

SECTION NUTRITION ET METABOLISME (NME)

Chef

D^r Marc Gunter

Groupe Biomarqueurs (BMA)

Chef

D^r Augustin Scalbert

Chercheurs

D^{re} Laure Dossus
D^r Pekka Keski-Rahkonen
D^{re} Sabina Rinaldi
D^r Reza Salek
(jusqu'en septembre 2021)

Assistants de recherche

M. David Achaintre
M^{me} Vanessa Neveu
M^{me} Geneviève Nicolas
M^{me} Béatrice Vozar

Techniciens de laboratoire

M^{me} Audrey Gicquiau
M^{me} Anne-Sophie Navionis
M^{me} Nivonirina Robinot
M^{me} Amarine Trolat
(jusqu'en février 2021)

Secrétariat

M^{me} Karine Racinoux

Boursiers postdoctoraux

D^r Adam Amara
D^{re} Chrysovalantou Chatziioannou
D^{re} Mathilde His
D^{re} Mira Merdas
D^{re} Jodi Rattner

Etudiants

M^{me} Manon Cairat
M. Roland Wedekind

Stagiaires

M. Ngoc-Minh-Quan Nguyen
(jusqu'en septembre 2021)
M. Maxime Vincent

Groupe Epidémiologie nutritionnelle (NEP)

Chef

D^r Marc Gunter

Chercheurs

D^{re} Inge Huybrechts
D^r Mazda Jenab
D^r Neil Murphy

Chercheurs extérieurs

D^{re} Kristen Benjaminsen Borch
M^{me} Elodie Faure
D^{re} Agnès Fournier
D^{re} Hwayoung Noh
D^{re} Rashmi Sinha
(jusqu'en février 2020)

Secrétariat

M^{me} Tracy Lignini
M^{me} Sally Moldan

Boursiers postdoctoraux

D^r Elom Aglago
(jusqu'en août 2021)
D^{re} Jessica Blanco
D^{re} Niki Dimou
D^{re} Nathalie Kliemann
(jusqu'en octobre 2020)
D^{re} Ruhina Laskar
D^r Matthew Lee
D^{re} Nagisa Mori
D^r Nikolaos Papadimitriou

Etudiants

M^{me} Aline Al Nahas
M^{me} Liesel Claeys
(jusqu'en février 2021)
M^{me} Kim Maasen
(jusqu'en novembre 2021)
M^{me} Michèle Matta
(jusqu'en novembre 2021)
D^r Mohammad Sediq Sahrai
(jusqu'en octobre 2020)
M^{me} Heleen Van Puyvelde
(jusqu'en novembre 2020)

M^{me} Sahar Yammine
(jusqu'en novembre 2020)
M. Sémi Zouiouich
(jusqu'en mars 2021)

Stagiaires

M^{me} Ines Ramos
D^{re} Mirna Sabra

Groupe Méthodologie nutritionnelle et biostatistique (NMB)

Chef

D^r Pietro Ferrari

Chercheurs

D^r Heinz Freisling
D^r Vivian Viallon

Assistants de recherche

M^{me} Carine Biessy
M^{me} Corinne Casagrande
M. Bertrand Hemon
D^{re} Aurélie Moskal
(jusqu'en juin 2021)

Secrétariat

M^{me} Karina Zaluski

Boursiers postdoctoraux

D^{re} Veronica Davila Batista
D^{re} Hannah Lennon
(jusqu'en avril 2020)
D^r Komodo Matta
D^{re} Ana-Lucia Mayen-Chacon
D^{re} Martina Recalde

Etudiants

M^{me} Marie Breur
M^{me} Reynalda Cordova
(jusqu'en août 2020)
M^{me} Emma Fontvieille
M^{me} Laia Peruchet Noray

Stagiaires

M^{me} Clarisse Pont
M^{me} Léa Regazzetti

La Section Nutrition et métabolisme (NME) rassemble trois groupes travaillant de concert : 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 biostatistiques pour identifier des liens de causalité entre nutrition, facteurs métaboliques et cancer. L'objectif consiste à apporter des éléments de preuve solides du rôle de l'alimentation dans la cancérogenèse qui puissent se concrétiser par des interventions cliniques et des politiques de santé publique.

Au-delà des thèmes traditionnels de recherche dans ce domaine, la Section NME cherche à exploiter pleinement les avancées méthodologiques en matière de techniques « -omiques » et de profilage moléculaire, afin d'établir un programme de recherche intégré et pluridisciplinaire. 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 les comorbidités et les voies biologiques communes à la survenue du cancer, du diabète et des maladies

cardiovasculaires. Sous ces trois thèmes, la Section NME s'intéresse à différents types de cancer, principalement les cancers gastrointestinaux et les cancers hormonodépendants, comme ceux du sein et de l'endomètre. Elle met plus particulièrement l'accent sur les cancers présentant un lien évident avec la nutrition et les troubles métaboliques, mais dont on connaît peu l'étiologie.

Depuis le 1^{er} janvier 2021, suite au lancement de la Stratégie à moyen terme 2021–2025 du CIRC et à la mise en place de la nouvelle structure organisationnelle, la Section NME a été rebaptisée Branche Nutrition et métabolisme.

MISE EN PLACE D'UNE ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE EN AFGHANISTAN : RECHERCHE SUR L'OBESITE A KANDAHAR

En raison de rapides changements économiques, sociaux et culturels, la prévalence de l'obésité en Afghanistan augmente et les habitudes alimentaires passent d'un modèle traditionnel à un modèle plus typique des pays industrialisés, ce qui s'accompagne d'une augmentation de l'incidence des maladies non transmissibles (MNT).

Une étude transversale, portant sur la population de la ville de Kandahar, a permis de recueillir des données relatives aux caractéristiques sociodémographiques et anthropométriques, aux antécédents de santé, à l'activité physique et à l'alimentation. La Section NME a utilisé un échantillonnage stratifié pour recruter un nombre égal de participants dans les catégories de corpulence suivantes : poids normal, surpoids et obésité. L'analyse d'impédance bioélectrique a permis de mesurer la composition corporelle en graisse. Des échantillons de sang, d'urine et de selles ont été prélevés pour l'analyse de biomarqueurs.

L'étude a recruté 712 personnes (411 hommes et 301 femmes) : 92 % habitaient en milieu urbain, 73 % étaient mariés, 42 % se situaient dans la tranche d'âge des 20–30 ans, 51 % n'étaient pas instruits, 79 % étaient non-fumeurs, et 68 % présentaient une obésité abdominale. Concernant les MNT, 38 % souffraient d'hypertension, 18 % avaient du diabète, 30 % présentaient une dyslipidémie, 36 % avaient une stéatose hépatique, et 50 % manifestaient des symptômes d'anxiété et/ou de dépression.

Il s'agit de la première étude menée en Afghanistan pour évaluer les habitudes alimentaires, les facteurs comportementaux et leur lien avec l'obésité et la santé métabolique. Les données recueillies constitueront une ressource précieuse non seulement pour de futures études sur les biomarqueurs ou sur le microbiome, mais aussi pour former les futurs chercheurs afghans en santé publique.

Etude sur l'obésité à Kandahar. © CIRC.



GROUPE BIOMARQUEURS (BMA)

L'ANALYSE METABOLOMIQUE REVELE DE NOUVEAUX BIOMARQUEURS DE LA CONSOMMATION DE VIANDES TRANSFORMEES

La consommation de viandes transformées a été associée à une augmentation du risque de cancer colorectal, mais l'identification des substances potentiellement responsables reste compliquée. Le Groupe Biomarqueurs (BMA) a donc adopté une approche métabolomique non ciblée pour identifier de nouveaux biomarqueurs de cette consommation dans le cadre d'un essai d'intervention alimentaire croisé randomisé, ainsi que chez 474 participants à l'étude EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*). Cette approche a permis d'identifier plusieurs alcaloïdes dérivés du poivre, positivement associés à la consommation de saucisses et de viandes transformées, qui constituent ainsi de nouveaux biomarqueurs pour une meilleure estimation de la consommation de viandes transformées lors d'études épidémiologiques (Figure 1) (Wedekind et coll., 2021).

NOUVELLES DONNEES SUR LES BIOMARQUEURS D'EXPOSITION ET LES RISQUES DE MALADIE ASSOCIES, RECUEILLIES DANS LA BASE DE DONNEES EXPOSOME-EXPLORER

La base de données Exposome-Explorer (<http://exposome-explorer.iarc.fr>) donne des informations détaillées sur plus de 1000 biomarqueurs d'exposition aux ali-

ments et aux polluants quantifiés dans différentes populations. Elle recense les nouvelles informations sur les risques de cancer associés à ces biomarqueurs lors d'études épidémiologiques pertinentes, à partir de plus de 300 publications scientifiques (Neveu et coll., 2020).

IDENTIFICATION DE BIOMARQUEURS POUR EXPLORER DE NOUVELLES HYPOTHESES CONCERNANT L'ETIOLOGIE DU CANCER DU SEIN

Le Groupe BMA utilise l'approche métabolomique ciblée pour identifier de nouveaux métabolites associés au cancer du sein, à la densité mammographique et à d'éventuels facteurs modifiables.

Chez les femmes pré-ménopausées de la cohorte d'enseignantes mexicaines, les concentrations en sphingomyéline (SM) C16:1 et en phosphatidylcholine (PC) ae C30:2 étaient inversement associées au pourcentage de densité mammographique et positivement associées aux taux de cholestérol et de composants du syndrome métabolique (His et coll., 2021a).

Dans le cadre de l'étude EPIC, le Groupe BMA a observé de nouvelles associations entre le cancer du sein et les concentrations circulantes d'acétylcarnitine, d'arginine, d'asparagine et de PC. L'étude des corrélations de ces biomarqueurs (His et coll., 2021b) a montré que les concentrations de PC étaient inversement associées à l'adiposité et positivement associées aux apports en graisses totales

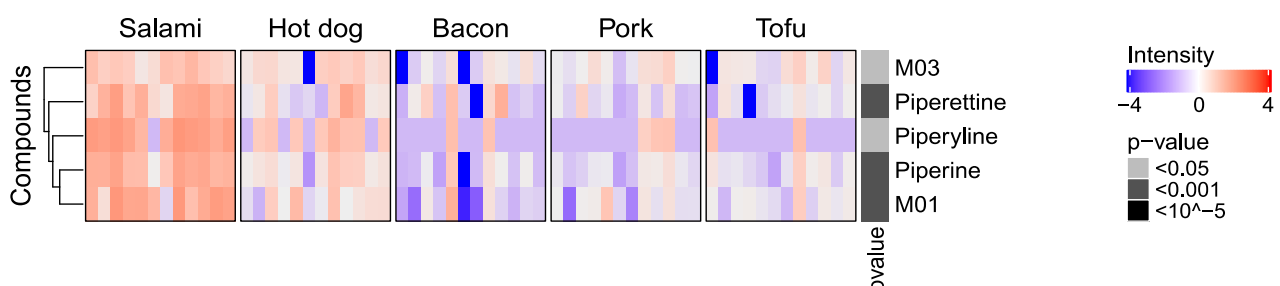
et saturées. La concentration en PC ae C36:2 était inversement associée à la consommation d'alcool et positivement associée à un mode de vie sain. Quant à l'asparagine, sa concentration était inversement associée à l'adiposité. Ces résultats suggèrent d'éventuels mécanismes pour de nouvelles hypothèses concernant l'étiologie du cancer du sein.

OBESITE ET CANCER DE L'ENDOMETRE : DEMELER LES MECANISMES SOUS-JACENTS

L'obésité est un facteur majeur de risque de cancer de l'endomètre, mais on en sait peu sur les mécanismes sous-jacents et leur contribution relative. D'après les résultats d'une étude menée au sein de la cohorte EPIC, des voies caractérisées par une concentration réduite en adiponectine et des taux accrus de biomarqueurs inflammatoires, d'insuline et d'œstrogène, expliqueraient 70 % de l'association entre cancer de l'endomètre et obésité (Dashti et coll., 2021).

Grâce à l'approche métabolomique, le Groupe BMA a découvert qu'il existait une association entre le cancer de l'endomètre et des modifications des concentrations en glycine, sérine, SM C18:0 et en carnitine libre (Figure 2) (Dossus et coll., 2021). Il a également identifié, chez plus de 4000 participants à l'étude EPIC, une signature métabolique de l'obésité plus prédictive du risque de cancer de l'endomètre que les mesures anthropométriques (Kliemann et coll., 2021).

Figure 1. Echelle d'intensités relatives des alcaloïdes dérivés du poivre dans des échantillons de plasma, associées à la consommation de plusieurs aliments transformés, dans le cadre d'un essai d'intervention alimentaire (n = 12). Extrait de Wedekind et coll. (2021). © John Wiley & Sons.



Peu d'études épidémiologiques ont abordé l'hypothèse selon laquelle des troubles du métabolisme du tryptophane seraient associés au développement du cancer colorectal. Le Groupe BMA a donc entrepris d'étudier les associations entre les différents métabolites du tryptophane et le risque de cancer du côlon dans les cohortes ColoCare, *Colorectal Cancer Study of Austria* (CORSA) et EPIC (Papadimitriou et coll., 2021). Les résultats ont montré des taux de tryptophane inversement associés au risque et des taux de sérotonine positivement associés au risque (Figure 3). Ces résultats confirment ceux de précédentes études sur le rôle du métabolisme du tryptophane dans le cancer du côlon et ouvrent de nouvelles perspectives concernant les altérations du métabolisme du tryptophane avant et après le diagnostic du cancer du côlon.

Figure 2. Rapports de cotes (OR : *odds ratios*) et valeurs *P* pour les associations entre métabolites et risque de cancer de l'endomètre dans des modèles ajustés sur l'indice de masse corporelle (BMI : *body mass index*). Les OR 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. La figure présente la signification statistique d'après les valeurs *P* (significative pour les métabolites au-dessus de la ligne en pointillés). SM : sphingomyéline. Extrait de Dossus et coll. (2021). © 2021, Publié par Elsevier Inc.

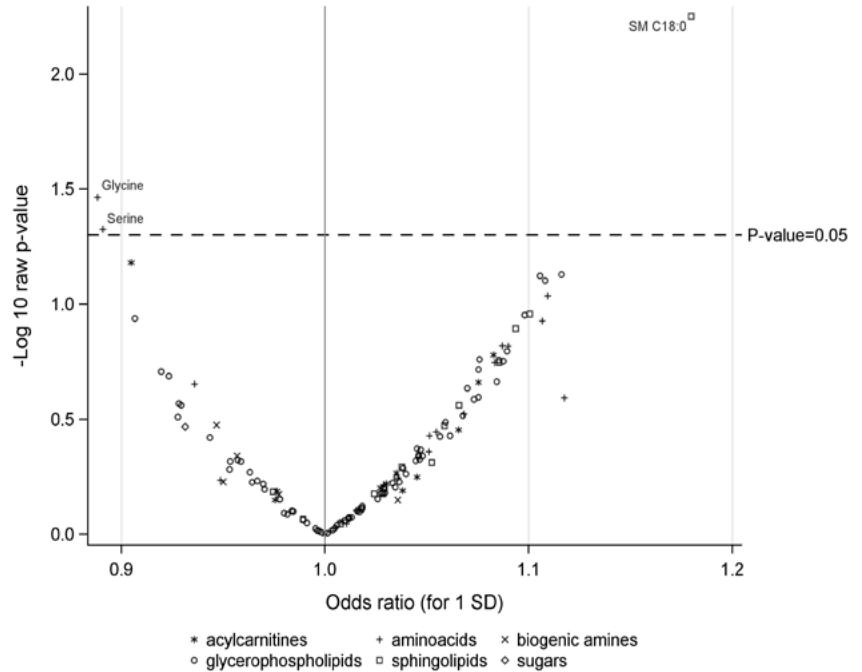
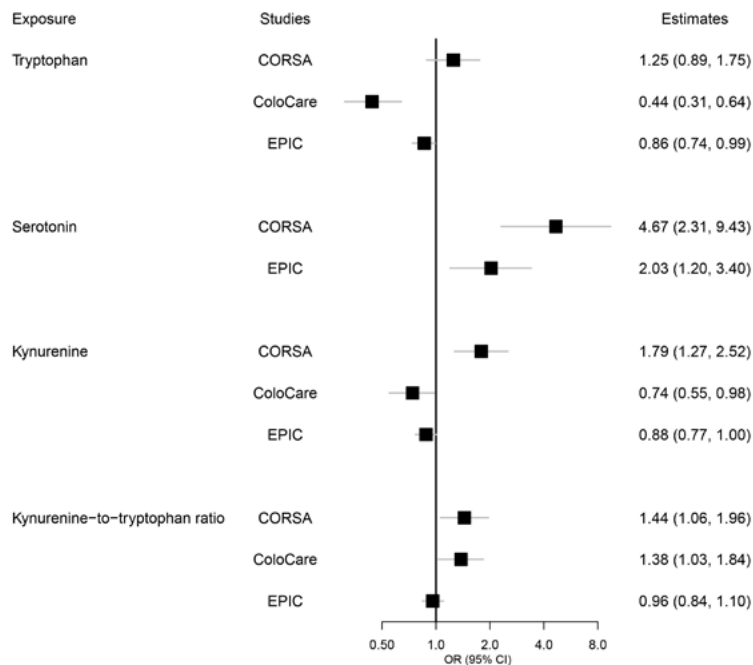


Figure 3. Associations entre le risque de cancer colorectal et les concentrations en tryptophane, sérotonine, kynurénine et le rapport kynurénine/tryptophane, dans les cohortes ColoCare (*Colorectal Cancer Cohort*), EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) et CORSA (*Colorectal Cancer Study of Austria*). Les rapports de cotes (OR : *odds ratios*) correspondent à la différence d'un écart-type des concentrations en biomarqueurs, sauf dans le cas de la sérotonine pour laquelle la comparaison a été faite entre taux détectables et non détectables. CI : intervalle de confiance. Extrait avec l'autorisation de Papadimitriou et coll. (2021a), John Wiley & Sons.



GROUPE EPIDEMIOLOGIE NUTRITIONNELLE (NEP)

INSULINE, FACTEURS DE CROISSANCE ANALOGUES À L'INSULINE, ET CANCERS DU SEIN ET DU COLON-RECTUM

Il existe des données probantes expérimentales et épidémiologiques de l'implication de l'axe insuline/facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF) dans l'apparition du cancer du sein et du cancer colorectal, mais les relations de causalité n'ont pas été démontrées. Dans le cadre d'analyses observationnelles et par randomisation mendélienne, le Groupe Epidémiologie nutritionnelle (NEP) a étudié le rôle de l'IGF-1 circulant et de l'insuline à jeun dans le développement de ces deux types de cancer. Les analyses observationnelles, réalisées sur les échantillons de la *UK Biobank*, ont montré que des concentrations plus élevées d'IGF-1 étaient associées à un risque plus important de cancer du sein (risque relatif [RR] pour 5 nmol/L : 1,11 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,07–1,16) et de cancer colorectal (RR pour une augmentation d'un écart-type : 1,11 ; IC 95 % : 1,05–1,17). Quant aux analyses par randomisation mendélienne, elles ont montré que les concentrations d'IGF-1 génétiquement prédites étaient associées positivement au risque de cancer du sein (rapports des cotes [RC] pour 5 nmol/L : 1,05 ; IC 95 % : 1,01–1,10) et de cancer colorectal (RC pour une augmentation d'un écart-type : 1,08 ; IC 95 % : 1,03–1,12). Les taux d'insuline à jeun génétiquement prédits étaient eux aussi associés positivement au risque de cancer colorectal (RC pour une augmentation d'un écart-type : 1,65 ; IC 95 % : 1,15–2,36) (Murphy et coll., 2021a). Ces résultats confirment l'existence de probables relations causales et suggèrent qu'il pourrait être bénéfique de cibler l'axe insuline-IGF pour prévenir la tumorigenèse mammaire et colorectale (Murphy et coll., 2020a, 2020b).

ROLE DU FER DANS LE CANCER COLORECTAL

On suppose que le fer joue un rôle dans la tumorigenèse colorectale, mais les

données probantes épidémiologiques sont limitées. Le Groupe NEP a donc examiné i) les taux de fer circulant génétiquement prédits à l'aide d'une analyse par randomisation mendélienne sur 58 221 cas de cancer colorectal et 67 694 témoins, et ii) le fer total, héminique et non héminique, évalué d'après les questionnaires alimentaires de la cohorte EPIC comportant 6162 cas de cancer colorectal et 450 101 non-cas. Les résultats ont montré une association positive entre le taux de fer circulant génétiquement prédit et le risque de cancer du côlon (RC par écart-type : 1,08 ; IC 95 % : 1,00–1,17 ; valeur *P* : 0,05) (Tsilidis et coll., 2021). Dans l'étude EPIC, le fer héminique était associé positivement au cancer colorectal chez les hommes (RR Q5 vs Q1 : 1,13 ; IC 95 % : 0,99–1,29) mais pas chez les femmes. Ces résultats confirment un possible lien de causalité entre les taux de fer circulant et héminique et le développement du cancer colorectal.

ALIMENTS TRANSFORMÉS, RISQUE DE CANCER ET MORTALITÉ

L'industrialisation dans le monde s'est accompagnée d'une augmentation de la consommation d'aliments ultra-transformés tout en réduisant la biodiversité alimentaire. Le Groupe NEP a entrepris une série d'analyses au sein de la cohorte EPIC pour étudier les associations entre la consommation d'aliments ultra-transformés et le risque de cancer. Des associations ont ainsi été observées pour plusieurs types de cancer. En revanche, la consommation d'aliments peu transformés leur était inversement associée.

Il semblerait que les aliments ultra-transformés puissent augmenter le risque de cancer du fait de leurs propriétés obésogènes, de leur faible valeur nutritionnelle et de la présence de substances potentiellement cancérigènes telles que certains additifs alimentaires et contaminants néoformés. L'augmentation de la consommation d'aliments ultra-transformés s'accompagne d'une di-

minution constante de la biodiversité alimentaire due à l'industrialisation. Les études que poursuit le Groupe NEP ont déjà démontré un risque accru de décès prématuré et de cancer, associés à une faible diversité alimentaire (Hanley-Cook et coll., 2021).

PROFILAGE METABOLIQUE ET CANCER COLORECTAL

Il est possible de réduire le risque de cancer colorectal en suivant les recommandations du Fonds mondial de recherche contre le cancer (WCRF pour *World Cancer Research Fund*) et de l'*American Institute for Cancer Research* (AICR). Le Groupe NEP a identifié des signatures métaboliques spécifiques de l'adhésion à ces recommandations et étudié leurs associations avec le risque de cancer colorectal dans le cadre de l'étude EPIC. Les signatures métaboliques spécifiques des scores les plus élevés d'adhésion aux recommandations WCRF/AICR se caractérisaient par des taux plus élevés d'acides gras à chaîne impaire, de sérine, de glycine et de PC particulières. Ces signatures présentaient une association inverse avec le cancer colorectal (RC : 0,62 par unité de changement ; IC 95 % : 0,50–0,78) globalement encore plus forte que celle observée avec le score WCRF/AICR lui-même (RC : 0,93 par unité de changement ; IC 95 % : 0,86–1,00). Le dosage d'un éventail de métabolites représentatifs d'un mode de vie sain ou malsain pourrait permettre d'identifier dans la population les sujets présentant un risque plus élevé de cancer colorectal.

GROUPE METHODOLOGIE NUTRITIONNELLE ET BIOSTATISTIQUE (NMB)

TRAVAUX BIOSTATISTIQUES

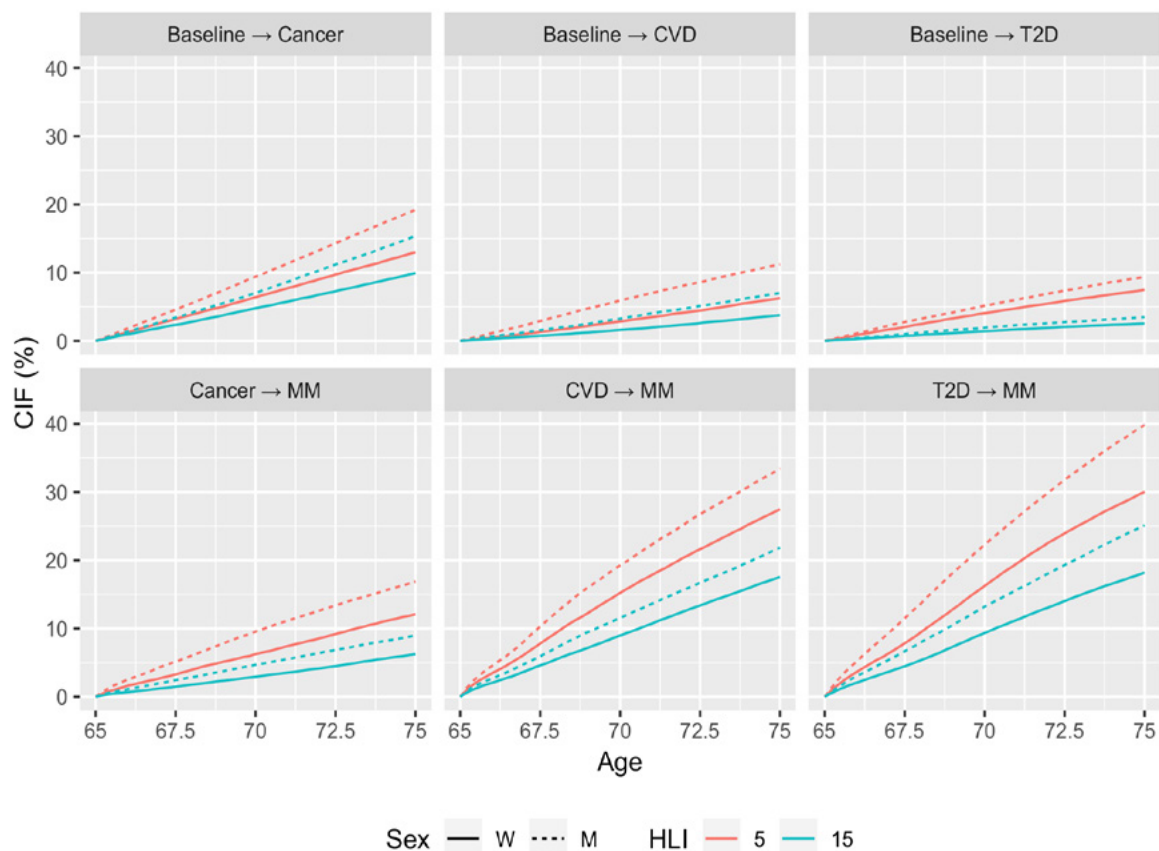
La disponibilité toujours croissante de données moléculaires, issues d'études épidémiologiques de grande envergure, nécessite le développement et l'application de méthodologies statistiques appropriées. Le Groupe Méthodologie nutritionnelle et biostatistique (NMB) a ainsi mis en place un nouveau pipeline pour la normalisation et la mise en commun des données métabolomiques (Viallon et coll., 2021). Il a également développé une nouvelle méthode d'apprentissage automatique fondée sur une extension de la régression pénalisée de type lasso

pour analyser des données de grande dimension dans des études cas-témoins (imbriquées) avec plusieurs sous-types de maladies (Ballout et coll., 2021). Suite aux récents progrès en matière d'inférence causale, le Groupe NMB a appliqué une nouvelle analyse de médiation causale pour étudier les processus biologiques qui sous-tendent les effets cancérigènes de l'obésité et de l'alcool (Assi et coll., 2020 ; Dashti et coll., 2021). Il a également utilisé l'analyse par randomisation mendélienne pour étudier la relation causale entre la bilirubine et l'apparition du cancer (Seyed Khoei et coll., 2020a, 2021).

MODE DE VIE ET RISQUE DE MULTIMORBIDITE

L'allongement de la durée de vie a augmenté la probabilité pour un individu de développer une ou plusieurs maladies ; on parle alors de multimorbidité. Les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2 et le cancer sont les MNT les plus fréquentes et représentent les principales causes de morbidité, d'invalidité et de mauvaise qualité de vie. Il existe peu de données sur la façon dont les facteurs de risque établis pour chaque MNT sont associés à la multimorbidité chez les individus. Au sein d'une vaste cohorte rassemblant

Figure 4. Fonctions d'incidence cumulée (CIF) décrivant le développement du cancer, des maladies cardiovasculaires (CVD), du diabète de type 2 (T2D) et de la multimorbidité cancer-maladies cardio-métaboliques consécutive (MM). Le terme « cancer » désigne les premières tumeurs malignes, quel qu'en soit le siège, à l'exclusion des cancers de la peau non-mélanome. Les fonctions d'incidence cumulée sont tracées pour les hommes (pointillés) et les femmes (traits continus) âgés de 65 ans pour des valeurs d'indice de mode de vie sain (HLI) de 15 (sain, 85^{ème} percentile en vert) et de 5 (malsain, 4^{ème} percentile en rouge). Les valeurs d'indice de mode de vie sain s'étendent de 0 à 20 unités, les scores les plus élevés correspondant à des comportements sains. Extrait de Freisling et coll. (2020a). © 2020, Freisling et coll.



300 000 participants originaires de sept pays européens, le Groupe NMB a montré que des habitudes de vie saines réduisaient le risque de cooccurrence de cancer et de maladies cardio-métaboliques (Freisling et coll., 2020a). Plus précisément, il a évalué, à l'aide de son modèle de risque absolu, le poids de la multimorbidité chez les participants ayant développé une première maladie, puis il a quantifié le potentiel préventif de modes de vie sains par rapport à la multimorbidité du cancer et des maladies cardio-métaboliques. Par exemple, après diagnostic d'un diabète de type 2, les risques absolus de multimorbidité à dix ans étaient de 40 % chez les hommes et 30 % chez les femmes pour un mode vie malsain. Ces risques descendaient

à 25 % chez les hommes et 18 % chez les femmes pour un mode de vie sain (Figure 4) (Freisling et coll., 2020a).

ALCOOL ET CANCER

Des associations modestes entre le risque de cancer et la consommation d'alcool – surtout quand il s'agit d'une consommation légère ou modérée – peuvent passer inaperçues en raison d'erreurs d'estimation des données autodéclarées. Pour y pallier, le Groupe NMB a identifié un nouveau biomarqueur de la consommation d'alcool, l'acide 2-hydroxy-3-méthylbutyrique, dans le cadre des études EPIC et ATBC (pour *Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer*) (Lofffield et coll., 2021). Il a ainsi observé une association

positive entre des taux plus élevés d'acide 2-hydroxy-3-méthylbutyrique et le risque de carcinome hépatocellulaire et de cancer du pancréas, ainsi que la mortalité liée aux maladies du foie. Le dosage de ce métabolite pourrait contribuer à une meilleure évaluation de l'association entre la consommation d'alcool et le risque de cancer lors d'études en population.

Une analyse groupée des données de l'étude EPIC et de l'Etude collaborative de cohorte de Melbourne (MCCS pour *Melbourne Cohort Collaborative Study*) a permis d'identifier une nouvelle association positive entre la consommation d'alcool tout au long de la vie et le risque de cancer de l'estomac (Jayasekara et coll., 2021).