



SECTION NUTRITION ET METABOLISME (NME)

Chef

Dr Marc Gunter

Groupe Biomarqueurs (BMA)

Chef

Dr Augustin Scalbert

Chercheurs

Dr Laure Dossus
Dr Pekka Keski-Rahkonen
Dr Sabina Rinaldi
Dr Reza Salek

Chercheur extérieur

Dr Joseph Rothwell
(jusqu'en janvier 2018)

Assistants de recherche

David Achaintre
Viktoria Knaze (jusqu'en février 2018)
Vanessa Neveu
Geneviève Nicolas
Béatrice Vozar

Techniciens de laboratoire

Siham El Manssouri
(jusqu'en février 2019)
Audrey Gicquiau
Anne-Sophie Navionis
Nivonirina Robinot

Secrétariat

Karine Racinoux

Boursiers postdoctoraux

Dr Mathilde His
Dr Agneta Kiss
(jusqu'en novembre 2019)

Etudiants

Manon Cairat
(jusqu'en décembre 2019)

Romain Ouldammam
(jusqu'en novembre 2019)
Chiara Stellino
(jusqu'en janvier 2018)
Roland Wedekind

Stagiaires

Marianne Eclache
(jusqu'en septembre 2018)
Laura Pla Pagá
(jusqu'en février 2019)

Groupe Epidémiologie nutritionnelle (NEP)

Chef

Dr Marc Gunter

Chercheurs

Dr Véronique Chajès
Dr Inge Huybrechts
Dr Mazda Jenab
Dr Neil Murphy
Dr Magdalena Stepien
(jusqu'en avril 2019)

Chercheurs extérieurs

Elodie Faure
Dr Agnès Fournier
Dr Joseph Rothwell
(jusqu'en décembre 2018)
Dr Razinah Sharif
(jusqu'en juillet 2019)

Secrétariat

Nadia Akel (jusqu'en août 2019)
Tracy Lignini

Boursiers postdoctoraux

Dr Elom Aglago
Dr Niki Dimou
Dr Nathalie Kliemann

Dr Tess Pallister
(jusqu'en février 2018)
Dr Nikolaos Papadimitriou

Etudiants

Nada Assi (jusqu'en décembre 2018)
Léon-Fleur Bouya
(jusqu'en juillet 2018)
Carlos Christian Hernandez Guerrero
(jusqu'en juin 2018)
Aikaterini Katsikari
(jusqu'en février 2019)
Vasiliki Kepaptsoglou
(jusqu'en août 2018)
Rima Kraief (jusqu'en juillet 2019)
Michèle Matta
Tess Pallister (jusqu'en février 2018)
Ioannis Papadimitriou
(jusqu'en mai 2019)
Flavie Perrier (jusqu'en avril 2019)
Dr Mohammad Sediq Sahrai
Kyriaki Vagianou (jusqu'en août 2018)
Heleen Van Puyvelde
Sahar Yammine
Semi Zouiouich

Stagiaires

Myrto Dimakopoulou
(jusqu'en avril 2018)
Maria Isabel Iguacel
(jusqu'en septembre 2018)
Mohamed Khalis
(jusqu'en janvier 2019)
Aikaterini Mane (jusqu'en avril 2018)
Rachel McMurray
(jusqu'en mars 2018)
Silvia Pisanu
(jusqu'en décembre 2019)
Monireh Seyyedsalehi
(jusqu'en février 2019)
Jelle Wagenaar
(jusqu'en novembre 2018)
Hayley Wilson (jusqu'en juin 2019)

Groupe Méthodologie nutritionnelle et biostatistique (NMB)

Chef

Dr Pietro Ferrari

Chercheurs

Dr Heinz Freisling

Dr Vivian Viallon

Chercheurs extérieurs

Dr Andrea Altieri (jusqu'en mai 2019)

Dr Hwan-Hee Jang (jusqu'en septembre 2019)

Dr Gichang Kim

(jusqu'en janvier 2019)

Assistants de recherche

Carine Biessy

Corinne Casagrande

Bertrand Hemon

Dr Aurélie Moskal

Secrétariat

Karina Zaluski

Boursiers postdoctoraux

Dr Nada Assi

(jusqu'en décembre 2018)

Dr Seyedeh Ghazaleh Dashti

(jusqu'en janvier 2019)

Dr Hannah Lennon

Dr Ana-Lucia Mayen-Chacon

Dr Hwayoung Noh

(jusqu'en décembre 2019)

Etudiants

Benjamin Bourgeois

(jusqu'en août 2018)

François Deny (jusqu'en juin 2019)

Emilie Gérard-Marchant

(jusqu'en août 2018)

Salma Ghaouzy (jusqu'en août 2018)

Manon Knuchel

(jusqu'en novembre 2019)

Claudia Lang (jusqu'en mars 2018)

Sabine Naudin

(jusqu'en novembre 2019)

Flavie Perrier (jusqu'en avril 2019)

Mathilde Robin (jusqu'en août 2019)

Stagiaires

Reynalda Cordova

Martina Recalde

(jusqu'en mars 2019)

La Section Nutrition et métabolisme (NME) rassemble trois groupes travaillant de façon très intégrée : le Groupe Biomarqueurs (BMA), le Groupe Epidémiologie nutritionnelle (NEP) et le Groupe Méthodologie nutritionnelle et biostatistique (NMB). Elle combine ainsi des études de grande envergure en population avec des compétences en laboratoire et en biostatistique pour identifier des liens de cause à effet entre nutrition, facteurs métaboliques et cancer. L'objectif consiste à apporter des preuves solides du rôle de l'alimentation dans la cancérogenèse qui puissent se

concrétiser par des interventions cliniques et des politiques de santé publique. La Section NME ambitionne d'étudier au-delà des domaines traditionnels de recherche sur la thématique nutrition-cancer pour exploiter pleinement les progrès méthodologiques en techniques « -omiques » et en profilage moléculaire afin d'établir un programme de recherche pluridisciplinaire, complet et intégré. Sa vision stratégique globale s'appuie sur trois principaux thèmes : i) comprendre le rôle de l'obésité et des troubles métaboliques dans la cancérogenèse ; ii) identifier des biomarqueurs du

régime alimentaire et de la nutrition et les appliquer aux études sur le cancer ; iii) étudier la multimorbidité et les voies biologiques communes au développement du cancer, du diabète et des maladies cardiovasculaires. Au cœur de ces thèmes, la Section NME s'intéresse à différents types de cancer, principalement les cancers gastrointestinaux et les cancers d'origine hormonale comme les cancers du sein et de l'endomètre. Elle met plus particulièrement l'accent sur les cancers clairement liés à la nutrition et aux désordres métaboliques et dont on connaît peu l'étiologie.

GROUPE BIOMARQUEURS (BMA)

PROFILS METABOLIQUES ET RISQUE DE CANCER DU SEIN

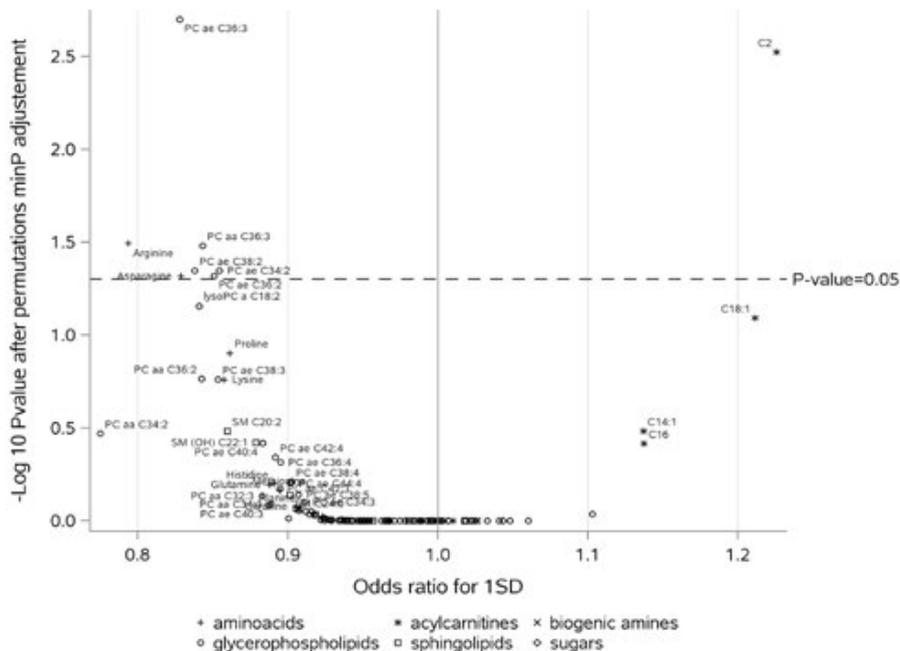
Pour identifier de nouvelles voies participant à la cancérogenèse du sein, le Groupe a réalisé une analyse métabolomique, ciblée, sur des échantillons de cas de cancer du sein et de témoins appariés issus de la cohorte de l'étude EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*). Chez les femmes ne prenant pas d'hormonothérapie au début de l'étude ($n = 2248$), les concentrations en argi-

nine, asparagine et phosphatidylcholines étaient inversement associées au risque de cancer du sein, tandis que la concentration en acylcarnitine C2 était associée positivement (Figure 1) (His et coll., 2019). Ces résultats indiquent l'existence possible de nouvelles voies impliquant un dérèglement du métabolisme des acides aminés, des lipides et du métabolisme énergétique dans la cancérogenèse du cancer du sein.

BIOMARQUEURS DE L'INFLAMMATION ET CANCER DE LA THYROÏDE

On pense que l'inflammation pourrait constituer un facteur étiologique du cancer de la thyroïde, mais les données épidémiologiques sont limitées. Les résultats d'une étude cas-témoin nichée dans la cohorte EPIC, comptant 475 cas de cancer primaire de la thyroïde et 1016 témoins appariés, ont montré que les taux d'adiponectine étaient inversement associés au risque de cancer de la thyroïde chez les femmes, mais pas

Figure 1. Rapports de cotes (OR : *odds ratios*) et valeurs *P* ajustées *via* procédure *step-down minP* par permutations pour les associations entre métabolites et risque de cancer du sein chez les femmes non-utilisatrices d'hormones (1124 cas et 1124 témoins). Les ORs sont estimés pour une augmentation d'un écart-type des concentrations de métabolites log-transformées, à partir d'un modèle de régression logistique conditionnelle sur les variables d'appariement. Les valeurs *P* ajustées, supérieures à 0,05 (ligne en pointillés), sont considérées statistiquement significatives après correction pour les tests multiples. PC : phosphatidylcholine ; SM : sphingomyéline. Extrait de His et coll. (2019). CC BY 3.0 IGO.



chez les hommes. En revanche, toujours chez les femmes uniquement, les taux d'interleukin-10 étaient positivement associés au risque de cancer de la thyroïde (Dossus et coll., 2018).

BIOMARQUEURS DU CAFE ET RISQUE DE CANCER DU FOIE

La consommation de café est associée à une diminution du risque de cancer du foie, mais on ne connaît pas les bases biologiques de cette relation. Pour améliorer nos connaissances dans ce domaine, le Groupe BMA a identifié 11 métabolites du café dans le sang de 451 participants à la cohorte EPIC (Rothwell et coll., 2019a). En collaboration avec le *United States National Cancer Institute*, il a identifié de nouvelles associations entre ces métabolites et le cancer du foie dans deux études cas-témoins nichées dans les cohortes EPIC et *Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention*. Les résultats indiquent l'existence de mécanismes communs qui pourraient expliquer cette diminution du risque de cancer du foie chez les buveurs de café (Figure 2).

CONSOMMATION DE CEREALES COMPLETES ET PRODUCTION INTESTINALE DE SEROTONINE

La consommation de céréales complètes a été associée à un risque moindre de cancer colorectal, mais on connaît mal les mécanismes sous-jacents. Le Groupe BMA a donc entrepris une étude visant à caractériser les effets métaboliques de la consommation de céréales complètes en effectuant des analyses métabolomiques, non ciblées, lors d'un essai clinique alimentaire. Entre autres modifications métaboliques, la consommation de seigle a entraîné une baisse des concentrations plasmatiques en sérotonine par rapport aux témoins. De la même façon, on a observé une diminution des concentrations en sérotonine dans la muqueuse colique de souris recevant une alimentation supplémentée en son de seigle ou en son de blé (Figure 3). Ces résultats indiquent qu'une baisse des taux de sérotonine périphérique pourrait constituer un lien entre la consommation de céréales entières et un risque moindre de cancer colorectal (Keski-Rahkonen et coll., 2019).

Figure 2. Rapports de cotes (OR : *odds ratios*) et intervalle de confiance à 95 % pour le cancer du foie et la mortalité associée aux maladies hépatiques, comparant les hommes des 90^{ème} et 10^{ème} percentiles de la cohorte *Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention*, pour 10 métabolites associés à la consommation de café. Compilation d'après Lofffield E, Rothwell JA, Sinha R, Keski-Rahkonen P, Robinot N, Albanes D, et coll. (2019). *Prospective investigation of serum metabolites, coffee drinking, liver cancer incidence, and liver disease mortality*. J Natl Cancer Inst. djz122. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz122> PMID:31168595.

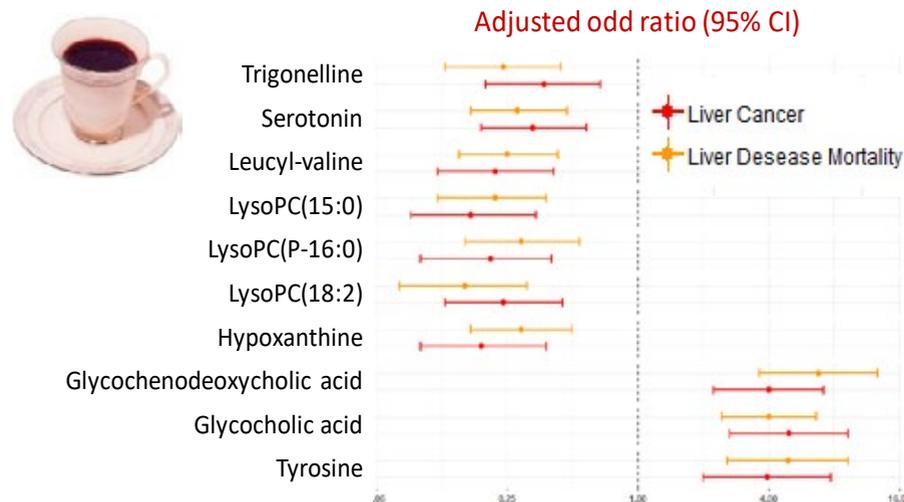


Figure 3. A) Taux plasmatiques de sérotonine à jeun, après deux périodes d'intervention de quatre semaines dans l'étude croisée. B) Concentration des tissus intestinaux en sérotonine chez des souris ayant reçu pendant neuf semaines une alimentation similaire, riche en matières grasses, contenant différentes sources de fibres alimentaires : poudre de cellulose ($n = 14$), farine de son ($n = 11$) ou aleurone de blé ($n = 9$) avec ajustement sur la densité calorique et le contenu en macronutriments et en fibres alimentaires. A) © CIRC B) © Keski-Rahkonen et coll. (2019), avec l'autorisation d'Oxford University Press.

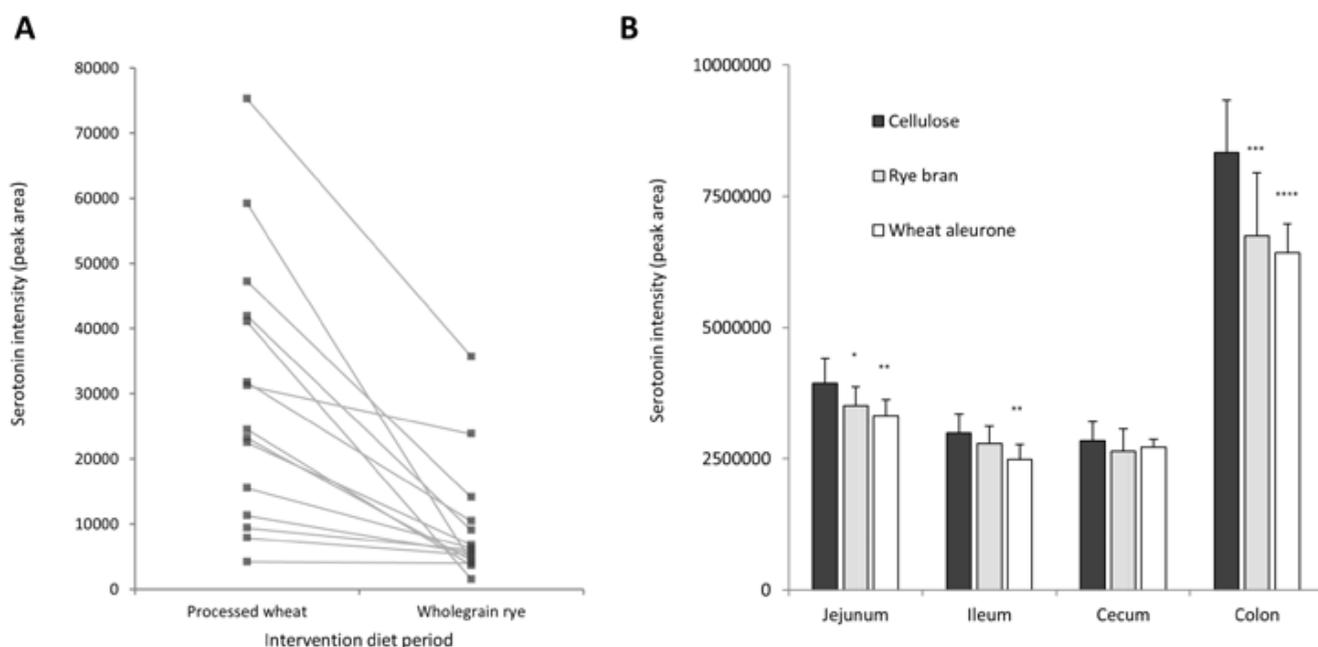
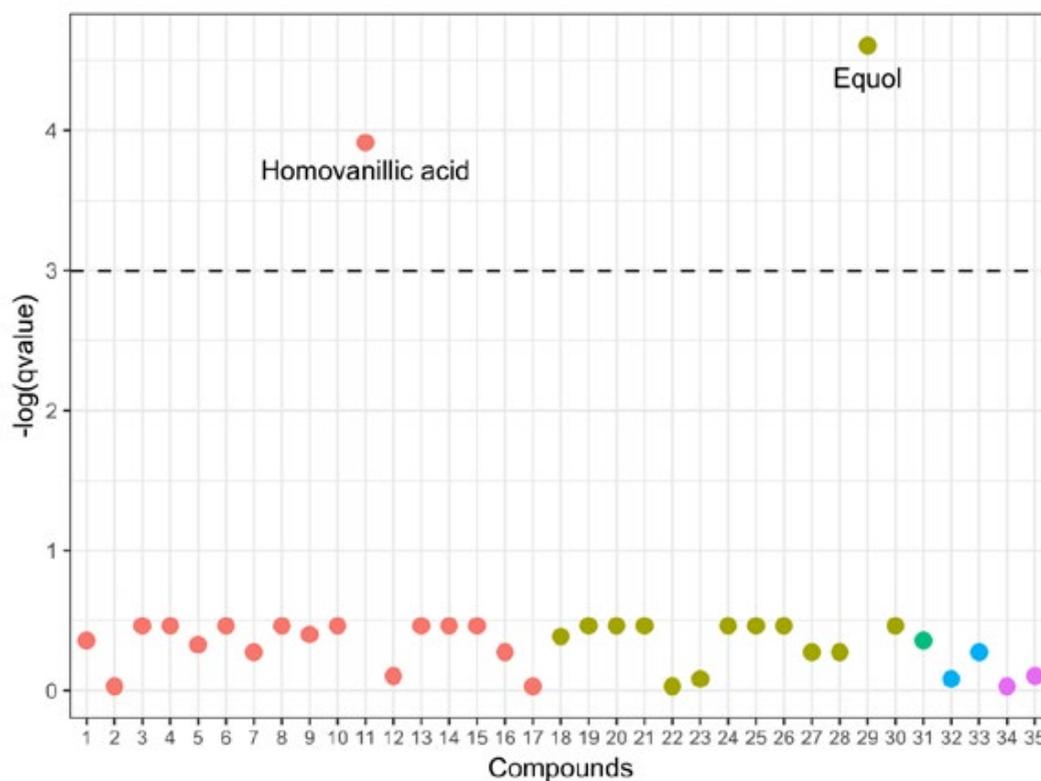


Figure 4. Associations entre les concentrations en polyphénols (échelle log2) et le risque de cancer colorectal dans la cohorte EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*). Compilation d'après Murphy et coll. (2018a).



POLYPHENOLS ET RISQUE DE CANCER DU COLON

Présents dans l'alimentation, les polyphénols sont de puissants antioxydants connus pour leurs propriétés anti-mutagènes et anticancérogènes. Le Groupe BMA a mis au point un nouveau

test hautement sensible, par spectrométrie de masse, permettant le dosage sanguin de 37 polyphénols (Achaintre et coll., 2018). Il a ensuite appliqué ce test à une étude cas-témoin nichée dans la cohorte EPIC pour évaluer la relation entre les taux plasmatiques de polyphénols pré-diagnostic et le risque de cancer

du côlon (Murphy et coll., 2018a). Deux polyphénols étaient fortement associés au risque de cancer du côlon. Il s'agit notamment de l'équol, un métabolite de l'une des isoflavones du soja produit par le microbiote intestinal et connu pour ses propriétés œstrogéniques (Figure 4).

ÉTUDES SUR LE CANCER DU SEIN DANS LES PAYS A REVENU FAIBLE ET INTERMEDIAIRE

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

Les premières analyses de l'étude PRECAMA ont montré une association différenciée des facteurs reproductifs avec certains sous-types de cancer du sein chez les femmes jeunes : un âge avancé à la première grossesse menée à terme et à la dernière grossesse augmente le risque de tumeurs contenant des récepteurs aux œstrogènes (positives RE) ; la grossesse, le nombre d'enfants et l'allaitement diminuent ce risque ; enfin, une ménopause tardive et une plus longue durée de l'allaitement diminuent le risque de tumeurs négatives RE.

D'après les résultats de l'étude SABC, 91 % de la population étudiée présentait au moins un syndrome métabolique (par ex., adiposité, hypertension ou trouble de la glycémie) ou une autre comorbidité (par ex., dépression ou VIH), soulignant ainsi la nécessité d'étudier l'épidémie de maladies chroniques non transmissibles en Afrique du Sud et de coordonner des soins pluridisciplinaires.

Des analyses de l'apport alimentaire ont montré que la consommation de fruits frais diminuait le risque de cancer du sein chez les femmes en préménopause, tandis que la consommation d'aliments salés augmentait ce risque (Romieu et coll., 2018 ; Ayeni et coll., 2019 ; Jacobs et coll., 2019).

Patientes en consultation à l'unité de sénologie au *Chris Hani Baragwanath Hospital*, Johannesburg, Afrique du Sud. © CIRC.



GROUPE EPIDEMIOLOGIE NUTRITIONNELLE (NEP)

POISSON, ACIDES GRAS A LONGUE CHAÎNE ET CANCER COLORECTAL

Il n'est pas certain qu'il existe un lien entre le cancer colorectal et la consommation de poisson et d'acides gras poly-insaturés à longue chaîne n-3 d'origine marine (AGPI-LC). Le Groupe NEP a donc étudié, au sein de la cohorte EPIC, l'association entre risque de cancer colorectal, consommation de poisson et taux alimentaires et circulants d'AGPI-LC n-3. Sur une période de suivi de 16 ans, les résultats montrent une baisse de 12 % du risque de cancer colorectal chez les individus qui consommaient le plus de poissons par rapport à ceux qui en consommaient très peu. De la même façon, ceux qui appartenaient à la catégorie d'apport le plus élevé en AGPI-LC n-3 voyaient leur risque de cancer colorectal diminuer de 14 % par rapport aux catégories où les apports étaient les plus faibles. Par conséquent, la consommation régulière de poisson pourrait diminuer le risque de cancer colorectal, peut-être via l'exposition aux AGPI-LC n-3. Des recommandations internationales en faveur d'une consommation de poisson et d'AGPI-LC n-3 pourraient réduire le risque de cancer colorectal (Aglago et coll., 2019).

BILAN ENERGETIQUE, SANTE METABOLIQUE ET CANCER DU FOIE

Le Groupe NEP a précédemment montré qu'un risque accru de carcinome hépatocellulaire était, en partie, associé à

une mauvaise hygiène de vie telle que la sédentarité (Baumeister et coll., 2019). Des facteurs liés à une mauvaise hygiène de vie pourraient agir collectivement soit pour affaiblir la fonction protectrice de la barrière intestinale et augmenter ainsi l'exposition du foie à des cancérigènes environnementaux, soit pour perturber le métabolisme des acides biliaires et exposer davantage le foie à des produits cancérigènes. De mauvaises habitudes alimentaires pourraient aussi entraîner une baisse des taux sanguins en micronutriments comme le sélénium et le zinc, tous deux ayant été associés à un risque plus élevé de carcinome hépatocellulaire. En collaboration avec le Groupe BMA, l'utilisation de techniques analytiques de métabolomique, basées sur la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse haute résolution, ont permis de mettre en évidence de façon générale de nombreuses différences métaboliques marquées entre les cas de carcinome hépatocellulaire et les témoins.

CONSOMMATION DE SODAS ET MORTALITE

On a évalué l'association entre la consommation totale de sodas sucrés et édulcorés et la mortalité totale et par cause, chez 451 743 participants à la cohorte EPIC. Comparés aux individus qui consomment moins d'un verre de soda par mois, ceux qui en boivent au moins deux verres par jour voyaient leur risque de mortalité toutes causes confondues augmenter de 17 %. Pour les consom-

mateurs de sodas sucrés, le risque de décès prématuré augmentait de 8 % ; pour les consommateurs de sodas édulcorés, cette augmentation atteignait 26 %. Ces résultats plaident en faveur des campagnes de santé publique visant à limiter la consommation de sodas.

ACTIVITE PHYSIQUE ET CANCERS DU SEIN ET DU COLON-RECTUM : ETUDES GENETIQUES

Des études épidémiologiques ont systématiquement montré que l'activité physique était inversement associée aux risques de cancer du sein et du côlon-rectum, mais elles s'appuyaient généralement sur des mesures auto-déclarées d'activité physique potentiellement sujettes à des biais. Le Groupe NEP a donc étudié les relations entre des variants génétiques, associés à l'activité physique, et les risques de cancer du sein (122 977 cas et 105 974 témoins) et de cancer colorectal (58 221 cas et 67 694 témoins). Une augmentation d'écart-type de 1 autour de l'activité physique moyenne génétiquement prévue était associée à une diminution de 41 % du risque de cancer du sein et de 34 % du risque de cancer colorectal. Ces résultats viennent étayer une possible relation de cause à effet entre des niveaux plus élevés d'activité physique et des risques plus faibles de cancer du sein et de cancer colorectal.

GROUPE METHODOLOGIE NUTRITIONNELLE ET BIOSTATISTIQUE (NMB)

ALCOOL ET CANCER

Le lien entre consommation d'alcool et risque de cancer reste incertain pour certaines localisations de cancer et les voies biologiques sous-jacentes sont encore méconnues. Des résultats obtenus dans la cohorte EPIC ont mis en évidence une association entre la consommation d'alcool et le risque de cancer du pancréas (Naudin et coll., 2018). En utilisant une nouvelle méthodologie statistique pour étudier des mécanismes potentiels, le Groupe NMB a découvert que les concentrations d'hormones sexuelles spécifiques ne jouaient pas un rôle majeur dans la relation entre consommation d'alcool et risque de cancer du sein. L'utilisation des technologies « omiques » pour comprendre le lien entre consommation d'alcool et cancer ouvre également de nouvelles perspectives d'étude prometteuses. Ainsi, les données métabolomiques, issues de la cohorte EPIC, indiquent une forte association de la consommation d'alcool avec plusieurs métabolites lipidiques, ainsi qu'avec des acides aminés et des acylcarnitines particuliers (van Roekel et coll., 2018). Quant aux données épigénétiques, elles ont montré une association des folates alimentaires et de la consommation d'alcool avec des régions génomiques ayant une activité de suppresseur de tumeur, comme les gènes *GSDMD* et *HOXA5*. Cette dernière observation étaye l'hypothèse selon laquelle des mécanismes épigénétiques pourraient jouer un rôle dans le métabolisme des folates et de l'alcool en lien avec le développement de cancers (Perrier et coll., 2019). Ces résultats pourraient s'avérer utiles pour de futures recherches visant à élucider les mécanismes des effets de la consommation d'alcool en lien avec plusieurs types de cancers (van Roekel et coll., 2018).

INDICATEURS DE SANTE ET CANCER

Au sein de la cohorte EPIC, on a observé qu'un indicateur de mode de vie sain (IMV) – fonction de l'indice de masse corporelle de référence (IMC), du tabagisme, de la consommation d'alcool, du niveau d'activité physique et du respect d'une alimentation saine – était inversement associé au risque de cancer du pancréas et ce, de façon très nette. Toujours dans la cohorte EPIC, l'IMV était inversement associé au risque de développer plus d'une maladie chronique (cancers, maladies cardiovasculaires et diabète de type 2). Ces résultats soulignent la nécessité de mesures de prévention primaire et tertiaire, ciblant en même temps plusieurs comportements de mode de vie/nutritionnels. Les données moléculaires ont montré que les signatures métaboliques de l'IMV étaient inversement liées au risque de carcinome hépatocellulaire (Assi et coll., 2018a). Les prédicteurs génétiques et les taux circulants de bilirubine, un métabolite aux propriétés antioxydantes, étaient positivement associés au risque de cancer colorectal chez les hommes, et inversement associés chez les femmes. Enfin, la consommation de fruits à coque pourrait réduire le risque de différents types de cancer, plus particulièrement le risque de cancer colorectal, éventuellement par le biais du contrôle du poids à l'âge adulte (Freisling et coll., 2018).

METHODOLOGIE STATISTIQUE

L'épidémiologie moderne du cancer nécessite le développement de méthodologies *ad hoc* pour relever tous les défis que posent des jeux de données toujours plus complexes. Le Groupe NMB a ainsi étudié la valeur prédictive de facteurs de risque établis pour le cancer du sein dans des modèles

de prédiction du risque pour les tumeurs RE+ et RE-, chez les participantes des cohortes *Women's Health Initiative* et EPIC (Li et coll., 2018a). Utilisée pour étudier les processus biologiques sous-jacents aux effets cancérigènes de facteurs de risque spécifiques, l'analyse de médiation causale a montré que des hormones sexuelles arbitraient en partie l'association entre obésité et cancer du sein. Par ailleurs, le Groupe NMB a montré que des signatures métabolomiques spécifiques servaient partiellement d'intermédiaires dans l'association entre la consommation d'alcool, l'obésité et le carcinome hépatocellulaire (Assi et coll., 2018b). Il a également évalué des méthodes statistiques pour la normalisation des données « omiques » (Perrier et coll., 2018, 2019) à l'aide d'outils précédemment élaborés par l'équipe pour prétraiter et analyser des données de grande dimension (technique reposant sur le calcul du coefficient de détermination, R^2 , à partir de régression sur composante principale : *principal component partial R-square technique*). Les approches pénalisées permettent d'obtenir des estimations plus précises en tirant profit de certaines structures spécifiques aux données. Elles se sont avérées particulièrement utiles pour identifier et évaluer l'hétérogénéité dans les analyses en sous-groupes, sous les modèles graphiques (Ballout et Viallon, 2019) ou encore les modèles de régression logistique multinomiale et conditionnelle.