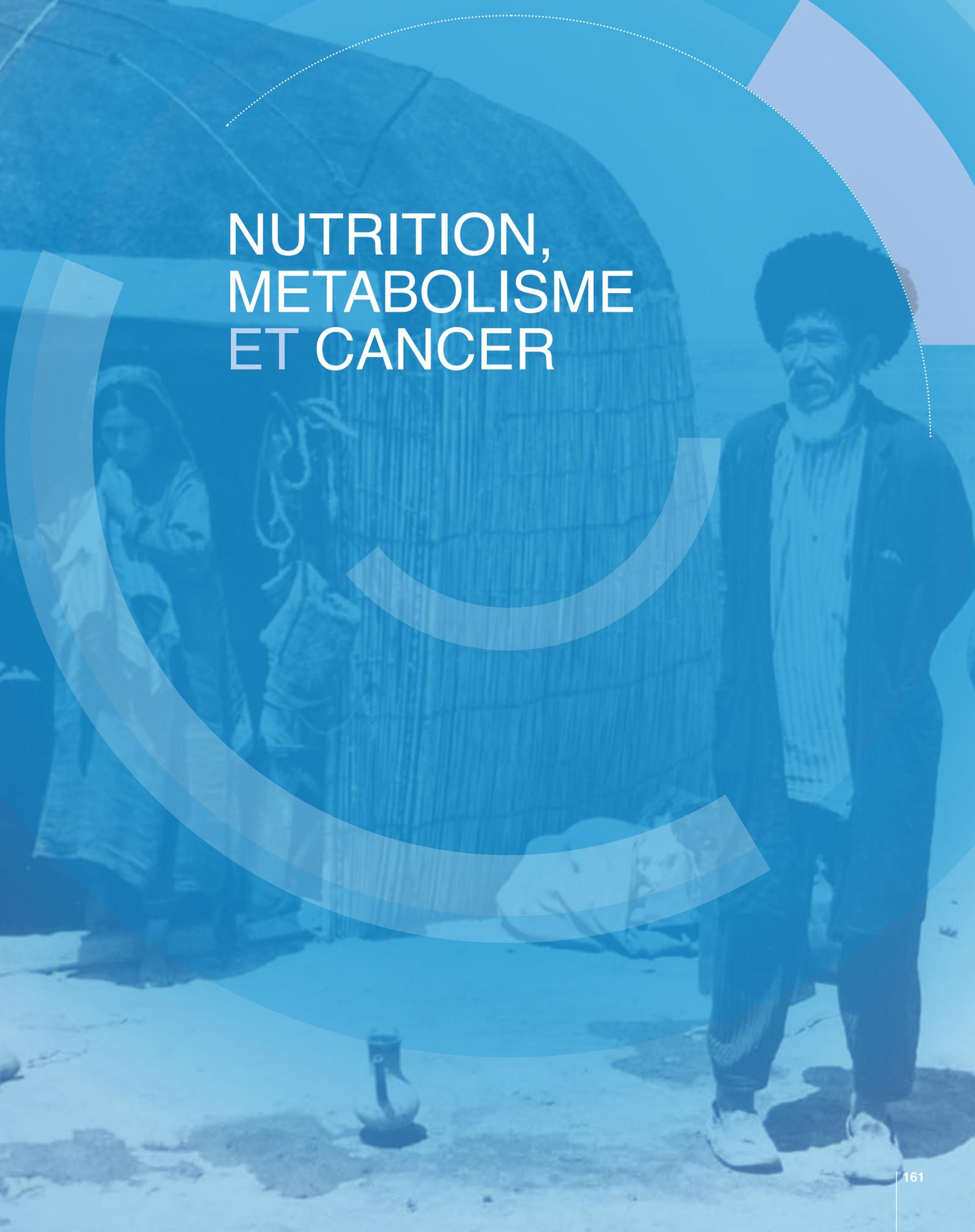


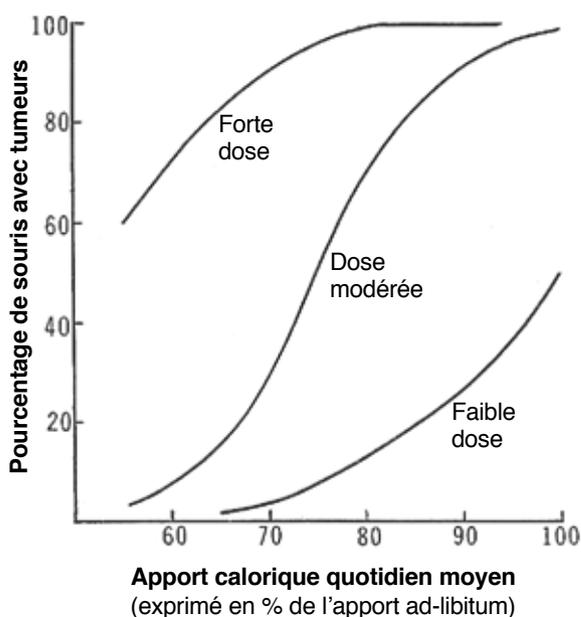
NUTRITION, METABOLISME ET CANCER



NUTRITION, METABOLISME ET CANCER

« Le risque de décéder d'un cancer est plus important chez les adultes d'âge moyen qui mangent trop et sont en surpoids que chez les personnes de corpulence normale. [...] On peut donc supposer qu'éviter l'excès de poids permettrait de *prévenir* un grand nombre de cancers chez l'homme. [...] Restreindre l'apport calorique de façon prolongée même modérée et surveiller son poids diminuent le risque de cancer ». Ce texte date de 1953. Dans le premier volume d'*Advances in Cancer Research* publié cette année-là, Albert Tannenbaum et Herbert Silverstone avaient rédigé un article de synthèse intitulé « Relation entre nutrition et

cancer ». Cet article présentait les résultats de six études exploitant les données de mortalité par cancer et les données relatives au poids communiquées par des compagnies d'assurances américaines, ainsi que les données d'un questionnaire d'enquête sur les habitudes alimentaires. Il s'agissait surtout des résultats des tout premiers essais expérimentaux de Tannenbaum dans les années 1940 et 1950, qui montraient clairement qu'une restriction calorique diminue l'incidence des tumeurs chez les souris. Cette diminution était valable à la fois pour les cancers spontanés et les cancers induits par des cancérogènes chimiques. Dès lors, il fallait confirmer ces observations chez l'homme au moyen de mesures plus précises, notamment de la consommation alimentaire, et – plus difficile encore – tenter de comprendre comment l'apport calorique peut influencer sur le développement de cancers dans différents organes.

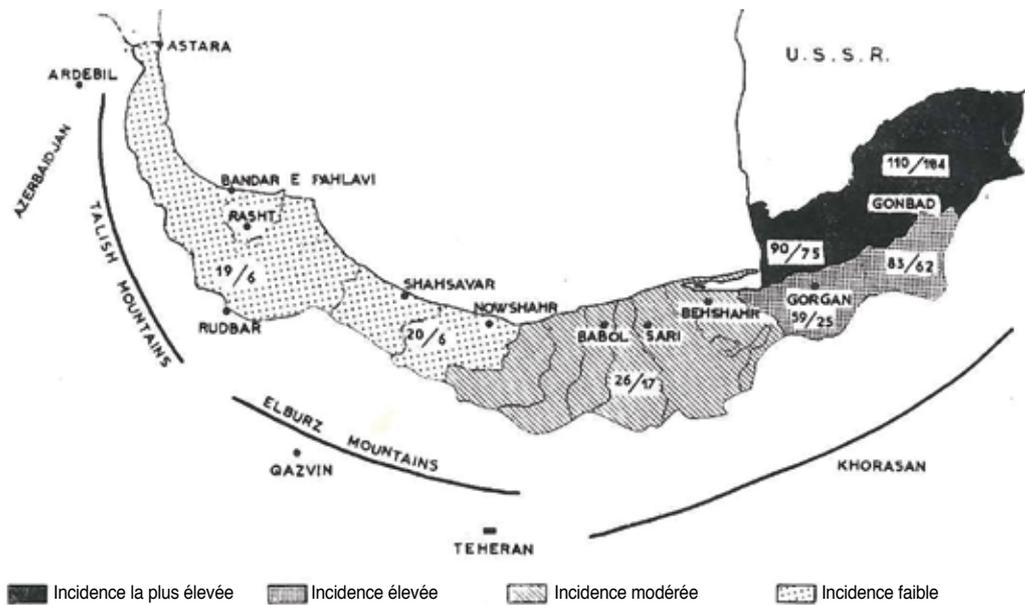


Relation idéalisée entre le niveau de restriction calorique et l'incidence des tumeurs chez la souris : courbes susceptibles d'être obtenues avec des doses faibles, modérées ou fortes de cancérogènes chimiques.

DEVELOPPEMENT DE L'EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS LIES A L'ALIMENTATION

Il est clair que l'alimentation est une cause potentielle de cancers digestifs, surtout ceux qui présentent de fortes variations d'incidence selon les populations, comme c'est le cas, par exemple, pour le cancer de l'œsophage. En

Bretagne et en Normandie, régions à forte incidence pour ce cancer, les taux sont élevés essentiellement chez les hommes. Une première étude du CIRC mettait très clairement en cause le tabagisme et la consommation d'alcool dans l'étiologie de la maladie (voir le chapitre « Innovation dans les méthodes statistiques »). Par ailleurs, l'étude des facteurs alimentaires dans ces régions, suggérait un effet protecteur des agrumes, peut-être lié à leur teneur en vitamine C.

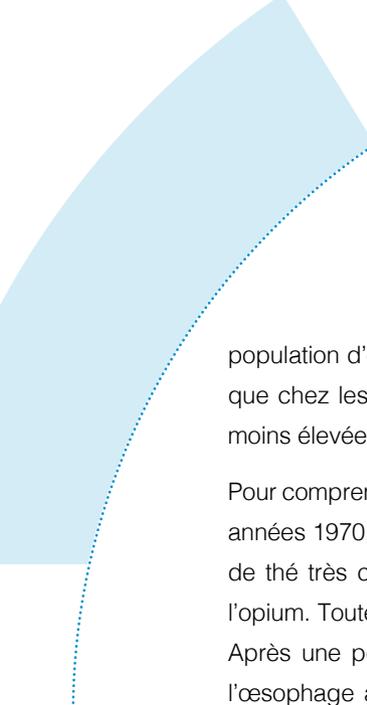


Incidence du cancer de l'œsophage dans la région du littoral caspien, en Iran (1970). Les chiffres indiquent les taux pour 100 000 personnes par an (hommes/femmes).

Contrairement à ce qui se passait en Bretagne et en Normandie, de forts taux d'incidence de cancer de l'œsophage avaient été signalés à la fois chez les hommes et les femmes d'une région du littoral caspien en Iran, limitée au sud-ouest par les montagnes d'Elburz. Pour confirmer ces observations, un registre des cancers fut implanté dans le pays en 1969, grâce aux efforts conjugués du CIRC et de l'Université de Téhéran (voir « La diaspora du CIRC » dans le chapitre « Naissance du CIRC »). Le registre confirma l'incidence élevée de cancer de l'œsophage dans cette partie du littoral, appelée aujourd'hui Province du Golestan, et plus particulièrement dans le nord du Gonbad, une plaine semi désertique, habitée principalement par une



Habitants de la région rurale d'Iran à forte incidence de cancer de l'œsophage.



population d'ethnie turkmène, où l'incidence du cancer de l'œsophage est bien plus forte chez les femmes que chez les hommes. L'incidence diminue progressivement en s'éloignant vers l'ouest pour être dix fois moins élevée à 300 km du Golestan, avec une prépondérance des cas chez les hommes.

Pour comprendre les causes de ce profil particulier, le CIRC a réalisé plusieurs études collaboratives dans les années 1970, qui ont permis d'identifier différents facteurs potentiels, tels que la pauvreté, la consommation de thé très chaud et l'exposition aux cancérogènes dérivés des produits de combustion, notamment de l'opium. Toutefois, rien ne permettait d'établir fermement la responsabilité de l'un ou l'autre de ces facteurs. Après une période de transition d'une vingtaine d'années, un nouveau cycle d'études sur le cancer de l'œsophage a démarré au début des années 2000, avec la cohorte du Golestan, une étude prospective conduite par le CIRC en collaboration avec l'Université de Téhéran et le *National Cancer Institute* des Etats-Unis (voir « Reprise de l'action : l'étude de cohorte du Golestan »).

Il est préférable de collecter les données alimentaires en une ou plusieurs fois et de les relier ensuite à l'incidence du cancer (principe des études prospectives de cohorte, comme celle du Golestan), plutôt que de les collecter chez des cas de cancer et des témoins (principe des études cas-témoins), car le risque de biais et d'erreurs est bien plus important pour ce dernier type d'étude. En effet, la maladie entraîne souvent des modifications du régime alimentaire et les patients (cas) ne se souviennent pas toujours précisément de ce qu'ils consommaient avant, excepté pour certains produits spécifiques comme l'alcool. Cependant, les études prospectives sont beaucoup plus complexes et d'une durée plus longue que les études cas-témoins. Il faut en effet collecter les données alimentaires individuelles sur une population suffisamment vaste pour obtenir un nombre adéquat de cas de cancer – généralement au bout d'une dizaine d'années – permettant d'étudier la relation entre les habitudes alimentaires et l'incidence de la maladie. Une étude pilote, réalisée en Suède à Malmö pour démontrer la faisabilité de méthodes complexes d'évaluation alimentaire, a permis au CIRC de « s'échauffer » avant de débiter les études prospectives sur l'alimentation (voir « Quelle est la qualité des mesures de la consommation alimentaire ? »).

ETUDE PROSPECTIVE EUROPEENNE SUR LE CANCER ET LA NUTRITION

Les débuts

Au début des années 1980, la communauté scientifique prend conscience que seules les grandes études prospectives de cohorte pourront apporter des réponses convaincantes aux hypothèses concernant la relation alimentation-cancer. C'est ainsi que l'étude sur la santé des infirmières (*Nurses' Health Study*), débutée en 1976 par la *Harvard School of Public Health*, sera prolongée dans les années 1980. De son côté, le CIRC va saisir la formidable opportunité offerte par le Programme européen de Lutte contre le Cancer établi en 1985 par l'Union européenne. En effet, l'alimentation figure sur la liste des priorités du Programme, sous réserve qu'un grand nombre de pays européens participent aux travaux de recherche. Autrement dit, il s'agissait d'organiser un projet de grande envergure dans plusieurs pays, avec des protocoles standardisés et coordonnés.

REPRISE DE L'ACTION : L'ETUDE DE COHORTE DU GOLESTAN

Lancée en janvier 2004, l'Etude de cohorte du Golestan est un projet contemporain, techniquement plus évolué, qui succède aux premiers projets du CIRC des années 1960 et 1970, avec trois objectifs principaux.

Le premier consiste à identifier les facteurs de risque du cancer de l'œsophage dans une population où son incidence est élevée, en procédant à une évaluation approfondie des caractéristiques individuelles : profession et antécédents médicaux, activité physique, mensurations corporelles, tabagisme, consommation d'alcool et d'opium. L'accent est tout particulièrement mis sur l'alimentation, à l'aide d'un questionnaire spécialement élaboré pour cette population, qui couvre la consommation de plus d'une centaine de produits alimentaires, notamment le pain et les céréales, la viande et les produits laitiers, les huiles, les confiseries, les légumes, les fruits et les condiments, ainsi que les modes de cuisson.

Le deuxième objectif consiste à profiter de l'expérience du CIRC pour établir une biobanque locale ou nationale d'échantillons d'urine, de sang, de cheveux et d'ongles qui pourront être utilisés pour des études génétiques et de biologie moléculaire. La moitié des échantillons de sang congelés ont été envoyés à Lyon pour être stockés dans la biobanque du CIRC.

Le troisième objectif consiste à fournir un modèle pour les études en population dans les régions et les pays en transition économique et sociale, ce modèle s'appuyant sur la collaboration entre des organismes internationaux comme le CIRC et les agents de santé, les autorités et les centres de recherche au plan local et national.

Le projet a bien avancé grâce aux chercheurs iraniens qui jouent un rôle moteur. Le plan d'étude prévoyait le recrutement d'une cohorte de 50 000 personnes, âgées de 45 à 75 ans, dont 20% habitant en zone urbaine (ville de Gonbad), 80% en zone rurale, et comptant autant de femmes que d'hommes. Le nombre de participants voulu a été atteint en 2008. Ils sont désormais activement suivis, via des appels téléphoniques annuels par des agents de santé locaux et l'examen des certificats de décès pour recenser les causes de mortalité et les cas de cancer.

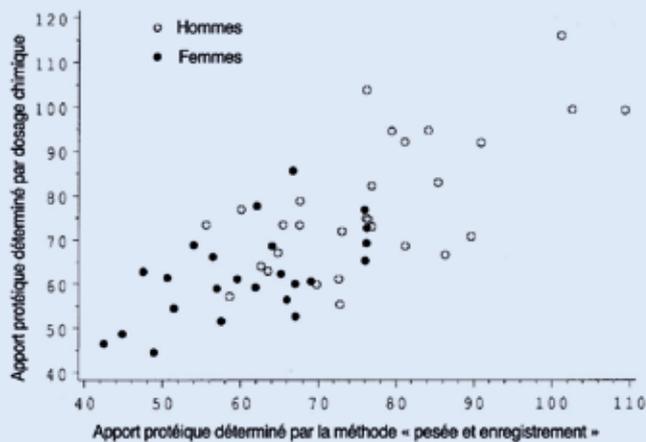
Une étude de cohorte ne prend toute sa valeur qu'au bout de plusieurs années de suivi, quand un nombre suffisant de cas de cancer ont été enregistrés. Toutefois, la cohorte du Golestan génère déjà d'intéressantes informations, notamment sur d'éventuels biomarqueurs précoces du cancer de l'œsophage et sur des facteurs déterminants du reflux gastro-œsophagien, source fréquente de gêne, pas seulement en Iran, mais dans le monde entier, et qui pourrait être à l'origine d'un certain type de cancer de l'œsophage.

La Tour qui se dresse au centre de la ville de Gonbad-e Qabus, en République islamique d'Iran, est classée au patrimoine mondial de l'UNESCO depuis 2012. Erigée en 1006, cette tour de briques de 72 mètres de haut est un bâtiment décagonal surmonté d'un toit conique. Gonbad héberge le centre de recherche établi pour l'étude de cohorte du Golestan.



QUELLE EST LA QUALITE DES MESURES DE LA CONSOMMATION ALIMENTAIRE ?

Lors des études cas-témoins, l'évaluation alimentaire peut être faussée, soit parce que la maladie entraîne parfois une modification du régime alimentaire chez les patients (cas), soit lors du rappel de consommation alimentaire tant chez les patients que chez les témoins. En effet, même pour les personnes en bonne santé, il est difficile de quantifier la consommation alimentaire. Ces mesures sont sujettes aux erreurs, d'une part parce que la composition de nombreux plats varie d'un jour à l'autre, d'autre part parce que sur le long terme, un régime individuel peut varier en termes de type d'aliments et de quantités consommés, en raison du vieillissement ou d'un changement de situation personnelle (passer du célibat à la vie de famille, par exemple).



Résultats de l'étude alimentaire de Malmö. Valeurs moyennes de l'apport quotidien en protéines déterminé par le dosage chimique de l'azote urinaire, par rapport aux valeurs moyennes estimées à l'aide de tables alimentaires à partir des résultats de la méthode « pesée et enregistrement ».

En dehors de conditions expérimentales strictement contrôlées (comme dans les essais de laboratoire sur le métabolisme), il n'existe pas de méthode idéale permettant de mesurer ce qu'une personne a mangé ou bu sur une période prolongée. Il semble que les méthodes consistant à peser et à enregistrer l'ensemble des aliments et boissons consommés soient la solution optimale, mais elles sont fastidieuses et inapplicables à grande échelle. Lors de l'étude pilote de Malmö, qui portait sur 500 personnes, la consommation alimentaire a été mesurée pendant six périodes de 3 jours de pesée et d'enregistrement, réparties sur 1 an, sous la supervision d'un diététicien. Ces enregistrements restituaient fidèlement ce qui avait été bu et mangé pendant chacune des 18 journées ; ils ont été considérés comme représentatifs du régime alimentaire individuel.

Dans le cas de nutriments tels que les protéines, le graphique montre en effet que l'apport estimé d'après la méthode « pesée et enregistrement » correspond bien à l'apport réel mesuré chimiquement. Par conséquent, il était justifié de prendre comme référence les résultats de la méthode « pesée et enregistrement » pour évaluer la validité de méthodes plus faciles à appliquer à grande échelle, par exemple dans des études de cohorte comptant plusieurs milliers de participants. Deux méthodes ont ainsi été testées. La première s'appuyait sur un questionnaire complet, accompagné d'images de portions alimentaires, pour recueillir les données relatives à la consommation de plus de 300 aliments au cours des 12 mois précédents. La seconde utilisait un questionnaire réduit, concernant seulement 130 aliments, complété par l'enregistrement (mais pas la pesée) de tous les aliments et boissons consommés pendant 2 semaines. Les résultats des deux méthodes concordaient avec ceux de la méthode de référence.

Par ailleurs, il faut tenir compte d'un autre degré de complexité inhérent à toute étude alimentaire. En effet, il ne s'agit pas seulement d'identifier ce que les gens mangent et boivent, il faut aussi convertir ces apports alimentaires en quantités de nutriments (protéines, sucres, acides gras, vitamines et alcool contenus dans les aliments et les boissons consommés). Pour ce faire, des tables de conversion ont été publiées. Il s'agit de longues listes d'aliments et de boissons pour lesquels les teneurs en nutriments ont été déterminées par des méthodes de chimie analytique. Toutefois, ces tables alimentaires sont parfois incomplètes ou dépassées, ou n'ont tout simplement pas été établies pour les aliments fréquemment consommés dans certains pays. Ainsi, lorsque le Projet EPIC (*Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition*) a débuté, une première étape a consisté à établir des tables de conversion adaptées. Le CIRC a coordonné et apporté son assistance à ce difficile exercice qui consistait à valider les méthodes dans chacun des pays participants, en rassemblant notamment les différentes tables alimentaires pertinentes et en travaillant à leur harmonisation.

Monter un tel projet constituait un défi de taille, notamment du point de vue de la mise en place des méthodes et des procédés, depuis le recrutement des sujets et la conception des questionnaires de recueil des données alimentaires et autres facteurs comportementaux, jusqu'à la collecte des échantillons biologiques et l'introduction controversée de mesures anthropométriques. Par ailleurs, les protocoles devaient être aussi similaires que possible, tout en étant suffisamment flexibles pour s'adapter à la diversité linguistique et culturelle des différents pays européens. Pour la plupart des chercheurs du CIRC et des pays concernés, il s'agissait d'une expérience nouvelle, exigeant un engagement sans réserve à long terme.



Elio Riboli a dirigé la conception et le développement de l'Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC) et de sa biobanque. En 2005, après 20 ans de recherches au CIRC, il a accepté un poste de professeur en épidémiologie du cancer à l'Imperial College de Londres, avant de prendre la direction de l'Ecole de Santé publique à Londres, lors de sa création en 2010.



Carte indiquant la localisation de tous les centres collaborateurs EPIC, notamment les centres de coordination : le CIRC à Lyon et l'Imperial College de Londres (ICL).

Ce projet a aussi représenté une nouvelle orientation au sein de la stratégie globale du CIRC. Pour reprendre les propos d'Elio Riboli, « Depuis le début, le CIRC a concentré ses recherches sur les cancérogènes chimiques, physiques et biologiques. Il a ainsi apporté une contribution essentielle à l'identification de cancérogènes exogènes, ce qui rend d'autant plus novateur et visionnaire le rôle moteur qu'il a joué dans l'étude des facteurs nutritionnels, métaboliques et – plus généralement – des facteurs endogènes de l'hôte dans l'étiologie du cancer. Il a été l'un des premiers centres de recherche d'envergure à établir un Programme Nutrition, Hormones et Cancer, au début des années 1980. Ce programme a abouti à la mise en place de la plus grande étude prospective de cohorte du 20^{ème} siècle consacrée à l'alimentation et au métabolisme, dotée d'une biobanque. Tout cela a pu être réalisé grâce à la dimension internationale du Centre, à ses dirigeants visionnaires, au dévouement de son personnel et au vaste réseau de collaborateurs qu'il a su développer. »

La planification et le pilotage du projet, bientôt connu sous le nom d'Etude prospective européenne sur le Cancer et la nutrition (EPIC pour *European Prospective Investigation on Cancer and Nutrition*), a débuté par une série d'études méthodologiques et de faisabilité. Il s'agissait notamment de tester la validité des questionnaires alimentaires dans chaque pays, selon les mêmes principes de l'étude précédemment conduite à Malmö, et de développer des protocoles de collecte et de stockage des échantillons biologiques pour la biobanque. Les résultats très encourageants, obtenus lors de ces études pilotes, ont appuyé la décision de la Communauté européenne, en 1992, de financer EPIC conjointement avec les subventions de plusieurs organismes nationaux. Le recrutement des participants, ainsi que la collecte des données et des échantillons biologiques ont débuté en 1993 dans quatre pays (Espagne, France, Italie et Royaume-Uni), avant d'être étendus, entre 1994 et 1998, à six autres pays (Allemagne, Grèce, Pays-Bas et trois pays scandinaves, Danemark, Norvège et Suède qui suivent leurs propres procédures de stockage des échantillons biologiques). Le recrutement s'est terminé en 1999, quand la cohorte a atteint plus d'un demi-million de participants dans les 23 centres EPIC des 10 pays participants.

QUANTIFIER LES ALIMENTS ET LES NUTRIMENTS DANS UN CONTEXTE INTERNATIONAL

Evaluer l'alimentation de différentes populations pose un problème méthodologique important. Pour l'étude EPIC, il a ainsi fallu développer toute une série d'outils et les valider lors d'études méthodologiques locales. La nécessité d'une certaine « flexibilité » dans la standardisation a guidé le choix des méthodes de mesure. Il fallait en effet les uniformiser autant que possible entre les centres pour pouvoir comparer les résultats des différentes cohortes, tout en leur conservant une certaine flexibilité pour les adapter au contexte local. Par exemple, dans certains endroits, les participants peuvent facilement remplir eux-mêmes un questionnaire alimentaire, tandis que dans d'autres, il est préférable de procéder à des entretiens individuels. L'alimentation elle-même est une grande source de variabilité locale : les aliments et les plats fréquemment consommés dans certains lieux ne le sont que très rarement dans d'autres. Il fallait donc adapter les questionnaires de façon à pouvoir les utiliser dans différents contextes.

Trois méthodes d'évaluation alimentaire ont finalement été adoptées. La première s'appuie sur des *questionnaires alimentaires quantitatifs* portant sur plus de 260 produits alimentaires avec une estimation systématique des portions moyennes individuelles. Six pays utilisent ce type de questionnaires (Allemagne, Espagne, France, Grèce, Italie et Pays-Bas). Pour améliorer la fiabilité des informations acquises, les centres EPIC de deux pays (Espagne et Italie) ont opté pour des entretiens en face-à-face avec l'aide d'un logiciel informatique. La seconde méthode s'appuie sur des *questionnaires alimentaires fréquentiels semi-quantitatifs*, dans lesquels une liste de produits alimentaires est établie pour chaque participant, avec une portion de référence pour chaque aliment. Trois pays ont appliqué cette méthode (Danemark, Norvège et Suède). La troisième méthode, une *combinaison de méthodes d'évaluation alimentaire*, a été utilisée au Royaume-Uni et à Malmö (Suède), suivant le principe combinant un questionnaire de fréquence alimentaire avec un enregistrement détaillé de l'alimentation sur un nombre de jours fixe.

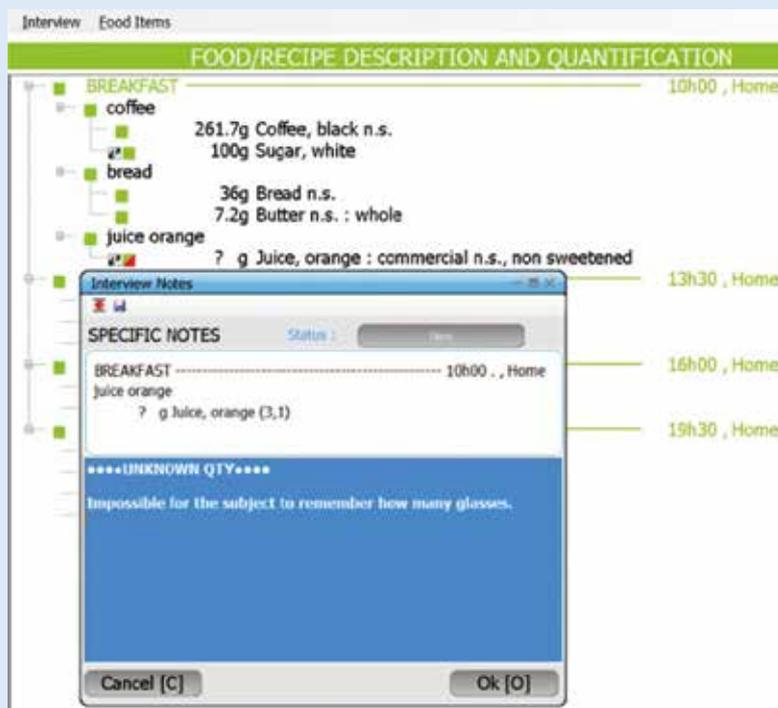
Se mettre d'accord sur trois méthodes seulement, entre les 23 centres EPIC, constituait déjà un pas important vers la standardisation. Mais il restait encore à vérifier qu'elles soient bien comparables. A cette fin, d'autres mesures alimentaires ont été réalisées à l'aide d'un nouvel outil de rappel de consommation sur 24 heures (EPIC-Soft) dans des sous-échantillonnages représentatifs, comptant 8% des participants de chaque cohorte (voir « Nouveaux outils pour les études alimentaires dans le monde »). Au total, 37 000 mesures EPIC-Soft ont été ainsi rassemblées pour servir de référence, afin d'aligner sur une même échelle les estimations de nutriments et de nourriture obtenues par les trois méthodes dans les 23 centres. Dans le cadre de l'enquête EPIC, les teneurs en protéines, acides gras, sucres et vitamines ont été estimées à partir des données de consommation alimentaire en utilisant une table de conversion qui donne la quantité de chaque nutriment présente dans chaque gramme de chaque aliment. Là aussi, il a fallu mettre en place un projet spécifique, la Base de données européenne sur les nutriments (ENDB) – base de données commune sur la composition alimentaire – pour développer une table de conversion commune, standardisée entre les 10 pays européens participants.



Exemple de photographies des différentes tailles de portion utilisées pour faciliter la quantification des aliments consommés.

NOUVEAUX OUTILS POUR LES ETUDES ALIMENTAIRES DANS LE MONDE

EPIC-Soft, récemment rebaptisé GloboDiet, est un outil informatique permettant le rappel détaillé de tous les produits qu'une personne a consommés au cours des précédentes 24 heures. D'abord appliqué avec succès dans le cadre de l'étude EPIC pour laquelle il avait été initialement conçu, cet outil d'évaluation alimentaire à partir d'entretiens augmente la précision des mesures alimentaires dans les contextes internationaux. Il est aujourd'hui fréquemment utilisé dans plusieurs études européennes nationales et internationales. GloboDiet a été développé par le CIRC qui en assure la maintenance. A ce jour, c'est le seul logiciel conçu pour fournir des données standardisées de consommation alimentaire individuelle chez les adultes de différentes populations européennes. Il permet de décrire et de quantifier tous les produits consommés, sélectionnés parmi une liste de 1500 à 3000 aliments et 150 à 450 ingrédients de recettes spécifiques à chaque pays. Le logiciel encode automatiquement les produits consommés et calcule l'apport en nutriments. Il donne ainsi une description extrêmement précise du type et de la quantité de tous les produits consommés par une personne au cours des précédentes 24 heures.



Exemple de fiche produite par le logiciel GloboDiet.

Plusieurs projets exploitent le logiciel GloboDiet. Il s'agit notamment des projets EFCOSUM (*European Food Consumption Survey Methods*) et ECOVAL (*European Food Consumption Validation*). Une adaptation du logiciel pour la collecte des données alimentaires chez les enfants a également été testée avec succès dans le cadre de l'Etude pilote du Projet PANCAKE (Evaluation de l'apport en nutriments et de la consommation alimentaire chez les enfants européens). Ce sont les besoins de l'étude EPIC qui ont conditionné le développement de la méthodologie GloboDiet et de la base de données européenne sur les nutriments. Ces deux outils ont permis de réaliser de grands progrès en matière d'enquêtes épidémiologiques sur l'alimentation et de sondages concernant l'évolution des habitudes alimentaires dans le monde. GloboDiet est aujourd'hui un outil essentiel de l'initiative conjointe CIRC-OMS de surveillance nutritionnelle dans le monde, dans le cadre de la lutte contre les maladies non transmissibles.

Une collecte exhaustive de données

Chaque centre EPIC a enregistré pour chaque participant à l'étude, des informations détaillées sur son alimentation (voir « Quantifier les aliments et les nutriments dans un contexte international »), ses mensurations (poids, taille, tours de taille et de hanches), ses antécédents médicaux et tout un éventail de facteurs liés aux habitudes de vie : niveau d'éducation et statut socioéconomique ; profession actuelle et antécédents professionnels susceptibles d'occasionner l'exposition à des cancérigènes ; antécédents de maladies ou d'opérations chirurgicales ; antécédents de tabagisme ; antécédents de consommation d'alcool ; activité physique (professionnelle, marche, vélo, jardinage, travaux domestiques, exercice physique, monter les escaliers) ; antécédents hormonaux/reproductifs ; prise de contraceptifs hormonaux et d'hormones de substitution pour le traitement de la ménopause. Dans la plupart des centres EPIC, la tension artérielle était également prise au moment du recrutement. Enfin, des échantillons de plasma, de sérum, de globules blancs et de globules rouges ont été recueillis chez près de 400 000 participants et stockés sous forme « d'aliquotes » au CIRC et dans les centres EPIC (voir « Collection EPIC d'échantillons biologiques »).

“
EPIC a fait partie –
et fait encore partie –
des plus grandes études
internationales. C'était un
programme ambitieux qui a débuté
au CIRC à l'époque où ce type de
projets énormes n'était pas aussi
fréquent, et c'est ce qui le rend
d'autant plus remarquable.
– Manolis Kogevinas, ancien
chercheur du CIRC



Indicateur de la répartition corporelle des graisses, le tour de taille est l'une des variables anthropométriques mesurées chez les participants à EPIC.

COLLECTION EPIC D'ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES

La collection d'échantillons de sang prélevés lors du recrutement des participants dans la cohorte constitue l'une des principales ressources du projet EPIC. Pour chaque participant, on dispose en effet des échantillons de plasma, de sérum, de globules blancs (contenant l'ADN) et d'hématies. Le procédé de conservation à long terme n'est pas le même entre les trois pays scandinaves et les sept autres pays européens participants (Allemagne, Espagne, France, Grèce, Italie, Pays-Bas et Royaume-Uni.)

Ces sept pays utilisent en effet un nouveau système de conservation conçu, testé et mis en place par le CIRC pour répondre aux exigences de conservation optimale, tout en permettant de fractionner les échantillons biologiques en aliquotes (de sorte qu'une petite partie seulement de l'échantillon soit exploitée dans le cadre d'une recherche spécifique). Chaque échantillon est ainsi aliquoté dans 28 pailles en plastique, contenant chacune 0,5 ml. Pour garantir une standardisation rigoureuse, le CIRC se charge d'acheter le matériel (seringues, pailles, etc.) et d'approvisionner les centres. Chaque échantillon est ensuite divisé en deux ensembles identiques de 14 aliquotes. L'un est conservé localement et l'autre est envoyé au CIRC pour être stocké dans les cuves d'azote liquide de la biobanque centrale à $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ (température optimale pour inhiber les réactions de dégradation biochimique). La Norvège utilise une approche très similaire, tandis qu'au Danemark et en Suède, les échantillons de sang sont conservés dans des tubes de 2 millilitres, conservés localement (dans la mesure où les cuves du CIRC ne sont pas adaptées au stockage de tubes.) Au Danemark, les échantillons sont conservés dans des vapeurs d'azote liquide à $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$, tandis qu'en Suède, ils sont conservés dans des congélateurs à $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Lors de sa mise en place, le système de stockage d'EPIC hébergeait au total près de 9 millions d'aliquotes (au CIRC et dans les instituts nationaux), constituant ainsi l'une des plus grandes collections mondiales d'échantillons biologiques, destinés aux études biochimiques et génétiques du cancer et autres maladies chroniques. Depuis, plus de 10% d'entre eux ont été utilisés à des fins de recherche.



Structure complexe de la biobanque centrale du CIRC. Les paillettes en plastique se sont avérées parfaitement adaptées à la conservation des échantillons de sang du projet EPIC. Chaque paillette est étiquetée avec le code d'identification du participant, ainsi qu'un code couleur indiquant son contenu : rouge pour le plasma, jaune pour le sérum, bleu pour les globules blancs et vert pour les hématies. Leur taille minuscule permet de stocker de très petites quantités de liquide (0,5 millilitres), et leur composition plastique permet de les sceller à l'aide d'un système automatique, une fois remplies. Toutes les paillettes contenant les échantillons d'un même participant sont stockées ensemble dans un visotube coloré. Les visotubes sont eux-mêmes placés dans un gobelet (14 visotubes par gobelet), qui est à son tour placé dans une boîte. Les boîtes sont ensuite rangées en cercles concentriques à l'intérieur de chacune des 33 cuves d'azote liquide. Un logiciel indique pour chaque échantillon la cuve d'azote liquide, la boîte, le gobelet et le visotube où l'on peut le récupérer.

Un défi : suivre plus d'un demi-million de personnes

Le suivi régulier des participants à l'étude EPIC a débuté au milieu des années 1990. Il permet de savoir si tel ou tel sujet est en vie et si on lui a diagnostiqué un cancer. Un suivi complémentaire a lieu quelques années après le recrutement, au moins une fois dans chaque centre EPIC, pour évaluer les changements de mode de vie, l'état de santé, les maladies diagnostiquées et les traitements médicaux associés. On estime à plus de 96 000 le nombre total de nouveaux cas de cancer à l'horizon 2016. Ce nombre important avec les données prospectives relatives aux habitudes de vie et les échantillons biologiques collectés, permet d'analyser avec une extrême précision et une grande fiabilité les hypothèses scientifiques les plus récentes concernant l'étiologie et la prévention de plusieurs types de cancer, aussi bien rares que fréquents.

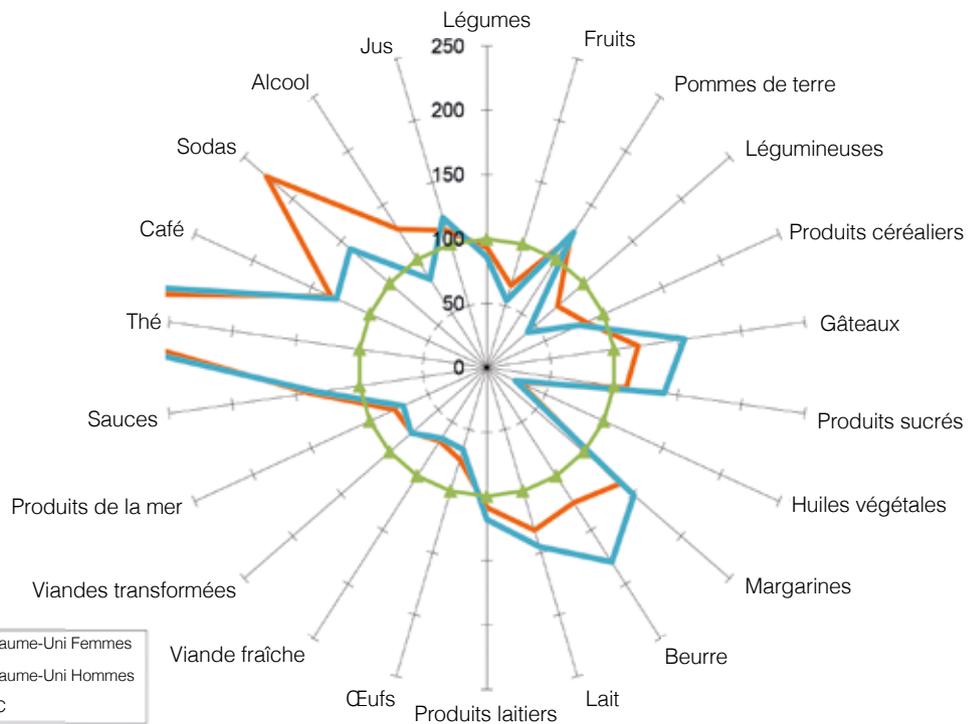
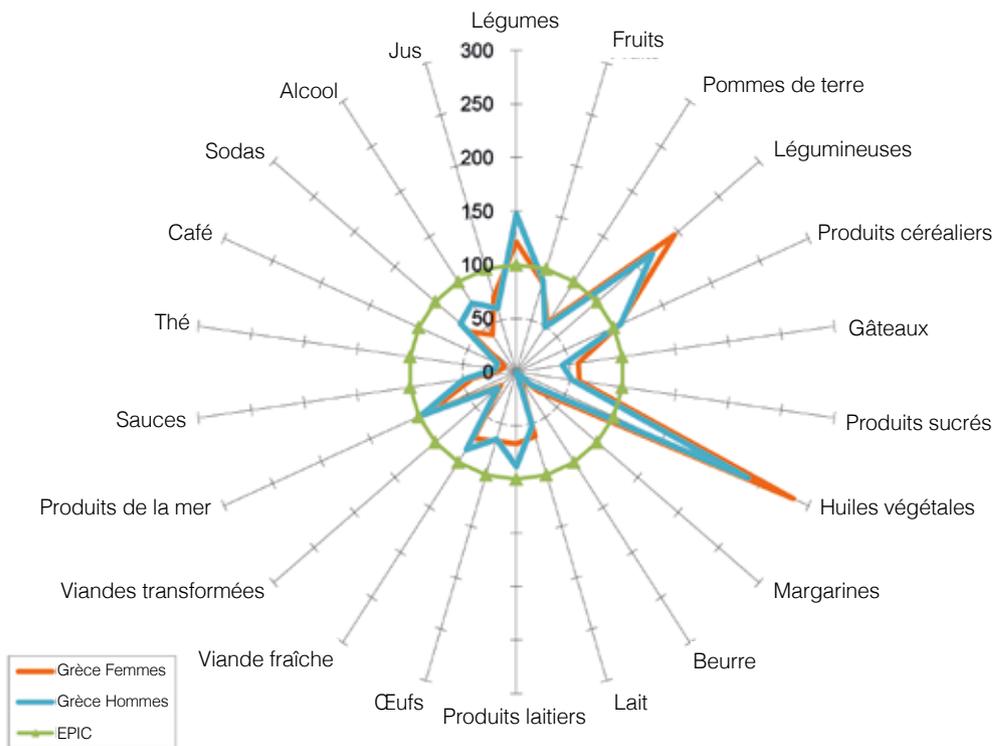
Incidence attendue des principaux cancers en fonction du sexe dans la cohorte EPIC d'ici 2016

Sexe	Site					
	Sein	Côlon-rectum	Poumon	Prostate	Estomac	Tous sites confondus
Hommes	50	4907	4152	10 771	1198	32 334
Femmes	24 899	7669	3852	0	1010	64 242
Total	24 949	12 576	8004	10 771	2208	96 576

DES RESULTATS SCIENTIFIQUES DE PLUS EN PLUS RICHES ET NOMBREUX

Premiers résultats

EPIC a commencé à produire des résultats dès la fin du recrutement de la cohorte, en 1999. Les premiers rapports donnaient une image complète de la population dans chacun des 10 pays participants. On a pu constater que les mesures anthropométriques (poids, taille), l'activité physique et les habitudes de vie (tabagisme, consommation d'alcool) variaient d'un pays à l'autre et à l'intérieur d'un même pays. Ces variations soulignent le bien-fondé du choix initial des régions européennes du nord au sud et d'est en ouest, visant à tirer parti de la grande variabilité des régimes alimentaires et des modes de vie pour optimiser la capacité de l'étude à identifier des relations avec le risque de cancer. On observe ainsi des différences particulièrement importantes en matière de consommation et de profils alimentaires entre les pays d'Europe du Sud et ceux d'Europe du Nord et d'Europe centrale. C'est le cas par exemple pour la consommation d'alcool : chez les femmes, elle est de 3 à 4 g/jour en Grèce, contre 20 g/jour au Danemark et environ 40 g/jour en Espagne. EPIC est la première étude à décrire cette diversité avec autant de précision. Ses premiers résultats ont permis de hausser le niveau d'analyse et de mieux connaître les caractéristiques physiques et nutritionnelles, importantes pour la santé, dans 10 populations européennes.



Comparaison multidimensionnelle des profils alimentaires issus de l'étude EPIC. La consommation moyenne par pays de chacun des 22 produits alimentaires est exprimée en pourcentage de la moyenne tous pays confondus, indiquée par le cercle vert de rayon 100%. Un point à l'intérieur de ce cercle indique que la population du pays consomme moins de cet aliment que ce qui est consommé en moyenne dans l'ensemble des pays. Un point à l'extérieur du cercle indique au contraire que la population en consomme plus. En joignant les 22 points, on obtient le « profil alimentaire » d'un pays qui donne une représentation visuelle des différences entre pays sur le plan de l'alimentation. Ainsi, le profil grec indique des pics de forte consommation pour les huiles végétales, les légumineuses et les légumes, tandis que le profil alimentaire du Royaume-Uni montre une très forte consommation de thé, ainsi qu'une consommation de beurre, de margarines et de sodas supérieure à la moyenne.

Résultats du suivi

L'étude de cancers spécifiques commence dès qu'un nombre suffisants de cas est atteint. Ces études sont conduites par des Groupes de travail internationaux, pluridisciplinaires, chargés chacun d'un sujet (par exemple, la relation entre le cancer du sein et la consommation de matières grasses, ou entre le cancer colorectal et une alimentation riche en fibres). La composition des Groupes de travail varie en fonction de l'intérêt personnel manifesté par les chercheurs à participer à tel ou tel thème d'étude. Tout chercheur du CIRC ou des pays collaborateurs, contribuant activement au projet EPIC, peut coordonner et diriger les travaux d'un Groupe de travail. Enfin, il arrive fréquemment que des chercheurs n'appartenant pas au réseau d'EPIC soient invités à participer aux Groupes de travail, notamment quand ils apportent une expertise particulière.

EPIC comporte deux principaux types d'études. Le premier exploite uniquement les données issues des questionnaires (alimentation, habitudes de vie, exercice physique) ou les mesures anthropométriques (poids, taille). L'analyse porte sur l'ensemble de la cohorte comptant plus d'un demi-million de personnes, avec des sous-analyses par centre, par pays, par sexe, etc. Le deuxième type d'étude consiste à analyser les échantillons de sang (par exemple, dosage des vitamines dans le plasma ou génotypage des variants génétiques de l'ADN dans les globules blancs), puis à comparer les résultats obtenus entre les cas de cancer et un échantillonnage aléatoire de sujets de la cohorte. On parle alors d'étude cas-témoins nichée dans la cohorte. Ce type d'étude apporte globalement les mêmes informations qu'une étude réalisée sur l'ensemble de la cohorte, tout en permettant de conserver de précieux échantillons, dont quelques centaines ou quelques milliers seulement seront analysés au laboratoire.

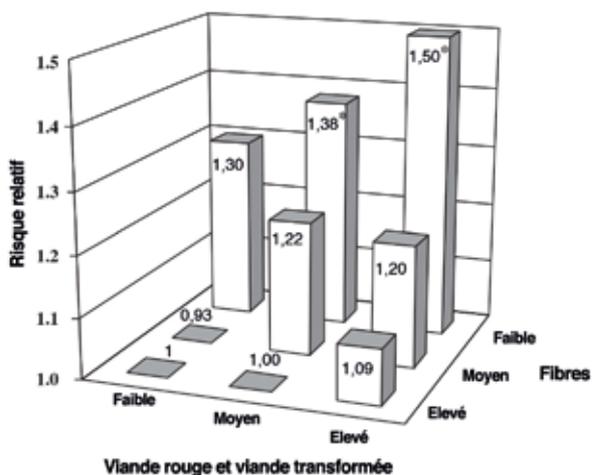
Le projet EPIC a déjà produit près de 1000 publications (voir epic.iarc.fr) et ses études ont déjà fait l'objet d'environ 30 000 citations dans la littérature scientifique. Il continue de fournir des résultats pour renforcer les preuves – encore incomplètes – du rôle des facteurs nutritionnels, métaboliques et génétiques dans la cancérogenèse. Plusieurs résultats spécifiques viennent appuyer la pertinence du rôle des facteurs nutritionnels dans le développement des cancers. (Pour plus d'informations sur les facteurs métaboliques et génétiques, voir le chapitre « Du laboratoire à la population ».)

Cancers de l'estomac, du sein et de la prostate

D'après les résultats obtenus, des concentrations plasmatiques élevées en vitamine C, certains caroténoïdes, rétinol et alpha-tocophérol, ainsi qu'un apport élevé en fibres et l'adhésion au régime alimentaire méditerranéen sont associés à une diminution du risque de cancer de l'estomac, tandis que la consommation de viandes rouges et de produits dérivés est associée à une augmentation du risque. En ce qui concerne le risque de cancer du sein chez les femmes, il augmente avec un apport élevé en graisses saturées et une forte consommation d'alcool. De la même façon, un apport élevé en protéines et en calcium issus des produits laitiers est lié à un risque accru de cancer de la prostate.

Cancer colorectal

Une tendance de risque émerge clairement pour le cancer colorectal. Comme l'indique le graphique, le risque augmente avec la consommation de viandes rouges et de produits dérivés, tandis qu'il diminue avec une consommation accrue de fibres. Ces résultats ont été considérés comme des éléments de preuve déterminants par les groupes d'experts du Fonds mondial de recherche contre le cancer (WCRF) et l'Institut américain pour la recherche sur le cancer (AICR). Ils ont en effet jugé convaincantes les indications d'une relation entre l'augmentation du risque de cancer colorectal et la consommation de viandes rouges et de produits dérivés. Ils ont également jugé convaincantes les indications d'un rôle préventif de la consommation de fibres d'origine végétale.



Risque relatif pour le cancer colorectal dans l'étude EPIC. La hauteur des colonnes indique la valeur du risque relatif par rapport à la ligne de base (à 1) pour les consommations de viande rouge et de viande transformée, ainsi que pour les fibres. Calcul de la valeur du risque relatif après ajustement sur 10 facteurs déterminants, notamment l'âge, le sexe et le tabagisme. (Les astérisques signalent les différences statistiquement significatives observées chez les groupes d'individus consommant peu de viandes rouges et produits dérivés, mais beaucoup de fibres.)

PREVENIR LE CANCER GRACE A L'ALIMENTATION

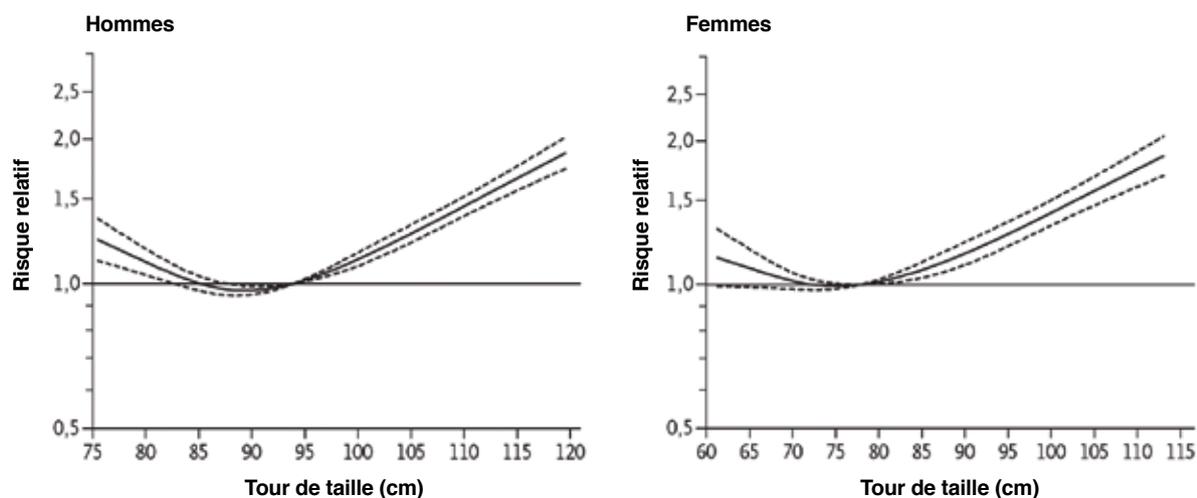
Davantage de résultats tirés de l'étude EPIC

Au-delà des résultats spécifiques au cancer, EPIC a permis d'établir une relation claire entre le risque relatif de décès toutes causes confondues et l'obésité (mesurée par l'indice de masse corporelle), ainsi que l'obésité abdominale (mesurée par le tour de taille ou le rapport tour de taille/tour de hanches). Les résultats d'EPIC indiquent en effet une augmentation de la mortalité associée aux cancers, aux maladies cardiovasculaires et aux maladies respiratoires, et ceci quels que soient le sexe et le pays d'origine.

L'article présentant ces analyses, paru dans le *New England Journal of Medicine*, est fréquemment cité comme référence en ce qui concerne l'influence négative de l'obésité sur la mortalité par cancer tous sites confondus. Les résultats montrent en particulier que la mortalité est d'autant plus faible que le tour de taille est petit. Ils remettent en cause une vieille théorie en médecine – celle du « poids idéal » – en montrant

que l'apparente augmentation du taux de mortalité chez les sujets très minces en termes d'indice de masse corporelle est un artéfact dû aux personnes présentant un faible indice de masse corporelle, mais un tour de taille relativement large. Depuis, d'autres études épidémiologiques, ainsi qu'une récente étude du CIRC sur le fardeau mondial du cancer imputable à l'obésité (voir le chapitre « Profils, tendances et fardeau du cancer »), sont venues confirmer cette observation. L'obésité résulte d'un déséquilibre entre l'apport calorique alimentaire et la dépense énergétique. Toutefois, l'alimentation peut affecter l'incidence du cancer par le biais de facteurs autres que l'obésité.

WCRF/AICR ont ainsi émis une série de recommandations relatives à l'alimentation pour prévenir le cancer, résumées en six points qui concernent l'obésité, l'activité physique, les aliments et les boissons favorisant la prise de poids, les légumes, les aliments d'origine animale et les boissons alcoolisées (pour les femmes, un septième point concerne l'allaitement). Chaque participant de la cohorte EPIC est noté en fonction de son degré d'adhésion à chacune des recommandations. Par exemple, les personnes consommant en moyenne plus de 400 grammes de fruits et de légumes par jour reçoivent une note égale à 1, celles qui consomment entre 200 et 400 grammes par jour sont notées 0,5, et celles qui mangent moins de 200 grammes par jour (un tiers des participants) obtiennent un 0. Quand pour chaque participant, on additionne les notes relatives aux 6 recommandations (7 chez les femmes), on s'aperçoit que les sommes obtenues les plus élevées sont associées à une mortalité réduite d'un tiers par rapport aux sommes les plus basses. Cette diminution de la mortalité est valable pour tous les cancers et toutes les maladies cardiovasculaires et respiratoires.



Risque relatif de décès toutes causes confondues, chez les participants hommes et femmes au projet EPIC. Le risque augmente nettement avec la quantité de graisse corporelle mesurée par le tour de taille. Les courbes en pointillés représentent la marge d'incertitude autour de la ligne de tendance en trait continu.

Passer de la connaissance à l'action

Les résultats des études EPIC ont des répercussions importantes sur la prévention des cancers et d'autres maladies chroniques. Premièrement, ils mettent en évidence l'influence nocive de l'obésité et du déséquilibre calorique (impliquant une mauvaise alimentation et un manque d'activité physique) sur le risque de décès par cancer. Ils montrent également l'influence encore plus importante des facteurs alimentaires sur ce risque. Deuxièmement, ces effets s'étendent à d'autres maladies non transmissibles, en particulier le diabète, les maladies cardiovasculaires et les maladies respiratoires (voir « EPIC et maladies chroniques non transmissibles »). Par conséquent, ces résultats ouvrent un champ d'intervention considérable en matière de prévention des maladies non transmissibles *via* des mesures liées à l'alimentation. Cependant, il faut être conscient que cette prévention ne peut passer uniquement par des recommandations louables faites aux individus ou par l'action des services de santé. Comme l'a déclaré Margaret Chan, Directrice générale de l'Organisation mondiale de la Santé : « Le secteur de la santé n'a aucune maîtrise sur l'offre pratique et à bon marché d'aliments transformés de mauvaise qualité, la consommation de tabac et d'alcool, et les problèmes de surpoids qui accompagnent un mode de vie sédentaire. [...] L'énorme augmentation de ces maladies illustre les dégâts collatéraux considérables pour la santé que provoquent les politiques adoptées dans

EPIC ET MALADIES CHRONIQUES NON TRANSMISSIBLES

Depuis le début, le projet EPIC a été conçu dans une double perspective. C'est d'abord une étude de cohorte pour explorer et tester plusieurs hypothèses concernant le rôle des facteurs alimentaires dans l'étiologie du cancer. Par exemple, le rôle des acides gras dans l'étiologie du cancer du sein. C'est aussi une ressource ouverte, destinée non seulement aux études sur le cancer, mais aussi à l'étude étiologique d'autres maladies chroniques non transmissibles. Il existe deux études déjà bien avancées de ce type : les programmes de recherche InterAct et EPIC-CVD.

Subventionné par le programme FP6 de l'Union européenne, InterAct (www.inter-act.eu) étudie de quelle façon les facteurs génétiques et les habitudes de vie, notamment l'alimentation et l'activité physique, interagissent (d'où le nom du programme) pour influencer le risque de développer un diabète de type 2 (diabète de l'adulte). Les résultats montrent qu'une activité physique modérée réduit considérablement ce risque à la fois chez les personnes de corpulence normale et les personnes en surpoids, tandis que la consommation d'aliments sucrés l'augmente.

EPIC-CVD (www.epiccvd.eu) est consacré à l'étude des maladies cardiovasculaires, notamment les pathologies coronariennes – thème central du projet EPIC-Heart – et les accidents vasculaires. Plus de 10 000 participants d'EPIC ont développé une maladie cardiaque, depuis leur recrutement dans les années 1990. Les études n'en sont qu'à leurs débuts, avec pour objectif ultime : améliorer l'identification des personnes à risque élevé d'infarctus du myocarde et autres syndromes coronariens aigus.

On le voit, la contribution d'EPIC va bien au-delà du cancer. En permettant l'étude des maladies chroniques et autres comorbidités associées, et en mettant l'accent sur le vieillissement en bonne santé, ce projet vieux de 20 ans connaît aujourd'hui un nouvel essor.

