32:1235–1243. doi:10.1093/eurheartj/ehq465 PMID:21245490
- de Batlle J, Barreiro E, Romieu I *et coll.* (2010). Dietary modulation of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Free Radic Res*, 44:1296–1303. doi:10.3109/10715762.2010.500667 PMID:20815775
- de Batlle J, Saulea J, Balcells E *et coll.*; PAC-COPD Study Group (2011). Association between  $\Omega$ 3 and  $\Omega$ 6 fatty acid intakes and serum inflammatory markers in COPD. *J Nutr Biochem*. PMID:21889886
- Del-Rio-Navarro BE, Castro-Rodríguez JA, Garibay Nieto N *et coll.* (2010). Higher metabolic syndrome in obese asthmatic compared to obese nonasthmatic adolescent males. *J Asthma*, 47:501–506. doi:10.3109/02770901003702808 PMID:20560825
- Dorne JL, Kass GE, Bordajandi LR *et coll.* (2011). Human risk assessment of heavy metals: principles and applications. *Met Ions Life Sci*, 8:27–60. PMID:21473375

- Dossus L, Becker S, Rinaldi S *et coll.* (2010). Tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , soluble TNF receptors and endometrial cancer risk: The EPIC study. *Int J Cancer*. PMID:21154749
- Duell EJ, Travier N, Lujan-Barroso L *et coll.* (2010). Menstrual and reproductive factors, exogenous hormone use, and gastric cancer risk in a cohort of women from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol*, 172:1384–1393. doi:10.1093/aje/kwq321 PMID:21051447
- Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D *et coll.*; Committee on Nonsmoking COPD, Environmental and Occupational Health Assembly (2010). An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. [Review]. *Am J Respir Crit Care Med*, 182:693–718. doi:10.1164/rccm.200811-1757ST PMID:20802169
- Ekelund U, Besson H, Luan J *et coll.* (2011). Physical activity and gain in abdominal adiposity and body weight: prospective cohort study in 288,498 men and women. *Am J Clin Nutr*, 93:826–835. doi:10.3945/ajcn.110.006593 PMID:21346093
- Elliott KS, Zeggini E, McCarthy MI *et coll.*; Australian Melanoma Family Study Investigators; PanScan Consortium (2010). Evaluation of association of HNF1B variants with diverse cancers: collaborative analysis of data from 19 genome-wide association studies. *PLoS One*, 5:e10858. doi:10.1371/journal.pone.0010858 PMID:20526366
- Ellwood P, Asher MI, Stewart AW; ISAAC Phase III Study Group (2010). The impact of the method of consent on response rates in the ISAAC time trends study. *Int J Tuberc Lung Dis*, 14:1059–1065. PMID:20626953
- Eussen SJ, Vollset SE, Hustad S *et coll.* (2010a). Plasma vitamins B2, B6, and B12, and related genetic variants as predictors of colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19:2549–2561. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0407 PMID:20813848
- Eussen SJ, Vollset SE, Igland J *et coll.* (2010b). Plasma folate, related genetic variants, and colorectal cancer risk in EPIC. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19:1328–1340. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-0841 PMID:20447924
- Eussen SJ, Vollset SE, Hustad S *et coll.* (2010c). Vitamins B2 and B6 and genetic polymorphisms related to one-carbon metabolism as risk factors for gastric adenocarcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19:28–38. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-1096 PMID:20056620
- Fagherazzi G, Touillaud MS, Boutron-Ruault MC *et coll.* (2011). No association between coffee, tea or caffeine consumption and breast cancer risk in a prospective cohort study. *Public Health Nutr*, 5:1–6. PMID:21466740
- Fedirko V, Riboli E, Bueno-de-Mesquita HB *et coll.* (2011a). Prediagnostic circulating parathyroid hormone concentration and colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 20:767–778. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-1212 PMID:21378267
- Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V *et coll.* (2011b). Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*, 22:1958–1972. doi:10.1093/annonc/mdq653 PMID:21307158
- Fejerman L, Romieu I, John EM *et coll.* (2010). European ancestry is positively associated with breast cancer risk in Mexican women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19:1074–1082. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-1193 PMID:20332279
- Ferrari P, Roddam A, Fahey MT *et coll.* (2009). A bivariate measurement error model for nitrogen and potassium intakes to evaluate the performance of regression calibration in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Eur J Clin Nutr*, 63 Suppl 4:S179–S187. doi:10.1038/ejcn.2009.80 PMID:19888273
- Freisling H, Fahey MT, Moskal A *et coll.* (2010). Region-specific nutrient intake patterns exhibit a geographical gradient within and between European countries. *J Nutr*, 140:1280–1286. doi:10.3945/jn.110.121152 PMID:20484545
- Gallo V, Neasham D, Airoidi L *et coll.* (2010). Second-hand smoke, cotinine levels, and risk of circulatory mortality in a large cohort study of never-smokers. *Epidemiology*, 21:207–214. doi:10.1097/EDE.0b013e3181c9fdad PMID:20081539
- Giles LV, Barn P, Künzli N *et coll.* (2011). From good intentions to proven interventions: effectiveness of actions to reduce the health impacts of air pollution. [Review]. *Environ Health Perspect*, 119:29–36. doi:10.1289/ehp.1002246 PMID:20729178
- Gram IT, Lukanova A, Brill I *et coll.* (2011). Cigarette smoking and risk of histological subtypes of epithelial ovarian cancer in the EPIC cohort study. *Int J Cancer*, n/a. doi:10.1002/ijc.26235 PMID:21678398
- Grote VA, Rohrmann S, Dossus L *et coll.* (2011). The association of circulating adiponectin levels with pancreatic cancer risk: A study within the prospective EPIC cohort. *Int J Cancer*, n/a. doi:10.1002/ijc.26244 PMID:21681743
- Hoefl B, Linseisen J, Beckmann L *et coll.* (2010). Polymorphisms in fatty-acid-metabolism-related genes are associated with colorectal cancer risk. *Carcinogenesis*, 31:466–472. doi:10.1093/carcin/bgp325 PMID:20042636
- Huerta JM, Navarro C, Chirlaque M-D *et coll.* (2010). Prospective study of physical activity and risk of primary adenocarcinomas of the oesophagus and stomach in the EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition) cohort. *Cancer Causes Control*, 21:657–669. doi:10.1007/s10552-009-9493-x PMID:20052611
- Hughes DJ, Hlavatá I, Soucek P *et coll.* (2011). Variation in the vitamin D receptor gene is not associated with risk of colorectal cancer in the Czech Republic. *J Gastrointest Cancer*, 42:149–154. doi:10.1007/s12029-010-9168-6 PMID:20585998
- Huybrechts I, Lin Y, De Keyser W *et coll.* (2011). Dietary sources and sociodemographic and economic factors affecting vitamin D and calcium intakes in Flemish preschoolers. *Eur J Clin Nutr*, 65:1039–1047. doi:10.1038/ejcn.2011.71 PMID:21559036
- Imhoff-Kunsch B, Stein AD, Martorell R *et coll.* (2011). Prenatal Docosahexaenoic Acid Supplementation and Infant Morbidity: Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. PMID:21807696
- Islami F, Fedirko V, Tramacere I *et coll.* (2011). Alcohol drinking and esophageal squamous cell carcinoma with focus on light-drinkers and never-smokers: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*, 129:2473–2484. doi:10.1002/ijc.25885 PMID:21190191
- Islami F, Tramacere I, Rota M *et coll.* (2010). Alcohol drinking and laryngeal cancer: overall and dose-risk relation—a systematic review and meta-analysis. [Review]. *Oral Oncol*, 46:802–810. doi:10.1016/j.oraloncology.2010.07.015 PMID:20833578
- Itsara A, Wu H, Smith JD *et coll.* (2010). De novo rates and selection of large copy number variation. *Genome Res*, 20:1469–1481. doi:10.1101/gr.107680.110 PMID:20841430

- Jacobs EJ, Chanock SJ, Fuchs CS *et coll.* (2010). Family history of cancer and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Int J Cancer*, 127:1421–1428. doi:10.1002/ijc.25148 PMID:20049842
- Jakszyn P, Agudo A, Lujan-Barroso L *et coll.* (2011a). Dietary intake of heme iron and risk of gastric cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EURGAST- EPIC) study. *Int J Cancer*, n/a. doi:10.1002/ijc.26263 PMID:21717452
- Jakszyn P, González CA, Luján-Barroso L *et coll.* (2011b). Red meat, dietary nitrosamines, and heme iron and risk of bladder cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 20:555–559. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0971 PMID:21239687
- Jenab M, Boffetta P (2010). Glycemic index and glycemic load: application in observational studies and association with hepatocellular carcinoma risk. Meaningful or error prone? *Ann Oncol*, 21:437–439. doi:10.1093/annonc/mdq016 PMID:20176692
- Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P *et coll.* (2010). Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ*, 340 :b5500. doi:10.1136/bmj.b5500 PMID:20093284
- Jenab M, McKay J, Bueno-de-Mesquita HB *et coll.* (2009). Vitamin D receptor and calcium sensing receptor polymorphisms and the risk of colorectal cancer in European populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18:2485–2491. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-0319 PMID:19706842
- Jenab M, Slimani N, Bictash M *et coll.* (2009). Biomarkers in nutritional epidemiology: applications, needs and new horizons. *Hum Genet*, 125:507–525. doi:10.1007/s00439-009-0662-5 PMID:19357868
- Johansson M, Relton C, Ueland PM *et coll.* (2010). Serum B vitamin levels and risk of lung cancer. *JAMA*, 303:2377–2385. doi:10.1001/jama.2010.808 PMID:20551408
- Key TJ, Appleby PN, Reeves GK *et coll.*; Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group (2011). Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br J Cancer*, 105:709–722. doi:10.1038/bjc.2011.254 PMID:21772329
- Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW; Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group (2010). Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *Lancet Oncol*, 11:530–542. doi:10.1016/S1470-2045(10)70095-4 PMID:20472501
- Kröger J, Ferrari P, Jenab M *et coll.* (2009). Specific food group combinations explaining the variation in intakes of nutrients and other important food components in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: an application of the reduced rank regression method. *Eur J Clin Nutr*, 63 Suppl 4;S263–S274. PMID:19888278
- Leufkens AM, van Duijnhoven FJB, Woudt SHS *et coll.* (Sous presse) .Biomarkers of oxidative stress and risk of developing colorectal cancer: a cohort-nested case-control study in the EPIC study. *AJE*.
- Linseisen J, Rohrmann S, Bueno-de-Mesquita B *et coll.* (2011). Consumption of meat and fish and risk of lung cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Causes Control*, 22:909–918. doi:10.1007/s10552-011-9764-1 PMID:21479828
- Linseisen J, Welch AA, Ocké M *et coll.* (2009). Dietary fat intake in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: results from the 24-h dietary recalls. *Eur J Clin Nutr*, 63 Suppl 4;S61–S80. doi:10.1038/ejcn.2009.75 PMID:19888281
- Mallol J, Solé D, Baeza-Bacab M *et coll.*; Latin American ISAAC Group (2010). Regional variation in asthma symptom prevalence in Latin American children. *J Asthma*, 47:644–650. doi:10.3109/02770901003686480 PMID:20642377
- Menvielle G, Boshuizen H, Kunst AE *et coll.* (2010). Occupational exposures contribute to educational inequalities in lung cancer incidence among men: Evidence from the EPIC prospective cohort study. *Int J Cancer*, 126:1928–1935. PMID:19810107
- Menvielle G, Kunst AE, van Gils CH *et coll.* (2011). The contribution of risk factors to the higher incidence of invasive and in situ breast cancers in women with higher levels of education in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol*, 173:26–37. doi:10.1093/aje/kwq319 PMID:21084553
- Merten C, Ferrari P, Bakker M *et coll.* (2011). Methodological characteristics of the national dietary surveys carried out in the European Union as included in the European Food Safety Authority (EFSA) Comprehensive European Food Consumption Database. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 28:975–995. PMID:21732710
- Michaud DS, Bové G, Gallo V *et coll.* (2011). Anthropometric measures, physical activity, and risk of glioma and meningioma in a large prospective cohort study. *Cancer Prev Res (Phila)*, 4:1385–1392. PMID:21685234
- Michaud DS, Gallo V, Schlehofer B *et coll.* (2010a). Coffee and tea intake and risk of brain tumors in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. *Am J Clin Nutr*, 92:1145–1150. doi:10.3945/ajcn.2010.29876 PMID:20844074
- Michaud DS, Gallo V, Schlehofer B *et coll.* (2010b). Reproductive factors and exogenous hormone use in relation to risk of glioma and meningioma in a large European cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19:2562–2569. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0447 PMID:20802020
- Moreno-Macias H, Romieu I, London SJ, Laird NM (2010). Gene-environment interaction tests for family studies with quantitative phenotypes: A review and extension to longitudinal measures. *Hum Genomics*, 4:302–326. PMID:20650819
- Neasham D, Sifi A, Nielsen KR *et coll.* (2011). Occupation and risk of lymphoma: a multicentre prospective cohort study (EPIC). *Occup Environ Med*, 68:77–81. doi:10.1136/oem.2009.048173 PMID:20884795
- Ocké MC, Larrañaga N, Grioni S *et coll.* (2009). Energy intake and sources of energy intake in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Clin Nutr*, 63 Suppl 4;S3–S15. PMID:19888279
- Olsen A, Halkjaer J, van Gils CH *et coll.* (2009). Dietary intake of the water-soluble vitamins B1, B2, B6, B12 and C in 10 countries in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Clin Nutr*, 63 Suppl 4;S122–S149. doi:10.1038/ejcn.2009.78 PMID:19888270
- Petersen GM, Amundadottir L, Fuchs CS *et coll.* (2010). A genome-wide association study identifies pancreatic cancer susceptibility loci on chromosomes 13q22.1, 1q32.1 and 5p15.33. *Nat Genet*, 42:224–228. doi:10.1038/ng.522 PMID:20101243
- Price AJ, Allen NE, Appleby PN *et coll.* (2010). Plasma phytanic acid concentration and risk of prostate cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr*, 91:1769–1776. doi:10.3945/ajcn.2009.28831 PMID:20427733
- Primrose S, Draper J, Elsom R *et coll.* (2011). Metabolomics and human nutrition. *Br J Nutr*, 105:1277–1283. doi:10.1017/S0007114510004812 PMID:21255470

- Purdue MP, Johansson M, Zelenika D *et coll.* (2011). Genome-wide association study of renal cell carcinoma identifies two susceptibility loci on 2p21 and 11q13.3. *Nat Genet*, 43:60–65.doi:10.1038/ng.723 PMID:21131975
- Rinaldi S, Cleveland R, Norat T *et coll.* (2010). Serum levels of IGF-I, IGFBP-3 and colorectal cancer risk: results from the EPIC cohort, plus a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer*, 126:1702–1715. PMID:19810099
- Riojas-Rodriguez H, Schilman A, Marron-Mares AT *et coll.* (2011). Impact of the improved patsari biomass stove on urinary polycyclic aromatic hydrocarbon biomarkers and carbon monoxide exposures in rural Mexican women. *Environ Health Perspect*, 119:1301–1307.doi:10.1289/ehp.1002927 PMID:21622083
- Ritte RE, Lukanova A, Dossus L, Becker S *et coll.* (2011). Postmenopausal serum sex steroids and risk of hormone receptor positive and negative breast cancer: a nested case-control study. *Cancer Prev Res*
- Romieu I, Biessy C, Rice M *et coll.* (2011b). Abstract : Metabolic syndrome and mammographic density in Mexican women. Fifth international breast density workshop and mammography based risk assessment, San Francisco, 9–10 June 2011
- Romieu I, Escamilla-Núñez MC, Sánchez-Zamorano LM *et coll.* (2011a). The association between body shape silhouette and dietary pattern among Mexican women. *Public Health Nutr*, 1–10.doi:10.1017/S1368980011001182 PMID:21875454
- Romieu I, Moreno-Macias H, London SJ (2010). Gene by environment interaction and ambient air pollution. *Proc Am Thorac Soc*, 7:116–122. doi:10.1513/pats.200909-097RM PMID:20427582
- Rota M, Bellocco R, Scotti L *et coll.* (2010). Random-effects meta-regression models for studying nonlinear dose-response relationship, with an application to alcohol and esophageal squamous cell carcinoma. *Stat Med*, 29:2679–2687.doi:10.1002/sim.4041 PMID:20809481
- Sala N, Muñoz X, Travier N *et coll.* (2011). Prostate stem-cell antigen gene is associated with diffuse and intestinal gastric cancer in Caucasians: Results from the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer*, n/a.doi:10.1002/ijc.26243 PMID:21681742
- Sánchez-Zamorano LM, Flores-Luna L, Angeles-Llerenas A *et coll.* (2011). Healthy lifestyle on the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 20:912–922.doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-1036 PMID:21335508
- Schlehofer B, Siegmund B, Linseisen J *et coll.* (2011). Primary brain tumours and specific serum immunoglobulin E: a case-control study nested in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Allergy*. PMID:21726235
- Schütze M, Boeing H, Pischon T *et coll.* (2011). Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. *BMJ*, 342 apr07 1;d1584. doi:10.1136/bmj.d1584 PMID:21474525
- Scocciati C, Ricceri F, Ferrari P *et coll.* (2011). Methylation patterns in sentinel genes in peripheral blood cells of heavy smokers: Influence of cruciferous vegetables in an intervention study. *Epigenetics*, 6. PMID:21822058
- Sieri S, Krogh V, Saieva C *et coll.* (2009). Alcohol consumption patterns, diet and body weight in 10 European countries. *Eur J Clin Nutr*, 63 Suppl 4;S81–S100.doi:10.1038/ejcn.2009.76 PMID:19888282
- Slimani N, Deharveng G, Southgate D A T *et coll.* (2009). Contribution of highly industrially processed foods to the nutrient intakes and patterns of middle-aged populations in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Eur J Clin Nutr*, 63 Suppl 4;S206–S225.doi:10.1038/ejcn.2009.82 PMID:19888275
- Solé D, Mallol J, Wandalsen GF, Aguirre V; Latin American ISAAC Phase 3 Study Group (2010). Prevalence of symptoms of eczema in Latin America: results of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 20:311–323. PMID:20815309
- Tang H, Siegmund DO, Johnson NA *et coll.* (2010). Joint testing of genotype and ancestry association in admixed families. *Genet Epidemiol*, 34:783–791. doi:10.1002/gepi.20520 PMID:21031451
- Timofeeva MN, McKay JD, Smith GD *et coll.* (2011). Genetic Polymorphisms in 15q25 and 19q13 Loci, Cotinine Levels, and Risk of Lung Cancer in EPIC. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. PMID:21862624
- Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY *et coll.*; Mexico City Childhood Asthma Study (MCAAS); Children's Health Study (CHS) and HARBORS study; Genetics of Asthma in Latino Americans (GALA) Study, the Study of Genes-Environment and Admixture in Latino Americans (GALA2) and the Study of African Americans, Asthma, Genes & Environments (SAGE); Childhood Asthma Research and Education (CARE) Network; Childhood Asthma Management Program (CAMP); Study of Asthma Phenotypes and Pharmacogenomic Interactions by Race-Ethnicity (SAPPHIRE); Genetic Research on Asthma in the African Diaspora (GRAAD) Study (2011). Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat Genet*, 43:887–892. doi:10.1038/ng.888 PMID:21804549
- Tramacere I, Scotti L, Jenab M *et coll.* (2010). Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Int J Cancer*, 126:1474–1486. PMID:19816941
- Trichopoulos D, Christina B, Pagona L *et coll.* (Sous presse). Causes of Hepatocellular carcinoma and their contribution to the disease burden in a European cohort. *J Natl Cancer Inst*.
- Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ *et coll.* (2011). Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Causes Control*, 22:1075–1084. PMID:21637986
- van Duijnhoven FJB, Bueno-De-Mesquita HB, Calligaro M *et coll.* (2011). Blood lipid and lipoprotein concentrations and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Gut*, 60:1094–1102.doi:10.1136/gut.2010.225011 PMID:21383385
- Vrieling A, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC *et coll.* (2010). Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*, 126:2394–2403. PMID:19790196
- Welch AA, Fransen H, Jenab M *et coll.* (2009). Variation in intakes of calcium, phosphorus, magnesium, iron and potassium in 10 countries in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Eur J Clin Nutr*, 63 Suppl 4;S101–S121.doi:10.1038/ejcn.2009.77 PMID:19888269
- Zamora-Ros R, Knaze V, Luján-Barroso L *et coll.* (2011). Estimation of the intake of anthocyanidins and their food sources in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Br J Nutr*, 1–10.doi:10.1017/S0007114511001437 PMID:21481290



# GRUPE BIOMARQUEURS (BMA)

**Chef**

Dr Augustin Scalbert

**Chercheur**

Dr Sabina Rinaldi

**Chercheur invité**

Dr Véronique Chajès

**Techniciens de laboratoire**

David Achaintre

Hernandez Maria de la Luz

Béatrice Vozar

**Secrétaire**

Nicole Suty

Créé en 2010, le Groupe Biomarqueurs (BMA) a pour principal objectif d'identifier de nouveaux biomarqueurs de l'exposition alimentaire, des contaminants alimentaires, des toxiques environnementaux et des hormones, et de les utiliser ensuite dans de vastes études cas-témoins et de cohortes sur le risque de cancer, ainsi que dans des interventions alimentaires à petite échelle, chez l'homme. Le Groupe BMA travaillera en lien étroit avec les Groupes DEX et NEP. Cette approche permettra de mieux comprendre les voies mécanistiques et métaboliques par lesquelles l'alimentation, les contaminants et les hormones influencent le développement du cancer et les événements intermédiaires de ce développement.

Pour atteindre ces objectifs, le Groupe BMA utilise deux approches principales :

#### 1. MISE AU POINT DE NOUVELLES MÉTHODES ANALYTIQUES POUR CARACTÉRISER LE MÉTABOLOME HUMAIN

Le métabolome humain (ensemble des petites molécules contenues dans un échantillon biologique) contient d'importantes informations reflétant la physiologie d'un individu. Les récents progrès en matière de techniques analytiques permettent de récupérer une quantité croissante de ces informations.

Le Groupe a mis au point des méthodes à haut rendement et très sensibles comme des techniques immunologiques et de spectrométrie de masse, pour rechercher, valider et appliquer des biomarqueurs des expositions alimentaires environnementales, de l'activité physique et de l'état physiologique. Ces méthodes peuvent être spécifiques d'un seul composé. Pendant ce biennium, nous avons ainsi développé une méthode de référence pour l'analyse du bisphénol A, important perturbateur endocrinien appartenant à la classe des contaminants alimentaires. La méthode a été validée sur des échantillons de sang de cordon, en collaboration avec l'Hôpital neurocardiologique de Bron (Harthe *et coll*, soumis pour publication).

L'accent est plus particulièrement mis sur la métabolomique, une approche puissante et novatrice, capable de doser

des centaines de métabolites dans des échantillons biologiques humains. Cette approche, qui n'a été que très récemment appliquée à l'épidémiologie moléculaire dans des études d'associations panmétabolomiques, contribuera certainement à notre compréhension du rôle de l'alimentation et du mode de vie dans le risque de cancer. La nouvelle capacité interne, acquise grâce à l'achat de deux spectromètres de masse hautement sensibles, couplés à la chromatographie liquide, et d'un chromatographe gaz nouvelle génération, permet de caractériser et de quantifier de grandes séries de molécules complexes, comme les acides gras ou les polyphénols.

La métabolomique ciblée permet le dosage de fractions particulières du métabolome, tels les polyphénols alimentaires, les principaux oxydants de l'alimentation et plus de 400 composés connus dans divers aliments, ou des phtalates également connus pour leur grande diversité structurale. Les fractions du métabolome partageant une même fonctionnalité (phénols, acides carboxyliques ou amines) sont marquées au deutérium ou au carbone 13 pour former des dérivés caractéristiques. Cette technique (codage de métabolite) améliore énormément la sensibilité et la sélectivité, et réduit la variabilité analytique du dosage de composés souvent présents à l'état de traces. Mises au point en collaboration avec le Service Central d'Analyse de Solaize, Lyon (CNRS), et le département de chimie de l'Université d'Alberta, ces méthodes peuvent être utilisées sur des échantillons de faible volume (quelques  $\mu\text{L}$ ) et sont donc compatibles avec les études de cohorte, lors desquelles le volume des échantillons est très souvent un facteur limitant. Une technique de chromatographie en phase gazeuse a également été mise au point et validée, en collaboration avec l'Institut Gustave Roussy, pour la séparation et la quantification de 60 acides gras, notamment 12 isomères trans, dont certains ont été validés comme biomarqueurs d'aliments industriellement transformés (Chajès *et coll*, accepté pour publication, 2011a).

La métabolomique non ciblée permet la recherche de nouveaux biomarqueurs.

A l'aide d'analyses multivariées, on compare les empreintes métaboliques obtenues par spectrométrie de masse haute résolution sur des échantillons biologiques d'individus différant par leur mode de vie ou leur alimentation, afin d'identifier des biomarqueurs caractéristiques d'un aliment ou d'un régime alimentaire particulier. Nous recherchons ainsi de nouveaux biomarqueurs alimentaires ou d'expositions environnementales, en collaboration avec l'Université d'Alberta (Département informatique), l'*Imperial College* de Londres, l'INRA de Clermont-Ferrand et le *University College* de Dublin.

#### 2. UTILISATION DES BIOMARQUEURS DANS LES ÉTUDES DE COHORTES

Nous avons utilisé des biomarqueurs pour étudier des associations avec le risque de cancer dans certains domaines particulièrement importants :

Acides gras et cancer. On a découvert de nouvelles associations entre des profils d'acides gras particuliers et les risques de cancer de l'estomac (Chajès *et coll*, 2011b) et du sein (Chajès *et coll*, 2011c). Grâce aux améliorations apportées à la technique de chromatographie en phase gazeuse, 60 acides gras des phospholipides plasmatiques ont pu être identifiés et dosés, dans le cadre de l'étude EPIC. Le Groupe BMA entreprend actuellement une vaste étude cas-témoins emboîtée (5000 cas de cancer du sein de la cohorte EPIC), en collaboration avec la Plate-forme lipidomique de l'Institut Gustave Roussy, pour étudier les associations entre le risque de cancer du sein et la présence de biomarqueurs d'exposition aux acides gras trans de l'alimentation (caractéristiques des aliments industriellement transformés et des aliments issus de ruminants) et à d'autres acides gras du lipidome.

Plusieurs études concernant l'association entre biomarqueurs des acides gras et risque de cancer sont en cours dans la cohorte EPIC et les cohortes mexicaines EsMaestras et CAMA, afin de mieux comprendre les interactions entre acides gras et certains gènes/voies spécifiques, par rapport à la méthylation des gènes et l'évolution des cancers.

**Hormones et cancer.** Le Groupe BMA possède une grande expérience dans l'étude des hormones comme facteurs de risque pour différents cancers. Pendant ce dernier biennium, le Groupe BMA a centré ses activités sur la validation de tests commerciaux de dosage d'hormones (facteurs de croissance, stéroïdes sexuels, peptide C, adiponectine, leptine et hormones thyroïdiennes) dans des études épidémiologiques de grande envergure. Nous avons ainsi réalisé des dosages d'hormones pour différentes études cas-témoins nichées au sein de la cohorte EPIC, afin de caractériser les associations entre hormones endogènes et risque de cancer du col utérin (Rinaldi *et coll.*, soumis pour publication) et entre hormones thyroïdiennes et risque de cancer de la thyroïde. Dans le cadre d'un projet collaboratif sur le cancer du sein, le Groupe BMA réalise également les dosages d'œstrogènes sur les échantillons des études *New York University Women's Health* et *Northern Sweden Health and Disease*. Il a également commencé l'analyse de plusieurs hormones sur des échantillons de la cohorte mexicaine EsMaestras, pour explorer les associations entre taux d'hormones et densité mammaire. Au sein de la cohorte EPIC, le Groupe s'intéresse aussi à l'étude de la relation entre les hormones endogènes (stéroïdes sexuels, facteurs de croissance, insuline et cytokines) et les facteurs de risque environnementaux, dont l'activité physique (manuscrit en préparation).

Les chercheurs de l'équipe participent également aux activités de plusieurs groupes de travail EPIC sur le cancer (cancers du sein, de l'ovaire et de l'endomètre), en étroite collaboration avec le Groupe NEP. Ils coordonnent notamment les activités du groupe de travail EPIC sur le cancer de la thyroïde (en collaboration avec le Dr Silvia Franceschi du Groupe ICE) et sont à la tête d'une étude sur l'obésité, les facteurs génésiques, les hormones thyroïdiennes et le risque de cancer de la thyroïde. Le Groupe BMA collabore aussi à des études cas-témoins conduites par le Groupe NEP sur le risque de cancer du sein chez les femmes, en Amérique latine et en Afrique du Sud. Pour tous ces projets, il est prévu de recueillir différents échantillons biologiques (sang,

urine, tissus tumoraux) et de doser les biomarqueurs du statut nutritionnel, hormonal et métabolique, afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués.

**Polyphénols et cancer.** Antioxydants les plus abondants dans l'alimentation, les polyphénols pourraient jouer un rôle dans la prévention du cancer. En collaboration avec les universités d'Alberta et de Barcelone, le Groupe BMA a donc mis au point une base de données complète sur les polyphénols alimentaires et leurs métabolites (Phenol-Explorer 2.0 ; Perez-Jimenez *et coll.*, 2010b,c). En collaboration avec le Groupe NEP, cette base de données a permis d'établir une table de composition alimentaire en polyphénols pour la cohorte EPIC. Cette table est utilisée pour étudier les associations avec les risques de cancer. A partir des données relatives au métabolisme des polyphénols, nous identifions des candidats biomarqueurs d'exposition (Perez-Jimenez *et coll.*, 2010a) qui seront validés dans l'étude transversale EPIC.

**Métabolome issu de la digestion des aliments.** Plus de 20 000 constituants chimiques ont été décrits dans les aliments. Ingérés avec l'alimentation et absorbés à travers la barrière intestinale, ils sont présents dans le sang et l'urine et forment ce que nous avons appelé « métabolome issu de la digestion des aliments ». Un certain nombre de ces métabolites reflètent la consommation d'aliments qui pourraient influencer sur le risque de cancer. L'année dernière, notre équipe a identifié un profil particulier d'acides gras, dans des échantillons plasmatiques pré-diagnostiques. Ce profil sert de biomarqueur à la fois des acides gras alimentaires et du métabolisme des acides gras. En étroite collaboration avec le Groupe DEX, nous avons aussi recherché de nouveaux biomarqueurs des aliments transformés, dans une étude transversale nichée au sein de la cohorte EPIC. L'acide trans élaïdique plasmatique a ainsi été identifié comme biomarqueur d'aliments hautement transformés (Chajès *et coll.*, accepté pour publication, 2011a).

Toujours en collaboration avec le Groupe DEX, nous avons également entrepris la création d'une nouvelle base de données sur le métabolome

issu de la digestion des aliments et les biomarqueurs de l'alimentation. L'application de cette approche métabolomique à l'étude transversale EPIC nous permettra de comparer des groupes de consommateurs et de non-consommateurs de différents produits alimentaires, et d'identifier des biomarqueurs caractéristiques de la consommation de ces produits. Ces nouveaux biomarqueurs seront ensuite utilisés dans de vastes études de cohorte pour rechercher de nouvelles associations avec les risques de cancer.

## PUBLICATIONS

- Aleksandrova K, Boeing H, Jenab M *et coll.* (2011). Metabolic Syndrome and Risks of Colon and Rectal Cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*.
- Aleksandrova K, Jenab M, Boeing H *et coll.* (2010). Circulating C-reactive protein concentrations and risks of colon and rectal cancer: a nested case-control study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol*, 172:407–418. doi:10.1093/aje/kwq135 PMID:20634278
- Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ *et coll.* (2010). Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol*, 172:1394–1403. doi:10.1093/aje/kwq300 PMID:20961969
- Auclair S, Chironi G, Milenkovic D *et coll.* (2010). The regular consumption of a polyphenol-rich apple does not influence endothelial function: a randomised double-blind trial in hypercholesterolemic adults. *Eur J Clin Nutr*, 64:1158–1165. doi:10.1038/ejcn.2010.135 PMID:20683465
- Bakken K, Fournier A, Lund E *et coll.* (2011). Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*, 128:144–156. doi:10.1002/ijc.25314 PMID:20232395
- Bergmann MM, Schutze M, Steffen A *et coll.* (2011). The association of lifetime alcohol use with measures of abdominal and general adiposity in a large-scale European cohort, Ahead of print. *Eur J Clin Nutr*, 11.
- Campa D, Claus R, Dostal L *et coll.* (2011). Variation in genes coding for AMP-activated protein kinase (AMPK) and breast cancer risk in the European Prospective Investigation on Cancer (EPIC). *Breast Cancer Res Treat*, 127:761–767. PMID:21116708
- Campa D, Hüsing A, Chang-Claude J *et coll.* (2011). Genetic variability of the fatty acid synthase pathway is not associated with prostate cancer risk in the European Prospective Investigation on Cancer (EPIC). *Eur J Cancer*, 47:420–427. PMID:20965718
- Campa D, Hüsing A, McKay JD *et coll.* (2010). The INSG2 rs7566605 polymorphism is not associated with body mass index and breast cancer risk. *BMC Cancer*, 10:563. doi:10.1186/1471-2407-10-563 PMID:20955599
- Chajès V, Biessy C, Byrnes G *et coll.* (2011). Ecological-Level Associations Between Highly Processed Food Intakes and Plasma Phospholipid Elaidic Acid Concentrations: Results From a Cross-Sectional Study Within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Nutr Cancer*, 63:1235–1250. doi:10.1080/01635581.2011.617530 PMID:22043987
- Chajès V, Jenab M, Romieu I *et coll.* (2011). Plasma phospholipid fatty acid concentrations and risk of gastric adenocarcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Am J Clin Nutr*, 94:1304–1313. doi:10.3945/ajcn.110.005892 PMID:21993438
- Chajès V, Joulin V, Clavel-Chapelon F (2011c). The fatty acid desaturation index of blood lipids, as a biomarker of hepatic stearoyl-CoA desaturase expression, is a predictive factor of breast cancer risk. *Curr Opin Lipidol*, 22:6–10. doi:10.1097/MOL.0b013e3283404552 PMID:20935562
- Crowe FL, Key TJ, Allen NE *et coll.* (2011). A cross-sectional analysis of the associations between adult height, BMI and serum concentrations of IGF-I and IGFBP-1 -2 and -3 in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Ann Hum Biol*, 38:194–202 PMID:20731527
- Dossus L, Allen N, Kaaks R *et coll.* (2010). Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*, 127:442–451. PMID:19924816
- Dossus L, Becker S, Rinaldi S *et coll.* (2010). Tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , soluble TNF receptors and endometrial cancer risk: The EPIC study. *Int J Cancer*. PMID:21154749
- Dossus L, Rinaldi S, Becker S *et coll.* (2010). Obesity, inflammatory markers, and endometrial cancer risk: a prospective case-control study. *Endocr Relat Cancer*, 17:1007–1019. doi:10.1677/ERC-10-0053 PMID:20843938
- Duell EJ, Travier N, Lujan-Barroso L *et coll.* (2010). Menstrual and reproductive factors, exogenous hormone use, and gastric cancer risk in a cohort of women from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol*, 172:1384–1393. doi:10.1093/aje/kwq321 PMID:21051447
- Ekelund U, Besson H, Luan J *et coll.* (2011). Physical activity and gain in abdominal adiposity and body weight: prospective cohort study in 288,498 men and women. *Am J Clin Nutr*, 93:826–835. doi:10.3945/ajcn.110.006593 PMID:21346093
- Fedirko V, Riboli E, Bueno-de-Mesquita HB *et coll.* (2011). Pre-diagnostic Circulating Parathyroid Hormone Concentration and Colorectal Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 4.
- Felgines C, Krisa S, Mauray A *et coll.* (2010). Radiolabelled cyanidin 3-O-glucoside is poorly absorbed in the mouse. *Br J Nutr*, 103:1738–1745. doi:10.1017/S0007114510000061 PMID:20187984
- Franceschi S, Lise M, Trépo C *et coll.* (2011). Infection with hepatitis B and C viruses and risk of lymphoid malignancies in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 20:208–214. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0889 PMID:21098651
- Freisling H, van Bakel MM, Biessy C *et coll.* (2011). Dietary reporting errors on 24 h recalls and dietary questionnaires are associated with BMI across six European countries as evaluated with recovery biomarkers for protein and potassium intake. *Br J Nutr*, 1–11. PMID:21791145
- González CA, Travier N, Luján-Barroso L *et coll.* (2011). Dietary factors and in situ and invasive cervical cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Int J Cancer*, 129:449–459 PMID:20853322
- Grote VA, Rohrmann S, Nieters A *et coll.* (2011). The association of circulating adiponectin levels with pancreatic cancer risk; a study within the prospective EPIC cohort. Ahead of print. *Int J Cancer*
- Hainaut P, Vozar B, Rinaldi S *et coll.* (2011). The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition biobank. *Methods Mol Biol*, 675:179–191. doi:10.1007/978-1-59745-423-0\_7 PMID:20949388
- Hermann S, Rohrmann S, Linseisen J *et coll.* (2011). The association of education with body mass index and waist circumference in the EPIC-PANACEA study. *BMC Public Health*, 11:169. PMID:21414225
- Hoeft B, Linseisen J, Beckmann L *et coll.* (2010). Polymorphisms in fatty-acid-metabolism-related genes are associated with colorectal cancer risk. *Carcinogenesis*, 31:466–472. doi:10.1093/carcin/bgp325 PMID:20042636
- Hollman PC, Cassidy A, Comte B *et coll.* (2011). The biological relevance of direct antioxidant effects of polyphenols for cardiovascular health in humans is not established. *J Nutr*, 141:989S–1009S. PMID:21451125

- Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P *et coll.* (2010). Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ*, 340 jan21 3;b5500. doi:10.1136/bmj.b5500 PMID:20093284
- Key TJ, Appleby PN, Reeves GK *et coll.*; Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group (2011). Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br J Cancer*, 105:709–722. doi:10.1038/bjc.2011.254 PMID:21772329
- Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW; Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group (2010). Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *Lancet Oncol*, 11:530–542. doi:10.1016/S1470-2045(10)70095-4 PMID:20472501
- Landberg R, Sun Q, Rimm EB *et coll.* (2010). Dietary flavonoids in relation to markers of inflammation and endothelial dysfunction in US women. *Am J Clin Nutr*, 141:618–625.
- Le Marchand L, Wang H, Rinaldi S *et coll.* (2010). Associations of plasma C-peptide and IGFBP-1 levels with risk of colorectal adenoma in a multiethnic population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19:1471–1477. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0128 PMID:20501760
- Maillard V, Kuriki K, Lefebvre B *et coll.* (2010). Serum carotenoid, tocopherol and retinol concentrations and breast cancer risk in the E3N-EPIC study. *Int J Cancer*, 127:1188–1196. doi:10.1002/ijc.25138 PMID:20039325
- Mauray A, Felgines C, Morand C *et coll.* (2010). Nutrigenomic analysis of the protective effects of bilberry anthocyanin-rich extract in apo E-deficient mice. *Genes Nutr*, 5:343–353. doi:10.1007/s12263-010-0171-0 PMID:21189870
- Mauray A, Felgines C, Morand C *et coll.* (2010). Bilberry anthocyanin-rich extract alters expression of genes related to atherosclerosis development in aorta of apo E-deficient mice. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. Sous presse. doi:10.1016/j.numecd.2010.04.011 PMID:20678907
- Menvielle G, Kunst AE, van Gils CH *et coll.* (2011). The contribution of risk factors to the higher incidence of invasive and in situ breast cancers in women with higher levels of education in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol*, 173:26–37. doi:10.1093/aje/kwq319 PMID:21084553
- Michaud DS, Gallo V, Schlehofer B *et coll.* (2010). Reproductive factors and exogenous hormone use in relation to risk of glioma and meningioma in a large European cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19:2562–2569. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0447 PMID:20802020
- Morand C, Dubray C, Milenkovic D *et coll.* (2011). Hesperidin contributes to the vascular protective effects of orange juice: a randomized crossover study in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr*, 93:73–80. doi:10.3945/ajcn.110.004945 PMID:21068346
- Neveu V, Perez-Jiménez J, Vos F *et coll.* (2010). Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods. Database (Oxford), 2010:bap024. doi:10.1093/database/bap024 PMID:20428313
- Penn L, Boeing H, Boushey CJ *et coll.* (2010). Assessment of dietary intake: NuGO symposium report. *Genes Nutr*, 5:205–213. doi:10.1007/s12263-010-0175-9 PMID:21052527
- Pérez-Jiménez J, Fezeu L, Touvier M *et coll.* (2011). Dietary intake of 337 polyphenols in French adults. *Am J Clin Nutr*, 93:1220–1228. doi:10.3945/ajcn.110.007096 PMID:21490142
- Pérez-Jiménez J, Hubert J, Hooper L *et coll.* (2010a). Urinary metabolites as biomarkers of polyphenol intake in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr*, 92:801–809. doi:10.3945/ajcn.2010.29924 PMID:20810980
- Pérez-Jiménez J, Neveu V, Vos F, Scalbert A (2010b). Identification of the 100 richest dietary sources of polyphenols: an application of the Phenol-Explorer database. *Eur J Clin Nutr*, 64 Suppl 3:S112–S120. doi:10.1038/ejcn.2010.221 PMID:21045839
- Pérez-Jiménez J, Neveu V, Vos F, Scalbert A (2010c). Systematic analysis of the content of 502 polyphenols in 452 foods and beverages: an application of the phenol-explorer database. *J Agric Food Chem*, 58:4959–4969. doi:10.1021/jf100128b PMID:20302342
- Peterson J, Dwyer J, Adlercreutz H *et coll.* (2010). Dietary lignans: physiology and potential for cardiovascular disease risk reduction. *Nutr Rev*, 68:571–603. doi:10.1111/j.1753-4887.2010.00319.x PMID:20883417
- Price AJ, Allen NE, Appleby PN *et coll.* (2010). Plasma phytanic acid concentration and risk of prostate cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr*, 91:1769–1776. doi:10.3945/ajcn.2009.28831 PMID:20427733
- Primrose S, Draper J, Elsom R *et coll.* (2010). Workshop report: Metabolomics in human nutrition. *Br J Nutr*, 105:1277–1283 doi:10.1017/S0007114510004812.
- Ritte RE, Lukanova A, Dossus L *et coll.* (2011). Postmenopausal serum sex steroids and risk of hormone receptor positive and negative breast cancer: a nested case-control study [ahead of print]. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*
- Rohrmann S, Linseisen J, Becker S *et coll.* (2011). Concentrations of IGF-I and IGFBP-3 and Brain Tumor Risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Ahead of print. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* PMID:21212067
- Rohrmann S, Linseisen J, Jakobsen MU *et coll.* (2011). Consumption of meat and dairy and lymphoma risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*, 128:623–634 PMID:20473877
- Romaguera D, Norat T, Vergnaud AC *et coll.* (2010). Mediterranean dietary patterns and prospective weight change in participants of the EPIC-PANACEA project. *Am J Clin Nutr*, 92:912–921. doi:10.3945/ajcn.2010.29482 PMID:20810975
- Scalbert A, Andres-Lacueva C, Arita M *et coll.* (2011). Databases on food phytochemicals and their health-promoting effects. *J Agric Food Chem*, 59:4331–4348. doi:10.1021/jf100591d PMID:21438636
- Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ *et coll.* (2010). Oral contraceptives, reproductive history and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer*, 103:1755–1759. PMID:21045829
- Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, *et coll.* (2010). Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* PMID:20533550

Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ *et coll.* (2011). Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Causes Control*, 22:1075–1084.doi:10.1007/s10552-011-9782-z PMID:21637986

van Duijnhoven FJ, Bueno-De-Mesquita HB, Calligaro M *et coll.* (2011). Blood lipid and lipoprotein concentrations and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Gut*, 60:1094–1102. PMID:21383385

Vergnaud AC, Norat T, Romaguera D *et coll.* (2010). Meat consumption and prospective weight change in participants of the EPIC-PANACEA study. *Am J Clin Nutr*, 92:398–407.doi:10.3945/ajcn.2009.28713 PMID:20592131

Zischka H, Lichtmanegger J, Schulz S *et coll.* (2011). Mitochondrial membrane crosslinking and destruction in a rat model of Wilson disease. *J Clin Invest*, 45401: 10.1172/JCI.

# GROUPE EVALUATION DES EXPOSITIONS ALIMENTAIRES (DEX)

**Chef**

Dr Nadia Slimani

**Chercheur**

Dr Inge Huybrechts

**Responsable de la base  
de données**

Corinne Casagrande

**Assistance technique**

Viktorija Knaze

Geneviève Nicolas

**Boursiers post-doctoraux**

Dr Sandra Crispim

Dr Heinz Freisling

Dr Aurélie Moskal

Dr Ann-Katrin Illner

Dr Jin Young Park

**Stagiaire**

Quentin Villers

(jusqu'en août 2011)

**Secrétaire**

Nicole Suty

L'objectif général du Groupe Evaluation des expositions alimentaires (DEX), au sein de la Section Nutrition et métabolisme (NME), consiste à améliorer la précision, la compréhension et l'interprétation des expositions alimentaires (et de leurs changements) dans les études sur l'alimentation et le développement du cancer. Ce Groupe joue un rôle moteur dans la mise au point de méthodes standardisées d'évaluation des expositions alimentaires et dans leur intégration au suivi nutritionnel et aux analyses de la relation alimentation-maladie, notamment dans des contextes d'étude internationaux.

#### MISE AU POINT DE MÉTHODES STANDARDISÉES D'ÉVALUATION DES EXPOSITIONS ALIMENTAIRES

Le programme informatique standardisé de rappel de consommation alimentaire sur 24 heures (EPIC-Soft), initialement développé comme méthode d'étalonnage de référence pour l'étude EPIC, a suscité un vif intérêt dans d'autres études nutritionnelles nationales et internationales. Par conséquent, il était justifié d'investir davantage dans son développement et sa validation.

Dans le cadre du projet EFCOVAL (*European Food Consumption Validation*) récemment terminé, le logiciel EPIC-Soft a été adapté et validé avec succès sur différents points, afin de répondre aux besoins particuliers des enquêtes paneuropéennes d'évaluation de la consommation alimentaire et du risque (Slimani *et coll.* ; 2011, Crispim *et coll.*, 2011 ; Huybrechts *et coll.*, 2011). La Figure 1 présente l'écran type des étapes de description et de quantification des aliments/recettes du questionnaire de rappel alimentaire sur 24 heures, proposé par EPIC-Soft. La Figure 2 illustre la répartition de l'apport protéique, estimé d'après un questionnaire EPIC-Soft de rappel de consommation alimentaire sur 24 heures et le dosage de biomarqueurs.

Pour permettre une application plus étendue du programme EPIC-Soft, tout en préservant ses concepts clés de standardisation et d'intégrité, une plateforme internet centralisée (Plate-forme méthodologique EPIC-Soft), hébergée dans les locaux du CIRC, est en cours d'élaboration (la conception est achevée,



Figure 1. Ecran type des étapes de description et de quantification des aliments/recettes d'un questionnaire de rappel alimentaire sur 24 heures, proposé par EPIC-Soft

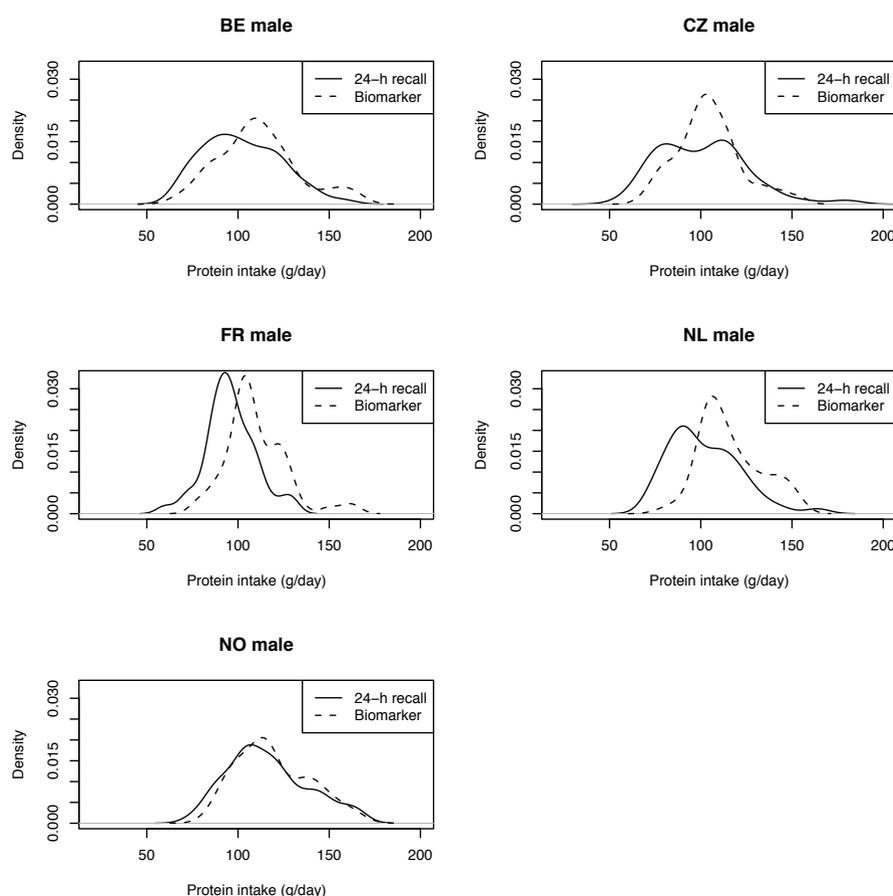


Figure 2. Répartition de l'apport protéique habituel chez les hommes, estimé d'après les questionnaires EPIC-Soft de rappel de consommation alimentaire sur 24 heures et le dosage de biomarqueurs, pour l'étude EFCOVAL dans 5 pays européens (BE, Belgique ; CZ, République tchèque ; FR, France ; NL, Pays-Bas ; NO, Norvège).

son application technique est en cours). Cette plate-forme très détaillée appuiera pleinement la mise en œuvre d'études nutritionnelles internationales en Europe et ailleurs, en utilisant des outils et des procédés courants pour recueillir, contrôler et traiter les données tirées des questionnaires alimentaires.

La décision de l'Autorité européenne de Sécurité des Aliments (AES) de lancer la première enquête de surveillance paneuropéenne, tout en recommandant aux Etats membres de l'Union européenne l'utilisation du logiciel EPIC-Soft comme méthode de référence, est une reconnaissance des activités méthodologiques de notre Groupe et appuie les recommandations et les conclusions du projet EFCOVAL (<http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/datex100212.htm>).

Des logiciels supplémentaires ont été mis au point ou sont en cours de développement : 1) élaboration d'une version de saisie des données d'EPIC-Soft (projet PANCAKE) plus conviviale et mieux adaptée à la saisie des données de mesures répétées consécutives de consommation alimentaire, recueillies par le biais de journaux alimentaires tenus par des enfants et des personnes âgées. Cette version est actuellement testée dans une étude pilote, en République tchèque et en Belgique (manuscrit en préparation) ; 2) dans le cadre du projet EuroFIR Nexus financé par l'Union européenne, le Groupe DEX développe actuellement les caractéristiques conceptuelles d'un nouveau module de la plate-forme méthodologique EPIC-Soft, destiné à apparier les données de consommation alimentaire d'EPIC-soft avec les bases de données d'études internationales sur les nutriments et autres facteurs.

Notre équipe participe également à l'étude des propriétés de mesure des outils d'évaluation alimentaire (Illner *et coll.*, 2011). La rédaction d'un article de synthèse est en cours, concernant l'applicabilité de nouvelles technologies d'évaluation alimentaire aux études épidémiologiques de grande envergure.

L'extension des bases de données standardisées EPIC sur les nutriments (*EPIC Nutrient Databases*), mise au point

par le Groupe DEX, fait également partie du développement de nouveaux outils d'évaluation alimentaire (Slimani *et coll.*, 2007). Une nouvelle base de données sur les folates a également été compilée (manuscrit en préparation), à partir d'un inventaire complet et d'une évaluation approfondie des données disponibles sur leur concentration (Bouckaert *et coll.*, 2011).

#### ETUDES SUR LES EXPOSITIONS ALIMENTAIRES (Y COMPRIS LES BIOMARQUEURS DE L'ALIMENTATION)

En collaboration avec les chercheurs du Groupe NME, des analyses descriptives des expositions alimentaires sont en cours ou ont déjà été réalisées : première comparaison standardisée de la consommation alimentaire de folates dans 10 pays européens (Park *et coll.*, 2011) ; exposition à l'acrylamide de source alimentaire (manuscrit en préparation) et biomarqueurs correspondants, notamment les acides gras plasmatiques, dans le cadre de l'étude EPIC (Chajès *et coll.*, 2011).

Dans le cadre du projet EMP-PANEU financé par l'AESA (Méthodologie du recueil des données alimentaires pour l'enquête paneuropéenne intitulée « Au menu des Européens ») et en vue de la prochaine enquête paneuropéenne sur la consommation alimentaire, nous développons actuellement cinq versions d'EPIC-Soft spécifiques pour la Bulgarie, la Finlande, la Hongrie, la Pologne et le Portugal). Par ailleurs, un nouveau module d'apprentissage en ligne sera testé en tant que futur élément possible de la plate-forme méthodologique EPIC.

#### ETUDES SUR L'ALIMENTATION ET LE CANCER ET D'AUTRES MALADIES CHRONIQUES (INTERMÉDIAIRES)

Le Groupe DEX participe également à des projets relatifs au rôle de l'alimentation et des biomarqueurs alimentaires dans le développement de cancers (EPIC) et d'autres maladies chroniques, telles que l'obésité et le diabète (projets EPIC-PANACEA et INTERACT). Ces travaux, réalisés en collaboration avec d'autres chercheurs de la Section NME, mettent plus particulièrement l'accent sur les produits alimentaires industriels (acides gras trans industriels, acrylamide), la

consommation excessive de calories et sur les aliments à indice et charge glycémiques élevés. Dans le cadre du projet EPIC-PANACEA sur l'obésité et les facteurs liés au mode de vie, l'équipe coordonne les résultats publiés concernant les régimes alimentaires riches en aliments à indice et charge glycémiques élevés, les acides gras plasmatiques et l'obésité (Huybrechts *et coll.* ; Chajès *et coll.* ; en préparation). Le Groupe DEX assure également la coordination d'un travail méthodologique, visant à résoudre le phénomène de sous-déclaration chez les individus obèses, en exploitant à la fois les données de l'alimentation et des biomarqueurs (Freisling *et coll.*, 2011).

#### DÉVELOPPEMENT ET APPLICATION DE NOUVELLES MÉTHODOLOGIES POUR ÉTUDIER LES RÉGIMES ALIMENTAIRES

L'étude des régimes alimentaires constitue l'un des nouveaux centres d'intérêt du Groupe. Il s'agit en effet d'une approche prometteuse pour décrire la complexité de l'alimentation et mieux comprendre la relation qui la lie aux maladies, notamment au cancer. En collaboration avec des chercheurs d'autres Groupes (BST, NEP) et des partenaires extérieurs, nous avons démarré un projet d'analyse des profils nutritionnels et biologiques dans des études internationales, avec des applications au cancer colorectal (subvention en cours), au cancer du sein (subvention en cours) et au diabète (projet INTERACT). Ces travaux ont débuté par la publication sous forme de graphiques multidimensionnels des résultats relatifs à la diversité des profils nutritionnels observés dans l'étude EPIC, à l'échelle de la population (\*Freisling *et coll.*, 2010).

#### OBJECTIFS ET PROCHAINS PROJETS

Deux projets européens sont déjà en discussion, afin d'exploiter la méthodologie améliorée EPIC-Soft : la première enquête de surveillance paneuropéenne à laquelle participent les 27 Etats membres (contrat direct entre l'EFSA et le CIRC pour soutenir le déroulement de cette enquête déjà en place), et une deuxième évaluation alimentaire sur un vaste sous-échantillon de la cohorte EPIC. L'utilisation d'une méthode standard commune (EPIC-Soft)

offrira une occasion unique de créer une passerelle entre deux importants projets européens de surveillance nutritionnelle («Au menu des Européens») et d'épidémiologie (EPIC). Elle ouvrira également de nouvelles pistes de recherche sur le cancer et d'autres thèmes, et facilitera la traduction des résultats scientifiques en mesures de santé publique, législatives et autres.

Le développement de versions brésilienne, mexicaine (Amérique latine) et sud-coréenne du logiciel EPIC-Soft est en discussion. Ces versions permettraient de soutenir les nouveaux projets de la Section NME et d'obtenir un meilleur aperçu des changements alimentaires dans les pays non européens et dans ceux qui sont en cours de transition nutritionnelle.

Enfin, un projet ambitieux, financé par le Programme de Bourses du CIRC, débutera avec l'arrivée du Dr Pisa (boursier post-doctoral). Il s'agit d'un projet intitulé « Nutrition et activité/inactivité physique en tant que déterminants du risque de cancer en Afrique : données pour formuler de nouvelles stratégies de recherche et des directives régionales de prévention ciblée ». Ce projet vise à réaliser un inventaire sans précédent des données actuellement disponibles en matière de recherche sur l'alimentation et le cancer en Afrique. Il prendra en compte les principaux aspects méthodologiques et logistiques (méthodes disponibles/requises pour évaluer l'alimentation et l'activité physique, directives de prévention du cancer et registres du cancer). Nous espérons que cette étude

créera de nouvelles opportunités pour soutenir et développer de futurs travaux de recherche sur l'alimentation et le cancer dans les pays africains.

### Le Groupe DEX exprime sa gratitude aux organismes suivants pour leur contribution financière :

Commission européenne  
Autorité européenne de sécurité des aliments (AESAs)

## PUBLICATIONS

Bouckaert KP, Slimani N, Nicolas G *et coll.* (2011). Critical evaluation of folate data in European and international databases: recommendations for standardization in international nutritional studies. *Mol Nutr Food Res*, 55:166–180.doi:10.1002/mnfr.201000391 PMID:21207520

Chajès V, Biessy C, Byrnes G *et coll.* (2011). Ecological-Level Associations Between Highly Processed Food Intakes and Plasma Phospholipid Elaidic Acid Concentrations: Results From a Cross-Sectional Study Within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Nutr Cancer*, 63:1235–1250.doi:10.1080/01635581.2011.617530 PMID:22043987

Crispim SP, de Vries JH, Geelen A *et coll.* (2011). Two non-consecutive 24 h recalls using EPIC-Soft software are sufficiently valid for comparing protein and potassium intake between five European centres—results from the European Food Consumption Validation (EFCOVAL) study. *Br J Nutr*, 105:447–458.doi:10.1017/S0007114510003648 PMID:20875188

Freisling H, Fahey MT, Moskal A *et coll.* (2010). Region-specific nutrient intake patterns exhibit a geographical gradient within and between European countries. *J Nutr*, 140:1280–1286.doi:10.3945/jn.110.121152 PMID:20484545

Freisling H, van Bakel MM, Biessy C *et coll.* (2011). Dietary reporting errors on 24 h recalls and dietary questionnaires are associated with BMI across six European countries as evaluated with recovery biomarkers for protein and potassium intake. *Br J Nutr*, 1–11.doi:10.1017/S0007114511003564 PMID:21791145

Huybrechts I, Geelen A, de Vries JH *et coll.*; EFCOVAL Consortium (2011). Respondents' evaluation of the 24-h dietary recall method (EPIC-Soft) in the EFCOVAL Project. *Eur J Clin Nutr*, 65 Suppl 1:S29–S37.doi:10.1038/ejcn.2011.85 PMID:21731003

Illner AK, Harttig U, Tognon G *et coll.* (2011). Feasibility of innovative dietary assessment in epidemiological studies using the approach of combining different assessment instruments. *Public Health Nutr*, 14:1055–1063.doi:10.1017/S1368980010003587 PMID:21385523

Park JY, Nicolas G, Freisling H *et coll.* (2011). Comparison of standardised dietary folate intake across 10 countries participating in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Br J Nutr*, (under review).

Slimani N, Casagrande C, Nicolas G *et coll.*; EFCOVAL Consortium (2011). The standardized computerized 24-h dietary recall method EPIC-Soft adapted for pan-European dietary monitoring. *Eur J Clin Nutr*, 65 Suppl 1:S5–S15.doi:10.1038/ejcn.2011.83 PMID:21731006

Slimani N, Deharveng G, Unwin I *et coll.* (2007). The EPIC nutrient database project (ENDB): a first attempt to standardize nutrient databases across the 10 European countries participating in the EPIC study. *Eur J Clin Nutr*, 61:1037–1056.doi:10.1038/sj.ejcn.1602679 PMID:17375121