



**HAL**  
open science

## Association entre un score mesurant le potentiel pro/anti-inflammatoire de l'alimentation (le DII) et l'incidence de cancer et la mortalité dans l'essai SU.VI.MAX

Mathilde Touvier, Laurie Graffouillère, Mélanie Deschasaux, Lola Neufcourt, Paule Latino-Martel, Serge Hercberg, Maria del Pilar Galan Hercberg, Chantal Julia, Emmanuelle Kesse-Guyot, François Mariotti, et al.

### ► To cite this version:

Mathilde Touvier, Laurie Graffouillère, Mélanie Deschasaux, Lola Neufcourt, Paule Latino-Martel, et al.. Association entre un score mesurant le potentiel pro/anti-inflammatoire de l'alimentation (le DII) et l'incidence de cancer et la mortalité dans l'essai SU.VI.MAX. Colloque " Nutrition, microbiote, métabolisme et cancer "NACRe, Oct 2015, Paris, France. hal-02740361

**HAL Id: hal-02740361**

**<https://hal.inrae.fr/hal-02740361>**

Submitted on 2 Jun 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

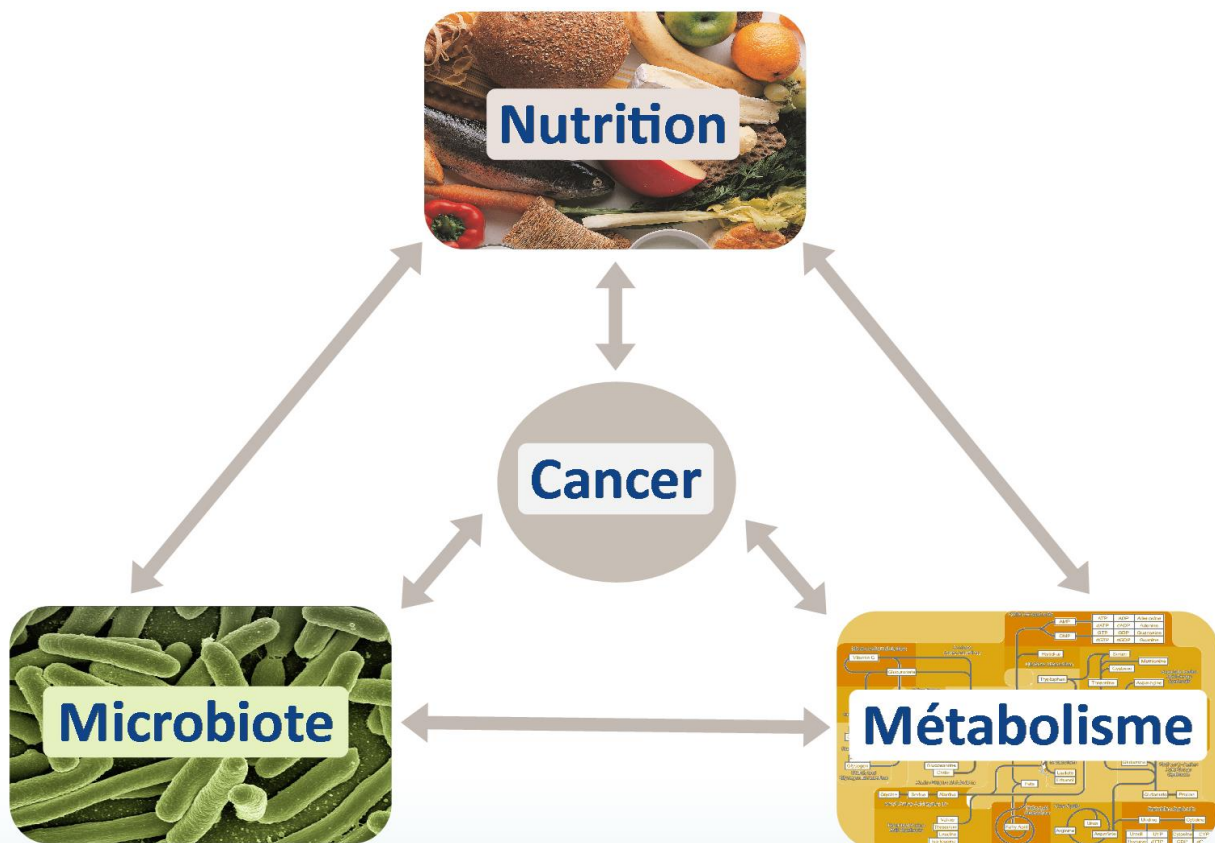
L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Réseau National Alimentation Cancer Recherche

# Colloque nutrition, microbiote, métabolisme et cancer

Paris, 15 - 16 octobre 2015





# PROGRAMME SCIENTIFIQUE



**Jeudi 15 octobre 2015**

**Programme scientifique prévisionnel**  
Colloque nutrition, microbiote, métabolisme et cancer

9h30 **ACCUEIL DES PARTICIPANTS**

10h00 **OUVERTURE**

10h10 **SESSION 1 – PRÉVENTION DES CANCERS**

**Conférence Introductive : Nutrition, microbiote et maladies métaboliques**

Nathalie DELZENNE, Metabolism and Nutrition Research Group, Louvain Drug Research Institute, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

11h00 **PAUSE-CAFÉ**

11h30 **Etude des altérations métaboliques par spectroscopie RMN du carcinome hépatocellulaire développé sur cirrhose ou sur foie non cirrhotique.**

Aicha DEMIDEM, UMR 1019 Inra, Equipe ECREIN, Clermont-Ferrand ([NACRe 33](#))

11h45 **Associations entre l'indice de masse corporelle, l'activité physique et le métabolome sanguin ciblé dans la cohorte EPIC.**

Marion CARAYOL, Centre international de recherche sur le cancer, Lyon ([NACRe 37](#))

12h00 **Biomarqueurs lipidiques et cancer du sein : associations avec le risque de premier cancer et la survie dans l'étude prospective E3N.**

Mathilde HIS, CESP, Equipe 9, UMR-S 1018 Inserm/Université Paris-Sud/Gustave Roussy, Villejuif ([NACRe 03](#))

12h15 **Association entre un score mesurant le potentiel pro/anti-inflammatoire de l'alimentation (le DII) et l'incidence de cancer et la mortalité dans l'essai SU.VI.MAX.**

Mélanie DESCHASAUX, EREN, CRESS, UMR U1153 Inserm/U1125 Inra/Cnam/ Université Paris 13, Bobigny ([NACRe 01](#))

12h30 **PAUSE-DÉJEUNER**

13h30 **SESSIONS POSTERS SIMULTANÉES**

14h30 **SESSION 1 – PRÉVENTION DES CANCERS (suite)**

**Présentation du rapport INCa 2015 « Nutrition et prévention primaire des cancers : actualisation des données scientifiques »**

Raphaëlle ANCELLIN, Département Prévention, Institut national du cancer, Boulogne-Billancourt

Paule LATINO-MARTEL, EREN, CRESS, UMR U1153 Inserm/U1125 Inra/Cnam/ Université Paris 13, Jouy-en-Josas ([Coordination NACRe](#))

15h00 **Alimentation et troubles du comportement alimentaire et risques associés chez les étudiants de Haute Normandie.**

Marie-Pierre TAVOLACCI, Inserm 1073 et CIC-CRB 1404, Rouen ([NACRe 25](#))

15h15 **Etude prospective des liens entre consommation d'alcool et risque de cancers hormono-dépendants : modulation par l'apport en fibres alimentaires.**

Mélanie DESCHASAUX, EREN, CRESS, UMR U1153 Inserm/U1125 Inra/Cnam/ Université Paris 13, Bobigny ([NACRe 01](#))

**15h30 PAUSE-CAFÉ**

**16h00 Fer héminique et acides gras polyinsaturés du régime : un environnement promoteur du cancer dans le côlon des rats.**

Françoise GUERAUD, UMR Inra 1331 TOXALIM - Equipe 9, Toulouse ([NACRe 07](#))

**16h15 Apport alimentaire en fer et risque de cancer du sein – modulation par une supplémentation en antioxydants dans l'essai contrôlé randomisé SU.VI.MAX.**

Mathilde TOUVIER, EREN, CRESS, UMR U1153 Inserm/U1125 Inra/Cnam/Université Paris 13, Bobigny ([NACRe 01, 07](#))

**16h30 Impact d'un régime riche en fer héminique sur le microbiome et le métabolome fécal du rat Fischer 344.**

Maïwenn OLIER, UMR Inra 1331 TOXALIM - Equipe Neurogastroenterologie & Nutrition, Toulouse ([NACRe 07](#))

**16h45 Impact de l'activité physique en situation d'obésité sur la cancérogenèse mammaire : approche expérimentale chez la souris C57/bl6.**

Adrien ROSSARY, Clermont Université, Université d'Auvergne, UMR 1019, Equipe ECREIN, CRNH-Auvergne, Clermont-Ferrand ([NACRe 33](#))

**17h00 CLOTÛRE DE LA PREMIÈRE JOURNÉE**



- 8h45 ACCUEIL**
- 9h00 OUVERTURE**
- 9h10 SESSION II – PRISE EN CHARGE/THÉRAPIES DES CANCERS**  
**Conférence introductive : Microbiote et thérapie des cancers**  
 Laurence ZITVOGEL, Inserm U1015, Gustave Roussy, Villejuif
- 10h00 Une approche symbiotique restaure l'homéostasie intestinale et augmente la durée de vie de souris leucémiques cachectiques.**  
 Laure BINDELS, Metabolism and Nutrition Research Group, Louvain Drug Research Institute, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique
- 10h15 Les mitochondries des cellules cancéreuses résistantes : étude du lien entre le métabolisme énergétique et l'accumulation de la doxorubicine.**  
 Julie DARTIER, Inserm UMR 1069 Nutrition, croissance et cancer, Tours ([NACRe 02](#))
- 10h30 PAUSE-CAFÉ**
- 11h00 Signature lipidique de l'adénocarcinome pancréatique : identification et caractérisation de cibles thérapeutiques métaboliques déterminantes dans la progression tumorale.**  
 Fabienne GUILLAUMOND, Inserm U1068 CRCM, Marseille ([NACRe 38, 02](#))
- 11h15 Comportements alimentaires des patients atteints de cancer ou en rémission dans la cohorte NutriNet-Santé : focus sur la prise de compléments alimentaires.**  
 Mathilde TOUVIER, EREN, CRESS, UMR U1153 Inserm/U1125 Inra/Cnam/Université Paris 13, Bobigny ([NACRe 01, 31, 58](#))
- 11h30 TABLE RONDE « JEÛNE ET THÉRAPIE DU CANCER »**  
 Bruno RAYNARD, Unité de Diététique et de Nutrition, Département des soins de support, Gustave Roussy, Villejuif  
 Laurent ZELEK, Département d'Oncologie, Hôpital Avicenne ; EREN, CRESS, Bobigny ([NACRe 01](#))  
 Pierre SENESSE, Unité de Nutrition Clinique et Gastroentérologie, ICM, Montpellier ([NACRe 36](#))
- 12h30 REMISE DES PRIX DU RÉSEAU NACRe**
- 12h45 CONCLUSION**

#### COMITE SCIENTIFIQUE

Alice CARRIER, [NACRe 38](#)  
 Vanessa COTTET, [NACRe 15](#)  
 Hélène HOARAU, [NACRe 58](#)  
 Joël LADNER, [NACRe 25](#)  
 Fabrice PIERRE, [NACRe 07](#)  
 Stéphane SERVAIS, [NACRe 02](#)  
 Mathilde TOUVIER, [NACRe 01](#)  
 Marie-Paule VASSON, [NACRe 33](#)  
 Paule LATINO-MARTEL, [Coordination NACRe](#)

# PRESENTATIONS ORALES ET POSTERS



<b>COMMUNICATIONS ORALES</b> .....	10
<b>Session « Prévention des cancers »</b> .....	11
Conférence introductive : Nutrition, microbiote et maladies métaboliques .....	12
Etude des altérations métaboliques par Spectroscopie RMN du Carcinome Hépato-Cellulaire développé sur cirrhose ou sur foie non cirrhotique .....	13
Associations entre l'indice de masse corporelle, l'activité physique et le métabolome sanguin ciblé dans la cohorte EPIC .....	14
Biomarqueurs lipidiques et cancer du sein : associations avec le risque de premier cancer et la survie dans l'étude prospective E3N .....	15
Association entre un score mesurant le potentiel pro/anti-inflammatoire de l'alimentation (le DII) et l'incidence de cancer et la mortalité dans l'essai SU.VI.MAX .....	16
Rapport INCa 2015 « Nutrition et prévention primaire des cancers : actualisation des données scientifiques » .....	17
Alimentation et troubles du comportement alimentaire et risques associés chez les étudiants de Haute-Normandie .....	18
Etude prospective des liens entre consommation d'alcool et risque de cancers hormono- dépendants : modulation par l'apport en fibres alimentaires.....	19
Fer héminique et acides gras polyinsaturés du régime : un environnement promoteur du cancer dans le côlon des rats.....	20
Apport alimentaire en fer et risque de cancer du sein – modulation par une supplémentation en antioxydants dans l'essai contrôlé randomisé SU.VI.MAX.....	21
Impact d'un régime riche en fer héminique sur le microbiome et le métabolome fécal du rat Fischer 344 .....	22
Impact de l'activité physique en situation d'obésité sur la cancérogenèse mammaire : approche expérimentale chez la souris C57/bl6.....	23
<b>Session « Prise en charge/Thérapies des cancers »</b> .....	24
Conférence introductive : Gut microbiota and anticancer immune responses.....	25
Une approche symbiotique restaure l'homéostasie intestinale et augmente la durée de vie de souris leucémiques cachectiques.....	26
Les mitochondries des cellules cancéreuses résistantes : étude du lien entre le métabolisme énergétique et l'accumulation de la doxorubicine .....	27
Signature lipidique de l'adénocarcinome pancréatique : identification et caractérisation de cibles thérapeutiques métaboliques déterminantes dans la progression tumorale.....	28
Comportements alimentaires des patients atteints de cancer ou en rémission dans la cohorte NutriNet-Santé : focus sur la prise de compléments alimentaires .....	29
<b>Table ronde</b> .....	30
Jeûne et thérapie du cancer .....	31

<b>POSTERS</b> .....	32
<b>Session I</b> .....	33
L'activation des récepteurs LXRs dans les tumeurs de prostate empêche la dissémination métastatique .....	34
Association prospective entre apport alimentaire en folates et risque de cancers de la peau .....	35
Détection de sujets à risque d'insuffisance en vitamine D : développement d'un score basé sur des caractéristiques individuelles pour une utilisation simple en pratique clinique.....	36
Association prospective entre la consommation de fruits, légumes et légumes secs et le risque de cancer de la prostate dans la cohorte SU.VI.MAX .....	37
Taux sanguins de cholestérol et risque de cancer du sein : revue systématique et méta-analyse des études prospectives .....	38
« Twin peaks » : recherche et identification des métabolites urinaires du 4-hydroxynonéal après administration orale chez le rat.....	39
Evaluate the link between specific nutriment and DNA methylation patterns within the EPIC study .....	40
Viande rouge et cancer colorectal : implication de la voie Nrf2/ARE dans la résistance des cellules préneoplasiques suite à l'exposition aux produits issus de lipoperoxydation .....	41
Habitudes alimentaires et composition du microbiote intestinal dans une population d'adultes français en bonne santé : étude préliminaire .....	42
<b>Session II</b> .....	43
Impact des profils alimentaires sur la survenue du cancer hépatocellulaire chez des patients cirrhotiques : une étude cas-témoin .....	44
Peptide-C et risque de cancer du sein dans la cohorte E3N .....	45
Application of the "meeting-in-the-middle" analytical framework to targeted metabolomic data: exploring a healthy index in the determinants of hepatocellular carcinoma.....	46
Modulation de gènes du métabolisme intestinal des lipides et lipoprotéines par les eaux fécales issues de patientes avec cancer du sein.....	47
Effets de pesticides combinés à faible dose sur les cellules souches mésenchymateuses humaines : impact sur le stress oxydant et son induction dans la sénescence .....	48
Impact de l'hypercholestérolémie sur les taux des populations de microparticules plasmatiques, un nouvel effecteur de la progression du cancer .....	49
Etude de quelques facteurs de risque et évaluation du statut oxydatif dans le cancer du sein à l'ouest algérien.....	50
Le retard de croissance intra-utérin induit des altérations de la barrière épithéliale colique et augmente le risque de pathologie colique chez le rat .....	51

# COMMUNICATIONS ORALES

## **Session « Prévention des cancers »**

## PREVENTION

**Conférence introductive : Nutrition, microbiote et maladies métaboliques**

---

**DELZENNE Nathalie<sup>1</sup>**

1. Metabolism and Nutrition Research Group, Louvain Drug Research Institute, Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

[nathalie.delzenne@uclouvain.be](mailto:nathalie.delzenne@uclouvain.be)

*Mots clés : Nutrition, cancer, Prévention, mécanismes biologiques, maladies métaboliques*

**Résumé :**

L'évolution des techniques et des connaissances dans le domaine de la microbiologie, nous amènent à jeter un regard nouveau sur les cent mille milliards de microorganismes qui colonisent notre intestin, que l'on qualifie de « microbiote intestinal ». Cet écosystème impressionnant s'installe à la naissance, évolue avec l'âge, et réalise une symbiose avec les tissus de l'hôte, créant des axes de « communication métabolique » entre l'intestin, et le cerveau, le foie, le muscle, le tissu adipeux.... Le microbiote participe au maintien de l'état nutritionnel d'un individu. Certaines bactéries peuvent synthétiser des vitamines, par exemple ; d'autres sont capables de métaboliser les nutriments qui échappent à la digestion dans la partie haute de l'intestin, générant par là un nombre impressionnant de métabolites divers susceptibles de moduler le système immunitaire, le métabolisme énergétique, les fonctions endocrines de l'hôte. La composition et l'activité du microbiote sont altérées (créant de la « dysbiose ») dans de nombreuses pathologies telles l'obésité, le cancer, et les pathologies inflammatoires. On évoque le rôle de la dysbiose dans les altérations de la fonction barrière de l'intestin, la conséquence étant notamment la translocation de composantes bactériennes (lipopolysaccharides, peptidoglycans...) qui peuvent créer une inflammation systémique et avoir des répercussions sur de nombreux tissus. Ces perturbations ont été décrites dans le contexte de l'obésité et des pathologies associées, mais des données expérimentales suggèrent que la dysbiose associée au développement de cancers peut promouvoir notamment l'inflammation dans le contexte de la cachexie cancéreuse. Le lien entre nutrition, obésité et risque de cancer pourrait-il impliquer le microbiote intestinal ? Les avancées en recherche exploratoire et clinique permettront sans doute de répondre à cette question à l'avenir et de dégager de nouvelles pistes thérapeutiques basées sur la modulation du microbiote intestinal, notamment par certains nutriments (fibres alimentaires prébiotiques).

## PREVENTION

**Etude des altérations métaboliques par Spectroscopie RMN du Carcinome Hépato-Cellulaire développé sur cirrhose ou sur foie non cirrhotique**

TEILHET Camille<sup>1,2</sup>, MORVAN Daniel<sup>3</sup>, JOUBERT-ZAKEYH Juliette<sup>4</sup>, DECHELOTTE Pierre<sup>4</sup>, PEZET Denis<sup>5</sup>, BUC Emmanuel<sup>5</sup>, BIESSE Anne-Sophie<sup>6</sup>, PEREIRA Bruno<sup>7</sup>, LAMBLIN Géraldine<sup>1</sup>, MASSOULIER Sylvie<sup>8</sup>, VASSON Marie-Paule<sup>2</sup>, ABERGEL Armand<sup>1</sup>, **DEMIDEM Aicha**<sup>2</sup>

1. Hépato-Gastro-Entérologie, CHU Estaing, Clermont-Ferrand.
2. INRA - UMR 1019 - Unité de Nutrition Humaine Centre de Recherche de Clermont-Ferrand - Theix, Saint-Genès-Champanelle. ([NACRe 33](#))
3. Biophysique et traitement de l'image, Université d'Auvergne, Clermont-Ferrand.
4. Anatomopathologie, CHU Estaing, Clermont-Ferrand.
5. Service de chirurgie digestive, CHU Estaing, Clermont-Ferrand.
6. RMN-UBP-START, Université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand.
7. Délégation recherche clinique et innovation, CHU Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand.
8. Département recherche clinique, CHU Estaing, Clermont-Ferrand.

[ademidem@clermont.inra.fr](mailto:ademidem@clermont.inra.fr)

**Mots clés :** Métabolisme, cancer, prévention primaire, mécanismes biologiques, métabolomique, biomarqueurs

**Contexte et objectifs :** Le Carcinome Hépato-Cellulaire (CHC) représente la 2ème cause de mortalité par cancer dans le monde. Parmi les pathologies prédisposant au CHC, les stéatoses hépatiques non alcooliques (NAFLD) liées au syndrome métabolique concernent 30 % de la population générale aux Etats-Unis. Le CHC sur NAFLD se développe dans 40 % des cas en l'absence de cirrhose, échappant ainsi au dépistage systématique recommandé chez les patients ayant une cirrhose. Il est urgent d'identifier les mécanismes de transformation maligne de la NAFLD et de déterminer si les mécanismes diffèrent en fonction de l'existence ou non d'une cirrhose. Le but de cette étude est de rechercher par métabolomique des biomarqueurs tissulaires de CHC associés à une NAFLD ou à une cirrhose.

**Méthodes :** L'analyse a inclus 28 paires de tissu de CHC et de Tissu Non Tumoral prélevé à distance (TNT) obtenues chez des patients ayant subi une hépatectomie. Parmi les 28 CHC, 9 étaient développés chez des patients atteints de cirrhose, et 19 chez des patients sans cirrhose (NAFLD). Des extraits aqueux et lipidiques des tissus ont été analysés par spectroscopie RMN-1H à 400 MHz. L'analyse statistique multivariée (OPLS-DA) des données spectrales (SIMCA 13 Umetrics) et la quantification des métabolites par intégration des signaux ont été réalisées.

**Résultats :** L'analyse multivariée des données spectrales du tissu CHC sur cirrhose comparé au CHC sur NAFLD, a montré une discrimination des 2 groupes de CHC avec un taux élevé de  $\beta$ -hydroxybutyrate dans le CHC-cirrhose et un taux élevé de glutamine dans le CHC-NAFLD. Dans le but de soustraire l'influence de la pathologie sous-jacente, nous avons proposé de confronter deux modèles d'OPLS-DA obtenus à partir de données spectrales du tissu CHC-cirrhose versus TNT cirrhose et du tissu CHC-NAFLD versus TNT NAFLD. Le SUS (Shared and Unique Structure)-plot révèle des métabolites spécifiques de chaque type de CHC. Ainsi le CHC-cirrhose est caractérisé par un taux élevé de  $\beta$ -hydroxybutyrate, tyrosine, phénylalanine, et cholestérol, suggérant un dysfonctionnement mitochondrial. Le CHC-NAFLD est caractérisé par un taux élevé de glutamine et NAD, pouvant témoigner d'une activation de la voie  $\beta$ -caténine.

**Conclusions et perspectives :** Ces résultats suggèrent que le CHC développé sur NAFLD présenterait un profil métabolique différent du CHC développé sur cirrhose, ainsi les voies métaboliques du CHC développé sur NAFLD seraient différentes de celles du CHC associé à la cirrhose. Ces données devront être confirmées par un effectif plus important.

## PREVENTION

### Associations entre l'indice de masse corporelle, l'activité physique et le métabolome sanguin ciblé dans la cohorte EPIC

CARAYOL Marion<sup>1</sup>, LEITZMANN Michael<sup>1</sup>, FERRARI Pietro<sup>1</sup>, ZAMORA-ROS Raul<sup>1</sup>, ACHAI NTRE David<sup>1</sup>, SCHIMDT Julie A.<sup>2</sup>, TRAVIS Ruth C.<sup>2</sup>, JENAB Mazda<sup>1</sup>, KEY Timothy J.<sup>2</sup>, SCALBERT Augustin<sup>1</sup>, RINALDI Sabina<sup>1</sup>

1. International Agency for Research on Cancer, Lyon ([NACRe 37](#))
2. Cancer Epidemiology Unit, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford, UK.

[carayolm@fellows.iarc.fr](mailto:carayolm@fellows.iarc.fr)

*Mots clés : Nutrition, métabolisme, cancer, prévention primaire, mécanismes biologiques, épidémiologie, métabolome ciblé, profil métabolique, sang, activité physique, indice de masse corporelle*

**Contexte et objectifs :** L'obésité et l'inactivité physique sont associées à une augmentation de la morbidité et de la mortalité liées à des maladies non transmissibles (diabète, maladies cardiovasculaires, cancer). En Occident, 20 à 30 % des cancers pourraient être évités par l'adoption d'une activité physique régulière et d'un poids corporel normal. Des études épidémiologiques ont suggéré que l'activité physique pourrait atténuer les effets délétères de l'obésité et de l'excès de masse grasse entraînant des modifications du métabolisme, mais de plus amples investigations sont nécessaires pour comprendre les mécanismes à l'œuvre. Les nouvelles technologies analytiques permettent aujourd'hui la quantification des centaines de métabolites sanguins susceptibles de refléter l'impact délétère de l'obésité et de l'inactivité physique sur le métabolisme. L'objectif de cette étude est d'examiner les associations de l'indice de masse corporelle (IMC) et de l'activité physique avec 145 métabolites chez des participants de la cohorte prospective européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC).

**Méthodes :** Les concentrations sanguines de 145 métabolites incluant des acylcarnitines, acides aminés, amines biogéniques, hexoses, phosphatidylcholines (PC) et des sphingomyélines (SM), ont été mesurées avec le kit AbsoluIDQp180 (Biocrates) par spectrométrie de masse dans deux sous-cohortes: (i) l'EPIC-Oxford incluant 392 hommes d'Oxford, Royaume-Uni; (ii) l'EPIC-Hépatique incluant 327 témoins européens issus d'une étude cas-témoins, sur le cancer hépatique, nichée dans EPIC. Les relations entre les variations dans les concentrations de chaque métabolite et celles de l'IMC et de l'activité physique ont été évaluées par des modèles de régression linéaire ajustés sur les facteurs de confusion potentiels et corrigés pour les tests multiples.

**Résultats :** Quarante et 45 métabolites ont été individuellement associés de façon significative avec l'IMC, respectivement dans la cohorte EPIC-Oxford et la cohorte EPIC-Hépatique, avec les 21 métabolites suivants communément associés à l'IMC dans les deux cohortes : une amine biogénique (kynurénine, associée positivement), une sphingomyéline (SM C18:0, associée positivement), trois lysoPCs (C18:1, C18:2, tous deux associés négativement ; C28:0, sens de l'association contradictoire), et 16 PC (associations positives pour PCaaC34:4, PCaaC38:3, PCaaC38:4, et PCaaC40:6 ; associations négatives pour PCaaC42:0 à 2, PCaeC38:2, PCaeC40:5, PCaeC42:3 à :5, et PCaeC44:4 à :6). Des analyses stratifiées par type de régime alimentaire (mangeurs de viande, mangeurs de poisson, végétariens, végétaliens) ont indiqué que les associations des métabolites avec l'IMC étaient plus nombreuses chez les mangeurs de viande que chez les mangeurs de poisson, végétariens ou végétaliens de la cohorte EPIC-Oxford. Il n'y avait pas d'association des métabolites mesurés avec l'activité physique commune aux deux sous-cohortes.

**Conclusions et perspectives :** Les variations de l'IMC sont associées à des modifications métaboliques dans les concentrations de PC, sphingomyélines et kynurénine. Les signatures métaboliques du poids corporel mises en évidence pourront être utiles pour identifier de nouveaux biomarqueurs ayant un rôle médiateur dans la relation entre l'IMC et les maladies chroniques liées à l'obésité.

## PREVENTION

**Biomarqueurs lipidiques et cancer du sein : associations avec le risque de premier cancer et la survie dans l'étude prospective E3N**

**HIS Mathilde**<sup>1</sup>, DARTOIS Laureen<sup>1</sup>, FAGHERAZZI Guy<sup>1</sup>, MESRINE Sylvie<sup>1</sup>, BOUTRON-RUAULT Marie-Christine<sup>1</sup>, CLAVEL-CHAPELON Françoise<sup>1</sup>, DOSSUS Laure<sup>1</sup>

1. CESP - Equipe 9 : Mode de vie, gènes et santé : épidémiologie intégrée trans-générationnelle, UMR-S 1018 : Inserm, Université Paris-Sud, Gustave Roussy. (NACRe 03)

[mathilde.his@gustaveroussy.fr](mailto:mathilde.his@gustaveroussy.fr)

**Mots clés** : *Métabolisme, cancer, prévention primaire, épidémiologie, lipides, survie*

**Contexte et objectifs** : Les différentes études qui se sont intéressées aux relations entre marqueurs sériques du métabolisme lipidique (cholestérol total (C-T), cholestérol HDL (C-HDL), cholestérol LDL (C-LDL), triglycérides (TG)) et risque de cancer du sein ont produit des résultats divergents avec des associations positives, inverses, ou nulles. L'évaluation des relations étiologiques entre lipides et cancer est complexe car la présence et la croissance de cellules tumorales à un stade infra clinique peuvent induire des dérèglements du métabolisme lipidique. Il est donc important de pouvoir évaluer ces associations prospectivement, à l'aide d'échantillons biologiques collectés bien avant le diagnostic de cancer. Notre objectif était d'une part d'analyser les relations entre les taux sériques pré-diagnostic de C-T, C-HDL, C-LDL, rapport C-T/C-HDL, rapport C-LDL/C-HDL, TG et risque de cancer du sein d'une part, et survie sans maladie après cancer du sein d'autre part, à partir d'une étude cas-témoin nichée dans la cohorte française E3N.

**Méthodes** : Les analyses ont porté sur 461 cas de cancer du sein et 760 témoins appariés sur la date, l'âge et le statut ménopausique à la prise de sang et le centre de prélèvement. Les dosages de biomarqueurs lipidiques ont été réalisés sur des échantillons de sang recueillis entre 1995 et 1999, avant le diagnostic de cancer. Le risque de cancer du sein a été évalué par des modèles de régression logistique conditionnelle ajustés sur des facteurs de risque connus de cancer du sein. Les analyses sur la survie sans maladie ont également été ajustées sur les caractéristiques tumorales.

**Résultats** : Globalement, aucune association n'a été observée entre les biomarqueurs lipidiques et le risque de cancer du sein (C-T : ORT1vsT3=0,94, IC 95 %=0,68-1,29 ; C-HDL : ORT1vsT3=1,06, IC 95 %=0,63-1,79 ; C-LDL : ORT1vsT3=1,05, IC 95 %=0,65-1,69 ; TG : ORT1vsT3=0,76, IC 95 %=0,54-1,07). Cependant, un niveau de TG élevé était associé à une diminution de risque chez les femmes consommant plus de 10 g d'alcool par jour (ORT3vsT1= 0,42, IC 95 %=0,23-0,77, P-interaction<0,01) et chez les femmes en pré-ménopause (n=75 cas, ORT3vsT1= 0,15, IC 95 %=0,03-0,76). En ce qui concerne la survie, seuls des niveaux de TG élevés étaient associés à une augmentation de risque de second événement invasif (HRT3vsT1=2,87, IC 95 %=1,21-6,79).

**Conclusions et perspectives** : Ces résultats sont en faveur d'une association entre triglycérides et cancer du sein (risque et survie), association qui pourrait varier selon le statut ménopausique ou la consommation d'alcool. D'autres études sont nécessaires à la compréhension des associations complexes entre lipides sanguins et cancer du sein.



## PREVENTION

**Association entre un score mesurant le potentiel pro/anti-inflammatoire de l'alimentation (le DII) et l'incidence de cancer et la mortalité dans l'essai SU.VI.MAX**

TOUVIER Mathilde<sup>1</sup>, GRAFFOUILLERE Laurie<sup>1</sup>, **DESCHASAUX Mélanie**<sup>1</sup>, NEUFCOURT Lola<sup>1</sup>, LATINO-MARTEL Paule<sup>1</sup>, HERCBERG Serge<sup>1,2</sup>, GALAN Pilar<sup>1</sup>, JULIA Chantal<sup>1,2</sup>, KESSE-GUYOT Emmanuelle<sup>1</sup>, MARIOTTI François<sup>3</sup>, SHIVAPPA Nitin<sup>4</sup>, HEBERT James R.<sup>4</sup>, WIRTH Michael D.<sup>4</sup>

1. Sorbonne Paris Cité Epidemiology and Statistics Research Centre (CRESS), Inserm U1153, Inra U1125, Cnam, Paris 13 University, Nutritional Epidemiology Research Team (EREN).
2. Département de Santé Publique, Avicenne Hôpital. (*NACRe 01*)
3. AgroParisTech, CRNH-IdF, UMR 914 Nutrition Physiology and Ingestive Behavior, Paris/ INRA, CRNH-IdF, UMR 914 Nutrition Physiology and Ingestive Behavior, Paris.
4. Cancer Prevention and Control Program, University of South Carolina, 915 Greene Street, Suite 241, Columbia, SC 29208, USA ; Department of Epidemiology and Biostatistics, Arnold School of Public Health, University of South Carolina, Columbia, SC 29208, USA.

[m.deschasaux@eren.smbh.univ-paris13.fr](mailto:m.deschasaux@eren.smbh.univ-paris13.fr)

*Mots clés : Nutrition, cancer, prévention primaire, mécanismes biologiques, épidémiologie, antioxydants, cancer, dietary inflammatory index, étude prospective, mortalité, alimentation, inflammation*

**Contexte et objectifs :** L'inflammation chronique est un mécanisme central impliqué dans plusieurs pathologies chroniques majeures représentant les principales causes de décès : cancers, mais également maladies cardiovasculaires, diabète et maladies respiratoires chroniques. L'alimentation est une source importante de composés bioactifs pro- et anti- inflammatoires. Le Dietary Inflammatory Index (DII) a été conçu pour estimer le potentiel inflammatoire de l'alimentation. Notre objectif était d'étudier les associations entre le DII et l'incidence de cancers ainsi que la mortalité.

**Méthodes :** L'étude SU.VI.MAX est un essai randomisé en double-aveugle durant lequel les participants ont reçu des antioxydants à doses nutritionnelles ou un placebo entre 1994 et 2002. Cette étude prospective observationnelle incluait 7997 participants suivis entre 1994 et 2007. Le DII a été calculé à partir d'enregistrements alimentaires de 24h répétés, un score plus élevé correspondant à un régime alimentaire plus pro-inflammatoire. Pendant le suivi, 559 cancers incidents ont été diagnostiqués, dont 158 cancers du sein et 123 cancers de la prostate ; 205 décès ont été enregistrés dont 112 dus à un cancer et 45 à une maladie cardiovasculaire. Les associations ont été caractérisées par des modèles multivariés de Cox à risques proportionnels.

**Résultats :** Le DII était positivement associé au risque de cancer de la prostate (HRQ4vsQ1=2,08 [1,06-4,09], P=0,005) et à une augmentation de risque de tous cancers chez les consommateurs modérés d'alcool (HRQ4vsQ1=1,75 [1,15-2,68], P=0,02), alors qu'aucune association n'a été détectée chez les sujets ayant une consommation d'alcool supérieure à la médiane (P=0,8 ; Pinteraction=0,02). Le DII était positivement associé à la mortalité par cancers et maladies cardiovasculaires (HRT3vsT1=1,53 [1,01-2,33], Ptendance=0,04) et à la mortalité par cancer uniquement (HRT3vsT1=1,84 [1,12-3,00], Ptendance=0,01). Le DII était significativement associé à une augmentation de la mortalité globale dans le groupe placebo de l'essai SU.VI.MAX (HRT3vsT1=2,11 [1,15-3,85], Ptendance=0,02), mais pas dans le groupe supplémenté en antioxydants (Ptendance=0,8 ; Pinteraction=0,1).

**Conclusions et perspectives :** En accord avec les données expérimentales, les résultats de cette étude prospective ont montré qu'une alimentation pro-inflammatoire pourrait augmenter le risque de cancer de la prostate. Les régimes alimentaires pro-inflammatoires étaient également associés à une augmentation de risque de cancer au global parmi les consommateurs modérés d'alcool. Nos résultats suggèrent aussi qu'une alimentation pro-inflammatoire pourrait être associée à une augmentation de la mortalité et que les antioxydants pourraient contrecarrer certains des effets délétères d'une alimentation pro-inflammatoire.

## PREVENTION

**Rapport INCa 2015 « Nutrition et prévention primaire des cancers : actualisation des données scientifiques »**

**ANCELLIN Raphaëlle**<sup>1</sup>, **COTTET Vanessa**<sup>2</sup>, **DRUESNE-PECOLLO Nathalie**<sup>3</sup>, **PIERRE Fabrice**<sup>4</sup>, **TOUILLAUD Marina**<sup>5</sup>, **TOUVIER Mathilde**<sup>6</sup>, **VASSON Marie-Paule**<sup>7</sup>, **LATINO-MARTEL Paule**<sup>8</sup>

1. Institut National du Cancer : INCa, Boulogne Billancourt
2. Inserm, Dijon ([NACRe 15](#))
3. Inra/EREN, Bobigny ([NACRe 01](#))
4. Inra, Toulouse ([NACRe 07](#))
5. Centre Léon Bérard, Lyon ([NACRe 31](#))
6. Inserm/EREN, Bobigny ([NACRe 01](#))
7. Centre Jean-Perrin, Inra/Université Clermont-Ferrand ([NACRe 33](#))
8. Inra/[Coordination NACRe](#), Jouy-en-Josas

[rancellin@institutcancer.fr](mailto:rancellin@institutcancer.fr) ; [nacre@jouy.inra.fr](mailto:nacre@jouy.inra.fr)

*Mots clés : Nutrition, prévention, cancer, expertise collective, objectifs de prévention*

**Contexte et objectifs** : La connaissance des Français sur le lien entre facteurs nutritionnels et risque de cancer est imprécise. La nutrition, à la fois facteur de risque et de protection face au cancer, fait cependant partie des facteurs comportementaux sur lesquels il est possible d'agir pour réduire efficacement le risque de cancer. Il est ainsi estimé que 20 à 25 % des cancers sont imputables aux comportements nutritionnels. Afin de mieux informer les professionnels de santé et le grand public sur les facteurs nutritionnels qui augmentent ou diminuent le risque de cancer, l'INCa en lien avec le réseau NACRe a coordonné une expertise collective, la réalisation d'un rapport scientifique et sa déclinaison en un document d'information grand public.

**Méthodes** : L'actualisation des connaissances concernant le lien entre facteurs nutritionnels et risque de cancer primitif a pris en compte les essais d'intervention, les méta-analyses ou analyses poolées d'études épidémiologiques publiées de 2006 à 2014, et les mécanismes plausibles. Dans le rapport scientifique, un niveau de preuve a été défini pour dix facteurs nutritionnels et de nombreuses localisations de cancer. A partir de ces données et des repères de consommation alimentaire et de pratique d'activité physique du Programme National Nutrition Santé, une brochure grand public sur la prévention nutritionnelle des cancers a été élaborée.

**Résultats** : Des niveaux de preuve convaincants ou probables sont établis pour plusieurs facteurs de risque de cancer (boissons alcoolisées, surcharge pondérale, viandes rouges et charcuteries, sel et aliments salés, compléments alimentaires à base de bêta-carotène) et de facteurs protecteurs (activité physique, fruits et légumes, fibres alimentaires, produits laitiers et allaitement). Des recherches s'avèrent encore nécessaires pour consolider les connaissances vis-à-vis des associations dont les niveaux de preuve sont qualifiés de « suggéré » ou « non concluant ».

**Conclusions et perspectives** : Les objectifs prioritaires en matière de prévention nutritionnelle des cancers pour la population française sont de réduire la consommation d'alcool, favoriser une alimentation équilibrée et diversifiée, en évitant de recourir aux compléments alimentaires, et favoriser la pratique d'activité physique ; plus spécifiquement chez les femmes enceintes, de promouvoir l'allaitement. Les professionnels de santé sont encouragés à relayer ces objectifs favorables à la réduction des risques de cancer.

**Pour en savoir plus :**

- Sur le site de l'INCa : <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Nutrition-et-prevention-primaire-des-cancers-actualisation-des-donnees>
- Sur le site du réseau NACRe : <http://www.inra.fr/nacre/Prevention-primaire>

## PREVENTION

**Alimentation et troubles du comportement alimentaire et risques associés chez les étudiants de Haute-Normandie**

TAVOLACCI Marie-Pierre<sup>1,2</sup>, GRIGIONI Sébastien<sup>1</sup>, DECHELOTTE Pierre<sup>1</sup>, LADNER Joel<sup>1</sup>

1. Inserm 1073, Rouen. ([NACRe 25](#))
2. CIC CRB 1404, CHU Rouen.

[marie-pierre.tavolacci@chu-rouen.fr](mailto:marie-pierre.tavolacci@chu-rouen.fr)

*Mots clés : Nutrition, prévention, épidémiologie*

**Contexte et objectifs** : Les troubles du comportement alimentaire (TCA) concernent surtout la population jeune mais ont été peu recherchés chez les étudiants. La période universitaire étant aussi particulièrement propice à des consommations à risque associées à un stress, il est nécessaire de connaître la prévalence des TCA et les comportements à risque associés dans cette population.

**Méthodes** : Une étude transversale a été menée auprès des étudiants en Haute Normandie. Un auto-questionnaire anonyme a été complété par les étudiants, soit en ligne ([www.tasanteenunclic.org](http://www.tasanteenunclic.org)) soit en version papier. Les données recueillies comprenaient les caractéristiques socio-économiques, la pratique régulière d'un sport, la durée du sommeil, la consommation de tabac, d'alcool, de cannabis, le risque de cyberaddiction, le stress et la dépression, la marche rapide et la consommation de fruits et légumes. Les TCA ont été identifiés par le test SCOFF.

**Résultats** : 3457 étudiants ont été inclus avec un sexe ratio (H/F) de 0,57 et une moyenne d'âge de 20,5 ans (écart type : 2,2). Concernant l'indice de masse corporelle, 10,3 % des étudiants étaient en surpoids, 2,0 % obèse et 9,1 % en état de maigreur. 60,5 % des étudiants pratiquent un sport au moins une fois par semaine. 30,3 % consomment au moins 5 fruits et légumes par jour et 67,3 marchent au moins 30 minutes par jour. La prévalence des TCA (SCOFF+) était de 20,5 % IC95 % [19,2-21,8], 26,4 % chez les femmes et 10,3 % chez les hommes ( $p < 10^{-3}$ ). Une relation positive avec le SCOFF+ a été observée avec les femmes (AOR 2,98 IC95 %, 2,28-3,89;  $p < 10^{-4}$ ), le stress (AOR 1,10 IC95 %, 1,09-1,12;  $p < 10^{-4}$ ), la dépression (AOR 8,62; IC95 %, 3,37-22,10;  $p < 10^{-4}$ ), le mésusage d'alcool (AOR 1,52 IC95 %, 1,20-1,95;  $p = 0,006$ ) et le risque de cyberaddiction (AOR 5,09 IC95 % 2,69-9,62;  $p < 10^{-4}$ ).

**Conclusions et perspectives** : Les recommandations du PNNS concernant la prévention du surpoids ne sont pas totalement suivies par les étudiants. Les TCA sont fréquents chez les étudiants, associés à des troubles psychiques et des conduites à risque (alcool). Les autres comportements identifiés dans cette étude sont à prendre en compte dans la prévention chez les étudiants.

## PREVENTION

**Etude prospective des liens entre consommation d'alcool et risque de cancers hormono-dépendants : modulation par l'apport en fibres alimentaires**

**DESCHASAUX Mélanie**<sup>1</sup>, CHHIM Anne-Sophie<sup>1</sup>, FASSIER Philippine<sup>1</sup>, LATINO-MARTEL Paule<sup>1</sup>, DRUESNE-PECOLLO Nathalie<sup>1</sup>, ZELEK Laurent<sup>1,2</sup>, DUVERGER Lucie<sup>2</sup>, HERCBERG Serge<sup>1,3</sup>, GALAN Pilar<sup>1</sup>, TOUVIER Mathilde<sup>1</sup>

2. Equipe de recherche en épidémiologie nutritionnelle (Eren), Inserm U1153, Inra U1125, Cnam. Universités Paris 13, 7, 5, Sorbonne Paris Cité, Bobigny. (NACRe 01)
3. Hôpital Avicenne, Département d'oncologie, AP-HP, Bobigny.
4. Hôpital Avicenne, Département de santé publique, AP-HP, Bobigny.

[m.deschasaux@uren.smbh.univ-paris13.fr](mailto:m.deschasaux@uren.smbh.univ-paris13.fr)

*Mots clés : Nutrition, cancer, prévention primaire, épidémiologie, alcool, cancers hormono-dépendants, fibres alimentaires, étude prospective*

**Contexte et objectifs :** Parmi d'autres effets pro-cancérogènes potentiels, la consommation d'alcool est liée à une augmentation des taux d'hormones sexuelles circulantes qui, à leur tour, sont susceptibles d'augmenter le risque de cancers hormono-dépendants. Cette association pourrait être modulée par l'apport en fibres alimentaires car les études expérimentales ont montré que celles-ci entraînaient une hausse des concentrations de sex-hormone binding globulin (SHBG) et une diminution des taux sanguins d'hormones stéroïdiennes. Toutefois, cette potentielle modulation n'a jamais été investiguée auparavant dans une cohorte prospective. Ainsi, nos objectifs étaient d'étudier les relations entre la consommation d'alcool et le risque de cancers hormono-dépendants, et de déterminer si ces associations étaient modulées par la consommation de fibres alimentaires.

**Méthodes :** Cette analyse prospective incluait 3771 femmes et 2771 hommes de la cohorte SU.VI.MAX (1994-2007) ayant fourni au moins 6 enregistrements alimentaires de 24h valides au cours des deux premières années de suivi. Après un suivi médian de 12,1 ans, 297 cas incidents de cancers hormono-dépendants, dont 158 cancers du sein et 123 cancers de la prostate, ont été diagnostiqués. Les associations ont été étudiées en utilisant des modèles multivariés de Cox à risques proportionnels.

**Résultats :** Au global, la consommation d'alcool était directement associée au risque de cancers hormono-dépendants (HR T3vsT1=1,36 [1,00-1,84], P-tendance=0,02) et de cancer du sein (HR T3vsT1=1,70 [1,11-2,61], P-tendance=0,04) mais pas au risque de cancer de la prostate (P-tendance=0,3). Dans les analyses stratifiées sur la médiane sexe-spécifique de consommation de fibres, la consommation d'alcool était directement associée au risque de cancers hormono-dépendants (HR T3vsT1=1,76 [1,10-2,82], P-tendance=0,002), du sein (HR T3vsT1=2,53 [1,30-4,95], P-tendance=0,02) et de la prostate (HR T3vsT1=1,37 [0,65-2,89], P-tendance=0,02) uniquement chez les faibles consommateurs de fibres, mais pas chez les forts consommateurs de fibres (P-tendance=0,9, 0,8, 0,6, respectivement).

**Conclusions et perspectives :** Conformément à l'hypothèse mécanistique et aux données expérimentales, cette étude prospective suggère pour la première fois que l'apport en fibres alimentaires pourrait moduler l'association entre la consommation d'alcool et le risque de cancers hormono-dépendants.

*Référence : Chhim AS, Fassier P, Latino-Martel P, Druesne-Pecollo N, Zelek L, Duverger L et al. Prospective association between alcohol intake and hormone-dependent cancer risk: modulation by dietary fiber intake. Am J Clin Nutr 2015.*

## PREVENTION

**Fer héminique et acides gras polyinsaturés du régime : un environnement promoteur du cancer dans le côlon des rats**

**GUERAUD Françoise**<sup>1,2</sup>, TACHE Sylviane<sup>1,2</sup>, PIERRE Fabrice<sup>1,2</sup>, HELIES-TOUSSAINT Cécile<sup>1,2</sup>, PRIYMENKO Nathalie<sup>1,2</sup>, STEGHENS Jean-Paul<sup>3</sup>

1. INRA; TOXALIM (Research Centre in Food Toxicology); 180 chemin de Tournefeuille, Toulouse. (NACRe 07)
2. Université de Toulouse III; INP; ENVT, UPS; TOXALIM ; Toulouse.
3. CarMeN Unit, Lyon.

[fgueraud@toulouse.inra.fr](mailto:fgueraud@toulouse.inra.fr)

*Mots clés : Nutrition, cancer, prévention, mécanismes biologiques, fer héminique, acides gras polyinsaturés, lipoperoxydation, 4-hydroxynonéal, malondialdéhyde*

**Contexte et objectifs :** La consommation de viande rouge augmente le risque de développer un cancer colorectal. La viande rouge contient des quantités importantes de fer héminique, qui a des propriétés pro-oxydantes. L'oxydation des acides gras polyinsaturés du régime aboutit à la formation d'aldéhydes insaturés (alcénals) dont certains sont cytotoxiques. Des études mécanistiques ont montré le rôle central du fer héminique et des aldéhydes issus de la peroxydation des lipides alimentaires dans la promotion du cancer colorectal. Il est recommandé de remplacer les lipides saturés du régime alimentaire par des lipides insaturés. Or les insaturations rendent ces lipides très sensibles à l'oxydation. L'objectif de ce travail est d'évaluer la formation de composés issus de la peroxydation lipidique en fonction de la nature du fer et des lipides du régime chez des rats, ainsi que d'étudier la toxicité des extraits fécaux issus de ces rats sur un modèle original de cellules épithéliales coliques.

**Méthodes :** Des rats ont été nourris pendant 15 jours avec un régime alimentaire contenant 5 % d'huile de carthame (riche en acides gras oméga-6), de poisson (riche en oméga-3) ou de coco (lipides saturés) et du fer sous forme héminique ou non. Les produits d'oxydation des lipides ont été mesurés dans l'urine des rats, par immunodosage ou HPLC selon le composé étudié. Des cellules coliques immortalisées issues de souris ou des lignées cancéreuses ont été exposées à des extraits issus des fèces de ces mêmes rats et leur viabilité a été évaluée.

**Résultats :** L'excrétion du malondialdéhyde urinaire, un produit d'oxydation issu des acides gras polyinsaturés à longue chaîne, a été multipliée par 130 par le régime contenant l'huile de poisson et le fer héminique, comparé au régime contrôle. Celle du DHN-MA, le métabolite majeur du 4-hydroxynonéal qui provient de l'oxydation des acides gras oméga-6 a été multipliée par 300 par le régime contenant l'huile de carthame et le fer héminique. L'augmentation de l'excrétion urinaire de ces composés a été plus modérée quand les régimes contenaient du fer sous forme non héminique. Le régime contenant de l'huile de coco et du fer héminique n'a pas entraîné d'augmentation de l'excrétion de ces composés. La viabilité des cellules coliques, immortalisées ou cancéreuses, a été fortement diminuée par l'exposition aux extraits fécaux provenant des rats ayant reçu les régimes contenant l'huile de poisson ou de carthame et le fer sous forme héminique.

**Conclusions et perspectives :** Les recommandations alimentaires qui visent à consommer des lipides polyinsaturés en remplacement des huiles saturées devraient prendre en compte le fait que ces lipides, dans un contexte d'une alimentation riche en composés oxydants, peuvent être à l'origine de composés toxiques, potentiellement impliqués dans la promotion du cancer colorectal.

## PREVENTION

**Apport alimentaire en fer et risque de cancer du sein – modulation par une supplémentation en antioxydants dans l'essai contrôlé randomisé SU.VI.MAX**

Abou DIALLO<sup>1,2</sup>, Mélanie DESCHASAU<sup>1</sup>, Paule LATINO-MARTEL<sup>1</sup>, Serge HERCBERG<sup>1,2</sup>, Fabrice PIERRE<sup>3</sup>, **Mathilde TOUVIER<sup>1</sup>**

1. Centre de Recherche en Epidémiologie et Biostatistique Sorbonne Paris Cité (CRESS), Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (EREN), Inserm U1153/Inra U1125/Cnam/Paris 13, Bobigny. ([NACRe 01](#))
2. Département de Santé Publique, Hôpital Avicenne, Bobigny.
3. INRA, UMR1331 ToxAlim, Equipe E9: Prévention & Promotion de la Cancérogénèse par l'Alimentation, Toulouse. ([NACRe 07](#))

[m.touvier@eren.smbh.univ-paris13.fr](mailto:m.touvier@eren.smbh.univ-paris13.fr)

*Mots clés : Nutrition, cancer, mécanismes biologiques, épidémiologie*

**Contexte et objectifs :** Des études épidémiologiques (dont une conduite sur la cohorte SU.VI.MAX) ont suggéré une augmentation de risque de cancer du sein liée à la consommation de charcuteries et/ou viandes rouges. De récentes études expérimentales, centrées pour le moment sur la cancérogénèse colorectale, ont montré que parmi les différents composés pro-cancérogènes des viandes rouges et charcuteries, le fer héminique serait le facteur prédominant. En outre, les études expérimentales suggèrent que certains antioxydants pourraient moduler cette relation. L'objectif de cette étude était d'investiguer l'association prospective entre la consommation de fer total (héminique et non héminique) et le risque de cancer du sein et, d'évaluer l'effet modulateur potentiel d'une supplémentation en antioxydants sur cette relation.

**Méthodes :** L'étude SU.VI.MAX est un essai randomisé en double aveugle versus placebo dans le cadre duquel les participants ont reçu quotidiennement un mélange de vitamines/minéraux antioxydants à doses nutritionnelles ou un placebo, entre 1994 et 2002. La présente analyse prospective d'observation incluait 2304 femmes, parmi lesquelles 188 ont développé un premier cancer du sein incident entre 1994 et 2007 (11,3 ans de suivi en moyenne). Les données alimentaires à l'inclusion ont été évaluées par des enregistrements de 24h répétés en 1994-1995. Le risque de développer un cancer du sein a été comparé selon les tertiles d'apports en fer par des modèles de Cox multivariés dans l'échantillon total, puis en stratifiant sur le groupe de supplémentation en antioxydants.

**Résultats :** Nous avons observé une augmentation du risque de cancer du sein avec des niveaux supérieurs d'apport en fer HRT3vs.T1=1,67 (1,02-2,71), Ptendance=0,04). Après stratification sur le groupe de supplémentation, les précédentes associations étaient statistiquement significatives dans le groupe placebo (HRT3vs.T1=2,80 (1,42-5,54), Ptendance=0,003), mais pas dans le groupe supplémentation en antioxydants (Ptendance=0,8).

**Conclusions et perspectives :** Cette étude prospective suggère que le fer alimentaire serait associé à un risque accru de cancer du sein. Elle suggère également que les antioxydants pourraient moduler cette association en contrecarrant certains effets potentiellement pro-cancérogènes du fer sur le risque de cancer du sein.



## PREVENTION

**Impact d'un régime riche en fer héminique sur le microbiome et le métabolome fécal du rat Fischer 344**

**OLIER\*** Maïwenn<sup>1</sup>, ELLERO-SIMATOS\* Sandrine<sup>1</sup>, MARTIN Océane<sup>2</sup>, GENIN Jessica<sup>3</sup>, ZILL Melissa<sup>4</sup>, TACHE Sylviane<sup>2</sup>, NAUD Nathalie<sup>2</sup>, BOUTET-ROBINET Elisa<sup>5</sup>, THEODOROU Vassilia<sup>3</sup>, ROBERT Hervé<sup>3</sup>, PIERRE Fabrice<sup>2</sup>

UMR INRA 1331 TOXALIM (Research Centre in Food Toxicology), 180 chemin de Tournefeuille, Toulouse :

1. Equipe Toxicologie Intégrative et Métabolisme.
2. Equipe Prévention & Promotion de la cancérogénèse par les Aliments. (NACRe 07)
3. Equipe Neurogastroentérologie & Nutrition.
4. Equipe Toxicologie Intégrative et Métabolisme.
5. Equipe Génotoxicité & Signalisation.

\* Co-auteurs ayant également contribué à ce travail

[maiwenn.olier@toulouse.inra.fr](mailto:maiwenn.olier@toulouse.inra.fr)

*Mots clés : Nutrition, microbiote, métabolisme, cancer, prévention primaire, mécanismes biologiques, viandes, cancer du côlon, hème, lipoperoxydation, microbiome, métabolome*

**Contexte et objectifs** : Les données épidémiologiques ont associé un régime riche en viande rouge ou fer héminique à la promotion du cancer colorectal. Le fer héminique serait responsable de la peroxydation lipidique colique en générant des aldéhydes responsables de l'effet promoteur de l'hème. Des résultats récents de nos équipes ont montré que le microbiote colique de rats alimentés avec un régime riche en fer héminique est impliqué dans la lipoperoxydation induite par l'hème. En effet, une antibiothérapie à large spectre des rats alimentés avec de l'hème diminue la quantité des TBARS luminaux. L'objectif de ce travail est donc d'évaluer l'impact de la consommation de fer héminique sur le microbiote fécal, d'associer ces variations à celles du métabolome pour identifier les populations bactériennes associées à la modification de la lipoperoxydation luminale induite par l'hème.

**Méthodes** : 32 rats mâles F344 répartis individuellement en cage à métabolisme ont été alimentés avec des régimes AIN76 supplémentés en (i) hémine, (ii) hémine + carbonate de calcium, pour piéger l'hème au niveau luminal et (iii) carbonate de calcium pendant 14 jours. En fin d'expérimentation, la peroxydation lipidique et la génotoxicité ont été quantifiées respectivement par le dosage des TBARS luminaux et le test des comètes sur des muqueuses coliques. L'abondance relative de 18 groupes bactériens d'intérêt en santé digestive a été évaluée par qPCR et le métabolome quantifié par spectrométrie RMN à partir des mêmes homogénats de fèces.

**Résultats** : L'hème alimentaire augmente significativement la lipoperoxydation luminale et la génotoxicité mucosale, ces deux paramètres étant normalisés par l'ajout de calcium. L'analyse en composante principale du microbiome comme du métabolome discrimine les rats alimentés avec le régime hémine, traduisant une altération du microbiome et des métabolites fécaux. Parmi les populations bactériennes les plus modulées par la présence d'hémine, le genre *Lactobacillus* est significativement réduit, une réduction qui est normalisée par l'ajout de calcium qui chélate l'hème au niveau colique. Parallèlement, les acides gras à courte chaîne fécaux (propionate, acétate, succinate) fortement augmentés par le régime riche en hémine sont normalisés dans le groupe hémine+calcium. Les *Proteobacteria* et plus spécifiquement les *Enterobacteriaceae* sont également augmentées en réponse au régime riche en hémine sans être en revanche modifiées par l'ajout de calcium. Enfin, parmi les quelques populations non affectées par la présence d'hémine, *Akkermansia muciniphila* est l'espèce la moins impactée par les régimes.

**Conclusions et perspectives** : Les modulations observées en réponse au régime enrichi en hème ont permis de discriminer les populations bactériennes corrélées aux activités de lipoperoxydation et de génotoxicité, des populations altérées par l'hème indépendamment de ces activités luminales. A terme, l'objectif est d'utiliser le microbiote comme levier de prévention de la lipoperoxydation.

## PREVENTION

**Impact de l'activité physique en situation d'obésité sur la cancérogenèse mammaire : approche expérimentale chez la souris C57/bl6**

ROSSARY Adrien<sup>1</sup>, MAHBOULI Sinda<sup>1</sup>, ROUGE Stéphanie<sup>1</sup>, FARGES Marie-Chantal<sup>1</sup>, MONTAURIER Christophe<sup>1,2</sup>, VASSON Marie-Paule<sup>1,2</sup>

1. Clermont Université, Université d'Auvergne, UMR 1019, Unité de Nutrition Humaine, CRNH-Auvergne, Clermont-Ferrand. (NACRe 33)
2. INRA, UMR 1019, Unité de Nutrition Humaine, CRNH-Auvergne, Clermont-Ferrand. (NACRe 33)

[adrien.rossary@udamail.fr](mailto:adrien.rossary@udamail.fr)

*Mots clés : Nutrition, métabolisme, cancer, prévention primaire, prise en charge/thérapies, mécanismes biologiques, leptine, obésité, activité physique*

**Contexte et objectifs :** L'obésité est reconnue comme étant un facteur de risque du cancer du sein après la ménopause. Il est établi que les sécrétions adipokiniques modulent la capacité de prolifération des cellules épithéliales mammaires en culture. De plus, l'activité physique est décrite comme un élément protecteur du risque néoplasique en réduisant l'inflammation à bas bruit associée à l'obésité et en favorisant l'utilisation des réserves énergétiques adipocytaires. Le but de cette étude est de caractériser *in vivo* l'impact de l'activité physique spontanée sur la sécrétion de leptine et le métabolisme énergétique de l'animal, au cours de la croissance tumorale en situation d'obésité.

**Méthodes :** Des souris femelles C57/bl6 âgées (28 semaines) ovariectomisées, réparties en 2 groupes (n = 10) dont l'un est placé en environnement enrichi pour favoriser l'activité physique et les interactions sociales, sont nourries pendant 12 semaines avec un régime hyper-lipidique (HL : 4,3 kcal/g, lipides 45 % des AET). Après 8 semaines, les cellules tumorales mammaires syngéniques (lignée EO 771) sont implantées dans la quatrième paire de glande mammaire par la technique « fat pad ». La prise alimentaire, la prise de poids, l'activité physique, la composition corporelle des animaux et la croissance tumorale sont mesurées tout au long de l'expérimentation. Au sacrifice des animaux, un bilan métabolique et hormonal est réalisé sur le plasma.

**Résultats :** La prise énergétique journalière est de  $12,82 \pm 0,42$  calories par jour et s'accompagne d'une prise de masse grasse significative ( $p < 0,05$ ) au bout de 8 semaines ( $10,18 \pm 3,70$  vs  $2,67 \pm 0,34$  g), qui est limitée par l'activité physique ( $8,42 \pm 2,92$  g). Après implantation des cellules tumorales, l'environnement enrichi limite la croissance tumorale à un volume de  $663 \pm 192$  mm<sup>3</sup> vs  $1222 \pm 482$  mm<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ) à 18 jours. Au sacrifice des animaux, les dosages plasmatiques montrent pour l'environnement enrichi, une limitation des taux circulants de leptine, une normalisation de la glycémie, une amélioration des taux circulants des triglycérides et du cholestérol, ainsi qu'une diminution de l'insulino-résistance objectivée par les modifications de taux d'insuline et de résistine ( $p < 0,05$ ).

**Conclusions et perspectives :** Un régime hyper-lipidique associé à l'ovariectomie favorise l'augmentation de masse grasse et la croissance tumorale. Dans ce contexte, l'augmentation de l'activité physique spontanée due à l'environnement enrichi limite à la fois la prise de masse grasse et la croissance des tumeurs. Ces modifications s'accompagnent de modulation du statut hormonal et métabolique des animaux. Ainsi ce modèle peut contribuer à une meilleure compréhension des mécanismes qui font de l'activité physique un élément protecteur vis-à-vis de la carcinogenèse.



## **Session « Prise en charge/Thérapies des cancers »**

## PRISE EN CHARGE/THERAPIES

**Conférence introductive : Gut microbiota and anticancer immune responses**

---

**ZITVOGEL Laurence<sup>1</sup>**

1. Gustave Roussy Institute and INSERM

[laurence.zitvogel@gustaveroussy.fr](mailto:laurence.zitvogel@gustaveroussy.fr)*Mots clés : Cancer, prise en charge/thérapies, microbiote, immunologie, chimiothérapie***Résumé :**

The clinical management of cancer patients compromises the delicate symbiosis between the gut microbiota and the host. Mucositis, a major oncological problem caused by anticancer chemotherapeutic agents, is worsened by neutropenia and antibiotics. Our group has reported the crucial role of gut microbiota in eliciting innate and adaptive immune responses beneficial for the host in the context of effective therapies against cancer. By compromising intestinal integrity, chemotherapeutic agents enhance gut permeability and favor the selective translocation of Gram+ bacteria (*L. johnsonii* + *E. hirae*) into secondary lymphoid organs. There, anti-commensal pathogenic TH17 (pTh17) T cell responses are primed, facilitating the intratumoral accumulation of tumor-specific TH1 T cells that is associated with tumor regression after chemotherapy with cyclophosphamide (CTX) (Viaud *et al* Science Nov 2013). To demonstrate a causal relationship between gut microbiota and systemic pTh17 responses induced by CTX, we treated animals that had been previously sterilized by means of antibiotics with a cocktail of Gram+ bacteria (*L. johnsonii* + *E. hirae*) and found that this cocktail (but not *L. reuteri* or *L. plantarum*) could induce pTh17 in the spleen of CTX (but not vehicle)-treated animals and restored the CTX-anticancer effects lost in antibiotic-treated mice (Daillère, unpublished data). Importantly, the redox equilibrium of myeloid cells contained in the tumor microenvironment is also influenced by the intestinal microflora, contributing to tumor responses (Iida, Science Nov 2013). Moreover, we just extended these findings to immune checkpoint blockade by anti-CTLA4 Ab and identified other microbial species responsible for the efficacy of the product in mice and potentially in humans (Vétizou, submitted). These data will be presented at the meeting. Hence, the anticancer efficacy of alkylating agents, platinum salts and immunomodulators could be compromised in patients presenting a dysbiosis or cotreated with antibiotics. These findings represent a paradigm shift in our understanding of the mode of action of conventional chemotherapeutics.

## PRISE EN CHARGE/THERAPIES

**Une approche symbiotique restaure l'homéostasie intestinale et augmente la durée de vie de souris leucémiques cachectiques**

**BINDELS Laure B.**<sup>1</sup>, NEYRINCK Audrey M.<sup>1</sup>, CLAUS Sandrine P.<sup>2</sup>, LE ROY Caroline I.<sup>2</sup>, GRANGETTE Corinne<sup>3</sup>, POT Bruno<sup>3</sup>, MARTINEZ Inés<sup>4</sup>, WALTER Jens<sup>4,5</sup>, CANI Patrice D.<sup>1,6</sup>, DELZENNE Nathalie M.<sup>1\*</sup>

1. Metabolism and Nutrition Research Group, Louvain Drug Research Institute, Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium.
2. Department of Food and Nutritional Sciences, University of Reading, Reading, United Kingdom.
3. Lactic Acid Bacteria and Mucosal Immunity, Centre for Infection and Immunity of Lille, INSERM U1019-CNRS UMR 8204, Institut Pasteur de Lille, Université Lille Nord de France, Lille.
4. Department of Agricultural, Food & Nutritional Science, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada.
5. Department of Biological Sciences, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada.
6. Walloon Excellence in Life sciences and BIOTEchnology (WELBIO), Louvain Drug Research Institute, UCL, B-1200 Brussels, Belgium.

[laure.bindels@uclouvain.be](mailto:laure.bindels@uclouvain.be)

**Mots clés :** *Nutrition, microbiote, métabolisme, cancer, prise en charge/thérapies, mécanismes biologiques, cachexie, entérobactéries, lactobacilles, fonction barrière de l'intestin, métabolomique*

**Contexte et objectifs :** La cachexie liée au cancer est un syndrome multifactoriel qui inclut l'atrophie musculaire et l'inflammation. Puisque les microbes présents dans notre intestin influencent notre immunité et notre métabolisme, nous avons décidé d'explorer le rôle du microbiote intestinal dans la prise en charge de la cachexie liée au cancer.

**Méthodes :** Nous avons utilisé deux modèles murins de cachexie cancéreuse (un modèle de leucémie aigüe et un modèle consistant en une implantation sous-cutanée de cellules de cancer du côlon). Le microbiome caecal a été analysé par séquençage de nouvelle génération (Illumina sequencing). Le métabolome portal a été analysé par NMR-H. Les marqueurs de fonction intestinale ont été analysés par PCR quantitative.

**Résultats :** L'analyse du microbiote a permis d'identifier une signature microbienne commune aux deux modèles, à savoir une diminution des lactobacilles et une augmentation des enterobacteriacées et de *Parabacteroides goldsteinii*/ASF519. Sur la base de ces informations, nous avons décidé d'administrer un symbiotique constitué de fructans de type inuline et de *Lactobacillus reuteri* 100-23 à des souris leucémiques. Ce traitement a permis de restaurer les taux de lactobacilles et de diminuer les taux d'enterobacteriacées, et d'améliorer de nombreux paramètres clés de la pathologie (atrophie musculaire, prolifération tumorale hépatique, durée de vie). L'administration de ce symbiotique s'est accompagnée d'une restauration de l'expression des peptides antimicrobiens impliqués dans la fonction barrière de l'intestin, et de marqueurs de la fonction immunitaire de l'intestin. Par contre, l'administration du symbiotique n'a pas eu d'impact sur le profil métabolomique portal reflétant un état de demande énergétique chez les souris leucémiques.

**Conclusions et perspectives :** En conclusion, cette étude démontre que le développement tumoral, hors de l'intestin, peut exercer un impact négatif sur l'homéostasie intestinale et l'écosystème microbien intestinal. Nos données montrent également qu'une intervention de type symbiotique, sélectionnée sur la base d'altérations microbiennes liées à la pathologie, permet l'amélioration de la durée de vie et la réduction de la prolifération tumorale et de la cachexie.

## PRISE EN CHARGE/THERAPIES

**Les mitochondries des cellules cancéreuses résistantes : étude du lien entre le métabolisme énergétique et l'accumulation de la doxorubicine**

**DARTIER Julie**<sup>1</sup>, MAHEO Karine<sup>1,2</sup>, LEMAITRE Elsa<sup>1</sup>, PINAULT Michelle<sup>1,2</sup>, CHEVALIER Stéphan<sup>1,2</sup>, GOUPILLE Caroline<sup>1,3</sup>, SERVAIS Stéphane<sup>1,2,4</sup>, DUMAS Jean-François<sup>1,2</sup>

1. INSERM UMR1069, Tours. (NACRe 02)
2. Université François-Rabelais, Tours.
3. CHRU Bretonneau, Tours.
4. Institut Universitaire de Technologie, Tours.

[julie.dartier@etu.univ-tours.fr](mailto:julie.dartier@etu.univ-tours.fr)

*Mots clés : Métabolisme, cancer, mécanismes biologiques, mitochondries, résistance, cardiolipines, doxorubicine*

**Contexte et objectifs :** Le rôle du métabolisme énergétique mitochondrial dans la résistance aux drogues anticancéreuses dans le cancer du sein reste discuté. Il a été observé que lorsque la doxorubicine était délivrée directement dans les mitochondries de cellules cancéreuses mammaires résistantes cela s'accompagnait d'une re-sensibilisation de ces cellules à la mort cellulaire induite par cette drogue. Cependant, quelques études ont montré que des pompes d'efflux ATP-dépendantes seraient présentes dans la membrane mitochondriale interne dans différentes lignées de cellules cancéreuses résistantes à la doxorubicine, exportant ainsi la drogue des mitochondries vers le cytosol. Nous faisons l'hypothèse que le métabolisme énergétique mitochondrial serait impliqué dans la chimiorésistance des cellules cancéreuses mammaires en contrôlant l'accumulation ATP-dépendante de doxorubicine dans les mitochondries. Notre étude avait pour objectif de comparer le métabolisme énergétique mitochondrial de cellules cancéreuses mammaires sensibles (Mcf-7S) et résistantes à la doxorubicine (Mcf-7doxR) et son lien avec l'accumulation de doxorubicine dans les mitochondries.

**Méthodes :** Les cellules cancéreuses mammaires sensibles (Mcf-7S) proviennent de l'ATCC et les cellules cancéreuses mammaires résistantes à la doxorubicine (Mcf-7doxR) sont un don fait par le Dr. K.Cowan (National Cancer Institute, Bethesda, MD). Les cellules ont été cultivées dans du DMEM 4,5g/L de glucose supplémenté avec 5 % de sérum de veau foetal. Paramètres mesurés : consommation d'oxygène (cellules perméabilisées – Oroboros), production d'ATP (bioluminescence), accumulation de doxorubicine sur mitochondries isolées (fluorimétrie), q=quantité de cardiolipines (HPTLC).

**Résultats :** Nos résultats montrent que la consommation d'oxygène mitochondriale liée au gaspillage d'énergie est inférieure (-51 %, p<0,005 n=9) dans les Mcf-7doxR en comparaison des Mcf-7S. Ceci est suffisant pour que l'efficacité de la synthèse d'ATP mitochondriale (rapport ATP/O) soit meilleure (+67 %, p<0,005) dans les Mcf-7doxR en comparaison des Mcf-7S. Nos résultats montrent, qu'en comparaison des Mcf-7S, les mitochondries des Mcf-7doxR possèdent moins de cardiolipines (-57 %, p<0,05). En présence d'ATP, les mitochondries des Mcf-7doxR accumulent 2 fois moins de doxorubicine que les mitochondries des Mcf-7S (-47 %, p<0,01). L'absence de toute source d'ATP (mitochondrial ou exogène) résulte en une augmentation de la quantité de doxorubicine accumulée dans les mitochondries des Mcf-7doxR mais pas dans celles des Mcf-7S (+26 %, p<0,05). De même, en présence de certains inhibiteurs de pompes d'efflux ATP-dépendantes (inhibiteurs BCRP et MRP), l'accumulation mitochondriale de doxorubicine est augmentée dans les mitochondries des Mcf-7doxR (inhibiteur BCRP : +14 % - inhibiteur MRP : +16 %, p<0,05).

**Conclusions et perspectives :** Les mitochondries des cellules résistantes ont une plus faible quantité de cardiolipines qui expliquerait leur meilleure efficacité à synthétiser l'ATP. Ceci permettrait un meilleur fonctionnement des pompes d'efflux ATP-dépendantes et diminuerait l'accumulation de doxorubicine dans leurs mitochondries. Les prochains travaux devront confirmer la présence de pompes d'efflux dans les mitochondries.

## PRISE EN CHARGE/THERAPIES

**Signature lipidique de l'adénocarcinome pancréatique : identification et caractérisation de cibles thérapeutiques métaboliques déterminantes dans la progression tumorale**

**GUILLAUMOND Fabienne**<sup>1</sup>, BIDAUT Ghislain<sup>1</sup>, OUAISSI Mehdi<sup>2,3</sup>, SERVAIS Stéphane<sup>4</sup>, GOUIRAND Victoire<sup>1</sup>, OLIVARES Oriane<sup>1</sup>, LAC Sophie<sup>1</sup>, BERGE Laurence<sup>1</sup>, ROQUES Julie<sup>1</sup>, GAYET Odile<sup>1</sup>, PINAULT Michelle<sup>4</sup>, GUIMARAES Cyrille<sup>4</sup>, NIGRI Jérémy<sup>1</sup>, LONCLE Céline<sup>1</sup>, LAVAUT Marie-Noëlle<sup>1,5</sup>, GARCIA Stéphane<sup>1,5</sup>, TAILLEUX Anne<sup>6</sup>, STAELS Bart<sup>6</sup>, CALVO Ezequiel<sup>7</sup>, TOMASINI Richard<sup>1</sup>, IOVANNA Juan Lucio<sup>1</sup>, VASSEUR Sophie<sup>1</sup>

1. Inserm, U1068, CRCM ; IPC ; CNRS, UMR7258, et Université Aix-Marseille, Marseille. (NACRe 38)
2. Inserm, UMR911, CRO2, Marseille.
3. Service de Chirurgie Digestive et Viscérale, AP-HM, Marseille.
4. Inserm, U1069, Nutrition, Croissance et Cancer, Université François Rabelais, Tours. (NACRe 02)
5. Service Hospitalier d'Anatomie et Cytologie Pathologiques Humaines, AP-HM Marseille.
6. EGID, FR 3508 ; Université Lille 2 ; INSERM, U1011 et Institut Pasteur de Lille, Lille.
7. Molecular Endocrinology and Oncology Research Center, Québec, Canada.

[fabienne.marchai@inserm.fr](mailto:fabienne.marchai@inserm.fr)

**Mots clés :** Métabolisme, cancer, prise en charge/thérapies, mécanismes biologiques

**Contexte et objectifs :** L'adénocarcinome canalaire pancréatique (ADKP) se caractérise par une desmoplasie sévère qui restreint l'apport en oxygène et en nutriments aux cellules tumorales. Face à ces stress (hypoxique et/ou nutritif) imposés par le microenvironnement tumoral, les cellules tumorales modifient leur phénotype métabolique afin de produire l'énergie et la biomasse nécessaires à leur prolifération. Nous avons défini, par une approche transcriptomique, la signature métabolique spécifique à l'ADKP : la surreprésentation et la surexpression des transcrits du métabolisme lipidique témoignent d'un important remodelage lipidique. Notre objectif est d'identifier des acteurs lipidiques déterminants qui constitueraient des cibles thérapeutiques potentielles. Cette étude porte essentiellement sur le catabolisme des lipoprotéines LDL et sur son principal acteur, le récepteur aux LDL (LDLR), dont nous avons démontré le rôle déterminant dans la cancérogénèse pancréatique.

**Méthodes :** L'étude a été réalisée à partir d'ADKP se développant spontanément chez des souris porteuses d'une activation constitutive de K-Ras et d'une invalidation du locus *Ink4a* spécifiquement dans le pancréas (*Pdx1-Cre;LSL-Kras<sup>G12D</sup>;Ink4a/Arf<sup>fl/fl</sup>*). Ces deux mutations, retrouvées dans 80-95% des ADKP humains, induisent des tumeurs ayant des caractéristiques anatomo-pathologiques proches des ADKP humains. Les études *in vitro* ont été réalisées à partir de cellules épithéliales tumorales isolées des tumeurs murines. La validation clinique des résultats s'effectue à partir d'ADKP de patients opérés (CHU Nord et Timone, Marseille).

**Résultats :** La sur-activation du catabolisme des lipoprotéines LDL riches en cholestérol, via le LDLR, augmente le contenu en cholestérol dans l'ADKP. L'inhibition du LDLR, par des shARN, réduit l'apport en cholestérol et modifie sa répartition dans les cellules tumorales. Ces altérations métaboliques, associées à une inhibition de la voie de survie ERK1/2, diminuent les capacités prolifératrices et clonogéniques des cellules tumorales. De plus, l'inactivation du LDLR augmente, *in vitro*, l'efficacité des chimiothérapies de référence de l'ADKP (gemcitabine, irinotécan) et potentialise, *in vivo*, la régression tumorale induite par la gemcitabine seule. En clinique, des taux élevés de LDLR dans la tumeur de patients réséqués sont associés à un risque accru de récurrence de la maladie, indépendamment du grade de l'ADKP. Récemment, nous avons identifié une nouvelle cible métabolique thérapeutique, cPlA2, dont l'inactivation permettrait d'altérer le catabolisme de l'acide arachidonique et le métabolisme des superoxydes.

**Conclusions et perspectives :** Ces travaux révèlent la forte dépendance de l'ADKP aux lipides, en particulier au cholestérol, et le rôle crucial du LDLR dans le maintien d'une répartition du cholestérol propice à la progression tumorale. Ils proposent de nouvelles stratégies thérapeutiques, combinant le ciblage métabolique aux chimiothérapies existantes, visant à limiter voire éradiquer ce cancer.

## PRISE EN CHARGE/THERAPIES

**Comportements alimentaires des patients atteints de cancer ou en rémission dans la cohorte NutriNet-Santé : focus sur la prise de compléments alimentaires**

POUCHIEU Camille<sup>1</sup>, FASSIER Philippine<sup>1</sup>, DRUESNE-PECOLLO Nathalie<sup>1</sup>, ZELEK Laurent<sup>1</sup>, BACHMANN Patrick<sup>2</sup>, TOUILLAUD Marina<sup>2</sup>, BAIRATI Isabelle<sup>1,3</sup>, HERCBERG Serge<sup>1,4</sup>, GALAN Pilar<sup>1</sup>, COHEN Patrice<sup>5</sup>, LATINO-MARTEL Paule<sup>1</sup>, **TOUVIER Mathilde**<sup>1</sup>.

1. Centre de Recherche Sorbonne Paris Cité, EREN, Inserm U1153/Inra U1125/Cnam/Paris 13, Bobigny. (NACRe 01)
2. Centre de Lutte contre le Cancer Léon Bérard, Lyon. (NACRe 31)
3. Centre de Recherche sur le Cancer, Université de Laval, Québec.
4. Département de Santé Publique, Hôpital Avicenne, Bobigny.
5. DySola, EA 4701, Université de Rouen, Rouen. (NACRe 53)

[m.touvier@eren.smbh.univ-paris13.fr](mailto:m.touvier@eren.smbh.univ-paris13.fr)

*Mots clés : Nutrition, cancer, prise en charge/thérapies, épidémiologie, prévention secondaire/tertiaire*

**Contexte et objectifs :** La prise de compléments alimentaires (CA) est susceptible d'agir sur le pronostic de cancer, le risque de récurrence et de second cancer. Alors que cette consommation chez les patients atteints de cancer est largement documentée aux Etats-Unis, elle est nettement moins décrite en Europe et particulièrement en France. Les objectifs de cette étude étaient : 1) évaluer la consommation de CA et les facteurs sociodémographiques, de mode de vie et alimentaires associés dans un large échantillon de sujets atteints de cancer ou en rémission en France, 2) évaluer l'implication des médecins dans la prise de CA de leurs patients et 3) estimer l'ampleur des pratiques de consommation de CA potentiellement « à risque » chez ces sujets.

**Méthodes :** Les données ont été collectées par auto-questionnaires sur internet chez les participants de la cohorte NutriNet-Santé. Au total, 1081 sujets avaient fourni des informations sur leur consommation de CA après leur diagnostic de cancer. Les consommateurs de CA ont été comparés aux non-consommateurs par des analyses de régression logistique non-conditionnelle.

**Résultats :** 29 % des hommes et 62 % des femmes ont rapporté prendre au moins un CA après le diagnostic de leur cancer. L'automédication représentait 45 % des prises. Les vitamines D, B6, et C et le magnésium étaient les nutriments les plus fréquemment consommés. 14 % des consommateurs de CA ont commencé à prendre ces produits après leur diagnostic de cancer. Pour 35 % des CA déclarés, aucun des médecins n'était informé de la consommation de CA par leurs patients atteints de cancer. La prise de CA était associée à un mode de vie plus sain (poids normal, non-fumeur, meilleure alimentation) et la contribution des CA aux apports nutritionnels totaux était très élevée pour certains nutriments (plus de la moitié des apports quotidiens totaux pour les vitamines D, B6, E et B12). 18 % des sujets atteints de cancer consommateurs de compléments alimentaires avaient des pratiques de consommation potentiellement « à risque » : 30 sujets ayant une histoire tabagique avaient consommé des compléments à base de bêta-carotène, 44 avaient pris des compléments alimentaires contre-indiqués dans certains types de cancer (hormono-dépendants notamment) et 39 participants avaient pris simultanément des compléments et des médicaments pour lesquels des interactions délétères (modérées ou sévères) étaient répertoriées dans la littérature.

**Conclusions et perspectives :** Cette étude suggère que la prise de CA est très répandue chez les survivants du cancer, en grande partie sans contrôle médical et avec une proportion importante de sujets ayant des pratiques de prise de CA potentiellement « à risque ». Les médecins devraient plus systématiquement discuter de la prise de CA avec leurs patients atteints de cancer. Ce travail a fait l'objet d'un prix de recherche de la SFN en 2013 et a bénéficié d'un soutien financier de l'INCa et du Cancéropôle Ile de France. D'autres travaux sont actuellement en cours dans ce cadre, portant notamment sur l'évolution de différents paramètres du comportement alimentaire (alimentation, consommation d'alcool, statut pondéral, activité physique) avant/après cancer.

## Table ronde



## TABLE RONDE

## Jeûne et thérapie du cancer

RAYNARD Bruno<sup>1</sup>, ZELEK Laurent<sup>2,3</sup>, SENESSE Pierre<sup>4</sup>, LATINO-MARTEL Paule<sup>2,4</sup>

1. Unité de Diététique et de Nutrition, Département des soins de support, Gustave Roussy, Villejuif
2. Equipe de recherche en épidémiologie nutritionnelle (Eren), Inserm U1153, Inra U1125, Cnam. Universités Paris 13, 7, 5, Sorbonne Paris Cité, Bobigny, France. (NACRe 01)
3. Hôpital Avicenne, Département d'oncologie, AP-HP, Bobigny, France.
4. Unité de Nutrition Clinique et Gastroentérologie, ICM, Montpellier (NACRe 36)
5. INRA/Coordination NACRe, Jouy-en-Josas.

[bruno.raynard@gustaveroussy.fr](mailto:bruno.raynard@gustaveroussy.fr) ; [laurent.zelek@aphp.fr](mailto:laurent.zelek@aphp.fr) ; [pierre.senesse@icm.unicancer.fr](mailto:pierre.senesse@icm.unicancer.fr)

*Mots clés : Nutrition, cancer, prise en charge/thérapie, mécanismes biologiques, risque de dénutrition, besoins de recherche*

**Contexte** : Depuis plusieurs années, le jeûne dit « thérapeutique » fait l'objet d'une forte médiatisation répondant ainsi aux attentes des patients atteints de cancer et les amplifiant.

**Etat des connaissances** : Au plan expérimental, plusieurs équipes, dont celle du Pr Valter Longo, en Californie, ont montré que le jeûne intermittent (mais aussi la restriction calorique ou protéique, ou la diète cétogène) peut améliorer l'efficacité d'une chimiothérapie chez des souris porteuses d'une tumeur cancéreuse. Ce régime pourrait avoir un effet protecteur sur les cellules normales soumises à un traitement de type chimiothérapie ou radiothérapie. Ces bénéfices ne sont pas retrouvés dans tous les modèles animaux, ni d'ailleurs pas dans tous les modèles cellulaires. La restriction d'apport énergétique, et tout particulièrement glucidique, favorise l'activation de voies de mort cellulaire chez la cellule cancéreuse, tout en plaçant les cellules normales en situation d' « hypométabolisme protecteur ». La restriction d'apports protéiques pourrait aussi jouer un rôle dans l'amélioration d'efficacité de la chimiothérapie. Chez l'Homme, en revanche, il n'existe à ce jour aucune étude clinique contrôlée prouvant l'effet d'une diète restrictive ou du jeûne au cours du traitement par chimiothérapie. Plusieurs études sont en cours de réalisation et leurs résultats ne sont pas encore disponibles. Nous ne pouvons donc pas préjuger des résultats de ces études, d'autant plus que comparé à la souris, chez l'homme, la relation hôte-tumeur est plus complexe, que l'alimentation humaine est infiniment plus variée et complexe, et que ces études s'adressent à des patients très sélectionnés, sans autre pathologie et sans dénutrition pré existante.

**Recommandations actuelles** : Le jeûne intermittent, la restriction calorique ou le régime cétogène ne sont pas des standards de traitement anti-cancéreux. Ils ne sont donc pas conseillés sachant que plus de 40 % des patients qui reçoivent une chimiothérapie sont dénutris. Dans ces conditions, la Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNEP) recommande d'optimiser les apports caloriques et protéiques voire de prescrire une nutrition artificielle en cas de dénutrition sévère. La prise en charge nutritionnelle doit, si possible, précéder le traitement anticancéreux.

**Questions soulevées** : Quels sont les limites des études en cours et les besoins de recherche ? Quels sont les risques encourus par un patient traité pour un cancer qui souhaite jeûner ? Que lui dire et comment l'accompagner ? Ce sont notamment à ces questions que les orateurs de la table ronde tenteront de répondre.

**Pour en savoir plus :**

- Sur le site du réseau NACRe : <http://www6.inra.fr/nacre/Pendant-le-cancer/Prevenir-la-denutrition-au-cours-du-cancer-et-son-traitement>
- Sur le site de la SFNEP : <http://www.nutritionclinique.fr/la-denutrition.html>

*Référence : Raynard B. Le jeûne thérapeutique en cancérologie : mode ou réalité ? Nutr Clin Métabol 2015 ;29 :132-135.*



# POSTERS

## Session I

## L'activation des récepteurs LXRs dans les tumeurs de prostate empêche la dissémination métastatique

---

**ALIOUI Anthony**<sup>1</sup>, DUFOUR Julie<sup>1</sup>, POMMIER Aurélien<sup>1</sup>, TROUSSON Amalia<sup>1</sup>, LEONI Valerio<sup>2</sup>, WITTRANT Yohann<sup>3</sup>, LOBACCARO Jean-Marc A.<sup>1</sup>, BARON Silvère<sup>1</sup>

1. UMR CNRS6293-INSERM U1103 et CRNH Auvergne, Clermont-Ferrand. ([NACRe 43](#))
2. Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano, Italie
3. UMR INRA1019 et CRNH Auvergne, Clermont-Ferrand.

[anthony.alioui@univ-bpclermont.fr](mailto:anthony.alioui@univ-bpclermont.fr)

*Mots clés : Nutrition, métabolisme, prise en charge/thérapie, mécanismes biologiques, lipides, prostate, métastases, LXRs, modèles animaux*

**Contexte et objectifs :** La prise en charge clinique du cancer de la prostate est complexe. De nombreuses études ont montré le potentiel antiprolifératif et anti-apoptotique des récepteurs nucléaires LXRs dans différentes lignées de cancers de prostate. Sur cette base, nous avons analysé le rôle des récepteurs LXRs au cours du développement d'un carcinome en utilisant la lignée murine invalidée spécifiquement pour Pten dans l'épithélium adéno-prostatique. Ces souris présentent un développement métastatique du cancer très faible.

**Méthodes :** Les souris Ptenpc<sup>-/-</sup> ont été croisées avec les souris Lxra;b<sup>-/-</sup> et une étude anatomique et pathologique a été réalisée. La présence de métastases et leur progression éventuelle ont également été étudiées. Les mécanismes moléculaires ont été abordés en culture cellulaire par la mesure de marqueurs d'agressivité tumorale.

**Résultats :** La perte des LXRs entraîne une aggravation du phénotype et est associée avec une augmentation d'expression des marqueurs tumoraux.

**Conclusions et perspectives :** Ces données montrent que les récepteurs LXRs sont des acteurs cruciaux de la progression métastatique du cancer de la prostate et ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques.

### **Association prospective entre apport alimentaire en folates et risque de cancers de la peau**

**DESCHASAUX Mélanie**<sup>1</sup>, **DONNENFELD Mathilde**<sup>1</sup>, **LATINO-MARTEL Paule**<sup>1</sup>, **DIALLO Abou**<sup>1</sup>, **GALAN Pilar**<sup>1</sup>, **HERCBERG Serge**<sup>1,2</sup>, **EZZEDINE Khaled**<sup>1,3</sup>, **TOUVIER Mathilde**<sup>1</sup>

1. Equipe de recherche en épidémiologie nutritionnelle (EREN), Inserm U1153, Inra U1125, Cnam, Universités Paris 13, 7, 5, Sorbonne Paris Cité, Bobigny. ([NACRe 01](#))
2. Hôpital Avicenne, Département de santé publique, AP-HP, Bobigny.
3. Hôpital Saint-André, Département de dermatologie, Bordeaux.

[m.deschasaux@uren.smbh.univ-paris13.fr](mailto:m.deschasaux@uren.smbh.univ-paris13.fr)

*Mots clés : Nutrition, cancer, prévention primaire, épidémiologie, folates, cancers de la peau*

**Contexte et objectifs** : Les cancers de la peau sont rarement mortels mais représentent un coût élevé en termes de dépenses publiques. Les données épidémiologiques et expérimentales existantes suggèrent que les folates, ou vitamine B9, pourraient jouer un rôle protecteur vis-à-vis du risque de cancer de la peau mais pourraient également avoir des effets délétères. De nouvelles études sont donc nécessaires sur ces aspects. L'objectif de cette étude était donc d'étudier l'association entre apport alimentaire en folates et risque de cancers de la peau : tous confondus (mélanomes et non-mélanomes (NMSC)), NMSC seuls (cancers spinocellulaires (SCC) et basocellulaires (BCC)), et BCC seuls. L'association entre taux de folates érythrocytaire et risque de cancer de la peau a également été étudiée dans le cadre d'une analyse exploratoire.

**Méthodes** : Cette étude prospective a inclus 5880 participants de la cohorte SU.VI.MAX (1994-2007) ayant complété au moins 6 enregistrements alimentaires de 24h lors des deux premières années de suivi. Les associations entre tertiles sexe-spécifiques d'apport alimentaire en folates et risque de cancer de la peau ont été caractérisées par des modèles de Cox multivariés.

**Résultats** : Après un suivi médian de 12,6 ans, 144 nouveaux cas de cancers de la peau ont été diagnostiqués. L'apport alimentaire en folates était directement associé avec le risque de cancer de la peau au global (HR T3vs.T1=1,79 (1,07-2,99), P-tendance=0,03), de NMSC (HR T3vs.T1=1,85 (1,06-3,23), P-tendance=0,03) et de BCC (HR T3vs.T1=1,78 (0,98-3,24), P-tendance=0,05). Cette association était en particulier observée chez les femmes (P-tendance=0,007, 0,009 et 0,009 respectivement) mais n'était plus observée chez les hommes (P-tendance=0,8, 0,8 et 0,9 respectivement). L'analyse exploratoire a confirmé ces résultats.

**Conclusions et perspectives** : Cette étude suggère donc qu'un apport alimentaire élevé en folates ainsi qu'un taux de folates érythrocytaire plus élevé pourraient être associés avec une augmentation de risque de cancer de la peau au global, de NMSC et de BCC. Ces résultats sont cohérents avec deux études précédentes portant sur les BCC et avec des données mécanistiques suggérant un effet potentiellement délétère des folates dans la cancérogenèse.

*Référence : Donnemfeld M, Deschasaux M, Latino-Martel P, Diallo A, Galan P, Hercberg S, Ezzedine K, Touvier M. Prospective association between dietary folate intake and skin cancer risk: results from the Supplementation en Vitamines et Minéraux Antioxydants cohort. Am J Clin Nutr 2015.*

### Détection de sujets à risque d'insuffisance en vitamine D : développement d'un score basé sur des caractéristiques individuelles pour une utilisation simple en pratique clinique

DESCHASAUX Mélanie<sup>1</sup>, SOUBERBIELLE Jean-Claude<sup>2</sup>, ANDREEVA Valentina<sup>1</sup>, SUTTON Angela<sup>3</sup>, CHARNAUX Nathalie<sup>3</sup>, KESSE-GUYOT Emmanuelle<sup>1</sup>, LATINO-MARTEL Paule<sup>1</sup>, DRUESNE-PECOLLO Nathalie<sup>1</sup>, SZABO DE EDELENYI Fabien<sup>1</sup>, GALAN Pilar<sup>1</sup>, HERCBERG Serge<sup>1,4</sup>, EZZEDINE Khaled<sup>1,5</sup>, TOUVIER Mathilde<sup>1</sup>

1. Equipe de recherche en épidémiologie nutritionnelle (EREN), Inserm U1153, Inra U1125, Cnam, Universités Paris 13, 7, 5, Sorbonne Paris Cité, Bobigny. (NACRe 01)
2. Hôpital Necker-Enfants Malades, Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles, Inserm U845, Paris.
3. Hôpital Jean Verdier, Université Paris 13, Laboratoire de Biochimie, Inserm U698, Bobigny.
4. Hôpital Avicenne, Département de santé publique, AP-HP, Bobigny.
5. Hôpital Saint-André, Département de dermatologie, Bordeaux.

[m.deschasaux@uren.smbh.univ-paris13.fr](mailto:m.deschasaux@uren.smbh.univ-paris13.fr)

**Mots clés :** *Nutrition, cancer, prévention primaire, épidémiologie, insuffisance en vitamine D, score de prédiction*

**Contexte et objectifs :** La vitamine D, à travers ses propriétés de régulation cellulaire (régulation de la croissance, de la différenciation, de la prolifération et de l'apoptose), pourrait jouer un rôle central dans la prévention de différents cancers. Maintenir un statut suffisant en vitamine D est donc crucial, ce qui, en pratique clinique, implique généralement la prescription de dosages sanguins ou de suppléments. Toutefois, ces stratégies devraient mieux cibler les populations à risque d'insuffisance en vitamine D. L'objectif de cette étude était donc de développer un score visant à détecter les sujets à risque d'insuffisance en vitamine D (concentration en 25(OH)D $\leq$ 20ng/ml) en pratique clinique, basé uniquement sur des caractéristiques individuelles faciles d'accès et sur un système de calcul simplifié.

**Méthodes :** Le score a été développé sur 1557 sujets non supplémentés, d'âge moyen, issus de la cohorte SU.VI.MAX. Les points attribués correspondent aux OR arrondis à 0,5 près, de chaque caractéristique associée à une insuffisance en vitamine D dans le modèle de régression logistique multivariée. L'aire sous la courbe ROC (AUC), la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positives et négatives ont été calculées. Une validation externe de ce score a été réalisée dans un échantillon de 781 participants issus d'une cohorte indépendante (NutriNet-Santé).

**Résultats :** Les points du score de Prédiction d'une Insuffisance en Vitamine D (VDIP score) sont attribués comme suit : 1,5 pour : femme, surpoids, activité physique <1h/j, saison=Décembre-Janvier, exposition solaire modérée et phototypes de Fitzpatrick très clairs (I-II) ou foncés (V-VI); 2 pour : latitude $\geq$ 48°N et saison=Avril-Mai ; 2,5 pour : obésité et saison=Février-Mars ; 3 pour : faible exposition solaire. Ce score montre de bonnes performances prédictives : AUC=0,70 $\pm$ 0,01 (0,67 $\pm$ 0,02 dans l'échantillon de validation), sensibilité=0,67, spécificité=0,63, VPP=0,70 et VPN=0,59 pour un score $\geq$ 7.

**Conclusions et perspectives :** Le score VDIP a montré sa capacité à détecter au sein de sujets d'âge moyen ceux à risque d'insuffisance en vitamine D. Il est basé sur des caractéristiques individuelles faciles d'accès pouvant être recueillies à l'aide d'un questionnaire simple, rapide et gratuit. Cette stratégie devrait ainsi permettre de limiter les prescriptions de dosages (coûts importants) ou la supplémentation systématique (conséquences à long terme d'un statut élevé en vitamine D inconnues).

### Association prospective entre la consommation de fruits, légumes et légumes secs et le risque de cancer de la prostate dans la cohorte SU.VI.MAX

Abou Diallo<sup>1,2</sup>, Mélanie DESCHASAUX<sup>1</sup>, Pilar GALAN<sup>1</sup>, Serge HERCBERG<sup>1,2</sup>, Laurent ZELEK<sup>1,3</sup>, Paule LATINO-MARTEL<sup>1</sup>, Mathilde TOUVIER<sup>1</sup>

1. Centre de Recherche en Epidémiologie et Statistiques Sorbonne Paris Cité (CRESS), Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (EREN), Inserm U1153/Inra U1125/Cnam/Paris 5, 7 et 13, Bobigny. ([NACRe 01](#))
2. Département de Santé Publique, Hôpital Avicenne, Bobigny.
3. Département d'Oncologie, Hôpital Avicenne, Bobigny.

[m.touvier@eren.smbh.univ-paris13.fr](mailto:m.touvier@eren.smbh.univ-paris13.fr)

*Mots clés : Nutrition, cancer, prévention primaire, mécanismes biologiques, épidémiologie*

**Contexte et objectifs :** Bien que des études expérimentales suggèrent que les fruits, les légumes et les légumineuses puissent exercer des effets protecteurs contre le cancer de la prostate via différents composés bioactifs tels que les fibres et les antioxydants, le niveau de preuve épidémiologique est encore faible. Notamment, très peu d'études prospectives ont investigué le lien entre consommation de légumineuses et risque de cancer de la prostate. Notre objectif était d'étudier l'association prospective entre la consommation de fruits, légumes, produits à bases de tomates, pomme de terre et légumineuses et le risque de cancer de la prostate.

**Méthodes :** Cette étude incluait 3 313 hommes de la cohorte SU.VI.MAX (suivi de 1994 à 2007) ayant complété au moins 3 enregistrements de 24h durant les deux premières années après l'inclusion. Les associations entre les tertiles de consommation de fruits, légumes, produits à base de tomates, pomme de terre et légumineuses et le risque de cancer de la prostate ont été analysées par des modèles de Cox multivariés.

**Résultats :** Après un suivi médian de 12,6 ans, 139 cas incidents de cancer de la prostate ont été diagnostiqués. Le risque de cancer de la prostate est inversement associé à la consommation de légumineuses (HRT3vs.T1=0,53 [0,34-0,85], P-tendance=0,009). Cette association est maintenue après avoir exclu le soja et les produits à base de soja du groupe des légumineuses (HR T3vs.T1=0,56 [0,35-0,89], P-tendance=0,02). Aucune association n'était observée entre la survenue du cancer de la prostate et les tertiles de consommation de fruits (P-tendance=0,4), légumes (P-tendance=0,9), pomme de terre (P-tendance=0,8), et les produits à base de tomates (P-tendance=0,09).

**Conclusions et perspectives :** Cette étude prospective confirme l'absence d'association entre la consommation de fruits et légumes non-féculents et le risque de cancer de la prostate en cohérence avec les précédentes études de cohortes. En revanche, alors que très peu d'études prospectives ont été publiées sur le sujet, nos résultats suggèrent une association inverse entre la consommation de légumineuses et le risque de cancer de la prostate, en cohérence avec les hypothèses mécanistiques.

## Taux sanguins de cholestérol et risque de cancer du sein : revue systématique et méta-analyse des études prospectives

**FASSIER Philippine**<sup>1</sup>, **LATINO-MARTEL Paule**<sup>1</sup>, **HIS Mathilde**<sup>1</sup>, **NORAT Teresa**<sup>2</sup>, **CHAN Doris S.M**<sup>2</sup>, **BLACHER Jacques**<sup>1,3</sup>, **HERCBERG Serge**<sup>1,4</sup>, **GALAN Pilar**<sup>1</sup>, **DRUESNE-PECOLLO Nathalie**<sup>1</sup>, **TOUVIER Mathilde**<sup>1</sup>

1. Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle ; Centre de Recherche en Epidémiologies et Biostatistiques ; Sorbonne Paris Cité ; UMR U1153 Inserm / U1125 Inra / Cnam / Université Paris 13. ([NACRe 01](#))
2. Département d'Epidémiologie et de Santé Publique, Imperial College, Londres, Royaume-Uni.
3. Centre Diagnostique et Thérapeutique, Hôtel-Dieu Hôpital.
4. Département de Santé Publique, Avicenne Hôpital.

[p.fassier@eren.smbh.univ-paris13.fr](mailto:p.fassier@eren.smbh.univ-paris13.fr)

*Mots clés : Nutrition, cancer, prévention primaire, mécanismes biologiques, épidémiologie*

**Contexte et objectifs :** Depuis les années 80 et jusqu'à très récemment, plusieurs études épidémiologiques ont investigué les relations entre les taux de cholestérol total plasmatique ou sérique (C-T), d'HDL, de LDL et le risque de cancer du sein. Ces études, aux résultats contrastés, nécessitent d'être mises en perspective, or aucune revue systématique ou méta-analyse n'avait été réalisée sur ce sujet à ce jour. En outre, il a été montré que le cancer lui-même, y compris à un stade infra-clinique, était susceptible d'influencer les taux de cholestérol sanguins via différents mécanismes. Il est donc important d'étudier l'association entre les paramètres du cholestérol et le risque de cancer du sein dans des études non seulement prospectives, mais également, qui excluent les cas de cancer diagnostiqués durant les premières années du suivi, permettant ainsi d'éliminer le biais préclinique. Notre objectif était de conduire la première revue systématique et méta-analyse des études prospectives portant sur l'association entre C-T, HDL, LDL, ApoA1, ApoB et risque de cancer du sein.

**Méthodes :** Les études éligibles (originales, prospectives et publiées dans des journaux internationaux à comité de lecture) ont été identifiées via des requêtes Pubmed (jusqu'en janvier 2014). Des méta-analyses de type « haut versus bas » mais également dose-réponse ont été réalisées. Des modèles à effet randomisé ont été utilisés pour estimer les Hazard Ratio (HRs) et les intervalles de confiance à 95 % (logiciel Stata). Les méta-analyses ont été réalisées globalement, puis séparément pour les études excluant/n'excluant pas le biais préclinique, ainsi que selon le statut ménopausique.

**Résultats :** Au global, l'association avec le risque de cancer du sein était : HR=0,97 (0,94-1,00) (dose-réponse avec un incrément de 1mmol/L, 13 études) pour le C-T et HR=0,86 (0,69-1,09) (dose-réponse avec un incrément de 1mmol/L, 6 études) pour le HDL avec une hétérogénéité élevée ( $I^2=67\%$  et  $47\%$  respectivement). En considérant les études éliminant le biais préclinique, le C-T (dose-réponse, HR=0,94 (0,89-0,99), 7 études,  $I^2=78\%$  / haut versus bas, HR 0,82 (0,66-1,02), 9 études,  $I^2=81\%$ ) et le HDL (dose-réponse, HR=0,81 (0,65-1,02), 5 études,  $I^2=30\%$  / haut versus bas HR=0,82 (0,69-0,98), 5 études,  $I^2=0\%$ ) étaient inversement associés au risque de cancer du sein. Aucune association n'a été détectée entre LDL et risque de cancer du sein (4 études seulement).

**Conclusions et perspectives :** Ces méta-analyses suggèrent une association inverse modeste mais significative entre C-T et plus particulièrement HDL, et risque de cancer du sein, en cohérence avec les données mécanistiques et expérimentales disponibles. De nouvelles grandes études prospectives prenant en compte les potentiels biais précliniques sont nécessaires. Si ces résultats sont confirmés, ils suggèrent qu'un contrôle du taux de cholestérol et de ses fractions pourrait contribuer à la prévention primaire du cancer du sein.

**« Twin peaks » : recherche et identification des métabolites urinaires du 4-hydroxynonéal après administration orale chez le rat**

**KELLER Julia**<sup>1</sup>, **BARADAT Maryse**<sup>1</sup>, **JOUANIN Isabelle**<sup>2</sup>, **DEBRAUWER Laurent**<sup>2</sup> et **GUERAUD Françoise**<sup>1</sup>

1. UMR 1331 Toxalim, INRA, INP, UPS, Equipe 9 "Prévention et Promotion de la Cancérogénèse par les Aliments", 180 chemin de Tournefeuille, Toulouse. ([NACRe 07](#))
2. UMR 1331 Toxalim, INRA, INP, UPS, Plateforme AXIOM, 180 chemin de Tournefeuille, Toulouse.

[julia.keller@toulouse.inra.fr](mailto:julia.keller@toulouse.inra.fr)

**Mots clés :** *Nutrition, métabolisme, cancer, 4-hydroxynonéal, métabolisme, isotope stable*

**Contexte et objectifs :** Le 4-hydroxynonéal (HNE) est un produit secondaire d'oxydation des lipides qui présente des propriétés cytotoxiques et génotoxiques. Il peut être formé suite à la peroxydation des lipides cellulaires, mais il peut également être formé dans la nourriture ou durant la digestion suite à la peroxydation des lipides alimentaires. Sa présence dans l'aliment ou sa formation lors de la digestion sont l'une des hypothèses proposées pour expliquer le lien entre l'augmentation du risque de cancer colorectal et la consommation de viande rouge. Même si le métabolisme urinaire du HNE a été étudié chez le rat suite à une administration par voie intraveineuse pour mimer sa formation endogène, son métabolisme n'a jamais été étudié suite à une ingestion. Cependant, sa présence dans les aliments a été évaluée par certains auteurs et il est aujourd'hui clair que nous sommes exposés au HNE par voie alimentaire. L'objectif de cette étude était donc de détecter et d'identifier les métabolites urinaires du HNE suite à une administration orale chez le rat.

**Méthodes :** 3 rats mâles Wistar ont été traités par gavage avec du HNE radiomarqué et 3 rats ont été gavés par un mélange équimolaire de HNE et de (<sup>13</sup>C)HNE (comportant 2 atomes de <sup>13</sup>C, un isotope stable du carbone). 24h après l'administration, les animaux ont été sacrifiés et la radioactivité présente dans les urines, les fèces, le sang et les contenus intestinaux a été évaluée. Les urines ont également été analysées en radio-HPLC et en spectrométrie de masse à haute résolution et MS/MS afin de détecter, quantifier et identifier les métabolites urinaires du HNE.

**Résultats :** Les analyses par radio-HPLC ont révélé la présence de métabolites classiques du HNE comme des acides mercapturiques du HNE (MA), du HNA (la forme oxydée du HNE), sous forme ouverte ou sous forme de lactone, et du DHN (la forme réduite du HNE). De plus, le DHN-MA qui est le métabolite majeur du HNE suite à une administration par voie intraveineuse, n'est plus ici le métabolite majeur suite à une administration par voie orale. D'autres métabolites classiques du HNE, plus polaires, ont également été observés, tel que le 9-hydroxy-HNA. Grâce à la technique du « pistage métabolique » nous avons également pu détecter de nouveaux métabolites tels que des dérivés glucuronides ou des dérivés thiométhyles. D'autre part, les profils de radio-HPLC obtenus sur les contenus intestinaux et les fèces révèlent que l'eau tritiée représente une part importante de la radioactivité présente dans ces compartiments.

**Conclusions et perspectives :** En conclusion, la technique du « pistage métabolique » réalisée grâce au HNE marqué par un isotope stable du carbone s'est révélée efficace pour détecter de nouveaux métabolites du HNE. A moyen terme, la connaissance acquise grâce à cette étude pourra permettre de mettre en évidence un biomarqueur de l'exposition orale au HNE.



### Evaluate the link between specific nutriment and DNA methylation patterns within the EPIC study

**PERRIER Flavie**<sup>1</sup>, AMBATIPUDI Srikant<sup>2</sup>, HERNANDEZ-VARGAS Hector<sup>2</sup>, FERRARI Pietro<sup>1</sup>, CHAJES Véronique<sup>1</sup>, MORENO Hortensia<sup>3</sup>, HERCEG Zdenko<sup>2</sup>, ROMIEU Isabelle<sup>1</sup>

1. Nutritional Epidemiology Group (NEP), Nutrition and Metabolism Section (NME), International Agency for Research on Cancer (IARC)/ Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). (*NACRe 37*)
2. Epigenetics group, International Agency for Research on Cancer (IARC)/ Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC).
3. Universidad Autonoma Metropolitana, Mexico City, Mexico.

[PerrierF@students.iarc.fr](mailto:PerrierF@students.iarc.fr)

*Mots clés : Nutrition, cancer, mécanismes biologiques, épigénétique*

**Contexte et objectifs** : Experimental evidence supports a mechanistic basis for the effect of specific nutrients on breast cancer (BC) development. Among these, there is increasing evidence showing that folate is a relevant candidate for modulation of the epigenome. However, the epidemiological evidence linking nutrition, epigenome and BC development is poorly documented. The aim of this study was to assessing the relationship between biomarkers of folate intake and DNA methylation patterns in the European Prospective Investigation into Cancer and nutrition (EPIC) study.

**Méthodes** : 451 BC cases and as many matched controls were analysed as part of a nested case-control study on BC within the EPIC cohort. Genome-wide DNA profiling in white blood cells was measured among cancer free women on about 450,000 CpG sites. Linear mixed model with random-effect for laboratory variables (e.g batch) were conducted for each CpG site to determine methylation patterns related to blood folate level. Models were adjusted for alcohol consumption, smoking status, BMI, physical activity, the level of different lymphocyte subtypes and the BC status. False discovery rate (FDR) was used to control for multiple-testing.

**Résultats** : Folate blood levels were, after FDR correction, significantly associated with level of methylations in 17 CpG sites. For 7 of these CpGs (respectively, for 10 other CpGs) a high level of folate was associated with an increased (respectively, decreased) methylation levels. Most of these CpG sites (11) were located in an island region on the chromosome; two were in a shelf region and 4 in an open sea region. Analyses are on-going for models exploring the interaction term between alcohol consumption and folate levels.

**Conclusions et perspectives** : A list of 17 CpG sites having a methylation level significantly influenced by the blood folate level was identified. Folate can either increase or decrease the level of methylation in these CpG sites.

## **Viande rouge et cancer colorectal : implication de la voie Nrf2/ARE dans la résistance des cellules prénéoplasiques suite à l'exposition aux produits issus de lipoperoxydation**

**SURYA Reggie**<sup>1,2</sup>, HÉLIES-TOUSSAINT Cécile<sup>1,2</sup>, MARTIN Océane<sup>1,2</sup>, NAUD Nathalie<sup>1,2</sup>, TACHÉ Sylvianne<sup>1,2</sup>, JOUANIN Isabelle<sup>1,2</sup>, GUERAUD Françoise<sup>1,2</sup>, PIERRE Fabrice HF<sup>1,2</sup>, HUC Laurence<sup>1,2</sup>

1. INRA; TOXALIM (Research Centre in Food Toxicology); 180 chemin de Tournefeuille, Toulouse. (NACRe 07)
2. Université de Toulouse III; INP; ENVT, UPS ; TOXALIM ; Toulouse. (NACRe 07)

[reggie.surya@toulouse.inra.fr](mailto:reggie.surya@toulouse.inra.fr)

*Mots clés : Nutrition, métabolisme, cancer, prévention primaire, mécanismes biologiques, cancer colorectal, fer héminique, 4-hydroxynonéal, Nrf2, détoxification*

**Contexte et objectifs** : Les données épidémiologiques ont associé un régime riche en viande rouge à la promotion du cancer colorectal. Cette association a été validée expérimentalement chez des rats chimio-induits nourris avec un régime riche en hémoglobine ou viande rouge. Le fer héminique serait responsable de la peroxydation lipidique colique, générant des aldéhydes cytotoxiques dont le HNE (4-hydroxynonéal). Nos précédents travaux ont montré que le HNE était plus cytotoxique pour les cellules murines normales coliques que les cellules précancéreuses, expliquant ainsi l'effet promoteur. Ces dernières possèdent une capacité antioxydante plus élevée que les cellules normales grâce à une forte activité de Nrf2, régulateur de l'expression des enzymes cytoprotectrices. Afin d'augmenter la pertinence de nos conclusions, nous avons étudié la voie de détoxification du HNE dépendante de Nrf2 dans la résistance des cellules prénéoplasiques suite à une exposition aux eaux fécales (EF) provenant des rats ayant consommé de l'hémoglobine ou de la viande rouge.

**Méthodes** : Des rats chimio-induits ont été alimentés avec un régime enrichi ou non en hémoglobine ou viande rouge pendant 100 jours. La partie aqueuse des fèces a été extraite et diluée 20 fois avec du DMEM+glutamine. Les cellules normales et prénéoplasiques (murines) ont été exposées à ces EF. Plusieurs expériences ont été conduites : (1) microscopie time-lapse avec un substrat fluorogénique pour suivre l'activité apoptotique des caspases-3/7; (2) immunofluorescence pour déterminer la localisation nucléaire de Nrf2 ; (3) Fluidigm RT-qPCR pour détecter l'expression des enzymes de détoxification du HNE et (4) déplétion des aldéhydes fécaux avec des résines d'hydrazine.

**Résultats** : Chez les rats chimio-induits, l'enrichissement du régime en hémoglobine ou viande rouge a promu la cancérogenèse colorectale au stade prénéoplasique. Tout comme le HNE sous forme purifiée, les EF des rats ayant consommé de l'hémoglobine ou de la viande rouge ont induit un niveau plus élevé d'apoptose dans les cellules normales que dans les cellules prénéoplasiques. Ce phénomène est associé à une activité de Nrf2 plus importante dans les cellules prénéoplasiques au niveau basal, aboutissant à une expression des enzymes cytoprotectrices plus élevée (aldéhyde dehydrogenase 3A1, glutathione S-transferase A4, x- C-type transporter). La déplétion des aldéhydes fécaux a induit une forte diminution d'apoptose dans les deux lignées cellulaires, prouvant ainsi le rôle des aldéhydes dans les effets pro-apoptotiques mesurés.

**Conclusions et perspectives** : La voie de détoxification du HNE dépendante de Nrf2 serait impliquée dans la résistance des cellules prénéoplasiques à la toxicité des EF des rats ayant consommé de l'hémoglobine et de la viande rouge. Nous proposons que cette sélection des cellules prénéoplasiques participerait à l'effet promoteur des régimes riches en hème.

## Habitudes alimentaires et composition du microbiote intestinal dans une population d'adultes français en bonne santé : étude préliminaire

Marion J TORRES<sup>1,2</sup>, Stanislas MONDOT<sup>2,3</sup>, Emmanuelle KESSE-GUYOT<sup>1</sup>, Fabien SZABO DE EDELENY<sup>1</sup>, Olivier LANTZ<sup>2,3</sup>, Paule LATINO-MARTEL<sup>1</sup>, Pilar GALAN<sup>1</sup>

1. Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (EREN), UMR U1153 Inserm/ U1125 Inra/ Cnam/ Univ Paris 13 ; Centre de Recherche en Epidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité. ([NACRe 01](#))
2. Labex Milieu Intérieur, Institut Pasteur, Paris.
3. Institut Curie, Inserm U932, Paris.

[m.torres@eren.smbh.univ-paris13.fr](mailto:m.torres@eren.smbh.univ-paris13.fr)

**Mots clés :** *Nutrition, microbiote, épidémiologie*

**Contexte et objectifs :** Le microbiote intestinal est considéré comme un organe à part entière. Il joue un rôle dans de nombreuses maladies métaboliques. Des études ont montré que l'alimentation pouvait le modifier. L'objectif de notre étude préliminaire était de comparer la composition du microbiote intestinal d'adultes en bonne santé vivant en France, en fonction de leur consommation de certains groupes d'aliments.

**Méthodes :** Cette étude a été réalisée à partir de 134 individus inclus dans l'étude Milieu Intérieur Healthy Donor Cohort. Les habitudes alimentaires ont été recueillies grâce à un questionnaire de fréquence alimentaire incluant 19 groupes alimentaires. La composition des microbiotes fécaux a été établie par séquençage du gène codant l'ARNr 16S, à partir des échantillons de selles des individus. Les abondances d'OTU (unités taxonomiques opérationnelles) au sein des microbiotes, regroupées par phylum et genre, ont été transformées en log10. Nous les avons comparées selon les habitudes alimentaires, ajustées sur l'âge et le sexe (tests d'ANOVA).

**Résultats :** Les sujets sont âgés de 40,4 ans en moyenne et sont en majorité des femmes (57,5 %). Les sujets consommant le moins fréquemment du poisson ont plus d'*Eubacterium spp.*, de *Ruminococcus spp.*, de *Streptococcus spp.* et d'*Actinobacteria* par rapport à ceux qui en consomment plus souvent. Ceux qui consomment le moins fréquemment de la viande ou de la charcuterie ont moins de *Prevotella* que ceux qui en consomment plus fréquemment. Les sujets dont la fréquence de consommation de fromage est moindre ont moins de *Coprococcus spp.*, de *Faecalibacterium spp.*, de *Prevotella spp.*, et de *Bacteroidetes*, et ont plus d'*Actinobacteria* et de *Verrucomicrobia* et ceux qui consomment moins de laitages ont moins de *Streptococcus spp.* Les individus consommant moins souvent des produits frits ou feuilletés ont moins de *Coprobacillus spp.*, de *Turicibacter spp.* et de *Tenericutes*.

**Conclusions et perspectives :** Cette étude préliminaire montre que certaines habitudes alimentaires sont associées à des compositions différentes de microbiote intestinal. Ces données pourront par la suite être mises en relation avec d'autres caractéristiques des sujets (inflammation, immunité...) afin d'explorer l'interaction alimentation/microbiote dans ces mécanismes pouvant jouer un rôle dans le développement des cancers.

## Session II

### Impact des profils alimentaires sur la survenue du cancer hépatocellulaire chez des patients cirrhotiques : une étude cas-témoin

GUILLOTEAU Adrien<sup>1</sup>, BINQUET Christine<sup>1,2</sup>, BOUTRON-RUAULT Marie-Christine<sup>3,4,5</sup>, JOOSTE Valérie<sup>1</sup>, BONITHON-KOPP Claire<sup>1,2</sup>, HILLON Patrick<sup>1,2</sup>, COTTET Vanessa<sup>1,2</sup> pour le CiRCE Study Group.

1. INSERM, UMR866, Recherches Epidémiologique et Clinique en Cancérologie Digestive, Université de Bourgogne et Franche-Comté, Dijon. (NACRe 15)
2. CHU de Dijon, Centre d'investigation Clinique, Unité Epidémiologie Clinique/Essais Clinique, INSERM, CIC 1432, Dijon.
3. CESP Equipe 9: Mode de vie, gènes et santé : épidémiologie intégrée trans-générationnelle, INSERM U1018 et Université Paris Sud, Villejuif. (NACRe 03)
4. Université Paris Sud, UMRS 1018, Villejuif.
5. Gustave Roussy, Villejuif.

[vanessa.cottet@u-bourgogne.fr](mailto:vanessa.cottet@u-bourgogne.fr)

*Mots clés : Nutrition, cancer, épidémiologie, cancer du foie, analyse en composantes principales*

**Contexte et objectifs :** Le cancer du foie est le deuxième cancer par sa mortalité dans le monde, avec 746 000 décès par an. Plusieurs facteurs de risque de survenue du carcinome hépato-cellulaire (CHC) ont été clairement identifiés, cependant les facteurs alimentaires, favorisant ou protecteurs, ont été peu recherchés, notamment chez des patients cirrhotiques. Notre objectif était donc d'analyser l'association entre l'adhésion des patients à des profils de consommations alimentaires, établis dans une population de patients cirrhotiques, et le CHC.

**Méthodes :** Pour l'étude CiRCE (« Cirrhose et Risque de Carcinome hépatocellulaire dans le grand Est »), les CHU de l'Est de la France ont inclus 1179 patients atteints de cirrhose compliquée de CHC (cas) ou non (témoins). Un questionnaire alimentaire type « histoire alimentaire » était rempli à l'inclusion (177 cas et 385 témoins répondants). Une analyse en composantes principales a permis de dégager des profils de consommation dans la population globale des témoins, puis dans les sous-populations de patients avec « cirrhose d'origine alcoolique ou métabolique » puis « cirrhose d'origine virale ». L'impact de l'adhésion à ces profils sur la survenue du CHC a été analysé par régression logistique multivariée.

**Résultats :** Nous avons identifié quatre profils dans la population globale : « Diversifié », « Snack et sucreries », « Prudent » et « Viande ». Tous incluaient à la fois des aliments suspectés d'augmenter le risque de survenue du CHC, et des aliments potentiellement protecteurs. Les analyses n'ont pas permis de montrer d'association significative entre profils et CHC, cependant nos résultats étaient cohérents avec une augmentation du risque chez les patients adhérant fortement au profil « Viande ». Les profils retrouvés en cas de « cirrhose d'origine virale » puis chez les patients avec « cirrhose d'origine alcoolique ou métabolique » étaient proches de ceux de la population globale. Une forte adhésion au profil "Diversifié" était significativement associée au risque de CHC pour les étiologies alcooliques ou métaboliques (OR tertile3 vs tertile 1 = 2,82; 95 % IC : 1,02-8,20; p tendance = 0,03).

**Conclusions et perspectives :** Il s'agit de la première étude analysant la relation entre profils alimentaires et survenue du CHC dans une population particulière de patients cirrhotiques, caractérisée par un risque très élevé de CHC et un métabolisme détérioré. Aucun des profils retrouvés n'était associé à une augmentation du risque de CHC dans la population globale. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer et comprendre nos résultats, en particulier dans la population de patients avec « cirrhose d'origine alcoolique ou métabolique ».

### Peptide-C et risque de cancer du sein dans la cohorte E3N

**DOSSUS Laure**<sup>1,3</sup>, **JIMENEZ-CORONA Aida**<sup>2</sup>, **DARTOIS Laureen**<sup>1</sup>, **CLAVEL-CHAPELON Françoise**<sup>1</sup>, **BOUTRON-RUAULT Marie-Christine**<sup>1</sup>, **MESRINE Sylvie**<sup>1</sup>, **FAGHERAZZI Guy**<sup>1</sup>, **ROMIEU Isabelle**<sup>3</sup>

1. CESP Equipe 9: Mode de vie, gènes et santé : épidémiologie intégrée trans-générationnelle, INSERM U1018 et Université Paris Sud, Villejuif. ([NACRe 03](#))
2. Diabetes and Cardiovascular Risk Research Unit, Population Health Research Center, National Institute of Public Health, Cuernavaca, Morelos, Mexico.
3. Nutrition and Metabolism Section, International agency for Research on Cancer, Lyon. ([NACRe 37](#))

[laure.dossus@inserm.fr](mailto:laure.dossus@inserm.fr)

**Mots clés :** *Métabolisme, cancer, prévention primaire, épidémiologie, C-peptide, insuline, cancer du sein*

**Contexte et objectifs :** Le surpoids et l'obésité sont associés à une augmentation de risque de cancer du sein après la ménopause. Parmi les mécanismes invoqués, il a été suggéré que la résistance à l'insuline entraînant une augmentation de l'insulinémie pourrait agir sur la cancérogénèse mammaire soit directement à travers le récepteur de l'insuline en augmentant la prolifération cellulaire, soit indirectement à travers l'augmentation des taux d'hormones stéroïdiennes disponibles. Cependant les résultats des études existantes sur les taux circulants d'insuline ou de peptide-C (un marqueur de la sécrétion pancréatique d'insuline) sont contradictoires. L'objectif de notre étude est donc d'évaluer l'association entre les taux sériques de peptide-C et le risque de cancer du sein dans la cohorte prospective E3N.

**Méthodes :** L'étude cas-témoins nichée dans la cohorte E3N ([www.e3n.fr](http://www.e3n.fr)) inclut 483 cas et 755 témoins appariés sur la date, l'âge, le statut ménopausique et le statut à jeun à la prise de sang, et sur le centre de prélèvement. Les dosages de peptide-C ont été réalisés sur des échantillons de sang recueillis entre 1995 et 1999, 5 ans en moyenne avant le diagnostic de cancer. Le risque de cancer du sein associé aux tertiles de peptide-C a été évalué par des modèles de régression logistique conditionnelle ajustés sur les facteurs de risque connus de cancer du sein.

**Résultats :** Globalement aucune association entre concentration de peptide-C et risque de cancer du sein n'est mise en évidence dans un modèle conditionnel non ajusté (OR T1vsT3 : 1,10, IC 95 % : 0,82-1,48 ; OR T1vsT3: 1,17, IC 95 %: 0,85-1,61, Ptendance=0,60). L'ajustement sur les facteurs de risque connus de cancer du sein (histoire reproductive, antécédents familiaux et personnels de cancer du sein, anthropométrie, alcool, traitements hormonaux...) ne modifie pas les estimations (OR T1vsT3 : 1,10, IC 95 % : 0,81-1,50 ; OR T1vsT3: 1,12, IC 95 %: 0,79-1,58, Ptendance=0,72). Des stratifications selon l'indice de masse corporelle, le tour de taille, le niveau d'activité physique, le statut ménopausique, l'âge au diagnostic, le statut à jeun ou le sous-type de cancer du sein seront également réalisées.

**Conclusions et perspectives :** Les premiers résultats de cette étude ne semblent pas montrer d'association entre taux prédiagnostics de peptide-C et risque de cancer du sein. Des analyses complémentaires sont en cours et seront présentées lors du colloque.

### Application of the “meeting-in-the-middle” analytical framework to targeted metabolomic data: exploring a healthy index in the determinants of hepatocellular carcinoma

FERRARI Pietro<sup>1</sup>, ASSI Nada<sup>1</sup>, LEITZMANN Michael<sup>1</sup>, JENAB Mazda<sup>1</sup>

1. Nutritional Epidemiology Group (NEP), Nutrition and Metabolism Section (NME), International Agency for Research on Cancer (IARC)/ Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). ([NACRe 37](#))

[ferrari@iarc.fr](mailto:ferrari@iarc.fr)

*Mots clés : Nutrition, métabolisme, cancer, prévention primaire, épidémiologie, meeting-in-the-middle, EPIC, hepatocellular carcinoma, partial least squares*

**Contexte et objectifs :** Metabolomics are increasingly frequent in epidemiological studies as they can be used to identify relevant biomarkers associated with lifestyle and environmental exposures but also with risk of patho-physiological conditions. Finding this overlap can potentially disclose useful information on the “exposure to disease” pathway. This is the rationale of the “meeting-in-the-middle” (MITM), whose analytical framework was applied towards the exploration of hepatocellular carcinoma (HCC) determinants in a nested-case control study within the European Investigation into Cancer and nutrition (EPIC) cohort. HCC being a multi-factorial disease strongly associated with lifestyle factors, a healthy lifestyle index score’s link with serum metabolites are jointly investigated to possibly identify modifiable lifestyle exposure patterns and metabolite signatures related to HCC that may ultimately lead to the identification of targeted cancer prevention schemes.

**Méthodes :** For 147 HCC cases and their matched controls, 138 metabolites levels in pre-diagnostic serum samples were acquired using standard targeted metabolite profiling protocols (BIOCRATESkit). Through Partial Least Square (PLS) analysis, an X-set of 7 lifestyle variables corresponding to components of a healthy lifestyle index score (the “predictors”, including sub-scores for diet, BMI, physical activity, alcohol, smoking and two subcategories for hepatitis and diabetes) were linked to a Y-set of 138 metabolites (the “responses”). Resulting scores were related to HCC risk in conditional logistic regression models. Mediation analysis assessed whether the Y-scores mediated the relation between lifestyle factors and HCC risk.

**Résultats :** The three resulting factors were related to HCC risk by means of conditional logistic regressions. The first PLS lifestyle factor was associated with a low alcohol consumption and smoking frequency and its metabolic counterpart was positively associated to sphingolipids SM classes C16:1, C18:1, C14:1, C22:2, and negatively with glutamate, hexoses and glycerophospholipids lysoPC classes C16:1, C28:1 and C32:1. Both components displayed a decreased HCC risk with OR = 0.76 (95% CI: 0.60, 0.96, P = 0.02) and 0.76(0.69, 0.85, P<0.001) for a 1SD change in the responses score and was related to a decreased HCC risk, respectively. The second PLS metabolic factor was positively associated with lysine, valine, tyrosine, isoleucine and hexose sugars and was significantly related to HCC risk with OR=1.18 (1.03, 1.36, P=0.02). The third PLS lifestyle component was characterized by low levels of physical activity, frequent smoking and diabetes but had no statistically significant association with HCC.

**Conclusions et perspectives :** Metabolomic signatures bridged health behaviours to HCC risk in a prospective study. The analytical strategy of the MITM was here extended to a targeted metabolomics setting, exploring relations between NMR signals, a healthy lifestyle index and HCC risk, using an integrative approach of all potentially informative aspects of high-throughput data.



### Modulation de gènes du métabolisme intestinal des lipides et lipoprotéines par les eaux fécales issues de patientes avec cancer du sein

LUU Huyen Trang<sup>1</sup>, BARD Jean-Marie<sup>1,2</sup>, DRAVET François<sup>2</sup>, Christine BOBIN-DUBIGEON Christine<sup>1,2</sup>, **NAZIH Hassan**<sup>1</sup>

1. UNAM Université de Nantes, Faculté de Pharmacie, EA 2160 MMS - Institut Universitaire Mer et Littoral FR3473 CNRS, Université de Nantes. (NACRe 34)
2. ICO René Gauducheau, Unicancer. (NACRe 34)

[el-hassane.nazih@univ-nantes.fr](mailto:el-hassane.nazih@univ-nantes.fr)

*Mots clés : Microbiote, métabolisme, cancer, eau fécale, cancer du sein, lipides, lipoprotéines, métabolisme intestinal*

**Contexte et objectifs :** Il est reconnu que chez les femmes ménopausées, le microbiote intestinal pourrait influencer le risque de cancer du sein. Aussi, les bactéries intestinales peuvent agir à plusieurs niveaux dont la modulation du métabolisme. Parmi les fonctions métaboliques régulées, le métabolisme intestinal, lipidique et lipoprotéique, apparaît une cible de choix des bactéries. Celles-ci pourront réguler, par exemple le facteur de transcription LXR (Liver X Receptor), reconnu comme cible potentielle d'une prévention nutritionnelle ou pharmacologique des cancers. Notre hypothèse est donc que les eaux fécales, contenant des métabolites d'origine bactériennes de patientes atteintes de cancer du sein, pourraient moduler l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme intestinal des lipides et des lipoprotéines. Pour explorer cette hypothèse nous avons comparé l'effet d'eaux fécales de patientes présentant un cancer du sein sur l'expression des gènes du modèle cellulaire intestinal Caco-2 : LXR, ABCG5 (gène régulé par LXR), MTP (Microsomal Triglycerides Transfer Protein) et l'Apolipoprotéine AIV (protéine exclusivement intestinale).

**Méthodes :** Les eaux fécales (EF) de 32 patientes atteintes de cancer du sein de stade précoce ont été recueillies par centrifugation, avant toute intervention thérapeutique, et filtrées sur filtres 0.2µm avant congélation à -20°C. Les EF ont été ensuite diluées dans une proportion 1:10 dans du milieu de culture cellulaire. Les cellules Caco-2 cultivées sur des supports semi-perméables ont été incubées avec les échantillons EF des différentes patientes. Après 24h d'incubation, les ARNm des cellules ont été extraits pour analyser l'expression des gènes par qPCR.

**Résultats :** 64,3 % d'échantillons EF ont induit l'expression d'ApoA-IV, entre 2 et 5 fois, par rapport aux cellules non traitées par les EF et aucun échantillon n'a réduit cette expression. 21,4 % d'échantillons EF ont induit l'expression de LXR, entre 2 et 4,3 fois, par rapport aux cellules non traitées et seulement deux échantillons ont réduit cette expression. 21,4 % d'échantillons EF ont induit l'expression relative d'ABCG5 de 2 à 3 fois et seulement trois ont réduit cette expression. Cinq échantillons EF ont augmenté l'expression relative de MTP et aucune diminution de la MTP n'a été constatée.

**Conclusions et perspectives :** L'eau fécale des patientes atteintes de cancer du sein a la capacité de modifier l'expression de certains gènes impliqués dans le métabolisme intestinal des lipides et des lipoprotéines. Il reste à déterminer les relations entre les changements d'expression de ces gènes, avec le microbiote intestinal, et les caractéristiques cliniques de ces patientes.

## Effets de pesticides combinés à faible dose sur les cellules souches mésenchymateuses humaines : impact sur le stress oxydant et son induction dans la sénescence

J DENIS<sup>1,2</sup>, Mazène HOCHANE<sup>1</sup>, Claire PECQUEUR<sup>1</sup>, Lisa OLIVIER<sup>1</sup>, François-Marie VALETTE<sup>1</sup>, Christophe OLIVIER<sup>1</sup>

1. UMR-892 INSERM/6299 CNRS – Université de Nantes ([NACRe 12](#))
2. Université de Rennes 1

[christophe.olivier@univ-nantes.fr](mailto:christophe.olivier@univ-nantes.fr)

**Mots clés :** *Nutrition, métabolisme, cancer, mécanismes biologiques, pesticides, antioxydants, senescence.*

**Contexte et objectifs :** L'utilisation trop importante des pesticides est régulièrement dénoncée, l'exposition des populations est constante et le risque est de type « polyexposition ». Peu de travaux évaluent l'effet d'une exposition simultanée et prolongée aux pesticides à des doses faibles. Leur impact sur la niche hématopoïétique justifie le choix des cellules souches mésenchymateuses humaines (hMSC) pour une étude *in vitro*, compte tenu de leur rôle dans la moelle osseuse. L'équipe ayant observé une augmentation de la sénescence et du stress oxydant dans les hMSC après 21 jours d'exposition à une combinaison de pesticides, il était intéressant de voir si celle-ci avait un lien avec l'augmentation du stress et impactait la respiration mitochondriale et d'évaluer la possibilité de modulation par des antioxydants, dont la vitamine C. Ce travail s'intègre dans un programme plus vaste (STEMPEST) évaluant l'impact de cette exposition sur la balance prolifération/survie, le potentiel différenciatif des hMSC et l'oncogenèse possiblement induite.

**Méthodes :** L'étude STEMPEST repose sur l'analyse des effets combinés de Chlorpyrifos-Ethyle, Imazalil, Iprodione, Diazinon, Manebe, Mancozeb, Diméthoate, sur les hMSC lors d'une exposition prolongée (21 jours). Trois doses ont été étudiées : une extrapolation *in vitro* de celle correspondant à l'exposition alimentaire maximale relevée dans le rapport EFSA 2010 de ces pesticides (% DJA) ou de la DJA ou de 3 DJA. L'impact sur le métabolisme énergétique (phosphorylation oxydative et glycolyse) par mesure de consommation d'oxygène et d'acidification du milieu, sur le stress oxydatif, sur la sénescence et la possibilité de contrôler ces réponses par les antioxydants (vitamine C) ont été évalués.

**Résultats :** La vitamine C, et non le bêta-carotène ou le sélénite de sodium, inhibe partiellement la production de ROS à J4, sans altérer la viabilité, en condition basale sur les hMSC, et en présence de pesticides. Après une semaine, elle modifie le profil bioénergétique des hMSC traitées aux pesticides. Dans les expositions prolongées (21j), elle permet d'inhiber la production des ROS induite. La combinaison de pesticides induit une augmentation dose-dépendante des enzymes de contrôle du stress mitochondriales (GPX-1, SOD2) aux plus faibles doses (% DJA), et non mitochondriales (GPX-2, SOD1 catalase) aux doses plus élevées (DJA et 3 DJA). THRX2 dont l'expression diminue sous exposition aux pesticides augmente avec la vitamine C. Celle-ci contrôle la réponse aux stress, et est capable d'inverser la sénescence induite de façon dose-dépendante par les pesticides. Ces derniers induisent une augmentation des protéines permettant l'arrêt du cycle cellulaire, pouvant induire la sénescence, phénomène modifié par la vitamine C.

**Conclusions et perspectives :** Les pesticides étudiés, en combinaison lors d'une exposition prolongée, ont un impact, aux plus faibles doses (ng/L), sur les hMSC, induisant altération métabolique, sénescence dose-dépendante, non télomère-dépendante, reversées par la coexposition à un antioxydant comme la vitamine C. L'évaluation *in vitro* et *in vivo* sur l'oncogenèse est en cours.

### Impact de l'hypercholestérolémie sur les taux des populations de microparticules plasmatiques, un nouvel effecteur de la progression du cancer

OUSMAAL Mohamed El Fadel<sup>1</sup>, MARTÍNEZ Maria Del Carmen<sup>2</sup>, ANDRIANTSITOHAINA Ramaroson<sup>2</sup>, CHABANE K<sup>1</sup>, GACEB A<sup>2</sup>, MAMERI Saadia<sup>3</sup>, GIAIMIS Jean<sup>4</sup>, BAZ Ahsène<sup>1</sup>

1. Laboratoire de biologie et physiologie animale, ENS Kouba, Alger, Algérie
2. INSERM U1063- Stress oxydant et pathologies métaboliques, Université d'Angers.
3. Laboratoire d'anatomopathologie, Hôpital Mustapha bacha, Alger, Algérie
4. UMR Qualisud- faculté de pharmacie, Université de Montpellier I, Montpellier.

[ousmaal\\_med@hotmail.fr](mailto:ousmaal_med@hotmail.fr)

**Mots clés :** *Nutrition, métabolisme, prévention primaire, mécanismes biologiques, recherche clinique, dyslipidémie, microparticule, CD11b, phosphatidylsérine, cavéoline-1, Psammomys obesus*

**Contexte et objectifs :** L'hypercholestérolémie et un désordre métabolique caractérisé par un déséquilibre entre la production et la dégradation des lipoprotéines plasmatiques. Elle est généralement considérée comme un responsable majeur des maladies cardio-vasculaires. Cependant, le cholestérol est considéré comme un facteur de risque dans plusieurs types de cancer, essentiellement les cancers du sein et de la prostate. Depuis ces dix dernières années, un nouveau réservoir de biomarqueurs pronostiques et prédictifs de la progression du cancer, les microparticules (MPs), commence à être étudié. Les MPs sont des vésicules dérivées des membranes cellulaires de cellules eucaryotes en réponse à un stimulus activateur ou une apoptose. Dans ce travail, nous avons étudié en premier lieu, les effets de l'hypercholestérolémie induite par une alimentation enrichie en huile de palme sur les populations de MPs chez le rongeur *Psammomys obesus* (*P.obesus*), et en deuxième lieu, l'effet de ces MPs sur l'expression de la cavéoline-1 et de l'ICAM au niveau des cellules endothéliales (HUVECs).

**Méthodes :** 12 *P.obesus* capturés sont séparés en deux groupes : un groupe control soumis au régime naturel (11,6 Cal/j) et un autre groupe soumis au régime hypercalorique riche en huile de palme (39,8 Cal/j). Après 12 semaines, le profil lipidique a été évalué. Les MPs sont isolées, quantifiée par cytométrie en flux. Une évaluation de l'expression de cavéoline-1 et ICAM a été réalisée *in vitro* sur une culture de cellules HUVECs traitée avec des MPs de *P.obesus* hypercholestérolémiques et contrôles en condition de présence ou absence de lipopolysaccharides (LPS).

**Résultats :** Le régime hypercalorique riche en huile de palme a conduit au développement d'une hypercholestérolémie caractérisée par une augmentation des concentrations plasmatiques en cholestérol total (72,5 %), LDL-C (102,1 %), des triglycérides (296,7%) et une diminution des HDL-C (34,4%). Le régime hypercalorique a conduit aussi à une augmentation significative des MPs monocytaire/neutrophylaire (CD11b+) et procoagulantes (Annexine V+) ainsi qu'à une diminution des MPs endothéliales chez les animaux hypercholestérolémiques par rapport aux contrôles sans affecter les taux des populations de MP érythrocytaire, plaquettaire, et leucocytaire. Contrairement aux MPs des animaux contrôles, les MPs des animaux hypercholestérolémiques n'affectent pas l'expression de cavéoline-1, corrigent l'effet pro-oxydant de LPS et l'effet de LPS sur la surexpression de ICAM et cavéoline-1 au niveau des cellules endothéliales HUVECs.

**Conclusions et perspectives :** Le développement de l'hypercholestérolémie chez le *P.obesus* est associé à une augmentation des taux de MPs monocytaire/neutrophylaire (CD11b+) et procoagulantes (Annexine V+) qui pourrait affecter l'expression de plusieurs protéine endothéliales responsables de la progression du cancer. Ces résultats préliminaires pourraient apporter un éclairage sur un nouveau répertoire des indicateurs de la souffrance cellulaire, les microparticules.

### Etude de quelques facteurs de risque et évaluation du statut oxydatif dans le cancer du sein à l'ouest algérien

TAHARI Zineb<sup>1</sup>, MEDJDOUB Asmahane<sup>1</sup>, **SAHRAOUI Tewfik**<sup>2</sup>, TAHARI Fatima Zohra<sup>2</sup>, SOULIMANI Rachid<sup>3</sup>, BOUSAHBA Abdelkader<sup>4</sup>, EL KEBIR Fatima Zohra<sup>2</sup>

1. Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohammed Boudiaf USTOMB, Oran, Algérie.
2. Université d'Oran 1 Ahmed Ben Bella, Oran, Algérie.
3. Université de Lorraine, Metz.
4. Centre anticancer d'Oran CAC, Oran, Algérie.

[tsahraoui@yahoo.fr](mailto:tsahraoui@yahoo.fr)

*Mots clés : Nutrition, cancer, prévention primaire, mécanismes biologiques, épidémiologie, recherche clinique, cancer du sein, facteurs de risque, stress oxydatif*

**Contexte et objectifs :** Le cancer du sein se situe au premier rang des cancers incidents chez la femme. L'étiologie de ce cancer étant multifactorielle, repose sur la définition des indicateurs individuels de risque, entre autres, les facteurs environnementaux et le mode de vie. L'objectif de ce travail est de réaliser une étude des facteurs de risque, qui semblent être liés au cancer du sein, et d'évaluer l'état du stress oxydatif chez des patientes issues d'une population ouest algérienne.

**Méthodes :** Notre approche épidémiologique a été réalisée à travers une enquête rétrospective sur une période de 3 années (2010-2012), regroupant 100 patientes. L'analyse de l'état du stress oxydatif au niveau sanguin a inclus 18 patientes n'ayant subi aucune thérapie anticancéreuse et 18 témoins. Les tests FORT et FORD sont réalisés par l'analyseur FORM plus tandis, que les TBARS et la catalase ont été mesurés par spectrophotométrie.

**Résultats :** Les résultats obtenus montrent que la tranche d'âge la plus touchée se situe entre 45 et 54 ans. La régularité des cycles menstruels a été observée chez la majeure partie des cas, et la notion de contraception est retrouvée chez 81,6 % de malades. Le calcul de l'indice de masse corporelle indique que 38,15 % des malades présentent un surpoids et 23,45 % sont obèses. Par ailleurs, les taux moyens des radicaux libres sont significativement plus élevés chez les patientes comparativement aux témoins et le pouvoir antioxydant est en nette diminution.

**Conclusions et perspectives :** Il pourrait être utile d'approfondir la compréhension de la biologie du cancer mammaire du point de vue stress oxydatif afin d'établir une nouvelle stratégie thérapeutique.

## **Le retard de croissance intra-utérin induit des altérations de la barrière épithéliale colique et augmente le risque de pathologie colique chez le rat**

HAURE-MIRANDE Vianney<sup>1</sup>, DESIR-VIGNE Axel<sup>1</sup>, DE COPPET Pierre<sup>1</sup>, MICHEL Catherine<sup>1</sup>, LA DREAN Gwenola<sup>1</sup>, **SEGAIN Jean-Pierre**<sup>1</sup>

1. UMR1280 Physiologie des Adaptations Nutritionnelles, INRA-Université de Nantes, Institut des Maladies de l'Appareil Digestif (IMAD), CHU-Hotel Dieu, F44093 Nantes. (NACRe 08)

[jean-pierre.segain@univ-nantes.fr](mailto:jean-pierre.segain@univ-nantes.fr)

*Mots clés : Nutrition, microbiote, cancer, prévention primaire, mécanismes biologiques, épigénétique, inflammation*

**Contexte et objectifs :** Le développement du cancer colorectal (CCR) implique des facteurs génétiques et environnementaux, en particulier nutritionnels. Les nutriments pourraient induire des modifications métaboliques et épigénétiques de l'épithélium colique. Il est établi qu'un environnement nutritionnel foetal altéré, comme dans le cas du retard de croissance intra-utérin (RCIU), augmente le risque de maladies chroniques, y compris de cancer (Gluckman, N.Engl.J.Med., 2008). Les mécanismes impliqueraient des modifications épigénétiques au cours du développement affectant le fonctionnement des organes à l'âge l'adulte. Nous avons montré que des rats nés avec un RCIU présentaient des perturbations précoces de leur microbiote intestinal (Faça-Berthon, J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr., 2010). Ainsi, le cluster *Clostridium XIVa* (*Clostridium coccoïdes*), incluant certaines bactéries productrices de butyrate, était sous-représenté. Le butyrate est la source principale d'énergie du colonocyte et régule sa prolifération et sa différenciation. Notre but était de déterminer l'impact du RCIU sur l'épithélium colique et le risque de CCR.

**Méthodes :** Le modèle de RCIU est obtenu par restriction des apports protéiques des rates gestantes. Après le sevrage, les ratons RCIU et contrôles sont nourris avec un régime standard. La perméabilité intestinale a été mesurée en chambre de Ussing. Des colonocytes ont été isolés pour l'analyse de l'expression de protéines et de gènes cibles (immunohistologie, western-blot, qPCR). La susceptibilité à l'induction d'une carcinogenèse sur colite (azoxyméthane (AOM) et dextran-sulfate de sodium (DSS)) a été évaluée sur des rats de 5 mois. Les scores inflammatoires et le nombre de foyers déplétés en mucine (MDF, lésions néoplasiques) ont été mesurés.

**Résultats :** Les rats nés avec un RCIU avaient une perméabilité colique augmentée par rapport aux rats contrôles à l'âge de 5 mois. L'histologie montrait une diminution de la prolifération cellulaire (PCNA) et du nombre des cellules à mucus au niveau de l'épithélium des rats nés RCIU. Les colonocytes isolés de l'épithélium colique des rats RCIU présentaient une diminution de l'expression du transporteur du butyrate, MCT1 et de l'enzyme clé de sa  $\beta$ -oxydation, scACAD. Les colonocytes des rats RCIU étaient caractérisés par une perte d'acétylation des histones H3 et H4 associée à une augmentation de l'activité histone déacétylase (HDAC). Les scores inflammatoires des colites au DSS ainsi que le nombre de MDF induit par l'AOM/DSS étaient plus élevés chez les rats RCIU par rapport aux contrôles.

**Conclusions et perspectives :** Nos résultats montrent que le RCIU induit une diminution de l'utilisation du butyrate entraînant une augmentation des activités HDAC et une perte d'acétylation des histones dont celle d'H4K16, considérée comme un marqueur des CCR (Fraga, Nature Genetics, 2005). Ces modifications métaboliques et épigénétiques de l'épithélium colique entraîneraient une fragilisation de la barrière épithéliale colique et une plus grande susceptibilité à l'inflammation et au cancer colorectal. Afin de vérifier l'implication éventuelle d'une réduction des bactéries butyrogènes, nous envisageons de réaliser des transferts précoces de microbiote contrôle chez des ratons nés avec un RCIU.

# RESEAU NACRe ET PARTENAIRES



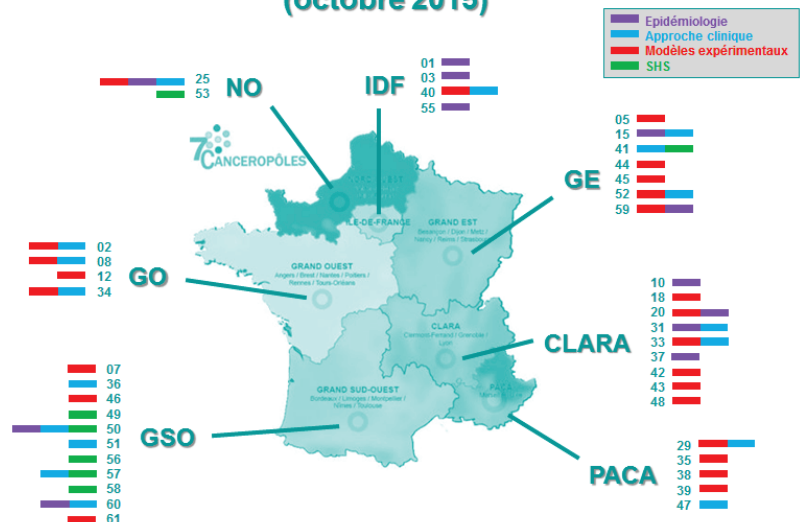
## Réseau National Alimentation Cancer Recherche

### Un réseau de laboratoires publics de recherche

Le réseau NACRe a été créé en 2000 à l'initiative des chercheurs du domaine nutrition & cancer. Il bénéficie du soutien de l'Institut National de la Recherche Agronomique (depuis 2000) et de l'Institut National du Cancer (depuis 2005) et de la Fondation ARC (depuis 2014).

Le réseau regroupe des équipes de recherche appartenant à différents organismes (Universités, Inserm, Inra, Centres de lutte contre le cancer, CNRS, ou autres établissements de recherche nationaux ou internationaux) implantés dans différentes régions de France et dans les périmètres des 7 cancéropôles. Les études menées par les équipes examinent divers facteurs nutritionnels (statut nutritionnel, aliments, boissons, nutriments, microconstituants non nutritifs, activité physique...) et sites de cancers (notamment les cancers digestifs et les cancers du sein et de la prostate).

### Les 42 équipes du réseau NACRe (octobre 2015)



### Approches développées par les équipes

Les équipes de recherches utilisent une ou plusieurs approches, qui s'étendent de l'épidémiologie nutritionnelle aux essais cliniques, en passant par les études mécanistiques sur animaux et sur cellules. Toutes ces approches sont nécessaires pour qualifier les relations entre facteurs nutritionnels et risque de cancers et définir leur niveau de preuve. De plus, les sciences humaines et sociales apportent un éclairage sur les rôles des différents acteurs de la prévention ou de la prise en charge, les perceptions des facteurs de risque ou de prévention, et les pratiques.





## Objectifs

- **Contribuer au développement des recherches** dans le domaine « nutrition & cancer » en favorisant les échanges scientifiques entre équipes et le montage de projets pluridisciplinaires.
- **Constituer une ressource d'experts** du domaine « nutrition & cancer », mobilisables au sein du réseau ou par les agences sanitaires en charge de l'expertise collective.
- **Etre un contact privilégié pour les demandes d'informations scientifiques pertinentes** sur la thématique « nutrition & cancer », émanant des ministères, des agences sanitaires, des partenaires publics et privés ainsi que des médias et du grand public.
- **Participer à la formation des professionnels** dans le domaine « nutrition & cancer ».

## Stratégies

### Prévention nutritionnelle des cancers

La prévention nutritionnelle des cancers doit être renforcée. Des résultats scientifiques convaincants concernant l'augmentation ou la diminution du risque de cancer par certains facteurs nutritionnels permettent d'établir des recommandations pour le public. Pour d'autres facteurs, les recherches doivent être approfondies.

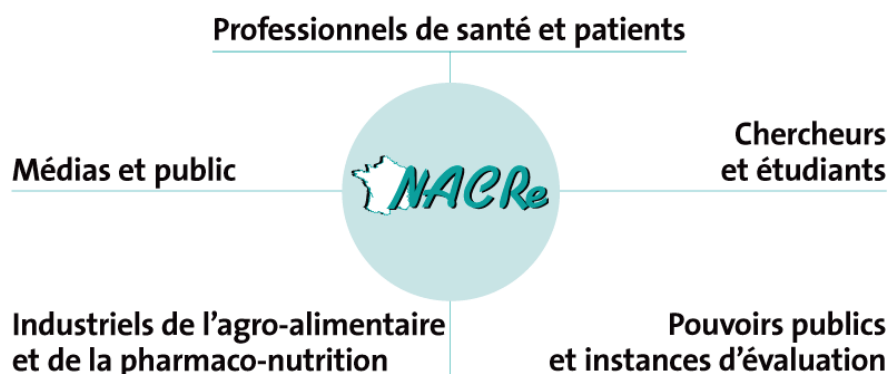
### Nutrition des malades atteints de cancer

Une fois le cancer déclaré, la maladie ou les traitements s'accompagnent souvent d'une dénutrition qu'il est essentiel de prévenir et de mieux prendre en charge afin d'augmenter les chances de guérison des malades. La prise en charge nutritionnelle doit être adaptée aux besoins des patients, aux traitements et à leurs conséquences.

### Prévention nutritionnelle après un cancer

Lors de la rémission d'un cancer, il est essentiel de revoir les habitudes alimentaires des patients afin d'agir sur les comportements alimentaires à risque et de mettre en place une alimentation favorisant la prévention des récives et seconds cancers. Cette étape de la prévention, encore peu explorée, doit progresser.

## Utilisateurs



Contact : [nacre@jouy.inra.fr](mailto:nacre@jouy.inra.fr) - Site : [www.inra.fr/nacre](http://www.inra.fr/nacre)





## VOTRE PARTENAIRE PRIVILÉGIÉ POUR LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE SUR LE CANCER

Le CancéroPôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes (CLARA) a été initié suite au premier Plan Cancer et est financé par les collectivités publiques (INCa, collectivités, FEDER).

L'objectif du CLARA est d'accélérer la recherche en oncologie en Rhône-Alpes et en Auvergne en associant les partenaires académiques, cliniques et industriels des deux régions. Le CLARA développe une stratégie régionale de lutte contre le cancer inscrite dans la stratégie nationale, encourageant les transferts technologiques pour le bénéfice des patients.

L'ambition du CLARA est de positionner l'inter-région Rhône-Alpes Auvergne en tant qu'entité de référence dans la recherche en oncologie.



7 cancéroPôles en France



### CHIFFRES-CLÉS

**210** équipes académiques et cliniques  
**1 500** chercheurs en cancérologie  
**1 700** professionnels de santé en cancérologie  
**4** centres hospitaliers universitaires  
**2** centres de lutte contre le cancer  
**4** pôles universitaires




#### Depuis 2003 :

**180 M €** d'aides allouées par les collectivités locales et l'Institut National du Cancer  
**162** projets soutenus par le CLARA  
**169** manifestations scientifiques




## NOS OBJECTIFS

-  **VISIBILITÉ TERRITORIALE** de Rhône-Alpes Auvergne par : une meilleure identification des forces scientifiques, le renforcement d'une offre d'infrastructures, une recherche clinique dynamique, l'excellence scientifique, des partenariats internationaux
-  **DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUE** par l'intégration des intérêts académiques et industriels dans un modèle qui repose sur 4 piliers : organismes de recherche, pôles universitaires, établissements de soins, entreprises

## NOS ACTIONS

-  **ANIMATION SCIENTIFIQUE** : Accompagner la recherche sur le cancer en favorisant une animation scientifique interrégionale et interdisciplinaire et stimuler le développement de projets collaboratifs d'excellence
-  **ÉMERGENCE DE PROJETS** : Initier et financer des phases pilote de projets de recherche et des projets structurants de visibilité nationale
-  **TRANSFERT DE LA RECHERCHE ACADÉMIQUE VERS DES APPLICATIONS CLINIQUES ET INDUSTRIELLES** : Soutenir le transfert de la recherche académique vers des applications cliniques et industrielles, au travers d'une offre de service complète (financements dédiés, formations et accompagnement personnalisé par des experts)

## NOS PROGRAMMES DE SOUTIEN

-  **MOBILITÉ** : Soutenir la mobilité des jeunes chercheurs en oncologie
-  **ONCOSTARTER** : Accélérer et soutenir la maturation de projets afin de maximiser leurs chances lors de futurs appels à projets
-  **PREUVE DU CONCEPT CLARA** : Développer des partenariats publics-privés pour accélérer le transfert industriel et clinique



Sous l'égide de la Fondation Léa et Napoléon Bullukian



Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes  
321 avenue Jean Jaurès 69007 Lyon  
Tél : 04 37 90 17 10  
[www.canceropole-clara.com](http://www.canceropole-clara.com)



## ACCÉLÉRER LE CYCLE recherche / innovation / traitement au bénéfice des patients, dans une logique de continuum soins-recherche

Le Cancéropôle Nord-Ouest (CNO) né du Plan cancer 1 en 2003 mobilise contre le cancer une interrégion qui regroupe le Nord-Pas-de-Calais, la Picardie, la Haute et la Basse Normandie. Il correspond à un bassin de population de près de 10 millions d'habitants (17% de la population française), qui sont plus souvent frappés et meurent davantage qu'ailleurs en France du cancer. Cette interrégion dispose d'un potentiel regroupant près de 63 équipes de recherche labellisées (Inserm, Cnrs, Universités) collaborant avec 49 services cliniques et laboratoires hospitaliers autour du thème fédérateur « Du dépistage des tumeurs à l'innovation thérapeutique ». Le Cancéropôle Nord-Ouest est depuis le 28 Août 2008 un Groupement d'Intérêt Public (GIP) créé pour 9 ans par 13 membres fondateurs issus de l'interrégion Nord-Ouest : 4 universités, 4 Centres Hospitaliers Universitaires (CHU), 3 Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC), l'INSERM et le CNRS.

## LES CINQ AXES DE RECHERCHE DU CANCÉROPÔLE NORD-OUEST

### AXE 1 Du développement et la validation de biomarqueurs pronostiques et prédictifs à l'innovation thérapeutique

Cet axe regroupe la majorité des forces en recherche clinique et fondamentale de l'inter-région dans le domaine des tumeurs solides. Deux programmes pluridisciplinaires interagissent fortement par le biais de la technologie du séquençage de nouvelle génération (NGS). Le premier programme, organisé au sein du Centre de génomique médicale et de médecine personnalisée de Normandie créée en 2014, a pour objectif de caractériser le déterminisme génétique des cancers du sein, de l'ovaire et du côlon. Il tire parti de l'intégration des équipes du CNO dans des réseaux nationaux et au sein de plusieurs consortiums européens et internationaux en oncogénétique. Le deuxième programme a pour objectif de décrypter l'hétérogénéité tumorale des cancers du côlon et du poumon par le biais de séquençage haut débit de grande profondeur dans le but de mettre à jour les mécanismes de résistance aux thérapies ciblant les récepteurs tyrosines kinases (RTK).

► **Comité de pilotage**  
yvan.delanoit@ibl.fr  
thierry.frebouurg@chu-rouen.fr  
david.tulasne@ibl.cnrs.fr

### AXE 2 Aspects cliniques et biologiques des hémopathies malignes B

L'oncologie bénéficie depuis longtemps d'une forte structuration au plan national aussi bien dans la prise en charge clinique des patients que dans le développement des projets de recherche. L'axe coordonne ainsi des projets de recherche translationnelle nationaux sur les hémopathies lymphoïdes B matures avec deux grands domaines de recherche. Le premier concerne l'hématogériatrie des hémopathies lymphoïdes, visant à caractériser les aspects phénotypiques et pronostiques des patients âgés (> 70 ans) atteints principalement de lymphomes ou de LLC. Le second porte sur les caractérisations cliniques et moléculaires de tumeurs malignes à cellules B rares (Leucémie lymphoréticulaire, maladie de Waldenström, lymphocytose binucléée, hémopathies bi-clonales, et lymphomes à cellules B réfractaires).

► **Comité de pilotage**  
fabrice.jardin@chb.unicancer.fr  
marolleau.jean-pierre@chu-amiens.fr  
claude.preudhomme@chru-lille.fr  
troussard-x@chu-caen.fr

### AXE 3 Imagerie moléculaire et adaptation thérapeutique

Les équipes de radiothérapie et de médecine nucléaire du CNO ont structuré au sein de cet axe une activité de recherche clinique et méthodologique s'appuyant sur un parc cohérent de matériel lourd dans les CLCC et CHU de l'inter-région (TEP, tomothérapie, CyberKnife,...). L'objectif est de valider le concept novateur de redistribution de dose en radiothérapie à partir d'une imagerie fonctionnelle et moléculaire. Le principal angle d'attaque reste les études cliniques de phase II-III (150 à 350 patients à l'échelle française ou européenne) et cette thématique, initiée au sein du CNO, relayée au niveau national par les Sociétés Françaises de Radiothérapie (SFRO) et de Médecine Nucléaire (SFMN) dispose maintenant d'une visibilité européenne.

► **Comité de pilotage**  
vincent.gregoire@imre.ucl.ac.be  
E-Lartigau@o-lambret.fr  
pierre.vera@chb.unicancer.fr

### AXE 4 Cancer et neurosciences

Améliorer la prise en charge des séquelles du cancer et des traitements est identifié comme un objectif du plan cancer 2015-2019 (action 8-3). Grâce au modèle de compétences multidisciplinaires développé par l'axe sur l'évaluation des troubles cognitifs en cancérologie (études cliniques longitudinales, approches neuropsychologiques innovantes, neuroimagerie, modèles animaux spécifiques pour l'évaluation des mécanismes neurobiologiques), le CNO est en position de leader national sur la thématique «Cancer et Cognition». Cette expertise unique en France est mise à la disposition de la communauté scientifique et médicale et des industries pharmaceutiques sous la forme d'une plate-forme novatrice «Cancer et Cognition». Cette thématique bénéficie d'une visibilité internationale par son intégration dans l'International Cancer and Cognition Task Force (ICCTF) et dans la Task Force européenne de l'EORTC sur « Cognition et Cancer ».

► **Comité de pilotage**  
helene.castel@univ-rouen.fr  
benedict.giffard@unicaen.fr  
f.joly@baclesse.fr

### AXE 5 Cancers, individu et société

Cet axe développe des approches interdisciplinaires (santé publique, psychologie, sociologie, santé au travail, épidémiologie, économie, géographie) visant à mieux comprendre l'influence de l'environnement du patient, dans ses dimensions socioéconomiques, familiales, psychologiques sur l'occurrence du cancer, son évolution, son pronostic ainsi que ses retombées psychologiques, familiales, sociales et professionnelles dans la vie du malade après le traitement de son cancer. S'appuyant sur une forte collaboration avec les registres de cancer, très présents sur le territoire du CNO et les structures locales d'organisation du dépistage, les projets de recherche-action développés visent à fournir aux praticiens et aux responsables de santé publique des modifications du mode d'exercice ou de l'organisation du système de santé capables de réduire les inégalités sociales et territoriales et fondées sur des preuves (« evidence-based public healthpolicy »)

► **Comité de pilotage**  
veronique.christophe@univ-lille3.fr  
guy.launoy@unicaen.fr

# LES PLATEFORMES CLEFS DU CANCÉROPOLE NORD-OUEST

## Les plateformes de génomique

- Plateforme de génomique fonctionnelle et structurale de Lille (Séquençage Haut Débit) ► **Contact** : martin.figeac@inserm.fr
- Plateforme de génomique de Rouen (Nouvelles méthodes d'exploration du génome ; Formation) ► **Contact** : thierry.frebou@chu-rouen.fr
- Plateforme Bas-Normande de séquençage de nouvelle génération «Sesame» ► **Contact** : d.vaur@baclesse.unicancer.fr

**Les Tumorothèques dans le Cancéropôle Nord-Ouest** : Les collections gérées par les tumorothèques, mises en réseau au sein du CNO, permettent une recherche fondamentale et clinique de qualité, débouchant sur des applications diagnostiques et thérapeutiques.



### Le Centre de Traitements des Données du CNO :

Labellisé par l'INCa en 2007 et soutenu par la Ligue Nationale Contre le Cancer depuis 2006

► **Contact** : m.castera@baclesse.unicancer.fr

**La plateforme Nationale des Inégalités Sociales et Cancer** : Le CNO est à l'initiative de la création d'une plateforme méthodologique nationale pour l'étude des inégalités sociales de santé. ► **Contact** : guy.launoy@unicaen.fr

**La plateforme Nationale Qualité de vie et Cancer** : Le CNO apporte les compétences de ses équipes à cette plateforme qui vise à favoriser et optimiser l'utilisation de la qualité de vie comme critère de jugement en cancérologie. ► **Contact pour le CNO** : n.heutte@baclesse.fr



**La Plateforme Cancer et Cognition du CNO** : Première plateforme française d'études et d'évaluation de l'impact du cancer et de ses traitements sur les fonctions cognitives. ► **Contact** : f.joly@baclesse.fr



Le CNO affiche des ambitions fortes en **Recherche Clinique**. L'essai randomisé ERNU évalue l'intervention du CNO pour le développement de la recherche clinique dans les établissements de soins Non Universitaires et pour la réduction des inégalités géographiques et sociales du recrutement dans des essais cliniques.



Le CNO est partenaire du programme MATWIN

Unique en Europe, MATWIN - Maturation & Accelerating Translation With Industry - est un programme national de « sourcing » et de soutien à la maturation de projets de recherche en oncologie jusqu'à la preuve de concept préclinique.

## Equipe de coordination du CNO

**Pierre Formstecher, Président**  
pierre.formstecher@inserm.fr

**Véronique Pancre, Directrice Scientifique**  
veronique.pancre@canceropole-nordouest.org

**Floriane Bougeard, Directrice**  
floriane.bougeard@chru-lille.fr

**Jean-Claude Barbare, Coordonnateur Recherche Clinique**  
barbare.jeanclaude@chu-amiens.fr

## Equipe d'animation du CNO

**Véronique Durnez, Assistante de direction**  
veronique.durnez@canceropole-nordouest.org

**Sophie Broutin, Chargée de communication**  
sophie.broutin@canceropole-nordouest.org

**Anne Lenoir, Chargé de mission Accompagnement des chercheurs**  
anne.lenoir@canceropole-nordouest.org

**Pascaline Potier, Adjointe administrative**  
pascaline.potier@canceropole-nordouest.org

[www.canceropole-nordouest.org](http://www.canceropole-nordouest.org)



Cancéropôle Nord-Ouest  
Maison régionale de la recherche clinique  
6 rue du Pr Laguesse - CS 50027  
59045 Lille Cedex France



[contact@canceropole-nordouest.org](mailto:contact@canceropole-nordouest.org)

Tél : +33 (0)3.20.30.84.54  
Fax : +33 (0)3.20.49.01.38

## VAINCRE LE CANCER GRACE A LA RECHERCHE

**La Fondation ARC, reconnue d'utilité publique, est la première fondation française 100 % dédiée à la recherche sur le cancer. Son objectif : guérir 2 cancers sur 3 d'ici 2025.**

« **Le cancer, c'est la recherche qui l'aura** ». Animée par cette vision, la Fondation ARC est déterminée et confiante quant à la capacité de la recherche à poursuivre des avancées spectaculaires pour ouvrir de nouvelles voies scientifiques et de nouvelles pratiques thérapeutiques, au plus grand bénéfice des patients.

La Fondation ARC entend accélérer l'histoire de la recherche sur le cancer en déployant **une stratégie scientifique singulière qui repose sur 3 piliers** :

- la **prévention** et le **dépistage précoce** ;
- la **médecine personnalisée** et les **thérapies ciblées** ;
- l'**innovation technologique** et la **chirurgie de pointe**.

**Ainsi, en France et à l'international, la Fondation ARC identifie, sélectionne et met en œuvre les meilleurs projets de recherche.** Son action couvre l'ensemble des champs de la recherche en cancérologie : recherche fondamentale et clinique, épidémiologie, sciences humaines et sociales. La Fondation ARC apporte également une information claire, fiable et pertinente au public et aux professionnels pour mieux comprendre, mieux prévenir et mieux prendre en charge la maladie.

**La Fondation ARC déploie son action en affirmant des convictions fortes** : nécessité de placer le patient au cœur des enjeux de la recherche, de faire émerger de nouveaux concepts et de nouveaux outils, de rapprocher recherche fondamentale, translationnelle et clinique, sciences « dures » et sciences sociales, de bâtir des partenariats réunissant les univers académiques, hospitaliers et industriels, d'améliorer les modalités de prévention et de diagnostic précoce tout en réduisant les délais entre la recherche et les solutions thérapeutiques apportées aux malades.

**Les ressources de la Fondation ARC proviennent exclusivement de la générosité de ses donateurs et testateurs.** En toute indépendance, libre de sa politique et de ses choix d'action, la Fondation ARC s'engage dans la durée sur des moyens, des objectifs et des résultats qu'elle rend publics. La Fondation ARC se soumet chaque année aux contrôles du Comité de la Charte du don en confiance dont elle reçoit l'agrément depuis 1999. La Cour des Comptes a par ailleurs salué le fonctionnement irréprochable de la structure qu'elle a qualifié d'exemple à suivre dans le secteur caritatif.

### **La Fondation ARC en chiffres**

- Plus de 280 000 donateurs actifs.
- En 2014, la Fondation ARC a consacré près de 28 M€ à ses missions sociales (financement de projets de recherche et information du public), soit près de 76 % de ses dépenses.
- 311 nouveaux projets de recherche soutenus en 2014.
- plus de 120 experts bénévoles au sein des Instances scientifiques.
- 62 collaborateurs.





# Institut national du cancer :

## *Accélérons les progrès face aux cancers*

### *Prévention, dépistage, soins, recherche*

[www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)

**L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique de l'État chargée de coordonner les actions de lutte contre le cancer. Créé par la loi de santé publique du 9 août 2004, il est placé sous la tutelle conjointe du ministère des Affaires sociales et de la Santé et du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche.**

**Constitué sous la forme d'un groupement d'intérêt public (GIP), l'INCa rassemble les acteurs clés de la cancérologie :** l'État, les grandes associations du champ de la cancérologie, les caisses d'assurance maladie, les organismes de recherche et les fédérations hospitalières. Tous ont pour ambition commune de diminuer la survenue des cancers évitables, de réduire la mortalité par cancer, d'améliorer la qualité de vie des personnes atteintes pendant et après la maladie et de réduire les inégalités de santé.

**L'INCa apporte une vision intégrée de l'ensemble des dimensions** (sanitaire, scientifique, sociale, économique) et des champs d'intervention (prévention, dépistage, soins, recherche) liés aux pathologies cancéreuses. Il a pour ambition de jouer un rôle **d'accélérateur de progrès** au service des personnes malades, de leurs proches, des usagers du système sanitaire et social, des professionnels de santé, des chercheurs, des experts, et des décideurs.

#### **Concrètement, l'INCa**

- coordonne les actions de lutte contre le cancer ;
- initie et soutient des projets de recherche et l'innovation médicale, technologique et organisationnelle ;
- agit sur l'organisation des dépistages, des soins et de la recherche ;
- produit des expertises sous forme de recommandations nationales, de référentiels, de rapports et d'avis ;
- produit, analyse et évalue des données dans tous les domaines de la cancérologie ;
- favorise l'appropriation des connaissances et des bonnes pratiques par les différents publics.

L'INCa dispose d'un budget annuel d'environ 100 millions d'euros. La moitié de ce budget est allouée au financement de la recherche et l'autre moitié est dédiée, notamment, aux actions de soins, à la santé publique et à l'information des publics.

L'INCa regroupe 150 salariés en quatre entités opérationnelles : Recherche et innovation, Santé publique et soins, Recommandations et qualité de l'expertise, Communication et information. Chaque année, l'INCa mobilise plusieurs centaines d'experts externes pour concourir à ses travaux.





## ORGANISATEUR



Réseau National Alimentation Cancer Recherche  
[www.inra.fr/nacre](http://www.inra.fr/nacre)

## SOUTIEN INSTITUTIONNEL



## PARRAINAGES

