

Centre international de Recherche sur le Cancer



Organisation
mondiale de la Santé

RAPPORT BIENNAL

12/13

CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER 2012–2013

RAPPORT BIENNAL

2012–2013

ISBN 978-92-832-0431-2
ISSN 1017-3412

© Centre international de Recherche sur le Cancer, 2013
150, Cours Albert Thomas, 69372 Lyon Cedex 08, France
Distribué pour le CIRC par le Secrétariat de l'Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	1
Structure scientifique	3
Médailles d'honneur du CIRC	4
Section Données du Cancer	7
Section Monographies du CIRC	17
Section Mécanismes de la cancérogenèse	23
Groupe Epigénétique	25
Groupe Mécanismes moléculaires et Biomarqueurs	33
Section Pathologie moléculaire	39
Section Infections	45
Groupe Biologie des infections et cancer	47
Groupe Epidémiologie des infections et cancer	51
Section Environnement et rayonnements	59
Section Nutrition et métabolisme	71
Groupe Biomarqueurs	73
Groupe Evaluation des expositions alimentaires	77
Groupe Epidémiologie nutritionnelle	83
Section Génétique	91
Groupe Biostatistique	93
Groupe Prédispositions génétiques	95
Groupe Epidémiologie génétique	99
Section Détection précoce et prévention	107
Groupe Prévention et mise en œuvre	109
Groupe Assurance-qualité	113
Groupe Dépistage	119
Bureau du Directeur	127
Section Soutien à la Recherche	129
Groupe Communication	131
Groupe Education et formation	135
Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie	143
Services de laboratoire et Biobanque	145
Comités	149
Comité directeur des laboratoires	149
Comité directeur de la biobanque	149
Comité d'éthique du CIRC	150
Comité d'hygiène et de sécurité	150
Conseil de Direction et Conseil scientifique du CIRC	151
Publications du personnel	158



INTRODUCTION



Dr Christopher Wild

C'EST AVEC UN IMMENSE PLAISIR QUE JE PRÉSENTE CE RAPPORT BIENNAL 2012–2013. IL RÉSUME LES RÉCENTES AVANCÉES DU CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER (CIRC), TÉMOIGNAGE DES EFFORTS DU PERSONNEL ET DE NOTRE RÉSEAU MONDIAL DE COLLABORATEURS ET D'AMIS QUI, TOUS, ŒUVRENT À LA RÉALISATION DE NOTRE OBJECTIF COMMUN VISANT À RÉDUIRE LE FARDEAU ET LES SOUFFRANCES LIÉS AU CANCER DANS LE MONDE.

Le CIRC est un organisme de recherche dont la quête de nouvelles connaissances s'appuie non seulement sur des études épidémiologiques, biostatistiques et mécanistiques, mais aussi sur l'évaluation d'éléments de preuve qui donne de précieux renseignements à la communauté scientifique internationale et aux décideurs, concernant le fardeau du cancer, les agents potentiellement cancérogènes, les stratégies de prévention et la classification des tumeurs. Ce double aspect des travaux du CIRC tient à sa position privilégiée au sein de l'Organisation mondiale de la Santé.

L'éventail des activités couvertes par le rapport biennal 2012–2013 reflète la nature exceptionnelle du CIRC. Ce rapport montre la grande qualité scientifique de ses travaux et la pertinence de ses résultats en matière de prévention et de lutte contre le cancer. Nous vivons une période passionnante, avec des recherches qui dévoilent des liens extrêmement intéressants entre différents événements, tant à l'échelle moléculaire qu'au niveau clinique et de la population. Ainsi, des modifications somatiques détectées dans les tumeurs, induites par des

facteurs environnementaux et liés au mode de vie, influent directement sur le pronostic de la maladie. Il est donc primordial d'avoir une vision intégrée de la recherche sur le cancer, depuis le niveau moléculaire jusqu'au niveau santé publique. Cette nécessité justifie plus que jamais l'approche interdisciplinaire propre au CIRC.

Ce rapport montre également que la mission centrale du CIRC – promouvoir la collaboration internationale pour la recherche sur le cancer – est plus que jamais d'actualité, près de 50 ans après sa création. Les projets qui y sont décrits illustrent l'évolution marquée et dynamique du Centre, depuis ses débuts, pour remplir cette mission.

Mais c'est sans doute dans la nature même des partenariats qui étayent les travaux du CIRC que cette évolution est la plus nette. Elle transparaît, par exemple, à travers la composition du Conseil de Direction avec, notamment, l'admission en 2013, du Brésil et du Qatar en tant qu'Etats participants, assurant ainsi une nouvelle représentation de deux régions, l'Amérique latine et les Etats du Golfe. Cette évolution reflète l'importance croissante du cancer en tant

que problème majeur de santé publique dans le monde. Elle présente également des avantages pour ces pays, qui soutiennent le CIRC depuis longtemps déjà, car les nouvelles collaborations internationales et perspectives qui en résultent, apportent un éclairage neuf sur les préoccupations et les défis nationaux.

La nature des nombreuses collaborations scientifiques du CIRC reflète également cette évolution. Les capacités de recherche croissantes des pays à revenu faible et intermédiaire donnent lieu à des idées novatrices, à des initiatives régionales, ainsi qu'à des échanges de chercheurs entre organismes.

Les partenariats stratégiques entre le CIRC et les réseaux régionaux du cancer deviennent d'une importance cruciale, dans la mesure où le Centre établit ses propres priorités en fonction des priorités identifiées localement. Cette approche fait ainsi ressortir les besoins en matière d'enregistrement du cancer, d'évaluation des interventions et d'études concernant la meilleure façon d'introduire les interventions réussies dans le contexte national des soins de santé. En retour, cette approche entraîne de nouvelles exigences pour le CIRC en termes de compétences scientifiques, indispensables pour lui permettre de répondre aux futures opportunités de collaboration.

Pour clore l'introduction de ce rapport biennal, je souhaite revenir à la vision initiale du CIRC qui consiste à promouvoir la collaboration – être un catalyseur du *combat pour la vie*. En effet, si les 300 employés du CIRC en assurent les fondements par leurs compétences et leur dévouement, le Centre est en réalité un organisme bien plus vaste, englobant un réseau de plusieurs milliers d'individus œuvrant tous ensemble, sous ses auspices, à la réalisation de sa mission. Et je crois sincèrement qu'en matière de partenariat, le CIRC donne un excellent exemple de ce que peut réaliser un organisme international, solide et responsable, au sein de la famille des Nations Unies.

JOHN HIGGINSON (1922–2013)

C'est avec une profonde tristesse que le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) a appris la disparition du Dr John Higginson.

Chercheur de réputation internationale, le Dr Higginson occupait une place particulière au sein du CIRC où il était très apprécié et dont il fut le premier Directeur. Nommé à la création du Centre, en juillet 1966, il a joué un rôle majeur dans l'élaboration de sa politique. Il assura la direction du CIRC jusqu'en 1981.

Né le 16 octobre 1922, à Belfast, en Irlande du Nord, le Professeur Higginson fit ses études à la *Royal Belfast Academical Institution* et au *Trinity College*, à Dublin, où il obtint un doctorat en biologie, en 1946, ainsi qu'un doctorat de médecine. De 1947 à 1949, il travailla dans le Département de Pathologie et de Bactériologie de l'Université de Glasgow, puis de 1950 à 1958 au *South African Institute for Medical Research*, à Johannesburg, où il dirigea le service de Pathologie géographique et le Registre du cancer.

Ses recherches concernaient plus particulièrement le rôle des facteurs environnementaux dans le développement des cancers et des maladies cardiovasculaires.

En 1958, le Professeur Higginson fut nommé professeur adjoint au Département de pathologie du *Kansas Medical Center*, avant de devenir, en 1961, professeur de pathologie géographique à l'*American Cancer Society*.



J. Higginson, 2005

Le Professeur Higginson était membre du *Royal College of Physicians* de Londres et de nombreuses autres sociétés scientifiques. Il participait également aux comités de la *National Academy of Sciences* et du *National Institute of Health* aux Etats-Unis, ainsi qu'à l'*International Union against Cancer*.

Il était l'auteur de nombreux articles scientifiques, traitant principalement de la répartition géographique des cancers, notamment ceux du foie et de l'appareil digestif.

Le Dr Higginson est décédé le 25 septembre 2013. Tous ceux qui l'ont connu garderont longtemps son souvenir.

Centre international de Recherche sur le Cancer Organisation mondiale de la Santé

21 mai 2013

Conseil scientifique du CIRC Président Dr M. Melbye Vice-Président Dr C. Ulrich	Conseil de Direction du CIRC Président Dr M. Palmer (Royaume-Uni) Vice-Président Dr A. Buzyn (France)	Directeur général de l'OMS Dr M. Chan	Groupe Communication (COM) Dr M. Gaudin	Groupe Éducation et formation (ETR) Ms A. Berger	Conseil spécial Maladies non transmissibles (NCD) Dr S. Franceschi	Groupe Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie (GHIS) Dr R. Njie	Groupe Services de laboratoire et Biobanque (LSB) Dr M. Mendy	Section Données du cancer (CIN) Dr D. Forman Sous-Chef : Dr F. Bray	Section Monographies du CIRC (IMO) Dr K. Straif Sous-Chef : Dr D. Loomis	Section Mécanismes de la cancérogénèse (MCA) Dr Z. Herczeg	Section Pathologie moléculaire (MPA) Dr H. Ohgaki	Section Infektions (INF) Dr M. Tommasino	Section Environnement et rayonnements (ENV) Dr J. Schüz Sous-Chef : Dr A. Keszminiene	Section Nutrition et métabolisme (NME) Dr I. Romieu	Section Génétique (GEN) Dr P. Brennan	Section Détection précoce et prévention (EDP) Dr R. Sankaranarayanan	Section Soutien à la recherche (SSR) Mr D. Allen	Groupe Épigénétique (EGE) Dr Z. Herczeg	Groupe Biologie des infections et cancer (ICB) Dr M. Tommasino	Groupe Biomarqueurs (BMA) Dr A. Scalbert	Groupe Biostatistique (BST) Dr G. Byrnes	Groupe Prévention et mise en œuvre (PRI) Dr R. Herrero	Service d'appui Services intérieurs (ASO) Ms E. François	Groupe Prédispositions génétiques au cancer (GCS) Dr J. McKay	Groupe Assurance-qualité (QAS) Dr L. von Karsa	Service d'appui Services du budget et des finances (BFO) Ms A. Senthiprechachit	Groupe Mécanismes moléculaires et biomarqueurs (MMB) Dr J. Zavadil	Groupe Évaluation des expositions alimentaires (DEX) Dr N. Slimani	Groupe Épidémiologie nutritionnelle (NEP) Dr T. Romieu	Groupe Dépistage (SCR) Dr R. Sankaranarayanan	Service d'appui Service des ressources humaines (HRO) Ms D. D'Amico	Service d'appui Service des technologies de l'information (ITS) Mr P. Damielcki
--	--	---	--	---	---	--	--	--	---	---	--	---	--	--	--	---	---	--	---	---	---	---	---	--	---	--	---	---	---	--	--	--

/mg



MÉDAILLES D'HONNEUR DU CIRC

CHAQUE ANNÉE, LES MÉDAILLES D'HONNEUR DU CIRC RECONNAISSENT ET RÉCOMPENSENT LES TRAVAUX DE DEUX CHERCHEURS DONT LES ÉTUDES ONT CONTRIBUÉ DE FAÇON EXCEPTIONNELLE À NOTRE COMPRÉHENSION DE LA BIOLOGIE OU DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE DU CANCER. ELLES SONT GÉNÉRALEMENT DÉCERNÉES À L'OCCASION DE LA JOURNÉE DU CIRC.



Lors de la Journée du CIRC 2012 (le 23 octobre) ayant pour thème « Nutrition et Cancer », les médailles d'honneur du CIRC ont été décernées au Professeur John D. Potter (*University of Washington, Seattle, Etats-Unis* et *Centre for Public Health Research, Massey University, Wellington, Nouvelle-Zélande*) qui a donné la 20^{ème} conférence Roger Sohier – *Nutrition, environment, development, and cancer: casting a wider net* – et au Professeur Walter C. Willett (*Harvard School of Public Health, Boston, Etats-Unis*) qui a donné la 9^{ème} conférence Sir

Richard Doll – *Diet and cancer: a three-decade follow-up*.

En 2013, les médailles d'honneur ont été remises au Professeur Pelayo Correa (*Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Etats-Unis*) qui a présenté ses travaux sur le cancer gastrique dans le cadre de la 10^{ème} conférence Sir Richard Doll, et au Professeur Harold Varmus (Directeur, *National Cancer Institute, Maryland, Etats-Unis*) qui a présenté ses recherches sur la génétique des cancers dans le cadre de la 21^{ème} conférence Roger Sohier.

La série de Conférences CIRC « Cancer et Société » a débuté lors de ce biennium. Ces conférences ont pour objectif de rappeler à tout le personnel du CIRC l'immense impact social de la recherche sur le cancer à l'échelle mondiale. Le discours d'ouverture a été prononcé le 28 juin 2012 par le Dr David Michaels, secrétaire adjoint au ministre du Travail, en charge de l'Administration fédérale pour la santé et la sécurité au travail. A l'occasion de sa conférence – *Research is necessary but not sufficient: challenges in preventing occupational and*

environmental cancer – il a insisté sur le rôle essentiel d'évaluations indépendantes des résultats de la recherche, précises et dignes de foi, telles que les Monographies du CIRC, dans l'élaboration des politiques et des règlements destinés à assurer la sécurité des travailleurs et la santé de la population de manière plus générale. Il

a également souligné la façon dont les intérêts de l'industrie peuvent parfois tenter d'entraver et retarder de telles évaluations.

En 2014, la deuxième Conférence CIRC « Cancer et Société » devrait coïncider avec la Journée mondiale contre le Cancer.

Elle sera donnée par le Professeur Sir Michael Marmot, Directeur de l'*International Institute for Society and Health*, Professeur d'Epidémiologie et de Santé publique (Conseil de la Recherche médicale), *University College* de Londres. Elle portera sur le thème des inégalités sociales face au cancer.

MÉDAILLES D'HONNEUR DU CIRC

CONFÉRENCE ROGER SOHIER

- 1993 Gérard Orth (Institut Pasteur, Paris) – *Papilloma virus and human cancer*
- 1994 Guy Blaudin de Thé (Institut Pasteur, Paris) – *Epidémiologie moléculaire des rétrovirus oncogènes*
- 1995 Richard Peto (Oxford University, Royaume-Uni) – *Avoidance of premature death*
- 1996 Dirk Bootsma (Erasmus University, Rotterdam, Pays-Bas) – *DNA repair: maintaining nature's perfection*
- 1997 Luca Cavalli-Sforza (Stanford University, CA, Etats-Unis) – *Gènes, peuples, langues, cultures*
- 1998 Charles Weissmann (Université de Zurich, Suisse) – *Biology and transmission of prion diseases*
- 1999 Jan Pontén (Uppsala University, Suède) – *Sunlight and skin cancer: New insights*
- 2000 Richard Klausner (National Cancer Institute, Bethesda, Etats-Unis) – *The war on cancer: Where we are and where research is taking us*
- 2001 Oliver Brüstle (Institut für Neuropathologie, Université de Bonn, Allemagne) – *Embryonic stem cells: Basic concepts and therapeutic applications*
- 2002 Jeffrey Koplan (Centers for Disease Control, Atlanta, Etats-Unis) – *Bioterrorism and public health preparedness*
- 2003 Paul Kleihues (Directeur, CIRC) – *Poverty, affluence and the global burden of cancer*
- 2004 Umberto Veronesi (European Institute of Oncology, Milan, Italie) – *Breast cancer management and care: Current results and future perspectives*
- 2005 David Lane (University of Dundee, Royaume-Uni) – *p53 and human cancer: The next 25 years*
- 2006 Georg Klein (Karolinska Institute, Suède) – *Viral contributions to tumorigenesis*
- 2007 Mariano Barbacid (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Espagne) – *Ras genes, Ras oncogenes and cancer*
- 2008 Jan Hoeijmakers (Rotterdam, Pays-Bas) – *Genome maintenance and the link with cancer and ageing*
- 2009 Harald zur Hausen (German Cancer Research Centre, Allemagne) – *The search for infectious agents in human cancers*
- 2010 Gerald N. Wogan (Massachusetts Institute, Etats-Unis) – *Aflatoxins and human liver cancer*
- 2011 Robert A. Smith (American Cancer Society, Etats-Unis) – *The challenge and potential of early detection to reduce the global burden of cancer*
- 2012 John D. Potter (University of Washington, Seattle, Etats-Unis et Massey University, Wellington, Nouvelle-Zélande) – *Nutrition, environment, development, and cancer: casting a wider net*

- 2013 Harold Varmus (Directeur, National Cancer Institute, Maryland, Etats-Unis) – *Promoting the discovery and application of knowledge about cancer*

CONFÉRENCE RICHARD DOLL

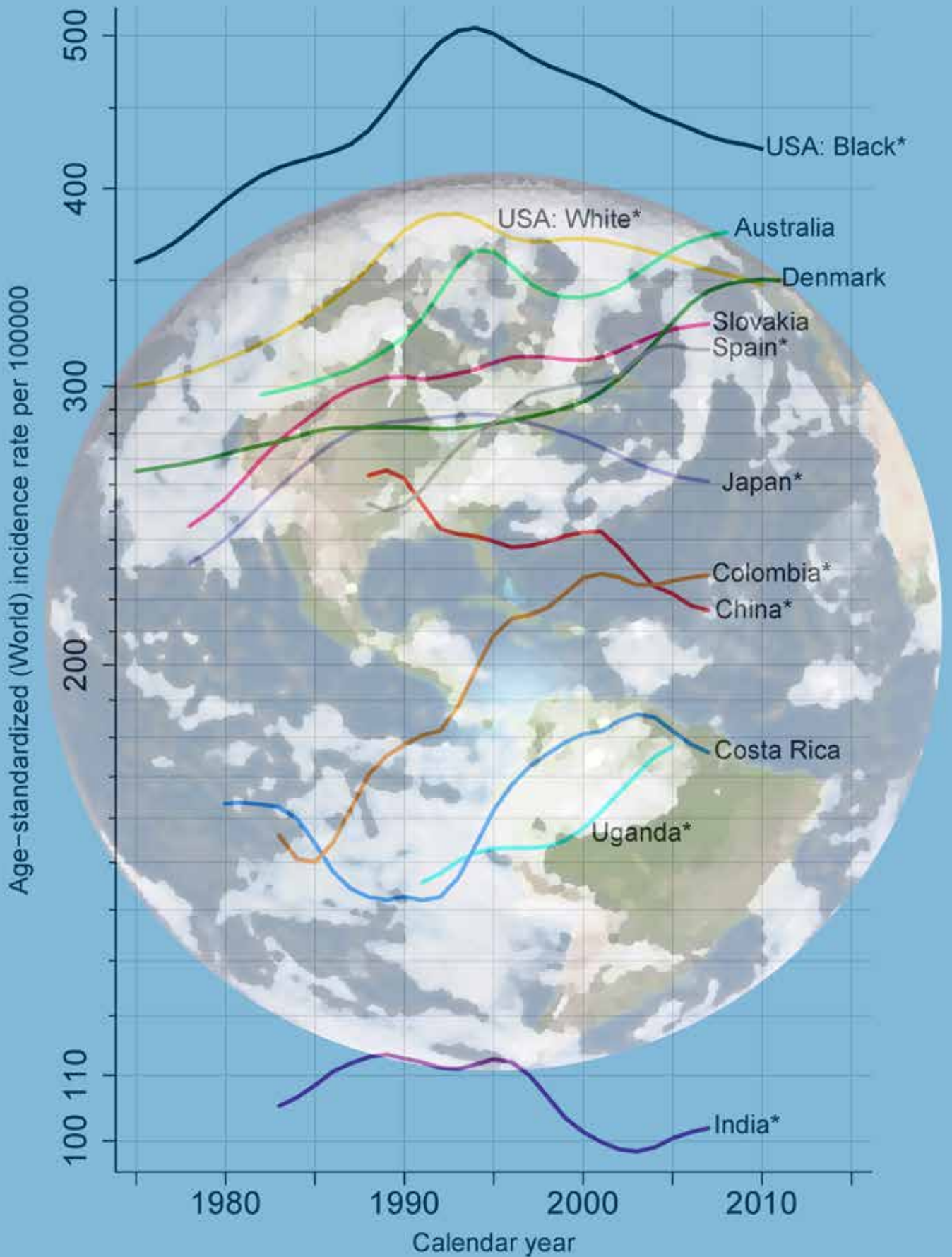
- 2004 Richard Doll (Londres, Royaume-Uni) – *Fifty years follow-up of British doctors*
- 2005 Brian MacMahon (Needham, MA, Etats-Unis) – *Epidemiology and the causes of breast cancer*
- 2006 Joseph Fraumeni Jr (National Institutes of Health, Etats-Unis) – *Genes and the Environment in Cancer Causation: An Epidemiologic Perspective*
- 2007 Dimitrios Trichopoulos (Harvard School of Public Health, Etats-Unis) – *Breast cancer: Epidemiology and etiology*
- 2008 Sir Richard Peto (Oxford, Royaume-Uni) – *Halving premature death*
- 2009 Nubia Muñoz (National Cancer Institute, Colombie) – *From aetiology to prevention: The case of cervical cancer*
- 2010 Julian Peto (London School of Hygiene and Tropical Medicine et l'Institute of Cancer Research, Royaume-Uni) – *Future cancer mortality due to past and continuing worldwide asbestos use*
- 2011 You Lin Qiao (Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Chine) – *Implementation of cancer screening and prevention in China – evidence and reality*
- 2012 Walter C. Willett (Harvard School of Public Health, Etats-Unis) – *Diet and cancer: a three-decade follow-up*
- 2013 Pelayo Correa (Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Etats-Unis) – *The gastric precancerous cascade*

CONFÉRENCE CIRC

- 2005 Tadao Kakizoe (National Cancer Centre, Tokyo, Japon) – *Bladder cancer: A model of human cancer determined by environmental factors and genetics*
- 2006 Ketayun Dinshaw (Tata Memorial Hospital, Inde) – *Cancer Treatment and Control*
- 2007 LaSalle D. Leffall au nom de l'Ambassadrice Nancy G. Brinker (Komen Foundation, Etats-Unis)
- 2008 Maurice Tubiana (Paris, France) – *La prévention des cancers, de l'analyse scientifique des données à la prise en compte des facteurs psychosociologiques*

CONFÉRENCE CIRC « CANCER ET SOCIÉTÉ »

- 2012 David Michaels (Department of Labor et l'Occupational Safety and Health Administration, Etats-Unis) – *Research is necessary but not sufficient: challenges in preventing occupational and environmental cancer*



SECTION DONNÉES DU CANCER (CIN)

Chef

Dr David Forman

Chef adjoint

Dr Freddie Bray

Chercheurs

Morten Ervik

Jacques Ferlay

Stella de Sabata

Dr Isabelle Soerjomataram

Dr Eva Steliarova-Foucher

Dr Ariana Znaor

Personnel technique et administratif

Sébastien Antoni

Laurène Bouvard

(jusqu'en novembre 2012)

Murielle Colombet

Morten Ervik (jusqu'en janvier 2013)

Mathieu Laversanne

Joannie Lortet-Tieulent

(jusqu'en mai 2013)

Eric Masuyer

Isabelle Savage

Secrétariat

Fatiha Louled

Katiuska Veselinovic

Chercheurs extérieurs

Dr Leticia Fernandez Garrote

Dr Nirmala Pandaya

(jusqu'en novembre 2012)

Dr D. Max Parkin

Mark O'Callaghan

(jusqu'en juillet 2013)

Dr Brian Rous

Dr Mark Rutherford

(jusqu'en février 2013)

Jon Shelton (jusqu'en octobre 2012)

Dr Patricia Valery

(jusqu'en janvier 2013)

Boursiers post-doctoraux

Dr Melina Arnold

Dr Suzanne Moore

(jusqu'en septembre 2013)

Dr Elisenda Renteria

Dr Monica Sierra

Etudiants

Dr Mohannad Al-Nsour

(jusqu'en novembre 2013)

Karima Chaabna (jusqu'en juillet 2013)

Chadia El Khatib (jusqu'en juin 2012)

Jordan Jarvis (jusqu'en octobre 2012)

Abdoul Sy (jusqu'en septembre 2013)

Yanning Wu (jusqu'en septembre 2013)

LA SECTION DONNÉES DU CANCER (CIN) EST CHARGÉE DE FOURNIR UNE SOURCE DE RÉFÉRENCE EXHAUSTIVE POUR LES STATISTIQUES MONDIALES DU CANCER. À CETTE FIN, ELLE TRAVAILLE SUR UNE SÉRIE D'OBJECTIFS ÉTROITEMENT LIÉS, DONT LE PRINCIPAL CONSISTE À RECUEILLIR, ANALYSER ET DIFFUSER LES DONNÉES RELATIVES AU FARDEAU MONDIAL DU CANCER. CETTE TÂCHE EST MENÉE À BIEN GRÂCE À LA COLLABORATION DE LA SECTION CIN AVEC LES REGISTRES DU CANCER DU MONDE ENTIER ET AU SOUTIEN QU'ELLE LEUR APORTE, AINSI QU'À TRAVERS LE SERVICE DE SECRÉTARIAT QU'ELLE ASSURE À L'ASSOCIATION INTERNATIONALE DES REGISTRES DU CANCER (IACR).

Les données ainsi obtenues sont publiées dans les ouvrages périodiques de référence *Cancer Incidence in Five Continents (CI5)* et *International Incidence of Childhood Cancer (IICC)*. Leur publication est également assurée par le biais d'outils en ligne dédiés aux statistiques mondiales du cancer, notamment GLOBOCAN, disponible sur le site internet CancerMondial (<http://www-dep.iarc.fr>). Le 10^{ème} volume de CI5 (<http://ci5.iarc.fr/>) et la version 2012 de GLOBOCAN (<http://globocan.iarc.fr>) ont été tous deux publiés en 2013.

Le deuxième objectif de la Section CIN consiste à diriger un programme de recherche en épidémiologie descriptive du cancer, comportant des analyses géographiques, des études de tendance chronologiques et l'estimation du fardeau

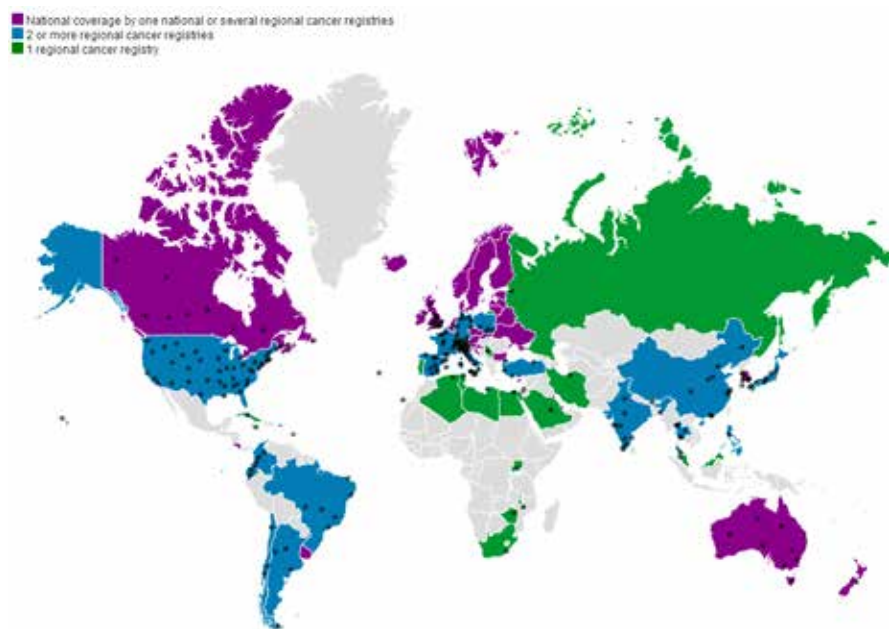
à venir de la maladie chez l'adulte et l'enfant. Ces études s'appuient sur des collaborations internationales qui permettent de rassembler les données relatives aux principaux indicateurs du fardeau du cancer au niveau mondial, régional ou national. Ces données sont ensuite analysées et interprétées, afin non seulement d'améliorer notre compréhension de l'incidence des cancers et de la mortalité associée, mais aussi d'élargir les perspectives en matière de prévention et de lutte contre la maladie dans les populations étudiées. Les nouvelles composantes du programme de recherche incluent, d'une part, le développement de nouveaux indicateurs du fardeau du cancer, tels que les années de vie corrigées du facteur d'incapacité (AVCI), d'autre part, l'étude de la proportion de cancers dans le monde imputables à des causes spécifiques.

Pour améliorer la disponibilité des données du cancer dans le monde, le troisième objectif de la Section CIN consiste à étendre la couverture et la qualité des registres du cancer dans la population, notamment dans les pays en développement. Pour mener à bien cette activité, la Section CIN conduit l'Initiative mondiale pour le Développement des Registres du Cancer (GICR, <http://gicr.iarc.fr/indexfr.php>) en collaboration avec plusieurs partenaires internationaux. Par le biais de GICR, la Section CIN met en place un réseau de centres de ressources régionales dédiées à l'enregistrement du cancer (Pôles). Ces Pôles régionaux apportent leur soutien aux registres en termes de développement, de formation du personnel et de promotion de normes communes de codage et de classification, garantissant ainsi une exploitation efficace des données produites. En 2012, le Conseil scientifique a examiné le programme de la Section CIN et l'a jugé remarquable, en adéquation parfaite avec la mission du CIRC. Au cours de l'exercice 2012–2013, la Section CIN a publié 58 articles approuvés par des pairs.

**NOUVELLES INFORMATIONS
SUR LE FARDEAU MONDIAL DU CANCER :
14 MILLIONS DE CAS DANS LE MONDE
EN 2012**

Ci5 et GLOBOCAN sont désormais reconnus comme sources d'information fiables concernant le fardeau du cancer

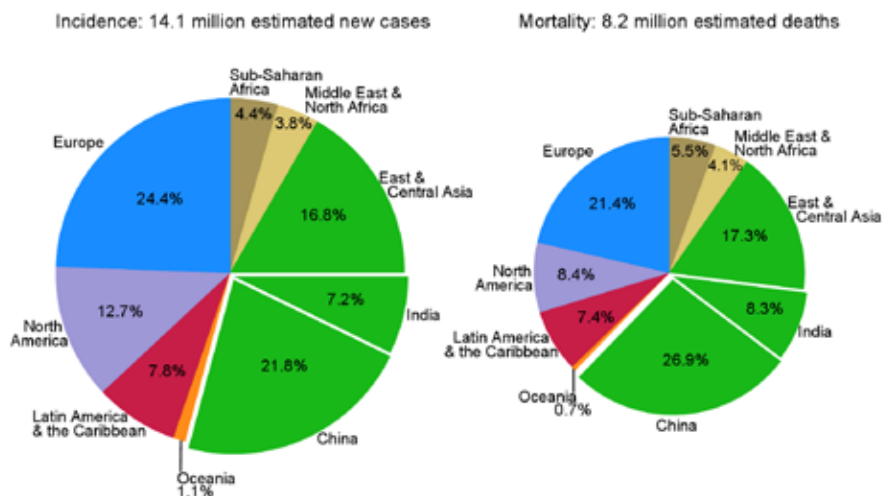
Figure 1. Emplacements des 290 registres du cancer (dans 68 pays) communiquant les données publiées dans le Volume X de *Cancer Incidence in Five Continents*.



et sa répartition dans le monde. Ils sont tous deux fréquemment utilisés et cités par les chercheurs travaillant sur ce sujet et par tous ceux qui participent à la planification de la lutte contre le cancer. La préparation du 10^{ème} volume de Ci5 (Ci5-X), en collaboration avec l'IACR (Association internationale des Registres du Cancer), a débuté en 2011 avec la constitution d'un Comité éditorial international qui a tenu de nombreuses réunions par vidéo conférence et trois en face-à-face. Tous les registres du cancer dans le monde ont été invités à communiquer leurs données ; 372 d'entre

eux ont répondu et fourni des séries de données couvrant 521 populations. Seules les données de 290 registres remplissant les critères de qualité définis par le Comité éditorial ont été publiées. Ces données couvrent largement les nouveaux cas de cancer diagnostiqués entre 2003 et 2007, dans 424 populations de 68 pays. Ces nouvelles informations améliorent considérablement la disponibilité temporelle et géographique de données précises et fiables sur l'incidence du cancer. En collaboration avec l'IACR, la Section CIN s'est également occupée des préparatifs

Figure 2. Taux d'incidence et de mortalité estimés dans le monde, avec les pourcentages par région, hommes et femmes confondus, 2012. (La surface de chaque secteur du camembert est proportionnelle au nombre de nouveaux cas ou de décès. La Chine et l'Inde sont présentées individuellement comme faisant partie de l'Asie.)

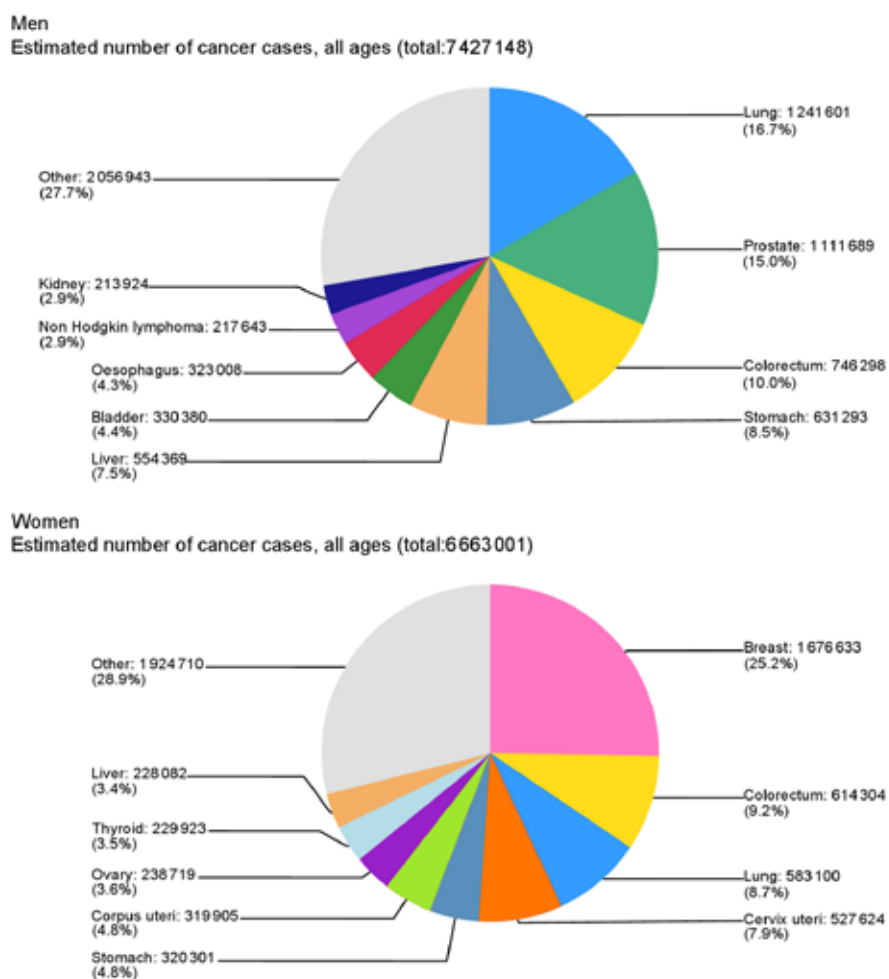


nécessaires à la publication de toutes les données communiquées à CI5-X sur un site internet remanié du Centre (<http://ci5.iarc.fr/>).

Parallèlement à la préparation de CI5-X, la Section CIN a exploité les données de celui-ci et d'autres sources (Base de données OMS sur la Mortalité) pour mettre à jour GLOBOCAN et diffuser les estimations 2012 d'incidence, de mortalité et de prévalence pour 28 grands types de cancer dans 184 pays. Ces estimations s'appuient sur les données les plus fiables, disponibles dans ces pays. Le site internet 2012 de GLOBOCAN fournit désormais un classement de chaque pays permettant d'évaluer la qualité des données sources d'incidence et de mortalité. Un Comité éditorial consultatif international de GLOBOCAN a été nommé pour participer à la sélection et à l'interprétation de ces données. En 2012, GLOBOCAN estimait à 14,1 millions le nombre de nouveaux cas de cancer diagnostiqués (à l'exception du cancer de la peau non mélanome), à 8,2 millions le nombre de décès liés au cancer et à 32,6 millions le nombre de personnes vivant avec un cancer diagnostiqué dans les 5 années précédentes (prévalence). Plus de la moitié des nouveaux cas de cancer dans le monde (8 millions, soit 57%) ont été enregistrés dans les régions en développement.

La Section CIN veille à ce que la méthodologie utilisée pour produire les estimations GLOBOCAN soit précisément décrite et documentée dans les articles publiés. C'est le cas, par exemple, des procédures employées pour estimer la prévalence qui sont décrites dans une publication de Bray *et al.* (2012a). Ces procédures s'appuient sur l'utilisation de nouvelles sources de données de survie, résultant d'analyses exhaustives plus récentes, notamment dans les pays en développement (<http://survcn.iarc.fr/>). Près de la moitié de la prévalence mondiale du cancer est enregistrée dans les régions très développées, comptant seulement un sixième de la population mondiale. Globalement, en terme de prévalence, le cancer du sein est la forme de cancer la plus fréquente dans la plupart des pays, bien que le cancer du col utérin soit classé premier en Afrique subsaharienne et en Asie du Sud.

Figure 3. Pourcentage des taux d'incidence de cancer dans le monde en fonction des principaux sites et selon le sexe, 2012.



Pour donner un aperçu plus complet des profils du cancer dans le monde et de leur relation avec le développement économique, la Section CIN utilise l'Indice de Développement humain (IDH) – un indice composite basé sur l'espérance de vie, le niveau d'éducation et le produit intérieur brut par habitant. La Section CIN a ainsi étudié les profils du cancer dans différents pays en fonction de l'IDH (Bray *et al.*, 2012b). D'après les résultats de cette étude qui s'est largement appuyée sur les données de CI5 et GLOBOCAN, les cancers du sein, du poumon, du côlon-rectum et de la prostate comptaient pour la moitié du fardeau du cancer dans les régions aux IDH les plus élevés ; les cancers de l'œsophage, de l'estomac et du foie étaient aussi très fréquents dans les régions à IDH intermédiaire ; tandis que dans les régions à faible IDH, le cancer du col utérin était plus fréquent que les cancers du sein ou du foie. De

façon générale, cette étude montre que de rapides transitions sociales et économiques se traduisent dans de nombreux pays par une diminution des cancers d'origine infectieuse, compensée par une hausse d'incidence des cancers associés aux facteurs de risque génésiques, alimentaires et hormonaux.

Un indicateur supplémentaire vient désormais compléter les estimations GLOBOCAN du fardeau mondial du cancer. Il s'agit des années de vie corrigées du facteur d'incapacité (AVCI) (Soerjomataram *et al.*, 2012a,b). Cet indicateur combine les mesures habituelles (incidence, mortalité et survie) à l'incapacité provoquée par le cancer. Il est calculé en ajoutant les années de vie perdues (AVP) en raison d'un décès prématuré à celles vécues avec une incapacité (AVI) chez les survivants. A

l'échelle mondiale, on estime les AVCI à plus de 169 millions d'années de vie en bonne santé perdues à cause du cancer, soit une perte individuelle de 2 ans en moyenne après un diagnostic de cancer. Indépendamment de l'IDH du pays, le nombre d'AVCI est élevé, avec une contribution relative plus élevée des AVP dans les pays à revenu faible (97%). Dans la plupart des régions du monde, les cancers du côlon-rectum, du poumon, du sein et de la prostate comptent pour 18 à 50% du fardeau de la maladie et sont ceux qui contribuent le plus aux AVCI totales. On estime à 25% et 27% le fardeau supplémentaire lié aux cancers d'origine infectieuse (foie, estomac et col de l'utérus) en Afrique sub-saharienne et en Asie du Sud-Est, respectivement. Par ailleurs, les résultats indiquent systématiquement un pronostic moins favorable suite au diagnostic du cancer dans les pays à revenu faible, soulignant ainsi la nécessité de mesures mondiales de santé publique davantage orientées vers ces milieux défavorisés (Tableau 1). Actuellement, il est prévu d'étendre le projet : i) en étudiant l'impact du diagnostic de cancer sur le vieillissement en bonne santé ; ii) en tenant compte des AVCI pour évaluer d'une part la proportion imputable au cancer, d'autre part l'impact des interventions ; et iii) en utilisant cet indicateur pour estimer le poids économique du cancer.

ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE DU CANCER : SURVEILLANCE DU FARDEAU DU CANCER À L'ÉCHELLE NATIONALE ET RÉGIONALE, SURVEILLANCE DE CERTAINS TYPES DE CANCER ET DES CANCERS ASSOCIÉS À DES CAUSES SPÉCIFIQUES

SURVEILLANCE RÉGIONALE

A partir de ses activités de surveillance du cancer dans le monde, la Section CIN a publié deux papiers examinant plus en détail les profils régionaux en Afrique et en Europe. L'analyse africaine montre de quelle façon le cancer est devenu un problème émergent de santé publique sur ce continent, avec un nombre de cas qui devrait doubler dans les 20 prochaines années en raison d'une croissance et d'un vieillissement rapides de la population (Jemal *et al.*, 2012). Certains cancers, notamment ceux du poumon, du sein et de la prostate, sont de plus en plus souvent diagnostiqués à cause

Tableau 1. Comparaison des taux d'AVCI en fonction de l'IDH (compilation à partir des données de Soerjomataram *et al.*, 2012a)

IDH	AVCI pour 100 000	AVI pour 100 000	AVP pour 100 000	Rapport AVI/AVCI
Très élevé	2404	2041	363	84,9
Elevé	2491	2295	195	92,2
Moyen	2329	2207	122	94,8
Faible	2433	2356	77	96,8

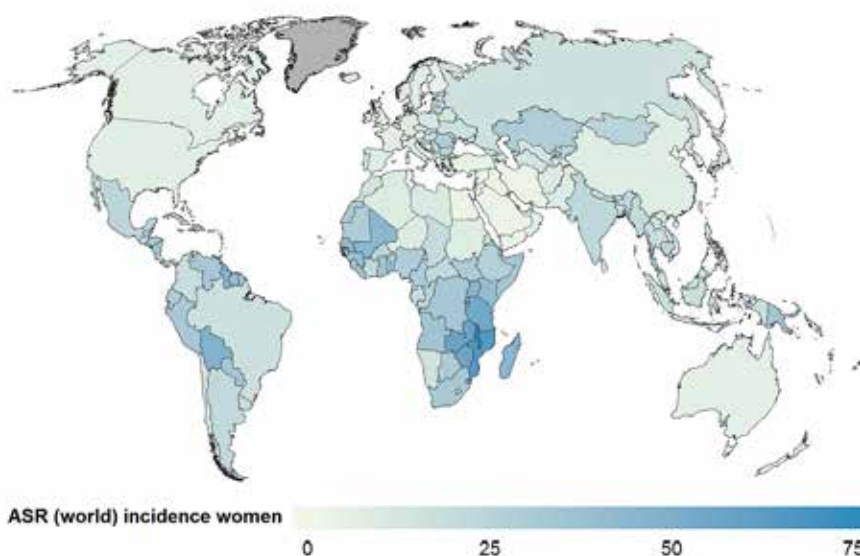
AVCI : années de vie corrigées du facteur d'invalidité ; AVI : années de vie vécues avec l'incapacité ; AVP : années de vie perdues.

des changements de style de vie et des pratiques de détection liés à l'urbanisation et au développement économique. Cette étude africaine discute des possibilités de réduire le fardeau du cancer par le biais d'interventions adaptées au niveau de ressources, notamment la vaccination contre l'hépatite B et le virus du papillome humain (VPH), les politiques de lutte anti-tabac et des techniques élémentaires de détection précoce du cancer du col utérin.

L'analyse européenne a donné une vue d'ensemble de l'incidence du cancer et de la mortalité associée, dans les 40 principaux pays d'Europe. Elle s'est appuyée sur les données tirées du site de l'Observatoire européen du Cancer (ECO, <http://eco.iarc.fr>) lancé en septembre 2012 (Ferlay *et al.*, 2013). Ce site rassemble toute l'information actuellement disponible en Europe sur

l'incidence, la mortalité, la survie et la prévalence du cancer dans le cadre du projet EUROCOURSE (<http://www.eurocourse.org>) (Steliarova-Foucher *et al.*, 2013). Il donne des estimations précises et des fiches d'information par pays (EUCAN) pour 2012, ainsi que des outils d'analyse et de présentation des données des registres du cancer (EUREG). Il comporte également un mécanisme de téléchargement des données à des fins de recherche (EUROCIM). Toutes les informations disponibles sur le site ECO s'appuient sur les données communiquées par 130 registres du cancer ; ces données sont entrées dans le site internet grâce à un système de réception et de traitement semi-automatique à travers le Portail dédiés aux registres <https://cinportal.iarc.fr/>.

Figure 4. Répartition mondiale des taux d'incidence de cancer du col utérin ajustés sur l'âge (TIAA) pour 100 000, 2012.



Plusieurs études descriptives conduites durant ce biennium ont ciblé certains pays. C'est le cas par exemple d'un rapport actualisé sur les tendances de la mortalité associée au cancer en Colombie de 1984 à 2008. Cette étude compare les tendances des principales causes de mortalité associée au cancer avec celles d'autres pays d'Amérique latine et évalue le rôle des réformes nationales de santé publique (Piñeros *et al.*, 2013). Une autre étude examine la tendance à la hausse de l'incidence du cancer du sein à Bombay, en Inde, de 1976 à 2005, et donne une prévision du fardeau de la maladie en 2025, justifiant la planification de la lutte contre ce cancer. En effet, il est prévu un quasi doublement de l'incidence (plus de 2500 nouveaux cas par an) pour 2025 (Dikshit *et al.*, 2012a).

En Inde, la mortalité liée au cancer reste très mal documentée dans certaines régions et dans différents sous-groupes de population, aussi le CIRC a-t-il participé à une vaste enquête nationale représentative, portant sur plus de 1,1 million de foyers, dans 6671 petites zones choisies au hasard (Dikshit *et al.*, 2012b). En Inde, en 2010, on estimait à 556 400 le nombre de décès associés au cancer, dont 71% chez des personnes de 30 à 69 ans. Ce taux élevé de mortalité prématurée due aux cancers liés au tabac, au cancer du col utérin et autres cancers curables, souligne l'importance de la prévention et de la détection précoce pour réduire cette mortalité, en particulier dans les régions rurales actuellement mal desservies par des services de cancérologie. Parmi les autres études descriptives, citons une analyse de l'incidence du cancer du testicule en Croatie (Sincic *et al.*, 2012), indiquant une augmentation de 7% par an, l'une des plus importantes enregistrées en Europe et dans le monde. Une autre étude s'est également intéressée à l'analyse et à l'élucidation des raisons expliquant la diminution des taux d'incidence du carcinome hépatocellulaire dans la ville de Shanghai, en Chine (Gao *et al.*, 2012). Diverses études collaboratives sont en cours, avec notamment une analyse des tendances des taux d'incidence des cancers du sein et du col utérin à Chennai, en Inde, ainsi qu'une analyse

des tendances des taux de mortalité associée au cancer du col utérin en Argentine, en fonction de la région et de l'indice de développement humain.

SURVEILLANCE DE CERTAINS TYPES DE CANCER

Nous avons participé à plusieurs études descriptives concernant certains types de cancer à l'échelle mondiale. Parmi celles-ci, en collaboration avec la Section Environnement et Rayonnements (ENV), nous avons analysé l'incidence du mélanome dans 39 pays (Erdmann *et al.*, 2013). Tandis que l'incidence de ce cancer continue d'augmenter dans la plupart des pays européens (à tout âge), nous avons observé une stabilisation des taux en Australie/Nouvelle-Zélande, en Amérique du Nord et en Norvège (chez les jeunes et dans les cohortes récentes). L'utilisation d'un modèle âge-période-cohorte pour analyser les tendances du cancer du col utérin dans 38 pays (en collaboration avec le Groupe Epidémiologie des infections et cancer [ICE]), a permis de mettre en évidence un déclin du risque avec le temps (lié au dépistage) uniquement dans les pays à revenu plus élevé, tandis qu'un risque accru (lié au VPH) était observé dans des cohortes de naissance successives pour la plupart des pays européens, le Japon et la Chine (Vaccarella *et al.*, 2013). Cette étude souligne l'importance du renforcement des efforts de dépistage et de mise en place de programmes de vaccination contre le VPH, surtout dans les pays où se produisent de tels effets de cohorte. En collaboration avec l'*American Cancer Society*, dans le cadre d'une série d'articles spécialisés en urologie, l'incidence du cancer de la prostate et les taux de mortalité associée ont été analysés dans 40 et 53 pays, respectivement (Center *et al.*, 2012). Les résultats indiquaient une incidence élevée du cancer de la prostate dans les pays plus développés, alors que la mortalité qui lui était associée était plus forte en Amérique du Sud, dans les Caraïbes et en Afrique sub-saharienne. Le contraste est d'autant plus frappant que l'incidence de ce cancer augmente dans la plupart des pays à revenu élevé, tandis que la mortalité augmente essentiellement dans les milieux à revenu faible.

Concernant les cancers liés aux infections VPH, plusieurs rapports complémentaires ont été publiés. Selon les estimations de l'un d'entre eux, ces infections seraient responsables de 4,8% du fardeau mondial du cancer. Ce pourcentage varie énormément ; il passe de 1,6% en Amérique du Nord à 14,2% en Afrique sub-saharienne et à 15,5% en Inde (Forman *et al.*, 2012a). Bien que le cancer du col utérin compte pour 86,9% du fardeau imputable aux infections VPH, la fraction résiduelle (13,1%) représente un nombre non négligeable de cas de cancer de l'oropharynx, du pénis, de la vulve, du vagin et de l'anus. Menée en collaboration avec le *National Cancer Institute* des Etats-Unis, une analyse internationale des tendances dans 23 pays a révélé une augmentation de l'incidence du cancer de l'oropharynx dans les pays développés, chez les jeunes hommes (Chaturvedi *et al.*, sous presse). L'article met en évidence l'importance de l'infection par le VPH comme facteur explicatif, surtout chez les hommes. Dans le cadre d'une étude en population sur les tendances d'incidence et de survie en Norvège de 1987 à 2007, on a observé une augmentation parallèle des taux d'incidence et de survie pour les carcinomes épidermoïdes oropharyngés. L'augmentation de l'incidence résulterait de la hausse du taux de prévalence de tumeurs positives pour le VPH (Nygård *et al.*, 2012). Un bilan sur le cancer du col utérin et d'autres maladies liées au VPH en Europe centrale/orientale et en Asie centrale a mis en évidence des taux d'incidence élevés dans certains pays de ces deux régions, et, en l'absence de programmes efficaces de dépistage, un risque accru de décès associé à ce cancer chez les jeunes femmes (Bray *et al.*, sous presse).

SURVEILLANCE DES CANCERS DE L'ENFANT

Un récent article de synthèse a traité des questions d'ordres pathologique, étiologique et psychosocial, liées au cancer chez les jeunes (Pritchard-Jones *et al.*, 2013). Les taux d'incidence standardisés sur l'âge chez les enfants (0 à 14 ans) varient à travers le monde entre 50 et 190 par million et concernent essentiellement des hémopathies maligne, des tumeurs du système nerveux central, des tumeurs embryonnaires et des sarcomes. Chez les adolescents

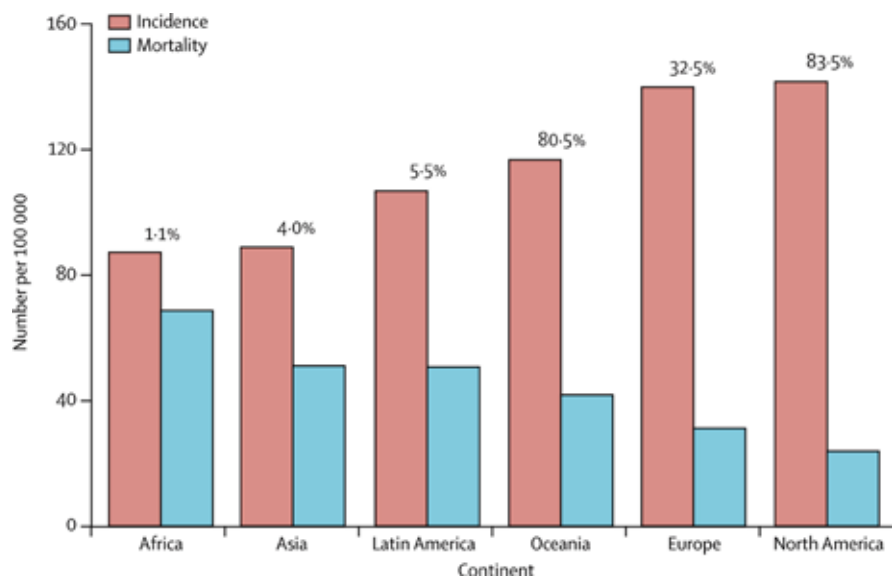
(15 à 19 ans), les hémopathies malignes restent fréquentes, la plupart étant des lymphomes. Les autres types de cancer principaux sont ceux du système nerveux central, des os, de la thyroïde, des cellules germinales et le mélanome malin. Les taux d'incidence globale sont de 90 à 300 par million.

Les cancers de l'enfant sont l'exemple type du succès thérapeutique, avec un taux de survie qui a bondi de 30% dans les années 1960 à plus de 80% aujourd'hui, dans les pays à revenu élevé, même si les récentes tendances de la mortalité associée aux cancers pédiatriques ont atteint un plateau. Cette mortalité présente de grandes disparités géographiques entre les pays développés et ceux en développement. Le pourcentage d'une population couverte par les registres du cancer sur chaque continent concorde avec les taux d'incidence et est inversement proportionnel aux taux de mortalité associée aux cancers pédiatriques (Figure 5) (Sullivan *et al.*, 2013). Cette corrélation prouve que des programmes efficaces de lutte contre les cancers pédiatriques, lorsqu'ils comportent l'enregistrement des cas, permettent d'améliorer les résultats (Magrath *et al.*, 2013).

En collaboration avec l'Association internationale des Registres du Cancer, les données relatives à l'incidence du cancer chez l'enfant et l'adolescent (0 à 19 ans) sont rassemblées pour préparer le troisième volume de *International Incidence of Childhood Cancer* (IICC-3, <http://iicc.iarc.fr/>) dont la parution est prévue en 2014. Près de 350 registres ont communiqué leurs données et on estime qu'environ 250 séries de données approuvées par un comité d'experts y seront inclus.

Le Réseau européen de Recherche sur le Cancer des Enfants et des Adolescents (ENCCA, <http://www.encca.eu/>) vise à améliorer la prise en charge des jeunes patients atteints d'un cancer. La Section CIN y participe en lançant auprès de son réseau de registres du cancer une collecte de données supplémentaires, pertinentes sur le plan clinique. A cette fin, en juillet 2013, elle a adressé aux registres un questionnaire complet, concernant leurs pratiques en

Figure 5. Taux d'incidence et de mortalité chez les enfants de 0 à 14 ans, selon le continent de résidence. Le pourcentage de la population totale couverte par l'enregistrement du cancer est également présenté. Source : Sullivan *et al.* (2013) ; reproduit avec la permission de l'éditeur.



cours et les possibilités d'extension de leurs activités dans cette direction. Les informations fournies par ce questionnaire permettront de lancer un appel au recueil de données supplémentaires en 2014. Une partie de ce questionnaire traite également des objectifs d'un autre projet européen concernant les soins et le suivi des enfants et des adolescents traités pour un cancer (PanCareSurFup, <http://www.pancaresurfup.eu/>) visant à améliorer la qualité de vie de ceux qui survivent. La Section CIN recueille également les données sur l'incidence et la mortalité associée à de nombreuses tumeurs primitives afin de préparer un rapport de situation initiale pour l'Europe. Les deux projets permettront une meilleure interprétation des différences en matière de survie.

SURVEILLANCE DES CANCERS DANS LES POPULATIONS AUTOCHTONES

L'étude de la répartition des déterminants du cancer chez les populations autochtones est un domaine négligé de la recherche scientifique. D'un point de vue général, il est cependant nécessaire d'identifier les similarités et les différences entre les peuples autochtones d'un pays à l'autre, soulignant les disparités et la nécessité d'interventions ciblées. Dans le cadre

d'une Bourse CIRC-Australie, plusieurs études ont été réalisées, combinant une analyse bibliographique approfondie de la littérature existante avec une analyse originale des données disponibles dans différentes régions ou pour certaines formes de cancer. Une étude a ainsi mis en évidence des variations des taux d'incidence et de mortalité associée au cancer dans les populations autochtones de différents pays d'Amérique latine et des Caraïbes (Moore *et al.*, sous presse) et des inégalités au plan mondial pour le cancer gastrique, avec une augmentation de l'incidence chez certains peuples autochtones (Arnold *et al.*, 2013a). Des études similaires concernant les profils des cancers de l'enfant au sein de populations autochtones du monde entier sont en cours, de même qu'une revue analytique des tendances du cancer dans la région circumpolaire et un rapport visant à quantifier les différences de taux d'incidence et de mortalité associée au cancer dans des populations autochtones comparables, en Australie, en Nouvelle-Zélande, au Canada et aux Etats-Unis.

Le Réseau international d'étude du cancer dans les peuples autochtones (IRNCIP) a été créé pour faciliter la recherche mondiale sur le cancer chez ces populations. Ses principaux objectifs

consistent à mieux comprendre les profils du cancer parmi ces populations dans différents pays, à interpréter les résultats en terme de possibilités de lutte contre la maladie, et à sensibiliser les prestataires de soins et les responsables politiques aux enjeux liés au cancer. Ce programme est susceptible d'être élargi dans un proche avenir.

ESTIMATIONS MONDIALES DE LA FRACTION DE RISQUE ATTRIBUABLE

Il est nécessaire d'estimer le nombre de nouveaux cas de cancer et de décès imputables à un facteur de risque pour fixer les priorités et surveiller le fardeau de la maladie associé au facteur de risque respectif. En collaboration avec le Groupe ICE, nous avons estimé la fraction attribuable dans la population (FAP) pour les agents infectieux et réalisé une évaluation au plan régional et mondial du fardeau représenté par les cancers associés à ces agents (de Martel *et al.*, 2012). En 2008, 2,1 millions de nouveaux cas de cancer – sur un total de 12,7 millions dans le monde (soit 16,4%) – étaient imputables aux infections. Ce pourcentage était nettement plus élevé dans les pays en développement (23,4%) que dans les pays développés (7,5%). Les principaux agents infectieux sont *Helicobacter pylori*, les virus de l'hépatite B et C et le VPH. A eux seuls, ils sont responsables chaque année de 1,9 million de cas de cancer de l'estomac, du foie et du col utérin, respectivement. En collaboration avec la Section Nutrition et métabolisme, dans le cadre d'un projet financé par le Fonds mondial de la recherche contre le cancer, des études ont débuté pour estimer la FAP pour les cancers associés au surpoids. Le projet nécessite non seulement la saisie de données appropriées pour en tirer des résultats solides, mais aussi l'analyse de la littérature existante sur le sujet pour quantifier les risques relatifs associés à chaque site de cancer. Les méthodologies sont également passées en revue et des grilles d'analyse standardisées sont adoptées pour estimer à la fois la FAP et le risque de maladie chez les individus exposés. Compte tenu de l'intérêt considérable porté à l'évaluation de l'impact des interventions sur les populations (vaccination et détection précoce) ou au développement

d'un ensemble de FAP régionaux et mondiaux, associés par exemple à des expositions alimentaires spécifiques, au tabagisme, à des risques professionnels et éventuellement à des risques généraux, nous envisageons d'élargir le projet à d'autres facteurs de risque reconnus responsables de cancers, en collaboration avec d'autres Sections/ Groupes du CIRC (Section ENV, Groupe Dépistage, Groupe Prévention et mise en œuvre, Section Génétique et Section des Monographies).

AMÉLIORER LA SURVEILLANCE DU CANCER DANS LES PAYS EN DÉVELOPPEMENT

INITIATIVE MONDIALE POUR LE DÉVELOPPEMENT DES REGISTRES DU CANCER (GICR)

Suite à une résolution du Conseil de Direction du CIRC (mai 2009) réclamant un projet spécial pour améliorer la couverture et la qualité des données des registres du cancer dans les pays en développement, le Centre a lancé, avec plusieurs organisations internationales partenaires, l'Initiative mondiale pour le Développement des Registres du Cancer (GICR). Ce projet a été dévoilé lors du *World Cancer Leaders' Summit*, en novembre 2011.

Le GICR a créé un réseau de centres régionaux de ressources pour l'enregistrement du cancer (Pôles) afin d'améliorer la couverture et la fiabilité des registres du cancer au sein de la population grâce à un soutien accru et adapté. Le rôle du CIRC consiste à coordonner et à soutenir le fonctionnement de ces Pôles régionaux, qui deviendront les points de contact désignés pour répondre aux demandes d'assistance technique de la part des registres du cancer, notamment en ce qui concerne l'utilisation du logiciel CanReg5. Ces Pôles développent également des programmes de formation adaptés et mènent des activités de sensibilisation en faveur de l'enregistrement des cas de cancer. Par ailleurs, ils aident les registres à tirer pleinement parti des données qu'ils produisent pour mettre en place des actions de prévention, des politiques de lutte contre la maladie et des évaluations, ainsi qu'à accroître leur production et leurs capacités de recherche. Les visites sur site par les personnels du CIRC et du Pôle constituent l'un des éléments clés pour évaluer les capacités des registres du cancer dans leur pays. Ces visites permettent en effet de donner des conseils essentiels au bon fonctionnement des registres et d'y apporter des améliorations en termes de capacité et de fiabilité.

Figure 6. Inauguration du Pôle régional du CIRC pour l'Enregistrement du Cancer (*Tata Memorial Centre, Bombay, Inde*), octobre 2012. De gauche à droite : Dr C.P. Wild, Directeur du CIRC ; Dr R. Badwe, Directeur du *Tata Memorial Centre* et Dr R. Dikshit, Responsable principal du Pôle régional.



Depuis sa création, le GICR a réalisé d'importants progrès avec la mise en place de quatre Pôles régionaux pour : l'Asie centrale, occidentale et du Sud ; l'Afrique sub-saharienne (en collaboration avec le Réseau africain des Registres du Cancer) ; l'Asie orientale et l'Afrique du Nord ; et l'Amérique latine. Des négociations sont en cours en vue d'implanter d'autres Pôles régionaux pour les Caraïbes et les Iles du Pacifique. La structure de ces Pôles diffère en fonction des conditions régionales : les deux Pôles asiatiques ont des emplacements physiques, tandis que le Pôle sub-saharien fonctionne comme un réseau virtuel et que le Pôle Amérique latine se compose d'un siège administratif et de plusieurs centres participants.

Au cours de l'exercice 2012–2013, le GICR et des Pôles régionaux ont organisé des formations (voir ci-dessous) ; monté des projets de recherche collaborative en Afrique et en Asie ; établi des Accords de Recherche collaborative entre le CIRC et les registres du cancer (au Sri Lanka, en Mongolie et en Indonésie) ; préparé et diffusé des outils de promotion ; développé leur présence sur internet et au sein de la communauté de l'enregistrement du cancer par le biais de sites internet, de bulletins d'information et d'activités de mise en réseau ; et tissé des relations avec les parties prenantes concernées. Le personnel de la Section CIN a effectué des visites sur site dans 12 pays (Bangladesh, Bhoutan, Cambodge, Inde, Indonésie, Jamaïque, Népal, Ouzbékistan, Porto Rico, République démocratique populaire lao, Thaïlande et Vietnam) pour apporter leur soutien aux registres du cancer et donner des conseils.

Le GICR voit ses besoins financiers augmenter avec la multiplication

des activités générées par les Pôles régionaux opérationnels. La recherche de fonds est en cours pour lui assurer un soutien adapté, avec un coût estimatif total de 15 millions \$US sur les 5 prochaines années. La stratégie visant à garantir sa pérennité met l'accent sur le renforcement des capacités des Pôles régionaux, en augmentant l'expertise régionale et en encourageant les autorités nationales à soutenir l'enregistrement du cancer, dans la mesure où ce sont elles qui devront finalement assurer la responsabilité de ce volet essentiel de la lutte contre la maladie. Il est possible de suivre les progrès réalisés par le GICR sur <http://gicr.iarc.fr/indexfr.php>.

DÉVELOPPEMENT DE CANREG

Plus de 50 pays (surtout les pays développés) utilisent CanReg, un logiciel d'enregistrement du cancer développé par le CIRC. La version CanReg5 est téléchargeable gratuitement en plusieurs langues (actuellement en anglais, français, russe, portugais, espagnol et chinois) sur <http://www.iacr.com.fr>. Un manuel d'utilisation est également disponible et régulièrement mis à jour. Les registres utilisant CanReg bénéficient d'une assistance technique allant de l'installation et de l'adaptation du logiciel à la saisie et à l'analyse des données.

Le logiciel a déjà fait l'objet de plus d'une douzaine de mises à jour, dont certaines très importantes ont été réalisées au cours de ce biennium. L'accent a été mis sur les capacités analytiques en intégrant, par exemple, des fonctionnalités de R (logiciel libre d'analyse statistique) et de puissantes bibliothèques. En collaboration avec le *Northern Ireland Cancer Registry*, la Section CIN a développé un outil facilitant

la stadification du cancer et qui devrait être incorporé au logiciel CanReg. Le premier résultat de ce travail est une application internet à disposition des utilisateurs autorisés via un navigateur internet.

FORMATION

La Section CIN participe à diverses activités de formation allant du parrainage individuel des futurs formateurs à CanReg5 (8 personnes ont été formées, originaires d'Inde, du Rwanda, d'Argentine, du Nigeria et du Kenya) à l'organisation de cours sur les méthodes d'enregistrement du cancer, conjointement avec les Pôles régionaux. Au cours de ce biennium, la Section CIN a organisé ces cours à Bombay (Inde) ; Blantyre (Malawi) ; Bangkok (Thaïlande) ; Jakarta (Indonésie) ; Cali (Colombie) (en espagnol) ; Buenos Aires (Argentine) ; et Izmir (Turquie). Elle s'est aussi chargée du module sur l'enregistrement du cancer lors de l'Université d'été du CIRC. Elle a également dispensé des formations spéciales à l'utilisation de CanReg5 en Gambie et préparé une série de webinaires concernant différents aspects de la gestion de CanReg5, notamment son installation et la personnalisation du logiciel, la saisie des données et leur analyse (mise à disposition sur <http://gicr.iarc.fr/fr/resources.php>).

Une formation spécialisée en oncologie pédiatrique pour les registres du cancer a eu lieu en collaboration avec le réseau ENCCA en novembre 2013. Le cours était conçu pour permettre au personnel des registres de comprendre les pratiques médicales, d'appréhender l'impact des facteurs de pronostic connus sur la survie et d'identifier les sources pertinentes d'information pour recueillir davantage de données en oncologie pédiatrique.

La Section CIN remercie les personnes suivantes pour leur collaboration :

Peter Hesselting, Tygerberg, Afrique du Sud ; Desiree Grabow, Peter Kaatsch, Mayence, Alfred Reiter, Giessen, Dominik Schneider, Dortmund, Allemagne ; Graciela Abriata, Dora Loria, Florencia Moreno, Buenos Aires, Argentine ; Anita Kienesberger, Ruth Ladenstein, Marion Pineros-Petersen, Vienne, Autriche ; Marise Rebelo, Marco Porto, Rio de Janeiro, Brésil ; Simon Sutcliffe, Vancouver, Canada ; Luis Eduardo Bravo, Cali, Colombie ; Kjeld Schmiegelow, Hans Storm, Gerda Engholm, Copenhague, Danemark ; Patricia Cueva, Quito, Equateur ; Rafael Peris-Bonnet, Valence, Espagne ; Eero Pukkala, Helsinki, Finlande ; Christophe Bergeron, Aurélien Marabelle, Lyon, Jacqueline Clavel, François Doz, Jacques Grill, Paris, France ; Atul Budukh, Rajesh Dikshit, Bombay, Rajamaram Swaminathan, Chennai, Inde ; Elinborg Ólafsdóttir, Reykjavik, Islande ; Harry Comber, Mark O'Callaghan, Linda Sharp, Cork, Paul Hanly, Dublin, Irlande ; Riccardo Capocaccia, Milan, Riccardo Haupt, Gênes, Ciarán Nicholl, Ispra, Riccardo Riccardi, Rome, Italie ; Tom Børge Johannesen, Oslo, Norvège ; Jan Willem Coebergh, Eindhoven, Pays-Bas ; Piotr Czuderna, Gdansk, Pologne ; Charles Gombe-Malawa, Brazzaville, République du Congo ; Hee Young Shin, Séoul, République de Corée ; David Brewster, Edimbourg, Majid Ezzatti, Londres, Tracy Lightfoot, York, Giulio Napolitano, Belfast, Herbie Newell, Newcastle, Manuela Quresma, Kathy Pritchard-Jones, Alan Slater, Sandra Strauss, Catherine Thomson, Rachel Thomson, Martin Wiseman, Londres, Lisa Rangehan, Belfast, Andrew Renehan, Manchester, Mike Stevens, Bristol, Charles Stiller, Oxford, Royaume-Uni ; Lars Hjorth, Lund, Åsa Klint, Stockholm, Suède ; Gernot Jundt, Basel, Colin Mathers, Genève, Suisse ; Sultan Eser, Izmir, Turquie ; Lindsay Frazier, Boston, April Fritz, Reno, Lynn Gloeckler-Ries, Hillary Hoffman, Heather Lasseter, Bethesda, Ahmedin Jemal, Atlanta, Betsy Kohler, Springfield, Joannie Lortet-Tieulent, Atlanta, Timothy Rebbeck, Philadelphie, USA.

La Section CIN exprime sa gratitude aux organismes suivants pour leur contribution financière :

Commission européenne 7^{ème} Programme-Cadre (FP7/2007–2013),
convention de subvention LSSH–CT–2008–21 9453 (EUROCOURSE)
Commission européenne 7^{ème} Programme-Cadre (FP7/2007–2013),
convention de subvention HEALTH.2010.2.4.1–7 257 505 (PanCareSurFup)
Commission européenne 7^{ème} Programme-Cadre (FP7/2007–2013),
convention de subvention HEALTH.2010.2.4.1–3 261 474 (ENCCA)
Actions Marie Curie, Bourse intra-européenne, numéro de contrat 302 050
Fonds mondial pour la recherche contre le cancer,
convention de subvention SG 2012/619
GAVI Alliance
Union for International Cancer Control
Dutch Cancer Society, Pays-Bas
National Cancer Institute, National Institutes of Health, USA
American Cancer Society, USA
Centers for Disease Control and Prevention, USA



SECTION MONOGRAPHIES DU CIRC (IMO)

Chef

Dr Kurt Straif

Chef adjoint

Dr Dana Loomis

Chercheurs

Dr Robert Baan (jusqu'en juillet 2012)

Dr Lamia Benbrahim-Tallaa

Dr Véronique Bouvard

Dr Fatiha El Ghissassi

Dr Yann Grosse

Dr Neela Guha

Dr Béatrice Lauby-Secretan

Dr Chiara Scoccianti

(jusqu'en mai 2012)

Editeur

Dr Heidi Mattock

Secrétaire

Hélène Lorenzen-Augros

Assistants techniques

Sandrine Egraz

Elisabeth Elbers

Brigitte Kajo

Annick Leroux

Dorothy Russell

Chercheurs extérieurs

Dr Robert Baan

Dr Aaron Cohen (jusqu'en juin 2012)

Dr Christopher Portier

Etudiants

Mélissa Billard (jusqu'en août 2013)

Pascale Lajoie (jusqu'en juin 2012)

Douglas Puricelli-Perin

(jusqu'en juillet 2013)

IDENTIFIER LES CAUSES DU CANCER CHEZ L'HOMME CONSTITUE LA PREMIÈRE ÉTAPE DE LA PRÉVENTION. DANS CET OBJECTIF, LE *PROGRAMME DES MONOGRAPHIES DU CIRC*, APPROCHE INTERNATIONALE INTERDISCIPLINAIRE, VISE À IDENTIFIER LES RISQUES CANCÉROGÈNES. SA PRINCIPALE ACTIVITÉ CONSISTE À PRODUIRE LES *MONOGRAPHIES DU CIRC SUR L'ÉVALUATION DES RISQUES DE CANCÉROGÉNÉCITÉ CHEZ L'HOMME*, UNE PUBLICATION PÉRIODIQUE LANCÉE EN 1971, CONFORMÉMENT À L'UNE DES MISSIONS FONDAMENTALES DU CENTRE : PRÉPARER ET DIFFUSER DES INFORMATIONS OFFICIELLES SUR LE CANCER CHEZ L'HOMME, EN PARTICULIER CONCERNANT SES CAUSES ET SA PRÉVENTION. À CETTE FIN, DES GROUPES DE TRAVAIL COMPOSÉS D'EXPERTS SCIENTIFIQUES, INVITÉS À PARTICIPER SUR LA BASE DE LEURS CONTRIBUTIONS AUX DOMAINES SCIENTIFIQUES CORRESPONDANTS, PASSENT EN REVUE ET ÉVALUENT DES AGENTS ET DES EXPOSITIONS DÉSIGNÉS. LES *MONOGRAPHIES DU CIRC* REPRÉSENTENT UN EFFORT MONDIAL AUQUEL ONT DÉJÀ PARTICIPÉ PLUS DE 1200 SCIENTIFIQUES DE 53 PAYS.

Chaque Monographie consiste en une revue et une synthèse complètes et critiques des données de la littérature scientifique publiée sur le sujet, et se conclut, depuis 1987, par une évaluation de l'ensemble des preuves de cancérogénicité pour l'homme. La Section des Monographies du CIRC (IMO) prépare généralement trois volumes par an. Depuis 1971, plus

de 950 produits chimiques, mélanges complexes, expositions professionnelles, agents physiques et biologiques, facteurs comportementaux et expositions domestiques, ont été passés en revue, plusieurs fois pour certains, dès que la littérature scientifique donnait de nouvelles informations. Plus de 100 de ces agents ont été identifiés comme *cancérogènes* et plus de 300 comme *probablement cancérogènes* ou *peut-être cancérogènes chez l'homme* (Groupes 1, 2A et 2B). Les Monographies sont devenues l'encyclopédie OMS du rôle des agents environnementaux dans l'étiologie du cancer chez l'homme. Les organismes de santé nationaux et internationaux les utilisent à la fois comme source d'information scientifique sur des cancérogènes connus ou suspectés, et comme support scientifique aux mesures prises pour prévenir l'exposition à ces agents. Les particuliers utilisent également l'information et les conclusions des Monographies pour faire des choix leur permettant de réduire l'exposition à des cancérogènes potentiels et, par conséquent, leur risque de développer un cancer. De cette façon, les *Monographies du CIRC* contribuent à la prévention du cancer et à améliorer la santé publique.

APERÇU DES ACTIVITÉS PENDANT L'EXERCICE 2012–2013

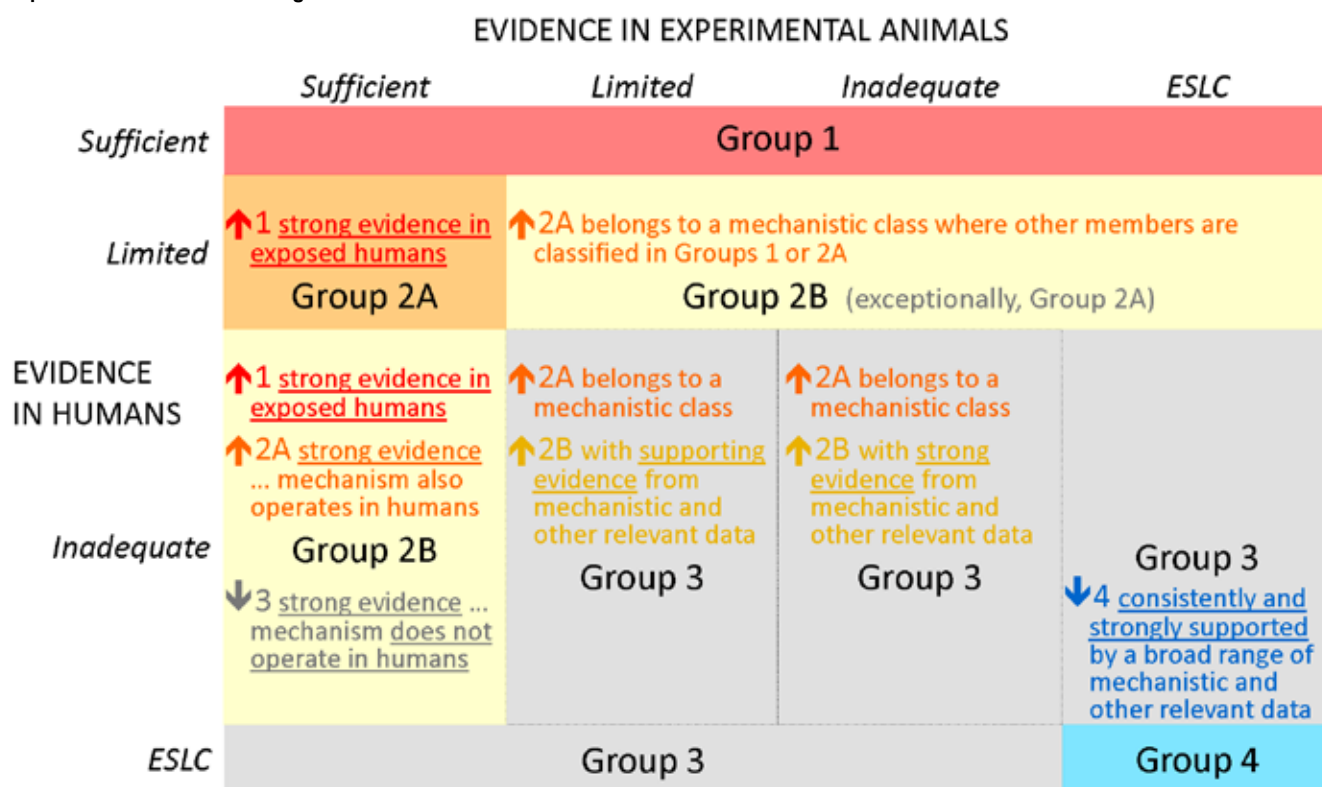
Au cours de l'exercice 2012–2013, les six Volumes 100A–F des *Monographies du CIRC* ont été publiés sur papier. Ils rassemblent les mises à jour concernant plus de 100 agents auparavant classés *cancérogènes chez l'homme* (Groupe 1) dans les Volumes 1–99 de la série (IARC, 2012a–e). Les Volumes 101–106 (IARC, 2012f ; IARC, 2013a–e) ont été publiés en ligne et sont en libre accès sur le site internet des *Monographies du CIRC* (<http://monographs.iarc.fr/indexfr.php>). Tous les Volumes depuis le 43 (1989), les Suppléments 1, 4 et 7, ainsi que des résumés des Volumes 1–42 sont également disponibles en ligne. Immédiatement après chaque réunion, des rapports de synthèse sont publiés dans *The Lancet Oncology*, et peuvent être consultés gratuitement *via* les sites internet des *Monographies du CIRC* et de *The Lancet Oncology*. Six réunions des Monographies, deux Ateliers de travail et une réunion du Groupe consultatif ont eu lieu comme indiqué ci-dessous.

VOLUME 104 : POLYOMAVIRUS (SV40, BK, JC, VIRUS DES CELLULES DE MERKEL) ET PALUDISME (7–14 FÉVRIER 2012)

En février 2012, un Groupe de travail a évalué plusieurs polyomavirus et le paludisme. La prévalence des virus BK et JC est élevée chez l'homme, partout dans le monde. Ces polyomavirus sont responsables de maladies mortelles non malignes chez les personnes immunodéprimées. L'évaluation ayant conclu à des *preuves suffisantes* chez les animaux de laboratoire et à des *preuves inadéquates* chez l'homme, ces deux virus ont été classés dans le Groupe 2B.

En ce qui concerne le polyomavirus des cellules de Merkel, un petit nombre d'études cas-témoins, plusieurs séries de cas et des données mécanistiques probantes plaident en faveur de son rôle étiologique dans une tumeur cutanée rare chez l'homme, ce qui a conduit à sa reclassification dans le Groupe 2A. Dans les années 1950 et au début des années 1960, des millions de personnes dans le monde ont reçu des vaccins antipoliomyélitiques contaminés par le

Figure 1. Schéma du processus d'évaluation globale de la cancérogénicité chez l'homme par les *Monographies du CIRC* en combinant les données sur le cancer chez l'homme, les données sur le cancer chez l'animal de laboratoire et d'autres données pertinentes. ESLC : preuves indiquant l'absence de cancérogénicité.



virus simien (SV40). Bien que ce virus soit hautement cancérigène chez les rongeurs, l'ensemble des données disponibles n'apporte aucune preuve probante d'infection chez l'homme par le SV40 qui a donc été classé dans le Groupe 3 (*inclassable quant à sa cancérigénicité chez l'homme*). « Le paludisme provoqué par l'infection à *Plasmodium falciparum* dans les régions holoendémiques » a été classé dans le Groupe 2A sur la base de preuves limitées associant le paludisme au lymphome de Burkitt endémique (LBe), mais de fortes preuves mécanistiques indiquent que *P. falciparum* est susceptible d'affecter le système immunitaire encore immature des jeunes enfants et de réactiver ainsi le virus ubiquitaire d'Epstein-Barr nécessaire au développement du LBe (Bouvard *et al.*, 2012 ; IARC, 2013c).

Tableau 1. Evaluations des nitro-arènes

Agent	Preuves de cancérigénicité chez l'animal de laboratoire	Preuves mécanistiques	Evaluation globale
3,7-Dinitrofluoranthène	Suffisante	Faible	Groupe 2B
3,9-Dinitrofluoranthène	Suffisante	Faible	Groupe 2B
1,3-Dinitropyrene	Suffisante	Faible	Groupe 2B
1,6-Dinitropyrene	Suffisante	Modérée	Groupe 2B
1,8-Dinitropyrene	Suffisante	Modérée	Groupe 2B
3-Nitrobenzanthrone	Limitée	Forte	Groupe 2B ^a
6-Nitrochrysène	Suffisante	Forte	Groupe 2A ^a
2-Nitrofluorène	Suffisante	Faible	Groupe 2B
1-Nitropyrene	Suffisante	Forte	Groupe 2A ^a
4-Nitropyrene	Suffisante	Modérée	Groupe 2B

Groupe 2A, probablement cancérigène chez l'homme ; Groupe 2B, peut-être cancérigène chez l'homme.

^a Fortes preuves mécanistiques contribuant à l'évaluation globale (voir texte).

Source : Benbrahim-Tallaa *et al.* (2012a) ; reproduit avec la permission de Elsevier.



VOLUME 105 : GAZ D'ÉCHAPPEMENT DES MOTEURS DIESEL ET DES MOTEURS À ESSENCE, ET CERTAINS NITRO-ARÈNES (5-12 JUIN 2012)

En juin 2012, un Groupe de travail a évalué le degré du risque de cancérigénicité des gaz d'échappement des moteurs diesel et des moteurs à essence. Les gaz d'échappement des moteurs diesel ont été classés dans le Groupe 1 sur la base de *preuves suffisantes* indiquant que l'exposition à ces gaz était associée à un risque élevé de cancer. Le Groupe de travail a également noté une association positive (*preuves limitées*) avec un risque accru de cancer de la vessie. En ce qui concerne les gaz d'échappement des moteurs à essence, le Groupe de travail a conclu qu'ils étaient *peut-être*

cancérigènes chez l'homme (Groupe 2B). Dans le même temps, l'évaluation de 10 nitro-arènes (Tableau 1) a abouti à la reclassification du 3-nitrobenzanthrone dans le Groupe supérieur, soit le Groupe 2B. Le 1-nitropyrene et le 6-nitrochrysène ont été eux aussi reclassés dans le Groupe supérieur : le Groupe 2A. Quant aux sept autres nitro-arènes, leur classification dans le Groupe 2B a été confirmée (Benbrahim-Tallaa *et al.*, 2012a; IARC, 2013d).



VOLUME 106 : TRICHLOROÉTHYLÈNE, AUTRES SOLVANTS CHLORÉS ET LEURS MÉTABOLITES (2-9 OCTOBRE 2012)

En octobre 2012, un Groupe de travail a évalué le degré du risque de cancérigénicité de plusieurs solvants chlorés (trichloroéthylène, tétrachloroéthylène, 1,1,1,2-tétrachloroéthane, 1,1,2,2-tétrachloroéthane) et certains de leurs métabolites (acide dichloroacétique, acide trichloroacétique, hydrate de chloral). Le trichloroéthylène a été classé dans le Groupe 1 sur la base de *preuves suffisantes* indiquant un risque accru de cancer du rein ; il existe également des *preuves limitées* indiquant une association avec le cancer du foie et le lymphome non Hodgkinien. Le tétrachloroéthylène a, quant à lui, été classé dans le Groupe 2A sur la base de *preuves épidémiologiques limitées* en faveur d'un risque accru de cancer de la vessie. Concernant l'hydrate de chloral, les preuves de sa cancérigénicité étaient inadéquates dans les études épidémiologiques, mais suffisantes chez l'animal de laboratoire. Sa génotoxicité dans la plupart des modèles expérimentaux et les personnes exposées a conduit à sa reclassification dans le Groupe 2A. Plusieurs essais à long terme

chez la souris ont montré que l'acide dichloroacétique, l'acide trichloroacétique, le 1,1,1,2-tétrachloroéthane et le 1,1,2,2-tétrachloroéthane augmentaient l'incidence des tumeurs du foie ainsi que dans d'autres organes. Ces agents ont donc été classés dans le Groupe 2B sur la base de *preuves suffisantes* de cancérogénicité chez l'animal de laboratoire (Guha *et al.*, 2012).

VOLUME 107 : POLYCHLOROBIPHÉNYLES ET POLYBROMOBIPHÉNYLES (12–19 FÉVRIER 2013)

Les polychlorobiphényles (PCB) et polybromobiphényles (PBB) constituent un groupe de 209 isomères selon le nombre et la position des atomes de chlore et de brome, respectivement. Les PCB ont été largement employés dans l'équipement électrique, tandis que les PBB étaient principalement utilisés comme agents ignifuges. De multiples études ont signalé l'exposition des ouvriers à ces produits chimiques industriels dans de nombreux environnements différents. Compte tenu de leur usage répandu et de leur stabilité chimique, les PCB sont devenus des contaminants environnementaux ubiquitaires. Sur la base de *preuves suffisantes* chez l'homme indiquant une association avec le cancer de la peau et de *preuves suffisantes* de leur cancérogénicité chez l'animal de laboratoire, le Groupe de travail a classé les PCB dans le Groupe 1. Les PCB dotés d'un facteur d'équivalence toxique (FET), comme défini par l'Organisation mondiale de la Santé et souvent appelés « PCB de type-dioxine », ont eux aussi été classés dans le Groupe 1 sur la base de *preuves suffisantes* de cancérogénicité chez l'animal de laboratoire et de fortes indications d'un mécanisme de cancérogenèse *via* le récepteur aryl hydrocarboné (AhR), similaire à celui de la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-para-dioxine (TCDD). Toutefois, la cancérogénicité des PCB ne peut être attribuée uniquement à celle des PCB de type dioxine. Concernant les PBB, c'est sur la base de similitudes avec les PCB en termes de structure et d'activité biologique, et sur la base de *preuves inadéquates* de cancérogénicité chez l'homme et de *preuves suffisantes* chez l'animal de laboratoire, qu'ils ont été classés dans le Groupe 2A (Lauby-Secretan *et al.*, 2013).

VOLUME 108 : CERTAINS MÉDICAMENTS ET PLANTES MÉDICINALES (4–11 JUIN 2013)

En juin 2013, un groupe de travail a évalué le risque de cancérogénicité de 14 médicaments et plantes médicinales. Le médicament pioglitazone a été classé dans le Groupe 2A sur la base de *preuves limitées* chez l'homme d'une possible association avec le cancer de la vessie et de *preuves suffisantes* de cancérogénicité chez l'animal de laboratoire. Concernant les médicaments digoxine et hydrochlorothiazide, des *preuves limitées* chez l'homme d'une possible association de la digoxine avec le cancer du sein et d'une possible association de l'hydrochlorothiazide avec le carcinome épidermoïde de la peau et des lèvres ont conduit à les classer dans le Groupe 2B. Les médicaments primidone, sulfasalazine, polysulfate sodique de pentosan et le triamterène ainsi que les plantes médicinales (ou leurs composants) – extrait de feuilles d'*Aloe vera*, l'hydraste du Canada, l'extrait de feuille de *Ginkgo biloba*, les extraits de kava et la pulégone – ont été classés dans le Groupe 2B sur la base de *preuves suffisantes* de cancérogénicité chez l'animal de laboratoire. Les médicaments rosiglitazone et bleu de méthylène ont été classés dans le Groupe 3 (Grosse *et al.*, 2013).

VOLUME 109 : POLLUTION DE L'AIR AMBIANT (8–15 OCTOBRE 2013)

En octobre 2013, un Groupe de travail a évalué la cancérogénicité liée à la pollution de l'air ambiant. Cette pollution est un mélange complexe de polluants provenant de nombreuses sources naturelles et anthropogéniques (transports, production d'électricité, activités industrielles, combustion de la biomasse, chauffage domestique et cuisine). Le degré de pollution atmosphérique varie considérablement dans le temps et l'espace. Les taux de la plupart des polluants atmosphériques ont diminué en Europe et en Amérique du Nord, tandis qu'ils ont considérablement augmenté dans certains pays d'Asie et d'Amérique du Sud connaissant une croissance industrielle rapide. Le Groupe de travail a unanimement classé dans le Groupe 1 la pollution de l'air ambiant et les matières particulaires, sur la base de

preuves suffisantes de cancérogénicité à la fois chez l'homme et chez l'animal de laboratoire, ainsi que sur la base de solides indications mécanistiques. L'exposition à la pollution atmosphérique, telle qu'elle est mesurée par plusieurs indicateurs (concentrations de polluants dans l'air et exposition à la circulation), est associée à un risque accru de cancer du poumon. Il existe aussi des *preuves limitées* d'une association avec le cancer de la vessie. L'exposition aux matières particulaires, mesurées par la concentration massique des particules, est également associée à un risque accru de cancer du poumon. Enfin, selon le Groupe de travail, il existe des preuves solides indiquant que l'exposition à la pollution de l'air ambiant est associée chez l'homme et plusieurs autres espèces à l'augmentation de lésions génétiques (anomalies cytogénétiques, mutations tant dans les cellules somatiques que germinales et modifications de l'expression génétique), liées à un risque accru de cancer chez l'homme (Loomis *et al.*, 2013).



POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE ET CANCER (PUBLICATION SCIENTIFIQUE DU CIRC No. 161)

La Publication scientifique du CIRC No. 161 : *Pollution atmosphérique et Cancer*, parue en octobre 2013 sous format numérique, présente le contexte et les raisons scientifiques du Volume 109 des Monographies, *Pollution de l'air ambiant*. Les premières ébauches de la plupart des 13 chapitres avaient été préparées en tant que documents de travail pour la réunion, en 2004, d'un

Groupe consultatif spécial, chargé de prévoir une série de Monographies sur la pollution atmosphérique incluant les Volumes 92, 93, 95, 103 et 105, ainsi que le Volume 109. Les chapitres originaux ont été actualisés et deux nouveaux chapitres ainsi que le rapport d'un Atelier de travail sont venus les compléter, afin de donner un large aperçu de l'état actuel de la science concernant le lien entre pollution atmosphérique et cancer. Les rapports couvrent les thèmes suivants : caractéristiques et sources de pollution atmosphérique, questions relatives à l'évaluation de l'exposition, biomarqueurs, sources et expositions domestiques, et considérations expérimentales et mécanistiques.

**ATELIERS SUR LE VOLUME 100 :
CONCORDANCE ENTRE TUMEURS ET
MÉCANISMES DE LA CANCÉROGÈNESE :
LEÇONS TIRÉES DU VOLUME 100 DES
MONOGRAPHIES DU CIRC (16–18 AVRIL
2012 & 28–30 NOVEMBRE 2012)**

Faisant suite au Volume 100, deux Ateliers ont été organisés sur « Concordance entre tumeurs humaines et expérimentales » et « Mécanismes impliqués dans la cancérogenèse humaine ». Les données concernant les tumeurs chez l'animal et leur concordance (ou discordance) avec les tumeurs humaines ont été saisies dans une base de données et font maintenant l'objet d'analyses statistiques. Le deuxième Atelier a permis de redéfinir et de donner une description précise de la base de données sur les mécanismes. Cet Atelier fut également l'occasion de

discuter du contenu de la prochaine Publication scientifique du CIRC qui comportera des chapitres consacrés à la concordance et aux mécanismes. Cette publication contiendra les analyses biostatistiques des deux bases de données.

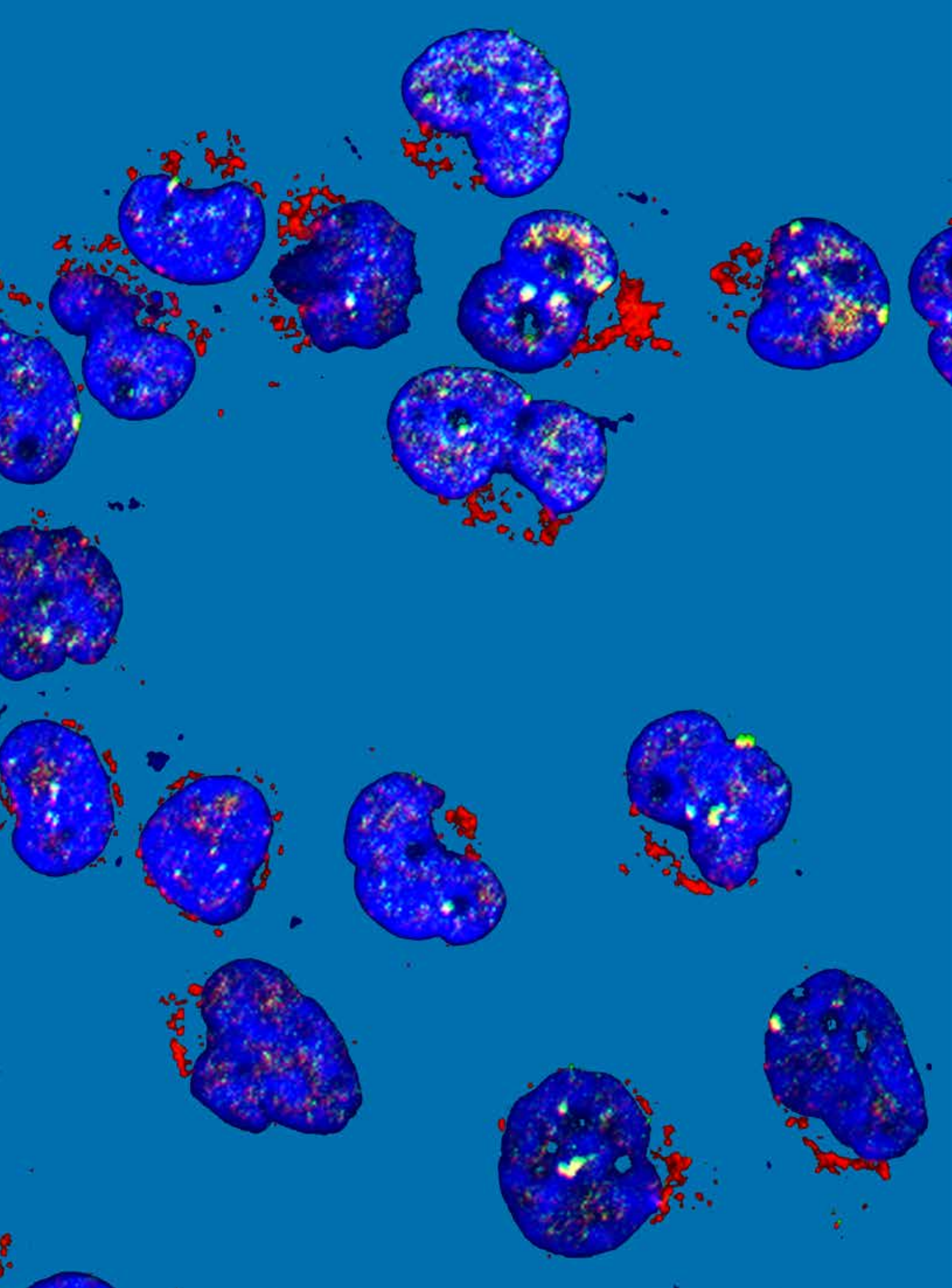
**RÉUNION DU COMITÉ CONSULTATIF SUR
LA CARACTÉRISATION QUANTITATIVE DU
RISQUE (18–19 NOVEMBRE 2013)**

La Section IMO a demandé que soit créé ce Comité consultatif pour « donner des conseils au Programme sur l'opportunité de compléter par des évaluations quantitatives du risque les évaluations plus qualitatives actuellement menées ». Après deux jours de discussions et de délibérations, le Comité consultatif a apporté un certain nombre de recommandations concernant les activités liées à cette caractérisation quantitative du risque. Au cours des discussions, les membres du Groupe ont en effet souligné l'importance et l'impact sur la santé publique des évaluations qualitatives du risque, jusqu'à présent au cœur des activités de la Section IMO, et jugé que l'extension du Programme des Monographies vers un aspect plus quantitatif ne devait pas se faire au détriment de l'identification des risques. Le Comité a donc conseillé une évolution modérée vers davantage de quantification, en examinant de façon plus systématique les données quantitatives issues notamment des recherches épidémiologiques sur les cancers humains, mais aussi sur la distribution des expositions dans la

population et la description des taux d'exposition auxquels ont été observés des effets lors d'études mécanistiques et le développement de cancers lors d'essais biologiques. Par ailleurs, à partir de la littérature existante, les Groupes de travail des Monographies pourraient évaluer le fardeau du cancer et examiner d'autres risques potentiels. Compte tenu des contraintes de temps et de ressources, le Comité considère toutefois qu'il n'est pas souhaitable que les Groupes de travail examinent officiellement les évaluations de risque publiées par d'autres organismes nationaux ou internationaux. Outre les réunions des Groupes de travail, le Comité consultatif juge indispensable d'identifier les fardeaux du cancer dans le monde et encourage le CIRC à poursuivre dans ce sens. Il a également indiqué les changements à apporter au Préambule, suggéré un renforcement de la base scientifique au-delà des analyses épidémiologiques de la relation exposition–réponse en s'appuyant sur les ateliers et les publications scientifiques, et conseillé d'utiliser les bases de données pour saisir les informations issues des Monographies. Enfin, estimant que le CIRC pourrait jouer un rôle essentiel dans la production des estimations du fardeau mondial du cancer imputable aux agents évalués lors des Monographies, le Comité l'a vivement encouragé à étudier les moyens de mettre en œuvre cet aspect. Ses recommandations seront présentées lors de la réunion du prochain Comité consultatif concernant les Futures Priorités des Monographies du CIRC qui se tiendra en avril 2014.

La Section IMO exprime sa gratitude aux organismes suivants pour leur soutien financier :

Commission européenne, Bruxelles, Belgique
National Cancer Institute, National Institutes of Health, USA
National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, USA



SECTION MÉCANISMES DE LA CANCÉROGENÈSE (MCA)

Chef de section
Dr Zdenko Herceg

LES CANCERS RÉSULTENT D'UN ENSEMBLE DE MODIFICATIONS GÉNÉTIQUES ET ÉPIGÉNÉTIQUES, INDUITES PAR DES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX ET LIÉS AU MODE DE VIE, QUI DÉCLENCHENT L'ACTIVATION OU L'INACTIVATION INOPORTUNES DE GÈNES PARTICULIERS CONDUISANT À LA TRANSFORMATION NÉOPLASIQUE. TOUTEFOIS, MÊME S'IL EST DÉSORMAIS RECONNU QUE L'EXPOSITION À DE TELS FACTEURS COMPTE POUR PLUS DES DEUX TIERS DES CANCERS — CE QUI SIGNIFIE QUE LA PLUPART DES CANCERS POURRAIENT ÊTRE ÉVITÉS — ON MANQUE DE DONNÉES PROBANTES SUR LES PRINCIPAUX ÉVÉNEMENTS MOLÉCULAIRES SURVENANT DANS LES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES OU LES PREMIERS STADES DE LA CANCÉROGENÈSE, AINSI QUE SUR LES FACTEURS EXTÉRIEURS ET SIGNAUX ENDOGÈNES QUI DÉCLENCHENT CES MODIFICATIONS. PAR AILLEURS, LE DÉFI ASSOCIÉ AUX EFFORTS DE SÉQUENÇAGE DU GÉNOME CONSISTE NON SEULEMENT À IDENTIFIER LES GÈNES/VOIES DÉRÉGULÉS ET LES MODIFICATIONS DU GÉNOME/ÉPIGÉNOME QUI PRÉCÈDENT ET FAVORISENT LA TUMORIGENÈSE, MAIS AUSSI À DIFFÉRENCIER LES ÉVÉNEMENTS « CONDUCTEURS » FONCTIONNELLEMENT IMPORTANTS DES ÉVÉNEMENTS « PASSAGERS » SANS RÔLE FONCTIONNEL. LES PROGRÈS SPECTACULAIRES RÉALISÉS EN GÉNOMIQUE ET ÉPIGÉNOMIQUE OFFRENT CEPENDANT LA FORMIDABLE OPPORTUNITÉ D'IDENTIFIER SIMULTANÉMENT DIFFÉRENTES MODIFICATIONS AFFECTANT LE GÉNOME ET L'ÉPIGÉNOME DE CELLULES NORMALES, PRÉCURSEURS DE CANCER OU CANCÉREUSES, AINSI QUE LEUR LIEN AVEC L'ENVIRONNEMENT. AINSI, IL EST DÉSORMAIS POSSIBLE DE MIEUX COMPRENDRE LES MÉCANISMES RESPONSABLES DE LA CANCÉROGENÈSE ET DE DÉFINIR QUELLES SONT LES ALTÉRATIONS GÉNÉTIQUES ET ÉPIGÉNÉTIQUES, OU COMBINAISON DES DEUX, SUSCEPTIBLES DE SERVIR DE BIOMARQUEURS FIABLES D'EXPOSITION.

MIEUX COMPRENDRE LES MÉCANISMES DE LA CANCÉROGENÈSE ET PARTICIPER À LA PRÉVENTION DU CANCER CONSTITUENT L'OBJECTIF GLOBAL À LONG TERME DE LA SECTION MÉCANISMES DE LA CANCÉROGENÈSE (MCA). CELA SUPPOSE UN PROGRAMME MULTI-FACETTES ÉTUDIANT LES INTERACTIONS ENTRE GÈNES, ÉPIGÉNOME ET ENVIRONNEMENT. EN COLLABORATION AVEC DES GROUPES D'ÉPIDÉMIOLOGIE, MCA PARTICIPE DONC À L'ÉLABORATION D'ÉTUDES TRANSLATIONNELLES À TRAVERS L'IDENTIFICATION ET LA VALIDATION DE BIOMARQUEURS DE TUMORIGENÈSE ET D'EXPOSITIONS TANT ENVIRONNEMENTALES QUE LIÉES AU MODE DE VIE. LA SECTION VISE ÉGALEMENT À PROMOUVOIR LE DÉVELOPPEMENT DE RECHERCHES SUR LE CANCER PERTINENTES PLUS PARTICULIÈREMENT, MAIS PAS EXCLUSIVEMENT, POUR LES PAYS À REVENU FAIBLE ET INTERMÉDIAIRE (PRFI) ET CONCERNANT LES CANCERS FRÉQUENTS DANS CES RÉGIONS. MCA CONCENTRE ÉGALEMENT UNE PARTIE DE SES ACTIVITÉS SUR LE DÉVELOPPEMENT DE MÉTHODES GÉNÉTIQUES/ÉPIGÉNÉTIQUES, APPLICABLES AUX BIOBANQUES CONSTITUÉES DANS LE CADRE D'ÉTUDES CAS-TÉMOINS ET D'ÉTUDES EN POPULATION. LA SECTION SE DIVISE EN DEUX GROUPES : LE GROUPE ÉPIGÉNÉTIQUE (EGE) ET LE GROUPE MÉCANISMES MOLÉCULAIRES ET BIOMARQUEURS (MMB). TOUS DEUX TRAVAILLENT EN ÉTROITE COLLABORATION AFIN DE CRÉER DES SYNERGIES POUR MIEUX EXPLOITER ET ENRICHIR NOS OUTILS DE RECHERCHE ET NOTRE EXPERTISE UNIQUES.

GROUPE EPIGÉNÉTIQUE (EGE)

Chef

Dr Zdenko Herceg

Chercheurs

Dr Hector Hernandez-Vargas

Dr Vladimir Krutovskikh

(jusqu'en mai 2013)

Secrétariat

Asiedua Asante

Chercheurs extérieurs

Dr Fabienne Lesueur

Dr Terence Dwyer

Dr Eeva Kettunen

Bousiers post-doctoraux

Dr Srikant Ambatipudi

Dr Vasily Aushev (jusqu'en février 2012)

Dr Sheila Coelho Soares Lima

(jusqu'en mai 2013)

Dr Davide Degli Esposti

Dr Nora Fernandez-Jimenez

Dr Akram Ghantous

Dr Reetta Holmila

Dr Marie-Pierre Lambert

(jusqu'en juillet 2012)

Dr Hosun Lee (jusqu'en octobre 2013)

Dr André Nogueira da Costa

(jusqu'en novembre 2012)

Dr Ruethairat Sriraksa

Dr Nawapol Kunkeaw

Etudiants

Pierre-Benoît Ancey

Raphaël Auger (jusqu'en juin 2012)

Pawel Bieniasz-Krzywiec

(jusqu'en octobre 2012)

Roméo Blanc

(jusqu'en septembre 2012)

Jovita Castelino (jusqu'en mars 2013)

Jihed Chouaref (jusqu'en avril 2012)

Laetitia Franz (jusqu'en juin 2013)

Clément Guillot

Hellen Kuasne (jusqu'en août 2012)

Marion Martin

(jusqu'en décembre 2013)

Florian Novat (jusqu'en mars 2013)

Léa Picard

Thibault Trabiched

(jusqu'en mars 2012)

Muhammad Umer

(jusqu'en mars 2012)

Jaksa Vukojevic

Techniciens de laboratoire

Marie-Pierre Cros

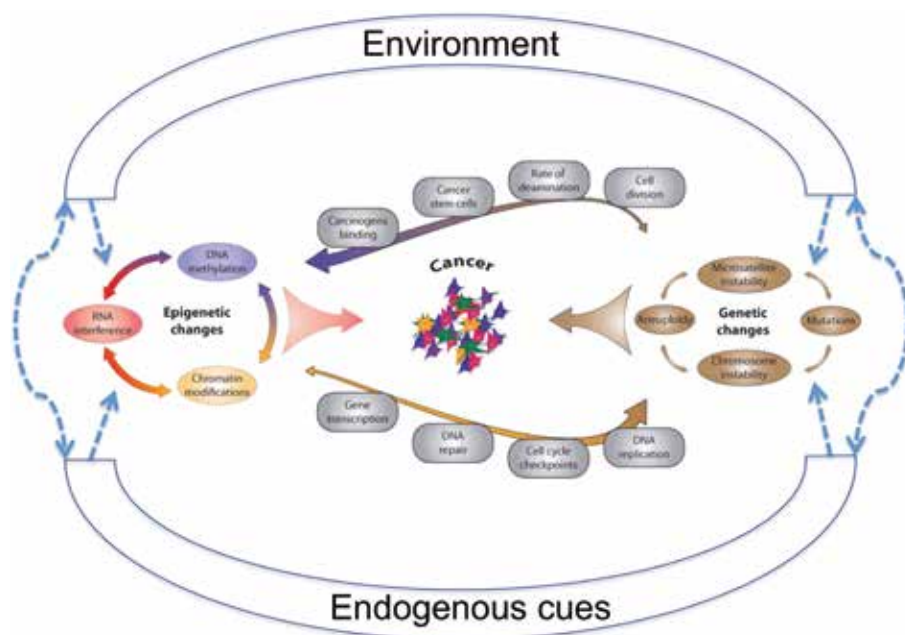
Cyrille Cuenin

Ces dernières années ont été témoins d'avancées considérables dans notre compréhension des mécanismes de cancérogenèse. C'est le cas notamment de la découverte du rôle important des altérations épigénétiques (méthylation, modifications des histones, ARN non codants de petite taille) en cancérogenèse humaine, qui ouvre de nouvelles voies dans lesquelles les facteurs environnementaux et liés aux modes de vie pourraient interagir avec les cellules et accroître ainsi le risque de cancer (Figure 1) (Herceg *et al.*, 2013). La réversibilité intrinsèque et le caractère ubiquitaire des modifications épigénétiques offrent d'intéressantes possibilités tant du point de vue de la recherche de biomarqueurs que du développement de stratégies de prévention (Herceg *et al.*, 2013 ; Nogueira da Costa et Herceg, 2012). Les projets de recherche du Groupe Epigénétique (EGE) visent à acquérir une meilleure connaissance des mécanismes de tumorigenèse et à identifier et valider de nouveaux biomarqueurs épigénétiques. Ce programme exploite les nouveaux concepts de l'épigénétique du cancer et les récents progrès technologiques en épigénétique et épigénomique. Il est conduit en étroite collaboration avec les épidémiologistes et les chercheurs en laboratoire du CIRC, ainsi qu'avec des groupes et des consortiums de recherche extérieurs.

MODIFICATIONS ÉPIGÉNÉTIQUES ASSOCIÉES AUX FACTEURS DE RISQUE DU CANCER DES VOIES AÉRODIGESTIVES SUPÉRIEURES (VADS)

Afin d'étudier si la dérégulation de l'épigénome par des expositions liées à l'environnement, à l'alimentation et au mode de vie, perturbe différents processus cellulaires, contribuant ainsi au risque de cancer, nous avons analysé dans le cadre d'études cas-témoins sur le cancer des VADS, les profils quantitatifs de méthylation de l'ADN sur un large éventail de gènes associés au cancer, grâce à la technique des microbilles et au pyroséquençage haut débit. Notre analyse récente de la méthylation des sites des promoteurs de plus de 800 gènes dans les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage (CEO) a montré une méthylation différentielle de toute une série de gènes impliqués dans plusieurs voies cellulaires,

Figure 1. Les mécanismes épigénétiques régulent d'importants processus cellulaires (tels que la transcription du matériel génétique, la réparation de l'ADN et la différenciation) et jouent des rôles essentiels dans les réponses cellulaires aux expositions environnementales et aux stimuli endogènes. Leur dérégulation est susceptible de favoriser le développement de phénotypes anormaux et de cancers. Source : Herceg *et al.* (2013) ; reproduit avec la permission d'Oxford University Press.



notamment celle de la signalisation par la cytokine anti-inflammatoire IL-10 et celle de la communication cellulaire, dont la dérégulation par des mécanismes épigénétiques pourrait contribuer au CEO.

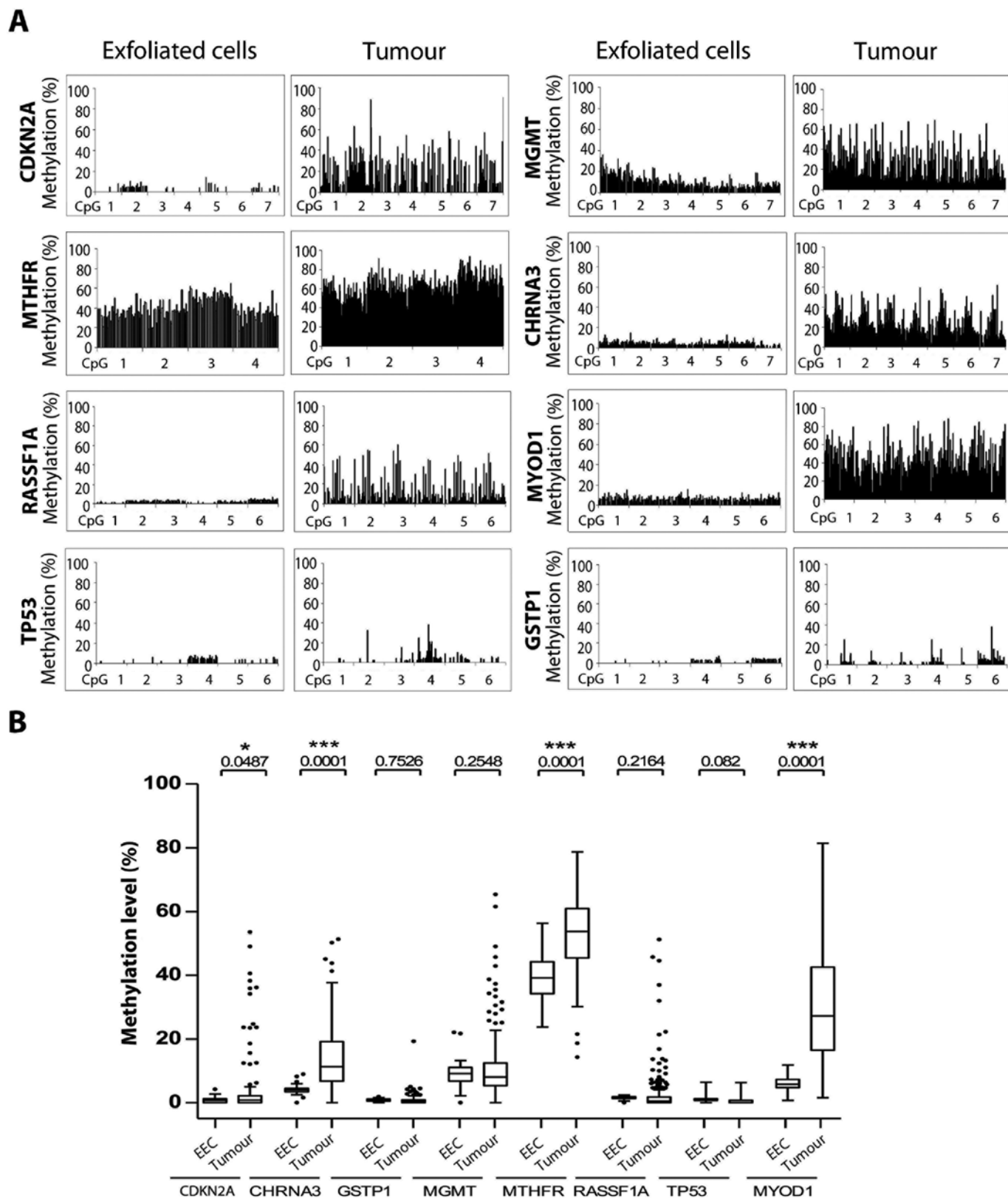
Nous avons approfondi l'étude des changements de méthylation de l'ADN pour les cancers des VADS et leur éventuelle association avec les principaux facteurs de risque. A cette fin, nous avons profité d'une étude cas-témoins sur ces cancers à laquelle participaient sept centres en Amérique du Sud. Nous avons exploité les données détaillées relatives au mode de vie et réalisé une analyse quantitative des taux de méthylation de l'ADN dans toute une série de gènes associés au cancer. Ces analyses ont révélé une fréquence élevée d'hyperméthylation aberrante dans des gènes particuliers, dont certains nouvellement identifiés (notamment le gène du récepteur nicotinique de l'acétylcholine, *CHRN3*, et le gène *DOK1* de la famille des *Downstreams of tyrosine kinase*). D'après ces observations, il semblerait que la dérégulation épigénétique de ces gènes puisse promouvoir le développement du

cancer des VADS (Figure 2) (Mani *et al.*, 2012 ; Siouda *et al.*, 2012). Tout aussi important, nous avons découvert qu'il existait une association entre le sexe, l'âge et les niveaux de méthylation, et que le tabagisme et la consommation d'alcool pouvaient également influencer sur le degré de méthylation de certains gènes (Mani *et al.*, 2012). L'ensemble de ces études a permis d'identifier des profils de méthylation aberrante de l'ADN dans les cancers des VADS et de l'estomac, suggérant un mécanisme potentiel par lequel des facteurs environnementaux pourraient déréguler certains gènes cellulaires clés, impliqués dans la suppression tumorale, et contribuer ainsi au développement de ces cancers fréquents chez l'homme.

MODIFICATIONS ÉPIGÉNÉTIQUES DANS DES TISSUS DE SUBSTITUTION SUSCEPTIBLES DE CONSTITUER DES BIOMARQUEURS DU CANCER

Dans la mesure où les profils de méthylation de l'ADN dans le génome humain sont spécifiques du tissu, nous avons examiné si le niveau général de méthylation de l'ADN dans des tissus de substitution, tels que le sang,

Figure 2. Taux de méthylation de l'ADN dans les tumeurs des voies aérodigestives supérieures (VADS) et dans des échantillons témoins. (A) Résumé de l'analyse de la méthylation de sites CpG individuels au niveau de huit gènes, dans les tumeurs des VADS et des cellules épithéliales exfoliées de la muqueuse buccale (EEC : pour *exfoliated mouth epithelial cells*) (témoins). (B) Graphique de comparaison des taux de méthylation de l'ADN dans des échantillons de tumeur (VADS) et des échantillons témoins (EEC). Boîtes de synthèse des taux moyens de méthylation de tous les sites CpG analysés pour un gène donné et signification statistique des écarts de méthylation entre tumeurs (VADS) et échantillons témoins (EEC). Source: Mani *et al.* (2012) ; reproduit avec la permission de l'éditeur.



pouvait être exploité dans le cadre d'études épidémiologiques. A l'aide de deux techniques indépendantes, mais complémentaires, nous avons donc évalué les taux de méthylation générale de l'ADN des cellules sanguines de participants à une étude cas-témoins dans une population bien définie (Le *Long Island Breast Cancer Study Project*, comptant plus de 2100 prélèvements sanguins). Nos résultats obtenus par pyroséquençage (LUMA) et analyse de la méthylation du génome entier (*Illumina Infinium arrays*) ont mis en évidence une hyperméthylation accrue des sites promoteurs dans les cas de cancer du sein, tandis que les taux de méthylation

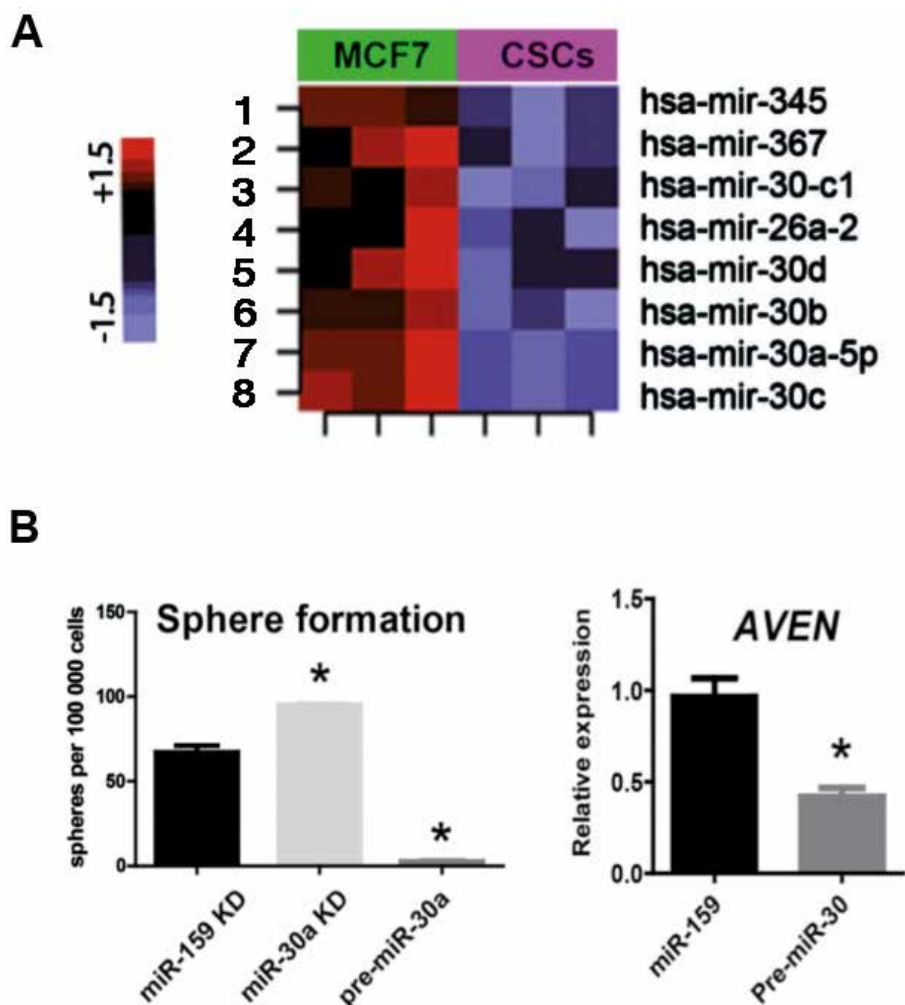
au niveau des éléments répétitifs (test de méthylation LINE-1) n'étaient pas associés au risque de cancer du sein (Xu *et al.*, 2012). Cette étude indique donc que le degré d'hyperméthylation générale des promoteurs, mesurée dans le sang, pourrait être exploité pour évaluer le risque de cancer du sein. D'autres analyses sont actuellement en cours sur les échantillons d'une cohorte prospective (Etude prospective européenne sur le cancer et l'alimentation [EPIC]), pour estimer la valeur de ce marqueur et étudier l'influence éventuelle de la survenue de la maladie (causalité inverse) et du métabolisme monocarboné sur le méthylome de l'ADN sanguin.

IDENTIFICATION DE MICROARN ONCOGÈNES DANS LES MÉCANISMES DE CANCÉROGÈNE ET DE NOUVEAUX BIOMARQUEURS POTENTIELS DU CANCER

La récente découverte d'une nouvelle classe d'ARN non codants de petite taille, les microARN (miARN), a ouvert de nouvelles perspectives pour l'étude des mécanismes de cancérogenèse et la recherche de biomarqueurs. Etant donné que les miARN contrôlent les programmes de développement dans les cellules souches normales, nous avons étudié l'hypothèse de leur rôle éventuel dans le maintien des cellules souches dites cancéreuses (CSC, également connues sous le nom de cellules initiatrices de tumeur mammaire). A cette fin, nous avons établi un profil complet de l'expression des miARN dans un modèle de CSC présumées du sein. Nous avons ainsi découvert que ces cellules présentaient un profil unique d'expression des miARN, marqué par une très faible expression de la famille miR-30 (Figure 3). Nous avons ensuite montré que cette famille miR-30 régulait la croissance des cellules non adhérentes. Un criblage ciblé a révélé qu'elle modulait plus précisément l'expression de gènes impliqués dans l'apoptose et la prolifération cellulaires et que certaines de leurs cibles étaient capables de neutraliser l'effet d'une surexpression de miR-30a (Figure 3). Enfin, la surexpression de miR-30a *in vivo* était associée à une plus faible progression des tumeurs du sein (Ouzounova *et al.*, 2013). Il s'agit de la première analyse prédictive de la cible sur une famille complète de miARN potentiellement impliqués dans la survie des CSC du sein.

Parmi les différents biomarqueurs du cancer, les miARN sont considérés comme les plus prometteurs compte tenu de leur remarquable stabilité, de leur spécificité par rapport au type de cancer et de leur présence dans les liquides corporels. Dans le cadre d'une étude collaborative entre le CIRC, le *N.N. Blokhin Cancer Research Center* (Moscou, Fédération de Russie) et l'Hôpital Louis Pradel des Hospices Civils de Lyon (France), nous avons comparé les profils de miARN circulants chez des patients atteints d'un cancer du poumon, avant et après ablation de la tumeur, en supposant que les taux des

Figure 3. Identification de microARN (miARN) impliqués dans la survie de cellules souches mammaires cancéreuses (CSC pour *cancer stem cells*). (A) Le profilage complet de l'expression des miRNA dans un modèle *in vitro* de CSC mammaires présumées a mis en évidence une sous-expression de la famille miR-30 dans ces cellules. Les cellules MCF7 ont été comparées aux CSC (sélectionnées sur la base de leur croissance non-adhérente). (B) L'inhibition de miR-30 (à l'aide de l'oligonucléotide inhibiteur de miR-30a, KD) favorise la croissance non-adhérente, tandis que sa surexpression (pre-miR-30a) l'entrave (partie gauche). miR-30 cible la protéine anti-apoptose AVEN (partie droite). Source : Ouzounova *et al.* (2013) ; reproduit avec la permission de l'éditeur.



miARN associés à la tumeur chuteraient après l'intervention chirurgicale. Nos résultats ont mis en évidence une série particulière de miARN (miR-205, -19a, -19b, -30b et -20a) dont les taux sanguins avaient considérablement diminué chez les patients opérés (Aushev *et al.*, 2013). Il est intéressant de noter que dans les cas de cancer du poumon, les taux plasmatiques de ces miARN étaient élevés dans les exomes spécifiques de la tumeur. Par ailleurs, on a observé que des cellules cancéreuses du poumon mises en culture sécrétaient sélectivement plusieurs de ces miARN dans le milieu (Figure 4) (Aushev *et al.*, 2013). Ces résultats viennent renforcer l'idée que les cellules tumorales secrètent dans la circulation des exomes contenant des miARN dont le profilage pourrait révéler de puissants biomarqueurs du cancer.

MÉCANISMES ÉPIGÉNÉTIQUES DANS LE CONTRÔLE DES PROCESSUS CELLULAIRES ET LA CANCÉROGENÈSE

Nous avons précédemment montré que les modifications et le remodelage des histones sont des mécanismes importants pour donner accès aux lésions de l'ADN et permettre leur réparation efficace (Gospodinov et Herceg, 2013a ; Sawan *et al.*, 2013). Dans cette étude, nous avons identifié TRRAP, composant essentiel des complexes histone acétyltransférase (HAT), comme étant une nouvelle cible de la dégradation protéolytique, dépendante du cycle cellulaire. La surexpression de TRRAP ou sa stabilisation induite par mutation entraînait de nombreuses altérations mitotiques, notamment des chromosomes retardataires, des ponts interchromosomiques, l'absence de cohésion entre chromatides sœurs et un défaut de condensation des

chromosomes (Figure 5). Nous avons ensuite découvert que ces altérations mitotiques étaient associées à une hyperacétylation générale de l'histone H4. Il est donc clair que TRRAP et l'acétylation des histones médiée par TRRAP sont indispensables à la condensation de la chromatine, à la ségrégation chromosomique et à la stabilité génomique (Ichim *et al.*, 2013). Avec les récentes observations de mutations récurrentes du gène TRRAP dans plusieurs types de cancer (mélanome, adénocarcinome pancréatique et carcinome hépatocellulaire), nos résultats montrent que la dérégulation des complexes TRRAP/HAT et de l'acétylation des histones, entraînant une modification des niveaux de compaction de la chromatine, pourrait constituer un mécanisme important d'instabilité chromosomique et de tumorigenèse.

DÉVELOPPEMENT DE MÉTHODOLOGIES ÉPIGÉNOMIQUES ET DE STRATÉGIES DE PROFILAGE APPLICABLES AUX BIOBANQUES ET AUX COHORTES EN POPULATION

Les progrès spectaculaires réalisés en épigénomique ont considérablement accéléré les recherches concernant les mécanismes de la cancérogenèse et ouvert de nouvelles perspectives dans le domaine de la recherche sur le cancer (Herceg *et al.*, 2013 ; Umer *et al.*, 2013 ; Wild *et al.*, 2013 ; Nogueira da Costa *et al.*, 2012). Le Groupe EGE a participé à plusieurs projets à long terme, coordonnés par le CIRC, qui contribueront encore largement à la recherche sur le cancer et à l'épidémiologie moléculaire dans les années à venir. Il s'agit notamment de vastes cohortes prospectives, d'études cas-témoins, d'études d'intervention et de consortiums (tels que la cohorte EPIC

et l'*International Childhood Cancer Cohort Consortium* [I4C]). Par conséquent, l'une de nos priorités consiste à développer des méthodologies efficaces en génomique et épigénomique, qui soient applicables aux biobanques associées aux études en population. Pour mieux comprendre les éléments fonctionnels dans l'épigénome des cellules normales et cancéreuses humaines, nous avons exploité les améliorations apportées en terme de rendement et de coût d'analyse des profils de méthylation, de modifications des histones et de séquençage des miARN, par la récente mise en place d'une plateforme Illumina (pyroséquençage et microbilles nouvelle génération) et d'une plateforme de séquençage automatisée nouvelle génération (NGS), au Centre. En étroite collaboration avec les épidémiologistes et les chercheurs en laboratoire du CIRC, ainsi qu'avec des consortiums et des groupes extérieurs, le Groupe EGE contribue à faciliter l'application de ces nouvelles techniques, permettant ainsi à l'épigénomique du cancer de passer d'une approche ciblée à une approche pangénomique. Ces études visent à parfaire notre compréhension des mécanismes épigénétiques impliqués dans le développement du cancer et pourraient devenir la référence en matière d'études visant à identifier des biomarqueurs et des cibles moléculaires pour la prévention (Aury-Landas *et al.*, 2013 ; Genevois *et al.*, 2013 ; Kaur *et al.*, 2012 ; Lee *et al.*, 2013a ; Rakosy *et al.*, 2013 ; Sawan *et al.*, 2013 ; Siouda *et al.*, 2012 ; Xu *et al.*, 2012 ; Zoldoš *et al.*, 2012). Elles renforcent également nos collaborations avec différents groupes au sein du CIRC et à l'extérieur, contribuant ainsi à l'ensemble des réalisations scientifiques du Centre.

Figure 4. La comparaison des profils de microARN (miARN) dans le plasma avant et après ablation de la tumeur a mis en évidence de nouveaux biomarqueurs du cancer pulmonaire. (A) Diagramme de dispersion des taux d'expression pré-/post-opératoires des miARN analysés chez des patients atteints d'un cancer du poumon. Analyse réalisée avec le logiciel *BRB-ArrayTools*. Le groupe des miARN dans la partie gauche du diagramme (miR-205, -19a, -19b, -451, -30b, -20a et -93) est le plus abondant dans les échantillons plasmatiques des cas de cancer du poumon ; il diminue après ablation de la tumeur. (B) Enrichissement en différents miARN dans la fraction précipitée par *ExoQuick* (fraction contenant les exomes) comparée au surnageant (fraction sans exomes) des mêmes échantillons plasmatiques pré-opératoires des cas de cancer du poumon. Source : Aushev *et al.* (2013) ; reproduit avec la permission de l'éditeur.

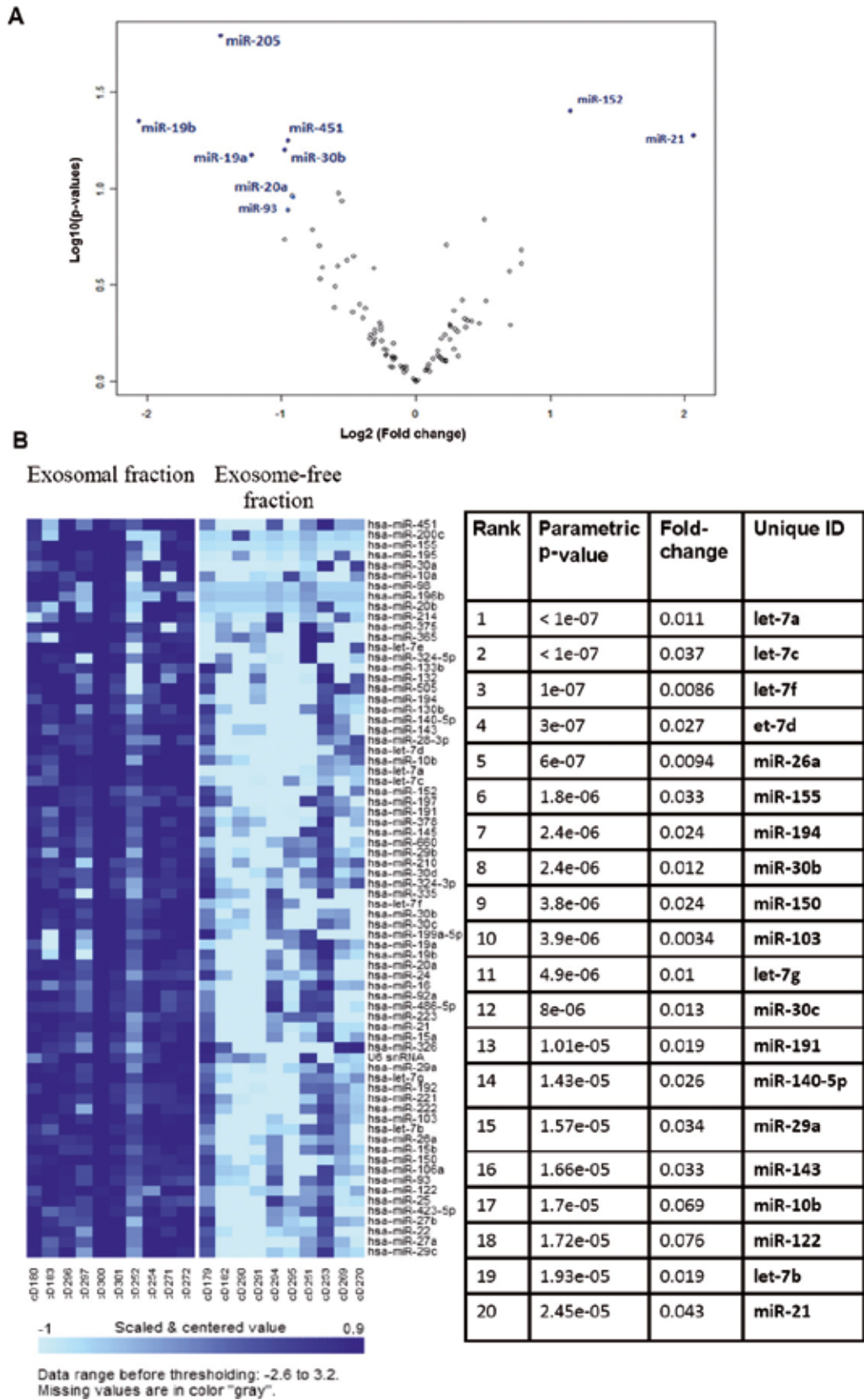
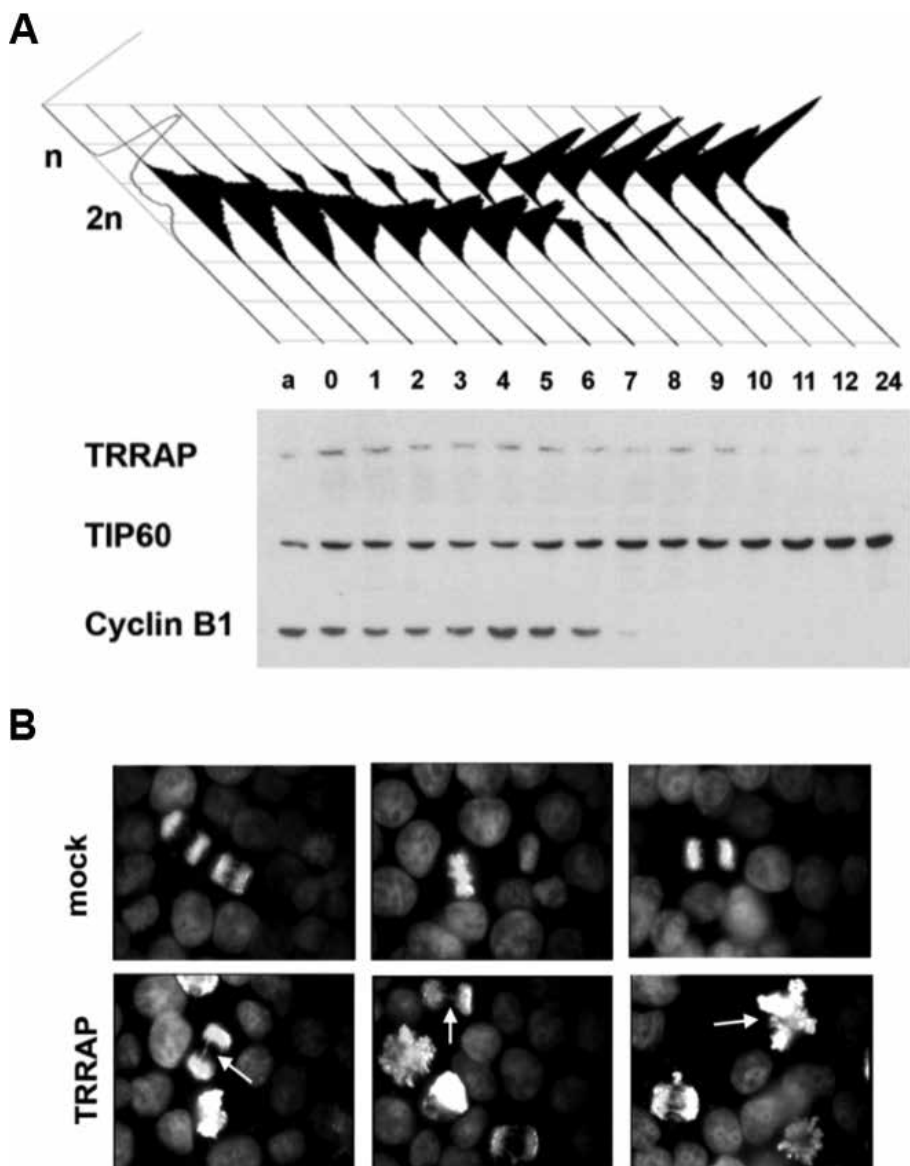


Figure 5. La dégradation de TRRAP avant la division cellulaire est essentielle à la condensation correcte de la chromatine et à une ségrégation chromosomique correcte. (A) Les taux du régulateur épigénétique TRRAP sont fonction du cycle cellulaire. (B) La dégradation aberrante de TRRAP entraîne des altérations mitotiques et des aberrations chromosomiques. Source : Ichim *et al.* (2013) ; reproduit avec la permission de l'éditeur.



Le Groupe EGE remercie les personnes suivantes pour leur collaboration :

Zhao-Qi Wang, Iéna, Allemagne ; Terry Dwyer, Melbourne, Gabriella Tikellis, Victoria, Australie ; Christoph Bock, Vienne, Autriche ; André Nogueira da Costa, Bruxelles, Belgique ; Felipe Pinto, Rio de Janeiro, Brésil ; Anastas Gospodinov, Sofia, Bulgarie ; Chantal Matar, Ottawa, Canada ; Gordan Lauc, Nino Sincic, Zagreb, Croatie ; Carlos Gonzalez, Barcelone, Espagne ; Mark Billaud, Saadi Khochbin, Claire Vourc'h, Grenoble, Isabelle Chemin, Thierry Frebourg, Rouen, Pierre Hainaut, Patrick Mehlen, Philippe Merle, Alain Puissieux, Jean-Yves Scoazec, Christian Trepo, Qing Wang, Fabien Zoulim, Lyon, Eric Julien, Claude Sardet, Montpellier, Ellen Obberghen-Schilling, Nice, France ; Margit Balazs, Debrecen, Hongrie ; Siri Haberg, Oslo, Norvège ; Yun Yun Gong, Belfast, Caroline Relton, Newcastle, Michael Routledge, Leeds, Elio Riboli, Paolo Vineis, Londres, Royaume-Uni ; Jia Chen, New York, Carlo Croce, Ohio, Bing Ren, San Diego, Vivek Shukla, Houston, USA.

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

Commission européenne, Bruxelles, Belgique
Agence nationale de recherches sur le SIDA et les hépatites virales (ANRs), France
Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC), France
Institut National du Cancer, Paris, France
La Ligue contre le Cancer, Comité de la Loire, France
The Bill & Melinda Gates Foundation, USA
National Institutes of Health, National Cancer Institute, USA

GROUPE MÉCANISMES MOLÉCULAIRES ET BIOMARQUEURS (MMB)

Chef

Dr Jiri Zavadil

Chercheurs

Dr Elisabetta Kuhn

Dr Magali Olivier

Technicienne de laboratoire

Dr Stéphanie Villar

Secrétariat

Sylvie Nouveau

Boursiers post-doctoraux

Dr Xavier Castells Domingo

Dr Sébastien Couraud

(jusqu'en novembre 2012)

Dr André Nogueira da Costa

(jusqu'en novembre 2012)

Dr Felipe Vaca Paniagua

(jusqu'en novembre 2013)

Dr Yan Song

Etudiants

Maude Ardin (jusqu'en juin 2013)

Kevin Bardin (jusqu'en août 2012)

Imen Chouikh (jusqu'en juin 2012)

Yayun Dai (jusqu'en décembre 2012)

Daniela Dos Santos Silva

(jusqu'en mai 2012)

José Luis Gonzalez Pisa

(jusqu'en septembre 2012)

Hind Hafsi (jusqu'en décembre 2012)

Hana Huskova (jusqu'en mai 2013)

Sandra Karanovic

(jusqu'en mai 2013)

Sandra Ortiz-Cuaran

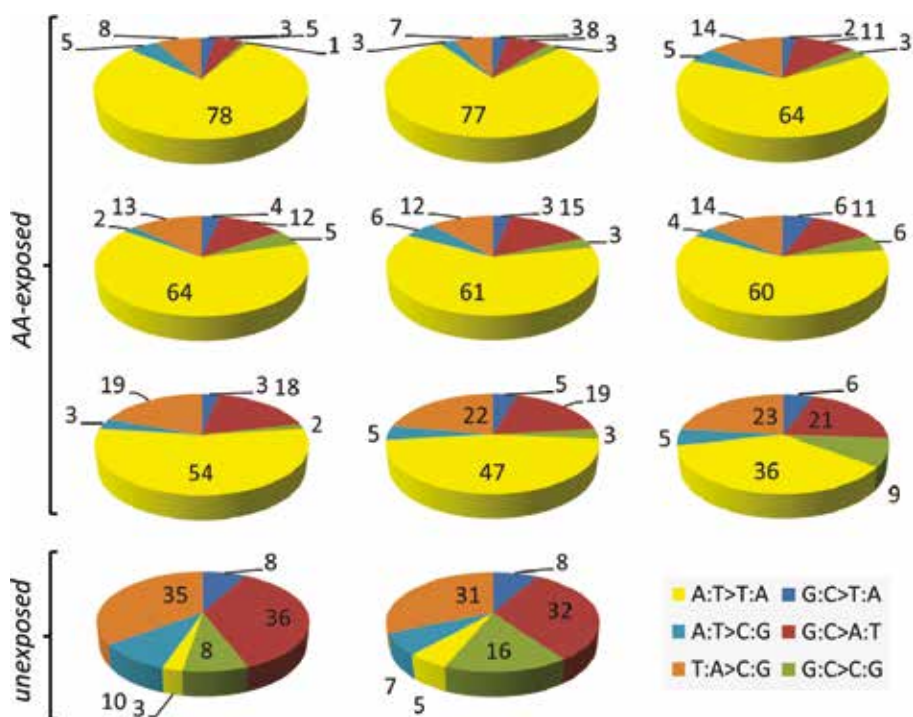
(jusqu'en mai 2012)

L'objectif du Groupe Mécanismes moléculaires et Biomarqueurs (MMB) consiste à i) identifier des altérations génétiques, des biomarqueurs et des mécanismes moléculaires associés à des expositions environnementales spécifiques responsables de la cancérogenèse chez l'homme, et ii) à distinguer les événements clés *conducteurs* des événements *passagers* sans conséquences fonctionnelles ou structurales. A l'aide d'approches mécanistiques et d'épidémiologie moléculaire, le Groupe MMB étudie actuellement les cancers urothéliaux associés à l'exposition alimentaire à l'acide aristolochique (AA), et le cancer du sein triple négatif (CSTN), sous-type de tumeur mammaire caractérisé par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone et l'absence d'expression du récepteur du facteur de croissance épidermique 2. Enfin, le Groupe MMB entretient une base de données en ligne (<http://www-p53.iarc.fr>) des profils de mutation *TP53* et des phénotypes correspondants dans les tumeurs humaines. Cette base de données rassemble toutes les informations sur les biomarqueurs candidats diagnostiques et pronostiques, ainsi que sur les relations entre exposition et étiologie du cancer. Le cadre conceptuel global du Groupe MMB et les résultats de ses travaux constituent une base pour les futurs programmes transversaux de prévention de certains cancers chez l'homme, conduits dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI). Ce rapport présente les principaux résultats obtenus au cours de ce biennium.

ÉPIDÉMIOLOGIE MOLÉCULAIRE DES CANCERS UROTHÉLIAUX ASSOCIÉS À L'ACIDE ARISTOLOCHIQUE

Dans le cadre d'une collaboration internationale, le Groupe MMB participe à l'identification d'altérations génétiques et de biomarqueurs dans les cancers urothéliaux associés à l'exposition alimentaire à l'AA. Largement répandu, l'AA est une cytotoxine et un puissant cancérogène végétal (Groupe 1 des *Monographies du CIRC*), responsable de néphropathies à l'acide aristolochique (NAA) et de carcinomes urothéliaux de l'appareil urinaire (CUAU). On estime qu'il y a dans le monde des dizaines à

Figure 1. Identification du profil prédominant de transversion A:T → T:A dans les échantillons tumoraux de carcinomes urothéliaux de l'appareil urinaire (CUAU) associés aux néphropathies à l'acide aristolochique (NAA). Pourcentages d'altérations individuelles identifiées par séquençage pangénomique (séquenceur Illumina HiSeq2500). Le nombre moyen de mutations par échantillon tumoral s'élevait à 532 (éventail de 250 à 1292).



des centaines de millions de personnes exposées (Chen *et al.*, 2012 ; Olivier *et al.*, 2012). Grâce au séquençage haut débit de l'ADN de CUAU, nous avons identifié une prédominance sur l'ensemble du génome des transversions A:T → T:A, mutation « signature » spécifique de l'exposition à l'AA (Figure 1). Nous avons ensuite déterminé le profil des microARN spécifique des CUAU, à présent étudiés comme biomarqueurs urinaires non-invasifs de cancérogenèse récurrente dans les NAA. Ensemble, nos résultats justifient la prise de mesures préventives et préparent le terrain aux études d'épidémiologie moléculaire, rentables et à haute capacité, visant à identifier de nouvelles populations à risque, notamment dans les PRFI d'Asie

du Sud et d'Asie orientale, et à diminuer le fardeau du cancer associé aux NAA dans le monde.

ÉTUDE MOLÉCULAIRE INTÉGRÉE DES TUMEURS DU SEIN TRIPLE NÉGATIVES

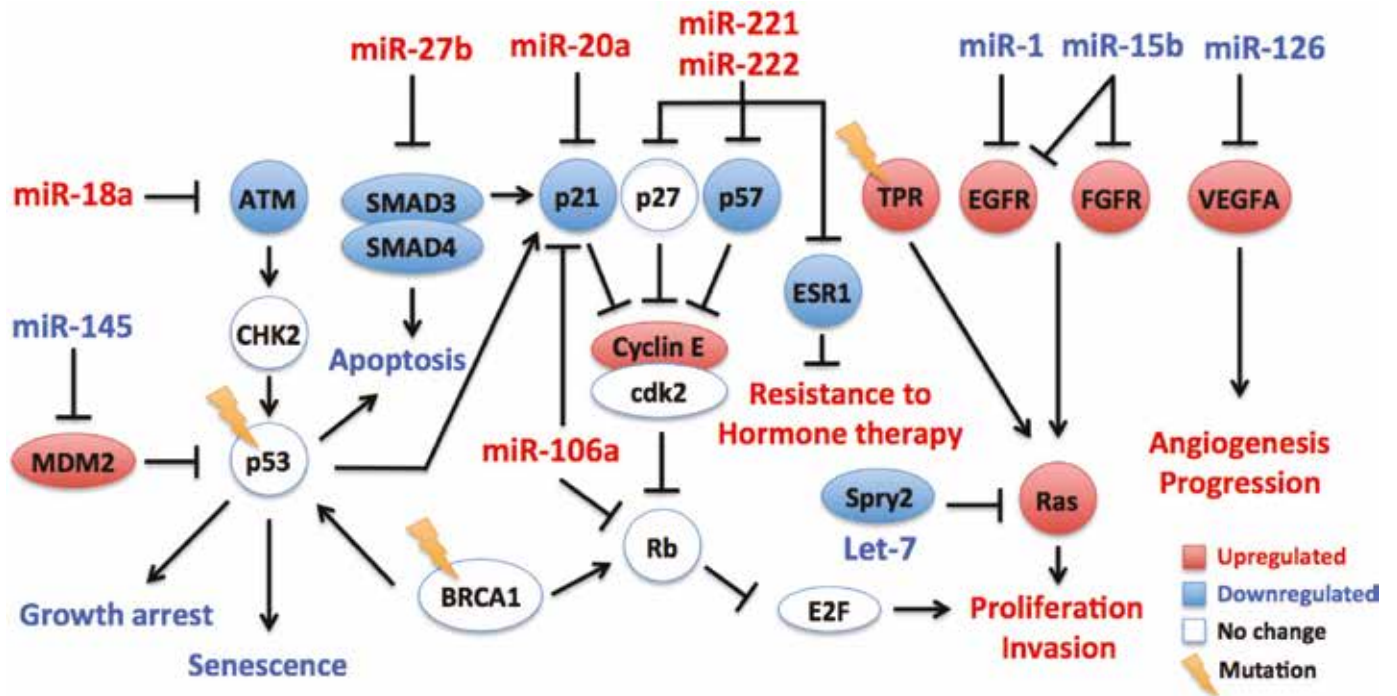
Les tumeurs mammaires triple négatives (TMTN) représentent 10 à 20% des sous-types de cancer du sein. Elles se caractérisent par une hétérogénéité moléculaire, un mauvais pronostic et l'absence de traitement ciblé. On observe une prévalence plus élevée de ces tumeurs dans certaines populations de femmes, comme les mexicaines. Nous avons étudié les profils moléculaires spécifiques des TMTN à l'aide d'analyses intégrées haut débit

Tableau 1. Mutations *TP53* dans les TMTN

Type de mutation	Altération	Position génomique (hg19)
SSB	c.G396C:p.K132N	chr17: 7 578 534
Délétion	c.183_201del:p.61_67del	chr17: 7 578 252–7 578 270

SSB : substitution mononucléotidique ; TMTN : Tumeur mammaire triple négative.

Figure 2. Programmes de régulation globale des gènes dans les tumeurs mammaires triple négatives (TMTN) de femmes mexicaines, identifiés par séquençage pangénomique et analyse intégrée du transcriptome.



sur des échantillons tumoraux archivés de patientes mexicaines, combinant le séquençage de l'exome complet, le profilage transcriptomique (miARN et ARNm) et des analyses bioinformatiques complexes. Nous avons ainsi mis en évidence des mutations délétères dans des gènes « conducteurs » dont l'expression favorise la survenue du cancer, tels que *TP53* (Tableau 1), *BRCA1*, *HIF1A*, *RELA*, *PRKG1* et *KDM6A*, ainsi que des mutations dans des gènes de réparation de l'ADN. Ces résultats concordent avec l'instabilité génomique accrue observée dans les TMTN. Le profilage transcriptomique a identifié les signatures de processus initiateurs et promoteurs de tumeur, mais le programme moléculaire aberrant dans son ensemble présentait un degré d'ambivalence impliquant une répression des signaux de contrôle du cycle cellulaire et de l'apoptose, doublée d'une activation des cascades participant à la promotion tumorale et à la prolifération (Figure 2).

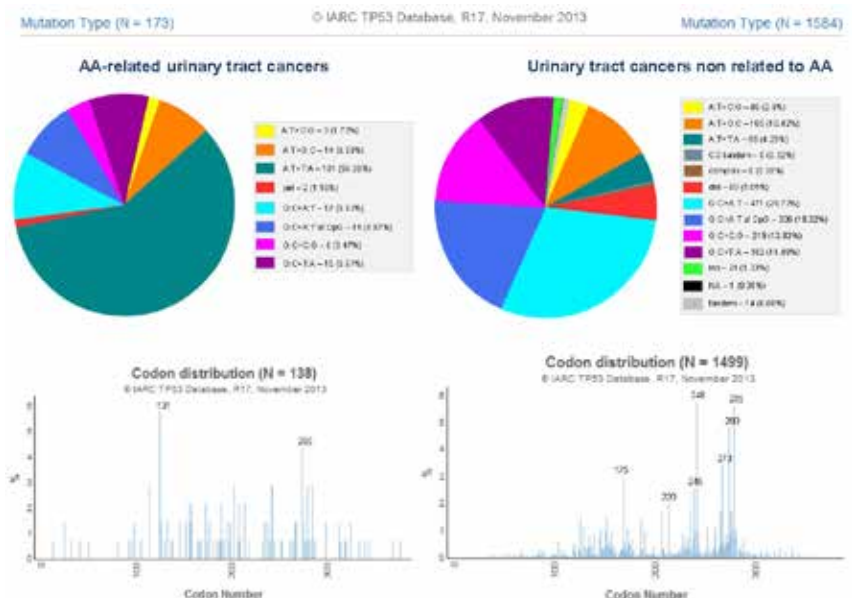
BASE DE DONNÉES DU CIRC DES ALTÉRATIONS DU GÈNE *TP53* DANS LES CANCERS CHEZ L'HOMME

Le Groupe MMB entretient la Base de données des mutations *TP53* du

CIRC (<http://p53.iarc.fr>), une ressource publique en ligne, entièrement consultable et téléchargeable, contenant des données relatives aux variations

génétiques concernant le gène le plus fréquemment muté dans les cancers. La base de données permet d'interpréter la signification clinique et biologique de plus

Figure 3. Le site internet de la Base de données *TP53* du CIRC offre des outils graphiques pour l'analyse des profils de mutation dans les cancers humains. C'est un outil d'exploitation des données et un ensemble de données de référence pour les études d'épidémiologie moléculaire. Les exemples de graphes montrent les différents profils de mutation observés dans les cancers urothéliaux chez des patients exposés à l'acide aristolochique (AA) (partie gauche : prédominance de A:T → T:A en des points chauds spécifiques) ou non exposés (partie droite : prédominance de G:C → A:T en des points chauds différents).



de 5000 variants génétiques de *TP53* et donne des renseignements complets sur leurs effets structurels/fonctionnels, les phénotypes tumoraux associés, les données démographiques du patient, les facteurs de risque et les expositions. Elle rassemble les données à la fois sur les mutations germinales et somatiques ainsi que sur l'impact fonctionnel de ces mutations dans des modèles

expérimentaux. La base de données est une ressource très sollicitée, avec plus de 3700 citations dans des publications scientifiques. Elle est utilisée dans le monde entier par des chercheurs, des médecins et des stagiaires. En 2012, son site internet a été remanié afin d'améliorer son interactivité et permettre l'analyse de nouvelles séries de données. Le Groupe MMB a également publié

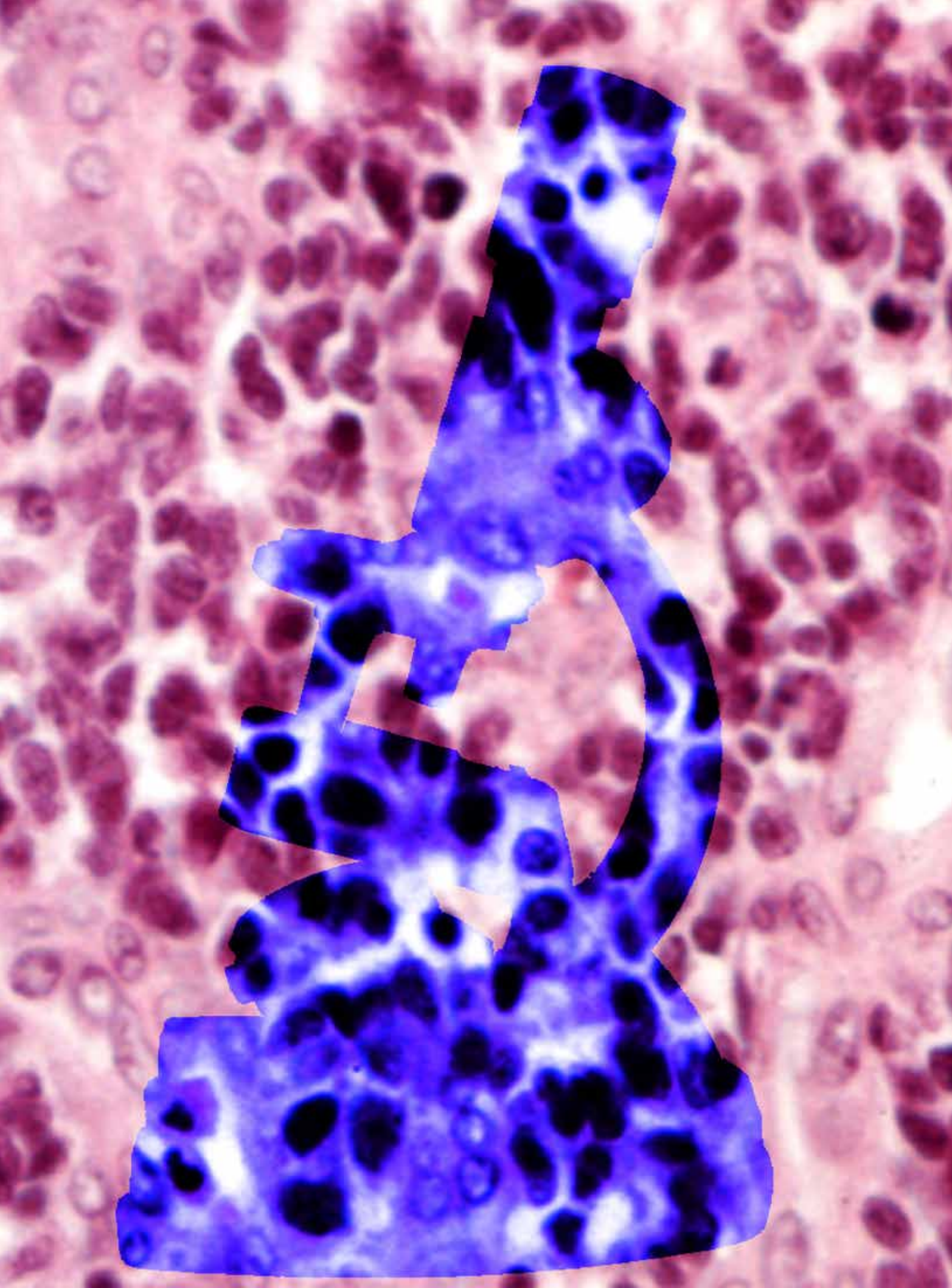
des études concernant la façon dont la recherche sur *TP53* nous a aidé à mieux comprendre les bases moléculaires du cancer chez l'homme, et de quelle façon ces connaissances se traduisent en termes de prise en charge, de thérapie et d'épidémiologie du cancer (Figure 3) (Fernández-Cuesta *et al.*, 2012 ; Hainaut *et al.*, 2013 ; Hollstein *et al.*, 2013).

Le Groupe MMB remercie les personnes suivantes pour leur collaboration :

Richard Cotton, Melbourne, Australie ; Shahrokh F. Shariat, Vienne, Autriche ; Joëlle Nortier, Sandrine Rorive, Thierry Roumeguère, Bruxelles, Belgique ; Damir Dittrich, Bojan Jelaković, Sandra Karanović, Neda Slade, Karla Tomić, Zagreb, Croatie ; Gerard Zalcman, Caen, Sebastien Couraud, Mojgan Devouassoux-Shisheboran, Lyon, Géraldine Cancel-Tassin, Olivier Cussenot, Francois Radvanyi, Paris, France ; Thangarajan Rajkumar, Rajaraman Swaminathan, Chennai, Ganesh Bakshi, Rajesh Dikshit, Bombay, Inde ; Rosa María Álvarez Gómez, Hector Aquiles Maldonado, Enrique Bargalló, David Cantú de León, Veronica Fragoso Ontiveros, Luis Alonso Herrera Montalvo, Alejandro Mohar Betancourt, Carlos Perez Plasencia, Mexico, Mexique ; Monica Hollstein, Leeds, Royaume-Uni ; Kathleen G. Dickman, Arthur P. Grollman, Thomas Rosenquist, New York, USA.

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

Commission européenne, Bruxelles, Belgique
Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT), Paris, France



SECTION PATHOLOGIE MOLÉCULAIRE (MPA)

Chef

Dr Hiroko Ohgaki

Responsable scientifique

Dr Rachel Purcell
(jusqu'en septembre 2013)

Secrétariat

Anne-Sophie Hameau

Editeur technique

Dr Heidi Mattock
(jusqu'en octobre 2012)

Base de données

Alberto Machado
Delphine Nicolas

Assistants techniques

Cecilia Sirand (jusqu'en avril 2013)
Christine Carreira

Chercheurs extérieurs et boursiers

Dr Young Ho Kim
(jusqu'en avril 2013)
Dr Daniela Pierscianek
(jusqu'en novembre 2012)
Dr Naosuke Nonoguchi
(jusqu'en juin 2013)
Dr Kazuya Motomura
(jusqu'en septembre 2012)
Dr Ji Eun Oh
Dr Takashi Ohta
Dr Xing Jiao
Dr Cong Li

LA SECTION PATHOLOGIE MOLÉCULAIRE (MPA) ÉTUDIE LES BASES MOLÉCULAIRES DES NÉOPLASMES CHEZ L'HOMME, EN PARTICULIER DES TUMEURS DU CERVEAU, EN UTILISANT DES ÉCHANTILLONS DE TUMEUR PRÉLEVÉS CHEZ DES PATIENTS POUR LESQUELS ON DISPOSE DE DONNÉES CLINIQUES ET D'UN SUIVI. DES PHÉNOTYPES HISTOLOGIQUEMENT RECONNUS SONT CORRÉLÉS AVEC DES GÉNOTYPES ET DES PROFILS D'EXPRESSION POUR I) ÉLUCIDER LES BASES MOLÉCULAIRES ET LES VOIES GÉNÉTIQUES INTERVENANT DANS LA FORMATION DE TUMEURS CHEZ L'HOMME ; II) IDENTIFIER DES MARQUEURS MOLÉCULAIRES AFIN D'AMÉLIORER LE DIAGNOSTIC ET LA CLASSIFICATION DES TUMEURS ; III) IDENTIFIER LES FACTEURS GÉNÉTIQUES PRÉDICTIFS DE LA SENSIBILITÉ AU TRAITEMENT, DE LA PROGRESSION TUMORALE ET DE L'ISSUE DE LA MALADIE ; ET IV) IDENTIFIER L'ÉTIOLOGIE DES CANCERS HUMAINS À L'AIDE DES DONNÉES GÉNÉTIQUES. DEPUIS 2006, LA SECTION MPA ASSURE ÉGALEMENT LA PRÉPARATION DE LA 4^{ÈME} ÉDITION DE LA SÉRIE CLASSIFICATION OMS DES TUMEURS (*WHO BLUE BOOKS*). LE 4^{ÈME} VOLUME (*TUMOURS OF THE BREAST*) ET LE 5^{ÈME} (*TUMOURS OF SOFT TISSUE AND BONE*) ONT ÉTÉ PUBLIÉS EN 2012–2013. LE 6^{ÈME} VOLUME (*TUMOURS OF FEMALE REPRODUCTIVE ORGANS*) ET LE 7^{ÈME} (*TUMOURS OF THE LUNG, PLEURA, THYMUS AND HEART*) SONT EN COURS DE PRÉPARATION. LES PRINCIPAUX PROJETS DE LA SECTION MPA PENDANT CE BIENNIUM SONT DÉTAILLÉS CI-DESSOUS.

VOIES GÉNÉTIQUES INTERVENANT DANS LA PATHOGENÈSE DES GLIOBLASTOMES PRIMITIFS ET SECONDAIRES

Le glioblastome est la plus fréquente et la plus agressive des tumeurs malignes du cerveau. La majorité des glioblastomes (approximativement 90%) se développent rapidement, de novo, chez des malades âgés, sans signe clinique ou histologique d'une lésion précurseur moins maligne (glioblastome primitif). Les glioblastomes secondaires progressent à partir d'astrocytomes diffus de bas grade ou d'astrocytomes anaplasiques. Chez les patients plus jeunes, ils se manifestent avec un degré moindre de nécrose et se situent préférentiellement dans le lobe frontal, et le pronostic est nettement meilleur. Si les

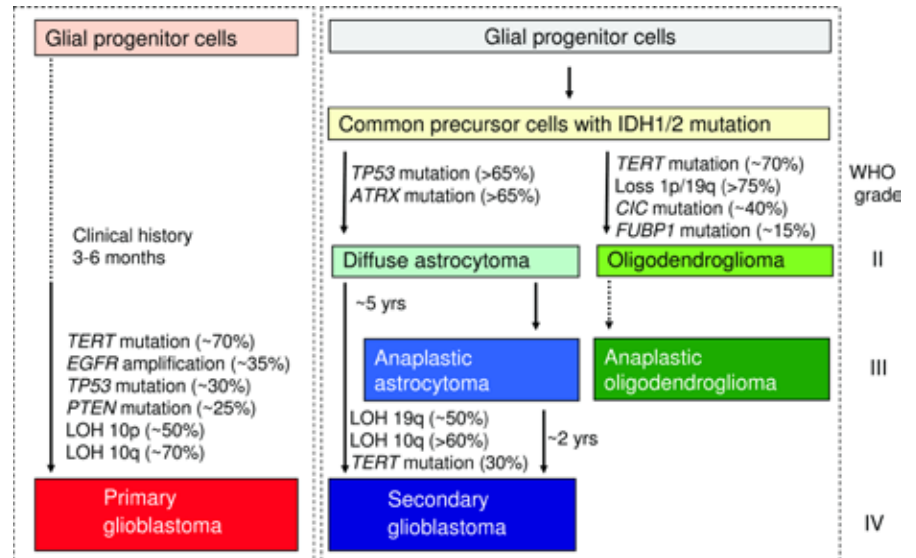
glioblastomes primitifs et secondaires sont généralement indiscernables d'un point de vue histologique, ils diffèrent toutefois dans leurs profils génétique et épigénétique. La mutation *IDH1* constitue ainsi un indicateur génétique décisif du glioblastome secondaire. Absente dans les glioblastomes primitifs, elle est associée à un phénotype d'hyperméthylation. C'est la modification génétique détectée le plus tôt dans les astrocytomes précurseurs diffus de bas grade et les oligodendrogliomes, preuve que ces tumeurs dérivent de cellules neurales précurseurs différentes de celles des glioblastomes primitifs. Il est donc de plus en plus évident que la mutation *IDH1* est un marqueur moléculaire diagnostique définitif des glioblastomes secondaires, plus fiable et plus objectif

que les critères cliniques. En dépit d'une apparence histologique semblable, les glioblastomes primitifs et secondaires sont des entités tumorales distinctes qui proviennent de cellules précurseurs neurales différentes et peuvent exiger des approches thérapeutiques différentes. La Figure 1 illustre les voies génétiques intervenant dans la pathogenèse des glioblastomes primitifs et secondaires.

GAIN FRÉQUENT DE *BRAF* DANS LES GLIOMES DIFFUS DE BAS GRADE PORTEURS D'UNE DÉLÉTION 1p/19q

La duplication chromosomique 7q34 et la fusion des gènes *BRAF-KIAA1549* sont des altérations génétiques, caractéristiques des astrocytomes pilocytiques. Les gains ciblés sur 7q34 semblent fréquents dans les astrocytomes diffus, mais leur signification reste obscure. Nous avons analysé le gain de *BRAF* et les mutations *BRAF* dans 123 gliomes diffus de bas grade. La PCR (*polymerase chain reaction*) quantitative a montré un gain de *BRAF* dans 34% des oligodendrogliomes (17/50), fréquence nettement plus élevée que dans les astrocytomes diffus (13%, 7/55 ; $P = 0,011$). Ce gain de *BRAF* était également fréquent dans les gliomes diffus de bas grade porteurs d'une délétion de 1p/19q (39%) et dans ceux ne présentant aucune des altérations génétiques étudiées (31%), mais il était rare dans ceux porteurs de mutations *TP53* (2%). L'analyse par régression logistique a confirmé l'association positive entre délétion 1p/19q et gain de *BRAF* ($P = 0,003$), et l'association négative entre mutations *TP53* et gain de *BRAF* ($P = 0,004$). L'analyse par hybridation moléculaire *in situ* avec sonde fluorescente (FISH) de 26 gliomes diffus de bas grade présentant un gain de *BRAF* a révélé la fusion *BRAF-KIAA1549* dans un oligodendriome. Le séquençage d'ADNc sur 17 gliomes diffus de bas grade a révélé la fusion *BRAF-KIAA1549* dans un autre oligodendrogliome. Ces résultats indiquent que les gliomes diffus de bas grade, porteurs d'une délétion 1p/19q, présentent souvent des gains de *BRAF* et qu'une petite fraction des oligodendrogliomes peut présenter une fusion *BRAF-KIAA1549*.

Figure 1. Voies génétiques intervenant dans la pathogenèse des glioblastomes primitifs et secondaires.



MÉCANISMES MOLÉCULAIRES DE LA DIFFÉRENCIATION MÉSENCHYMATEUSE DANS LES GLIOSARCOMES

Le gliosarcome est une variante rare du glioblastome, caractérisée par un profil tissulaire biphasique alternant des zones de différenciation gliale ou mésenchymateuse. Des analyses précédentes avaient mis en évidence des altérations génétiques identiques dans les zones tumorales gliales et mésenchymateuses, suggérant que les gliosarcomes étaient génétiquement monoclonaux et que la différenciation mésenchymateuse reflétait une forte instabilité génomique des glioblastomes. Nous avons comparé les déséquilibres chromosomiques par hybridation génomique comparative (105K) dans les régions tumorales gliales et mésenchymateuses de 13 gliosarcomes. Les profils de gain et de perte étaient semblables, excepté le gain sur 13q13.3–q14.1 (\log_2 ratio > 3,0) contenant les gènes *STOML3*, *FREM2*, et *LHFP*, qui était limité à la région tumorale mésenchymateuse d'un seul gliosarcome. D'autres analyses par PCR quantitative sur 64 gliosarcomes ont montré une amplification des gènes *STOML3*, *FREM2* et *LHFP* dans 14 (21%), 10 (15%) et 7 (11%) des régions tumorales mésenchymateuses, respectivement, mais pas dans les régions tumorales gliales. Ces résultats indiquent que les constituants des tissus mésenchymateux d'une petite proportion

de gliosarcomes pourraient dériver de cellules gliales porteuses d'altérations génétiques supplémentaires.

Nous avons également examiné l'immunoréactivité de 40 gliosarcomes pour Slug, Twist, la métalloprotéinase-2 (MMP-2) et MMP-9, impliqués dans la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) des tumeurs épithéliales. L'expression nucléaire de Slug a été détectée dans plus de 50% des cellules néoplasiques dans les régions tumorales mésenchymateuses de 33 gliosarcomes (83%), mais pas dans les régions tumorales gliales ($P < 0,0001$). De la même façon, l'expression nucléaire de Twist a été observée dans plus de 50% des cellules néoplasiques dans les régions tumorales mésenchymateuses de 35 gliosarcomes (88%), mais elle était généralement négative dans les régions tumorales gliales, excepté pour 4 cas ($P < 0,0001$). L'expression de MMP-2 et MMP-9 était aussi nettement plus importante dans les régions tumorales mésenchymateuses que gliales. En revanche, aucun des glioblastomes ordinaires ne présentait une expression de Slug ou Twist dans plus de 10% des cellules néoplasiques. Nous avons donc observé une expression de Slug, Twist, MMP-2 et MMP-9, caractéristique des régions tumorales mésenchymateuses des gliosarcomes. Cette observation suggère que les mécanismes de TEM observés dans les tumeurs épithéliales pourraient aussi participer à la

différenciation mésenchymateuse dans les gliosarcomes.

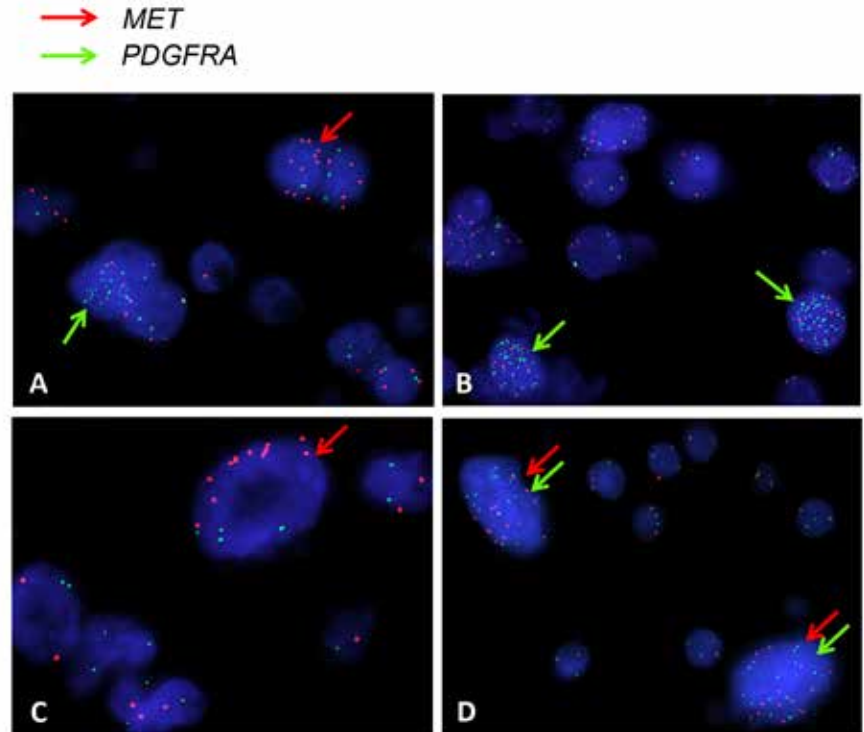
MARQUEURS MOLÉCULAIRES PRONOSTIQUES POUR LES ASTROCYTOMES DIFFUS

Les astrocytomes diffus (grade II de la Classification OMS) tendent à évoluer en glioblastomes secondaires, mais leur vitesse d'évolution et l'issue clinique varient fortement d'un patient à l'autre. Bien que présentant des altérations génétiques distinctes, les glioblastomes primitifs et secondaires possèdent des caractéristiques histologiques identiques. Nous avons donc supposé que le phénotype hautement malin du glioblastome pourrait être dû à des altérations génétiques communes à ses deux sous-types.

Dans la mesure où la perte d'hétérozygotie sur 10q est l'altération génétique la plus fréquente (plus de 60%) à la fois dans les glioblastomes primitifs et secondaires, nous avons commencé par rechercher dans *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) les gènes les plus souvent délétés sur 10q dans les glioblastomes porteurs de mutations *IDH1* (caractéristique du glioblastome secondaire) et ceux ne présentant pas de mutations *IDH1* (caractéristique du glioblastome primitif). Nous avons identifié 10 gènes avec des seuils du rapport logarithmique de vraisemblance à $-1,0$. Pour des seuils du rapport logarithmique de vraisemblance à $-2,0$, seul *DMBT1* sur 10q26.13 reste un gène délété dans les glioblastomes avec ou sans mutations *IDH1* (12,5% contre 8,0%). Nous avons ensuite analysé un total de 404 glioblastomes par PCR différentielle et trouvé une délétion homozygote de *DMBT1* aussi fréquente dans les glioblastomes primitifs et secondaires (20% contre 21%). Une petite proportion seulement (11%) d'astrocytomes diffus présentaient également une délétion homozygote de *DMBT1*, par ailleurs, fortement associée à une issue clinique défavorable avec une survie globale plus courte du patient (52,8 mois contre 84 mois ; $P = 0,003$).

Nous avons utilisé une approche similaire pour rechercher dans la base de données du TCGA les gènes fréquemment amplifiés (> 35%) dans les

Figure 2. L'analyse d'astrocytomes diffus par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) avec double couleur, montre l'hétérogénéité intratumorale des gains de *PDGFRA* (vert) et de *MET* (rouge). Dans une même tumeur, *PDGFRA* et *MET* sont amplifiés dans des cellules séparées (A). On observe une amplification de *PDGFRA* (B) ou de *MET* (C) dans des cellules individuelles d'astrocytome diffus, à l'intérieur d'un même échantillon. On observe une co-amplification de *PDGFRA* et *MET* (D) dans de rares cellules tumorales. Source : Motomura *et al.* (2013) ; reproduit avec la permission de l'éditeur.



glioblastomes avec et sans mutations *IDH1*. Nous avons ainsi identifié un total de 25 gènes, dont 21 situés sur 7q31–34. Des analyses par PCR sur 264 gliomes ont révélé un gain du gène *MET* sur 7q31.2 dans les glioblastomes primitifs (47%) et secondaires (44%), suggérant un rôle de cette altération génétique dans la pathogenèse des deux sous-types de glioblastomes. Le gain de *MET* était aussi fréquent dans les astrocytomes diffus (38%), mais moins fréquent dans les oligodendrogliomes (16%). Ce gain était associé à une survie plus courte (en moyenne, 43 mois contre 70,7 mois ; $P = 0,004$), suggérant qu'il puisse constituer un marqueur pronostique utile pour les astrocytomes diffus.

GAIN DE *PDGFRA* DANS LES GLIOMES DIFFUS DE BAS GRADE

Les glioblastomes au profil d'expression génique proneural se caractérisent par la présence fréquente de mutations *IDH1* (caractéristique génétique

des glioblastomes secondaires) et l'amplification de *PDGFRA* (récepteur de la chaîne α du facteur de croissance dérivé des plaquettes). Les mutations *IDH1/2* sont courantes et correspondent à des événements génétiques précoces dans l'astrocytome diffus, précurseur des glioblastomes secondaires. En revanche, on en sait très peu sur le rôle et le moment de l'amplification de *PDGFRA* dans ces tumeurs. Nous avons utilisé la PCR quantitative pour analyser le gain de *PDGFRA* dans 342 gliomes diffus de bas grade. Ce gain de *PDGFRA* a été détecté dans 27 des 166 (16%) astrocytomes diffus, soit beaucoup plus fréquemment que dans les oligodendrogliomes (seulement 3% ; $P < 0,0001$). L'étude de données publiées, précédemment obtenues dans notre laboratoire, a montré une corrélation inverse entre le gain de *PDGFRA* et les mutations *IDH1/2* ($P = 0,018$) ou la perte de 1p/19q ($P < 0,0001$). La majorité des astrocytomes diffus présentent des mutations *IDH1/2* et/ou un gain de

PDGFRA (154 des 166 soit 93%). Chez ces patients, le gain de *PDGFRA* est associé à une survie moyenne de $8,8 \pm 1,6$ ans, semblable à celle associée aux mutations *IDH1/2* ($7,8 \pm 0,5$ ans) ou *TP53* ($7,6 \pm 0,6$ ans), mais nettement plus longue que celle associée au gain de *MET* ($4,4 \pm 0,7$ ans). Nous avons utilisé la technique FISH double couleur sur 6 astrocytomes diffus présentant une co-amplification de *PDGFRA* et *MET* identifiée par PCR quantitative. Nous avons ainsi observé que les *PDGFRA* et *MET* étaient généralement amplifiés dans des populations de cellules tumorales distinctes. Nous avons également observé la présence focalisée de cellules tumorales porteuses d'une co-amplification, indiquant une hétérogénéité intratumorale même dans les astrocytomes diffus.

ALTÉRATIONS GÉNÉTIQUES DANS LES MICROARN DES MÉDULLOBLASTOMES

Les microARN (miARN) contrôlent toute une variété de processus cellulaires via la régulation de nombreux gènes cibles. Nous avons analysé 48 médulloblastomes pour y dépister les mutations, délétions et amplifications dans 9 gènes de miARN, sélectionnés en raison de la présence de séquences cibles potentielles dans la région 3' non traduite de l'ARNm de MYCC. La PCR différentielle a mis en évidence des délétions dans les gènes *miR-186* (15%), *miR-135a-1* (33%), *miR-548d-1* (42%), *miR-548d-2* (21%), et *miR-512-2* (33%) ; tandis qu'une délétion ou une amplification était détectée dans les gènes *miR-135b* (23%) et *miR-135a-2* (15%). Dans 10% des médulloblastomes, *miR-33b* portait une délétion, une amplification ou une mutation sur le miARN précurseur. Dans l'ensemble, 35 des 48 médulloblastomes (73%) portaient au moins une altération. La PCR en temps réel a révélé une surexpression de MYCC dans 11 des 37 médulloblastomes (30%). Cette surexpression était corrélée avec la délétion de *miR-512-2* ($P=0,0084$). Une réduction de l'expression de *miR-512-5p* (séquence mature de *miR-512-2*) par ARN anti-sens entraînait une nette régulation positive de l'expression de MYCC dans des cellules HeLa et A549. En revanche, la surexpression forcée de *miR-512-2* dans des lignées cellulaires DAOY de médulloblastome/tumeur

neuroectodermale primitive (TNP), UW-228-2 et PFSK, se traduisait par une régulation négative de la protéine MYCC. De plus, les résultats des luciférase reporter-tests indiquent que *miR-512-2* cible le gène MYCC. D'après toutes ces observations, les altérations dans les gènes des miARN pourraient constituer un mécanisme alternatif entraînant une surexpression de MYCC dans les médulloblastomes.

CLASSIFICATION OMS DES TUMEURS (WHO BLUE BOOKS)

L'objectif de ce projet consiste à établir un système de classification pathologique, génétique et de stadification des tumeurs chez l'homme, qui soit accepté et utilisé partout dans le monde. Il est difficile de mener des études épidémiologiques et des essais cliniques en l'absence de critères diagnostiques histopathologiques et cliniques clairement définis, et plus récemment, en l'absence de profils d'expression et de profils génétiques. Par conséquent, ce projet est d'un grand intérêt, non seulement pour la communauté des pathologistes, mais aussi pour l'enregistrement des cancers, les études épidémiologiques, les essais cliniques et la recherche sur le cancer en général.

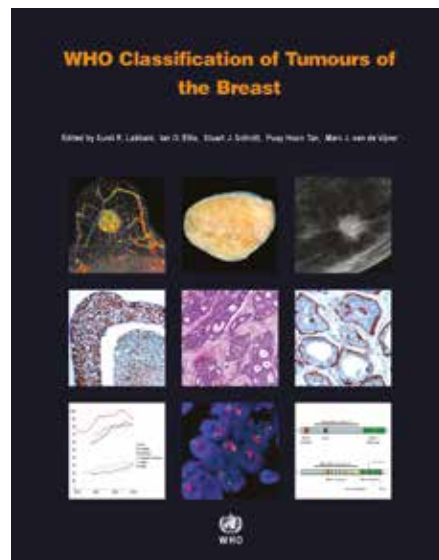


Figure 3. Couverture du volume *WHO Classification of Tumours of the Breast*, 4^{ème} édition.

Le CIRC est chargé de ce projet depuis la 3^{ème} édition des *WHO Blue Books* (2000–2005), qui couvrait tous les organes en 10 volumes et décrivait de façon strictement axée sur la maladie, les critères diagnostiques, les caractéristiques pathologiques et les altérations génétiques associées. Chaque volume a été imprimé entre 10 000 et 35 000 exemplaires ont été distribués dans le monde entier.

Figure 4. Groupe de travail de la réunion éditoriale et de consensus pour le volume *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*. La réunion a eu lieu à l'Université de Zurich, Suisse, du 18 au 20 avril 2012. Photographie de Norbert Wey.



La préparation de la dernière édition (4^{ème}) a débuté en 2006, avec quatre nouveaux éditeurs (Dr Fred Bosman, Université de Lausanne, Suisse ; Dr Elaine Jaffe, *National Institutes of Health*, Bethesda, Etats-Unis ; Dr Sunil Lakhani, *University of Queensland*, Brisbane, Australie ; et Dr Hiroko Ohgaki, CIRC).

- Le premier volume de la 4^{ème} édition, *Tumours of the Central Nervous System*, a été publié en juin 2007.

- Le deuxième volume, *Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, a été publié en septembre 2008 et plus de 35 000 exemplaires ont été diffusés dans le monde.

- Le troisième volume, *Tumours of the Digestive System*, préparé avec quatre éditeurs (Dr F. Bosman, Lausanne, Suisse ; Dr F. Carneiro, Porto, Portugal ; Dr R.H. Hruban, Baltimore, Etats-Unis ; et Dr N.D. Theise, New York, Etats-Unis), a été publié en 2010.

- Le quatrième volume, *Tumours of the Breast*, préparé avec cinq éditeurs (Dr Sunil R. Lakhani, *University of Queensland*, Brisbane, Australie ; Dr Ian Ellis, *University of Nottingham*, Royaume-Uni ; Dr Stuart Schnitt, *Beth Israel Deaconess Medical Center*, Boston, USA ; Dr Puay Hoon Tan, *Singapore General Hospital*, Singapour ; et Dr Marc

J. van de Vijver, *Academic Medical Center*, Amsterdam, Pays-Bas), a été publié en juillet 2012.

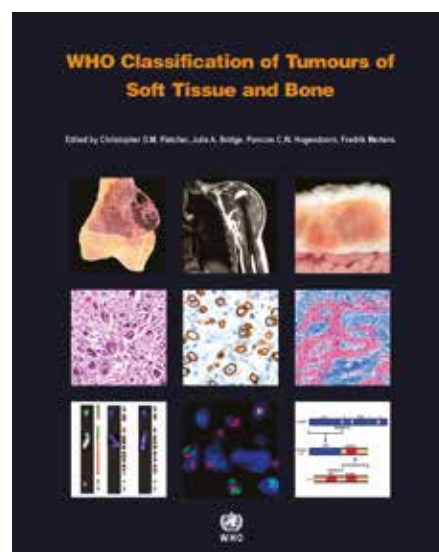
- Le cinquième volume, *Tumours of Soft Tissue and Bone*, préparé avec quatre éditeurs (Dr Christopher D. Fletcher, *Brigham and Women's Hospital*, Boston, Etats-Unis ; Dr Pancras C.W. Hogendoorn, *Leiden University Medical Center*, Leyde, Pays-Bas ; Dr Julia A. Bridge, *University of Nebraska Medical Center*, Omaha, Etats-Unis ; et Dr Fredrik Mertens, *Lund University*, Suède), a été publié en janvier 2013.

- Le sixième volume, *Tumours of Female Reproductive Organs*, est en préparation avec quatre éditeurs (Dr Robert J. Kurman, *Johns Hopkins University*, Baltimore, Etats-Unis ; Dr Maria Luisa Carcangiu, *Fondazione IRCCS, Institute Nazionale dei Tumori*, Milan, Italie ; Dr Simon Herrington, *Centre for Oncology and Molecular Medicine, Ninewells Hospital and Medical School*, Dundee, Royaume-Uni ; et Dr Robert H. Young, *Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School*, Boston, Etats-Unis). La réunion éditoriale et de consensus a eu lieu du 13 au 15 juin 2013. La publication de l'ouvrage est programmée au printemps 2014.

- Le septième volume, *Tumours of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart*, est en

préparation avec cinq éditeurs (Dr William D. Travis, *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, New York, Etats-Unis ; Dr Alexander Marx, *University Medical Centre Mannheim, University of Heidelberg*, Mannheim, Allemagne ; Dr Elisabeth Brambilla, *Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble*, France ; Dr Andrew Nicholson, *Royal Brompton Hospital*, Londres, Royaume-Uni ; et Dr Allen Burke, *University of Maryland*, Baltimore, Etats-Unis). Sa publication est programmée au printemps 2015.

Figure 5. Couverture du volume *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*, 4^{ème} édition.

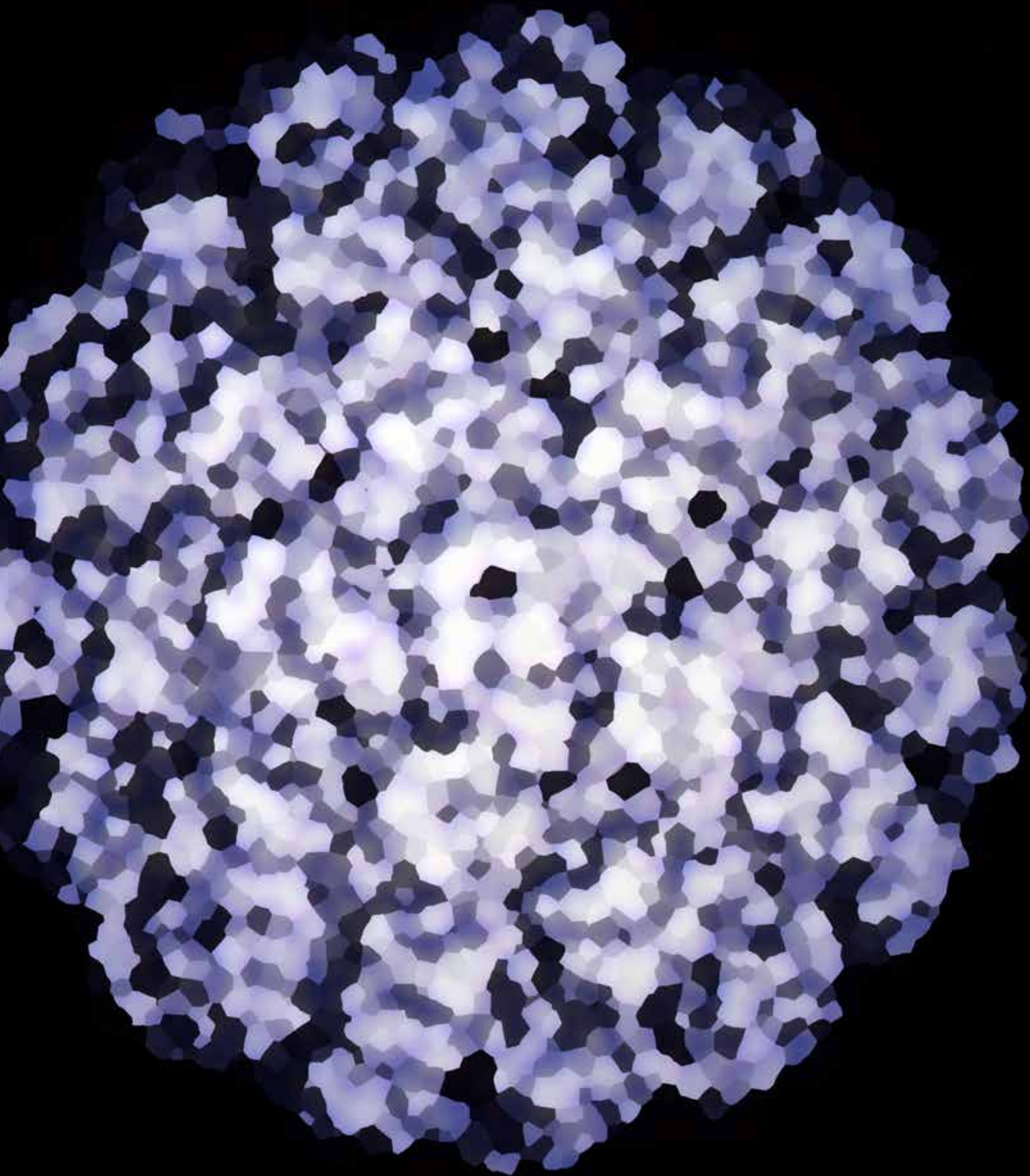


La Section MPA remercie les personnes suivantes pour leur collaboration :

A. Marx, Mannheim, M. Mittelbronn, Francfort, W. Paulus, Munich, T. Pietsch, Bonn, U. Sure, Essen, Allemagne ; S.R. Lakhani, Brisbane, Australie ; E. Brambilla, Grenoble, J. Lachuer, Lyon, A. Vital, Bordeaux, France ; M-L. Carcangiu, Milan, F. Giangaspero, Rome, Italie ; Y. Nakazato, Gunma, A. Sasaki, T. Homma, Saitama, Japon ; P.C.W. Hogendoorn, Leyde, M.J. van de Vijver, Amsterdam, Pays-Bas ; I. Ellis, Nottingham, S. Herrington, Dundee, A. Nicholson, Londres, Royaume-Uni ; P.H. Tan, Singapour ; F. Mertens, Lund, Suède ; F. Bosman, Lausanne, M.A. Grotzer, P. Kleihues, T. Shalaby, M. Weller, Zurich, Suisse ; J.A. Bridge, Omaha, A. Burke, R. Kurman, Baltimore, Ch.D. Fletcher, S. Schnitt, R. Young, Boston, E.S. Jaffe, Bethesda, A. Perry, San Francisco, N.D. Theise, W. Travis, New York, USA.

La Section MPA exprime sa gratitude aux organismes suivants pour leur soutien financier :

Charles Rodolphe Brupbacher Foundation
Fritz-Thyssen Foundation (bourse attribuée au Dr D. Pierscianek)
 Krebsliga Zurich
 MEDIC Foundation



SECTION INFECTIONS (INF)

Chef
Dr Massimo Tommasino

LA SECTION INFECTIONS (INF) RASSEMBLE DEUX GROUPES : LE GROUPE BIOLOGIE DES INFECTIONS ET CANCER (ICB) ET LE GROUPE EPIDÉMIOLOGIE DES INFECTIONS ET CANCER (ICE). CES GROUPES ONT DES OBJECTIFS SIMILAIRES VISANT À ÉVALUER LE RÔLE DES AGENTS INFECTIEUX DANS LA CANCÉROGENÈSE HUMAINE À L'AIDE DE STRATÉGIES COMPLÉMENTAIRES. LE GROUPE ICB SE CONSACRE ESSENTIELLEMENT À LA CARACTÉRISATION DES MÉCANISMES MOLÉCULAIRES PAR LESQUELS DIFFÉRENTS AGENTS INFECTIEUX ALTÈRENT DES ÉVÉNEMENTS CELLULAIRES FONDAMENTAUX, AINSI QU'AU DÉVELOPPEMENT DE TESTS DE LABORATOIRE APPLICABLES AUX ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES. DE SON CÔTÉ, LE GROUPE ICE CONCENTRE SES EFFORTS SUR LA RÉALISATION D'ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DANS LE MONDE ENTIER POUR ÉVALUER LE RÔLE DES INFECTIONS DANS LE DÉVELOPPEMENT DE CANCERS CHEZ L'HOMME.

Ces deux dernières années, le Groupe ICB a caractérisé plusieurs mécanismes nouveaux dans des virus oncogènes, tels que les virus du papillome humain (VPH), le virus d'Epstein-Barr (VEB) et le polyomavirus des cellules de Merkel (MCPyV). Le Groupe a ainsi mis en évidence la capacité de différents virus oncogènes à cibler les mêmes événements au niveau des voies cellulaires impliquées dans la cancérogenèse (soustraction à la surveillance immunitaire et induction de la transformation cellulaire). Par exemple, plusieurs types de VPH, VEB et MCPyV sont capables de réguler négativement l'expression du récepteur-9 de type Toll, qui joue un rôle essentiel dans la reconnaissance du pathogène et l'activation de l'immunité naturelle (innée). Autre exemple, VPH38 de type cutané et VEB induisent

tous deux l'accumulation de $\Delta Np73\alpha$, puissant antagoniste de la protéine p53 suppresseur de tumeur.

Récemment, le Groupe ICE a concentré ses recherches sur l'estimation du fardeau mondial du cancer imputable aux agents infectieux, et plus particulièrement sur les variations de fréquence des infections à VPH et des lésions cancéreuses qui leur sont associées. Des études ont ainsi été organisées sur plusieurs années, afin d'évaluer l'efficacité de la vaccination anti-VPH et du dépistage basé sur la détection du virus, dans deux pays au revenu limité, le Bhoutan et le Rwanda, qui ont été les premiers à introduire avec succès la vaccination anti-VPH. Enfin, le Groupe ICE a intensifié ses recherches sur les déterminants du cancer et les stratégies potentielles de prévention chez les individus séropositifs pour le VIH,

alors même que leur survie s'améliore, y compris en Afrique sub-saharienne.

Les Groupes ICB et ICE ont collaboré à plusieurs études visant à caractériser les relations entre différents polymorphismes du VPH16 de type muqueux, leur distribution géographique et la gravité des lésions du col utérin (Cornet *et al.*, 2012a, 2013a, 2013b). Ils ont également conjugué leurs efforts pour mieux définir le rôle des infections à VPH dans l'étiologie des cancers de la tête et du cou, en Europe et en Asie.

Au cours de l'exercice 2012–2013, la Section INF a publié dans des revues de premier ordre des articles couvrant un large éventail de sujets sur le thème infections et cancer (ICB : 27 publications et 6 articles sous presse ; ICE : 75 publications et 12 articles sous presse).

GROUPE BIOLOGIE DES INFECTIONS ET CANCER (ICB)

Chef

Dr Massimo Tommasino

Chercheurs

Dr Rosita Accardi-Gheit

Dr Tarik Gheit

Dr Bakary S. Sylla

(jusqu'en août 2013)

Assistants techniques

Sandrine McKay-Chopin

Cécilia Sirand

Secrétariat

Annick Rivoire

(jusqu'en août 2012)

Isabelle Rondy

Chercheurs extérieurs

Dr Francesca Guarino

(jusqu'en septembre 2013)

Dr Sébastien Chevalier

Boursiers post-doctoraux

Dr Michelle Iannacone

(jusqu'en janvier 2013)

Dr Patrick Van Uden

(jusqu'en février 2013)

Dr Cecilia Frecha (jusqu'en juin 2013)

Dr Vitaly Smelov

Etudiants

Giuseppe Mariggio

(jusqu'en juin 2012)

Claudia Savini (jusqu'en juin 2013)

Samantha Sottotetti

(jusqu'en juin 2013)

Naveed Shahzad

(jusqu'en juillet 2013)

Jennifer Wischhusen

(jusqu'en juillet 2013)

Danilo Baldari (jusqu'en juillet 2013)

Djamel Saidj (jusqu'en octobre 2013)

Maha Siouda

Lisa Kitasato

Laura Pacini

L'objectif principal du Groupe Biologie des infections et cancer (ICB) consiste à élucider les mécanismes moléculaires de virus réputés oncogènes et de virus potentiellement oncogènes. Ces deux dernières années, les recherches se sont concentrées sur les VPH de types muqueux et cutané, plusieurs membres de la famille des polyomavirus et sur le VEB. Ces études se sont appuyées sur des modèles cellulaires *in vitro*, notamment des cultures de cellules hôtes des virus étudiés (kératinocytes primitifs humains pour les VPH et lymphocytes B pour le VEB). Des études fonctionnelles se sont plus particulièrement attachées à caractériser l'impact des protéines virales sur des événements cellulaires clés intervenant dans la cancérogenèse, tels que la régulation et l'inactivation de suppresseurs de tumeurs et les mécanismes d'échappatoire à la surveillance immunitaire (Accardi *et al.*, 2013 ; Chiantore *et al.*, 2012 ; Cornet *et al.*, 2012a ; Hasan *et al.*, 2013 ; Saidj *et al.*, 2013 ; Saulnier *et al.*, 2012 ; Siouda *et al.*, 2012 ; Thomas *et al.*, 2013 ; Viarisio *et al.*, 2013). Dans le cadre d'une approche complémentaire aux études fonctionnelles, le Groupe ICB a mis au point des tests de détection d'ADN ou d'ARN d'environ 120 agents infectieux. Grâce à leur spécificité et à leur sensibilité élevées, ces tests à haut rendement peuvent être appliqués sur un large éventail d'échantillons humains (prélèvements cutanés, salive, urine, tissus fixés au formol et inclus dans la paraffine). Ils ont ainsi permis d'initier et de terminer plusieurs études épidémiologiques collaboratives visant à évaluer le rôle de différents types de VPH et autres virus dans certains types de cancer, tels que le cancer de l'oropharynx et le cancer cutané non mélanome (CCNM) (Anantharaman *et al.*, 2013 ; Comar *et al.*, 2012 ; Halec *et al.*, 2013 ; Iannacone *et al.*, 2012, 2013a ; Polesel *et al.*, 2012a ; Rollison *et al.*, 2012). On trouvera dans les paragraphes suivants le détail des études fonctionnelles réalisées au cours de ce biennium.

PLUSIEURS VIRUS ONCOGÈNES AGISSENT SUR LA RÉPONSE IMMUNITAIRE INNÉE EN RÉPRIMANT L'EXPRESSION DE TLR9

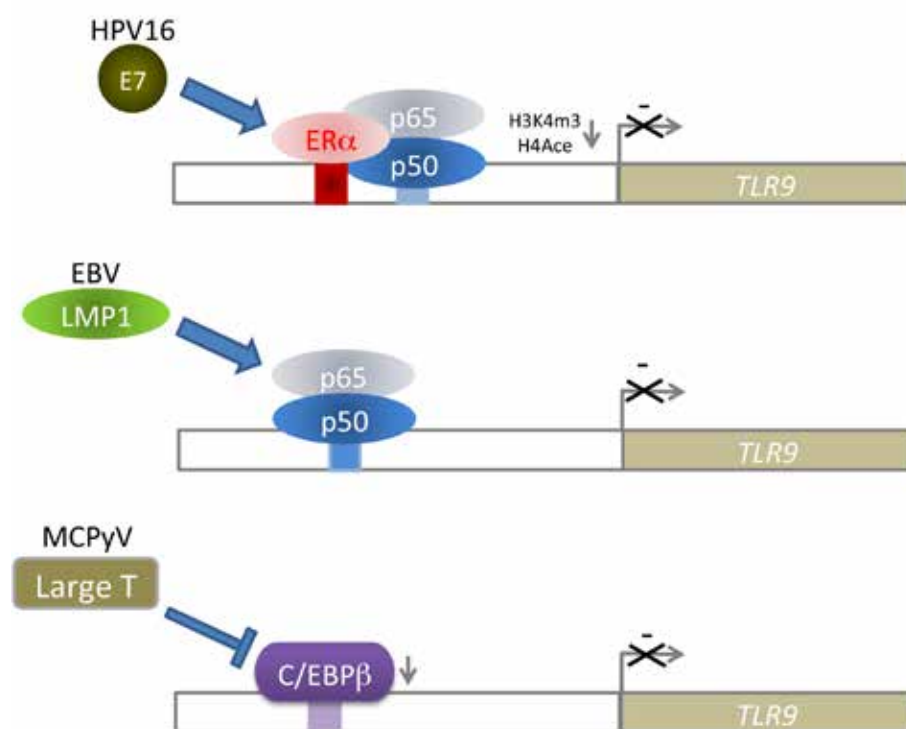
Il a déjà été démontré que VPH16 et VEB provoquaient un dérèglement de l'immunité en réprimant la fonction de

TLR9 (récepteur type Toll qui reconnaît l'ADN double brin) (Figure 1). Une récente étude a disséqué en partie ce mécanisme pour le VPH à l'aide de modèles *in vitro*, *in vivo* et *ex vivo*. Les résultats obtenus ont montré que l'oncoprotéine E7 de VPH16 exerce un effet promoteur sur la formation d'un complexe inhibiteur de transcription contenant NF- κ B, p50/p65 et ER α (Figure 1), et qui recrute également l'histone méthylase JARID1B et l'histone déacétylase HDAC1. Le complexe tout entier se fixe sur une région spécifique du promoteur de TLR9, diminuant ainsi la méthylation et l'acétylation des histones en amont du site d'initiation de la transcription de TLR9. Les résultats montrent aussi que cette régulation négative de TLR9 induite par VPH16 affecte la réponse interféron chargée de réprimer l'infection virale (Hasan *et al.*, 2013). Une autre étude s'est intéressée au facteur de transcription ER α , membre de la famille des récepteurs nucléaires, dont on sait qu'il est transloqué vers

le noyau après liaison avec l'hormone sexuelle œstrogène. Or, des études épidémiologiques ont montré que de forts taux circulants d'œstrogènes constituaient un facteur de risque pour le cancer du sein et le cancer du col utérin associé au VPH. D'après des données mettant en lumière le rôle inhibiteur de ER α sur l'expression de TLR9, on suppose donc que la signalisation par ER α favorise le développement du cancer du col utérin, en partie *via* la promotion d'une baisse efficace et durable des taux d'ARNm de TLR9.

Enfin, les résultats d'une étude indépendante indiquent que le virus oncogène, récemment isolé, MCPyV, auquel sont associés la majorité des carcinomes à cellules de Merkel (CCM), est également capable d'inhiber l'expression de TLR9 par un mécanisme totalement différent (Shahzad *et al.*, 2013). En effet, cette étude a montré que l'expression du grand antigène T de

Figure 1. Différents mécanismes par lesquels les virus oncogènes répriment l'expression de TLR9. Les oncoprotéines E7 de VPH16 et LMP1 du VEB activent la voie de signalisation NF- κ B, induisant la translocation des complexes NF- κ B (p50/p65), qui sont ensuite recrutés avec le récepteur alpha des œstrogènes (ER α) et les enzymes épigénétiques, au site promoteur de TLR9. La fixation de ces complexes au promoteur de TLR9 est corrélée avec une diminution de l'acétylation de l'histone H4 (H4Ace) et de la triméthylation de la lysine 4 de l'histone H3 (H3K4m3), et une inhibition de l'expression de TLR9. Le grand antigène T de MCPyV inhibe l'expression de C/EBP β , activateur du promoteur de TLR9, entraînant ainsi une diminution des taux d'ARNm de TLR9. EBV : virus d'Epstein-Barr; MCPyV : polyomavirus des cellules de Merkel.



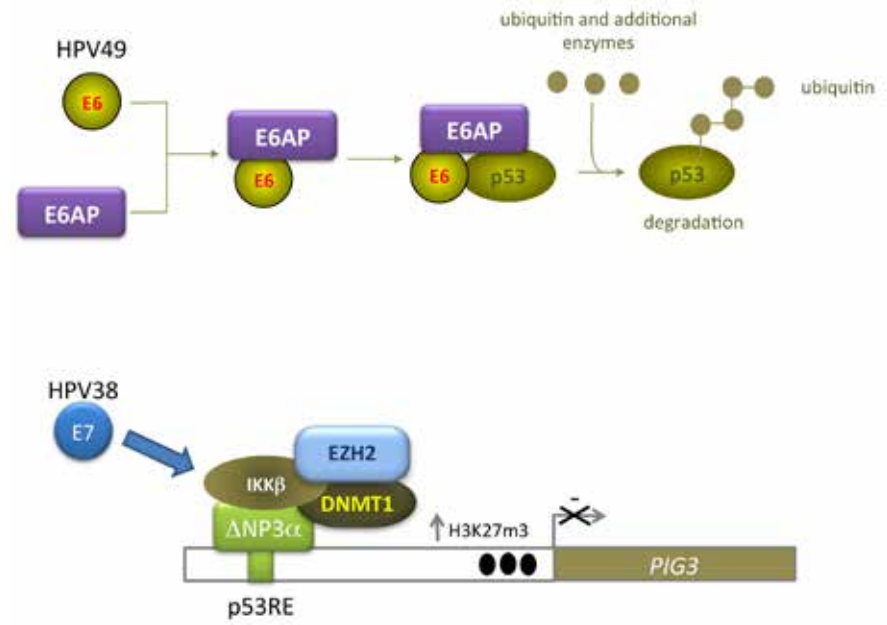
MCPyV diminue l'expression de TLR9 dans les cellules épithéliales et les cellules dérivées de CCM. Plus précisément, l'antigène T inhibe l'expression de TLR9 en diminuant les taux d'ARNm de C/EBP β , transactivateur du promoteur de TLR9 (Figure 1). A l'inverse, lorsqu'on réprime l'expression de l'antigène T, on observe une augmentation des taux d'ARNm de TLR9.

En résumé, d'après ces études, il est clair que la répression de l'expression de TLR9 est un mécanisme bien conservé chez les virus oncogènes, soulignant ainsi son importance dans les processus de cancérogenèse viro-induite.

IDENTIFICATION D'UN NOUVEAU MÉCANISME VIRAL D'INACTIVATION DE LA PROTÉINE p53 SUPPESSEUR DE TUMEUR

Ces 10 dernières années, nous avons réalisé plusieurs études épidémiologiques et biologiques afin d'élucider le rôle éventuel des types de VPH β cutanés dans le développement du CCNM. Nous avons notamment caractérisé les propriétés biologiques de leurs principales oncoprotéines E6 et E7, et constaté que celles des VPH38 et 49 possédaient des propriétés transformantes (Cornet *et al.*, 2012a). L'inactivation de la protéine p53 suppresseur de tumeur constitue l'un des événements clés de la transformation cellulaire médiée par les VPH. Or, les VPH de type muqueux à haut risque, associés au cancer du col utérin, sont capables d'inactiver la p53 *via* sa dégradation par la voie du protéasome, mécanisme induit par l'oncoprotéine E6. Nous avons observé ce même mécanisme chez un VPH de type cutané, VPH β 49, dont l'oncoprotéine E6 est elle aussi capable d'induire la dégradation de p53 par la voie du protéasome, montrant ainsi pour la première fois la conservation de cette propriété des oncoprotéines E6 aussi bien dans les VPH de type cutané que dans les VPH de type muqueux (Figure 2). Par ailleurs, nous avons caractérisé un nouveau mécanisme d'inactivation de la p53 par l'oncoprotéine E7 de VPH β 38. Celle-ci est en effet capable d'induire l'accumulation d'un puissant antagoniste de la p53, Δ Np73 α , qui forme à son tour un complexe inhibiteur de transcription avec IKK β et deux enzymes épigénétiques, à savoir l'ADN méthyltransférase 1 (DNMT1) et l'histone

Figure 2. Les VPH β de type cutané ont recours à différents mécanismes pour inhiber les fonctions transcriptionnelles de p53. Tout comme les VPH de type muqueux à haut risque, l'oncoprotéine E6 du VPH16 stimule la dégradation de p53 *via* la voie ubiquitine/protéasome. E6 du VPH49 s'associe avec l'ubiquitine-protéine ligase E6AP ; ce dimère se fixe ensuite sur p53 et E6AP catalyse l'ubiquitination multiple de p53 en présence d'ubiquitine et d'enzymes complémentaires. L'oncoprotéine E6 du VPH38 induit l'accumulation de Δ Np73 α , un antagoniste de p53. Δ Np73 α se fixe sur les éléments sensibles à p53 des promoteurs régulés par p53 et favorise le recrutement de protéines cellulaires supplémentaires : IKK β kinase β (IKK β), protéine EZH2 du groupe Polycomb et la méthyltransférase de l'ADN DNMT1. Les enzymes épigénétiques, EZH2 et DNMT1, stimulent la triméthylation de la lysine 27 de l'histone H3 (H3K27me3) et la méthylation de l'ADN (M), prévenant ainsi l'activation des promoteurs régulés par p53.



méthyltransférase (EZH2). E7 de VPH38 favorise le recrutement de ce complexe sur le site promoteur régulé par p53, bloquant ainsi son activation (Saidj *et al.*, 2013) (Figure 2).

Autre observation intéressante, nous avons récemment montré que le virus oncogène VEB inactive lui aussi les fonctions de la p53, en induisant l'accumulation de Δ Np73 α *via* l'oncoprotéine LMP-1. Ce phénomène passe par l'activation de la c-Jun NH2-terminal kinase 1 (JNK-1), dépendante de LMP-1. Cette activation stimule en retour le recrutement de la p73 au site promoteur de Δ Np73. Un inhibiteur chimique spécifique de JNK-1 ou tout blocage d'expression de celle-ci diminue fortement les taux d'ARNm de Δ Np73 α dans les cellules contenant LMP-1. Par conséquent, les mutants LMP-1 incapables d'activer JNK-1 n'induisent pas l'accumulation de Δ Np73 α . A l'aide de la technique RNA-seq (*whole-transcriptome shotgun*

sequencing), nous avons montré qu'une inhibition de l'expression de Δ Np73 α dans les lymphocytes B immortalisés par le VEB stimulait l'apoptose et activait de nombreux gènes cellulaires. Nous avons notamment observé que la diminution de Δ Np73 α affectait l'expression de gènes codant pour des produits aux fonctions anti-prolifératrice/pro-apoptotique, de même que l'expression de certains gènes dont les fonctions sont dérégées dans différents lymphomes à cellules B (Accardi *et al.*, 2013).

Ensemble, ces résultats indiquent que les types de VPH β partagent les propriétés de virus reconnus comme oncogènes. Ainsi, de la même façon que le VPH16 de type muqueux, le VPH49 de type cutané stimule la dégradation de la p53 par la voie du protéasome. Enfin, le VPH β 38 et le VEB sont capables d'inhiber les fonctions de la p53 en induisant l'accumulation de Δ Np73 α .

RÔLE DU SUPPESSEUR DE TUMEUR DOK1 DANS LES PROCESSUS DE CANCÉROGÈNE

La protéine DOK1, de la famille des *Downstream of tyrosine kinase*, est un suppresseur de tumeur nouvellement identifié qui inactive plusieurs voies de signalisation cellulaire. DOK1 inhibe notamment la prolifération cellulaire et constitue un régulateur négatif du système immunitaire humain. Dans les leucémies lymphocytaires chroniques, nous avons identifié une DOK1 mutée, qui devient alors une protéine exclusivement nucléaire. Par la suite, nous avons montré que la localisation sub-cellulaire de

DOK1 régulate son activité suppresseur de tumeur. D'autres études ont mis en évidence une répression de l'expression du gène *DOK1* par hyperméthylation de son site promoteur dans plusieurs cancers chez l'homme, notamment des tumeurs de la tête et du cou, du poumon, de l'estomac, du foie et le lymphome de Burkitt (Saulnier *et al.*, 2012). Ces résultats viennent conforter le rôle de DOK1 dans les processus de cancérogenèse humaine. Par ailleurs, des études ont récemment montré que l'expression de *DOK1* était sous le contrôle du facteur de transcription E2F1. Or, la méthylation de l'ADN au site promoteur de *DOK1*, observée dans des

cellules tumorales de la tête et du cou, bloque le recrutement de E2F1 sur ce site, altérant ainsi l'expression de *DOK1*. Tout comme pour la p53 et d'autres suppresseurs de tumeur, la transcription de *DOK1* induite par E2F1 survient en présence d'un stress cellulaire, tel que l'accumulation de lésions de l'ADN provoquées par l'étoposide. Lorsque l'expression de *DOK1* est réprimée, cela favorise la prolifération cellulaire et protège contre l'apoptose induite par l'étoposide. DOK1 agit donc comme un médiateur essentiel du processus de mort cellulaire induit par le stress (Siouda *et al.*, 2012).

Le Groupe ICB remercie les personnes suivantes pour leur collaboration :

Lutz Gissmann, Daniele Viarisio, Heidelberg, Allemagne ; Luisa Lina Villa, São Paulo, Brésil ; Francisco Aguayo, Santiago, Chili ; François Aubin, Besançon, Christine Clavel, Reims, Uzma A. Hasan, Zdenko Herceg (collaborateur au CIRC), Lyon, France ; Lorenz Banks, Manola Comar, Trieste, Cesare Indiveri, Cosenza, Vito de Pinto, Catane, Giovanna Romeo, Rome, Diego Serrano, Aviano, Italie ; Dana E. Rollison, Anna R. Giuliano, Tampa, USA.

Partenaires du projet HPV-AHEAD :

Heiner Boeing, Potsdam, Gerhard Dyckhoff, Christel Herold-Mende, Michael Pawlita, Dana Holzinger, Rüdiger Ridder, Heidelberg, Allemagne ; Marc Arbyn, John-Paul Bogers, Anvers, Belgique ; Xavier Bosch, Xavier Castellsagué, Laia Alemany, Silvia de Sanjosé, Belén Lloveras Rubio, Barcelone, Espagne ; Paul Brennan, Rengaswamy Sankaranarayanan, David Forman, Maimuna Mendy, Devasena Anantharaman, Lyon, France (collaborateurs CIRC) ; George Mosialos, Thessalonique, Grèce ; Radhakrishnan Pillai, Thiruvananthapuram, Inde ; Susanna Chiocca, Fausto Maffini, Fausto Chiesa, Marta Tagliabue, Milan, Italie.

Le Groupe ICB remercie pour son soutien financier :

Le Fonds HPV-AHEAD de la Commission européenne

GRUPE EPIDÉMIOLOGIE DES INFECTIONS ET CANCER (ICE)

Chef et conseiller spécial

Dr Silvia Franceschi

Chercheurs

Dr Iacopo Baussano

Dr Gary Clifford

Dr Hugo De Vuyst

Dr Martyn Plummer

Dr Salvatore Vaccarella

Chercheurs extérieurs

Dr Catherine de Martel

Dr Joakim Dillner
(jusqu'en juin 2012)

Dr Rob Newton

Dr Christian Partensky

Dr Miriam Rosin (jusqu'en mai 2013)

Dr Jon Wakefield

Gestion des données

Vanessa Tenet

Jérôme Vignat

Secrétariat

Dominique Bouchard

Véronique Chabanis

Sylvie Nouveau

Boursiers post-doctoraux

Dr Alyce Chen

Dr Jean-Damien Combes

Dr Peng Guan (jusqu'en octobre 2012)

Dr Tazio Vanni (jusqu'en août 2013)

Etudiant

Fulvio Lazzarato (jusqu'en août 2013)

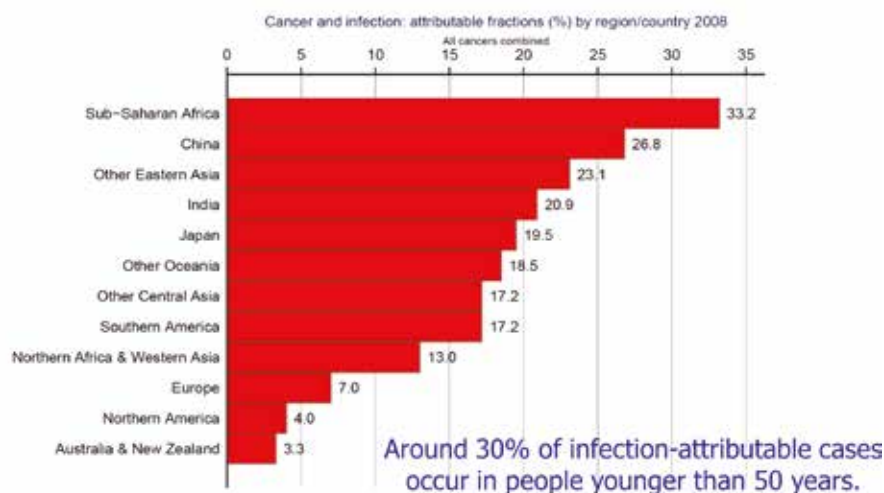
Le principal objectif du Groupe Epidémiologie des infections et cancer (ICE) consiste à élucider le rôle de certains agents infectieux – virus du papillome humain (VPH), virus de l'immunodéficience humaine (VIH), virus des hépatites B et C (VHB/VHC) et espèces d'*Helicobacter* – dans l'étiologie du cancer. Un grand nombre des projets en cours du Groupe ICE font appel aux compétences du Groupe ICB en matière d'essais viraux et autres aspects biologiques.

Ces deux dernières années, d'intéressantes possibilités se sont présentées pour exploiter nos connaissances sur la relation entre infection et cancérogenèse, afin de prévenir les cancers associés au VPH et au VIH (Chen *et al.*, 2013 ; Clifford *et al.*, 2013 ; Crosbie *et al.*, 2013 ; de Martel *et al.*, 2013 ; Franceschi et Wild, 2013 ; Plummer, 2013 ; Tsu *et al.*, 2012). Ces opportunités ont permis au Groupe ICE de s'investir davantage dans des projets de recherche translationnelle. Le Groupe ICE participe ainsi à plusieurs collaborations inter-sections, notamment avec la Section Données du cancer (CIN) sur des modèles âge-période-cohorte pour l'étude de certains cancers (Vaccarella *et al.*, 2013a), avec la Section Nutrition et métabolisme (NME) pour le cancer de la thyroïde (Rinaldi *et al.*, sous presse), avec la Section Génétique (GEN) sur les interactions entre VPH et gènes de prédisposition, et avec la Section Détection précoce et prévention (EDP) concernant la prévention des cancers de l'estomac et du col utérin.

FARDEAU MONDIAL DES CANCERS IMPUTABLES AUX INFECTIONS

En collaboration avec la Section CIN, le Groupe ICE exploite les données de GLOBOCAN et de diverses sources bibliographiques pour calculer la proportion de cancers imputables aux infections dans le monde entier et dans huit régions géographiques (de Martel *et al.*, 2012). Globalement, les infections sont à l'origine de 2 millions des 12,7 millions de nouveaux cas de cancer survenus en 2008 (soit 16,1%). Ce pourcentage est plus élevé dans les pays moins développés (22,9%) que dans les pays plus développés (7,4%). Il peut aller d'un facteur 1 à 10 selon les régions et

Figure 1. Variation d'incidence des cancers imputables aux infections (au moins 2 millions par an, 16% du total des cas de cancer dans le monde). D'après de Martel *et al.* (2012).



passer ainsi de moins de 4% en Australie/Nouvelle-Zélande et États-Unis à 33,2% en Afrique sub-saharienne (Figure 1). *Helicobacter pylori*, les VHB/VHC et VPH sont les principaux agents infectieux associés au cancer. Ils sont responsables des 1,9 million de cas de cancer gastrique, hépatique et du col utérin, respectivement. L'application des mesures de santé publique existantes pour prévenir les infections (vaccination, pratiques d'injection sûres ou traitements antimicrobiens) pourrait avoir un impact considérable sur le fardeau du cancer à venir dans le monde.

VPH ET PRÉVENTION DU CANCER DU COL UTÉRIN

Au cours de l'exercice 2012–2013, le Groupe ICE a concentré ses recherches sur les VPH (Crosbie *et al.*, 2013). En effet, pour réussir l'introduction de la vaccination anti-VPH et du dépistage basé sur la détection du virus, il est indispensable de connaître précisément le fardeau représenté par l'infection et la répartition géographique des différents types de VPH dans le monde. Le Groupe ICE a donc mené de nouvelles enquêtes de prévalence du VPH dans les cellules

Tableau 1. Premières répercussions du programme de vaccination anti-VPH au Rwanda et au Bhoutan

Enquête de référence concernant la prévalence du VPH sur une classe d'âge élargie de femmes non vaccinées (Année 1)

Une enquête transversale portant sur ~2500 femmes, classées par tranches d'âge, établira la prévalence du VPH dans les échantillons cytologiques cervicaux de femmes non vaccinées au Rwanda.

Cas de cancer invasif du col utérin (CIC) (Année 1)

Répartition des génotypes de VPH dans les biopsies de plus de 100 cas de CIC.

Nouvelle enquête sur la prévalence du VPH chez des jeunes femmes sexuellement actives (Année 5)

Deuxième enquête transversale portant sur 1500 femmes de moins de 25 ans, sexuellement actives. Le mode de recrutement et le protocole de détection du VPH sont identiques à ceux de l'enquête de référence. La diminution de la prévalence de l'ADN des VPH16 et 18 permettra de mesurer l'impact de la vaccination anti-VPH au bout de 5 ans.

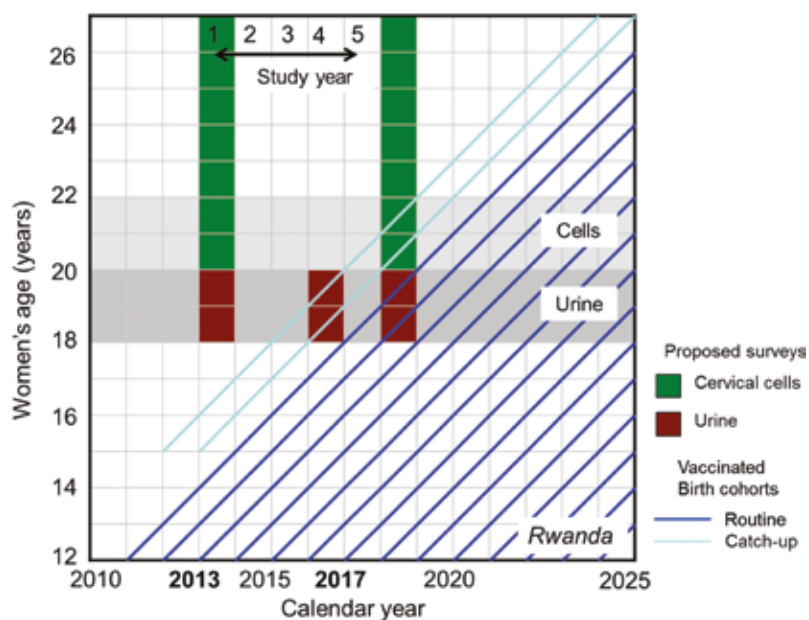
Surveillance de la prévalence de types de VPH particuliers dans les échantillons urinaires d'adolescentes (Années 1, 3 et 5)

Éviter le recours à l'examen gynécologique peut considérablement faciliter la surveillance des répercussions de la vaccination anti-VPH. Dans le cadre d'une étude pilote, on recherchera la présence de VPH dans les échantillons d'urine de 1000 jeunes femmes âgées de 18 à 19 ans ayant participé aux enquêtes précédentes.

cervicales exfoliées prélevées chez des femmes au Vanuatu (Aruhuri *et al.*, 2012), en République islamique d'Iran (Khodakarami *et al.*, 2012), en Chine (Zhao *et al.*, 2012), au Bhoutan et au Rwanda. Les études au Bhoutan et au Rwanda constituaient la première étape d'un projet sur plusieurs années, destiné à montrer les premiers effets d'une introduction réussie de la vaccination anti-VPH dans deux pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI) (Tableau 1). Outre le fait d'avoir atteint le plus fort taux de couverture vaccinale contre le VPH parmi les pays en développement (plus de 90% des adolescentes vaccinées en 2010 et 2011), le Bhoutan et le Rwanda se sont également engagés à améliorer leurs programmes de dépistage en introduisant le dépistage basé sur la détection du virus. Le Groupe ICE pourra ainsi évaluer l'impact à la fois de la vaccination et du dépistage. Pour étudier l'impact de la vaccination contre le VPH chez les adolescentes de ces deux pays, le Groupe ICE a conçu un nouveau type d'enquête basé sur le prélèvement d'échantillons urinaires chez les étudiantes âgées de 18 à 19 ans. Les nouveaux milieux et matériels utilisés pour l'auto-prélèvement éviteront la dégradation de l'ADN dans les échantillons d'urine et permettront leur envoi au CIRC sans manipulations supplémentaires, potentiellement préjudiciables. Le diagramme de Lexis (Figure 2) montre qu'au Rwanda, par exemple, nous pourrions comparer la première génération de bénéficiaires de la vaccination anti-VPH avec les femmes non vaccinées du même âge d'ici 2017 chez les étudiantes, et d'ici 2019 chez les jeunes femmes participant à l'enquête de prévalence du VPH dans les cellules du col utérin. Il faut espérer que l'obtention en temps voulu de données fiables concernant l'efficacité des vaccins anti-VPH et du dépistage basé sur la détection du virus dans ces deux PRFI encouragera et facilitera l'introduction de programmes similaires dans d'autres PRFI.

Par ailleurs, le Groupe ICE a lancé la première étude comparative systématique de la répartition des types individuels de VPH chez 115 789 femmes positives pour le VPH, avec et sans cancer du col utérin ou lésions prénéoplasiques (Guan *et al.*, 2012, 2013). La Figure 3 montre le comportement particulier des VPH16 et 18 qui font partie des types

Figure 2. Rwanda : Enquêtes sur des échantillons d'urine et de cellules cervicales en fonction de la tranche d'âge, de l'année civile, de la cohorte et du statut vaccinal.



à haut risque (VPHhr). Ces VPH sont relativement rares chez les femmes présentant une cytologie normale et leur prévalence augmente fortement avec l'aggravation des lésions du col utérin. Régulièrement mise à jour, la base de données mondiale sur les VPH donne un aperçu des différences de potentiel cancérogène en fonction du type de VPH dans la population féminine générale (Bzhalava *et al.*, 2013 ; Halec *et al.*,

2013) et chez les femmes séropositives pour le VIH (De Vuyst *et al.*, 2012b). Afin d'approfondir davantage l'étude des facteurs influençant la variabilité géographique des infections VPH et leurs différentes possibilités d'évolution vers un cancer du col utérin, nous avons également étudié des variants VPH16 en collaboration avec le Groupe ICB (Cornet *et al.*, 2012b, 2013a, 2013b).

Figure 3. Positivité (erreur standard $\pm 1,96$) pour les virus du papillome humain (VPH) de type 16, 18 et 45 sous forme de pourcentage d'échantillons positifs en fonction du degré de sévérité des lésions du col utérin. ASCUS, cellules épidermoïdes atypiques de signification indéterminée ; LSIL, lésion épidermoïde intraépithéliale de bas grade ; HSIL, lésion épidermoïde intraépithéliale de haut grade ; CIN, néoplasie cervicale intraépithéliale ; ICC, cancer invasif du col utérin ; SE, erreur standard. Source : Guan *et al.* (2012) ; reproduit avec la permission de John Wiley & Sons.

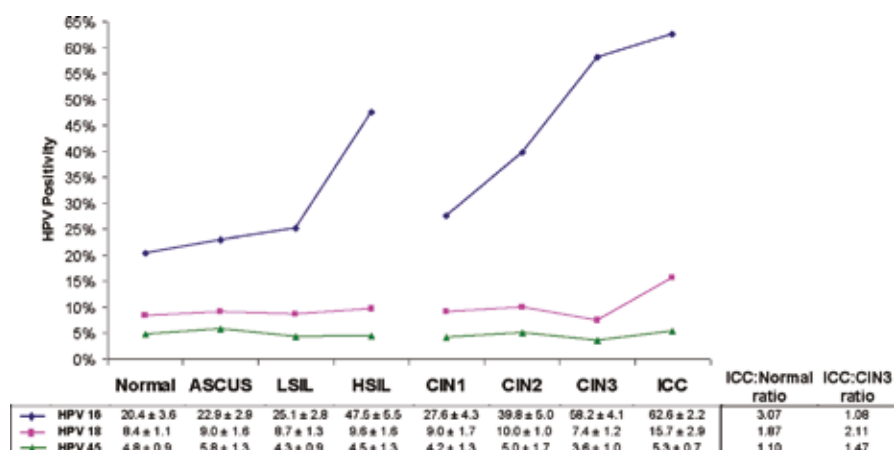
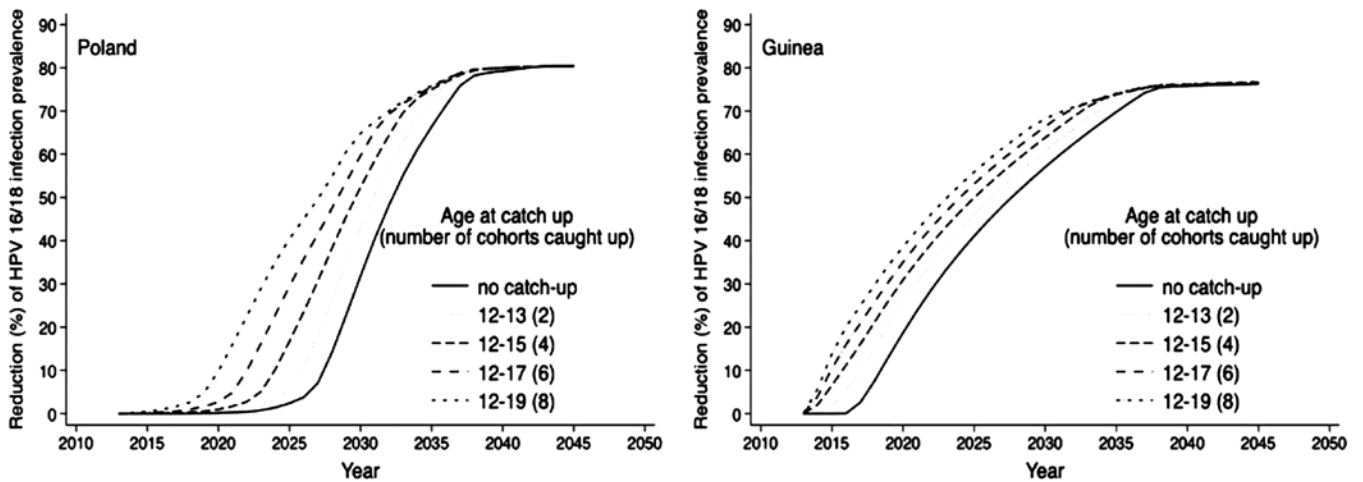


Figure 4. Pourcentage de réduction de la prévalence des infections à VPH16/18 chez les femmes de plus de 35 ans grâce à la vaccination de « rattrapage » (dans le meilleur des cas). A gauche : Pologne. A droite : Guinée. HPV, virus du papillome humain. Source : Baussano *et al.* (2013a) ; reproduit avec la permission de John Wiley & Sons.



Enfin, nous avons conçu des méthodes statistiques plus performantes pour étudier et prévoir les bénéfices de la vaccination anti-VPH et du dépistage chez les femmes séronégatives et séropositives pour le VIH. La vaccination anti-VPH d'une seule cohorte de naissance de filles âgées de 9 à 13 ans est vivement conseillée par l'OMS et soutenue par GAVI Alliance. Toutefois, en s'appuyant sur un modèle dynamique ad hoc, le Groupe ICE a montré qu'une campagne de vaccination supplémentaire chez les filles de 12 à 15 ans permettrait d'atteindre, d'ici 5 ans, une réduction de 50% de la prévalence des VPH16/18 par rapport aux résultats obtenus si la vaccination cible uniquement les filles de 11 ans (Figure 4) (Baussano *et al.*, 2013a). En supposant que le vaccin soit à un prix abordable, on pourra envisager une campagne de vaccination supplémentaire dans les PRFI pour réaliser des économies d'échelle en matière de distribution de vaccins et étendre les bénéfices de la vaccination aux adolescentes plus âgées dont l'accès futur au dépistage du cancer du col est incertain. Concernant le dépistage, nous nous sommes inquiétés du manque de spécificité du test VPH chez les femmes africaines, plus particulièrement chez les séropositives pour le VIH, à cause d'une forte prévalence de VPHhr. Nous avons montré une valeur prédictive positive très élevée du test VPH pour les néoplasies cervicales intraépithéliales (CIN) de grade 2/3 dans les populations à haut risque, notamment chez les femmes de plus de 45 ans, en raison

d'une accumulation des CIN2/3 avec le temps et de l'absence de dépistage adéquat (Giorgi-Rossi *et al.*, 2012). Cette valeur prédictive positive élevée prouve l'efficacité et la rentabilité potentielle du test VPH chez les femmes à haut risque, en dépit de sa faible spécificité.

VPH ET CANCERS DE LA TÊTE ET DU COU

Le rôle des infections à VPH dans le développement de cancers de la tête et du cou (CTC) reste mal défini. Il varie beaucoup en fonction du site de cancer et de la région géographique, et dépend de facteurs de risque concurrents, tels que le tabagisme et la mastication du tabac (Chaturvedi *et al.*, 2013 ; Gillison *et al.*, 2013). Le Groupe ICE a donc poursuivi l'étude de la contribution des facteurs de mode de vie au développement de ces cancers (Chuang *et al.*, 2012a ; Garavello *et al.*, 2012 ; Li *et al.*, 2012 ; Wyss *et al.*, 2013). Le Groupe ICE a également réalisé une méta-analyse des études comparant la prévalence de marqueurs moléculaires et sérologiques des VPH entre des cas de CTC et des témoins sains (Combes et Franceschi, 2013). Concernant les marqueurs moléculaires – détection des VPH par PCR (*polymerase chain reaction*) et expression de p16 dans des biopsies de CTC – les résultats indiquent que la probabilité de cancer de la bouche ou du larynx/hypopharynx imputable aux VPH est au moins 5 fois plus faible que pour le cancer oropharyngé. Concernant les marqueurs sérologiques – détection des anticorps dirigés contre E6 et E7

de VPH16 – on observe de grandes différences selon les sites ; toutefois, les résultats varient d'une étude à l'autre. Au final, ces tests ne sont pas entièrement satisfaisants en raison de leur manque de spécificité pour la détection de l'ADN des VPH et de p16, et de leur manque de sensibilité et de reproductibilité pour la détection des anticorps dirigés contre E6 et E7. Le peu de données obtenues principalement aux Etats-Unis, concernant des marqueurs de la cancérogenèse induite par VPH (hybridation *in situ* ou détection ARNm E6/E7 de VPH) indiquent que les tumeurs imputables au virus sont rares dans la cavité buccale (~3%), le larynx (~7%) et l'hypopharynx (~0%). Nous avons également montré que la présence du VPH était associée à une meilleure survie uniquement pour les sites oropharyngés et que le tabagisme était un important facteur pronostique (Sethi *et al.*, 2012). Enfin, l'étude multicentrique coordonnée par le Groupe ICE concernant le VPH et les lésions précancéreuses sur les amygdales (SPLIT pour *Study on HPV and Precancerous Lesions in the Tonsil*) analyse la prévalence et les caractéristiques des lésions précancéreuses sur les amygdales en fonction de la consommation de tabac ou de la présence de marqueurs du VPH.

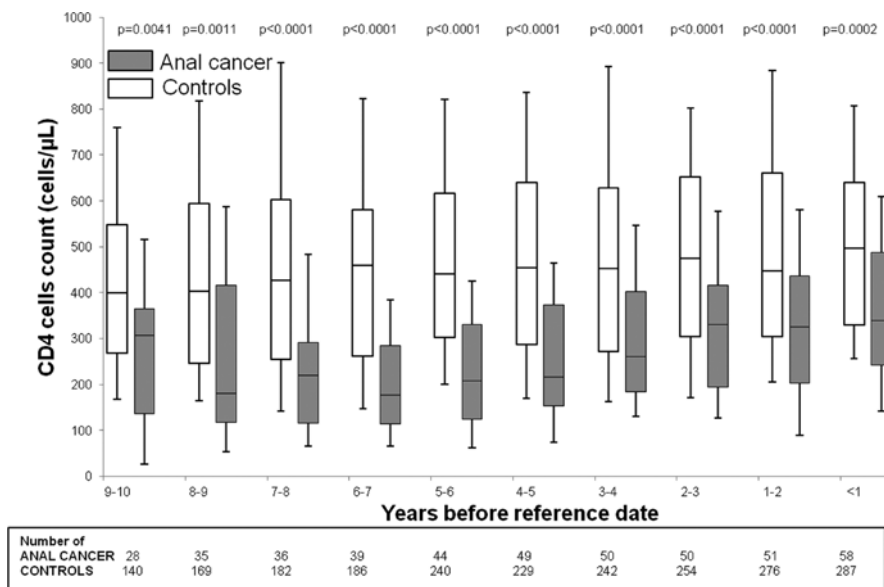
VIH/SIDA

Maintenant que la thérapie antirétrovirale combinée (TARc) a amélioré la survie des personnes séropositives pour le VIH ou atteintes du SIDA et que par conséquent,

le fardeau du cancer chez ces personnes est amené à augmenter en raison de leur vieillissement, le risque de cancer chez les personnes séropositives est devenu un sujet de première importance pour le Groupe ICE. Une nouvelle étude de croisement des fichiers à partir de la cohorte suisse VIH a montré que le triplement du nombre de cas de cancer du poumon chez les individus séropositifs par rapport à la population générale n'était pas clairement associé à la gravité de l'immunodéficience et qu'il était essentiellement imputable à une forte consommation de tabac (Clifford *et al.*, 2012). Bien qu'un risque accru de cancer anal ait été observé chez les individus séropositifs, notamment les hommes ayant des relations sexuelles entre eux, il n'a pas été possible de distinguer les influences liées à la très forte prévalence du VPH, à l'immunodéficience et à la TARc. D'après une étude cas-témoins réalisée au sein de la cohorte suisse VIH (Bertisch *et al.*, 2013), le tabagisme actuel était nettement associé au cancer anal (risque relatif [RR] : 2,59 ; intervalle de confiance [IC] à 95% : 1,25–5,34), tout comme l'étaient aussi de faibles taux de CD4+, qu'ils soient mesurés au plus bas ou lors du diagnostic du cancer. Cette étude fut la première à montrer une influence des taux de CD4+ ; cette influence est apparemment plus marquée 6 à 7 ans avant l'apparition du cancer anal (RR pour CD4+ < 200 contre CD4+ ≥ 500 cellules/μL : 14,0 ; IC à 95% : 3,85–50,9) qu'au moment de son diagnostic (Figure 5). Il semble donc important d'arrêter la consommation de tabac et d'éviter une baisse de l'immunité, même modérée, pour réduire les risques à long terme de cancer anal.

Une étude réalisée par le Groupe ICE au Kenya a montré qu'éviter une baisse d'immunité même modérée pourrait également être essentiel à la prévention du cancer du col utérin, un aspect difficile à étudier dans les pays développés en raison de l'effet préventif du dépistage (De Vuyst *et al.*, 2012b). Une étude à laquelle participaient 498 femmes séropositives pour le VIH, à Nairobi, au Kenya, a montré que le fardeau représenté par les infections à VPH et les CIN2/3 était important et qu'il était associé au degré d'immunodéficience. Toutefois, l'utilisation d'une TARc a un

Figure 5. Taux de CD4+ avant la date de référence chez les cas de cancer anal et les témoins dans la cohorte suisse d'individus séropositifs pour le VIH. Source: Bertisch *et al.* (2013) ; reproduit avec la permission d'Oxford University Press.



effet favorable sur la prévalence des infections à VPH, mais pas sur celle des CIN2/3. Il se peut que l'utilisation de cette thérapie chez les femmes kényanes ait commencé trop tard pour prévenir le développement de CIN2/3 (De Vuyst *et al.*, 2012a).

Afin d'examiner cette question plus en détail, le Groupe ICE étudie l'impact potentiel de la TARc sur la prévention du cancer du col utérin (Clifford *et al.*, 2013). De fait, l'accès à la TARc s'améliore en Afrique sub-saharienne et dans d'autres PRFI bien plus rapidement que l'accès au dépistage du cancer du col. L'allongement de la survie grâce à cette thérapie entraînera probablement une augmentation de l'incidence du cancer du col utérin chez les femmes séropositives pour le VIH, comme ce fut le cas pour l'incidence du cancer anal dans les pays à revenu élevé au cours des premières années qui ont suivi l'introduction de la TARc. Si, comme pour le cancer anal, le risque de cancer du col utérin augmente, même avec une baisse modérée des taux de CD4+, alors la clé de la prévention du cancer du col utérin chez les femmes séropositives en Afrique sub-saharienne passe par un accès immédiat à la TARc et son utilisation régulière, combiné bien sûr aux futurs programmes de vaccination anti-VPH et de dépistage de la maladie (Clifford *et al.*, 2013).

MÉTHODES STATISTIQUES NOUVELLES EN ÉPIDÉMIOLOGIE

Dans le domaine de la recherche sur le cancer, les modèles statistiques doivent faire face à des sources de complexité telles que les répétitions de mesures, la censure par intervalle et la structure hiérarchique. Ainsi, pour l'étude des multiples infections à VPH du col utérin, il faut distinguer les sources de variation qui amènent à regrouper différents types de VPH (Carozzi *et al.*, 2012 ; Vaccarella *et al.*, 2013b). Pour résoudre les problèmes les plus complexes, nous utilisons des modèles bayésiens hiérarchisés. A cette fin, le Groupe ICE a développé le logiciel statistique JAGS (<http://mcmc-jags.sourceforge.net/>), gratuit et diffusé dans le monde entier. Il permet de définir des modèles complexes à l'aide du langage de programmation probabiliste BUGS, puis d'analyser ces modèles à l'aide des méthodes de Monte Carlo par chaîne de Markov. Depuis son lancement en octobre 2012, la version 3.3.0 de JAGS a été téléchargée plus de 18 000 fois.

En collaboration avec le Groupe Education et formation (ETR), le Groupe ICE donne un cours de Pratique statistique en épidémiologie avec R, système d'analyse et de représentation graphique statistiques, destiné aux épidémiologistes dans le domaine du cancer (<http://www.r-project.org>) (voir également la partie du rapport concernant le Groupe ETR).

Le Groupe ICE remercie les personnes suivantes pour leur collaboration :

Manivasan Moodley, Westville, Afrique du Sud ; Michael Pawlita, Heidelberg, Allemagne ; Ian Frazer, Queensland, Australie ; Alex Vorsters, Anvers, Belgique ; Tshokey, Ugyen Tshomo, Thimphu, Bhoutan ; Catterina Ferreccio, Santiago, Chili ; Min Dai, Peng Guan, Ni Li, You-Lin Qiao, Fang-hui Zhao, Pékin, Chine ; F. Xavier Bosch, Xavier Castellsagué, Silvia de Sanjosé, L'Hospitalet del Llobregat, Espagne ; Christine Clavel, Véronique Dalstein, Reims, Jean Lacau St Guily, Paris, France ; Namory Keita, Conakry, Guinée ; Francesca Carozzi, Florence, Luigino Dal Maso, Aviano, Carlo La Vecchia, Milan, Franco Merletti, Turin, Eva Negri, Milan, Jerry Polesel, Aviano, Guglielmo Ronco, Turin, Renato Talamini, Diego Serraino, Aviano, Italie ; Robert Newton, Entebbe, Ouganda ; Benson Estambale, Nairobi, Kenya ; Chris J.L.M. Meijer, Peter J.F. Snijders, Amsterdam, Pays-Bas ; D.H. Lee, Hai Rim Shin, Madu-dong, République de Corée ; Nahid Khodakarami, Téhéran, République islamique d'Iran ; Valérie Beral, John Edmunds, Julian Peto, Londres, Royaume-Uni ; Maurice Gatera, Fidele Ngabo, Marie-Chantal Umulisa, Kigali, Rwanda ; Barbara Bertisch, Olivia Keiser, Franziska Schöni-Affolter, St Gallen, Suisse ; Michael Chung, Washington, Eric Engels, Mark Schiffman, Meredith Shields, Edgar Simard, Bethesda, USA ; Bernadette Aruhuri, Efate, Vanuatu.

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

Comité du Rhône de la Ligue Nationale contre le Cancer, Lyon, France
Fondation de France, Paris, France
Institut national du Cancer (INCa), Paris, France
World Cancer Research Funds (WCRF), Londres, Royaume-Uni
Bill & Melinda Gates Foundation (BMGF), Seattle, USA



SECTION ENVIRONNEMENT ET RAYONNEMENTS (ENV)

Chef

Dr Joachim Schüz

Chef adjoint

Dr Ausrele Kesminiene

Chercheurs

Dr Isabelle Deltour
Dr Carolina Espina Garcia
Dr Maria Leon-Roux
Dr Valerie McCormack
Dr Ann Olsson
Dr Sara Schonfeld
Dr Isabelle Thierry-Chef

Personnel

Christine Bassier
Catherine Chassin
Gilles Ferro
Véronique Luzon
Monika Moissonnier

Chercheurs extérieurs

Dr Anssi Auvinen
(jusqu'en avril 2012)
Dr Isabel Dos Santos Silva
(jusqu'en octobre 2013)
Dr Nagla Gasmelseed
(jusqu'en mars 2012)
Dr Patrick Levallois
(jusqu'en janvier 2012)
Dr Tracy Lightfoot
(jusqu'en mai 2013)
Dr David Richardson
(jusqu'en février 2012)

Boursiers post-doctoraux

Dr Helen Bailey
Dr Anya Burton
Dr Rachel Denholm
Dr Caroline Dickens
Dr Sonia El-Zaemey
Dr Ghassan Hamra
Dr Rachel Hanisch
Dr Michael Munishi
(jusqu'en juin 2013)
Dr Leah Schinasi
Dr Sara Schonfeld
(jusqu'en juin 2013)
Dr Jelle Vlaanderen
(jusqu'en mai 2013)

Étudiants

Rémi Béranger
Simon Ducarroz
Friederike Erdmann
Catherine Huoi
(jusqu'en octobre 2013)
Nina Kamstrup-Larsen
(jusqu'en avril 2012)
Lucian Krille (jusqu'en août 2012)
Charlotte Le Cornet
Laila Starr (jusqu'en février 2013)
Yimen Xu (jusqu'en avril 2012)

LES OBJECTIFS GÉNÉRAUX DE LA SECTION ENVIRONNEMENT ET RAYONNEMENTS (ENV) CONSISTENT À ÉTUDIER LES CAUSES DU CANCER CHEZ L'HOMME LIÉES À L'ENVIRONNEMENT, AU MODE DE VIE, AUX EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES ET AUX RAYONNEMENTS. À TRAVERS L'ÉTUDE DE CES FACTEURS EXOGÈNES, LA SECTION ENV CONTRIBUE À LA PRÉVENTION DU CANCER ET À AMÉLIORER NOTRE CONNAISSANCE DES MÉCANISMES BIOLOGIQUES DE LA CANCÉROGÈNESE. POUR ATTEINDRE CES OBJECTIFS, ELLE CONDUIT SOIT DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES COLLABORATIVES INTERNATIONALES, DANS LE CADRE, SI POSSIBLE, D'UNE APPROCHE MULTIDISCIPLINAIRE, SOIT DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES ANALYTIQUES INDIVIDUELLES. UNE AUTRE APPROCHE CONSISTE À COORDONNER DES CONSORTIUMS INTERNATIONAUX D'ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES.

L'étude des expositions liées à l'environnement extérieur, telles que les polluants et les expositions professionnelles, est au cœur des activités de la Section. Les pesticides représentent l'un de ses grands domaines de recherche, avec des études en cours sur le risque de cancer dans une cohorte d'ouvriers agricoles et d'utilisateurs de pesticides. La Section ENV exploite les données d'études sur le cancer du testicule en France et dans les pays nordiques, et l'analyse groupée d'études sur les leucémies chez l'enfant, pour étudier le risque d'hémopathies dans ces populations et le risque de cancer

dans la descendance des agriculteurs exposés. La Section ENV conduit par ailleurs des recherches visant à identifier des facteurs de risque professionnels du cancer du poumon, en mettant l'accent plus particulièrement sur les effets du tabagisme et de certains cancérogènes présents sur le lieu de travail, tels que l'amiante et la silice. Les aspects liés au mode de vie sont abordés dans le cadre d'études exhaustives sur des cancers particuliers, lorsqu'il y a interaction possible entre des facteurs environnementaux et autres. De telles études, comme celles initiées en Afrique sub-saharienne, s'intéressent plus particulièrement aux cancers du sein, de l'œsophage et aux cancers de l'enfant.

La Section ENV participe également à de nombreux projets concernant les rayonnements, notamment les effets d'une exposition externe, prolongée, aux faibles doses de rayonnements ionisants émis lors d'exams médicaux diagnostiques (étude de cohortes d'enfants et d'adolescents exposés à la tomodensitométrie) et d'activités professionnelles (suivi de l'étude internationale sur le risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie nucléaire). La Section ENV participe également aux études suivantes : études environnementales sur les populations exposées aux retombées du site d'essai nucléaire de Semipalatinsk ou suite à l'accident nucléaire de Tchernobyl ; études collaboratives concernant l'exposition *in utero* aux rayonnements dans le sud de l'Oural ; études sur l'interaction entre rayonnements ionisants et facteurs génétiques (cancer de la thyroïde chez les jeunes gens. Des collaborations pour étudier les répercussions à long terme de l'accident nucléaire de Tchernobyl sont en cours avec des collègues de la *Fukushima Medical University*. Pour ce qui est des rayonnements non ionisants, la Section ENV participe à des études concernant l'utilisation du téléphone portable et la relation entre champs magnétiques extrêmement basse fréquence et cancers pédiatriques.

Traduire les résultats de la recherche en mesures de prévention est particulièrement important lorsqu'il s'agit de facteurs de risque environnementaux, dont bon nombre peuvent être modifiés. A cet égard, la Section ENV joue un

rôle important dans la révision du Code européen contre le cancer, qui donne des recommandations sur les mesures à prendre pour améliorer la santé en général et réduire le risque de cancer.

CANCER DE LA THYROÏDE APRÈS EXPOSITION AUX RAYONNEMENTS À L'ÂGE ADULTE

Bien qu'il y ait des indications selon lesquelles le risque de cancer de la thyroïde radio-induit diminue nettement avec l'âge auquel l'exposition a eu lieu, ce n'est pas parce que ce risque est faible qu'il est inexistant. Une récente étude du CIRC sur les agents de décontamination de Tchernobyl, originaires de Biélorussie, de la Fédération de Russie et des pays baltes (Kesminiene *et al.*, 2012) vient renforcer ce point de vue. Les résultats de cette étude indiquent un risque accru de cancer de la thyroïde après exposition aux rayonnements lors des activités de décontamination dans la région de Tchernobyl : l'excès de risque relatif (ERR) pour 100 mGy atteignait 0,38 (intervalle de confiance à 95%, 0,10–1,09). Les données obtenues dans le cadre de cet

accident nucléaire permettent de clarifier le risque de cancer de la thyroïde après exposition à l'âge adulte et de planifier les mesures à prendre en cas d'accident nucléaire, comme ce fut le cas en 2011 avec la centrale nucléaire de Fukushima Daiichi, dans la mesure où ce sont des adultes qui sont chargés des opérations de décontamination et d'assainissement.

FACTEURS DE RISQUE PROFESSIONNELS DU CANCER DU POUMON : CONSORTIUM SYNERGY

Le projet SYNERGY exploite la plus grande base de données mondiale issues d'études cas-témoins sur le cancer du poumon, contenant des renseignements précis sur la profession et les habitudes tabagiques de chaque individu. Ses principaux objectifs consistent à estimer les risques pour de faibles niveaux d'exposition, jugés pertinents pour la population générale, et à estimer les effets conjoints de certaines expositions professionnelles et du tabagisme sur le développement de cancers du poumon. Les données concernant le tabagisme permettent un ajustement du risque

Tableau 1. Association entre certaines activités professionnelles et le risque de cancer du poumon : analyses combinées d'études cas-témoins dans le cadre du projet SYNERGY

Référence	Population	Exposition	Rapport de cotes 1 (intervalle de confiance à 95%) ^a	Rapport de cotes 2 (intervalle de confiance à 95%) ^b
Behrens <i>et al.</i> , 2013	Hommes	A toujours travaillé dans la boulangerie	–	1,08 (0,90–1,31)
Behrens <i>et al.</i> , 2013	Femmes	A toujours travaillé dans la boulangerie	–	0,96 (0,47–1,97)
Kendzia <i>et al.</i> , 2013	Hommes	A toujours travaillé comme soudeur	1,69	1,44 (1,25–1,67)
Kendzia <i>et al.</i> , 2013	Hommes	Emploi occupé le plus longtemps comportant des opérations de soudage occasionnel	1,37	1,32 (1,17–1,49)
Olsson <i>et al.</i> , 2013	Hommes	A toujours travaillé comme coiffeur pour hommes/barbier	1,17 (0,84–1,61)	1,09 (0,76–1,59)
Olsson <i>et al.</i> , 2013	Femmes	A toujours travaillé comme coiffeuse	1,65 (1,16–2,35)	1,12 (0,75–1,68)

^a Rapport de cotes 1 sans ajustement pour les habitudes tabagiques.

^b Rapport de cotes 2 avec ajustement pour les habitudes tabagiques.

en fonction du statut tabagique, et l'importance des séries de données permet d'estimer le risque dans de vastes sous-populations, telles que les femmes et les non-fumeurs, ainsi que par type cellulaire de cancer du poumon. Concernant ce dernier point, on a en effet observé que l'association entre expositions/professions et risque de cancer du poumon variait souvent en fonction du type cellulaire de cancer. Bien que cet aspect ait été rarement étudié en raison d'échantillons de trop petite taille, il est important d'estimer correctement le risque en fonction du type cellulaire, surtout dans le cadre d'une révision des niveaux d'exposition et de la mise en place de mesures compensatoires pour les travailleurs exposés et leurs familles.

SYNERGY concentre ses recherches sur les expositions à l'amiante, à la silice, au chrome, au nickel et aux hydrocarbures aromatiques polycycliques. Des collaborateurs ont élaboré une matrice quantitative emploi-exposition (SYN-JEM) conçue à partir d'une base de données de mesures d'exposition à ces cancérrogènes (360 000 mesures réalisées dans plusieurs pays, sur une période de plus de 50 ans). On a comparé les différentes caractéristiques du modèle pour prédire au mieux les niveaux d'exposition en fonction de la profession, du moment et de la région. Les niveaux d'exposition ont ainsi été calculés pour chaque individu, en croisant la matrice SYN-JEM avec les passés professionnels individuels.

D'autres sujets d'étude ont été abordés dans le cadre du projet SYNERGY, notamment si certaines professions – coiffeur, soudeur, boulanger, maçon ou cuisinier – exposaient à un risque accru de cancer du poumon (Tableau 1). Les résultats d'une des études indiquaient un risque accru de cancer du poumon chez les coiffeuses, qui diminuait jusqu'à être non significatif après ajustement pour les habitudes tabagiques. Par conséquent, il semble que le risque accru de cancer du poumon chez ces femmes soit davantage lié à leurs habitudes tabagiques qu'à leurs expositions professionnelles (Olsson *et al.*, 2013 ; Figure 1). Toutefois, pour quelques-unes d'entre elles, employées avant 1954, le risque de cancer du poumon demeurait plus élevé même après ajustement sur le tabagisme. Concernant les cuisiniers, de façon générale, nous n'avons pas

Figure 1. Un risque accru de cancer du poumon a été signalé chez les coiffeurs, mais les résultats de l'étude SYNERGY indiquent que cette élévation du risque est provoquée par les habitudes tabagiques et non par les substances chimiques présentes sur le lieu de travail. © CIRC/R. Dray.



observé chez eux de risque accru de cancer du poumon après ajustement pour le tabagisme (Behrens *et al.*, 2013). En revanche, chez les soudeurs, le risque de cancer du poumon était plus élevé à la fois chez les soudeurs à plein temps et les soudeurs occasionnels, et augmentait avec la durée d'emploi. Cette association était plus forte chez les non-fumeurs et les fumeurs légers, ainsi qu'avec les cancers du poumon épidermoïdes et à petites cellules, mais pas avec l'adénocarcinome. Nos résultats tendent donc à montrer un risque accru de cancer du poumon chez les soudeurs (Kendzia *et al.*, 2013). Concernant les métiers de la boulangerie, nous n'avons pas observé de risque accru de cancer du poumon. À l'inverse, les maçons présentaient un risque accru de cancer du poumon, qui avait nettement tendance à augmenter avec la durée d'emploi. Cette observation est importante car l'association entre le métier de maçon et le risque accru de cancer du poumon n'avait encore jamais été clairement établie. Toutefois, dans la plupart des pays, le cancer du poumon n'est généralement pas reconnu comme une maladie professionnelle chez les maçons et par conséquent, ceux qui en souffrent ne perçoivent pas d'indemnités. En apportant des preuves supplémentaires de ce risque accru chez les maçons, SYNERGY contribue à faire en sorte que

le cancer du poumon puisse être considéré comme une maladie professionnelle.

CANCER CHEZ LES AGRICULTEURS : CONSORTIUM AGRICOH

Coordonné par la Section ENV, le consortium AGRICOH compte à ce jour 27 cohortes de travailleurs agricoles dans 11 pays, sur cinq continents. Lancé en octobre 2010 à Lyon, AGRICOH permet la mise en commun de données relatives aux répercussions sur la santé d'expositions agricoles, notamment aux pesticides, afin d'augmenter la puissance statistique pour étudier des maladies rares (cancers de l'ovaire, du testicule et de la thyroïde) ou des expositions peu fréquentes (produits chimiques rarement utilisés) et reproduire les résultats obtenus lors d'études individuelles. Environ la moitié des cohortes du consortium recueillent des données sur l'incidence du cancer et la mortalité associée. Le consortium s'est réuni à Barcelone en 2011, et à Utrecht en 2013.

Le premier projet de mise en commun dirigé par la Section ENV au sein d'AGRICOH, concerne l'association entre exposition aux pesticides et risque de lymphomes, de leucémies et de myélomes. Ce projet sur 2 ans exploite les informations relatives aux cultures à

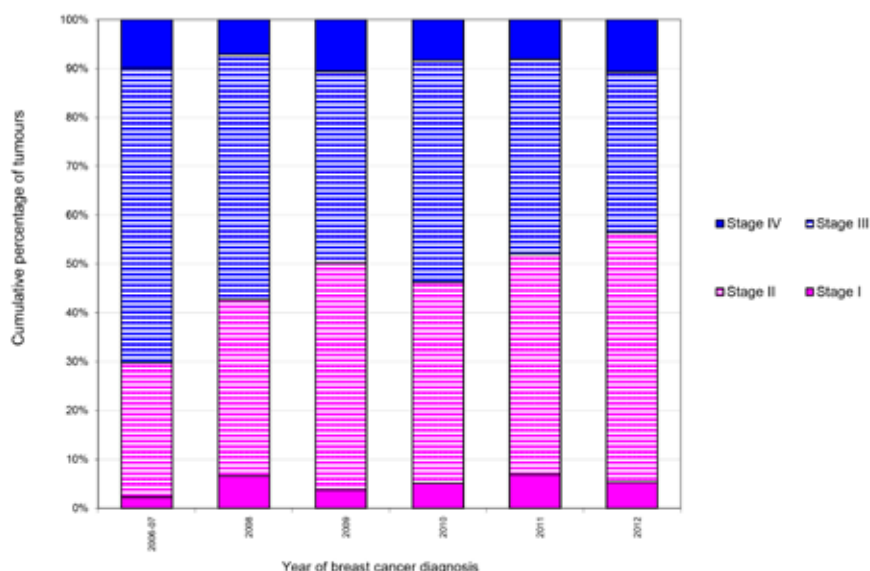
différentes périodes et les combine avec des données extérieures pour établir des matrices culture-exposition et déterminer les niveaux d'exposition aux pesticides quand les données les concernant ne sont pas directement recueillies. Le projet évalue l'exposition d'environ 350 000 agriculteurs français, norvégiens et américains, à 17 groupes de substances chimiques et plus de 25 ingrédients actifs particuliers. Cette étude s'achèvera en novembre 2014.

Toujours dans le cadre des études du consortium, la Section ENV et le *National Cancer Institute* américain préparent un deuxième projet visant à décrire le fardeau représenté par des cancers spécifiques à certaines cohortes. Les taux bruts d'incidence et de mortalité associés à tout type de cancer, ainsi que les taux d'incidence et de mortalité ajustés sur l'âge et le sexe, sont les principaux résultats attendus. Les cohortes concernées viennent d'Australie ($n = 2$), de France (1), de Norvège (3), de la République de Corée (1) et des Etats-Unis (2). L'étude devrait s'achever au cours de l'année 2014.

CANCER DU SEIN EN AFRIQUE SUB-SAHARIENNE

Le cancer du sein en Afrique subsaharienne se caractérise par des taux de survie anormalement bas qui, à la lumière des hausses d'incidence prévues dans les prochaines décennies, justifient des recherches pour déterminer les contributions relatives de facteurs biologiques, individuels et liés au système de santé, et pour lesquels on a besoin de données probantes dans cette région. La Section ENV a établi une excellente collaboration avec la clinique du sein de l'hôpital universitaire Chris Hani Baragwanath (Soweto, Afrique du Sud) qui dispose de données cliniques fiables sur plus de 1200 cas de cancer du sein. A ce jour, les résultats que nous avons obtenus sont particulièrement pertinents pour cet environnement et des environnements similaires. Nous avons ainsi montré que i) le diagnostic s'est amélioré entre 2006 et 2012, dans ce secteur public, avec des stades de cancer du sein de plus en plus précoces au moment du diagnostic (Figure 2) ; ii) l'éloignement entre le lieu d'habitation et l'hôpital est associé à un stade

Figure 2. Distribution relative des stades de cancer du sein au moment du diagnostic, en fonction de l'année de diagnostic, au *Chris Hani Baragwanath Breast Cancer Clinic* (Soweto, Afrique du Sud). Source : McCormack *et al.* (2013a) ; reproduit avec la permission de l'éditeur.



de cancer plus tardif au moment du diagnostic et cela, même dans un faible rayon (20 km) ; et iii) la prévalence des sous-types de cancer du sein spécifique du récepteur est dominée par les sous-types ayant un meilleur pronostic, avec une prévalence des récepteurs œstrogènes spécifique de l'âge, similaire à celle des Africaines de plus de 50 ans (McCormack *et al.*, 2013a). D'après ces résultats, l'amélioration de la survie dans cette région serait un objectif réaliste. Par

ailleurs, nous avons également constaté un pourcentage élevé de femmes séropositives pour le VIH (17%) parmi les patientes de l'hôpital atteintes d'un cancer du sein. Ce pourcentage reflète la prévalence du VIH dans la population et la nécessité d'étudier les implications thérapeutiques (Cubasch *et al.*, 2013).

Dans le cadre des travaux mentionnés ci-dessus, nous avons établi des partenariats avec le Registre national sud africain

Figure 3. Les unités mobiles de mammographie *Pink Drive* proposent des mammographies gratuites aux communautés défavorisées d'Afrique du Sud. © CIRC/Valerie McCormack.



du cancer et des collaborateurs en Namibie et au Botswana, pour étudier l'épidémiologie des différents sous-types de cancer du sein dans un vaste effort sud-africain, le plus important jamais déployé à ce jour. Nous avons également entrepris dans la population générale la première étude concernant la densité mammographique, un important facteur de risque intermédiaire pour le cancer du sein. Cette étude bénéficie de la coopération des unités mobiles de mammographie *Pink Drive*, qui proposent des mammographies gratuites aux communautés défavorisées d'Afrique du Sud (Figure 3).

Récemment, ENV a démarré l'étude « Cancer du Sein en Afrique – Disparités des Résultats ». Financée par la fondation Susan G. Komen et conduite en collaboration avec la *London School of Hygiene and Tropical Medicine*, il s'agit d'une étude prospective de suivi sur 1800 cas de cancer du sein nouvellement diagnostiqués dans quatre hôpitaux publics en Afrique du Sud, en Namibie, en Ouganda et au Nigeria. Les informations seront recueillies pendant toute la durée de la maladie, soit sur 3 ans et plus après le diagnostic. Cette étude fournira des données concernant les facteurs biologiques proximaux, supposés avoir un impact direct sur la survie (facteurs cliniques au moment du diagnostic, traitement reçu et facteurs comportementaux/de morbidité) et les facteurs distaux (hygiène de vie, statut socioéconomique, croyances culturelles, éducation). Etant donné la prévalence croissante de l'utilisation du téléphone portable en Afrique, les méthodes de suivi s'appuieront principalement sur des entretiens téléphoniques, afin de pallier les insuffisances du suivi constatées lors de précédentes études. Grâce à cette étude, les comparaisons des taux de survie au cancer du sein en Afrique (c'est-à-dire entre milieux disposant de ressources similaires et ne bénéficiant pas d'un programme de dépistage du cancer du sein dans la population générale) seront plus instructives que des comparaisons réalisées en dehors du continent africain. Elles permettront d'identifier des milieux bénéficiant de meilleures perspectives de survie et d'en étudier les raisons.

RADIODIAGNOSTIC ET RISQUE DE CANCER CHEZ L'ENFANT : ETUDE EPI-CT

L'examen exploratoire médical constitue la plus grande source artificielle d'exposition aux rayonnements ionisants. Elle a plus ou moins doublé au cours des deux dernières décennies, essentiellement à cause de l'utilisation croissante de la tomodensitométrie (TDM), notamment chez les enfants et les adolescents où elle soulève des inquiétudes en matière de radioprotection. En effet, d'après les études menées sur les survivants à la bombe atomique et d'autres populations, les enfants sont généralement plus sensibles que les adultes aux effets des rayonnements ionisants sur la santé. De plus, des enquêtes récentes au Royaume-Uni et en Australie ont montré un risque accru de cancer associé à l'utilisation de la TDM en pédiatrie. Toutefois, l'estimation directe de l'impact de ces rayonnements ionisants sur la santé demeure imprécise, car dans ces deux études, le contrôle des doses de rayonnements n'a pas été effectué au niveau individuel, mais à l'aide d'approches basées sur la moyenne de groupe.

La Section ENV est actuellement en train d'établir une vaste cohorte européenne d'enfants ayant subi des examens par TDM (EPI-CT). Cette cohorte recrute

plus d'un million de patients originaires d'Allemagne, de Belgique, du Danemark, d'Espagne, de France, des Pays-Bas, de Norvège, du Royaume-Uni et de Suède. Le recueil des données a débuté en octobre 2011 et se poursuivra jusqu'à fin 2013. Environ 77% de la cohorte ont déjà été recrutés. Le recueil des données est divisé en deux périodes – avant et après l'introduction du Système de Communication pour l'Archivage des Images (PACS pour *Picture Archiving Communication System*) (Thierry-Chef *et al.*, 2013). Avant PACS, seuls quelques renseignements étaient fournis par les services de radiologie concernant les paramètres de la TDM indispensables pour déterminer les doses individuelles. C'est pourquoi une approche multi-niveaux avait été développée pour récupérer l'information à partir de questionnaires, d'enquêtes, de publications scientifiques et d'entretiens avec des experts. Dans les années qui ont suivi l'introduction du PACS, une approche novatrice a été proposée pour extraire automatiquement les renseignements concernant les paramètres de la TDM et les descriptions mathématiques des contours des organes exposés, permettant ainsi leur cartographie en fantômes informatiques hybrides et une détermination automatique plus rapide des doses individuelles (Figure 4).

Figure 4. Ecran de saisie pour l'évaluation des doses, dans le cadre d'une étude concernant le risque de cancer chez les enfants soumis à des examens par tomodensitométrie (TDM).

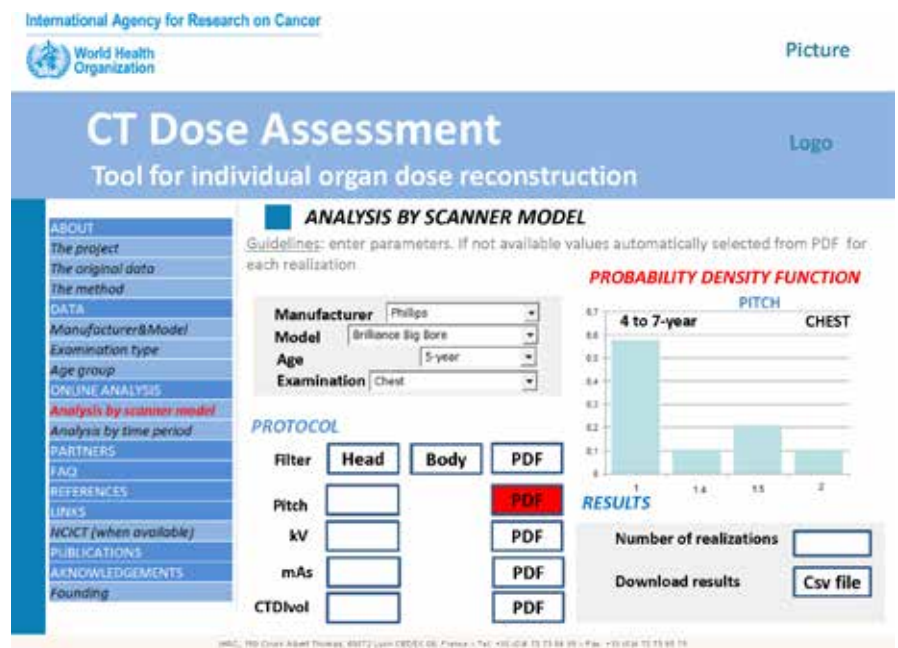
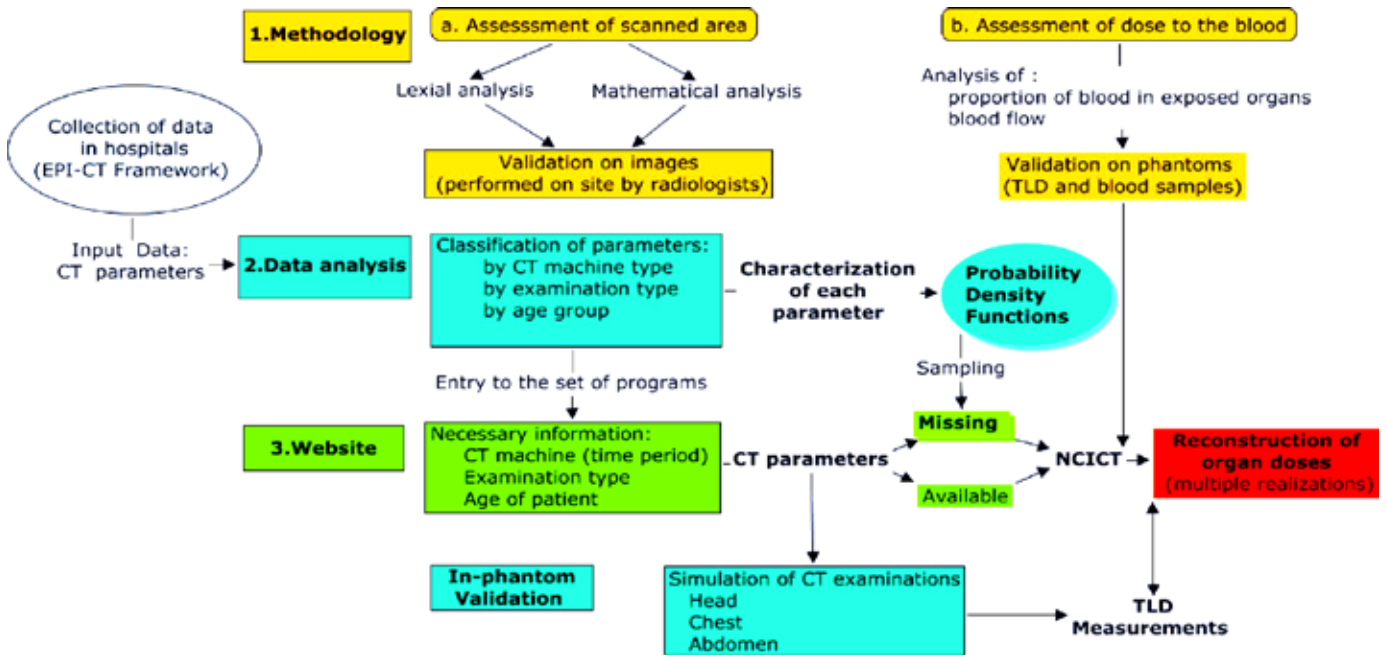


Figure 5. Stratégie de calcul des doses pour l'étude internationale EPI-CT (radiodiagnostic et risque de cancer chez l'enfant).



EPI-CT est aussi le cadre d'un essai pilote sur une collection d'échantillons biologiques pour évaluer différents biomarqueurs d'exposition (analyse de l'expression des gènes sur microbilles, détection des lésions ADN par mesure des γ -H2AX et des anomalies chromosomiques) associés aux mécanismes biologiques responsables de l'hypersensibilité aux faibles doses observée chez les patients pédiatriques exposés à la TDM (Figure 5). Les données recueillies constituent un point de départ très important pour évaluer les pratiques radiologiques et analyser les moyens les plus efficaces d'administrer les doses. Un groupe de travail séparé a donc été constitué pour rechercher comment optimiser l'utilisation de la TDM en pédiatrie et redéfinir des critères de qualité des images pédiatriques.

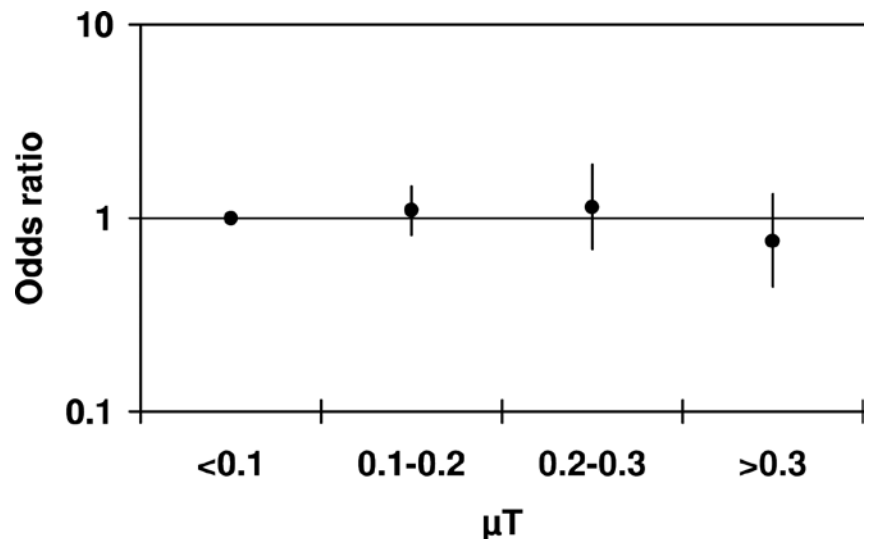
L'étude EPI-CT est exceptionnelle en raison de sa taille, de ses méthodes de dosimétrie pointues et de l'attention portée à l'identification, à la caractérisation et à la prise en compte de facteurs susceptibles de fausser toute association entre la dose émise par la TDM et le risque de cancer. Il s'agit par exemple de TDM non recensées et de facteurs de confusion liés au statut socioéconomique et à l'indication de cet examen. Cette étude donnera des estimations plus complètes et précises du risque que celles qui

existent à ce jour. Elle consolidera les données scientifiques concernant les effets d'une exposition à de faibles doses de rayonnements chez les jeunes.

Les médecins doivent se montrer prudents quand ils prescrivent des examens diagnostiques impliquant une exposition aux rayonnements ionisants tôt dans la vie. Les conclusions de l'étude GENE-

RAD-RISK viennent conforter cette recommandation. En effet, cette étude a montré que l'exposition de la poitrine aux rayonnements ionisants délivrés lors d'exams diagnostiques avant l'âge de 30 ans pouvait quasiment doubler le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation sur le gène *BRCA1* ou *BRCA2* (Pijpe *et al.*, 2012).

Figure 6. Les résultats d'une analyse groupée internationale n'indiquent pas d'augmentation de la mortalité avec l'augmentation de l'exposition résidentielle aux champs électromagnétiques extrêmement basse fréquence (EBF) chez les enfants souffrant de leucémie lymphoblastique aiguë. Les rapports de cotes et leurs intervalles de confiance à 95% (axe vertical) sont représentés en fonction de niveaux croissants d'exposition aux EBF (catégorie de référence : < 0,1 μ T). Figure d'après Schüz *et al.* (2012).



Les études scientifiques classent à la fois les champs électromagnétiques extrêmement basse fréquence (EBF) (émis par les installations d'acheminement et de distribution de l'électricité) et les champs électromagnétiques de radiofréquence (RF) (communication sans fil) comme *peut-être cancérigènes pour l'homme* (Groupe 2B de la classification des *Monographies du CIRC*), soulignant ainsi la nécessité de recherches approfondies sur le sujet. En 2001, les EBF étaient déjà classés dans le Groupe 2B, mais bien que des données épidémiologiques semblent indiquer une faible association avec les leucémies de l'enfant, les études expérimentales n'ont pas réussi à découvrir un mécanisme d'action. Dans l'hypothèse où les EBF pourraient promouvoir la croissance de cellules leucémiques, l'exposition à ce type de champs électromagnétiques pourrait également constituer un facteur de risque de récurrence de la maladie. Une collaboration multinationale fut lancée pour étudier la relation entre les EBF et la survie ou le risque de rechute chez plus de 3000 enfants souffrant d'une leucémie, originaires de six pays, dont le suivi a été assuré pendant 10 ans après le diagnostic (Schüz *et al.*, 2012). Aucune association n'ayant été observée, on ne peut donc conclure à un rôle des EBF dans l'issue de la maladie (Figure 6). Compte tenu de l'usage très répandu des téléphones portables, l'étude du risque de tumeur cérébrale lié à l'utilisation de ces téléphones est encore plus d'actualité. A ce jour, les résultats divergent ; bien qu'ils n'indiquent aucune élévation du risque en général, on ne peut cependant exclure un risque accru chez les utilisateurs intensifs du téléphone portable. De plus, la téléphonie mobile est une technologie récente qui nécessite des études d'observation à plus long terme (Figure 7).

L'analyse des tendances temporelles d'incidence des gliomes – type de tumeur cérébrale souvent maligne – à partir des données provenant de registres du cancer fiables, dans les pays nordiques, n'a montré aucune augmentation de l'incidence chez les utilisateurs de téléphone portable (Deltour *et al.*, 2012), confirmant ainsi l'absence d'augmentation du risque en général (Figure 8). Une

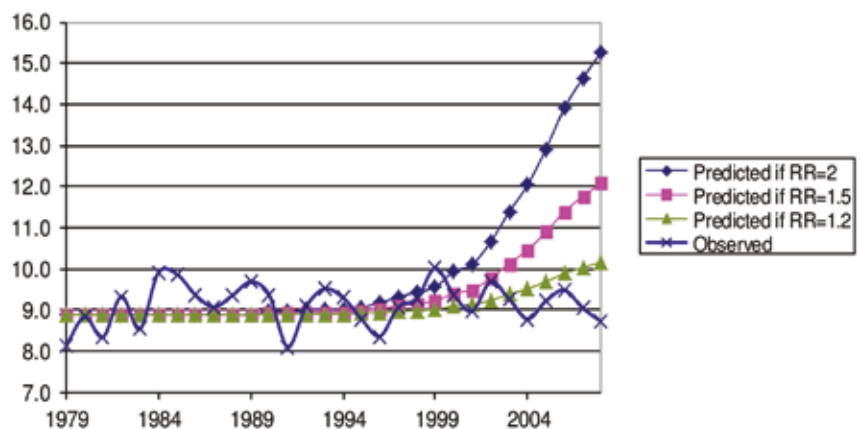
Figure 7. Bien qu'il ne soit pas prouvé que l'utilisation du téléphone portable augmente le risque de cancer, il est nécessaire d'effectuer davantage de recherches chez les utilisateurs intensifs, sur des durées d'exposition supérieures à 20 ans, et chez les utilisateurs qui ont commencé à s'en servir très tôt. Photographie reproduite avec l'aimable permission de Florentina Kindler.



analyse dans le cadre de l'étude prospective *United Kingdom Million Women* comptant 800 000 femmes d'âge mûr, n'a montré aucune association entre l'utilisation du téléphone portable et les gliomes ou les méningiomes. En revanche, il se pourrait qu'il y ait une association avec le neurinome acoustique (Benson *et al.*, 2013). Comme l'énergie dégagée par un téléphone portable est absorbée en grande partie par la peau, on a également étudié le risque de cancer de la tête. Là encore, aucune preuve d'un

risque accru n'a été constatée dans la cohorte danoise divisant la population en 3 groupes : les abonnés à la téléphonie mobile de 1982 à 1995, les non-abonnés et les abonnés plus tardifs (Poulsen *et al.*, 2013). En règle générale, il semble que les résultats des études récentes soient plus atténués que ceux des études précédentes, essentiellement des études cas-témoins. Toutefois, il serait justifié de réaliser des enquêtes prospectives recrutant spécifiquement des utilisateurs intensifs du téléphone portable.

Figure 8. Tendances temporelles des taux d'incidence de gliomes chez les hommes de 40 à 59 ans dans les pays nordiques (Danemark, Finlande, Norvège et Suède) par rapport aux prévisions d'incidence si l'utilisation du téléphone portable sur au moins 10 ans était associée à un risque accru de gliome de 100%, 50% ou 20%, respectivement. Figure réalisée à partir des données de Deltour *et al.* (2012). RR, risque relatif.



AUTRES ACTIVITÉS IMPORTANTES
CONCERNANT LES FACTEURS DE RISQUE
ENVIRONNEMENTAUX ET LIÉS AUX
RAYONNEMENTS

Pour s'attaquer aux taux d'incidence anormalement élevés du carcinome épidermoïde de l'œsophage en Afrique orientale et australe, la Section ENV a installé un réseau de recherche dans six pays de la région. La réunion de lancement a eu lieu en septembre 2013, afin de décider des priorités de recherche principalement axées sur l'évaluation et l'identification de facteurs de risque modifiables, environnementaux et comportementaux pour ce cancer.

Nous avons entrepris une étude pilote cas-témoins sur les facteurs liés au mode de vie et les cancers des voies aérodigestives supérieures, à Addis

Abeba, Ethiopie, en collaboration avec des partenaires nationaux et américains. Cette première étude de faisabilité réalisée en Afrique vise à identifier les besoins spécifiques d'une étude cas-témoins de grande envergure concernant le rôle de facteurs de risque suspectés (mastication du khat ; Figure 9) et reconnus (tabac et alcool) pour les cancers de la bouche, du pharynx et de l'œsophage. L'étude a recruté 410 cas et témoins entre mai 2012 et avril 2013. L'analyse des données est en cours.

La Section ENV conduit une étude rétrospective de cohorte sur la mortalité par cancer chez les employés de la plus grande mine d'amiante chrysotile du monde à ciel ouvert et de ses usines de traitement, dans la ville d'Asbest, qui assurent 20% de la production mondiale d'amiante chrysotile (Schüz *et al.*, 2013)

(Figure 10). De façon générale, cette étude vise à caractériser et à quantifier plus précisément la relation exposition-réponse pour le risque total de cancer ou les risques de certains types de cancer associés aux expositions à l'amiante chrysotile. La cohorte est actuellement dénombrée et devrait rassembler environ 30 000 travailleurs.

Les variations inter-individuelles de la réponse aux rayonnements suite à l'accident nucléaire de Tchernobyl suggèrent une possible influence de facteurs génétiques sur le risque de carcinome papillaire de la thyroïde (CPT) radio-induit. Un génotypage a donc été réalisé sur 83 cas et 324 témoins appariés recrutés parmi les enfants habitant près de Tchernobyl (Damiola *et al.*, 2013). On a observé des associations avec le CPT pour rs1801516 (D1853N) sur le gène *ATM* (rapport des cotes:0,34) et rs1867277 dans la région promoteur de *FOXE1* (rapport des cotes:1,55). Ces résultats indiquent que les voies de réparation des cassures double brin de l'ADN et de la morphogenèse thyroïdienne sont impliquées dans l'étiologie du CPT et que les allèles de risque et les doses de rayonnements agissent comme facteurs de risque multiplicatifs indépendants.

Figure 9. Le khat est une plante que les habitants du Yémen et d'Afrique orientale mastiquent. Classé dans la catégorie des stupéfiants par l'OMS, le khat contient des stimulants voisins des amphétamines. Toutefois, sa production et sa consommation sont légales dans plusieurs pays, notamment en Ethiopie, où sa mastication reste très populaire lors des réunions sociales, surtout chez les hommes de religion musulmane. Il n'est pas certain que la mastication du khat soit associée à un risque accru de cancer des voies digestives supérieures ; des recherches supplémentaires sont nécessaires pour clarifier cette question. © CIRC/Joachim Schüz



Le CIRC a déjà publié des données relatives au risque de cancer chez les employés de l'industrie nucléaire. Dans le cadre d'une mise à jour, nous avons analysé les données de suivi regroupées concernant les travailleurs du nucléaire en France, au Royaume-Uni et aux Etats-Unis. Ces données contiennent des renseignements plus précis sur les doses de neutrons par rapport aux études précédentes. Leur analyse permettra d'obtenir de meilleures estimations du risque de cancer associé à l'exposition aux rayonnements sur le lieu de travail.

Le risque de cancer chez l'adulte après exposition *in utero* aux rayonnements est actuellement à l'étude dans une cohorte du sud de l'Oural (projet SOLO). Cette cohorte rassemble 11 000 personnes exposées aux rejets de déchets radioactifs dans la Rivière Techa et 8000 personnes dont les parents travaillaient dans le complexe nucléaire de Mayak, ce qui fait de cette cohorte la plus importante source de données au monde

sur le sujet. Les personnes qui ont reçu les doses les plus élevées sont celles qui sont nées dans les années 1950 et qui ont surtout été exposées aux accidents nucléaires, aux rejets de déchets ou qui n'ont pas bénéficié d'une protection de travail suffisante.

La Section ENV coordonne une étude de faisabilité (SEMI-NUC) pour évaluer les perspectives offertes par une étude de cohorte prospective à long terme de personnes résidant à proximité de l'ancien site d'essai nucléaire de Semipalatinsk (Figure 11). La Section ENV a accueilli la réunion de lancement de ce projet rassemblant des partenaires et des experts originaires des Etats-Unis, de la Fédération de Russie, du Japon, du Kazakhstan et de Norvège.

Le *Global Acute Leukaemia network* (GALnet) est un tout nouveau réseau de spécialistes en oncologie pédiatrique et en épidémiologie, originaires de 18 pays dans le monde. Ce réseau conduira des études collaboratives pour i) permettre une meilleure estimation du fardeau représenté par les leucémies de l'enfant dans le monde, ii) identifier les causes de la maladie et iii) créer un réseau d'échange d'informations pour discuter des différentes options de traitement. GALnet est le résultat d'un projet pilote dirigé par le CIRC dont la réunion de lancement a eu lieu à Lyon en février 2013.

Figure 10. Les mines d'Asbest, Fédération de Russie, assurent environ 20% de la production mondiale de chrysotile. Une étude de cohorte rétrospective a été lancée pour analyser le risque de cancer associé au chrysotile chez les employés. © CIRC/Joachim Schüz



Figure 11. Site d'essai nucléaire de Semipalatinsk. Photographie reproduite avec l'aimable permission de l'*Institute of Radiation Safety and Ecology*, Kazakhstan.



La Section ENV remercie les personnes suivantes pour leur collaboration :

Herbert Cubasch, Raquel Duarte, Christine Jann-Kruger, Maureen Joffe, Danuta Kielkowski, Noeline Kotschan, Karlien Rautenbach, Vikash Sewram, Frank Winde, Afrique du Sud ; Messaouda Oudjehih, Algérie ; Maria Blettner, Thomas Behrens, Thomas Brüning, Maria Gomolka, Bernd Grosche, Karl-Heinz Jöckel, Peter Kaatsch, Benjamin Kendzia, Lucian Krille, Stefan Pfister, Claudia Rössig, Martin Schrappe, Klaus Schlaefer, Brigitte Schlehofer, Martin Stanulla, Dirk Taeger, Gunde Ziegelberger, Allemagne ; Saud Al Shanafey, Arabie saoudite ; Florencia Moreno, Argentine ; John Hopper, Ewan McFarlane, Elizabeth Milne, Susan Peters, Malcolm Sim, Freddy Sitas, Australie ; Sarah Baatout, Jérémie Dabin, Hilde Hengels, Lara Struelens, Belgique ; Irina Malakhova, Vladimir Masyakin, Biélorussie ; Luis Felipe Ribeiro Pinto, Maria Pombo-de-Oliveira, Brésil ; Norman Boyd, Rayjean Hung, Claire Infant-Rivard, Canada ; Anita Pinto Pereira, Chili ; Tse Lap Ah, Xiadong Shi, Chine ; Susanne Oksbjerg Dalton, Jeannette Falck Winther, Christoffer Johansen, Johnni Hansen, Mads Melbye, Jørgen Olsen, Aslak Harbo Poulsen, Kjeld Schmiegelow, Tina Veje Andersen, Danemark ; Sameera Ezzat, Dorria Salem, Egypte ; Magda Bosch De Basea, Elisabeth Cardis, Beatriz Perez-Gomez, Marina Pollan, Espagne ; Abraham Aseffa, Mathewos Assefa, Abate Bani, Tufa Gemechu, Endale Kassa, Ethiopie ; Alexander Akleyev, Tamara Azizova, Igor Bukhtiyarov, Sergei Kashanskiy, Evgeny Kovalevskiy, Ludmila Krestinina, Sergei Romanov, Mikhail Sokolnikov, Nikolaj Startsev, Kachanov Denis Yurievich, Fédération de Russie ; Anssi Auvinen, Carita Lindholm, Sisko Salomaa, Eero Pukkala, Antti Tossavainen, Finlande ; Isabelle Baldi, Marie-Odile Bernier, Bruno Combourieu, Jacqueline Clavel, Beatrice Fervers, Aude Flechon, Joelle Fevotte, Janet Hall, Alexander Hammers, Martine Hours, Dominique Laurier, Pierre Lebailly, Amélie Massardier-Pilonchery, Klervi Leuraud, Carlo Maccia, Jean-Luc Rehel, Joe Wiart, France ; Sameer Bakshi, Desh Deepak, Rajaraman Swaminathan, Inde ; Dario Consonni, Silvano Gallus, Franco Merletti, Silvia Minozzi, Dario Mirabelli, Italie ; Masaharu Hoshi, Hiroaki Katayama, Tomoko Inamura, Chisato Nagata, Naohito Yamaguchi, Shunichi Yamashita, Hidenori Yonehara, Shinji Yoshinaga, Japon ; Faris Madanat, Jordanie ; Kazbek Apsalikov, Tatyana Belikhina, Gulmara Kenzhina, Sergey Lukashenko, Anastassiya Mechsheryakova, Lyudmila Pivina, Kazakhstan ; Diana Menya, Stephen Ogendo, Walter Otieno, Kenya ; Andreas Jahnen, Johannes Hermen, Luxembourg ; Kondwani Chalulu, Charles Dzamalala, Malawi ; Martin Lajous, Mexique ; Reinette Koegelenberg, Annelie Zietsman, Namibie ; Jeroen Douwes, Nouvelle-Zélande ; Godson Ana, Charles Adeyinka Adisa, Nigeria ; Alicja Javorska, Eva Godske Friberg, Kristina Kjærheim, Hilde Langseth, Astrid Liland, Karl-Christian Nordby, Hilde Olerud, Tore Tynes, Giske Ursin, Tamara Zhunussova, Norvège ; Moses Galukande, Ouganda ; Maartje Brouwer, Carla van Gils, Michael Hauptmann, Hans Kromhout, Roel Vermeulen, Pays-Bas ; Beata Peplonska, Pologne ; Khalid A. Al-Shajra, Fiona Bonas, Rana Labban Mhanna, Faleh Mohamed Hussain Ali, Michael Nagy, Qatar ; Keun-Young Yoo, Sue K. Park, Hee Young Shin, République de Corée ; Eva Kralikova, République Tchèque ; Gibson Kibiki, République-Unie de Tanzanie ; Valerie Beral, Paul Elliott, John Harrison, Richard Haylock, John Hipwell, Elima Jedy-Agba, Sally Kinsey, Ann McNeill, Jackie O'Hagan, Mark Pearce, Julian Peto, Eve Roman, Mireille Toledano, Jane Wardle, Martin Wiseman, Royaume-Uni ; Mikael Hartman, Singapour ; Nagla Gasmelseed, Soudan ; Anders Ahlbom, Carolina Bigert, Maria Feychting, Per Gustavsson, Kristina Jakobsson, Magnus Kaijser, Beatrice Melin, Arvid Nordenskjöld, Nils Plato, Suède ; Niels Kuster, Armando Peruga, Martin Röösl, Suisse ; Selin Aytac, Vahit Ozman, Turquie ; Christopher Abnet, Laura Beane-Freeman, Amy Berrington de Gonzales, Wesley Bolch, Louise Brinton, Celia Byrne, Patricia Buffler, Robert D. Daniels, Sanford Dawsey, Jane Hoppin, Ahmedin Jamal, Martha Linet, Catherine Metayer, Choonsik Lee, Gertraud Maskarinec, John R. Nuckols, David Richardson, Hana Ross, Marc B. Schenker, Mary Schubauer-Berigan, Steven L. Simon, Logan Spector, Rulla Tamimi, Celine Vachon, Stephen Waring, USA.

La Section ENV exprime sa gratitude aux organismes suivants pour leur contribution financière :

Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), Allemagne
Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), Allemagne
Danish Cancer Society, Danemark
Commission européenne

Scientific Research Institute of Occupational Health of Russian Academy of Medical Sciences, Fédération de Russie
Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), France
Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes (CLARA), France
Fondation de France (FDF), France
Office national de l'eau et des milieux aquatiques (ONEMA), France
Ministry of Health, Labour and Welfare, Japon
Supreme Council of Health, Qatar
Karolinska Institute, Suède
American Cancer Society, USA
Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health (CDC/NIOSH), USA
National Institutes of Health (NIH), USA



SECTION NUTRITION ET MÉTABOLISME (NME)

Chef
Dr Isabelle Romieu

LA SECTION NUTRITION ET MÉTABOLISME (NME) RASSEMBLE TROIS GROUPES. LES RECHERCHES DES GROUPES BIOMARQUEURS (BMA) ET ÉVALUATIONS DES EXPOSITIONS ALIMENTAIRES (DEX) VIENNENT COMPLÉTER CELLES DU GROUPE ÉPIDÉMIOLOGIE NUTRITIONNELLE (NEP).

On estime que l'alimentation, la nutrition, les déséquilibres métaboliques/hormonaux, un apport excessif en calories, l'obésité et l'inactivité physique contribuent fortement à l'augmentation des taux d'incidence du cancer dans le monde. Toutefois, les mécanismes d'action de ces facteurs ne sont pas clairs et l'on sait très peu de choses concernant l'influence des expositions *in utero* et pendant la petite enfance sur le risque de cancer ou de maladies non transmissibles (MNT). L'étude de ces facteurs est particulièrement intéressante, compte tenu des transitions alimentaires et des changements de mode de vie que connaissent bon nombre de pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI), et qui viennent alourdir le fardeau que représentent l'obésité et une mauvaise alimentation.

C'est la raison pour laquelle le principal objectif de la Section NME consiste à aborder ces questions en étudiant

l'association de l'alimentation, de la nutrition, de l'activité physique, du déséquilibre énergétique et des facteurs environnementaux avec le risque de cancer et les taux de survie dans les pays à revenu élevé et dans les PRFI, au moyen d'études cas-témoins et de cohortes ou par le biais d'études d'intervention chez l'homme. La Section NME joue ainsi un rôle essentiel dans la coordination et la gestion de l'Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC), une vaste cohorte prospective lancée par le CIRC. Par ailleurs, elle participe activement à l'étude de la cohorte récemment constituée d'enseignantes mexicaines (ESMaestras) et à plusieurs études multicentriques sur le cancer du sein dans les PRFI (en Amérique latine et en Afrique). Dans le cadre de sa participation à divers consortiums et autres projets à grande échelle, la Section NME collabore avec des organismes nationaux et internationaux, ainsi qu'avec d'autres Sections/Groupes du CIRC.

La Section NME développe de nouvelles approches méthodologiques pour i) améliorer la précision, la compréhension et l'interprétation des expositions alimentaires dans un contexte international (DEX), ii) mesurer l'exposome grâce à des techniques analytiques haut débit (BMA) et iii) étudier les modifications cellulaires, biochimiques et physiologiques en tenant compte des modulations génétiques et épigénétiques (NEP). Enfin, il est très important pour la Section NME que les résultats obtenus se traduisent par des recommandations de santé publique et la mise au point de stratégies appropriées de prévention et de lutte contre le cancer.

En 2012–2013, la Section NME a produit plus de 120 articles revus par des comités de lecture, publiés ou acceptés pour publication, preuve de sa grande productivité et de ses nombreuses collaborations internationales.

GROUPE BIOMARQUEURS (BMA)

Chef

Dr Augustin Scalbert

Chercheurs

Dr Dinesh Barupal Kumar

Dr Sabina Rinaldi

Gestionnaire de la base de données

Vanessa Neveu

Techniciens de laboratoire

David Achaintre

Maria de la Luz Hernandez

(jusqu'en décembre 2012)

Béatrice Vozar

Secrétariat

Karine Racinoux

Nicole Suty (jusqu'en mars 2013)

Chercheurs extérieurs

Dr Véronique Chajès

(jusqu'en avril 2013)

Professeur Steve Rappaport

(jusqu'en août 2013)

Boursiers post-doctoraux

Dr William Edmands

Dr Pekka Keski-Rahkonen

Dr Joseph Rothwell

Dr Raul Zamora-Ros

Etudiante

Alice Moussy (jusqu'en février 2013)

En épidémiologie du cancer, les biomarqueurs constituent de précieux outils pour mieux évaluer les expositions à divers facteurs environnementaux (alimentation, contaminants, polluants) et endogènes (hormones, statut métabolique), susceptibles d'influencer le risque de maladie. Toutefois, on ne mesure souvent qu'un nombre restreint de biomarqueurs qui ne permettent pas de décrire la diversité des expositions contribuant à l'étiologie du cancer. L'objectif du Groupe Biomarqueurs (BMA) consiste à se servir des techniques analytiques les plus en pointe pour identifier, valider et utiliser des biomarqueurs d'exposition environnementale et du métabolisme en épidémiologie du cancer. Le Groupe s'intéresse tout particulièrement au concept de l'exposome, défini comme l'ensemble des expositions environnementales auxquelles un individu est exposé tout au long de sa vie, et à l'utilisation d'approches métabolomiques efficaces pour le mesurer.

MÉTABOLOMIQUE POUR MESURER L'EXPOSOME

Au cours de cet exercice, d'importants efforts ont été déployés pour agrandir le laboratoire BMA et développer des méthodes de mesure de l'exposome, en complément des activités de laboratoire déjà bien établies concernant l'analyse des acides gras (collaboration avec le Groupe NEP) et des hormones. A cet effet, deux salles du laboratoire BMA ont été entièrement rénovées pour y accueillir deux nouveaux spectromètres de masse ; la capacité informatique a été améliorée et un logiciel a été installé pour permettre le stockage et le traitement des grandes séries de données générées par ces instruments haut débit. Construite autour d'une installation centrale mise en place par ITS, une machine virtuelle est dédiée à l'analyse des données de la spectrométrie de masse. Le Groupe a également recruté deux chercheurs et un gestionnaire de données possédant des compétences en spectrométrie de masse, chimométrie, analyses statistiques multivariées et bioinformatique. Enfin, le personnel a été formé à l'utilisation des nouveaux spectromètres de masse. Le Groupe a ainsi pu développer des méthodes non ciblées mesurant des milliers de

métabolites et des méthodes ciblées sur certaines classes de métabolites tels que les polyphénols. Il a également mis en place une méthode de travail normalisée, solide et organisée, comportant toute une série de procédures standard d'exploitation pour les analyses métabolomiques et le traitement des données obtenues.

PHÉNOTYPES MÉTABOLIQUES ET CANCER

L'exposome correspond à plusieurs milliers de métabolites endogènes et exogènes qui définissent ensemble un phénotype métabolique, caractéristique d'un individu à un moment donné. Cette caractérisation devrait permettre l'identification de nouveaux facteurs de risque pour les cancers et la formulation de nouvelles hypothèses concernant les mécanismes d'action impliqués. Le Groupe a ainsi mis au point une méthode automatisée, conçue sur mesure, s'appuyant sur la spectrométrie de masse haute résolution pour détecter plus de 2000 métabolites dans le plasma et identifier jusqu'à 400 métabolites endogènes. A l'aide de cette méthode, nous pourrions identifier les phénotypes métaboliques associés aux expositions à la pollution atmosphérique et aux eaux contaminées, dans le cadre du projet EXPOSOMICS (impliquant 12 organismes partenaires et dirigé par l'*Imperial College London*) pour lequel le Groupe BMA est chargé des analyses métabolomiques. Nous utiliserons également cette méthode afin de détecter des phénotypes métaboliques associés au risque de cancer, dans le cadre de plusieurs études cas-témoins et cas-témoins « emboîtées », en cours de réalisation ou de planification dans la cohorte EPIC et d'autres cohortes pour les cancers du foie, du côlon-rectum et du sein (collaboration avec le Groupe NEP).

Nous avons également analysé les métabolites exogènes, fraction du « métabolome alimentaire », résultant de la digestion de composés alimentaires. Ces métabolites définissent un phénotype métabolique caractéristique du régime alimentaire d'un individu. Les méthodes non ciblées d'analyse métabolomique ont été appliquées aux échantillons urinaires d'environ 500 participants à l'étude transversale

nichée au sein d'EPIC. On dispose pour ces sujets de données très précises concernant leur régime alimentaire et les analyses métabolomiques ont permis d'identifier de nouveaux biomarqueurs de l'alimentation, susceptibles d'être exploités dans de futures études épidémiologiques du cancer. Grâce à des analyses répétées de régression et de discrimination, nous avons ainsi identifié un grand nombre de signaux caractéristiques de variables alimentaires (collaboration avec le Groupe DEX). Les biomarqueurs correspondants ont été identifiés grâce au criblage des bases de données conçues sur mesure par le Groupe BMA au cours de ce biennium : FooDB, base de données sur tous les constituants alimentaires (collaboration avec l'Université de l'Alberta) (Wishart *et al.*, 2013), et *Phenol-Explorer*, base de données sur tous les métabolites connus des polyphénols (Rothwell *et al.*, 2012). Une première exploration des données a permis d'identifier environ 100 métabolites des polyphénols comme nouveaux biomarqueurs potentiels de certains aliments riches en polyphénols. Cette approche unique sera étendue à l'ensemble du métabolome alimentaire en s'intéressant plus particulièrement aux facteurs alimentaires associés au risque de cancer, tels que le café et les fibres alimentaires. Différentes études seront entreprises pour évaluer la fiabilité de ces biomarqueurs potentiels dans le temps et pour les valider.

Le Groupe BMA a organisé le premier atelier de travail international sur le Métabolome alimentaire et les Biomarqueurs d'exposition alimentaire (Glasgow, 4 au 5 juillet 2013) qui a rassemblé 50 experts européens et américains. Cet atelier a donné lieu à une série de recommandations concernant les futures recherches dans ce domaine.

HORMONES ET CANCER

Au cours du dernier biennium, dans le cadre d'études épidémiologiques de grande envergure, le Groupe BMA s'est attaché à étudier les relations entre le risque de cancer et les taux de thyrostimuline (TSH), de thyroglobuline, d'hormones thyroïdiennes, de facteurs de croissance, d'oestrogènes, de marqueurs liés à l'insuline, de cytokines et de facteurs inflammatoires. En collaboration avec

la Section Infections, le Groupe BMA a entrepris une étude cas-témoins au sein de la cohorte EPIC pour caractériser les relations entre hormones thyroïdiennes et risque de cancer différencié de la thyroïde sur les échantillons plasmatiques de 300 femmes et 57 hommes. Cette étude a montré une association directe entre des taux circulants croissants de thyroglobuline et le risque de cancer différencié de la thyroïde. En revanche, des taux croissants de TSH étaient associés à une diminution de ce même risque.

En collaboration avec le Groupe NEP, toujours au sein de la cohorte EPIC, une étude transversale portant sur 798 femmes préménopausées et 1360 femmes postménopausées a montré qu'une augmentation du niveau d'activité physique était associée à de plus faibles taux circulants d'androgènes et d'oestrogènes, indépendamment de la corpulence. Plusieurs études transversales ont également été réalisées sur un sous-échantillon de la cohorte mexicaine ESMAestras (dirigée par le Dr Isabelle Romieu, le Groupe NEP) afin d'étudier la relation entre l'anthropométrie, la densité mammographique et les taux circulants d'hormones, de marqueurs liés à l'insuline, de cytokines et de facteurs inflammatoires chez les femmes préménopausées et postménopausées de cette population encore peu étudiée. Les principaux résultats indiquent une relation inverse entre les concentrations des facteurs de croissance et la densité tissulaire, qui était toutefois fonction de l'obésité. Il existait également une relation entre les polymorphismes mononucléotidiques (SNP) sur certains gènes et les taux circulants de facteurs de croissance, mais pas avec la densité mammographique (Rinaldi *et al.*, 2013a). Par ailleurs, des analyses préliminaires chez les femmes préménopausées ont

montré que les taux circulants de facteurs de croissance augmentaient nettement avec la taille du sujet et sa longueur de jambes. En revanche, ils diminuaient fortement avec l'augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC), du poids, du tour de taille, du tour de hanches, du rapport tour de taille/tour de hanches et du rapport taille/tour de taille, contrairement aux taux circulants de protéine C-réactive, de leptine, du rapport leptine/adiponectine et de peptide C qui, eux, augmentaient. Ces résultats indiquent une nette relation entre hormones endogènes, facteurs inflammatoires et corpulence dans cette population de femmes mexicaines préménopausées.

Des chercheurs du Groupe BMA participent à plusieurs groupes de travail EPIC (sur les cancers du sein, des ovaires et de l'endomètre) ; ils coordonnent les travaux du groupe de travail EPIC sur le cancer de la thyroïde (en collaboration avec le Groupe Epidémiologie des infections et cancer) et dirigent des études sur l'obésité, les hormones thyroïdiennes, les facteurs génésiques et le risque de cancer différencié de la thyroïde. Le Groupe BMA participe également au consortium international dirigé par le *United States National Cancer Institute* pour analyser les relations entre obésité, facteurs génésiques et risque de cancer de la thyroïde dans des études de cohortes à travers le monde entier. Par ailleurs, le Groupe BMA prend une part active dans la mise en place d'études cas-témoins concernant le cancer du sein en Amérique latine et en Afrique du Sud (études sous la direction du Groupe NEP).

POLYPHÉNOLS ALIMENTAIRES ET CANCER

Les polyphénols constituent la classe d'antioxydants alimentaires les plus

largement consommés. De nombreuses études réalisées dans des modèles expérimentaux sur cultures cellulaires ou chez l'animal ont démontré leurs effets anti-cancer. En revanche, il y a beaucoup moins de données sur leurs effets anti-cancer chez l'homme dans la mesure où il existe encore peu de travaux épidémiologiques sur ce sujet. Le Groupe BMA a donc entrepris de développer de nouveaux outils, en collaboration avec le Groupe DEX, pour étudier l'exposition au métabolome des polyphénols et identifier ceux qui exercent une nette influence sur le risque de cancer. Un tableau de composition des aliments pour les polyphénols est en cours de préparation à partir de la base de données *Phenol-Explorer*. Afin d'améliorer la fiabilité des mesures d'exposition aux polyphénols, 4600 valeurs de facteurs de rétention, décrivant les quantités de polyphénols retenus après cuisson et transformation des aliments, ont été rassemblées à partir de la littérature scientifique et saisies dans la base de données *Phenol-Explorer* (Rothwell *et al.*, 2013). Ce nouveau tableau de composition des aliments servira à étudier les relations avec le cancer colorectal dans le cadre de la cohorte EPIC. Parallèlement, une technique innovante et très sensible, s'appuyant sur le codage différentiel des isotopes stables de l'exposome, est en cours de développement. Elle permettra de mesurer 40 polyphénols différents par spectrométrie de masse dans des échantillons de sang et d'urine. Ces biomarqueurs seront utilisés dans le cadre des premières études cas-témoins sur le cancer colorectal emboîtées dans le projet EPIC. Ils serviront également à valider les mesures de consommation de polyphénols obtenues à partir du nouveau tableau de composition des aliments.

Le Groupe BMA remercie les personnes suivantes pour leur collaboration :

Shane Norris, Herbert Cubash, Eunice Van den Berg, Raquel Duarte, Maureen Joffe, Johannesburg, Este Vorster, Christina Venter, Potchefstroom, Afrique du Sud ; Heiner Boeing, Potsdam, Rudolf Kaaks, Annekatriin Lukanova, Cornelia Ulrich, Heidelberg, Allemagne ; Barbara Vanaelst, Belgique ; Liang Li, David Wishart, Edmonton, Canada ; Maria Luisa Garmendia, Santiago, Chili ; Gloria Sanchez, Medellin, Colombie ; Ana Cecilia Rodriguez, San Jose, Costa Rica ; Kim Overvad, Aarhus, Anne Tjønneland, Copenhague, Danemark ; Carlos Gonzales, Barcelone, Maria José Sánchez, Grenade, Carmen Navarro, Murcie, Aurelio Barricarte, Pampelune, Miren Dorronsoro, Saint Sébastien, Espagne ; Cecile Cren, Lyon, Henry Déchaud, Michel Pugeat, Bron, Claudine Manach, INRA, Dossus Laure, Kvaskoff Marina, Françoise Clavel-Chapelon, Marie-Christine Boutron-Ruault, Fabienne Lesueur, Paris, France ; Antonia Trichopoulou, Athènes, Grèce ; Lorraine Brennan, David Hugues, Dublin, Irlande ; Domenico Palli, Florence, Vittorio Krogh, Sabina Sieri, Milan, Salvatore Panico, Naples, Rosario Tumino, Raguse, Italie ; Gabriela Torres, Ruy Lopez, Martin Lajous, Cuernavaca, Mexique ; Eiliv Lund, Elisabete Weiderpass, Tromsø, Norvège ; Bas Bueno de Mesquita, Bilthoven, Roel Vermeulen, Petra HM Peeters, Utrecht, Pays-Bas ; John Draper, Aberyswyth, Kay-Tee Khaw, Cambridge, Paolo Vineis, Marc Gunter, Londres, Travis Ruth, Tsilidis Kostantinos, Tim Key, Oxford, Royaume-Uni ; Jonas Manjer, Joakim Hennings, Maria Sandström, Umeå, Malmö, Suède ; Rashmi Sinha, Cari Kitahara, Bethesda, Megan Rice, Boston, Anne Zeleniuch-Jacquotte, New York, Peggy Porter, Seattle, USA.

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

Commission européenne, Bruxelles, Belgique
Institut national du Cancer, Paris, France
World Cancer Research Fund, Londres, Royaume-Uni

GRUPE EVALUATION DES EXPOSITIONS ALIMENTAIRES (DEX)

Chef

Dr Nadia Slimani

Chercheurs

Dr Heinz Freisling
Dr Inge Huybrechts

Gestionnaires de la base de données

Corinne Casagrande
Dr Aurélie Moskal

Assistantes techniques

Viktorija Knaze
Geneviève Nicolas

Secrétariat

Karine Racinoux
Nicole Suty (jusqu'en mars 2013)

Chercheur extérieur

Dr Inge Huybrechts (jusqu'en mai 2012)

Etudiants post-doctoraux

Dr Silvia Bel-Serrat
Dr Sandra Crispim (jusqu'en juillet 2013)
Dr Heinz Freisling (jusqu'en février 2012)
Dr Anne-Kathrin Illner
Dr Aurélie Moskal (jusqu'en mai 2012)
Dr Jin Young Park
Dr Min Kyung Park
Dr Pedro Pisa (jusqu'en octobre 2013)

Etudiants doctorants

Marina Campos Araujo (jusqu'en août 2013)
Cristina Julian Almarcegui
Romana Novakovic (jusqu'en mai 2012)

Etudiants en Master

Bieke Ghekiere (jusqu'en mai 2013)
Laura Mees (jusqu'en mai 2013)

Stagiaire

Iris Iglesia Altaba (jusqu'en mars 2013)

L'objectif général du Groupe Evaluation des expositions alimentaires (DEX) consiste à améliorer la précision, la compréhension et l'interprétation des expositions alimentaires (et de leurs changements) lors des études concernant l'alimentation et le cancer et d'autres maladies intermédiaires. Le Groupe DEX joue un rôle moteur dans la mise au point de méthodes standardisées d'évaluation des expositions alimentaires et leur intégration au suivi nutritionnel et aux analyses de la relation alimentation-maladie, notamment dans le cadre d'études internationales.

MÉTHODOLOGIES INTERNATIONALES ET INFRASTRUCTURE INTERNET POUR LES GRANDES ÉTUDES NUTRITIONNELLES

Le programme standardisé de rappel de consommation alimentaire sur 24 heures, EPIC-Soft®-24-HDR, et ses outils associés, ont été initialement développés par le CIRC dans le cadre du projet EPIC. Ce programme est de plus en plus utilisé, notamment, mais pas exclusivement, pour le suivi international en matière de nutrition. L'autorité européenne de sécurité des aliments le recommande en effet comme

méthode de référence dans les enquêtes paneuropéennes sur la consommation alimentaire (<http://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/datex100212.htm>). En vue de la première enquête paneuropéenne sur la consommation alimentaire, EU Menu, différentes études méthodologiques et de faisabilité – telles que EFCOVAL (<http://www.efcoval.eu/>), PANCAKE (<http://www.efsa.europa.eu/fr/supporting/pub/339e.htm>) et PILOT- et EMP-PANEU (<http://www.efsa.europa.eu/>) – ont été lancées afin d'adapter, de tester et d'évaluer ce programme pour le suivi nutritionnel et l'évaluation des risques.

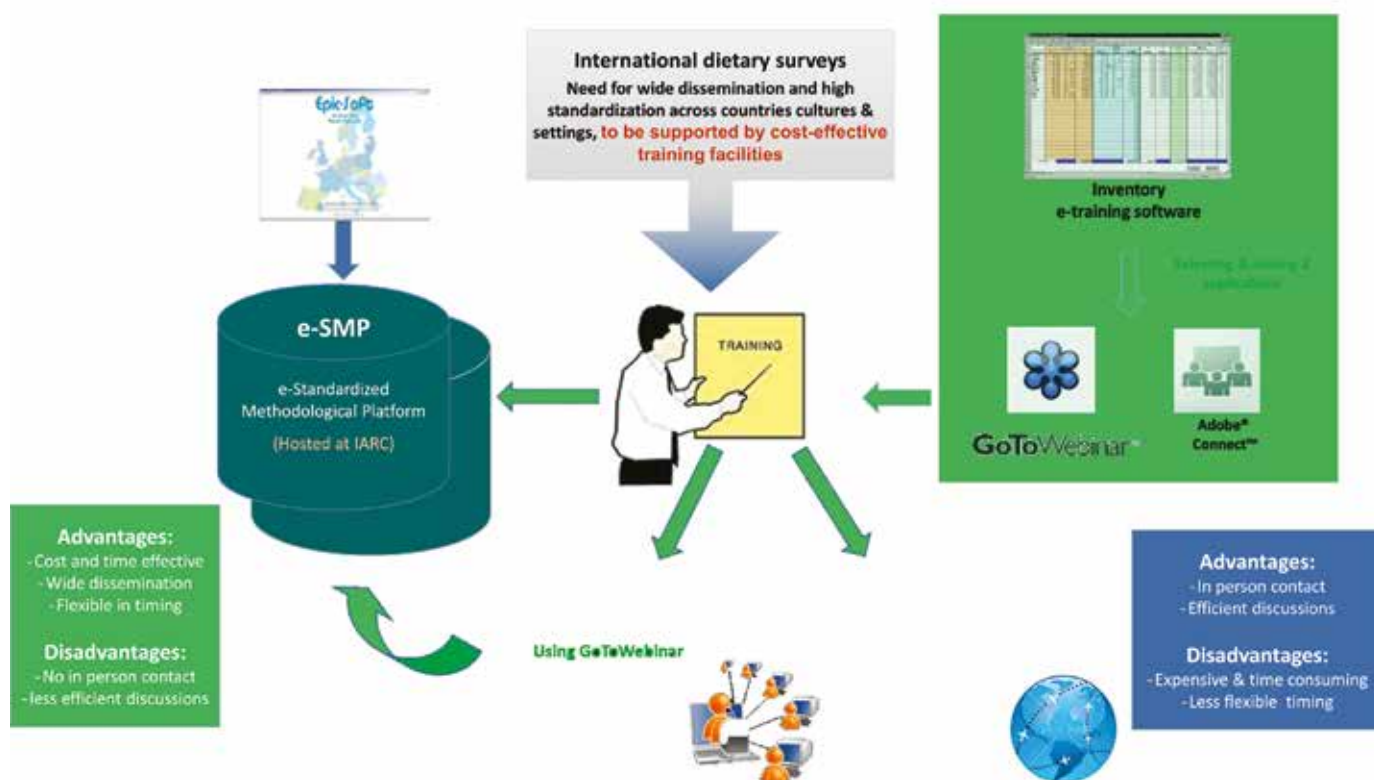
Dans le cadre de ces différents projets, le Groupe DEX a ainsi développé et testé avec succès un nouveau logiciel (EPIC-Soft Data Entry application®) conçu pour la saisie des données de consommation alimentaire chez les enfants (projet PANCAKE). Il a également développé cinq nouvelles versions d'EPIC-Soft®-24-HDR pour la Bulgarie, la Finlande, la Hongrie, la Pologne et le Portugal, et testé leur utilisation chez les adolescents, les adultes et les personnes âgées dans quatre de ces pays (projets PANEU). Le Groupe a également testé sur le terrain la nouvelle application de Gestion des

Questionnaires en ligne, développée pour le traitement et la gestion des données recueillies dans les questionnaires.

Des instructions et des documents de formation en ligne concernant l'utilisation de e-SMP (plate-forme internet des Méthodes standardisées d'évaluation alimentaire) sont également en cours de préparation. Le cours de formation des formateurs à l'utilisation d'EPIC-Soft®-24-HDR a été mis en place et testé avec succès à la fois comme cours conventionnel et cours en ligne, dans le cadre du projet EMP-PANEU (Huybrechts *et al.*, 2012). Le cours en ligne a été développé en collaboration avec d'autres Groupes/Sections du CIRC (ETR, ASO et ITS) pour permettre une plus large diffusion des méthodes qui soit à la fois rapide et rentable, point particulièrement important dans les PRFI (Figure 1).

La diffusion de ces outils internationaux, ainsi que leur maintien et leur normalisation à long terme, nécessitent un réseau complet d'infrastructures internet pour appuyer les études nutritionnelles, surtout dans les PRFI, raison pour laquelle DEX a conçu une plate-forme

Figure 1. Conception et évaluation du cours en ligne pour la formation des formateurs.



internet des Méthodes standardisées d'évaluation alimentaire (e-SMP) pour permettre le développement et la diffusion du logiciel EPIC-Soft®-24-HDR et d'autres outils d'évaluation alimentaire. Bien que cette plate-forme soit toujours en cours de mise au point et qu'elle soit actuellement testée dans le cadre des enquêtes paneuropéennes de suivi de la consommation alimentaire, le Groupe DEX a déjà commencé à la mettre en place dans d'autres contextes (cohortes et essais cliniques) et d'autres régions du monde, à travers différents projets et initiatives.

MISE EN ŒUVRE DANS LE MONDE DE L'INFRASTRUCTURE ET DES MÉTHODOLOGIES DU GROUPE DEX

Fort des expériences réussies en Europe dont plusieurs pays – Pays-Bas, Allemagne, Belgique, France, Suisse et Autriche (en cours de négociation) – ont déjà adopté ses méthodologies pour leurs enquêtes nationales de suivi nutritionnel, le Groupe DEX a lancé des projets visant à étendre la mise en œuvre de ces méthodologies à d'autres régions

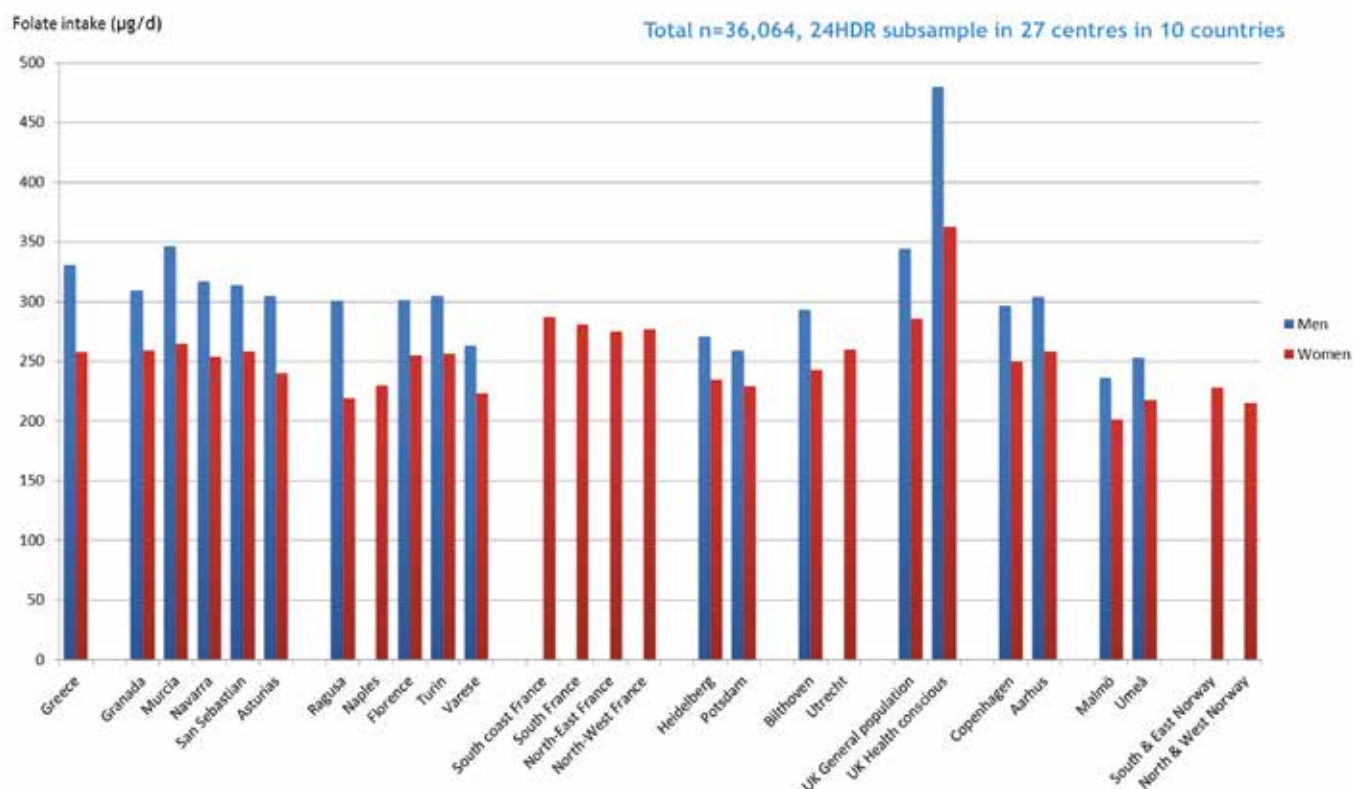
du monde, notamment en Amérique latine, en Asie et en Afrique, pour mieux évaluer, mieux suivre, mieux comprendre les transitions nutritionnelles observées dans ces régions, et déterminer s'il existe une relation avec le cancer et d'autres MNT. Le Groupe DEX procède par étapes, en menant plusieurs projets de front – LaDieta (au Brésil et au Mexique), un projet en Asie (République de Corée) et AS-PADAM (dans 22 pays africains) – visant à adapter, à tester en pratique et à valider EPIC-Soft®-24-HDR et sa plate-forme internet (e-SMP) dans ces régions. Les prochaines étapes consisteront à étendre/adapter ce logiciel à d'autres pays de ces régions et à le mettre en œuvre, de préférence dans le cadre de suivis nutritionnels internationaux et de travaux de recherche. Pour l'Afrique (AS-PADAM), le projet a débuté par un inventaire concernant la disponibilité, la qualité et les problèmes des méthodologies existantes, utilisées dans différentes régions africaines pour évaluer la consommation alimentaire et le niveau d'activité physique. Il s'agit là d'un examen indispensable destiné à définir l'infrastructure méthodologique

nécessaire pour améliorer la recherche et le suivi nutritionnels sur ce continent dans des cadres internationaux.

EVALUATION DES ERREURS DE MESURE DE LA CONSOMMATION ALIMENTAIRE LORS D'ÉTUDES MULTICENTRIQUES

Il est essentiel de bien comprendre les erreurs de mesure pour améliorer la validité des instruments d'évaluation de la consommation alimentaire. Trois études ont donc été entreprises au cours de l'exercice 2012–2013, pour aborder les questions méthodologiques. La première, Freisling *et al.* (2012), a confirmé que l'IMC permettait de détecter les consommations de protéines et de potassium non déclarées et, pour la première fois, on a montré que ce niveau de sous-déclaration est identique dans tous les pays. Les résultats de la deuxième étude, Ferrari *et al.* (2013a), indiquaient une faible corrélation entre consommation d'acrylamide (calculée d'après la consommation alimentaire auto-déclarée) et biomarqueurs de l'acrylamide. Enfin, la troisième étude, Crispim *et al.* (2012), a conclu que l'erreur

Figure 2. Apport moyen en folates (µg/jour) chez les hommes et chez les femmes, stratifié par centre en allant du sud vers le nord, ajusté sur l'âge, l'apport énergétique total, le poids et la taille, et pondéré en fonction de la saison et du jour de rappel. Source : Park *et al.* (2012a) ; reproduit avec la permission de Cambridge University Press.



au niveau du groupe concernait les données de consommation de protéines et de potassium recueillies par EPIC-Soft®-24-HDR et ne variait pas entre les centres.

Le Groupe DEX a également dirigé une étude approfondie des propriétés de mesure des nouvelles e-technologies pour l'évaluation de la consommation alimentaire dans le cadre d'études épidémiologiques de grande envergure (Illner *et al.*, 2012).

ETUDES CONCERNANT LES EXPOSITIONS ALIMENTAIRES (UTILISATION DE BIOMARQUEURS DE L'ALIMENTATION)

Des analyses descriptives de l'exposition alimentaire ont été publiées. Il s'agit notamment de la première comparaison normalisée de la consommation de folates alimentaires dans 10 pays européens (Park *et al.*, 2012a) (Figure 2) et de l'exposition à l'acrylamide alimentaire dans le cadre du projet EPIC (Freisling *et al.*, 2013a) avec leurs biomarqueurs respectifs (Park *et al.*, 2013a).

ETUDES SUR ALIMENTATION ET CANCER ET AUTRES MALADIES CHRONIQUES INTERMÉDIAIRES

Le Groupe DEX participe également à des projets concernant le rôle des expositions alimentaires et des biomarqueurs correspondants dans le développement de cancers (EPIC) et d'autres maladies chroniques, telles que l'obésité et le diabète (projets EPIC-PANACEA et INTERACT). L'accent est mis plus particulièrement sur les aliments industriels (isomères *trans* d'acides gras, acrylamide, aliments à forte teneur énergétique, aliments à fort indice glycémique/charge glycémique). Ce

travail est réalisé en collaboration avec d'autres chercheurs du Groupe NME.

DÉVELOPPEMENT ET APPLICATION DE NOUVELLES MÉTHODOLOGIES POUR L'ANALYSE DES HABITUDES ALIMENTAIRES

L'une des nouvelles activités de recherche du Groupe consiste à analyser les habitudes alimentaires, une approche prometteuse pour mieux décrire la complexité des expositions alimentaires et nous permettre de mieux comprendre leur relation avec le développement de certaines maladies, dont le cancer. En collaboration avec d'autres chercheurs du CIRC (appartenant aux Groupes Biostatistique et NEP) et des partenaires extérieurs, le Groupe DEX est à l'origine d'un projet qui consiste à analyser les profils biologiques et nutritionnels dans le cadre d'études internationales. Des demandes de subventions sont en cours et des articles sont en préparation pour les études sur le cancer colorectal, le cancer du sein et le diabète. Par ailleurs, une revue systématique des études soumises à comité de lecture, concernant les indices de qualité de l'alimentation chez les personnes âgées, a récemment été publiée sous forme d'un chapitre d'ouvrage. Cette revue évalue l'impact de plus de 40 facteurs dans différents domaines (mode de vie, santé, environnement, etc.) sur la qualité de l'alimentation (Freisling *et al.*, 2013b).

OBJECTIFS ET PROJETS POUR LE PROCHAIN EXERCICE BIENNAL

Le Groupe DEX prévoit d'intensifier sa participation au projet LPC-BBMRI. Récemment lancé, ce projet vise à fédérer les plus grandes cohortes européennes avec les biobanques

au sein du réseau déjà existant BBMRI (*Biobanking and Biomolecular Research Infrastructure*) qui rassemble des biobanques et des ressources biomoléculaires. Dans le cadre de la première Initiative de Programmation conjointe intitulée « *A Healthy Diet for a Healthy Life* » (JPI HDHL), le Groupe DEX collaborera également, en tant que chef de projet, au réseau sur les comportements alimentaires et l'activité physique (DEDIPAC : *Determinants of Diet and Physical Activity Choice*).

Plus généralement, le Groupe DEX se propose de contribuer aux nouvelles stratégies mondiales concernant les MNT liées à l'alimentation. En réalité, l'un des principaux problèmes de mise en œuvre de ces stratégies est lié au manque de méthodes standardisées fiables et à l'insuffisance des infrastructures scientifiques d'appui pour mesurer, suivre et comparer les transitions nutritionnelles et étudier leur relation avec les maladies.

Pour remédier à ce problème, le Groupe DEX envisage, dans le cadre de son plan stratégique, d'aider à la mise en place d'un nouveau réseau mondial de suivi nutritionnel, en mettant un accent particulier, mais non exclusif, sur les PRFI. Au sein du CIRC, en tant que membre à part entière de l'OMS et en s'appuyant sur ses bureaux régionaux et ses partenariats, le Groupe DEX ambitionne de proposer des méthodologies normalisées d'évaluation des expositions alimentaires dans le monde entier et de faciliter ainsi le recueil d'un plus grand nombre de données comparables. Ce cadre global devrait répondre aux multiples objectifs de recherche, de prévention et d'évaluation des risques, tant au niveau national et régional qu'international.

Le Groupe DEX remercie les personnes suivantes pour leur collaboration :

M. Faber, T. Noakes, Cape Town, A. Kruger, J. Jerling, V. Sewram, E. Vorster, Potchefstroom, H. Schonfeldt, Pretoria, F.J. Veldman, Scottsville, Afrique du Sud ; H. Merzouk, Algérie ; N. Ulrich, Heidelberg, H. Boeing, E. Kohlsdorf, *German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbruecke*, Potsdam, U. Harttig, S. Rohrmann, *Network of the German National Cohort study*, Allemagne ; Foodcon SPRL, P. Finglas, S. Vandevijvered, Bruxelles, Université de Gand, Gand, Belgique ; H. Delisle, Bénin ; M.S. Nnyepi, K.P. Vasco, Lobatse, Botswana ; R. Pereira, Rio de Janeiro, G. Cannon, R. Fisberg, C. Monteiro, São Paulo, Brésil ; S. Petrova, Sofia, Bulgarie ; K. Sandra, Burkina Faso ; A. Mercy, B.U. Saha Foudjo, Yaoundé, Cameroun ; S. Sharma, Edmonton, Canada ; Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb, Croatie ; C.C. Dahm, Aarhus, *Danish Cancer Institute*, E. Trolle, Copenhague, Danmarks Tekniske Universitet Kongens, Lyngsby, *Danish Food Information*, Roskilde, *Danish Institute for Food and Veterinary Research*, Soeborg, Danemark ; S. Saad Zaghloul, Le Caire, Egypte ; P. Amiano, Fundacion Vasca de Innovacion e Investigacion Sanitarias, Sondika, E.J. Duell, R. Zamora-Ros, Barcelone, Espagne ; T. Kaasik, A. Metspalu, Tartu, Estonie ; H. Pakkala, Terveystieteiden tutkimuskeskus, Helsinki, Finlande ; M. Laville, Lyon, Agence française de Sécurité sanitaire de l'Alimentation, Agence nationale de Sécurité sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail, Maisons-Alfort, J. Berger, Montpellier, Institut national de la Recherche agronomique, M. Niravong, J-L. Volatier, Paris, France ; M. Cheyassin Phall, Banjul, M. Darboe, Gambie ; R. Akparibo, H. Mawuli Avedzi, Accra, Ghana ; D. Mamady, Guinée ; A. Ambrus, Budapest, Hongrie ; *University College Cork*, Cork, Irlande ; S. Salvini, Caldine di Fiesole, D. Palli, Florence, G. Tognon, Milan, Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, Rome, Italie ; R.K. Oniang'o, C. Mutie, M. Mwangome, Nairobi, Kenya ; C. Thakwalakwa, Malawi ; J. Rivera, Mexico, Mexique ; A. El Hamdouchi, Rabat, Maroc ; L. Korkalo, Mozambique ; A. Mburu-de wagt, H.L. Nashandi, Namibie ; Ikechukwu, Awka, O.R. Aderibigbe, Ibadan, O.O. Onabanjo, Ogun State, Nigeria ; Universitetet i Oslo, Oslo, E. Lund, G. Skeie, Tromsø, Norvège ; A. Mokori, Ouganda ; H. Bas Bueno-de-Mesquita, M. Niekerk, M. Ocké, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven, P.H. Peeters, Utrecht, *Topshare International BVa*, P. Van't Veer, *Wageningen University*, Wageningen, Pays-Bas ; M. Jarosz, Varsovie, Pologne ; J. Miguel, Lisbonne, Portugal ; J. Kim, République de Corée ; J. Ruprich, Institut national de la Santé publique, Prague, République tchèque ; L. Lucas, Dar es Salaam, République-Unie de Tanzanie ; H. Ward, Cambridge, *British Nutrition Foundation*, E. Riboli, P. Vineis, Londres, A. McTaggart, *Institute of Food Research*, Norwich, *Prima Informatics Ltd*, Sittingbourne, B. Margetts, Southampton, Royaume-Uni ; C.A.M. Anderson, Sénégal ; Institut za Medicinska Istraživanja, Belgrade, Serbie ; Vyskumny Ustav Potravinarsky, Bratislava, Slovaquie ; T. Gunda, Khartoum, Soudan ; G. Hallmans, Umeå, Livsmedels Verket, Sveriges Lantbruksuniversitet, I. Mattisson, S. Nilsson, C. Witthöft, Uppsala, Suède ; H. Aounallah-Skhiri, J. El Ati, Tunis, Tunisie ; N. Covic, Zambie ; C. Benhura, M. Muchuweti, Harare, N. Mathe, Zimbabwe ; réseau BBMRI, partenaires européens ; réseau Nutritech.

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

Commission européenne
Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA)
Fondation de France
Programme des bourses post-doctorales du CIRC
Nordic Health – Whole Grain Food, NordForsk
National Cancer Center, République de Corée
World Cancer Research Fund, Londres, Royaume-Uni

GROUPE ÉPIDÉMIOLOGIE NUTRITIONNELLE (NEP)

Chef

Dr Isabelle Romieu

Chercheurs

Dr Véronique Chajès
Dr Veronika Fedirko
(jusqu'en septembre 2012)
Dr Pietro Ferrari
Dr Mazda Jenab
Dr Chiara Scoccianti
(jusqu'en août 2013)

Gestionnaires de la base de données

Carine Biessy
Bertrand Hémon

Secrétariat

Elizabeth Page
Robyn Smith

Boursiers post-doctoraux

Dr Jordi De Batlle
Dr Talita Duarte-Salles
Dr So Yeon Kong
Dr Idir Licaj
Dr Fiona McKenzie
Dr Magdalena Stepien
Dr Raul Zamora-Ros
(jusqu'en juillet 2012)

Etudiante doctorante

Amina Amadou-Yacouba

Etudiants

Nada Assi
Elena Boldo-Pascua
(jusqu'en mai 2013)
Julie Degoul (jusqu'en août 2012)

L'objectif principal du Groupe Epidémiologie nutritionnelle (NEP), en étroite collaboration avec les Groupes DEX et BMA, consiste à déterminer le rôle de l'alimentation, de la sous-alimentation ou de la suralimentation, des facteurs hormonaux, de l'activité physique et de l'équilibre énergétique dans l'incidence du cancer et la survie.

Nous savons que le processus aboutissant à la formation d'un cancer est un processus continu dans le temps. Nous savons également que le cancer et les maladies non transmissibles (MNT) partagent des facteurs de risque et des mécanismes sous-jacents avec des troubles du métabolisme, notamment avec le diabète et le syndrome métabolique. C'est pourquoi le Groupe NEP développe une approche qui tient compte de la durée de vie pour étudier l'étiologie du cancer et rassembler des informations sur les expositions en début et milieu de vie, ainsi que sur les déterminants du vieillissement en bonne santé. Le Groupe utilise à la fois des techniques statistiques et épidémiologiques modernes, basées sur l'utilisation des biomarqueurs, et des approches génétiques, nutriginomiques et épigénétiques, pour étudier les altérations métaboliques.

ETUDES DANS LES MILIEUX AUX RESSOURCES ÉLEVÉES : ETUDE PROSPECTIVE EUROPÉENNE SUR LE CANCER ET LA NUTRITION (EPIC)

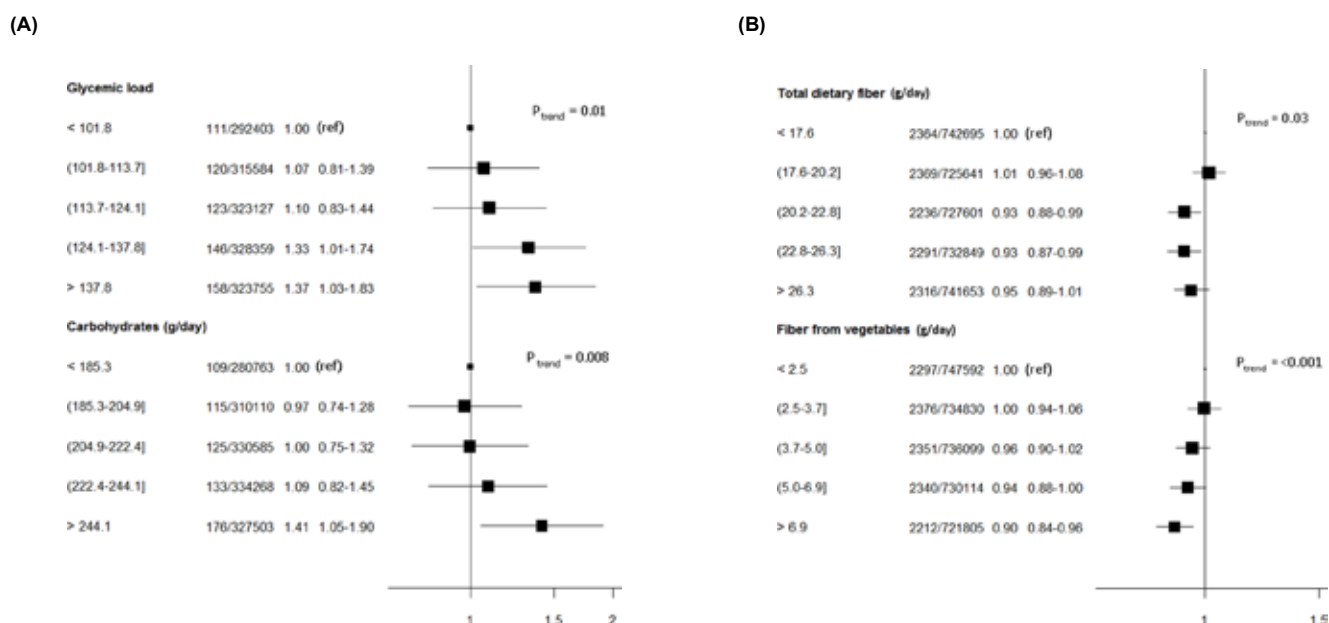
Le Groupe NEP joue un rôle clé dans la coordination et la gestion scientifique de l'Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC). Il assure la mise à jour régulière indispensable de sa base de données en centralisant les plus récentes informations communiquées par les centres collaborateurs sur les nouveaux cas de cancer et la mortalité. Le Groupe NEP crée actuellement une plus grande base de données centralisée pour y incorporer des paramètres supplémentaires concernant les maladies chroniques, ainsi que des données actualisées sur les expositions. Le Groupe NEP assure également la diffusion des bases de données spécifiques à chaque projet, au réseau des groupes de travail EPIC, en préparant notamment des séries de données pour les études cas-témoins emboîtées. Par ailleurs, il apporte une assistance informatique au Système de gestion de l'information de laboratoire pour la récupération des échantillons biologiques, en collaboration avec le Groupe Services de laboratoire et biobanque du CIRC.

INDICATEURS PRÉDICTIFS ASSOCIÉS AU MODE DE VIE ET À L'ALIMENTATION DANS LA COHORTE EPIC

CANCER DU SEIN

Le Groupe NEP considère que l'analyse des phénotypes de cancer du sein, basée sur des groupes homogènes selon le type de récepteur hormonal, devrait permettre une meilleure compréhension des facteurs de risque alimentaires/métaboliques. Il a ainsi obtenu les résultats suivants : une corrélation positive entre une alimentation riche en glucides et le risque de cancer du sein ER- (à récepteurs aux œstrogènes négatifs) et ER-/PR- (récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone négatifs) chez les femmes postménopausées, cette corrélation n'existe pas pour le risque de cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs (Romieu *et al.*, 2012a) (Figure 1A) ; en revanche, une alimentation riche en fibres est liée à un faible risque de cancer du sein chez les femmes en pré/postménopause, cette corrélation inverse étant plus forte pour le risque de tumeurs ER- et ER-/PR- (Ferrari *et al.*, 2013b) (Figure 1B) ; l'apport en flavonoïdes/lignanes alimentaires et les taux circulants de vitamine D ne sont pas liés au risque de cancer du sein (Zamora-Ros *et al.*, 2013b) ; enfin, une activité

Figure 1. Associations avec (A) le risque de tumeurs mammaires à récepteurs œstrogènes négatifs chez les femmes postménopausées participant au projet EPIC : charge glycémique et consommation de glucides. Source : Romieu *et al.* (2012a) et (B) avec le risque de tumeurs mammaires à récepteurs œstrogènes négatifs chez les femmes postménopausées participant au projet EPIC : apport en fibres alimentaires, total et provenant des légumes. Figure établie d'après Ferrari *et al.* (2013b) ; reproduit avec la permission de l'éditeur.



physique d'intensité modérée à élevée est inversement corrélée au risque de cancer du sein, plus particulièrement au risque de cancer du sein ER+/PR+ (Steindorf *et al.*, 2013).

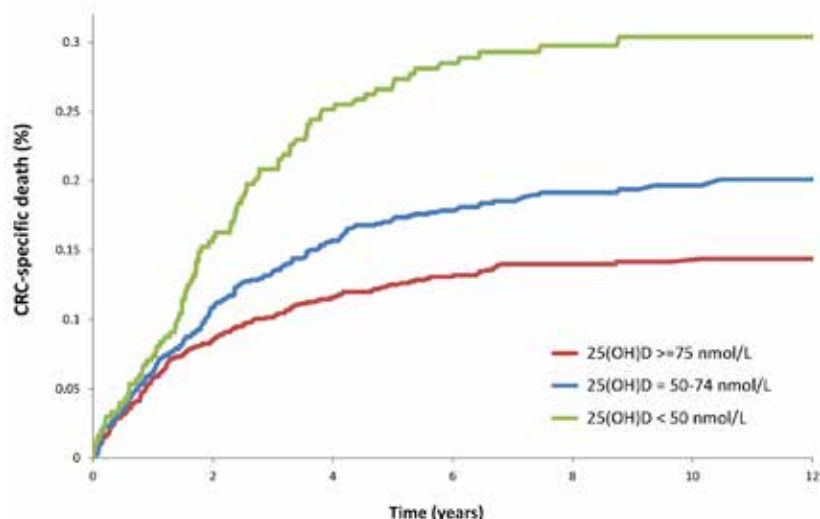
Les folates constituent une classe de nutriments d'un intérêt primordial, car ils affectent les processus pro-cancérogènes tant génétiques qu'épigénétiques (Teegarden *et al.*, 2012). Le Groupe NEP a reçu des fonds (INCa/La Ligue Contre le Cancer/Fondation de France/WCRF) pour déterminer le rôle des folates et autres vitamines B sur le risque de cancer du sein en s'appuyant sur les données relatives à l'alimentation et l'exploitation des biomarqueurs du métabolisme carboné, ainsi qu'en tenant compte des facteurs génétiques et des profils de méthylation de l'ADN sur l'ensemble du génome. Les premiers résultats des analyses en cours indiquent un effet protecteur des folates alimentaires sur le risque de cancer du sein chez les femmes qui consomment beaucoup d'alcool.

Les acides gras constituent une autre classe de nutriments importants. Les récents résultats de la cohorte E3N-EPIC indiquent une forte corrélation positive entre les isomères *trans* d'acides gras provenant de procédés industriels et le risque de cancer du sein. En collaboration avec le Groupe BMA, le Groupe NEP a élargi ce projet à la cohorte EPIC tout entière (5000 cas de cancer du sein), en utilisant une méthode actualisée permettant de quantifier 60 acides gras, dont 15 isomères *trans*.

CANCER COLORECTAL

Le Groupe a montré que des habitudes alimentaires saines, reflétées par un apport élevé en fibres alimentaires (Murphy *et al.*, 2012) et l'adoption d'un régime méditerranéen (Bamia *et al.*, 2013) sont associées à une diminution du risque de cancer colorectal, tandis que le surpoids chez l'adulte, notamment l'obésité abdominale, est associé à un risque accru (Aleksandrova *et al.*, 2013b). De même, le dosage de certains marqueurs circulants de l'obésité indiquaient une diminution du risque avec de plus fortes concentrations d'adiponectine (Aleksandrova *et al.*, 2012a) et du récepteur soluble de la

Figure 2. Courbe d'incidence cumulée ajustée pour la mortalité associée au cancer colorectal en fonction de taux pré-diagnostiques prédéfinis de 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] (< 50, déficience ; 50–74, insuffisance ; ≥ 75 nmol/L, taux de vitamine D suffisant). Source : Fedirko *et al.* (2012a) ; reproduit avec la permission de l'American Association for Cancer Research.



leptine (Aleksandrova *et al.*, 2012b). Une analyse plus poussée a montré que ces biomarqueurs, tout comme les lipoprotéines haute densité (HDL), comptent pour une bonne partie de la relation entre l'obésité abdominale et le risque de cancer colorectal (Aleksandrova *et al.*, 2013a). Le dosage des biomarqueurs de la consommation d'acides gras dans l'étude de cohorte française E3N-EPIC, montre un risque accru d'adénome avancé avec de plus forts taux d'acide oléique et une diminution du risque avec des taux plus élevés d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPI), signe d'une altération du métabolisme des acides gras (Cottet *et al.*, 2013). Les analyses pour le cancer colorectal sont en cours et le Groupe NEP dirige également un projet concernant les déterminants de la survie à ce cancer. Les premiers résultats suggèrent une amélioration de la survie chez les patients qui présentent des concentrations naturelles en vitamine D plus élevées (Fedirko *et al.*, 2012a) (Figure 2). Les projets en cours concernent l'étude des concentrations en fer dans l'organisme, des produits de glycation avancée et du rôle de la barrière intestinale.

CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE

Des recherches ont montré que l'obésité abdominale (Schlesinger *et al.*, 2013a)

et le diabète (Schlesinger *et al.*, 2013b) étaient associés à une augmentation des risques de carcinome hépatocellulaire, de même qu'une consommation plus faible de fibres alimentaires (Fedirko *et al.*, 2013b), de poisson (Fedirko *et al.*, 2013c), de flavonoïdes et d'antioxydants (Zamora-Ros *et al.*, 2013a), et un apport total en sucres plus élevé (Fedirko *et al.*, 2012b). Des analyses plus précises, s'appuyant notamment sur le dosage de biomarqueurs d'exposition, sont en cours.

CANCER DU PANCRÉAS ET AUTRES CANCERS

Le Groupe a récemment reçu des subventions de l'INCa/ARC/WCRF pour analyser les acides gras en lien avec le risque de cancer du pancréas, une tumeur mortelle pour laquelle les études, à ce jour, indiquent une possible association avec les graisses alimentaires et certains sous-types de lipides.

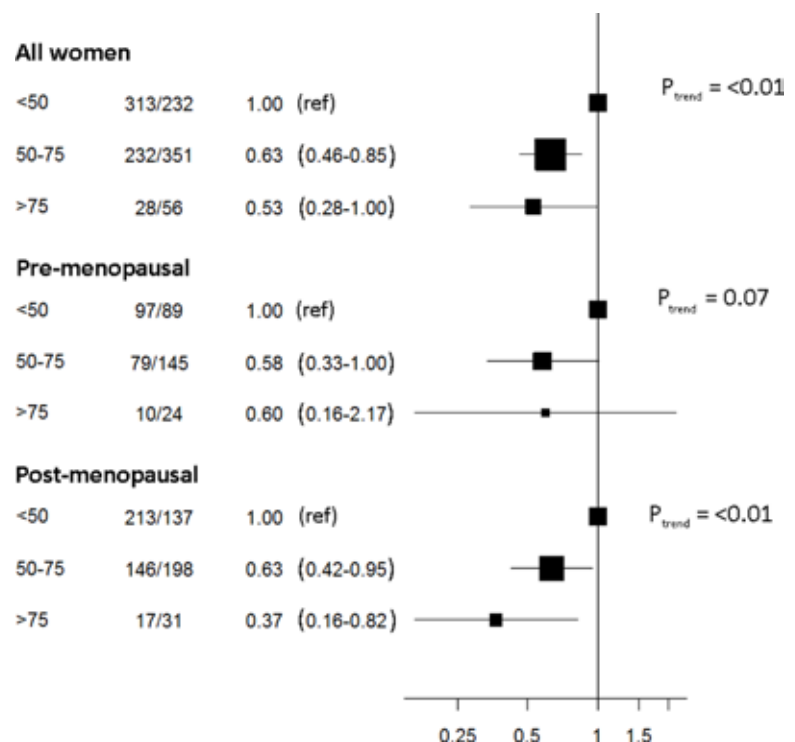
Le Groupe NEP a adapté des modèles statistiques à l'analyse des habitudes alimentaires (Fahey *et al.*, 2012). Le Groupe applique cette approche pour mesurer la qualité de l'alimentation et la qualité de vie (c'est-à-dire l'indice d'alimentation saine et l'équilibre oxydants-antioxydants).

En collaboration avec la Direction Générale de la Santé (France), le Groupe NEP a exploité les données produites par l'étude EPIC pour évaluer de façon exhaustive la consommation d'alcool et de tabac sur toute la durée de vie et la mortalité globale/associée à différentes causes. Le risque de décéder d'un cancer imputable à la consommation d'alcool (y compris les cancers des voies aérodigestives supérieures, du foie, du côlon-rectum et du sein) est de 2 à 5 fois plus élevé chez les hommes consommant plus de 5 verres/jour et chez les femmes consommant plus de 2,5 verres/jour, par rapport aux personnes consommant moins d'un verre par semaine tout au long de leur vie (Bergmann *et al.*, sous presse). Dans la cohorte EPIC, les taux de mortalité étaient de 1,5 à 3 fois plus élevés chez les fumeurs actuels que chez ceux qui n'avaient jamais fumé. L'association était similaire que le décès soit dû à un cancer imputable à la consommation de tabac, à une maladie respiratoire ou à une maladie cardiovasculaire (Bergmann *et al.*, sous presse ; Licaj *et al.*, 2013). Des analyses similaires sont en cours concernant l'incidence des MNT. Nous avons également collaboré à une méta-analyse sur les faibles consommations d'alcool et le risque de cancer (Bagnardi *et al.*, 2013). Le Groupe NEP a montré que la variabilité des gènes impliqués dans le métabolisme de l'alcool n'a aucun effet sur l'association entre alcool et risque de cancer colorectal (Ferrari *et al.*, 2012a). Chez les femmes, il n'existait aucune relation entre la consommation d'alcool et le risque de cancer de l'endomètre (Fedirko *et al.*, 2013a). Des analyses sont en cours concernant le cancer du sein et les facteurs génésiques.

ETUDES SUR LE CANCER DU SEIN DANS LES PAYS À REVENU FAIBLE ET INTERMÉDIAIRE

Le cancer du sein enregistre une incidence et une mortalité en hausse rapide dans les PRFI. En collaboration avec l'Instituto nacional de salud publica (INSP) et l'Instituto nacional de cancerología (INCAN) au Mexique, le Groupe NEP participe à de grandes études de cohorte (cohorte d'enseignantes mexicaines EsMaestra) et à des études cas-témoins multicentriques (étude CAMA) pour

Figure 3. Taux sériques en 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] et risque de cancer du sein chez les Mexicaines. Figure établie d'après Fedirko *et al.* (2012b).



identifier le rôle de l'alimentation, de l'activité physique, de l'obésité et des troubles métaboliques sur l'incidence et la survie au cancer du sein. Les résultats de l'étude CAMA indiquent une diminution du risque de cancer du sein associée à des taux circulants plus élevés de vitamine D (Fedirko *et al.*, 2012b) (Figure 3) et à un apport plus important en AGPI n-3 (Chajès *et al.*, 2012). Cette analyse se poursuit avec le dosage des biomarqueurs d'acides gras.

On a observé un risque accru de cancer du sein chez les femmes diabétiques (Torres-Mejía *et al.*, 2012) et chez les femmes dont la corpulence augmente avec l'âge (Amadou *et al.*, 2013a). Le Groupe NEP prévoit d'étudier les interactions entre la répartition des graisses et les facteurs génétiques pour le cancer du sein, suite à sa récente méta-analyse dont les résultats ont montré que l'origine ethnique était un facteur clé influençant l'association entre corpulence et cancer du sein chez les femmes préménopausées (Amadou *et al.*, 2013a).

La densité mammographique étant un important indicateur prédictif du cancer

du sein, la compréhension du lien existant entre celle-ci et les facteurs de risque du cancer du sein pourrait donner un meilleur aperçu des mécanismes sous-jacents au développement de ce cancer et permettre d'identifier les femmes à risque plus élevé. Nous avons constaté dans la cohorte ESmaestras une association positive de la densité mammographique avec le syndrome métabolique (Rice *et al.*, 2013b) et l'embonpoint au début de la vie adulte (Rice *et al.*, 2013a), mais pas d'association avec les taux circulants d'hormone de croissance (Rinaldi *et al.*, 2013a).

SOUS-TYPES MOLÉCULAIRES DU CANCER DU SEIN À LA PRÉMÉNOPAUSE CHEZ LES FEMMES D'AMÉRIQUE LATINE (PRECAMA) : ÉTUDE MULTICENTRIQUE CAS-TÉMOINS DANS LA POPULATION GÉNÉRALE

Récemment, le Groupe a lancé une étude multicentrique en population pour identifier les facteurs de risque du cancer du sein à la préménopause chez les femmes d'origine hispanique – groupe hétérogène tant du point de vue culturel que génétique. Une classification détaillée

des sous-types tumoraux permettra de définir plus précisément le phénotype, d'identifier des facteurs endogènes et exogènes spécifiques et de distinguer leurs différentes interactions en ce qui concerne le cancer du sein. Une étude de faisabilité a débuté avec le recueil structuré d'informations individuelles, cliniques et pathologiques, et la collecte d'échantillons biologiques dans quatre pays d'Amérique latine (Chili, Colombie, Costa Rica et Mexique), en collaboration avec les institutions nationales, le *Fred Hutchinson Cancer Research Center* et l'Organisation panaméricaine de la Santé (OPS). Les efforts déployés pour installer l'infrastructure nécessaire à une étude multicentrique de cette envergure en Amérique latine amélioreront la capacité de ces pays à participer aux partenariats internationaux de recherche sur le cancer.

INFLUENCE DE L'ALIMENTATION, DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE ET DE LA CORPULENCE SUR LE CANCER DU SEIN EN AFRIQUE DU SUD : ÉTUDE DE FEMMES AFRICAINES EN TRANSITION

Le Groupe NEP a récemment obtenu un financement du WCRF pour organiser une étude des déterminants alimentaires/comportementaux du cancer du sein dans la population peu étudiée de Soweto, à Johannesburg, en Afrique du Sud. L'étude comporte le recueil d'informations individuelles, cliniques et pathologiques, d'échantillons biologiques et de données anthropométriques (DEXA/

échographie). On disposera ainsi de données intéressantes sur la fréquence des différents sous-types tumoraux et les facteurs de risque spécifiques susceptibles d'influer sur l'incidence et la survie au cancer du sein.

EXPOSITION ENVIRONNEMENTALE DANS LES PREMIÈRES ANNÉES DE VIE, TROUBLES MÉTABOLIQUES ET CANCER

Le Groupe NEP a établi en Amérique latine un Consortium de cohortes de naissance sur la croissance en bonne santé (LABCGD pour *Latin American Birth Cohort Consortium on Healthy Growth*). Ce consortium compte trois cohortes : brésilienne, chilienne et mexicaine. Nous étudions le rôle des expositions pendant la vie fœtale et l'enfance, ainsi que l'incidence des effets à moyen terme, le profil de croissance de l'enfant, l'obésité, le syndrome métabolique et les modifications épigénétiques. Ces effets sont susceptibles d'être associés à de futurs risques de cancer. Par conséquent, le Groupe NEP compte étendre le consortium à d'autres cohortes de naissance.

Les récents résultats obtenus dans la cohorte mexicaine du LABCGD, en collaboration avec d'autres Groupes du CIRC (BMA, EGE, MMB), l'INSP (au Mexique) et l'Université Emory, indiquent une influence de la supplémentation en acide docosahexaénoïque (DHA) sur la réponse immunitaire, ainsi que sur la modulation du niveau global de

méthylation et de la réponse Th1/Th2 chez les nourrissons des mères qui fument (Lee *et al.*, 2013a).

DÉTERMINANTS DU VIEILLISSEMENT EN BONNE SANTÉ

Le Groupe NEP joue un rôle majeur dans le projet européen FP7 CHANCES qui rassemble 14 cohortes pour réaliser des analyses combinées des déterminants du risque de cancer et de survie dans les populations âgées. Nous avons démarré des projets spécifiques dans le cadre de CHANCES (statut socioéconomique, corpulence, consommation d'alcool) et collaboré avec les groupes dans les réseaux CHANCES sur plusieurs autres projets (habitudes alimentaires, taux de vitamine D, années de vie ajustées sur l'incapacité). Le Groupe explore également les déterminants du vieillissement en bonne santé en exploitant les ressources existantes d'EPIC.

MÉTABOLOMIQUE NUTRITIONNELLE

En collaboration avec le Groupe BMA et un centre lyonnais leader en analyse des profils métabolomiques par résonance magnétique nucléaire (RMN) (<http://www.ens-lyon.fr/crmn/crmn/index.html>), le Groupe NEP dirige dans le cadre du projet EPIC une série d'études métabolomiques sur les cancers du pancréas, du foie et des voies biliaires. Des études concernant d'autres types de cancer sont prévues.

Le Groupe NEP remercie les personnes suivantes pour leur collaboration :

Herbert Cubasch et Maureen Joffe, Afrique du Sud ; Heiner Boeing, Rudolf Kaaks et Tobias Pischon, Allemagne ; Alicia Matijasevich et Cesar Victora, Brésil ; Robert W. Bruce, Ahmed El-Sohehy, Gail McKeown-Eyssen et Parminder Raina, Canada ; Eva Bustamante, Eva Ana María Carrasco, Camila Corvalan, Maria Luisa Garmendia et Ricardo Uayi, Chili ; Carolina Echeverri, Miguel Roldan et Gloria Sanchez, Colombie ; Diego Guillén et Ana Cecilia Rodriguez, Costa Rica ; Kim Overvad et Anne Tjønneland, Danemark ; Aurelio Barricarte, Carlos A. González, Miren Dorronsoro, Carmen Navarro, José Ramon Quirós et María José Sánchez Pérez, Espagne ; Pierre-Yves Bello, Marie-Christine Boutron-Ruault, Françoise Clavel-Chapelon, Beatrice Fervers, Martine Laville et Fabienne Lesueur, France ; Antonia Trichopoulou et Dimitrios Trichopoulos, Grèce ; David Hughes, Irlande ; Franco Berrino, Vittorio Krogh, Domenico Palli, Salvatore Panico, Rosario Tumino et Paolo Vineis, Italie ; Hideyuki Hyogo, Japon ; Isabel Alvarado Cabrera, Albino Barraza-Villareal, Martin Lajous, Alejandro Mohar, Ruy Lopez Ridaura, Juan Rivera et Gabriela Torres-Mejia, Mexique ; Eiliv Lund, Guri Skeie et Elisabete Weiderpass, Norvège ; Bas Bueno de Mesquita et Petra Peeters, Pays-Bas ; John E. Hesketh, Timothy J. Key, Kay-Tee Khaw, Elio Riboli et Afshan Siddiq, Royaume-Uni ; Göran Hallmans et Jonas Manjer, Suède ; Elizabeth Donato, Veronika Fedirko, Andrew T. Gewirtz, Viktor Kipnis et Peggy Porter, USA.

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

Commission européenne
Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes (CLARA), France
Institut national du Cancer, Paris, France
Le Comité du Rhône de la Ligue nationale contre le Cancer, France
Instituto Nacional de Salud Publica, Mexique
World Cancer Research Fund, Londres, Royaume-Uni
American Institute for Cancer Research, Washington, DC, USA



SECTION GÉNÉTIQUE (GEN)

Chef
Dr Paul Brennan

LA SECTION GÉNÉTIQUE (GEN) RÉUNIT LES GROUPES EPIDÉMILOGIE GÉNÉTIQUE (GEP), PRÉDISPOSITIONS GÉNÉTIQUES (GCS) ET BIostatistique (BST). SON TRAVAIL CONSISTE À COMBINER DES ÉTUDES DE GRANDE ENVERGURE AU SEIN DE LA POPULATION AVEC DES TRAVAUX MENÉS AU LABORATOIRE ET EN BIOINFORMATIQUE POUR IDENTIFIER DES GÈNES PARTICULIERS CONTRIBUANT AU DÉVELOPPEMENT DE CANCERS, ET DE COMPRENDRE DE QUELLE FAÇON ILS INTERAGISSENT AVEC LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX ET LIÉS AU MODE DE VIE DANS LES DIFFÉRENTS PROCESSUS CANCÉROGÈNES. LA SECTION A ÉGALEMENT POUR MISSION D'IDENTIFIER LES INDIVIDUS QUI ONT UN RISQUE DE CANCER SUFFISAMMENT ÉLEVÉ POUR ÊTRE SUSCEPTIBLES DE TIRER PROFIT DES STRATÉGIES EXISTANTES DE RÉDUCTION DU RISQUE.

Les projets de la Section GEN nécessitent généralement d'importants travaux sur le terrain en collaboration avec des chercheurs extérieurs, de façon à pouvoir mettre en œuvre des études épidémiologiques de grande envergure qui recueilleront des données cliniques et des échantillons biologiques. C'est le genre d'activités auxquelles se consacre le Groupe GEP qui s'intéresse principalement à l'analyse et à l'identification de variants génétiques de prédisposition fréquents et à leur interaction avec des facteurs de risque non génétiques. Ces analyses génétiques incluent l'étude de gènes candidats, des études d'association pangénomique (GWA) et des travaux de séquençage. Les recherches du Groupe GEP consistent également à évaluer les expositions aux facteurs non génétiques, en partie à cause de l'importance de ces facteurs dans le développement du cancer, mais aussi pour permettre une évaluation précise des interactions gènes–environnement. Le Groupe GCS axe davantage ses

recherches sur l'identification de variants génétiques rares ou peu courants, susceptibles d'exercer un effet plus important que les polymorphismes mononucléotidiques, mais qui ne sont pas suffisamment fréquents pour être détectés par les techniques actuelles de génotypage pangénomique. Pour étudier ces variants rares, le Groupe GCS utilise les techniques de génomique et de bioinformatique, en complément d'approches plus traditionnelles. Il s'appuie également sur la génomique pour étudier la façon dont ils peuvent conférer une prédisposition génétique au cancer. Le programme de recherche du Groupe GCS vient ainsi compléter celui du Groupe GEP ; il offre une plate-forme de techniques génomiques haut débit et de services bioinformatiques, permettant la réalisation des projets d'épidémiologie moléculaire à grande échelle de la Section GEN et d'autres études génomiques du CIRC. Enfin, le Groupe BST coopère à toutes les étapes de ces projets pour apporter son assistance en matière d'analyses statistiques.

GROUPE BIOSTATISTIQUE (BST)

Chef

Dr Graham Byrnes

Secrétariat

Yvette Granjard

(jusqu'en août 2012)

Charlotte Volatier

(jusqu'en août 2013)

Nicole Suty

Chercheur extérieur

Professeur Nanny Wermuth

(jusqu'en mai 2013)

Etudiants

Zoubeyda Chettouh

(jusqu'en août 2012)

Aurélie Haag (jusqu'en juillet 2012)

Edouard Ollier

(jusqu'en octobre 2013)

Le Groupe Biostatistique (BST) possède un rôle aux multiples facettes. Il collabore aux projets des autres groupes de la Section GEN, en explorant de nouvelles méthodes et en assurant l'exploitation optimale des techniques existantes. Il travaille également en lien étroit avec d'autres Sections du CIRC ayant des besoins méthodologiques particuliers, ainsi qu'avec des organismes extérieurs. Enfin, en collaboration avec les statisticiens des autres Sections, le Groupe BST participe aux activités de formation et de soutien en biostatistique à travers le Centre.

RISQUE ACCRU DE CANCER ASSOCIÉ À L'UTILISATION DE LA TOMODENSITOMÉTRIE EN PÉDIATRIE

Le Groupe BST joue un rôle important dans l'analyse des données issues d'une cohorte australienne d'environ 11 millions d'enfants et de jeunes adultes participant à une étude du risque de cancer associé à l'utilisation de la tomodensitométrie en pédiatrie. Dirigée par le Professeur John Mathews à l'Université de Melbourne, avec Sarah Darby à l'Université d'Oxford, cette étude a montré qu'un examen par tomodensitométrie avant l'âge de 19 ans entraînait une augmentation de 24% du risque de toute forme de cancer (Mathews *et al.*, 2013). Ce taux

de risque était calculé après exclusion de tout diagnostic posé dans l'année suivant l'examen, mais il restait le même après exclusion des diagnostics posés dans les 5 ou 10 années suivantes. Par ailleurs, le risque de cancer augmentait avec le nombre d'exams par tomodensitométrie. Le risque était aussi nettement accru pour certains types de cancer, en particulier pour les tumeurs cérébrales, mais aussi pour les cancers digestifs, les mélanomes, les cancers des tissus mous, de l'appareil uro-génital féminin, de la thyroïde, ainsi que pour les leucémies, la myélodysplasie et d'autres cancers lymphoïdes et hématopoïétiques. Enfin, plus les patients étaient jeunes au moment de l'exposition, plus l'effet de la tomodensitométrie sur le risque de cancer était important.

Le Groupe BST participe à d'autres recherches concernant l'impact des rayonnements avec la Section Environnement et rayonnements (ENV) et le Groupe GCS. Ces études concernent le risque de cancer de la thyroïde chez les ouvriers chargés des opérations de nettoyage du site de Tchernobyl (Kesminiene *et al.*, 2012) et l'effet conjoint des rayonnements et de la prédisposition génétique sur ce même risque (Damiola *et al.*, 2013).

COLLABORATION DU GROUPE BST AU SEIN DE LA SECTION GEN

Le Groupe BST a participé à différentes études au sein de la Section, en combinant notamment les données d'expression de l'ARN et les données génomiques pour étudier les facteurs de risque du cancer rénal (Wozniak *et al.*, 2013) et en utilisant les informations tirées de la littérature pour classer par ordre de priorité les variants génétiques susceptibles d'être associés au cancer du poumon (Johansson *et al.*, 2012a). L'analyse des données de la cohorte du Golestan a montré une forte augmentation du risque de mortalité toutes causes confondues, associée à la consommation d'opium (Khademi *et al.*, 2012a).

AUTRES ACTIVITÉS DU GROUPE BST

Le Groupe BST apporte une aide méthodologique importante à d'autres projets avec, notamment, sa participation à l'analyse quantitative du fardeau des cancers pulmonaires imputables à l'amiante en utilisant le mésothéliome comme facteur de calibration (McCormack *et al.*, 2012, 2013b) et un travail théorique concernant le développement du cancer du sein (Dowty *et al.*, 2013).

Le Groupe BST remercie les personnes suivantes pour leur collaboration :

John Mathews, James Dowty, John Burgess, Melbourne, Australie ; Elisabeth Cardis, Barcelone, Espagne ; Francesca Damiola, Pierre Hainaut, Lyon, France ; Sarah Darby, Oxford, Royaume-Uni.

GROUPE PRÉDISPOSITIONS GÉNÉTIQUES (GCS)

Chef

Dr James McKay

Chercheurs

Dr Behnoush Abedi-Ardekani
(jusqu'en septembre 2013)

Dr Florence Le Calvez-Kelm

Dr Fabienne Lesueur

(jusqu'en décembre 2012)

Techniciens de laboratoire

Amélie Chabrier

Geoffroy Durand

Nathalie Forey

Jocelyne Michelin

(jusqu'en septembre 2013)

Nivonirina Robinot

Bioinformaticiens

Dr Maxime Vallée

Catherine Voegele

Secrétariat

Nicole Suty

Antoinette Trochard

(jusqu'en mars 2013)

Boursiers post-doctoraux

Dr Arifin Bin Kaderi

Dr Mona Ellaithi

(jusqu'en novembre 2013)

Dr Javier Oliver (jusqu'en mai 2013)

Dr Maroulio Pertesi

Dr Dewajani Purnomosari

(jusqu'en septembre 2012)

Etudiants

Manon Delahaye

Gabriel Fialkovitz da Costa Leite

Le Groupe Prédispositions génétiques (GCS) étudie la prédisposition génétique au cancer en utilisant des techniques de génomique haut débit (y compris la bioinformatique) pour analyser les échantillons stockés dans les biobanques de la Section GEN. Parallèlement à la mise en œuvre et à la maintenance de ces techniques pour atteindre ses objectifs, le Groupe GCS en facilite également l'accès aux différents groupes de recherche du CIRC à travers la plateforme des Services génétiques.

Au cours de l'exercice 2012–2013, le Groupe GCS a étudié la contribution de variants génétiques rares et fréquents à la prédisposition au cancer. Il s'est également attaché à l'installation et à l'optimisation de techniques de séquençage massif parallèle, ainsi qu'au développement et à la mise en place d'outils bioinformatiques en complément des activités scientifiques du CIRC (programme du cahier de laboratoire électronique, par exemple).

ETUDES D'ASSOCIATION PANGÉNOMIQUE (GWA)

L'approche des études dites d'association pangénomique (GWA) a permis d'identifier des locus génétiques impliqués dans des caractéristiques génétiques complexes. Le Groupe GCS, en étroite collaboration avec les Groupes GEP et BST, poursuit sa participation aux études GWA des lymphomes et des cancers du rhinopharynx, du poumon, du col de l'utérus et du rein.

Le succès d'une étude GWA est étroitement lié à sa taille dans la mesure où l'utilisation d'un nombre accru d'échantillons permettant d'identifier progressivement davantage de locus de prédisposition (Michailidou *et al.*, 2013). En ce qui concerne les cancers rares, auxquels le CIRC donne la priorité dans ce contexte, le recrutement d'échantillons de taille suffisante pour une étude GWA présente des difficultés d'ordre pratique. Le Groupe GCS a donc choisi une approche consistant à étudier la possibilité d'incorporer des informations supplémentaires afin d'augmenter le potentiel d'étude GWA d'échantillons de taille relativement modeste. Nous avons ainsi entrepris une étude GWA du cancer de la bouche chez

791 cas et 7012 témoins (Johansson *et al.*, 2012a). Nous avons développé une méthode bayésienne (AdAPT) qui permet de prendre en compte les probabilités antérieures pour des variants génétiques dans le classement des résultats de l'étude GWA. A partir d'un criblage automatisé de la littérature médicale, nous avons identifié des gènes susceptibles d'être davantage impliqués dans les cancers de la bouche. Nous avons placé des probabilités antérieures plus élevées sur les variants génétiques situés près de ces gènes et nous nous en sommes servis pour classer les résultats de l'étude GWA. Nous avons ensuite sélectionné les cinq variants génétiques classés en tête par la méthode AdAPT, afin de les valider sur 1046 cas de cancer de la bouche et 2131 témoins supplémentaires. Un seul variant, rs991316, situé à l'intérieur du groupe de gènes ADH, montre une association statistiquement significative ($P_{\text{réplication}} = 0,003$). Classé 77^{ème} sur la base de sa valeur P , rs991316 n'aurait pas été inclus dans le groupe des cinq variants sélectionnés pour validation, si nous n'avions pas utilisé la méthode AdAPT. En outre, s'il avait fallu sélectionner suffisamment de variants pour validation permettant d'inclure rs991316 (soit plus de 77), les résultats statistiques dans la phase de validation ne seraient pas considérés significatifs après correction pour analyses multiples, c'est-à-dire correction Bonferroni, $P = 0,23$ ($0,003 \times 77$).

Le Groupe GCS explore à présent la possibilité d'utiliser ses techniques de génomique à travers l'analyse des profils d'expression génique (eQTL) ou de mutations somatiques, comme sources supplémentaires d'information pour générer des probabilités antérieures dans le cadre de nos études génétiques.

CANCER DU RHINOPHARYNX (CRP)

Le Groupe GCS et, plus largement, la Section GEN, se sont intéressés à la prédisposition génétique au cancer du rhinopharynx (CRP). Des études menées en Malaisie, en Thaïlande et à Singapour ont permis de recruter 2000 cas de CRP et 2000 témoins appariés en Asie du Sud-Est. Nous avons terminé une première étude sur les biobanques ainsi constituées : le volet thaïlandais a permis

de mettre en évidence l'importance du tabagisme comme facteur de risque de CRP et le chevauchement des allèles de prédisposition génétique au CRP entre les populations chinoises et thaïes. Les résultats indiquent également la possibilité d'un nouveau locus de prédisposition au CRP en 5p15.33 contenant le gène *TERT* (Fachiroh *et al.*, 2012).

Parallèlement aux études cas-témoins, nous avons identifié plusieurs pédigrées (sous-groupes ethniques) présentant une récurrence inhabituelle de CRP. Au cours de l'exercice 2012–2013, nous avons obtenu des fonds extrabudgétaires du NCI des Etats-Unis pour pouvoir étudier la prédisposition génétique au CRP dans ces pédigrées.

VARIANTS RARES ET PRÉDISPOSITION AU CANCER DU SEIN

Une étude de séquençage d'exome dans des familles comptant plusieurs cas de cancer du sein a permis d'identifier deux familles porteuses de mutations dans le gène de réparation de l'ADN par recombinaison homologue, *XRCC2*. Il s'agit d'une mutation induisant une troncature protéique et d'une substitution faux-sens probablement délétère (comme prédit par les outils *in silico*). Afin d'étudier ce gène de façon plus poussée, un criblage mutationnel de *XRCC2* a été réalisé à l'Université de Melbourne sur 689 familles présentant de nombreux cas de cancers du sein, et au CIRC sur 1308 patientes atteintes d'un cancer du sein survenu très tôt, et 1120 témoins. Cette phase de réplication a permis d'identifier chez les femmes à forte prédisposition génétique au cancer du sein plus de variants délétères impliquant *XRCC2* que le hasard ne le laissait prévoir. Ces résultats démontrent le potentiel du séquençage massif parallèle dans le cadre d'études bien conçues, lorsqu'il s'agit de découvrir de nouveaux gènes de prédisposition au cancer (Park *et al.*, 2012b). Nous avons également étudié d'autres gènes de la voie de réparation de l'ADN par recombinaison homologue, mais nous n'avons trouvé aucune indication d'une quelconque association de variants rares de *RAD51* (Le Calvez-Kelm *et al.*, 2012).

PLATEFORME DES SERVICES GÉNÉTIQUES (GSP)

En entretenant et en développant le plateau technique et le système associé de gestion de l'information de laboratoire (LIMS), le groupe GSP, au sein du Groupe GCS, propose tout un éventail de services de laboratoire pour soutenir les projets en génomique du CIRC. La plateforme comporte plusieurs robots multi-usages de traitement des liquides dans les processus de laboratoire. Ces robots sont associés au LIMS pour suivre la progression des échantillons à travers le flux des processus de laboratoire. Parmi les récentes évolutions de GSP on trouve l'installation de deux séquenceurs nouvelle génération pour le séquençage massif parallèle (un 5500XLW SOLiD de Life Technologies et un « *personal genome machine* » d'Ion Torrent) et la collaboration avec des prestataires de services locaux afin que les chercheurs du CIRC aient accès à d'autres techniques de génomique, telles que Illumina (technologie HiSeq/HiScan).

Principales capacités de GSP :

- Séquençage d'exome et séquençage ciblé par séquençage massif parallèle ;
- Génotypage des SNP par TaqMan, analyse des courbes de fusion haute résolution ou technologie Illumina (microbilles) ;
- Analyse de l'expression des gènes, de la variation du nombre de copies et des profils de méthylation pangénomique par technologie Illumina.

GSP coordonne des recherches collaboratives avec les Groupes du

CIRC (GCS, GEP, Epigénétique [EGE], Biologie des infections et cancer [ICB], Section Pathologie moléculaire [MPA], Mécanismes moléculaires et Biomarqueurs [MMB]) et des partenaires extérieurs. Exemples de projets récents :

- Séquençage d'exome chez des cas de cancer du rhinopharynx issus d'un sous-groupe ethnique élargi en Malaisie (Le Groupe GCS) ;
- Séquençage d'exome dans des tumeurs du poumon et dans l'ADN germlinal correspondant (collaboration avec le Groupe GEP) ;
- Profil d'expression pangénomique sur des tissus rénaux tumoraux/non tumoraux appariés (collaboration avec le Groupe GEP) ;
- Séquençage d'exome dans des familles présentant une récurrence de myélomes multiples (en collaboration avec l'Université Rockefeller) ;
- Profil d'expression pangénomique par séquençage ARN sur l'ARN total de cellules infectées par le virus d'Epstein-Barr, en utilisant le vecteur rétroviral pLXSN, l'oligonucléotide anti-sens anti-DNp73a et l'oligonucléotide sens (collaboration avec le Groupe ICB) ;
- Séquençage d'exome sur des cas de schwannome (collaboration avec la Section MPA) ;
- Séquençage d'exome dans des tissus fixés au formol/inclus dans la paraffine provenant de cancers du sein triples négatifs et dans l'ADN germlinal correspondant (collaboration avec le Groupe MMB) ;
- Séquençage profond ciblé de l'ADN libre circulant chez des cas de cancer du poumon non à petites cellules (collaboration avec le Groupe MMB) ;

• Profil de méthylation pangénomique à l'aide de la technologie Illumina 450K sur des échantillons de sang de cas de carcinome hépatocellulaire exposés à l'aflatoxine (collaboration avec le Groupe EGE).

BIOINFORMATIQUE

Au cours de l'exercice 2012–2013, le Groupe GCS a utilisé un cluster de calcul haute performance, sous Linux, pour analyser les données de séquençage massif parallèle obtenues dans notre laboratoire et ailleurs. Des pipelines bioinformatiques, composés de logiciels préexistants et d'outils internes sur mesure ont été installés pour la détection de variants génétiques (par technologie Illumina HiSeq/MySeq et séquenceurs SOLiD5500 de Life Technologies/Ion Torrent) et le RNA-Seq (séquençage du transcriptome par SOLiD5500 de Life Technologies). Ces pipelines permettent d'analyser les données brutes du séquençage et de donner des résultats biologiquement exploitables.

Notre séquenceur SOLiD5500XL a produit des séries de données de séquençage pour 102 exomes et 15 RNA-Seq, toutes analysées par le Groupe GCS ; 18 des séquençages d'exome concernaient des projets du Groupe GCS et les autres (84 séquençages d'exome et 15 RNA-Seq) entraînent dans le cadre de projets collaboratifs (les Groupes/Sections GEP, MMB, MPA, ICB, EGE et Centre Léon Bérard).

Le Groupe GCS est devenu un fervent utilisateur de données *in silico* qui viennent

Figure 1. Interface du cahier de laboratoire électronique du CIRC.



compléter ses données internes. Au cours de l'exercice 2012–2013, nous avons ainsi analysé près de 1400 paires d'exomes provenant du consortium *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) pour trois types de cancer (poumon, tête et cou, et rein) dont nous nous servons à présent pour perfectionner nos analyses génétiques.

Dans la mesure où la bioinformatique prend de plus en plus d'importance au sein des activités du CIRC, le Groupe GCS et ITS ont constitué un Comité directeur de Bioinformatique pour contrôler et faciliter la coordination entre les exigences en bioinformatique du Centre et les besoins connexes en technologies de l'information.

CAHIER DE LABORATOIRE ÉLECTRONIQUE DU CIRC (CLE)

Le cahier de laboratoire reste un outil essentiel aux activités scientifiques des chercheurs. Compte tenu de la production croissante de données électroniques, tant en analyses de laboratoire qu'en recherche fondamentale, les cahiers de laboratoire électroniques (CLE) constituent un outil pratique pour consigner les données expérimentales tout en conservant les fonctions réglementaires d'enregistrement d'un cahier sur papier. Par ailleurs, lorsqu'il est couplé aux nouvelles technologies, un CLE permet de communiquer les données plus efficacement et offre une meilleure flexibilité pour leur saisie, leur croisement avec d'autres données, leur stockage et leur récupération.

Compte tenu de ce potentiel, le Groupe GCS a travaillé avec ITS à la mise en place d'un CLE adapté aux travaux de recherche pluridisciplinaire du Centre, sous un format approprié à l'enregistrement des données (comme conseillé par le Comité directeur des laboratoires du CIRC et conformément aux normes internationales). ITS a préparé un prototype qui a été adopté par tout le Centre en janvier 2013, après de nombreux essais et de multiples perfectionnements. Le CIRC compte désormais plus d'une centaine d'utilisateurs du CLE qui y consignent leurs travaux – personnel de laboratoire, mais aussi épidémiologistes, statisticiens et bioinformaticiens (Voegele *et al.*, 2013).

Le Groupe GCS remercie les personnes suivantes pour leur collaboration :

Professeur Gilles Thomas et son équipe du Synergy Lyon Cancer (Lyon, France) pour son assistance en matière de calcul haute performance ; Baptiste Bouchereau pour sa participation active à l'élaboration du prototype de cahier de laboratoire électronique ; autres collaborateurs : Tu Nguyen-Dumont, Melissa C. Southey, Melbourne, Australie ; Henrik Hjalgrim, Copenhague, Danemark ; Françoise Galateau-Sallé, Bordeaux, Maria Paciencia, Caen, Francesca Damiola, Charles Dumontet, Pierre Hainaut, Uzma Hasan, Peggy Parroche, Lyon, Fabienne Lesueur, Paris, France ; Jajah Fachiroh, Dewajani Purnomosari, Djakarta, Indonésie ; Beena Devi, Kuching, Malaisie ; Anke Van De Berg, Groningue, Pays-Bas ; Ruth Jarrett, Glasgow, Royaume-Uni ; Tam Ha, Singapour ; Suleeporn Sangrajrang, Bangkok, Thaïlande ; Allan Hildesheim, Bethesda, Wendy Cozen, Los Angeles, David E. Goldgar, Sean V. Tavtigian, Salt Lake City, USA.

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

Institut national du Cancer, France
National Cancer Institute, National Institutes of Health, USA

GROUPE ÉPIDÉMIOLOGIE GÉNÉTIQUE (GEP)

Chef

Dr Paul Brennan

Chercheurs

Dr Behnoush Abedi Ardekani
(jusqu'en novembre 2012)

Dr Devasena Anantharaman

Dr Mattias Johansson

Dr Ghislaine Scélo

Assistants techniques

Valérie Gaborieau

Aurélie Moskal (jusqu'en mai 2013)

Hélène Renard

Technicienne de laboratoire

Priscilia Chopard

Assistante de projet

Carole Goutorbe

Secrétariat

Yvette Granjard (jusqu'en août 2012)

Charlotte Volatier

Chercheur extérieur

Professeur John McLaughlin

(jusqu'en mars 2012)

Boursiers post-doctoraux

Dr Devasena Anantharaman
(jusqu'en janvier 2013)

Dr Darren Brenner
(jusqu'en septembre 2013)

Dr Hooman Khademi Kohnehshahri
(jusqu'en septembre 2013)

Dr Wenqing Li
(jusqu'en septembre 2012)

Dr David Muller

Dr Sandra Perdomo Velasquez

Dr Maria Timofeeva

(jusqu'en juillet 2013)

Dr Magdalena Wozniak

Etudiants

Anouar Fanidi

Clément Feyt (jusqu'en juillet 2012)

L'objectif général du Groupe Epidémiologie génétique (GEP) consiste à identifier des variants génétiques de prédisposition à différents types de cancer et à étudier leur interaction avec des facteurs liés à l'environnement et au mode de vie. Un autre objectif consiste à élaborer des modèles précis de prédiction du risque qui tiennent compte à la fois des données démographiques (âge et sexe) et des biomarqueurs (génétiques et non génétiques). Le Groupe GEP s'intéresse particulièrement aux cancers associés à la consommation de tabac et d'alcool, ainsi qu'à des cancers rares (par exemple, cancer du rhinopharynx). Ses principales activités nécessitent un travail de terrain, afin de recruter de grands nombres de cas et de témoins pour lesquels on dispose d'informations détaillées et d'échantillons biologiques. Généralement, les analyses génétiques

comportent d'abord une approche pangénomique, suivie d'études similaires, coordonnées à grande échelle, dans différentes populations. Ce dernier point nécessite la mise en place de consortiums internationaux, dans lesquels le Groupe GEP joue un rôle majeur. Une fois confirmés, les locus de prédisposition sont étudiés plus en détail, grâce à toute une variété de techniques – études *in silico*, de séquençage et d'expression – souvent réalisées en collaboration avec d'autres Groupes du CIRC. Parallèlement à ces recherches sur les facteurs génétiques, le Groupe GEP poursuit un large éventail d'études impliquant des facteurs non génétiques, avec notamment l'évaluation de biomarqueurs circulants, tels que les anticorps dirigés contre le virus du papillome humain (VPH) pour les cancers de la tête et du cou, la cotinine

pour le cancer du poumon et des biomarqueurs de l'alimentation pour de nombreux cancers. Le Groupe GEP évalue également de façon détaillée les données issues de questionnaires, notamment celles recueillies pendant le travail sur le terrain.

GÉNÉTIQUE DU CANCER DU POUMON

Nous disposons de données pangénomiques pour plus de 15 000 cas de cancer du poumon et 25 000 témoins, recrutés dans huit différents groupes d'étude (les études du CIRC contribuant à hauteur d'environ 25% des données). Les résultats d'une méta-analyse sont venus confirmer les précédents locus de prédisposition identifiés en 5p15 ($P = 7,2 \times 10^{-16}$), 6p21 ($P = 2,3 \times 10^{-14}$) et 15q25 ($P = 2,2 \times 10^{-63}$) (Figure 2). Par ailleurs, nous avons démontré des effets

Figure 1. Diagrammes Manhattan et quantile–quantile (Q–Q) pour la méta-analyse des études d'association pangénomique (GWA) sur le cancer du poumon. (A,B) Diagrammes Manhattan et Q–Q pour l'ensemble des cancers du poumon. (C,D) Diagrammes Manhattan limités aux adénocarcinomes et aux carcinomes épidermoïdes du poumon, respectivement. Source : Timofeeva *et al.* (2012), avec la permission d'Oxford University Press.

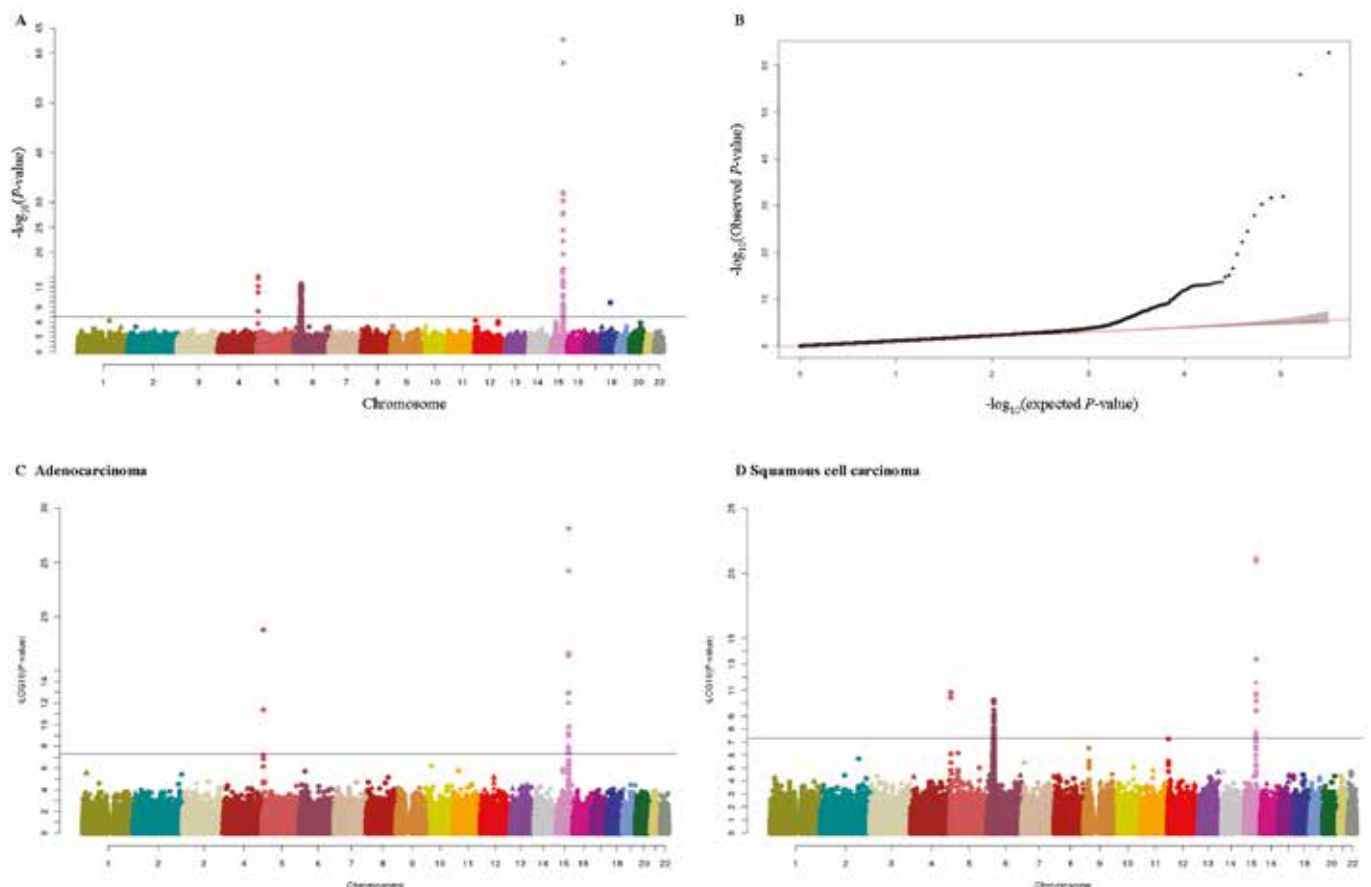
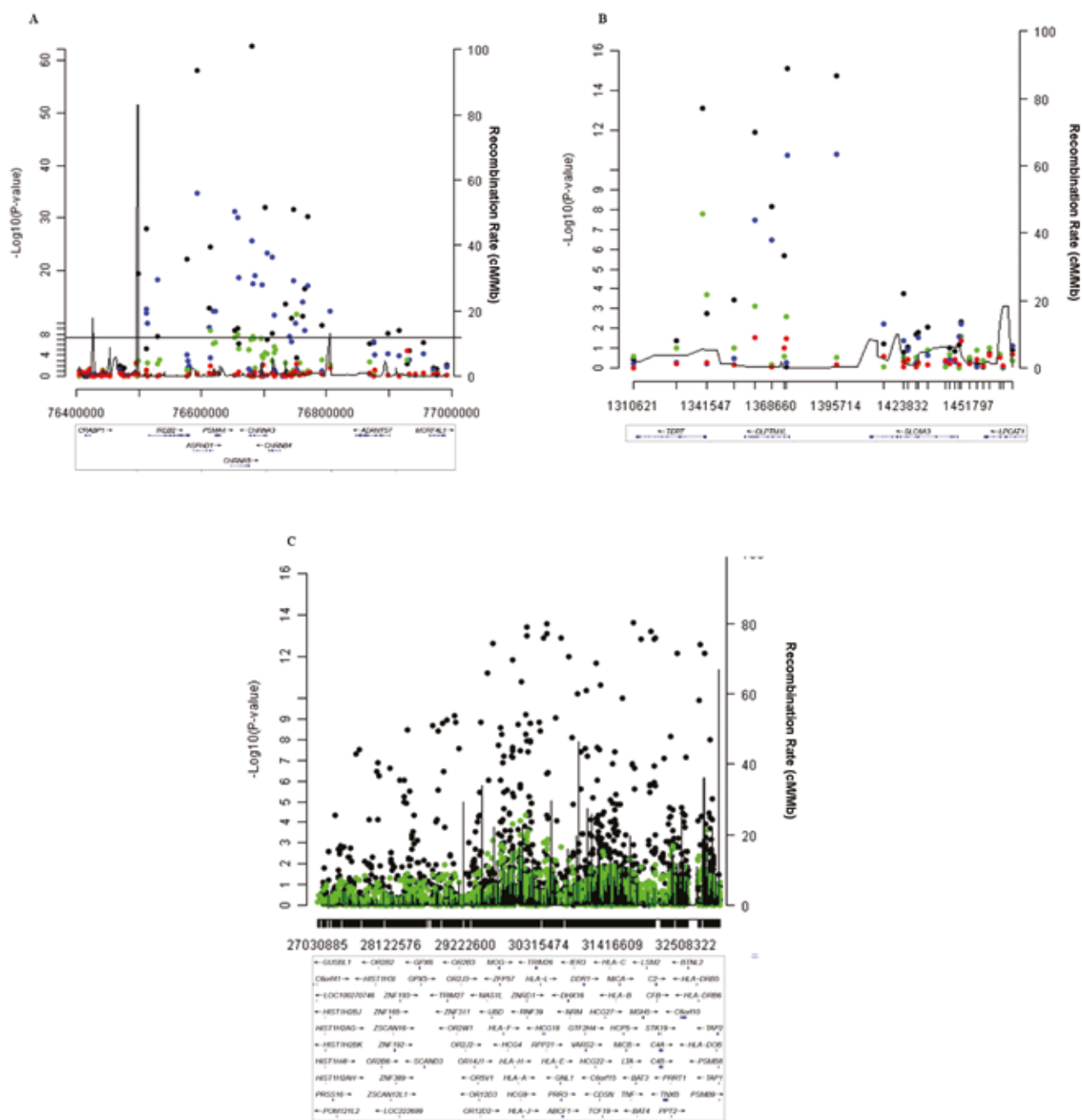


Figure 2. Associations entre cancer du poumon et variants génétiques aux locus de prédisposition (A) 15q25, (B) 5p15 et (C) 6p21. Source : Timofeeva *et al.* (2012), avec la permission d'Oxford University Press.



spécifiques à certains tissus pour les variants en 5p15, 6p21 et 12p13. L'analyse par sous-types de cancer pulmonaire a également permis d'identifier un nouveau locus de prédisposition pour le carcinome épidermoïde en 9p21 (CDKN2A/p16INK4A) (Timofeeva *et al.*, 2012).

GÉNÉTIQUE ET GÉNOMIQUE DU CARCINOME À CELLULES RÉNALES

Le recrutement de témoins en bonne santé et de cas de carcinome à cellules rénales s'est poursuivi avec succès en Europe centrale et en Europe de l'Est. Grâce à la collaboration de sept centres en République tchèque, en Fédération de Russie, en Roumanie et en Serbie, nous avons recruté 2500 cas et deux fois plus de témoins qui ont donné des échantillons de sang pour l'analyse

génétique. Nous disposons d'échantillons de tissu tumoral pour la majorité des cas de cancer et d'échantillons de tissu rénal sain pour près de la moitié des cas. Nous avons ainsi constitué pour le carcinome à cellules rénales une biobanque très importante et complète, contenant des données cliniques et des informations détaillées obtenues à partir de questionnaires. Le suivi des cas pour l'issue de la maladie est assuré deux fois par an et la caractérisation pathologique des biopsies est en cours.

Cette biobanque entre dans le cadre d'une étude pangénomique de grande envergure, co-dirigée par des chercheurs du Groupe GEP et du *National Cancer Institute* (NCI) des Etats-Unis. Le Groupe GEP a coordonné le génotypage des échantillons de la biobanque du CIRC et des collections d'échantillons de différentes études (l'étude française CeRePP ; l'étude européenne EPIC ; l'étude suédoise COSM, SMC et les études d'Uméå ; l'étude australienne MCCS), tandis que le NCI s'occupait du volet américain de l'étude. Le génotypage sur puces à très haute densité est en cours, avec pour objectif d'avoir terminé l'analyse de 10 000 cas et 16 000 témoins, début 2014.

Parallèlement, le Groupe GEP a réalisé le profilage de l'expression génétique de tissus appariés tumoraux/non tumoraux. Une première analyse basée sur 100 paires d'échantillons recueillis en République tchèque nous a permis d'identifier 630 gènes activés et 720 gènes réprimés. Ces résultats recourent dans une large mesure notre analyse des données américaines qui nous ont été communiquées sur 65 cas (Wozniak *et al.*, 2013). Il est prévu de poursuivre ce travail en étudiant la corrélation des profils d'expression génétique de 800 cas avec des polymorphismes de lignées germinales.

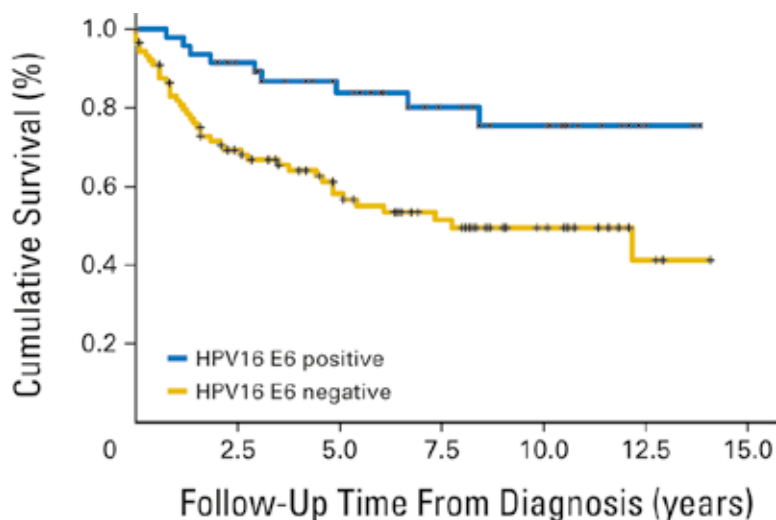
Le Groupe GEP joue également un rôle central dans l'étude CAGEKID (affiliée au Consortium international sur la Génétique du Cancer) qui a assuré le séquençage pangénomique des paires d'échantillons tissulaires appariés tumoral/non tumoral sur 100 cas de carcinome à cellules rénales recrutés dans le cadre de l'étude conduite par le CIRC au Royaume-Uni. L'interprétation des données est terminée et nous avons commencé le séquençage pangénomique de 400 cas supplémentaires issus des mêmes centres. L'examen du niveau d'expression des gènes (séquençage ARN) et des changements épigénétiques vient compléter les données du séquençage pangénomique. CAGEKID représente le volet rénal du Consortium international sur la Génétique du Cancer et, en tant que tel, ses données seront bientôt mises à disposition de la communauté scientifique.

CANCERS DE LA TÊTE ET DU COU ET INFECTION PAR LE VIRUS DU PAPILLOME HUMAIN

Le Groupe GEP poursuit l'étude du rôle des virus du papillome humain (VPH) et de modificateurs génétiques potentiels dans le développement des cancers de la tête et du cou. Récemment, dans le cadre d'une grande étude réalisée en Europe occidentale, nous avons découvert que les anticorps dirigés contre l'oncoprotéine E6 de VPH16 étaient spécifiques du cancer associé au VPH16 (anticorps présents chez 30% des cas de cancer de l'oropharynx, contre moins de 1% chez les 1400 témoins) (Anantharaman *et al.*, 2013). Une analyse ultérieure, réalisée dans le cadre de la cohorte prospective européenne sur le cancer et l'alimentation (EPIC), indiquait que ces anticorps étaient détectables 10 ans avant le diagnostic chez 35% des cas, avec très peu de faux positifs (moins de 1% des témoins étaient positifs) (Kreimer *et al.*, 2013). Les analyses de survie ont également montré que les cas de cancer de l'oropharynx séropositifs pour E6-VPH16, présentaient des taux de survie environ 3 fois supérieurs à leurs homologues séronégatifs (rapport de risque : 0,3 ; intervalle de confiance à 95% : 0,13–0,67). Ainsi, les taux de survie à 5 ans s'élevaient à 58% chez

les cas séronégatifs et à 84% chez les cas séropositifs (Figure 3). Il est prévu d'étendre cette étude à d'autres cohortes du vaste consortium actuellement mis en place, afin d'étudier la possibilité d'utiliser les anticorps circulants contre VPH16 comme biomarqueurs prédictifs des cancers de la tête et du cou. Le Groupe GEP dirige également le Volet 4 (WP4) du consortium HPV-AHEAD qui bénéficie d'une importante subvention de la Commission européenne (FP7 ; coordinateur, Massimo Tommasino, CIRC) et dont l'objectif consiste à étudier l'épidémiologie des cancers de la tête et du cou, positifs et négatifs pour VPH. Dans le cadre de ce projet, nous analyserons des échantillons tumoraux provenant de l'étude qui s'est précédemment achevée en Europe occidentale. Par ailleurs, le Groupe GEP coordonne une étude cas-témoins multicentrique sur le cancer en Amérique du Sud (InterCHANGE). Ces nouvelles recherches permettront de clarifier le degré de sensibilité et de spécificité des anticorps dirigés contre E6 de VPH16, ainsi que la relation de l'infection virale avec l'incidence et la récurrence du cancer. Nous étudions également les différences géographiques de prévalence du VPH dans les cancers de la tête et du cou sur une grande série d'échantillons d'Europe, des Etats-Unis et du Brésil.

Figure 3. Survie cumulée des cas de cancer de l'oropharynx en fonction du statut sérologique E6-VPH16. Source : Kreimer *et al.* (2013). Reproduit avec permission. © 2013 American Society of Clinical Oncology. Tous droits réservés.



No. at risk							
HPV16 E6 positive	88	57	39	26	13	4	0
HPV16 E6 negative	47	40	27	18	13	2	0

VASTES COHORTES DE POPULATION

Les recherches menées dans les cohortes prospectives représentent une part importante des activités scientifiques du Groupe GEP. Elles s'intéressent surtout aux indicateurs prédictifs du risque qui nécessitent une mesure pré-diagnostic permettant d'établir des associations claires, doublée d'une analyse génétique complémentaire qui sert principalement à établir des liens de causalité à l'aide de la randomisation mendélienne et des modèles de prédiction du risque. Jusqu'à l'an passé, ces études avaient lieu uniquement dans le cadre de la cohorte EPIC, mais depuis, nous les avons étendues à de nombreuses autres cohortes européennes et hors Europe.

Le Groupe GEP poursuit également la coordination de deux grandes cohortes de population qu'il a lancées en collaboration avec d'autres chercheurs extérieurs au CIRC. La première est une cohorte prospective de 200 000 adultes recrutés dans trois villes de Sibérie en collaboration avec le Centre de Recherche sur le Cancer de Moscou et le Département des Essais cliniques d'Oxford, Royaume-Uni. L'étude s'intéresse au rôle de la consommation d'alcool dans la mortalité toutes causes confondues. La seconde est la cohorte du Golestan qui compte 50 000 personnes du nord-est de la République islamique d'Iran, gérée avec nos collègues de Téhéran et du NCI. Le Groupe GEP y étudie plus particulièrement les effets de l'opium, de l'obésité et de l'hypertension sur les diverses causes de mortalité spécifique et non spécifique.

ETUDE PROSPECTIVE EUROPÉENNE SUR LE CANCER ET LA NUTRITION (EPIC)

EPIC reste un élément important des activités du groupe GEP, tant du point de vue de la gouvernance que des projets de recherche. En effet, le chef du Groupe, Paul Brennan, et l'un des chercheurs, Mattias Johansson, sont

membres du comité directeur EPIC. Mattias Johansson dirige par ailleurs le groupe de travail EPIC sur le cancer du poumon. L'étude mentionnée ci-dessus concernant la sérologie VPH dans les cancers de la tête et du cou compte parmi les travaux scientifiques marquants du Groupe (Kreimer *et al.*, 2013), de même que plusieurs études sur les taux circulants de vitamines dans le carcinome à cellules rénales et les cancers de la tête et du cou. A noter plus particulièrement une étude sur le carcinome à cellules rénales qui a montré une incidence nettement plus faible et une survie bien meilleure chez les patients présentant des taux élevés de vitamine B6 (voir détails plus loin).

CONSORTIUM DE COHORTES SUR LE CANCER DU POUMON (LC3)

Dans le prolongement d'une précédente étude concernant le cancer pulmonaire, nous avons créé, en 2011, le Consortium de cohortes sur le cancer du poumon (LC3) et reçu le soutien du NCI. Le projet consiste à réaliser des analyses biochimiques et génétiques sur plus de 5000 cas de cancer du poumon et autant de témoins, recrutés parmi 24 cohortes prospectives en Europe, aux Etats-Unis, en Asie et en Océanie. Les deux premières années du projet ont été consacrées à la collecte d'échantillons biologiques, aux analyses de laboratoire et aux aspects administratifs. Des résultats scientifiques sont attendus début 2014. Des projets similaires sont prévus dans le prolongement des études EPIC sur le VPH et les cancers de la tête et du cou, ainsi que sur la vitamine B6 et le carcinome à cellules rénales.

INFRASTRUCTURE EUROPÉENNE POUR LES BIOBANQUES ET LA RECHERCHE BIOMOLÉCULAIRE – GRANDES COHORTES PROSPECTIVES (PROJET BBMRI-LPC)

Le Groupe GEP est un partenaire majeur du projet BBMRI-LPC (pour *Biobanking and Biomolecular Research*

Infrastructure-Large Prospective Cohorts) subventionné par la Commission européenne (FP7 ; coordinateur, Markus Perola, Finlande). L'objectif de cette infrastructure consiste à réunir toutes les cohortes européennes pour faciliter les études collaboratives transversales. L'objectif spécifique du volet WP10 de la FP7 consiste à coordonner les propositions scientifiques et à sélectionner celles qui bénéficieront d'un financement et d'une assistance administrative pour accéder aux échantillons biologiques et aux données des nombreuses cohortes européennes.

NOUVELLE ANALYSE DES BIOMARQUEURS DU MÉTABOLISME MONOCARBONÉ

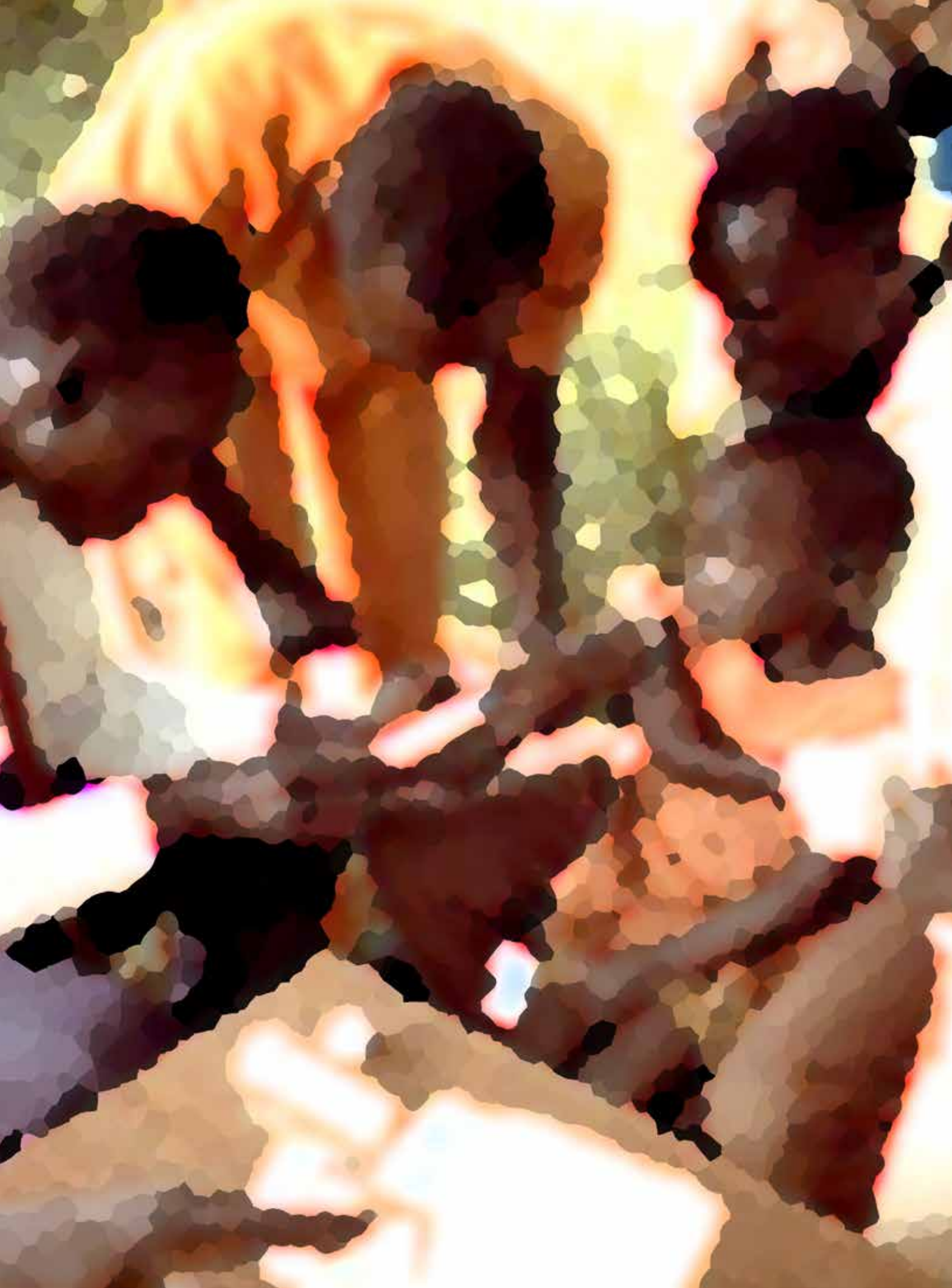
Nous avons récemment intensifié nos recherches concernant les biomarqueurs du métabolisme monocarboné, en insistant tout particulièrement sur le carcinome à cellules rénales et les cancers de la tête et du cou. Ainsi, l'étude du carcinome à cellules rénales dans le cadre du projet EPIC indique nettement une diminution du risque et de la mortalité post-diagnostic chez les personnes présentant des taux élevés de vitamine B6. En effet, les personnes dont les concentrations plasmatiques en vitamine de B6 se situent dans le quartile supérieur voient leur risque diminuer de plus de moitié par rapport à celles qui se situent dans le quartile inférieur. Par ailleurs, on a observé que des taux élevés de vitamine B6 étaient associés à une réduction de la mortalité toutes causes confondues chez les participants à l'étude EPIC. Ces observations ont par la suite été validées dans l'étude de cohorte collaborative indépendante de Melbourne. Un article présentant ces résultats préliminaires est actuellement en cours de revue. Des analyses supplémentaires sont prévues dans le cadre d'un vaste consortium en collaboration avec les cohortes participant au consortium de cohortes du NCI des Etats-Unis.

Le Groupe GEP remercie les personnes suivantes pour leur collaboration :

Wolfgang Ahrens, Brême, Michael Pawlita, Heidelberg, Erich Wichmann, Munich, Allemagne ; Marta Vilensky, Buenos Aires, Argentine ; Gianluca Severi, Victoria, Australie ; Gyl Ramos, Curitiba, José Carlos de Oliveira, Goiania, Sergio Koifman, Rio de Janeiro, Marcelo Benedito Menezes, Luis Paulo Kowalski, José Eduardo Levi, Victor Wünsch-Filho, São Paulo, José Roberto Vasconcelos de Podestà, Vitoria, Brésil ; Mark Lathrop, Montréal, Rayjean Hung, Toronto, Canada ; Ariana Znaor, Zagreb, Croatie ; Alexander Boroda, Anush Mukeriya, Egor Prokhortchouk, David Zaridze, Moscou, Fédération de Russie ; Markus Perola, Helsinki, Finlande ; Olivier Cussenot, Jean-François Deleuze, Paris, France ; Pagona Lagiou, Athènes, Grèce ; Rajesh Dikshit, Bombay, Inde ; Claire Healy, Dublin, Irlande ; Renato Talamini, Aviano, Lorenzo Simonato, Padoue, Stefania Boccia, Rome, Franco Merletti, Turin, Italie ; Beena Devi, Kuching, Malaisie ; Per Magne Ueland, Bergen, Arnulf Langhammer, Levanger, Kristina Kjaerheim, Oslo, Norvège ; Beata Swiatkowska, Lodz, Jolanta Lissowska, Varsovie, Pologne ; Reza Malekzadeh, Téhéran, République islamique d'Iran ; Lenka Foretova, Brno, Vladimir Janout, Olomouc, Vladimir Bencko, Ivana Holcatova, Prague, République tchèque ; Dana Mates, Jinga Viorel, Bucarest, Roumanie ; Tatiana Macfarlane, Aberdeen, Hisham Mehanna, Birmingham, David Conway, Glasgow, Alvis Brazma, Hinxton, Rosamonde Banks, Leeds, Elio Riboli, Paolo Vineis, Londres, Caroline Relton, Max Robinson, Newcastle, Angus Roberts, Sheffield, Royaume-Uni ; Miodrag Ognjanovic, Simona Ognjanovic, Belgrade, Serbie ; Tam Ha, Singapour ; Eleonora Fabianova, Banska Bystrica, Slovaquie ; Jonas Manjer, Malmö, Lars Egevad, Alicja Wolk, Stockholm, Göran Hallmans, Börje Ljungberg, Umeå, Suède ; Sulee Sangrajrang, Bangkok, Thaïlande ; Mauricio Cuello, Montevideo, Uruguay ; Victoria Stevens, Atlanta, Kala Visvanathan, Baltimore, Stephen Chanock, Aimee Kreimer, Lee Moore, Mark Purdue, Nathaniel Rothman, Bethesda, Jiali Han, Boston, Chris Amos, Dartmouth, Loic Le Marchand, Honolulu, Qiuyin Cai, Xiao-Ou Shu, Wei Zheng, Nashville, Alan Arslan, New York, Jian Min Yuan, Pittsburgh, Ross Prentice, Seattle, Jon Wakefield, Washington, USA.

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

Commission européenne, Bruxelles, Belgique
World Cancer Research Fund, Londres, Royaume-Uni
National Cancer Institute, National Institutes of Health, USA



SECTION DÉTECTION PRÉCOCE ET PRÉVENTION (EDP)

Chef
Dr Rengaswamy Sankaranarayanan

LA PRÉVENTION ET LA DÉTECTION PRÉCOCE, NOTAMMENT LE DÉPISTAGE ET LE DIAGNOSTIC CLINIQUE PRÉCOCE, CONSTITUENT LES DEUX PRINCIPALES APPROCHES DE LA LUTTE CONTRE LE CANCER POUR RÉDUIRE LE FARDEAU QU'IL REPRÉSENTE ET AMÉLIORER LA QUALITÉ DE VIE. LA SECTION DÉTECTION PRÉCOCE ET PRÉVENTION (EDP) COMPREND LE GROUPE PRÉVENTION ET MISE EN ŒUVRE (PRI), LE GROUPE ASSURANCE-QUALITÉ (QAS) ET LE GROUPE DÉPISTAGE (SCR). LEURS RECHERCHES CONTRIBUENT À L'ÉLABORATION DE POLITIQUES DE SANTÉ PUBLIQUE EN ADÉQUATION AVEC LES RESSOURCES, AU DÉVELOPPEMENT D'APPROCHES GARANTISSANT DES PROGRAMMES DE PRÉVENTION RENTABLES ET DE QUALITÉ, ET À LA MISE AU POINT DE STRATÉGIES DE DÉTECTION PRÉCOCE POUR LUTTER CONTRE LES CANCERS DU SEIN, DU COL UTÉRIN, DU CÔLON-RECTUM, DE LA BOUCHE, DE L'ESOPHAGE ET DE L'ESTOMAC, PARTOUT DANS LE MONDE, AVEC UNE PRIORITÉ PARTICULIÈRE ACCORDÉE AUX PAYS À REVENU FAIBLE ET INTERMÉDIAIRE (PRFI). IL EST CLAIR QUE LA PRÉVENTION CONSTITUE LA STRATÉGIE À LONG TERME LA PLUS RENTABLE POUR LUTTER CONTRE LE CANCER. DANS CETTE OPTIQUE, EDP TRAVAILLE À L'ÉLABORATION ET À LA MISE EN ŒUVRE DE PROTOCOLES DE VACCINATION EFFICACES, SANS DANGER ET ABORDABLES, POUR PRÉVENIR LES CANCERS ASSOCIÉS AU VIRUS DU PAPILLOME HUMAIN. EDP ÉTUDIE ÉGALEMENT L'IMPACT DE L'ÉRADICATION D'*HELICOBACTER PYLORI* SUR L'INCIDENCE DU CANCER GASTRIQUE ET LA MORTALITÉ ASSOCIÉE. CONCERNANT LA DÉTECTION PRÉCOCE, LA SECTION EXPLORE DE NOUVELLES TECHNIQUES/APPROCHES DE DÉPISTAGE ET ÉTUDIE LES RÉPERCUSSIONS D'UNE MEILLEURE SENSIBILISATION À LA MALADIE ET D'UN MEILLEUR ACCÈS AUX SOINS SUR LA DÉTECTION PRÉCOCE DES PRINCIPAUX CANCERS, NOTAMMENT CEUX DU SEIN, DU COL UTÉRIN, DE LA BOUCHE ET DU CÔLON-RECTUM.

POUR ATTEINDRE CES OBJECTIFS, EDP INITIE ET RÉALISE DES ÉTUDES EN COLLABORATION AVEC LES CHERCHEURS DES INSTITUTS NATIONAUX DU CANCER, LES SERVICES DE SANTÉ NATIONAUX, LES ORGANISMES DE SANTÉ DES ÉTATS ET AVEC D'AUTRES GROUPES INTERNES ET EXTERNES AU CIRC. LA SECTION TRAVAILLE AINSI EN ÉTROITE COLLABORATION AVEC DES ORGANISMES INTERNATIONAUX COMME L'AGENCE INTERNATIONALE DE L'ÉNERGIE ATOMIQUE ET L'UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER, AFIN DE DÉVELOPPER, METTRE EN ŒUVRE ET PROMOUVOIR DES STRATÉGIES EFFICACES DE PRÉVENTION ET DE LUTTE CONTRE LE CANCER DANS LE CADRE DES PROGRAMMES NATIONAUX DE LUTTE CONTRE LA MALADIE. NOUS CONTINUONS DE TRAVAILLER À L'ÉLABORATION, À LA MISE À JOUR ET AU RENFORCEMENT DES RESSOURCES POUR LA FORMATION EN MATIÈRE DE PRÉVENTION ET DE DÉTECTION PRÉCOCE DU CANCER DANS LES PRFI, AINSI QU'AU DÉVELOPPEMENT DES SERVICES DE PRÉVENTION ET DE DÉTECTION PRÉCOCE DU CANCER EN PARTICIPANT À LA MISE EN PLACE DE SYSTÈMES DE SANTÉ LOCAUX DANS LE CADRE DE NOS ÉTUDES. NOTRE DEVISE N'EST PAS DE FAIRE DE LA RECHERCHE POUR LA RECHERCHE, MAIS DE FAIRE DE LA RECHERCHE POUR AMÉLIORER LES SERVICES DE PRÉVENTION ET DE DÉTECTION PRÉCOCE DU CANCER DANS LES MILIEUX AUX RESSOURCES LIMITÉES.

GROUPE PRÉVENTION ET MISE EN ŒUVRE (PRI)

Chef

Dr Rolando Herrero

Chercheurs

Dr Maribel Almonte

Dr Paula Gonzalez

Secrétariat

Karima Abdedayem

Assistante de projet

Maria de la Luz Hernandez

Boursière post-doctorale

Dr Jin Young Park

Les études conduites par le Groupe Prévention et mise en œuvre (PRI) visent à évaluer l'efficacité, l'impact sur les populations et la faisabilité des interventions de prévention primaire et secondaire des cancers du col utérin, de l'anus, de la bouche et de l'estomac, particulièrement dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI) où ces cancers sont fréquents. Par ailleurs, le Groupe collabore avec les autorités de santé publique et les gouvernements pour mettre en œuvre et évaluer ces mesures de prévention. Dans cet objectif, le Groupe PRI s'est essentiellement consacré i) à développer et introduire des vaccins efficaces et sans danger dans les programmes de prévention des cancers associés au virus du papillome humain (VPH) et ii) à évaluer l'impact éventuel de l'éradication d'*Helicobacter pylori* sur l'incidence du cancer gastrique et la mortalité associée. Dans le cadre du dépistage du cancer du col utérin, le Groupe dirige une vaste étude multicentrique portant sur les méthodes de triage des femmes positives pour le VPH. Il soutient également la mise en œuvre de programmes organisés de prévention et de lutte contre ce cancer en Amérique latine et dans d'autres régions du monde.

ÉTUDES SUR LE CANCER DU COL UTÉRIN À GUANACASTE, AU COSTA RICA

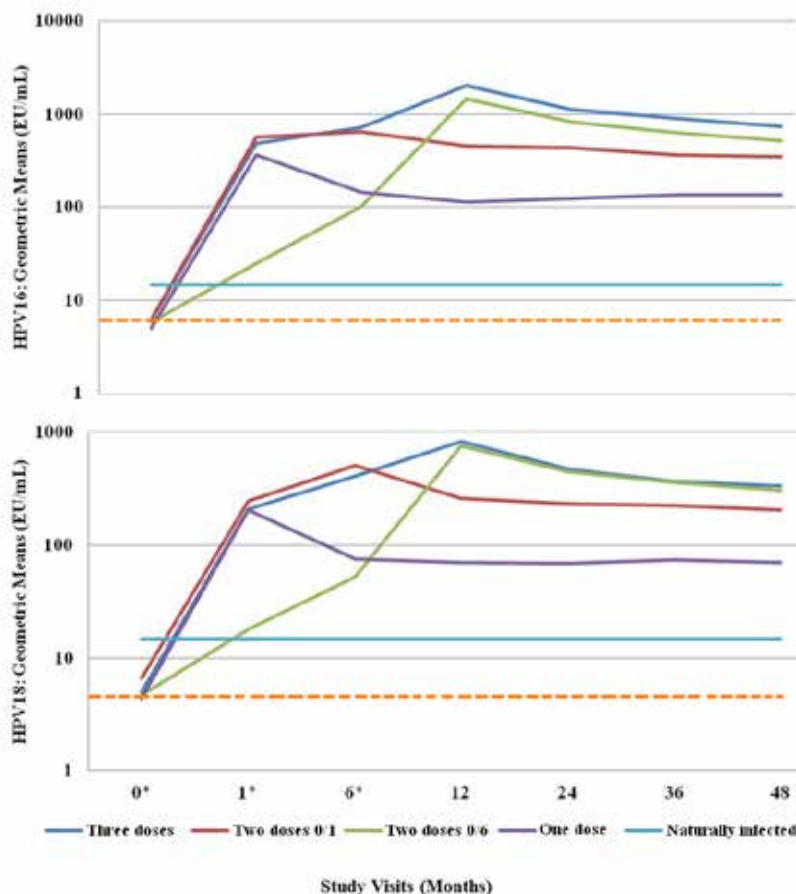
Le projet Guanacaste (PEG) consiste en une collaboration à long terme avec le *National Cancer Institute* (NCI) des États-Unis et des chercheurs costariciens, pour étudier l'histoire naturelle des infections à VPH et des néoplasies associées, et examiner de nouvelles stratégies de prévention. C'est dans le cadre de ce projet que l'Essai vaccinal du Costa Rica a été organisé. Environ 7500 femmes, âgées de 18 à 25 ans, ont ainsi été recrutées au Costa Rica entre 2004 et 2005, pour participer à un essai contrôlé randomisé du vaccin bivalent anti-VPH (VPH16/18), visant à évaluer son efficacité dans la prévention des infections du col utérin et des néoplasies cervicales intraépithéliales (CIN2+). Le Groupe PRI a déjà publié des articles concernant l'efficacité de ce vaccin pour la prévention des infections persistantes du col utérin par les VPH16/18 et les types de VPH liés du point de vue phylogénétique. Nous

avons également étudié l'impact de la vaccination sur la cytologie cervicale de dépistage, la colposcopie et le traitement, dans les 4 premières années après la vaccination. Les résultats ont montré que le pourcentage de femmes orientées vers une colposcopie et un traitement diminuait respectivement de 21% ($P = 0,01$) et de 45,6% ($P = 0,08$) chez celles pour lesquelles il n'existait aucun signe d'exposition aux VPH16/18 au moment de la vaccination (Rodríguez *et al.*, 2013). De plus, au bout de 4 ans, l'efficacité du vaccin pour la prévention des infections VPH16/18 persistantes à 12 mois était aussi élevée chez les jeunes femmes ayant reçu une seule dose, deux doses ou les trois doses conseillées de vaccin. Nous avons évalué l'amplitude et la persistance sur 4 ans des réponses immunitaires à l'administration d'une, deux

ou trois doses de vaccin. Les moyennes géométriques des titres (MGT) d'anticorps anti-VPH16/18 étaient respectivement 24 et 14 fois plus élevées chez les femmes recevant deux doses de vaccin, et 9 et 5 fois plus élevées chez celles recevant une seule dose, par rapport aux MGT détectés chez les femmes naturellement infectées. La MGT obtenue avec une dose reste stable du 6^{ème} mois au 48^{ème} mois (Figure 1), indiquant la possibilité d'une protection à long terme induite même avec une seule dose de vaccin anti-VPH (Safaeian *et al.*, 2013a).

Nous continuons le suivi de la cohorte vaccinée afin d'évaluer l'effet protecteur du vaccin à long terme (sur 10 ans), sa sécurité, son immunogénicité et les changements de types de VPH en circulation.

Figure 1. Moyennes géométriques des titres d'anticorps dirigés contre VPH16 (graphe du haut) et VPH18 (graphe du bas) en fonction du nombre de doses de vaccin et de la visite d'étude. *période de vaccination : 0/1/6 mois. Traits pleins : moyennes géométriques des titres d'anticorps spécifiques de VPH16/18. La courbe associée à l'infection naturelle correspond aux moyennes géométriques des titres d'anticorps mesurées à l'instant du recrutement et ne représente donc pas des échantillons longitudinaux. La courbe en pointillés orange correspond au seuil de séropositivité défini par le laboratoire (VPH16 = 8 EU/mL ; VPH18 = 7 EU/mL). Source : Safaeian *et al.* (2013a) ; reproduit avec la permission de l'*American Association for Cancer Research*.



Toujours dans le cadre de l'Essai vaccinal du Costa Rica, à l'occasion de la visite des 4 ans, nous avons obtenu les prélèvements anaux des femmes sexuellement actives pour y analyser la présence de VPH. Dans ce groupe de femmes relativement jeunes, le taux d'infection anale par des VPH oncogènes atteignait 22% et était clairement associé à l'activité sexuelle, notamment aux relations sexuelles anales (Castro *et al.*, 2012). Nous avons déjà publié des résultats concernant l'efficacité du vaccin dans la prévention des infections anales à VPH, 4 ans après le recrutement. Les plans actuels prévoient le suivi à long terme des femmes positives pour l'infection anale à VPH, avec recherche du virus, cytologie anale et anoscopie, afin de connaître l'histoire naturelle de ces infections et d'évaluer l'efficacité du vaccin à long terme.

Par ailleurs, le Groupe PRI étudie les infections orales par des VPH et l'efficacité du vaccin bivalent à les prévenir. Nous avons analysé les prélèvements oraux de 5838 participants à l'essai sur les types de VPH muqueux α (SPF₁₀/LiPA₂₅ version 1). La présence de VPH dans la bouche était rare. Dans les prélèvements buccaux du groupe témoins ($n = 2926$), on a détecté le VPH muqueux α chez 1,9% des femmes, des VPH oncogènes chez 1,3% des femmes et le VPH16 chez 0,4% des femmes. L'infection VPH était surtout associée au comportement sexuel (Lang Kuhs *et al.*, 2013). Récemment, dans le cadre de l'Essai vaccinal du Costa Rica, nous avons démontré pour la première fois que l'efficacité du vaccin bivalent à prévenir les infections orales à VPH16/18 était encore de 93%, 4 ans après la vaccination (Herrero *et al.*, 2013). Là aussi, le suivi est en cours pour étudier l'histoire naturelle de ces infections (Tableau 1).

ÉTUDE MULTICENTRIQUE DES MÉTHODES DE DÉPISTAGE ET DE TRIAGE DES FEMMES POSITIVES POUR LE VPH (ESTAMPA)

Nous avons rassemblé un groupe de chercheurs latino-américains pour réaliser une vaste étude multicentrique,

Tableau 1. Protection contre l'infection par le virus du papillome humain (VPH) 16/18 en fonction du site anatomique, dans différentes cohortes^a, au sein de l'Essai vaccinal du Costa Rica

Site	Groupe	Nombre de femmes	Nombre de cas	Taux pour 100	Efficacité (intervalle de confiance à 95%)
Col utérin (nouvelles infections persistantes à 12 mois)	VPH	2635	8	0.3	91% (82–96)
	Témoins	2677	89	3.3	
Anus (infection prévalente ~48 mois après la vaccination)	VPH	1003	8	0.8	84% (67–93)
	Témoins	986	48	4.9	
Bouche (infection prévalente ~48 mois après la vaccination)	VPH	2910	1	0.0	93% (63–100)
	Témoins	2924	15	0.5	

^a Pour le col utérin, les données proviennent de la cohorte conforme au protocole (femmes compatibles avec le protocole, indemnes d'infection VPH au moment du recrutement). Pour l'anus, les données proviennent de la cohorte restreinte des femmes chez lesquelles le VPH n'a pas été détecté dans le col utérin et dont la sérologie VPH16/18 est négative. Pour la bouche, les données proviennent de la cohorte intention-de-traiter (toutes les femmes vaccinées avec des résultats de tests VPH). Tableau réalisé à partir des travaux de Herrero *et al.* (2013) ; Herrero *et al.* (2011). *Cancer Discov*, 1:408–419. <http://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.CD-11-0131> PMID:22586631 ; Kreimer *et al.* (2011). *Lancet Oncol*, 12:862–870. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70213-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70213-3) PMID:21865087.

comptant plus de 50 000 femmes, afin d'évaluer les différentes techniques de triage des femmes positives pour le VPH. Agées de 30 à 64 ans, ces femmes seront recrutées dans les centres d'au moins sept pays d'Amérique latine et dépistées au moyen d'un test VPH. Toutes les femmes positives pour le VPH, ainsi qu'un échantillon de femmes négatives, seront orientées vers une colposcopie, une biopsie et un diagnostic final, avec suivi sur 18 mois. Les techniques de triage visuelles, cytologiques et moléculaires permettront d'identifier des stratégies spécifiques pour sélectionner les femmes nécessitant un suivi et un traitement plus intensifs. Le recrutement a débuté sur deux sites en Colombie ; il devrait s'étendre sous peu au Honduras, au Paraguay et au Mexique, et plus tard à d'autres pays de la région. L'un des principaux objectifs de cette étude consiste à étudier différentes stratégies

de mise en œuvre du dépistage organisé du cancer du col utérin en Amérique latine, ainsi qu'à apporter une formation complète (Figure 2) sur les différents aspects du programme et à assurer le transfert de nouvelles technologies, notamment l'utilisation de marqueurs moléculaires du risque.

ESSAI CLINIQUE D'ÉRADICATION D'*HELICOBACTER PYLORI* EN AMÉRIQUE LATINE

En collaboration avec le *South West Oncology Group* aux États-Unis, nous avons terminé la phase initiale de suivi de notre essai clinique randomisé, destiné à évaluer l'efficacité de trois protocoles thérapeutiques différents pour éradiquer *H. pylori* dans sept centres d'Amérique latine. Entre septembre 2009 et juillet 2011, 1463 participants âgés de 21 à 65 ans, contaminés par *H. pylori*, ont été

examinés après avoir reçu différents protocoles d'antibiothérapie. Les résultats après 6 semaines de traitement ont été publiés et nous avons maintenant terminé l'analyse des données du suivi sur 1 an.

Le taux de récurrence s'élevait à 11,5% (IC à 95% : 9,6–13,5) au bout d'un an, et dépendait clairement du site d'étude, de la non-adhésion au traitement initial et du nombre d'enfants dans le foyer. Globalement, l'efficacité des traitements au bout d'un an atteignait 79% (IC à 95% : 77–82) indépendamment du protocole utilisé (Morgan *et al.*, 2013). Des projets sont en cours pour prolonger le suivi et étudier la récurrence de l'infection par *H. pylori*.

ESSAI DE TRIAGE DES ASCUS À MEDELLIN, EN COLOMBIE

En collaboration avec l'Université d'Antioquia, nous participons à un essai randomisé destiné à évaluer différentes stratégies de prise en charge médicale des femmes avec un diagnostic cytologique d'ASCUS (cellules épidermoïdes atypiques de signification indéterminée). L'essai progresse correctement avec 2700 femmes déjà recrutées.

SOUTIEN AUX PROGRAMMES DE VACCINATION ANTI-VPH ET DE DÉPISTAGE DU VIRUS EN AMÉRIQUE LATINE

Pour introduire le dépistage du VPH dans le cadre du programme national

Figure 2. Etude ESTAMPA : participants au cours de pathologie cervicale, Instituto Nacional de Cancerología, Bogota, Colombie, 5–7 septembre 2013. Photo reproduite avec l'aimable permission d'Adrián Moreno.



argentin de dépistage, un grand nombre de réunions politiques et éducatives ont été organisées, des directives et du matériel éducatif ont été préparés, et des laboratoires ont été installés, etc., dans la première province à mettre en œuvre le programme (Jujuy). Nous avons récemment réalisé une étude sur le degré d'acceptabilité et de performance des échantillons auto-prélevés, avec d'excellents résultats qui sont aujourd'hui en cours d'analyse. Il est prévu d'étendre le programme à d'autres régions du pays. Le matériel

développé pour l'occasion et l'expérience acquise devraient être utiles à d'autres programmes en Amérique latine.

Nous avons également participé à des réunions avec les autorités locales du Mexique, du Costa Rica, du Guatemala, du Nicaragua, du Chili, de Colombie, du Pérou et du Paraguay, ainsi qu'avec le réseau des Instituts du Cancer d'Amérique latine, pour promouvoir la mise en œuvre de nouvelles approches de dépistage du cancer du col utérin et des programmes de vaccination contre le VPH.

Le Groupe PRI remercie les personnes suivantes pour leur collaboration :

Silvina Arrossi, Misiones, Argentine ; Luisa Villa, São Paulo, Brésil ; Paz Cook, Catterina Ferreccio, Marcela Lagos, Javiera Leniz, Vanessa van de Wyngard, Santiago, Chili ; Oscar Gamboa, Mauricio Gonzalez, Mónica Molano, Raúl Murillo, Carolina Wiesner, Bogota, Armando Baena, Astrid Bedoya, Gloria Sánchez, Medellín, Colombie ; Silvia Jimenez, Carolina Porras, Ana Cecilia Rodriguez, Guanacaste, Alejandro Calderón, Luis Bernardo Sáenz, Limón, Costa Rica ; Erick Álvarez, Guatemala, Guatemala ; Anabelle Ferrera, Jackeline Figueroa, Tegucigalpa, Honduras ; Aurelio Cruz, Pilar Hernandez, Eduardo Lazcano, Morelos, Mexique ; Linda Struijk, Wim Quint, Leen-Jan van Doorn, Rijswijk, Pays-Bas ; Elena Kasamatsu, Laura Mendoza, María Isabel Rodríguez, Ana Soilan, Asunción, Paraguay ; Manuel Álvarez, Carlos Santos, Gustavo Sarria, Lima, Pérou ; Nathalie Broutet, Genève, Suisse ; María Eugenia Cavazza, María Correnti, Morella Robedollo, Vénézuéla ; Allan Hildesheim, Hormuzd A. Katki, Aimée R. Kreimer, Douglas R. Lowy, Mark Schiffman, John T. Schiller, Diane Solomon, Sholom Wacholder, Bethesda, Teresa Darragh, San Francisco, Jose Jerónimo, Seattle, Silvana Luciani, Washington, USA.

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

Département Santé et recherche génésiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse
National Cancer Institute (NCI), Bethesda, Maryland, USA

GROUPE ASSURANCE-QUALITÉ (QAS)

Chef

Dr Lawrence von Karsa

Chercheur

Dr Patricia Villain

Secrétariat

Nadia Akel
Maria Fernan
Tracy Lignini

Chercheurs extérieurs

Dr Peter Dean
Dr René Lambert
Dr Nereo Segnan
Dr Eero Suonio
Dr Martin Wiseman
(jusqu'en septembre 2013)

Etudiants

Simon Ducarroz
Douglas Puricelli Perin
(jusqu'en septembre 2013)

Il faut plusieurs années pour installer des programmes de prévention efficaces et abordables dans un pays. Il est donc essentiel de savoir comment garantir la qualité de ces efforts à long terme pour obtenir l'effet escompté en terme de lutte contre le cancer. L'objectif principal du Groupe Assurance-qualité (QAS) consiste justement à élargir et à diffuser les connaissances indispensables à la mise en œuvre réussie des programmes de prévention. A cette fin, le Groupe QAS participe à des projets collaboratifs internationaux visant à développer, actualiser et introduire des directives multidisciplinaires d'assurance-qualité pour le dépistage du cancer. Il met également l'accent sur l'application des leçons tirées d'autres approches de lutte contre le cancer, telles que la prévention primaire. La diffusion des directives est assurée par le biais de publications et de cours, ainsi qu'à travers l'échange d'expériences et les collaborations entre programmes et entre pays. Nos collaborations avec l'OMS, l'Union européenne (UE) et les Etats participants du Centre sont essentielles à toutes ces activités.

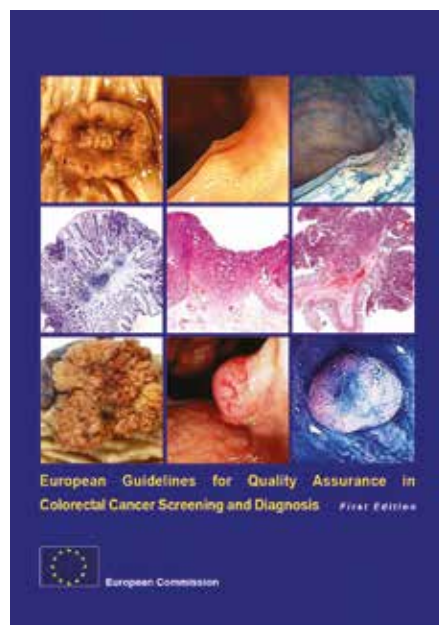
Le Groupe QAS travaille principalement dans le cadre de projets collaboratifs internationaux rassemblant de nombreux experts dans différents contextes de soins de santé, essentiellement dans les pays à revenu élevé mais aussi, de plus en plus, dans les pays à revenu faible et intermédiaire. Les principaux projets au cours du biennium incluaient : le développement et la mise en œuvre de la première formation complète des Ecoles européennes de gestion du dépistage ; la préparation et la mise à jour des Directives européennes d'assurance-qualité pour le dépistage et le diagnostic du cancer du sein, du col de l'utérus et du côlon-rectum ; la révision du Code européen contre le cancer ; et des collaboration avec l'OMS, l'Agence internationale de l'énergie atomique, l'UE et les autorités nationales de santé pour la préparation, la mise en place et la diffusion de directives.

PRÉPARATION ET DIFFUSION DE DIRECTIVES

Dans le cadre d'un projet coordonné par le Groupe QAS, différents chapitres des Directives européennes d'assurance-

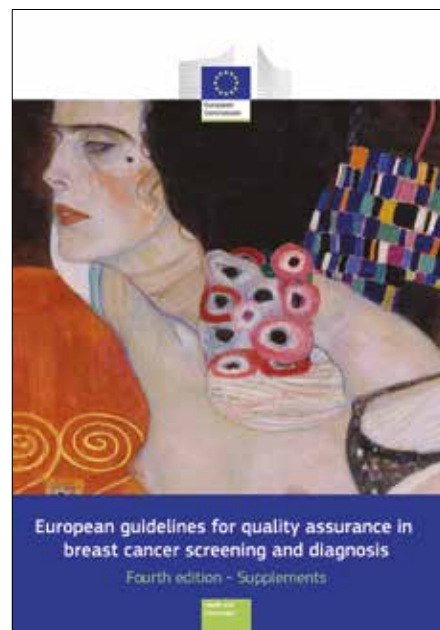
qualité pour le dépistage et le diagnostic du cancer colorectal (Figure 1) ont été publiés en 2012, sous forme d'articles en libre accès, dans une revue scientifique de prestige avec comité de lecture, *Endoscopy*. Une synthèse avec mise à jour des principales données a été publiée en 2013 (von Karsa *et al.*, 2013a). Plus de 100 experts, originaires de 49 pays des quatre continents, ont participé à ces travaux, essentiellement en Europe, mais aussi en Amérique du Nord, en Amérique du Sud, en Asie et en Australie.

Figure 1. Couverture des Directives européennes d'assurance-qualité pour le dépistage et le diagnostic du cancer colorectal. Première édition.



Dans le cadre d'un projet coordonné par le Groupe QAS et co-financé par le Programme Santé de l'UE (Coopération européenne pour le développement et la mise en œuvre des directives de prévention et de dépistage du cancer), des suppléments à la quatrième édition des Directives européennes d'assurance-qualité pour le dépistage et le diagnostic du cancer du sein ont été préparés. Récemment publiés par la Commission européenne, ces suppléments concernent l'histopathologie, le contrôle qualité physico-chimique et la mammographie numérique (Figure 2). Toujours dans ce même projet, des suppléments à la deuxième édition des Directives européennes d'assurance-qualité pour le dépistage du cancer du col utérin ont été également préparés,

Figure 2. Couverture des Directives européennes d'assurance-qualité pour le dépistage et le diagnostic du cancer du sein. Quatrième édition - Suppléments.



concernant la vaccination et le test VPH. Leur publication ne devrait pas tarder. Le Groupe QAS a aussi participé à la mise à jour des directives OMS pour la prévention du cancer du col utérin (publication prévue en 2014) et à l'élaboration de recommandations pour le dépistage du cancer du sein.

Dans le cadre d'un autre projet co-financé par l'UE, le Groupe QAS est chargé d'actualiser le rapport sur la mise en œuvre du dépistage dans l'UE, outil essentiel pour surveiller les progrès et l'évolution des programmes de dépistage. Cette mise à jour comportera des informations permettant de savoir dans quelle mesure les principaux déterminants des Directives européennes d'assurance-qualité sont réalisés. Elle donnera des points de repères et permettra de comparer la performance du dépistage entre les Etats Membres de l'UE et d'autres pays dans le monde, un aspect d'autant plus important que bon nombre de pays extérieurs à l'UE souhaitent établir des programmes de dépistage du cancer respectant les normes européennes. Pour cette raison, le Groupe a présenté dans de récentes publications l'approche qui s'est avérée la plus efficace pour mettre en place le dépistage en Europe : collaboration internationale pour une planification concertée, puis étude de

faisabilité, essai pilote et déploiement progressif dans tout le pays, afin que les autorités responsables puissent contrôler le rythme de la mise en place et assurer la qualité du programme au fur et à mesure de son déploiement (von Karsa *et al.*, 2012a ; Lyng *et al.*, 2012 ; von Karsa et Arrossi, 2013). Le Groupe QAS a également participé à une analyse approfondie de la performance des programmes de dépistage du cancer du sein dans la population de l'UE. Les résultats ont fait l'objet de 8 publications en 2012, dans un supplément du *Journal of Medical Screening*. Ils donnent une évaluation fiable de l'équilibre entre les avantages et les inconvénients, indiquant que pour chaque cas de surdiagnostic, au moins un décès par cancer du sein est évité (Paci, 2012).

RÉVISION DU CODE EUROPÉEN CONTRE LE CANCER

L'assurance-qualité des programmes de dépistage du cancer exige des compétences dans des domaines communs à la mise en place des programmes de prévention primaire: aspects comportementaux relatifs à la motivation, communication et renforcement des activités destinées à prévenir le cancer. Pour cette raison, en collaboration avec la Section Environnement et rayonnements, QAS coordonne un projet de révision du Code européen contre le cancer (CECC). Ce code a été élaboré sous forme d'une série de recommandations destinées au grand public qui, si elles sont suivies, devraient considérablement diminuer le risque individuel de développer un cancer. Le CECC a pour principal objectif d'encourager les personnes, indépendamment de leur religion, à adopter les mesures appropriées. La quatrième édition devra donc être formulée de façon à être aisément compréhensible par tous ; elle tiendra également compte d'autres aspects de

la communication à l'adresse du grand public. Il s'agit d'un effort collaboratif auquel participent les Sections du CIRC Infections, Données du cancer, Monographies, Nutrition et métabolisme, le Bureau du Directeur, notamment le Groupe Communication, ainsi que tous les Groupes de la Section Détection précoce et prévention (QAS, PRI et SCR). Le co-financement est assuré par le Partenariat européen pour la Lutte contre le cancer, une initiative du Programme santé de l'UE.

ÉCOLES EUROPÉENNES DE GESTION DU DÉPISTAGE (EEGD)

Les Ecoles européennes de gestion du dépistage (EEGD) constituent un réseau de centres de référence et de formation. Implanté en Europe, ce réseau prépare et assure des formations complètes en matière de planification, de mise en œuvre, d'assurance-qualité et d'évaluation des programmes de dépistage du cancer dans la population (Anttila *et al.*, 2013). Le but est de renforcer ce réseau pour en faire une plate-forme de collaboration directe entre les pays plus développés et les moins développés qui installent des programmes de dépistage. Les EEGD visent ainsi à devenir un modèle pour d'autres réseaux régionaux collaborant avec le CIRC. Les décideurs et les professionnels participant à la planification, à l'installation et à l'évaluation des programmes de dépistage du cancer dans 8 pays de l'UE (Espagne, Estonie, Lettonie, Lituanie, Pologne, Roumanie, Slovaquie et Suède) et 6 pays extérieurs à l'UE (Albanie, Croatie, Géorgie, Maroc, Serbie et Turquie) ont assisté aux deux modules de cours d'une semaine, organisés au CIRC en novembre 2012 et mars 2013 (Figure 3). La formation a eu lieu en étroite collaboration avec un projet dirigé par le Ministère italien de la santé et soutenu par le siège de l'OMS, les bureaux régionaux OMS d'Europe,

du Moyen-Orient et d'Afrique, et les gouvernements français et espagnol (Dépistage et détection précoce du cancer dans les pays méditerranéens).

COLLABORATION AVEC L'OMS POUR LA PRÉPARATION ET LA MISE EN ŒUVRE DES PLANS D'ACTION MONDIAUX ET EUROPÉENS DE LUTTE CONTRE LES MALADIES NON TRANSMISSIBLES (MNT)

Le Chef du Groupe QAS a également été rapporteur pour l'indicateur du dépistage du cancer du col utérin, lors de la Consultation technique régionale concernant la Surveillance, le Contrôle et l'Évaluation des MNT, organisée par le Bureau régional OMS pour l'Europe, à Oslo (Norvège), en février 2012. Les propositions et commentaires émis lors de cette réunion ont servi à orienter la contribution européenne dans le Cadre mondial de suivi des maladies non transmissibles, élaboré par l'OMS. Ils ont également facilité le contrôle et l'évaluation du Plan d'action 2012–2016 pour la mise en œuvre de la Stratégie européenne de prévention et de lutte contre les MNT. Les conclusions de la réunion d'Oslo ont également été prises en compte pour élaborer des cibles et des indicateurs régionaux dans le cadre de la Politique européenne de santé, Santé 2020. En collaboration avec le Bureau régional OMS pour l'Europe, le Groupe QAS a préparé la Conférence européenne ministérielle pour la prévention et la lutte contre les MNT qui se déroulera à Ashgabat (Turkménistan), en décembre 2013. La Déclaration d'Ashgabat concernant la Mise en œuvre des actions de lutte contre les MNT à l'échelle mondiale et européenne devrait être adoptée lors de cette conférence. Le rapport de la conférence comportera une analyse du programme de détection précoce du cancer du sein au Turkménistan, coordonnée par le Groupe QAS, première évaluation de ce type réalisée dans le pays.

Figure 3. Participants au Module 1 du cours pilote des Ecoles européennes de gestion du dépistage, 19–23 novembre 2012 : de gauche à droite, premier rang : Snežana Žujković, Maria Fernan, Loubna Abousselham, Luciana Neamtiu, Paola Armadori, Ahti Anttila, Lawrence von Karsa, Jozica Maučec Zakotnik, Dunja Skoko-Poljak, Müjdegül Zayıfoğlu Karaca, Miriam Elfström, Daiga Santare, Kozeta Filipi. Deuxième rang : Rugile Ivanauskienė, Tracy Lignini, Mejreme Maloku, Isabelle Soerjomataram, Aleksandra Jaric, Yulia Panayotova, Isabel Portillo Villares, Elena Pérez Sanz, Melita Jelavic, Vaida Momkuvienė, Kirstin Grosse Frie. Dernier rang : Eero Suonio, Nereo Segnan, Giuseppe Salamina, Elvis Ahmedi, Sven Törnberg, Levan Jugeli, Stephen Halloran, Ondrej Majek, Andrzej Czuba, Arkadiusz Chil, Jolanta Kotowska, Piret Veerus, Stefan Lönnberg, Lennarth Nyström. © Roland Dray/CIRC.



Le Groupe QAS remercie les personnes suivantes pour leur collaboration :

Kozeta Filipi, Alban Ylli, Tirana, Albanie ; Mokhtar Hamdi Cherif, Algérie ; Michael Vieth, Bayreuth, Lutz Altenhofen, Berlin, Christian Pox, Wolff Schmiegel, Bochum, Rüdiger Greinert, Buxtehude, Nikolaus Becker, Hermann Brenner, Otmar Wiestler, Heidelberg, Stephan Schopphoven, Marburg, Werner Boecker, Münster, Thomas Decker, Neubrandenburg, Michael Meitzmann, Regensburg, Allemagne ; Silvina Arrossi, Buenos Aires, Argentine ; Graeme Young, Adélaïde, Australie ; Henning Erfkampf, Peter Regitnig, Graz, Angelika Reiner, Vienne, Autriche ; Guido Van Hal, Anvers, P. Martens, Bruges, Marc Arbyn, Daniel Faverly, Karin Jöns, Josef Novotny, David Ritchie, Emma Woodford, Wendy Yared, Bruxelles, Hilde Bosmans, Maria Drijkoningen, Nicholas Marshall, Eric Van Cutsem, Chantal van Ongeval, Louvain, Belgique ; Nina Nikolaevna Antonenkava, Natalia Nikolaevna Antonenkava, Yuri Ivanovich Averkin, Oksana Alekseevna Erokhina, Valery Asimovich Hodjaev, Andrei Georgievich Ilkevich, Vera Ilyenkova, Vladimir Vladimirovich Klimov, Ludmila Borisovna Klukina, Galina Vladimirovna Kostevich, Sergey Krasnyi, Tatiana Anatolievna Kuznetsova, Tatiana Mikhailovna Litvinova, Tatiana Fiodorovna Migal, Pavel Ivanovich Moiseev, Tatiana Ivanovna Nabebina, Leonid Alekseevich Putyrski, Valiantsin Rusovich, Oleg Grigoryevich Sukonko, Egor Zaitsev, Minsk, Biélorussie ; Dusan Vojvodic, Bosnie-Herzégovine ; Yulia Panayotova, Sofia, Bulgarie ; Sylvie Stachtchenko, Alberta, Linda Rabeneck, Robert Riddell, Toronto, Canada ; Min Dai, Wei-Min Tong, Pékin, Chine ; Efronsini Iacovou, Nicosie, Chypre; Nataša Antoljak, Melita Jelavic, Dunja Skoko-Poljak, Zagreb, Croatie ; Gitte Andersen Havn, Ole Borchersen, Loyola Elizondo Enrique Gerardo, Sören Friis, Iben Holten, Gunta Lazdane, Kristina Mauer-Stender, Liudmila Mosina, Natela Nadareishvili, Sisse Njor, Fritz Rank (décédé), Morten Rasmussen, Khoury Rula Nabil, M. von Euler-Chelpin, Gauden Galea, Elsebeth Lynge, Jørgen Olsen, Copenhagen, Birgitte Bruun-Rasmussen, Herlev, Danemark ; Mostafa Mourad, Egypte ; Rodrigo Jover, Alicante, C. Natal, M. Prieto, Asturias, C. Sánchez-Contador Escudero, Baléares, Mercè Peris Tuser, Josep Espinàs Piñol, Melitta Jakab, Manolis Kogevinas, Barcelone, Isabel Portillo Villares, G. Sarriguarte Irigoien, Bilbao, S.B. Fernández Ilanes, R. Zubizarreta Alberti, Maria Ederra Sanza, Navarre, Nieves Ascunce, Alicia Cordoba, Jose-Maria Martinez-Penuela, Enrique Zozaya-Alvarez, Pampelune, J. Ibáñez Cabanell,

Ana Molina Barceló, Rosana Peiro-Pérez, Elena Pérez Sanz, Dolores Salas Trejo, Jose Martin-Moreno, Valence, Espagne ; Auni Aasmaa, Piret Veerus, Tallinn, Estonie ; Ahti Anttila, Paivi Heikkila, Stefan Lönnberg, Nea Malila, Pekka Nieminen, Pekka Puska, Harri Vainio, Helsinki, Anssi Auvinen, Tampere, Peter Dean, Turku, Finlande ; Christine Berling, Boulogne-Billancourt, Guy Launoy, Caen, Jean Faivre, Dijon, Patrice Heid, Jocelyne Jacquemier, Marseille, Hélène Sancho-Garnier, Montpellier, Rosemarie Ancelle-Park, Michele Cecchini, Daniel Levy-Bruhl, Paris, Jean-François Rey, St Laurent du Var, Jean-Pierre Bellocq, Strasbourg, Marie-Christine Boutron-Ruault, Gilbert Lenoir, Villejuif, France ; Levan Jugeli, Tbilisi, Géorgie ; Vassiliki Zolota, Patras, Grèce ; András Budai, Janina Kulka, Szilvia Máдай, Zoltan Péntek, Budapest, Gábor Cserni, Kecskemét, Hongrie ; Maqsood Siddiqi, Kolkata, Inde ; P. Fitzpatrick, Thérèse Mooney, Cecily Quinn, Dublin, Grace Callagy, Galway, Irlande ; Anath Flugelman, Gad Rennert, Haifa, Israël ; Maria Pia Foschini, Carlo Naldoni, Luca Vignatelli, Bologne, Simonetta Bianchi, Grazia Grazzini, Guido Miccinesi, Eugenio Paci, Donella Puliti, L. Ventura, Marco Zappa, Florence, Franco Berrino, Luigi Bisanti, Milan, Giorgio Minoli, Montorfano, Carla Cogo, Manuel Zorzi, Padoue, Barbara Lazzari, Pistoia, Filippo Belardelli, Guido Costamagna, Paolo Giorgi-Rossi, Pasqualino Rossi, Rome, Paola Armaroli, Rita Banzi, Cristina Bellisario, Marta Dotti, Alfonso Frigerio, Livia Giordano, Silvia Minozzi, Antonio Ponti, Mauro Risio, Guglielmo Ronco, Giuseppe Salamina, Anna Sapino, Nereo Segnan, Carlo Senore, Ettore Bidoli, Daniela Pierannunzio, Turin, Italie ; Hidenobu Watanabe, Niigata, Chisato Hamashima, Hiroshi Saito, Tokyo, Japon ; Mohammed Tarawneh, Jordanie ; Elvis Ahmedi, Mejreme Maloku, Pristina, Kosovo ; Marcis Leja, Inta Liepniece-Karele, Daiga Santare, Riga, Lettonie ; Rugile Ivanauskienė, Kaunas, Juozas Kurtinaitis (décédé), Viaceslavas Zaksas, Vaida Momkuvienė, Vilnius, Lituanie ; Guy Dargent, Isabell Ladiges, Astrid Scharpantgen, Luxembourg, Luxembourg ; James DeGaetano, Nadine Delicata, Joseph Psaila, La Vallette, Malte ; Nebojsa Crnogorac, Rajko Strahinja, Monténégro ; Loubna Abousselham, Rabat, Rachid Bekkali, Latifa Belakhel, Adellatif Benider, Youssef Chami Khazragi, Omar El Menzhi, Hicham EL Berri, El Khansa Mahdaoui, Maroc ; Evelien Dekker, Chris Meijer, Peter Snijders, Flora van Leeuwen, Jelle Wesseling, Marlou Bijlsma, Delft, Jurgen Jacobs, Louvain, Mireille Broeders, Roland Holland, Hans Lelivelt, Martin Thijssen, Ruben Van Engen, Nijmegen, Iris Lansdorp-Vogelaar, Harry de Koning, Esther de Vries, Jacques Fracheboud, Ernst Kuipers, Ellen Paap, Rotterdam, Johannes van Delden, Paul Van Diest, Utrecht, Pays-Bas ; Lars Aabakken, Michael Bretthauer, Geir Hoff, Solveig Hofvind, Oslo, Norvège ; P. Seroczynski, Asseco, Ewa Chmielik, Andrzej Czuba, Gliwice, Arkadiusz Chil, Kielce, Magdalena Bielska-Lasota, Michal Kaminski, Jaroslaw Regula, Witold Zatonski, Jolanta Kotowska, Wroclaw, Pologne ; José Carlos Marinho, Aveiro, Vítor José Lopes Rodrigues, Manuela Lacerda, António Morais, Coimbra, Maria-José Bento, J. Gomes de Carvalho (décédé), Vítor Rodrigues, Lisbonne, Isabel Amendoeira, Porto, Portugal ; Won Chul Lee, Séoul, République de Corée ; Ondrej Majek, Brno, Jan Danes, Eva Kralikova, Julius Špičák, Stepan Suchánek, Prague, République Tchèque ; Aleksandra Jaric, Snežana Žujković, Belgrade, Tatiana Pavlovic, République de Serbie ; Luciana Neamtiu, Florian Nicula, Cluj-Napoca, Roumanie ; Philippa Pearmain, Birmingham, John Harrison, Chilton, Steve Smith, Coventry, Annie Anderson, Robert Steele, Dundee, David Dance, Stephen Halloran, Kenneth Young, Guildford, Phil Quirke, Leeds, Roland Valori, Leicester, Roger Leicester, Clare Monk, Wendy Atkin, Jack Cuzick, Stephen Duffy, Andrew Hall, Rebecca Howell-Jones, Nathalie Massat, Anne McNeill, Sue Moss, Teresa Norat, Nick Perry, Jane Wardle, Clive Wells, Kelly Winstanley, Martin Wiseman, Londres, Ian Ellis, Nottingham, Joan Austoker (décédé), Jane Green, Paul Hewitson, Tim Key, Patricia Villain, Joanna Watson, Oxford, L. Lancucki, Julietta Patnick, Hilary J Powers, Sheffield, Lynn Faulds Wood, Twickenham, Royaume-Uni ; Alenka Repse-Fokter, Celje, Snježana Frković-Grazio, Jožica Maučec Zakotnik, Maja Primic-Žakelj, Sandra Radoš, Ljubljana, Slovénie ; G. Ohlsson, M. Wiege, Eskilstuna, Tibor Tot, Falun, Dorte Grabau, Lund, Johannes Blom, Joakim Dillner, Lena Dillner, Miriam Elfström, Sven Törnberg, Stockholm, Hakan Jonsson, Lennarth Nyström, Umeå, M. Korzeniewska, Västmanland, Suède ; Franco Cavalli, Bellinzona, Chris De Wolf, Berne, Douglas Bettcher, Bettina Borisch, Armando Peruga, Andreas Ullrich, Genève, Zsuzsanna Varga, Zurich, Suisse ; Monia Askri, Tunisie ; Müjdegül Zayıfoğlu Karaca, Ankara, Handan Kaya, Istanbul, Guledal Boztas, Sultan Eser, Turquie ; Bakhar Charyevna Agaeva, Mive Berdymradova, Bahtygul Karriyeva, Jahan Nurmuhamedova, Bazargeldy Rehimgulyev, Ashgabat, Turkménistan ; Marion Nadel, Robert Smith, Atlanta, Berta Geller, Burlington, Michael Pignone, David Ransohoff, Chapel Hill, Sidney Winawer, New York, David Lieberman, Portland, USA.

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

Commission européenne (EAHC), Bruxelles, Belgique
Institut national du Cancer, Paris, France
American Cancer Society and the Centers for Disease Control, Atlanta, USA

GROUPE DÉPISTAGE (SCR)

Chef

Dr Rengaswamy Sankaranarayanan

Chercheurs

Dr Catherine Sauvaget

Dr Kirstin Grosse Frie

Dr Richard Muwonge

Responsable informatique

Eric Lucas

Assistante de programme

Evelyn Bayle

Assistante technique

Krittika Guinot

Secrétariat

Sandrine Montigny

Chercheurs extérieurs

Dr René Lambert

Dr David Hill (jusqu'en juin 2013)

Professeur Groesbeck Parham

Etudiants

Oluwatosin Onibokun

(jusqu'en février 2012)

Lamia El Amrani (jusqu'en juin 2012)

Melinda Aissani (jusqu'en juin 2012)

Deependra Singh

(jusqu'en août 2012)

Lena Dolman (jusqu'en juillet 2013)

L'objectif du Groupe Dépistage (SCR) consiste à évaluer la précision, l'efficacité et la faisabilité de différentes approches de détection précoce pour accélérer le développement de politiques de dépistage, de diagnostic précoce et de soins, appropriées aux ressources et réduire ainsi la mortalité prématurée due au cancer et améliorer la qualité de vie des individus dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI). Dans le cadre de la lutte contre les cancers du sein, du col utérin, du côlon-rectum et de la bouche, le Groupe SCR réalise des études d'intervention lors desquelles il évalue sur le terrain la performance, l'efficacité et la prestation des services de détection précoce qui pourraient être renforcés à travers les systèmes de santé courants déjà présents dans les PRFI. Le Groupe examine également les éléments déterminants au niveau de la population et de la prestation des services qui influencent la participation aux programmes de détection précoce. Il développe des matériels d'apprentissage pour stimuler et augmenter la formation des personnels de santé ; il apporte une assistance technique à la planification et à la mise en œuvre des programmes nationaux de détection précoce dans certains PRFI. Nous donnerons ici un bref aperçu d'ensemble des principales études du Groupe SCR, de leurs résultats et de leur impact en matière de lutte contre le cancer.

PRÉVENTION ET DÉPISTAGE DU CANCER DU COL UTÉRIN

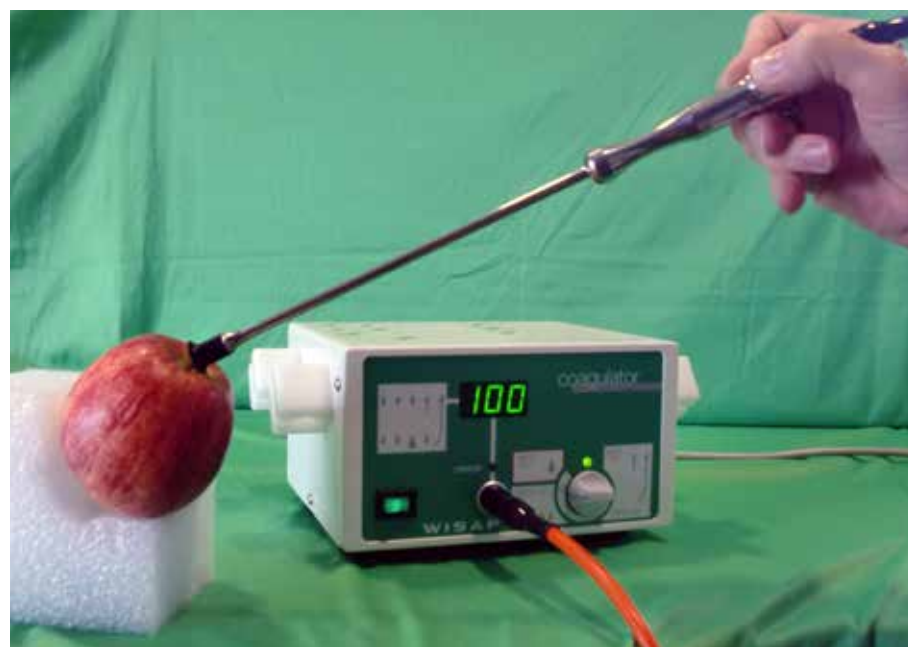
Le Groupe SCR a examiné différentes approches de dépistage pour la prévention du cancer du col utérin. Grâce à la thérapie antirétrovirale, les femmes contaminées par le VIH vivent plus longtemps, si bien qu'il devient nécessaire de disposer de méthodes de dépistage efficaces pour prévenir le cancer du col utérin dont le risque est élevé chez ces femmes. Nous avons examiné la précision et l'efficacité clinique de l'inspection visuelle à l'acide acétique (IVA), de l'inspection visuelle au Lugol (IVL), de la cytologie (frottis) et du test VPH pour détecter les néoplasies cervicales intraépithéliales de haut grade (CIN 2 et 3), chez 1128 femmes séropositives pour le VIH, à Pune, en Inde. Les résultats obtenus indiquaient clairement qu'une stratégie d'examen séquentielle basée

sur l'IVA et l'IVL constituait l'approche de dépistage la plus simple, en l'absence de tests VPH abordables (Joshi *et al.*, 2013). Une vaste étude transversale a également démontré l'importance de l'IVA et de l'IVL dans des contextes excluant l'utilisation du test VPH (Deodhar *et al.*, 2012a). Par ailleurs, il est vital de disposer de méthodes thérapeutiques abordables et efficaces pour soigner les lésions CIN 2 et 3. Dans le cadre d'une méta-analyse et d'une étude sur le terrain, nous avons montré que la cryothérapie était un traitement des CIN efficace, sans danger et acceptable (Sauvagat *et al.*, 2013 ; Wesley *et al.*, 2013). Une autre méta-analyse a également montré que la coagulation à froid des CIN permet d'obtenir des taux de guérison supérieurs à 90% (Dolman *et al.*, 2013) (Figure 1). Suite à l'étude transversale, réalisée au Mali (Teguete *et al.*, 2012) pour évaluer la performance du dépistage visuel du cancer du col utérin, les services de dépistage par IVA/IVL et de traitement des CIN et des lésions cancéreuses invasives ont été maintenus et renforcés à Bamako et dans les villages environnants. Nous avons également évalué la phase 1 d'un programme de dépistage organisé par frottis, entre 2005 et 2009, auquel participaient environ 5 millions de femmes âgées de 35 à 60 ans, en Thaïlande. Cette évaluation a fourni des renseignements concernant la possibilité d'introduire des

programmes de dépistage organisé du cancer du col utérin dans le cadre des services de santé courants des pays à revenu intermédiaire de la tranche supérieure, tels que la Thaïlande. Elle a également donné lieu à des suggestions constructives pour améliorer la qualité et la couverture du dépistage, lors de la deuxième phase du programme, de 2010 à 2014 (Khuhaprema *et al.*, 2012). Nous poursuivons notre assistance technique aux initiatives et aux programmes nationaux/régionaux de dépistage en Angola, en Argentine, au Bangladesh, en Chine, au Congo, en Guinée, en Inde, au Mali, au Maroc, au Népal, au Sri Lanka et en Thaïlande. Le Groupe SCR poursuit également ses recherches sur l'incidence du cancer du col utérin et la mortalité associée chez les 230 000 femmes participant aux essais de dépistage dans les districts indiens d'Osmanabad et Dindigul, afin d'évaluer l'impact à long terme d'un dépistage unique par test VPH, cytologie ou IVA, sur le risque de cancer du col utérin chez les femmes dépistées négatives (plus de 200 000), chez les femmes traitées pour une CIN et chez les femmes qui ont refusé le traitement.

En prévenant les infections persistantes par le VPH, la vaccination contre ce virus constitue la principale stratégie de lutte contre le cancer du col utérin. Si elle s'avère efficace, la vaccination VPH avec

Figure 1. Formation pratique au traitement par coagulation à froid à l'aide d'une pomme et d'un tampon de coton. © Evelyn Bayle et Krittika Guinot/CIRC.

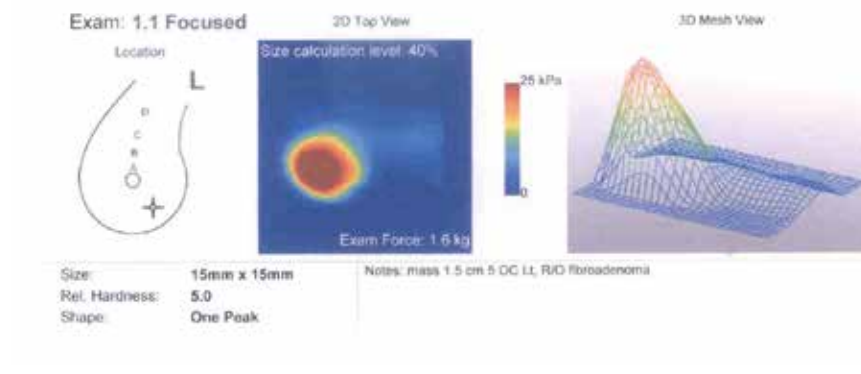


moins de trois doses serait nettement moins coûteuse, ce qui accélérerait son intégration aux programmes nationaux de vaccination. En Inde, dans le cadre d'un essai clinique multicentrique, transformé en étude d'observation, 4955 jeunes filles ont reçu une seule dose de vaccin (par défaut), 3963 ont reçu deux doses à 60 jours d'intervalle (par défaut), 4920 ont reçu deux doses à 180 jours d'intervalle ou plus (à dessein) et 4337 ont reçu trois doses à 60 et 180 jours d'intervalle ou plus pour la dernière dose (à dessein). Leur suivi permet d'évaluer l'immunogénicité, l'impact sur les infections persistantes à VPH et la fréquence des CIN provoquées par les différents types de VPH inclus et non inclus dans le vaccin. Aucune réaction indésirable grave liée à la vaccination n'a été déclarée au cours de cette étude. L'immunogénicité obtenue avec deux doses administrées à 180 jours d'intervalle ou plus n'était pas moins élevée que celle obtenue avec trois doses. L'immunogénicité obtenue chez les adolescentes de 15 à 18 ans n'était pas moins élevée que chez les filles de 10 à 14 ans. En revanche, l'immunogénicité obtenue avec une seule dose et deux doses administrées à 60 jours d'intervalle était nettement inférieure à celle obtenue avec trois doses administrées sur 6 mois. L'analyse des échantillons de plasma au 24^{ème} et 36^{ème} mois après la vaccination aura lieu en novembre 2013.

DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN

Dans le cadre de l'essai contrôlé randomisé auquel participent 116 000 femmes du district indien de Trivandrum, la deuxième campagne de dépistage par examen clinique des seins s'est achevée et la troisième campagne a débuté. Sur 6 ans, c'est donc un total de 720 000 personnes-années qui ont été inscrites. Les résultats intermédiaires indiquent un taux de détection précoce nettement plus élevé dans le groupe d'intervention : 21% et 46% des cancers du sein sont diagnostiqués aux stades I et II respectivement, contre 13% et 35% dans le groupe témoins. Toutefois, les taux de mortalité associée à ce cancer étaient identiques dans les deux groupes, soulignant ici l'importance primordiale d'un traitement approprié pour prévenir la mortalité associée au cancer du sein. Le Groupe SCR a entrepris une étude

Figure 2. Image numérique, obtenue par imagerie tactile, indiquant la présence d'une masse ronde et ferme, ultérieurement confirmée comme étant une néoplasie. Photographie reproduite avec l'aimable permission de Thanasitthichai Somchai.



qualitative des facteurs influençant la participation aux différents niveaux de l'essai de dépistage. Une étude transversale comparant la performance diagnostique de la mammographie et de l'imagerie proche infra-rouge pour trier les femmes présentant des grosseurs mammaires a été réalisée à Cheng Du, en Chine. Les résultats indiquent une précision diagnostique similaire pour les deux approches. L'étude de la performance du diagnostic par imagerie tactile pour trier les femmes présentant des grosseurs mammaires est actuellement en cours, en Thaïlande (Figure 2). Une étude est également en cours à Bombay et *via* les services de santé du district indien de Coimbatore, pour évaluer l'impact des programmes de sensibilisation au cancer du sein sur l'amélioration de la détection précoce de ce cancer et la survie des patientes. A Bombay, nous avons ainsi montré que la survie à 5 ans atteignait 76% chez une cohorte d'ouvrières, suite à une meilleure sensibilisation et grâce à l'accès correct aux services de diagnostic et de traitement. Ce pourcentage était de 25 points plus élevé que les estimations du taux de survie au cancer du sein communiquées en Inde (Gadgil *et al.*, 2012).

DÉPISTAGE DU CANCER DE LA BOUCHE

Après 15 années de suivi des 192 000 participants à l'essai randomisé de dépistage visuel du cancer de la bouche qui s'est déroulé dans la province indienne du Kerala, les résultats à long terme indiquent une diminution de la mortalité de 25% chez les consommateurs de

tabac et/ou d'alcool, une réduction de 38% de l'incidence du cancer de la bouche et une diminution de 81% de la mortalité chez ceux qui ont participé aux quatre campagnes de dépistage (Sankaranarayanan *et al.*, 2013a). La Figure 3 présente la diminution cumulée de l'incidence du cancer de la bouche et de la mortalité associée. Un guide détaillé à l'intention des praticiens et des agents de santé a été publié concernant la détection précoce des cancers de la bouche (Ramadas *et al.*, 2013). Le Groupe SCR étudie actuellement l'efficacité d'un programme de « marketing social » en faveur d'une sensibilisation accrue au Sri Lanka.

DÉPISTAGE DU CANCER COLORECTAL

Avec le *National Cancer Institute* (Bangkok) et les Autorités sanitaires thaïlandaises, nous avons réussi à mettre en place, *via* les services de santé de la province thaïlandaise de Lampang, un programme pilote de dépistage du cancer colorectal (CCR) par test immunochimique de recherche de sang occulte dans les selles (TIRSOS) et triage par colonoscopie des individus dont le test est positif. Sur les 127 301 participants qui constituent la population cible, 80 012 (62,9%) ont été dépistés par TIRSOS. La participation était plus élevée chez les femmes (67,8%) que chez les hommes (57,8%) et plus faible dans la tranche d'âge des 50 à 54 ans que dans la tranche des 60 à 65 ans. Parmi ceux qui ont été dépistés, 873 (1,1%) avaient un TIRSOS positif; sur les 627 (72%) d'entre eux qui ont passé une colonoscopie, 187 (29,8%)

avaient des polypes adénomateux, 119 (63,6%) présentaient un adénome avancé, et 30 (4,8%) avaient un CCR invasif dont 53% ($n = 16$) de stade I. Ce projet a considérablement amélioré la capacité des services de santé locaux en ce qui concerne la colonoscopie, le traitement des polypes et des CCR, et l'analyse histologique des néoplasies colorectales. La mise en œuvre réussie de ce programme pilote de dépistage permet de savoir s'il est possible d'intensifier le dépistage organisé du CCR par le biais des services de santé courants et facilitera son élargissement à l'ensemble du pays par le gouvernement thaïlandais.

Figure 3. Incidence cumulée de (a) l'ensemble des cas de cancer de la bouche, (b) des cas de stade 2 ou plus avancé, (c) des cas de stade 3 ou plus avancé et (d) de la mortalité associée chez des personnes consommant du tabac et/ou de l'alcool. D'après : Sankaranarayanan *et al.* (2013a); reproduit avec la permission d'Elsevier.

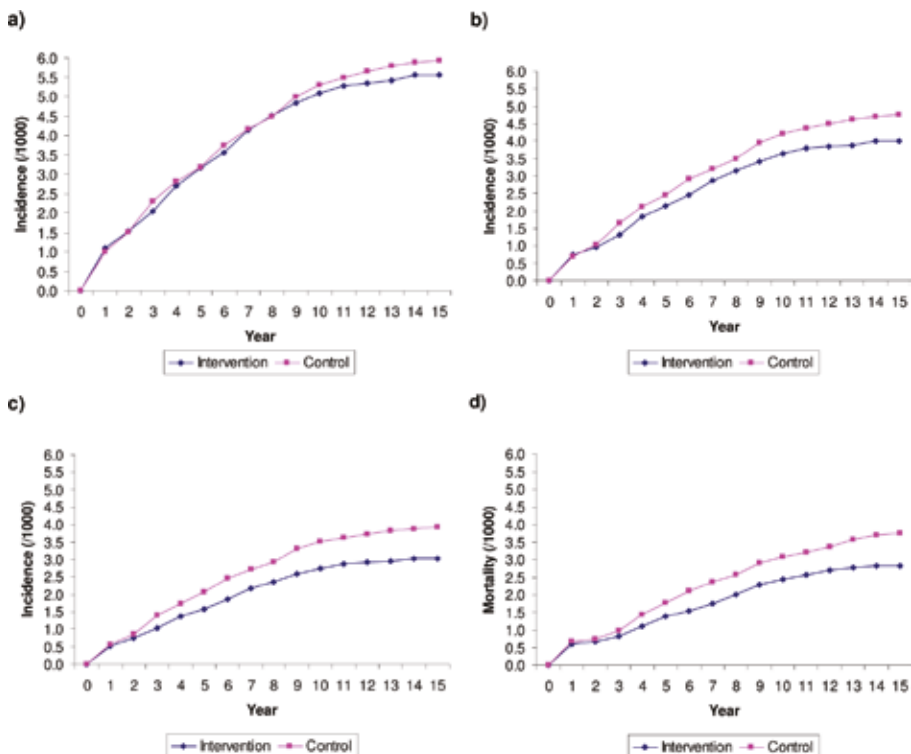


Figure 4. Colonoscopie dans le cadre du programme de dépistage du cancer colorectal à Lampang, en Thaïlande ; ablation d'un important polype intestinal lors de la colonoscopie. © Rengaswamy Sankaranarayanan/CIRC.



Le Groupe SCR remercie les personnes suivantes pour leur collaboration :

Afrique

Professeur Lynette Denny, *Department of Obstetrics & Gynaecology, Faculty of Health Sciences*, Cape Town, Afrique du Sud ; Dr Miraldina da Ganda Manuel, *Maternidade Lucrecia Paim*, Luanda, Angola ; Dr Namory Keita, Dr Koulibaly, *CHU Donka, Conakry*, Guinée ; Professeur Siné Bayo, Professeur Amadou Dolo, Dr Ibrahima Teguede, *Hôpital G. Touré*, Bamako, Mali ; Dr Shyam Sundar Manraj, *National Cancer Control Programme*, Port Louis, Ile Maurice ; Dr Rachid Bekkali, Dr Maria Bennani, Dr Youssef Chami, *The Lalla Salma Association Against Cancer*, Rabat, Professeur Chakib Nejjari, *Faculty of Medicine of Fez*, Maroc ; Dr Hassan Nouhou, *Faculté des Sciences de la Santé, Université de Niamey*, Niamey, Niger ; Professeur Jean-Marie Dangou, *Bureau régional OMS pour l'Afrique, Division Prévention & lutte contre les maladies non transmissibles*, Professeur Charles Gombe Mbalawa, Dr Judith Malanda-Mfinga, *Université Marien Ngouabi*, Brazzaville, République du Congo ; Dr Twalib A. Ngoma, *Ocean Road Cancer Institute (ORCI)*, Dar es Salaam, République-Unie de Tanzanie ; Dr Groesbeck Parham, *Zambian Cervical Cancer Screening Program*, Lusaka, Zambie ; Dr Mike Chiranje, Professeur, *Obstetrics & Gynaecology, University of Zimbabwe*, Harare, Zimbabwe.

Asie

Dr Ashrafun Nessa, *Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University*, Dhaka, Bangladesh ; Dr Jiang-Guo Chen, *Qidong Liver Cancer Institute*, Qidong, Dr Youlin Qiao, *Cancer Institute of the Chinese Academy of Medical Sciences*, Pékin, Dr Li Qing, *University Hospital*, Cheng Du, Professeur An-Ping Wang, Dr Ping Wang, *Shaanxi Province Cancer Hospital/Institute*, Xian, Chine ; Dr Ala Alwan, *Director, Bureau régional OMS pour la Méditerranée orientale*, Le Caire, Egypte ; Dr B.V. Bhat, Krishnanandha Pai, *Malabar Cancer Care Society*, Kannur, Dr Partha Basu, Dr Ranajit Mandal, *Chittaranjan National Cancer Institute*, Dr Maqsood Siddiqi, Sutapa Biswas, Dr Soma Roychowdhury, *Cancer Foundation of India*, Kolkata, Dr Neerja Bhatla, Dr Shachi Vashist, *All India Institute of Medical Sciences*, Dr Tanvir Kaur, *India Council of Medical Research*, Dr Ravi Mehrotra, *Directeur, Institute of Cytology & Preventive Oncology*, New Delhi, Dr Mary Cherian, Dr Pulikatil Okkaru Esmey, Anil Kumar, *Christian Fellowship Community Health Centre*, Ambillikai, Dr Rajendra Badwe, Dr Surendra Shastri, Dr Kedhar Deodhar, Dr Rohini Kelkar, Dr Sharmila Pimple, Dr Gauravi Mishra, Dr N. Jambhekar, Dr B. Rekhi, Dr R. Mulherkar, *Tata Memorial Centre*, Bombay, Dr Smita Joshi, Dr Uma Divate, *Jehangir Clinical Development Centre Pvt. Ltd Jehangir Hospital Premises*, Pune, Dr Bhagwan M. Nene, Kasturi Jayant, M.K. Chauhan, Sanjay Hingmire, Ruta Deshpande, A. Chiwate, Dr S.G. Malvi, *Nargis Dutt Memorial Cancer Hospital*, Barshi, Professeur M. Radhakrishna Pillai, Rajan Panicker IAA, Janki Mohan Babu, Priya Prabhu, *Rajiv Gandhi Centre for Biotechnology*, Dr Pal Sebastian, Dr Kunnambathu Ramadas, Dr Ramani Wesley, Dr Thara Somanathan, Dr Beela Sara Mathew, *Regional Cancer Centre*, Trivandrum, Dr S. Ramalingam, *PSG Institute of Medical Sciences & Research*, Coimbatore, Dr P. Usha Rani Reddy, Dr T Mandapal, Dr B. Nagarjuna Reddy, *MNJ Cancer Institute*, Hyderabad, Dr V. Shanta, Dr R. Swaminathan, Dr K. Malliga, *Cancer Institute (WIA)*, Chennai, Dr Gerard Selvam, *Tamil Nadu Health Systems Project Cervical Screening Programme*, Chennai, Tamil Nadu, Dr Shilin N. Shukla, Dr Pankaj M. Shah, Dr Kalpana S. Dave, Dr Parimal J. Jivarajani, Dr Rohini Patel, *Gujarat Cancer & Research Institute, M.P. Shah Cancer Hospital*, Ahmedabad, Dr Yogesh Verma, *STNM Hospital*, Gangtok Sikkim, Dr Eric Zomawia, *Civil Hospital*, Aizawl, Mizoram, Inde ; Professeur Nada Alwan, Professeur de pathologie, *Baghdad University Medical College*, Bagdad, Irak ; Dr Surendra Shrestha, *Nepal Network of Cancer Treatment & Research*, Banepa, Dr M. Man Shrestha, Dr B. Singh Karki, *BP Koirala Memorial Cancer Hospital*, Bharathpur, Népal ; Dr A.V. Laudico, *Philippine Cancer Society*, Dr Hai Rim Shin, *Conseiller régional, NCD, WHO-WIPRO*, Manille, Philippines ; Dr Alongkone Phengsavanh, Dr Phouthone Sithideth, *Faculty of Medical Sciences*, Vientiane, République démocratique populaire lao ; Dr Kee-Seng Chia, *National University of Singapore*, Dr Swee Chong Quek, *KK Women's & Children's Hospital*, Singapour ; Dr Kanishka Karunaratne, *Directeur, National Cancer Institute*, Dr Neelamani Paranagama, Dr Suraj Perera, Dr Eshani Fernando, Dr Hemantha Amarasinghe, *National Cancer Control Programme*, Colombo, Sri Lanka ; Dr Thiravud Khuhaprema, Dr Petcharin Srivatanakul, Dr Attasara Pattarawin, Dr Suleeporn Sangrajrang, *National Cancer Institute*, Bangkok, Dr Surathat Pongnikorn, *Lampang Cancer Centre*, Lampang, Dr Hutchu Sriplung, *University of Songkhla*, Songkhla, Thaïlande ; Dr Murat Tuncer, Dr A. Nejat Ozgul, *National Cancer Control Programme*, Dr Gokhan Tulunay, Dr Serdar Yalvac, *SB Ankara Etlik Maternity and Women's Health Teaching Research Hospital*, Ankara, Turquie.

Australie

Professeur Newell Johnson, *Griffith University*, Queensland, Australie.

Europe

Dr Lutz Gissmann, *Division of Genome Modifications and Carcinogenesis*, Dr Michael Pawlita, *DKFZ*, Heidelberg, Allemagne ; Dr Rolando Camacho Rodriguez, *IAEA*, Vienne, Autriche ; Dr Marc Arbyn, *Scientific Institute of Public Health*, Dr Ian Magrath, *International Network for Cancer Treatment & Research*, Bruxelles, Belgique ; Dr Xavier Carcopino, *Hôpital Nord, Service de Gynécologie*, Marseille, Dr Christine Bergeron, *Laboratoire Cerba*, Cergy Pontoise, France ; Dr Walter Prendiville, *International Federation of Colposcopy and Cervical Pathology*, Dublin, République d'Irlande ; Dr

Peter Sasieni, Professeur Stephen W. Duffy, *Cancer Research Center for Epidemiology, Mathematics and Statistics, Wolfson Institute of Preventive Medicine*, Londres, Professeur Margaret Stanley, *University of Cambridge*, Royaume-Uni ; Dr Andreas Ulrich, Dr Cecilia Sepulveda, Dr Nathalie Broutet, OMS, Genève, Suisse.

Amérique du Nord

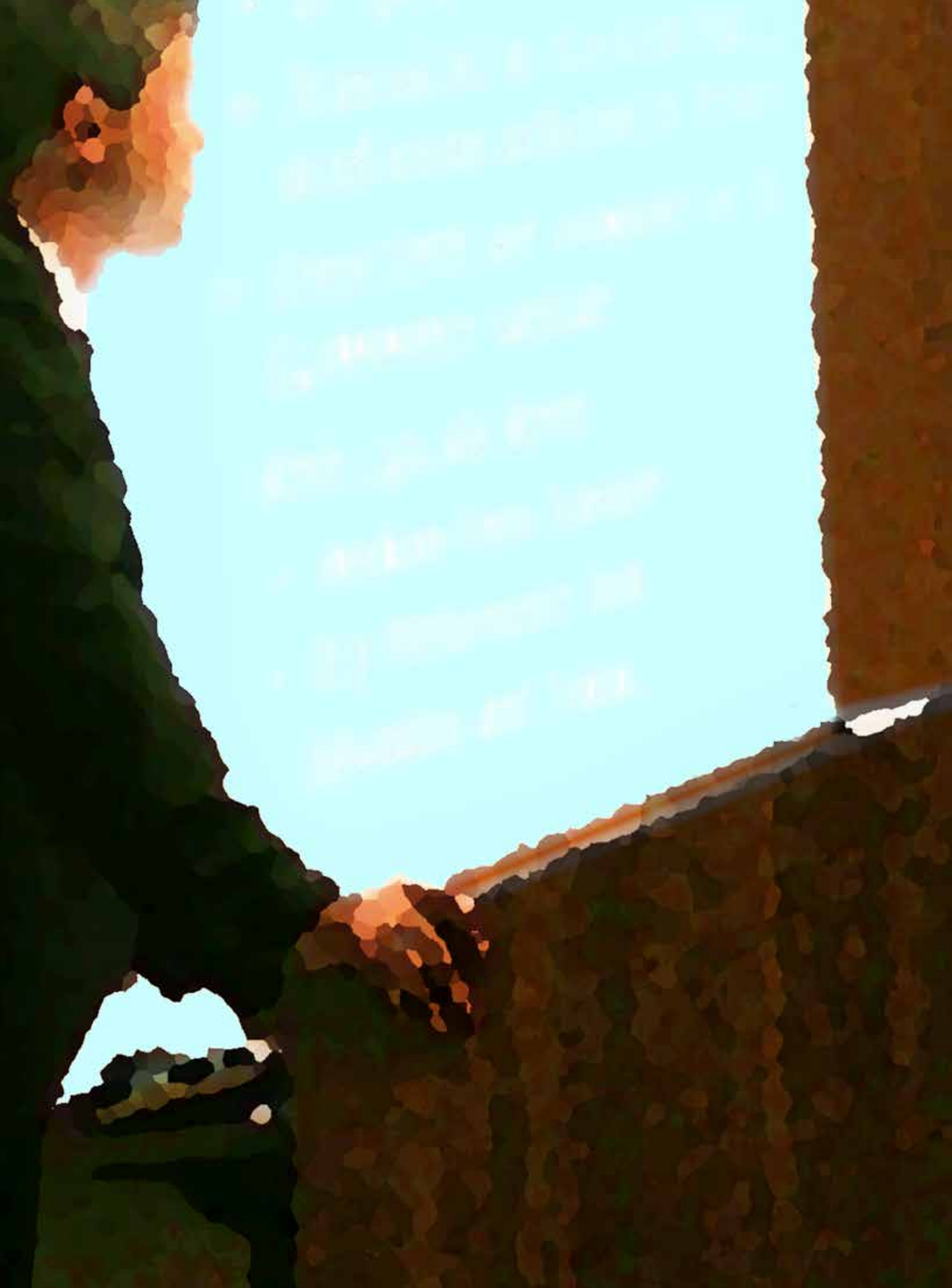
Dr Prabhat Jha, Toronto, Canada ; Dr Ted Trimble, *National Cancer Institute*, Bethesda, Dr Paul Blumenthal, Dr Lynne Gaffikin, San Francisco, Dr Jackie Sherris, Dr Vivien Tsu, Dr J. Jeronimo, *Program for Appropriate Technology in Health*, Dr Ben Anderson, Professeur en chirurgie, *University of Seattle*, Seattle, Dr Sujha Subramanian, *RTI International*, Waltham, Dr Silvana Luciani, Organisation panaméricaine de la santé, Washington, USA.

Amérique du Sud

Dr Silvana Arrossi, Gestionnaire de programme, *National Cervical Screening Programme*, Dr Silvio Tatti, *Faculty of Medicine*, Buenos Aires, Argentine ; Dr Paulo Naud, Dr Jean Matos, Instituto de Prevencao du Cancer de Colo do Utero, Porte Alegre, Dr L. Santini, Directeur général, *National Cancer Institute of Brazil (INCA)*, Rio de Janeiro, Brésil ; Dr Raul Murillo, Dr Carlos Vicente Rada Escobar, Dr Joaquin G. Luna Rios, Instituto Nacional de Cancerología, Bogota, Colombie ; Dr Leticia Fernandez Garrote, Dr Yaima Galan Alvarez, *National Institute of Oncology and Radiobiology*, Havana, Cuba ; Dr Antonio L. Cubilla, Instituto de Patologia e Investigacion, Universidad Nacional de Asunción, Paraguay ; Dr C.L. Santos, Dr C.V. Sologuren, Instituto Especializado de Enfermedades Neoplasicas, Lima, Pérou.

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

Union internationale contre le Cancer (UICC), Genève, Suisse
Ministère de la Santé, Gouvernement de Thaïlande, Thaïlande
The Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, USA



BUREAU DU DIRECTEUR

Directeur

Dr Christopher P. Wild

Equipe du Bureau du Directeur

Responsable Scientifique

Dr Eduardo Seleiro

Assistante personnelle du Directeur

Margot Geesink

Assistante administrative

Susan Haver-Legros

Secrétaire

Laurence Marnat

Chercheur extérieur, responsable de l'étude GHIS

Sir Andrew J. Hall

Conseiller spécial (MNT)

Dr Silvia Franceschi

LE BUREAU DU DIRECTEUR SE COMPOSE D'UNE PETITE ÉQUIPE QUI ASSISTE LE DIRECTEUR DANS LA MISE EN ŒUVRE DE LA VISION ET DES DÉCISIONS STRATÉGIQUES DU CENTRE, COMME INDIQUÉ DANS LA STRATÉGIE À MOYEN TERME DU CIRC ÉLABORÉE CONJOINTEMENT AVEC LE CONSEIL SCIENTIFIQUE ET LE CONSEIL DE DIRECTION. LES PRINCIPALES FONCTIONS DE CETTE ÉQUIPE CONSISTENT À ÉTABLIR DES PARTENARIATS STRATÉGIQUES POUR APPUYER LA MISSION DU CIRC ; FACILITER LA COORDINATION DE SES PROGRAMMES SCIENTIFIQUES, NOTAMMENT LES PROGRAMMES TRANSVERSAUX INTÉGRANT LES ACTIVITÉS DE PLUSIEURS SECTIONS OU GROUPES DE RECHERCHE ; ET ENTREtenir ET DÉVELOPPER LES RELATIONS AVEC LE RÉSEAU DE PARTENAIRES DU CIRC. PARALLÈLEMENT À CETTE ÉQUIPE, TROIS GROUPES APPARTIENNENT AU BUREAU DU DIRECTEUR : LE GROUPE COMMUNICATION (COM), LE GROUPE EDUCATION ET FORMATION (ETR), ET LE GROUPE SERVICES DE LABORATOIRE ET BIOBANQUE (LSB), TOUS TROIS ÉTANT AU SERVICE DE L'ENSEMBLE DES CHERCHEURS DU CENTRE. PAR AILLEURS, LE DIRECTEUR DIRIGE L'ÉTUDE D'INTERVENTION CONTRE L'HÉPATITE EN GAMBIE (GHIS), PROJET SPÉCIFIQUE À LONG TERME.

Le Bureau du Directeur participe à la coordination des relations et des contacts avec les partenaires institutionnels – organismes de recherche gouvernementaux ou non, organismes de financement – pour soutenir les programmes du CIRC. Il entretient également les contacts avec des partenaires clés dans l'élaboration des politiques mondiales de prévention et de lutte contre le cancer, notamment avec le siège de l'OMS et ses Bureaux régionaux, le Programme d'Action en faveur de la cancérothérapie de l'Agence internationale de l'énergie atomique (IAEA-PACT), le *United States National Cancer Institute's Center for Global Health* (NCI-CGH) et l'Union internationale contre le Cancer (UICC). En octobre 2013, le CIRC s'est joint à l'OMS et à l'UNESCO pour organiser une réunion sur les Cancers de l'œsophage au siège parisien de l'UNESCO. Toujours

avec l'OMS, il a également sponsorisé le *World Cancer Leaders' Summit* organisé par l'UICC à Cape Town, en Afrique du Sud, en novembre 2013. Parallèlement, le Bureau aide le Directeur à assurer les contacts avec les Etats participants, ainsi qu'à entretenir et développer des contacts officiels en vue d'accueillir de nouveaux Etats participants.

Au cours de l'exercice 2012–2013, le Bureau du Directeur a coordonné ou prêté son concours à l'organisation de deux très importantes réunions scientifiques stratégiques. La première s'est tenue à Lyon en mars 2012. Il s'agissait de la réunion Collaboration CIRC-Amérique latine qui a rassemblé les dirigeants des centres nationaux du cancer de 16 pays d'Amérique latine, avec le soutien du Réseau latino-américain d'Instituts du Cancer (RINC) qui veille à ce que les priorités pour la région soient bien prises

en compte dans les futurs projets du CIRC. Organisée conjointement avec le Bureau régional OMS de la Méditerranée orientale (EMRO), la deuxième réunion a eu lieu à Doha, en octobre 2013, avec le soutien du Conseil supérieur de la Santé du Qatar. Cette réunion a permis d'identifier les priorités en matière de recherche et de lutte contre le cancer dans tous les pays couverts par EMRO et marque l'admission récente du Qatar en tant qu'Etat participant du CIRC.

Le Bureau du Directeur a organisé plusieurs réunions de haut niveau avec les principaux partenaires des grands centres nationaux du cancer. Le Dr Silvia Franceschi a été nommée au tout nouveau poste de Conseiller spécial du Directeur pour les maladies non transmissibles. Par ailleurs, le Directeur

a reçu la visite du Dr Margaret Chan, Directeur général de l'OMS, à l'occasion de la Journée mondiale contre le Cancer, en février 2013. Le Dr Chan s'est adressée à tout le personnel dans une allocution soulignant la contribution du CIRC aux activités de l'OMS en matière de lutte contre le cancer. Suite à cette visite, deux séminaires ont eu lieu en février 2013 et décembre 2013, entre des chercheurs seniors du CIRC, les sous-directeurs généraux et le directeur général adjoint de l'OMS, ainsi qu'avec le Dr Chan, pour identifier les priorités et établir un programme de travail commun aux deux organisations en lien avec le Plan d'action mondial pour la lutte contre les maladies non transmissibles (2013–2020).

Dans le cadre de son rôle de soutien et de coordination des activités scientifiques

au sein du Centre, le Bureau du Directeur assure le secrétariat de plusieurs comités internes et groupes consultatifs spécifiques. Citons parmi ceux-ci le Comité directeur (SLT pour *Senior Leadership Team*) composé des Chefs des différentes Sections de recherche, du Directeur de l'Administration et des Finances et du Responsable de la Communication. Ce comité conseille le Directeur sur la mise en œuvre de la stratégie scientifique du CIRC et les questions de gestion. Citons également le Comité d'éthique (IEC) qui passe en revue tous les projets du Centre et veille à ce que les recherches soient conduites conformément aux normes d'éthique les plus strictes (pour plus de précisions concernant la composition et les activités du IEC, voir page 150).

SECTION SOUTIEN À LA RECHERCHE (SSR)

BUREAU DU DIRECTEUR DE L'ADMINISTRATION ET DES FINANCES

Directeur de l'administration et des finances

David Allen

Administratrice

Virginie Vocanson

Secrétaire

Anne-Magali Maillol

Assistante (Documents)

Agnès Meneghel

SERVICES INTERIEURS

Responsable des services intérieurs

Elisabeth Françon

Assistante administrative

Sophie Servat

Assistants (Fournitures)

Fabienne Lelong

Didier Louis

(assistant temporaire, Achats)

Sandrine Macé

Assistant (Courrier)

François Deloche

Personnel d'appui

Odile Drutel (employée)

(jusqu'en décembre 2012)

Antoine Hernandez (chauffeur)

Michel Javin

(opérateur matériel de reproduction)

Rita Kibrisliyan (réceptionniste)

(jusqu'en juin 2013)

Nicole Lagneau (réceptionniste

temporaire) (jusqu'en juillet 2013)

Ludovic Ripert (magasinier)

Valérie Rut (secrétaire)

Séverine Sarboni (employée, réception)

Personnel d'appui (Entretien du bâtiment)

Patrice Barbieux (électricien)

(jusqu'en décembre 2012)

José Cardia Lima (technicien)

William Goudard (menuisier)

Hafed Lamouchi (électronique)

Jean-Alain Pedil (sécurité)

SERVICE DES SUBVENTIONS, DU BUDGET ET DES FINANCES

Responsable de l'administration et des finances

Angkana Santhiprechachit

Responsable des relations extérieures (Bureau des subventions)

Dr Olaf Kelm

Responsable du budget

Editta Odame

Responsables des finances

Julie Goux

Rommel Nidea

Assistants du budget

Thomas Odin

Madeleine Ongaro

Franck Rousset

Assistants des finances

Françoise Florentin (comptable)

(jusqu'en avril 2013)

Laurence Piau (comptable)

Personnel d'appui

Belinda Annibaldi

(employée temporaire, Finances)

Pascal Binet (employé, Comptabilité)

Lobna Boulegroun

(secrétaire, Finances)

Nathalie Lamandé

(secrétaire, Subventions)

Adèle Séguret (employée, Comptabilité)

SERVICE DES RESSOURCES HUMAINES

Responsable des ressources humaines

Dina D'Amico

Jeune expert associé

Sara Allkämper (jusqu'en février 2013)

Assistantes (Ressources humaines)

Isabelle Battaglia

Maud Bessenay

Secrétaire

Sophie Sibert

Service central de secrétariat (SCS)

Carole Durieux

Marieke Dusenbergh

Carole Lastricani

Secrétaire du Comité de l'Association du personnel du CIRC et du Médecin du personnel

Isabelle Poncet

Assistante sociale

Christine Astier

Médecin du personnel

Dr Michel Baduraux

Dr Dorothée Cuche

(jusqu'en décembre 2012)

SERVICES DES TECHNOLOGIES DE L'INFORMATION

Analyste système

Philippe Damiecki

Responsables TI

Philippe Boutarin

Christopher Jack

Personnel d'appui

Lucile Alteyrac (assistante, Informatique)

Cédric Barrancos (technicien temporaire en programmation)

Nicolas Hernandez (assistant

temporaire, Informatique)

(jusqu'en novembre 2012)

Nicolas Tardy (assistant, Informatique)

Au cours de l'exercice 2012–2013, la division de l'Administration et des finances a été rebaptisée Section Soutien à la recherche (SSR), compte tenu de son rôle dans la réalisation des objectifs scientifiques du CIRC, grâce à une gestion efficiente et efficace des ressources et aux services administratifs fournis, tout en veillant à limiter les risques comptables et en mettant en œuvre des stratégies pour renforcer les capacités du Centre.

La Section se compose d'unités administratives, spécialisées, qui gèrent et fournissent les différents services inhérents à la mise en œuvre réussie du programme scientifique du CIRC: Subventions, Budget et Finances ; Ressources humaines ; Conférences, Bureaux et bâtiments ; Technologies de l'information et de la communication. SSR veille à ce que les fonds versés par les Etats participants et les donateurs pour les activités du Centre soient utilisés dans le respect des normes les plus exigeantes en

matière de gestion, d'efficacité et de responsabilité.

Au début de cet exercice, les équipes de SSR ont mis en place un ambitieux plan de travail sur 2 ans, que le Directeur et le Comité directeur ont accepté après examen. Parmi les résultats obtenus les plus marquants, citons : la pleine application des Normes comptables internationales du secteur public (IPSAS), la modernisation et l'extension des infrastructures dédiées aux technologies de l'information, le lancement de plusieurs programmes de développement professionnel et de reconnaissance du personnel, plusieurs interventions importantes sur les locaux, et l'intensification des efforts pour offrir au Centre des locaux plus appropriés dans un avenir proche. En collaboration avec leurs collègues des autres Sections, les équipes de SSR ont accompli des progrès importants en matière de refonte des procédures et des règlements administratifs du CIRC afin de rationaliser et de simplifier, y

compris d'automatiser plusieurs de ces processus.

Face à la hausse constante des coûts, le Centre doit trouver de nouvelles approches afin que la réalisation de son programme scientifique n'en soit pas affectée. SSR mène des efforts dans ce sens en gérant et en planifiant soigneusement les ressources, ainsi qu'en avertissant régulièrement le Directeur des sujets de préoccupation et en conseillant sur des mesures correctives. Dans le cadre des efforts déployés pour diversifier les sources de revenus du Centre, SSR coordonne les actions vers une stratégie de mobilisation des ressources propre au Centre qui devrait être lancée au cours du prochain exercice 2014–2015. Durant l'exercice actuel, SSR a économisé près de 150 000 € grâce à la rationalisation des contrats renouvelables et a réduit de plus de 325 000 € son budget de fonctionnement prévu pour 2014–2015 afin de soutenir les objectifs du programme scientifique.

GROUPE COMMUNICATION (COM)

Chef

Dr Nicolas Gaudin

Secrétaire

Bernadette Geoffre

Rédactrice

Dr Karen Müller

**Spécialiste scientifique -
Edition technique**

Dr Rachel Purcell

Administratrice de site internet

Maria de la Trinidad Valdivieso
Gonzalez

Bibliothécaire

Sharon Grant (jusqu'en juillet 2013)

Attachée de presse

Véronique Terrasse

Assistants techniques

Antoine Bellon
(jusqu'en octobre 2013)
Latifa Bouanzi
Roland Dray
Sylvia Lesage
Solène Quennehen

Le Groupe Communication (COM) fait partie intégrante du Bureau du Directeur. A ce titre, il est chargé de présenter à la communauté scientifique, aux médias et au grand public, une image cohérente de tous les aspects des travaux du CIRC. Il offre également ses services aux groupes de recherche pour toutes les questions relatives à l'information.

RESTRUCTURATION

Dans le cadre d'un vaste effort du Centre pour rationaliser les processus et gagner en efficacité, conformément à la Stratégie à moyen terme du CIRC, le Groupe COM a présenté une Stratégie de communication approuvée par le Comité directeur du CIRC (SLT pour *Senior Leadership Team*) et acceptée par le Directeur. Suite à un examen interne, le Groupe COM a donc été réorganisé en quatre équipes dont l'objectif collectif consiste à améliorer la visibilité du Centre sur la scène internationale, tant au plan scientifique qu'institutionnel.

• Le Centre de gestion des connaissances a pour mission générale d'intégrer les services et les ressources assurant la création, la conservation et la diffusion

des connaissances et des travaux de recherche du CIRC. Cette équipe est chargée du bon fonctionnement de la bibliothèque du Centre et apporte un soutien accru au Programme des Publications. Le nouveau poste de Responsable de la gestion des connaissances s'appuie sur deux postes d'assistant bibliothécaire et d'assistant de publication, dont les descriptions ont été revalorisées pour le secondier dans l'exercice de ses principales fonctions liées aux publications.

• Un poste d'attaché de presse a été créé pour renforcer les capacités de communication externe du Centre et améliorer sa présence médiatique sur la scène internationale. Ce poste a été pourvu en début d'année. Un assistant multimédia assiste l'attaché de presse dans ses fonctions.

• Pour mieux remplir et coordonner les exigences des travaux d'édition dans l'ensemble du Centre, un poste d'éditeur technique a été déplacé de la Section Pathologie moléculaire vers le Groupe COM pour secondier, en partie, le rédacteur anglophone.

• L'équipe internet continue à optimiser la présence du CIRC sur internet, ainsi

qu'à coordonner et gérer le contenu intranet. Un administrateur de site, aidé d'un assistant, s'occupe des services internet.

SERVICES DE GESTION DES CONNAISSANCES

Sous l'autorité du Chef du Groupe COM, la Responsable de la gestion des connaissances est chargée de la bibliothèque et du Programme des Publications du CIRC. Au titre de Responsable de l'équipe Bibliothèque, elle coordonne la prestation d'un large éventail de ressources et de services d'information. Elle dirige également le Programme des Publications du CIRC à travers la supervision et la coordination du processus de publication, depuis la conception jusqu'à la publication proprement dite et sa diffusion.

• La bibliothèque assure l'accès à l'information via l'acquisition, l'organisation et la gestion des collections de documents. Le coût de l'information en ligne est élevé et la demande augmente très vite. La bibliothèque travaille en lien étroit avec les bibliothèques locales sur Lyon, ainsi qu'avec les bibliothèques de l'OMS et ses Réseaux d'information à



l'appui des connaissances, afin d'offrir aux utilisateurs du CIRC des moyens supplémentaires d'accès à l'information. Par ailleurs, elle dispose d'un Service de livraison très efficace, garantissant des délais très courts entre la demande et la remise des documents. La bibliothèque du CIRC donne également accès à ses collections et à ses services aux organismes extérieurs et aux particuliers.

- Le Programme des Publications apporte son aide à tous les projets de publication du Centre en s'appuyant sur une approche transversale pour optimiser les procédés, mettre en place des outils (logiciel de soumission automatique des manuscrits) et des formats standards (version imprimée et ePub), et soumettre les projets de publication en plusieurs étapes via le Comité consultatif des publications. Cette approche concerne aussi bien les publications produites par des Sections individuelles, comme les *Blue Books* (Classification OMS des Tumeurs) et les Monographies du CIRC, que les publications scientifiques du Centre plus générales, périodiques et non périodiques.

- L'équipe du Centre de gestion des connaissances s'occupe également de l'accord contractuel passé entre le CIRC et les éditions OMS pour la diffusion des publications du Centre, afin d'assurer une meilleure efficacité et un meilleur retour sur investissement. En conséquence, le Groupe COM, de concert avec l'Administration, a fait appel à un conseiller extérieur afin d'explorer différentes approches de développement commercial et de positionnement sur le marché pour les publications du CIRC et autres « produits de données » tels que la base de données intégrée PubCan, en cours de développement.

Au cours de l'exercice 2012–2013, le CIRC a publié plusieurs documents de référence :

CLASSIFICATION OMS DES TUMEURS

WHO Classification of Tumours of the Breast, 4^{ème} édition ; et
WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, 4^{ème} édition.

MONOGRAPHIES DU CIRC

Volume 100 – *A Review of Human Carcinogens* (coffret de six livres) :

- Volume 100A (2012) Pharmaceuticals

- Volume 100B (2012) Biological Agents
- Volume 100C (2012) Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts
- Volume 100D (2012) Radiation
- Volume 100E (2012) Personal Habits and Indoor Combustions
- Volume 100F (2012) Chemical Agents and Related Occupations.

Outre ces ouvrages imprimés et numériques, la Section des Monographies a publié les titres suivants au format PDF en libre accès sur le site internet du CIRC :

- Volume 101 (2012) Some Chemicals Present in Industrial and Consumer Products, Food and Drinking-water
- Volume 102 (2013) Non-Ionizing Radiation, Part 2: Radiofrequency Electromagnetic Fields
- Volume 103 (2013) Bitumens and Bitumen Emissions, and Some N- and S-Heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons
- Volume 104 (2013) Malaria and Some Polyomaviruses (SV40, BK, JC, and Merkel Cell Viruses).

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES DU CIRC

Version imprimée uniquement :

- Improving Public Health through Mycotoxin Control, Publication scientifique du CIRC No. 158 (2012).

Version numérique uniquement :

- Air Pollution and Cancer, Publication scientifique du CIRC No. 161 (2013).
- Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X (version numérique) (2013).

(La version imprimée de ce volume, Publication scientifique du CIRC No. 164, sera disponible en 2014.)

IARC CancerBases :

- IARC CancerBase No. 11, GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide (2013)

Rapports des Groupes de travail du CIRC (format PDF uniquement) :

- Current Status and Future Directions of Breast and Cervical Cancer Prevention and Early Detection in Belarus, Rapports du Groupe de travail, Volume 6 (2012).

Publications techniques du CIRC :

- A Digital Manual for the Early Diagnosis of Oral Neoplasia, Publication technique du CIRC No. 42 (2012).

A l'instar du rapport original sur le Cancer dans le monde (*World Cancer Report*) publié en 2003, et cinq ans après la parution de la première édition de cet

ouvrage de référence, la préparation du *World Cancer Report 2014* a débuté en 2012. Sa publication est prévue début 2014, à la fois en version imprimée et en version numérique. Ce rapport est le résultat d'un immense effort qui a mobilisé des douzaines de chercheurs du CIRC, de nombreux collaborateurs dans le monde entier et l'ensemble de l'équipe COM à différents niveaux. Il devrait devenir un ouvrage de référence indispensable pour les chercheurs et les professionnels de la santé publique.

SERVICES DE RÉDACTION, DE TERMINOLOGIE ET DE TRADUCTION

Le Groupe COM offre des services de rédaction technique et de rédaction en anglais à tous les groupes du CIRC pour la publication d'articles dans des revues spécialisées, des chapitres d'ouvrage ou les séries de Publications du CIRC. En 2013, ces services ont bénéficié d'une aide supplémentaire avec la mutation d'un Rédacteur technique de la Section MPA vers le Groupe COM, pour assister, entre autres, le Rédacteur anglophone dans sa tâche et fournir ainsi davantage de moyens centralisés à ce service clé pour l'ensemble du Centre. Par ailleurs, la gestion des services externes de traduction anglais–français (essentiellement pour les gros documents destinés aux instances dirigeantes du CIRC) est désormais transférée au Rédacteur anglophone. Le Groupe COM assure les besoins de traduction au quotidien d'articles, de documents techniques, de correspondance, de mémorandums et autres textes pour tous les Groupes scientifiques et administratifs. Il organise aussi des cours d'anglais, de français et, depuis 2012, des cours d'espagnol, qui rencontrent tous un franc succès auprès du personnel.

SERVICES MÉDIAS

La Stratégie de Communication du CIRC a souligné la nécessité d'un renforcement de la présence médiatique et d'interventions plus marquées dans ce domaine. Le Centre a donc recruté un attaché de presse professionnel, en 2013. Cette activité est essentielle au développement de l'image du Centre auprès de la communauté scientifique, des médias et du grand public. Par conséquent, l'accent est désormais mis

sur la présentation (internet, supports graphiques, formation aux relations avec les médias, etc.). Les deux grandes conférences de presse, organisées pour annoncer les résultats de l'évaluation des gaz d'échappement des moteurs diesel (cancérogène du Groupe 1) en juin 2012, et de la pollution atmosphérique (cancérogène du Groupe 1) en octobre 2013, ont prouvé l'utilité d'une plus grande visibilité et d'une coopération accrue avec l'équipe Média de l'OMS. De son côté, l'équipe Média du CIRC a diffusé six communiqués de presse en 2012 et neuf en 2013, vers plus de 4500 correspondants dans le monde entier. Des communiqués plus spécifiques ont été également diffusés *via* la publication de 61 Nouvelles du CIRC en 2012, et autant à ce jour, en 2013.

SERVICES INTERNET

Pour promouvoir une image efficace du Centre, l'équipe des services internet veille à ce que la présentation de tous les travaux de recherche du CIRC, consultables sur internet, soit normalisée. Dans le cadre de sa stratégie de communication, le Centre a donc remanié son site internet dont le lancement a eu lieu le 16 mai 2012. Dans le même temps, une version pour smartphones a été mise à disposition le 17 mai 2013, afin d'atteindre un public plus large. Dans un souci d'améliorer l'accessibilité des projets de recherche

du CIRC, un effort particulier a été entrepris pour les harmoniser et les rendre également disponibles sur ces plateformes pour smartphones (<http://www.iarc.fr/fr/websites/researchprg.php>).

L'équipe des services internet participe également à l'étude des besoins internet des différents Groupes du CIRC, pour conceptualiser, guider les processus de développement (définition du contenu, design et lancement) et entretenir leurs sites. Au cours de l'exercice 2012–2013, elle a ainsi développé et lancé avec succès les sites suivants :

SITES INTERNET PUBLICS :

[The International Paediatric CT-scan Study](#)

[The Global Acute Leukaemia network \(GALnet\)](#)

[The Human Papillomavirus Infection and Head and Neck Cancer Study \(HPV-AHEAD\)](#)

[The IARC Biobank \(IBB\)](#)

[The InterCHANGE Study](#)

[The INTERPHONE Study](#)

[The Study of HPV and Precancerous Lesions In the Tonsil \(SPLIT\) Project](#)

[The WHO/IARC Classification of Tumours](#)

SITES INTERNET DES RÉUNIONS :

[Emerging Oncogenic Viruses](#)

[Emerging Issues in Head and Neck Cancer](#)

SITE INTERNET :

[IARC Laboratory Services](#)

L'équipe des services internet assure une meilleure visibilité des principales activités du CIRC à partir de la page d'accueil. Elle communique, au Chef du Groupe COM et au Directeur, des indicateurs clés de performance (ICP) (notamment en ce qui concerne l'accès à l'information passant par le portail internet www.iarc.fr). La couverture médiatique mondiale, suscitée par les principaux communiqués de presse mentionnés ci-dessus, reflète l'impact considérable de ces efforts de communication. Des services de veille de l'information, dirigés par le Groupe COM, surveillent le profil du retentissement médiatique, étroitement lié aux principaux lancements médiatiques. La page d'accueil du CIRC offre une couverture médiatique en temps réel de ses activités.

Cette équipe assure également la gestion du service intranet qui offre au personnel de nombreuses ressources administratives et des informations à usage interne (bibliothèque, cours de langue [anglais, français et espagnol], Comité d'Hygiène et de sécurité, activités de laboratoire).

GROUPE EDUCATION ET FORMATION (ETR)

Chef

Anouk Berger

Chef par intérim

Dr Eduardo Seleiro
(jusqu'en mai 2012)

Responsable, Programme des bourses d'études

Dr Zdenko Herceg

Chercheur extérieur

Dr Rodolfo Saracci

Assistante, Programme des bourses d'études

Eve El Akroud

Assistante, Programme des cours

Susan Anthony

L'éducation et la formation à la recherche sur le cancer constituent l'une des fonctions statutaires du CIRC. Depuis plus de quatre décennies, le Programme d'Education et de formation du Centre a énormément contribué au développement de la recherche sur le cancer dans de nombreux pays, en mettant plus particulièrement l'accent sur les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI), grâce à la formation de chercheurs, notamment en épidémiologie du cancer. En contrepartie, cette activité a contribué à définir la stratégie de recherche du CIRC et à élargir son réseau de collaborateurs, ainsi qu'à promouvoir et à renforcer sa réputation et son prestige dans le monde entier en tant qu'organisme international.

Compte tenu de l'importance des activités d'éducation et de formation dans le cadre de la mission du Centre, et suite à une consultation interne et à l'orientation donnée en 2009 par un Comité consultatif ad hoc, le Groupe ETR a été créé en 2010, en tant que structure distincte au sein du Bureau du Directeur. Sa mission

consiste à coordonner les différentes initiatives de formation du CIRC et à les promouvoir aussi bien en interne qu'en externe. La direction du Groupe est assurée par un responsable de l'éducation et de la formation, secondé par deux assistants de programme pour les Bourses d'études et les Cours.

Les paragraphes suivants détaillent les principales réalisations du Groupe ETR en 2012–2013. Il est important de souligner que si le Groupe ETR supervise les activités du Centre en matière d'éducation et de formation, nombre d'entre elles sont menées par les Groupes de recherche.

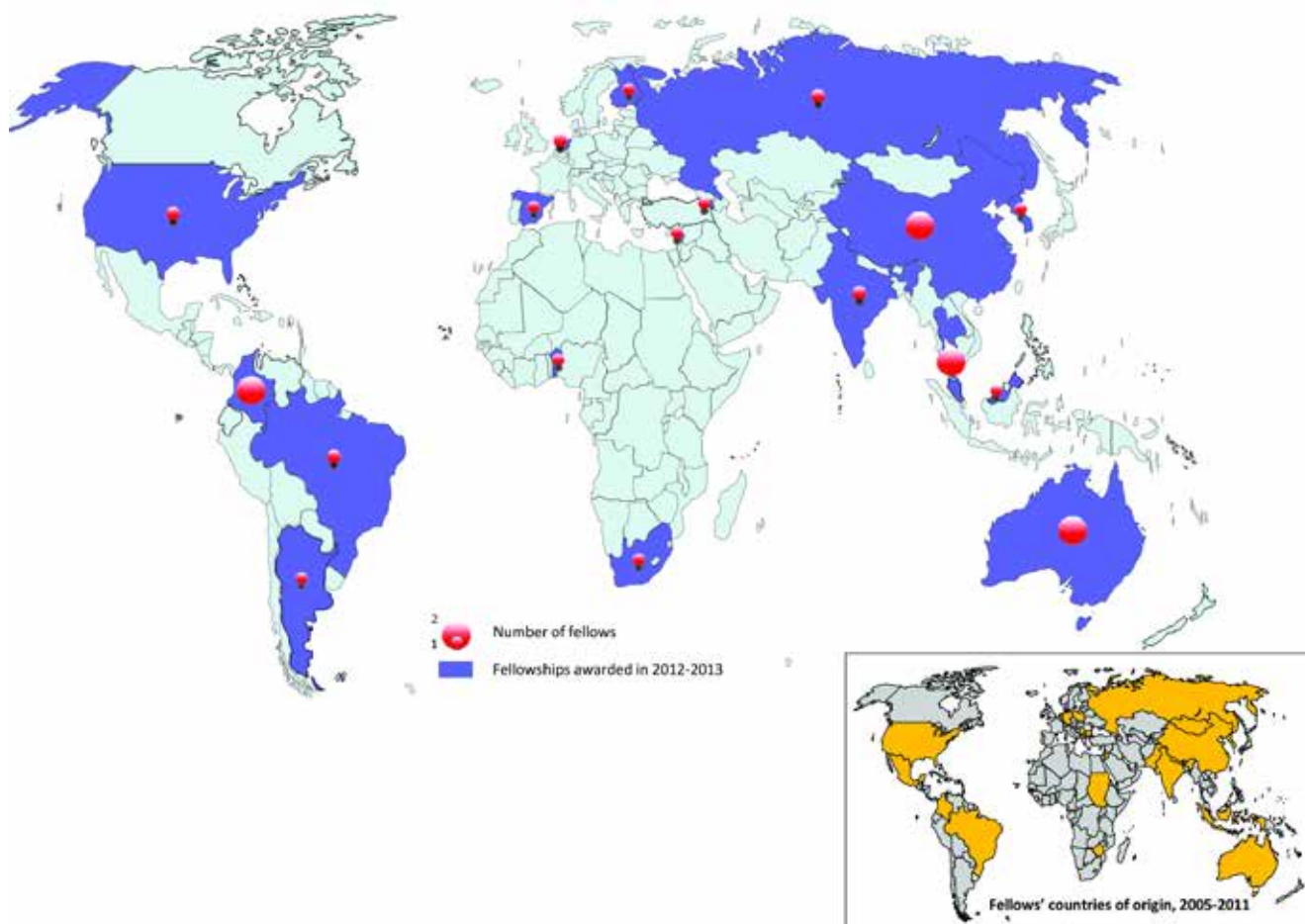
BOURSES POST-DOCTORALES

Depuis 2005, les bourses post-doctorales du CIRC se déroulent uniquement au CIRC. Elles sont destinées à des chercheurs des PRFI ou à ceux dont les projets de recherche concernent ces pays, dans des domaines liés au programme du Centre, l'accent étant mis sur les projets interdisciplinaires.

Le nombre de candidatures a augmenté ces dernières années, témoignage de l'intérêt grandissant pour ce programme de bourses. Le mode de sélection des boursiers est très compétitif. Il comporte en effet des entretiens et une évaluation réalisés par un Comité de sélection des bourses du CIRC composé d'experts internationaux.

Le Centre a attribué 12 bourses post-doctorales en 2012 et 8 en 2013. Il a accueilli 18 à 19 boursiers par an, au cours de cet exercice 2012–2013, car la majorité des bourses ont été reconduites pour une deuxième année, après examen par le Comité de sélection des bourses. Les boursiers étaient originaires de 16 pays ; 70% étaient originaires des PRFI ; 45% étaient épidémiologistes et 55% chercheurs en laboratoire ; et près de la moitié étaient des femmes (45%). Trois des boursiers originaires des PRFI ont bénéficié d'une subvention d'aide au retour afin qu'ils puissent poursuivre leurs travaux de recherche dans leur propre pays. Bien que modeste, cette aide au

Figure 1. Bourses post-doctorales du CIRC attribuées en 2012 et 2013, selon le pays d'origine.



retour constitue un coup de pouce non négligeable pour le démarrage de ces projets de recherche.

Le Groupe ETR a obtenu pour la deuxième fois une subvention du 7^{ème} Programme-Cadre de recherche et développement de l'UE (*Marie Curie Actions-People-COFUND*), qui couvrira 40% du coût des bourses post-doctorales sur les 5 prochaines années.

Les accords bilatéraux conclus avec le *Cancer Council Australia* en 2010 et l'*Irish Cancer Society* en 2011, pour créer des bourses post-doctorales CIRC-Australie et CIRC-Irlande, respectivement, ont permis de financer deux boursiers supplémentaires pendant ce biennium. D'autres partenariats similaires sont actuellement en cours de discussion avec plusieurs organismes des Etats participants.

En 2012, le Groupe ETR a procédé à une évaluation des résultats du programme depuis 2005, à l'aide d'un questionnaire en ligne qui a été rempli par 87% des boursiers. Parmi ceux-là, 77% sont retournés dans leur pays d'origine ; 81% ont poursuivi des recherches sur le cancer dans des organismes publics ; la moitié d'entre eux considéraient que cette bourse leur avait permis d'obtenir des subventions après avoir quitté le CIRC ; la plupart de ceux ayant bénéficié d'une aide au retour considéraient que celle-ci avait été bénéfique non seulement à leur carrière, mais aussi à leur institut de recherche ; et tous avaient l'impression que la bourse post-doctorale avait été soit « utile », soit « décisive » pour leur carrière.

ALLOCATION POUR CHERCHEUR EXTÉRIEUR SENIOR ET BOURSE DE TRANSFERT DE COMPÉTENCES

L'Allocation pour chercheur extérieur senior est l'occasion pour le CIRC d'accueillir des chercheurs de renom pour 1 an maximum, ce qui stimule considérablement ses activités de recherche et ses collaborations. C'est aussi une formidable opportunité de développement professionnel pour ses jeunes chercheurs. La Bourse de transfert de compétences permet à un chercheur établi de passer entre 6 et 12 mois au sein d'un institut d'accueil dans un PRFI,

Tableau 1. Allocations pour chercheur extérieur et Bourses de transfert de compétences attribuées en 2012 et 2013

2012	
Professeur Isabel Dos Santos Silva	<i>London School of Hygiene & Tropical Medicine, Londres, Royaume-Uni</i>
Professeur Terrence Dwyer	<i>Royal Children's Hospital, Parkville, Australie</i>
Professeur Steven Rappaport	<i>University of California, Berkeley, Etats-Unis</i>
2013	
Professeur Leticia M. Fernandez Garrote	<i>National School of Public Health, La Havane, Cuba</i>
Professeur John D. Groopman	<i>Johns Hopkins University Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Etats-Unis</i>
Professeur Groesbeck P. Parham	<i>Center for Infectious Disease Research in Zambia, Lusaka, Zambie</i>
Professeur Christopher J. Portier	<i>Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Etats-Unis</i>
Dr Esther De Vries ^a	<i>Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Pays-Bas</i>

^a Bourse de transfert de compétences : 12 mois au *National Cancer Institute*, Bogota (Colombie), pour améliorer l'utilisation des registres du cancer en Colombie et dans d'autres pays d'Amérique latine.

afin de partager son savoir-faire dans un domaine pertinent au pays d'accueil et en lien avec les programmes de recherche du CIRC.

En 2012–2013, le CIRC a attribué sept Allocations pour chercheur extérieur senior et une Bourse de transfert de compétences (Tableau 1). Un fonds supplémentaire, accordé par le Conseil de Direction en 2011 et 2012, a permis de financer toutes les Allocations pour chercheur extérieur senior recommandées par le Comité de sélection des bourses du CIRC. L'Office fédéral de la Santé en Suisse a également apporté une généreuse contribution à ce programme.

NOUVELLES POSSIBILITÉS DE FORMATION AU CIRC

Le Groupe ETR a étudié la possibilité d'élargir le Programme des bourses à de courts séjours au CIRC (3–4 mois), avec l'intention de transmettre les compétences de base en matière de recherche sur le cancer à des

candidats prometteurs des PRFI. En 2012, en collaboration avec l'UICC (Union internationale contre le Cancer), la Bourse de perfectionnement UICC-CIRC a été lancée avec succès au cours de l'Université d'été du CIRC. Elle a ainsi permis à deux des participants les plus prometteurs des Universités d'été 2012 et 2013 de revenir au CIRC pendant 3 mois pour recevoir une formation plus poussée et établir des collaborations scientifiques.

CONDITIONS D'ACCUEIL

En plus des boursiers mentionnés ci-dessus, le Centre accueille également de jeunes chercheurs et des chercheurs seniors financés par les fonds alloués aux projets des différents Groupes de recherche. Au final, c'est un total de 240 stagiaires, diplômés, post-doctorants ou chercheurs extérieurs, qui ont été financés au cours de ce biennium, soit par le Programme des bourses, soit par les Groupes eux-mêmes. Un cadre assurant la qualité de leurs conditions d'accueil a donc été mis en place.

La Charte des boursiers et post-doctorants, introduite en 2011, s'est révélée extrêmement concluante. Elle offre une approche plus structurée de la formation post-doctorale au CIRC, en précisant les attentes de chacun et en offrant aux jeunes chercheurs une formation générique sur des compétences essentielles pour améliorer leurs perspectives professionnelles. A cette fin, 19 cours ont été organisés au CIRC pendant ce biennium dans quatre catégories de compétences générales : perfectionnement en recherche, conduite responsable de la recherche, techniques de communication, et leadership et gestion (Tableau 2).

Parallèlement, le Centre a encouragé la création de l'Association des jeunes chercheurs du CIRC (ECSA). Lancée en juillet 2013, l'Association rassemble les étudiants de tous niveaux, aussi bien post-doctorants que boursiers, que ce soit pour les activités de formation et de développement professionnel en collaboration avec le Groupe ETR ou pour des activités sociales, ainsi que pour faciliter le dialogue avec le Groupe ETR et la direction du CIRC. Ce sont les membres de l'association qui en ont défini la mission et le règlement, avec les conseils et l'aide du Groupe ETR et de la direction.

Tableau 2. Cours généraux destinés aux chercheurs en début de carrière, 2012 et 2013

Perfectionnement en recherche

- Principes en oncologie (deux fois)
- Epidémiologie pour les non épidémiologistes : courte introduction (deux fois)
- Biostatistique : préparation et formatage des données
- Biostatistique : modèles linéaires généralisés utilisant Stata
- Basic UNIX pour le traitement des grandes séries de données

Conduite responsable de la recherche

- Ethique en recherche biomédicale (deux fois)

Techniques de communication

- Publier dans les journaux scientifiques

Leadership et gestion

- Gestion de projet (trois fois)
- Rédaction des demandes de subvention (quatre fois)
- Gestion financière
- Gestion du travail

**UNIVERSITÉ D'ÉTÉ DU CIRC EN
EPIDÉMIOLOGIE DU CANCER**

En tant qu'activité essentielle du Programme d'Education et de formation du CIRC, l'Université d'été

en Epidémiologie du cancer a lieu chaque année dans les locaux du Centre en juin et juillet. Elle vise à améliorer les compétences pratiques et méthodologiques des chercheurs et des professionnels de santé. Cette formation

Figure 2. Université d'été du CIRC 2013 : Introduction à l'épidémiologie du cancer. © CIRC/R. Dray.



consiste en un premier module consacré à l'Enregistrement des cancers (1^{ère} semaine) et un second module d'Introduction à l'épidémiologie du cancer (2^{ème} et 3^{ème} semaines). Cette formation s'adresse aux épidémiologistes, aux statisticiens, aux médecins et oncologues, aux experts en santé publique et autres professionnels directement intéressés par l'épidémiologie du cancer et l'enregistrement des cas de cancer. Les chercheurs originaires des PRFI sont prioritaires. Le Groupe ETR essaie d'assurer un juste équilibre entre les chercheurs confirmés et les débutants, ainsi qu'entre les institutions/ groupes de recherche impliqués dans la surveillance des cancers, l'évaluation des pratiques thérapeutiques et des actions de prévention, ou dans la recherche étiologique.

Au cours de ce biennium, le taux de participation aux Universités d'été de 2012 et 2013 est resté élevé (jusqu'à 250 participants), avec une moyenne de 45 participants pour chaque module. Ces Universités d'été ont assuré la formation de 124 chercheurs et professionnels de santé originaires de 60 pays, 103 d'entre eux (83%) étant originaires de 45 PRFI différents.

Les participants aux Universités d'été ont très bien accueilli les modules. Ils ont apprécié la qualité du contenu, l'enseignement et l'environnement d'apprentissage. Comme l'indiquent les résultats d'une évaluation des cours réalisée en 2012, la majorité des participants ayant répondu ont pu appliquer directement dans leur travail ce qu'ils avaient appris. Ces Universités d'été favorisent également l'établissement de collaborations entre les participants, ainsi qu'avec les différents groupes de recherche et partenaires du CIRC. Au final, la plupart des participants continuent de travailler au sein d'organismes publics dans le domaine de la recherche sur le cancer ; ils réutilisent le matériel de formation pour leur propre compte ou pour former d'autres collègues.

Figure 3. Université d'été du CIRC 2013 : Mesures de la survenue des nouveaux cas de cancer et des associations. © CIRC/R. Dray.



COURS SPÉCIALISÉS ET DE PERFECTIONNEMENT

Les Groupes du CIRC organisent parfois des cours spécialisés et de perfectionnement, très souvent avec le soutien du Groupe ETR. La plupart de ces cours sont liés à des projets de recherche collaborative, pour lesquels le CIRC transmet les compétences nécessaires à leur réalisation. Cela permettra ensuite l'application des résultats de ces recherches dans les pays concernés. Les cours spécialisés de méthodologie qui ont lieu au CIRC concernent la Pratique de la statistique en épidémiologie avec le logiciel R et sont donc réalisés en collaboration avec les membres de l'équipe de développement de R. Ils concernent également les logiciels EPIC-Soft® (rappel de consommation alimentaire sur 24 heures) et CanReg5 (voir paragraphe suivant sur l'apprentissage numérique). Dans certains cas, les cours sont co-organisés avec des partenaires extérieurs et ont lieu à différents endroits dans le monde (Tableau 3). Pendant le biennium, environ 700 chercheurs et professionnels de santé ont suivi ces cours.

APPRENTISSAGE NUMÉRIQUE

Le CIRC a entrepris de développer des projets d'apprentissage à distance pour compléter et élargir les initiatives

décrites ci-dessus. La Section Données du cancer a ainsi organisé, en 2012, un cycle de six séminaires en ligne (webinaires) sur l'utilisation de CanReg5. Chaque séminaire combinait une conférence en direct sur internet avec une session questions-réponses. Les participants étaient originaires de toutes les régions du monde. Les séminaires étaient enregistrés et mis en ligne sur le site internet de l'Initiative mondiale pour le Développement des Registres du Cancer dans les PRFI (GICR; <http://gicr.iarc.fr/indexfr.php>) en tant qu'outils d'enseignement et d'apprentissage. La forte participation à ces sessions virtuelles et le grand nombre de téléchargements soulignent l'intérêt de cette approche. Le Groupe Evaluation des expositions alimentaires a mené une expérience similaire, tout aussi réussie, avec un cours de 3 jours sur le logiciel EPIC-Soft® donné entièrement à distance pendant deux semaines.

Le Groupe ETR a modifié son site internet de façon à proposer un seul point d'entrée vers toutes les activités d'éducation et de formation du CIRC. Il y a également introduit une base de données qui réunit les moyens existants d'apprentissage et de formation du CIRC, tels que les ouvrages numériques de formation au dépistage et au traitement des cancers du col utérin publiés par le Groupe Dépistage.

Tableau 3. Cours spécialisés et de perfectionnement, 2012 et 2013

Intitulé du cours	Lieu	Nombre de participants	Collaborations externes
2012			
Enregistrement du cancer et survie : principes et méthodes	Bombay, Inde	28	Tata Memorial Centre, UICC
Atelier de formation en virologie PROLIFICA	Lyon, France	5	PROLIFICA, INSERM
Amélioration de la qualité et analyse élémentaire des données provenant des registres du cancer en Amérique latine	Cali, Colombie	36	Instituto Nacional de Cancerologia de Colombia, Registro poblacional de cancer de Cali, Universidad del Valle, UICC, PAHO, RINC
Rôle des infections dans le développement de cancers chez l'homme	Trivandrum, Inde	30	Consortium HPV-HEAD
Formation sur les principes, l'organisation, l'évaluation, la planification et la gestion des programmes de dépistage du cancer (module 1)	Lyon, France	26	FCS, EPAAC
EPIC-Soft® 24-HDR	Cours en ligne	13	Consortium PILOT-PANEU Projet EFSA
CanReg5	Cycle de webinaires	91 ^a	GICR, IACR
Formation à la prévention des cancers du sein et du col utérin	Jaffna, Sri Lanka	20	Regional Cancer Treatment Center, Jaffna
2013			
EPIC-Soft® Former les formateurs	Lyon, France et apprentissage en ligne	22	EU-MENU
EPIC-Soft® Former les formateurs	Apprentissage en ligne	30	EU-MENU
Formation sur les principes, l'organisation, l'évaluation, la planification et la gestion des programmes de dépistage du cancer (module 2)	Lyon, France	26	FCS, EPAAC
Formation au dépistage (par inspection visuelle avec ou sans colposcopie) et au traitement (par coagulation par le froid/cryothérapie) du cancer du col utérin	Sikkim, Inde	32	Sikkim State Government STNM Hospital, Gangtok, Sikkim
Formation aux techniques de colposcopie et de résection à l'anse diathermique (RAD) pour la prise en charge des cancers du col utérin	Pattaya, Thaïlande	29	National Cancer Institute Bangkok et Thai Colposcopy Society
Pratiques statistiques en épidémiologie avec R	Lyon, France	40	Bendix Carstensen, University of Copenhagen, Danemark ; Krista Fischer, University of Tartu, Estonie ; Esa Läärä, University of Oulu, Finlande
1 ^{er} cours de pathologie – étude ESTAMPA	Bogota, Colombie	18	Instituto Nacional de Cancerologia de Colombia
Pôle régional CIRC : cours en enregistrement du cancer et en épidémiologie	Bangkok, Thaïlande	45	Tata Memorial Centre, US CDC, UICC
Pôle régional CIRC : cours en enregistrement du cancer et en épidémiologie	Jakarta, Indonésie	40	Tata Memorial Centre, UICC
Formation à l'enregistrement du cancer	Izmir, Turquie	44	Réseau européen des Registres du Cancer, US NCI, MECC, EU- Joint Research Centre, Izmir Cancer Registry, University of California Irvine
Formation du personnel des registres du cancer : des données du registre à une publication scientifique	Buenos-Aires, Argentine et apprentissage en ligne	8	Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, Pays-Bas, IACR, UICC
Formation à la colposcopie – étude ESTAMPA	Buenos-Aires, Argentine	16	Argentinean Society of Lower Genital Tract Pathology and Colposcopy
CanReg5	Cycle de webinaires	120 ^a	GICR, IACR
Oncologie pédiatrique pour les registres du cancer	Lyon, France	40	ENCCA, ENCR

^a Ayant participé à au moins un des 6 webinaires proposés chaque année.

Enfin, le Centre a lancé des partenariats pour développer du matériel d'apprentissage numérique qui puisse être utilisé dans différents contextes. Dans le cadre du Programme d'Action en faveur de la Cancérothérapie – Agence internationale de l'Energie atomique (IAEA-PACT), le CIRC a notamment participé, en termes de contenu et d'expérience, à la préparation du

module de démonstration du VUCCnet (Université virtuelle pour la lutte contre le cancer) concernant la prévention du cancer du col utérin. Ce module a été testé avec succès par l'Institut catalan d'Oncologie (ICO) en 2011 et 2012. Des discussions sont en cours avec l'IAEA-PACT pour la préparation en 2014 d'un module numérique d'apprentissage sur l'enregistrement des cancers. D'autres

collaborations établies pendant ce biennium ont abouti à l'organisation d'un cours en ligne conjoint CIRC/ICO en épidémiologie du cancer, destiné aux pays d'Amérique latine. Le Centre a également été amené à participer au contenu d'une session d'apprentissage numérique, Introduction au Cancer, organisée par la *London School of Hygiene & Tropical Medicine*.

ETUDE D'INTERVENTION CONTRE L'HÉPATITE EN GAMBIE (GHIS)

Chef

Dr Ramatoulie Njie

**Responsable du registre
du cancer**

Lamin Giana

**Agents chargés
de l'enregistrement des cas
de cancer**

Modou Musa Sisawo

Yusupha Bah

Lamin Sanneh

Ebrima Bojang

**Opératrice de saisie
des données**

Mariatou Rahman

Administrateur national

Mavis Foster-Nyarko

L'Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie (GHIS), actuellement dans sa troisième décennie, est un projet entrepris par le CIRC en collaboration avec le Gouvernement de la République de Gambie et le *Medical Research Council* du Royaume-Uni. Cette étude a été lancée en 1986 afin d'évaluer l'efficacité de la vaccination infantile contre le virus de l'hépatite B pour prévenir l'infection, les maladies hépatiques chroniques et le carcinome hépatocellulaire chez l'adulte dans une population à haut risque. Conduite par le Bureau du Directeur, l'étude GHIS est un projet phare du Centre. Elle a débuté par la création d'un registre national du cancer qui enregistre les cas de cancer identifiés dans les établissements de santé publics et privés.

Le Dr Ramou Njie, médecin hépatologue, chef du projet, aidée d'une équipe d'agents chargés de l'enregistrement des

cas de cancer, assure une surveillance étroite des maladies hépatiques chroniques et des cancers du foie dans les hôpitaux et les centres de santé à travers tout le pays. Elle est assistée par de jeunes médecins du Centre hospitalo-universitaire régional Edward Francis Small (EFSTH) qu'elle a formés aux techniques d'échographie et de prélèvements de biopsies hépatiques. Les cas suspectés de cancer du foie sont en effet analysés par échographie, dosage des taux d' α -fœtoprotéines, et confirmés pour la plupart par examen histologique de biopsies. Cet examen est réalisé par deux pathologistes indépendants : le Professeur O. Khalil au CHU Edward Francis Small en Gambie, et le Professeur Rob Goldin de l'*Imperial College* à Londres. Tous les cas confirmés de cancer et de cirrhose hépatiques sont consignés dans le registre national du cancer.

ETAT ACTUEL

- Nous avons enregistré suffisamment de cas de cancer/cirrhose hépatiques pour commencer à procéder au croisement des dossiers avec la base initiale de données sur la vaccination de GHIS. Cette analyse est réalisée avec Sir Andrew J. Hall, travaillant actuellement au CIRC en qualité de chercheur extérieur.

- Afin de renforcer les diagnostics histologiques, il est envisagé d'envoyer les lames à l'équipe d'histopathologie du CIRC pour validation.

- Accroître la qualité du registre national du cancer reste une priorité grâce au recrutement et à la formation d'agents supplémentaires chargés de l'enregistrement des cancers, grâce aussi à l'amélioration de la qualité des diagnostics et à l'assistance apportée en histopathologie pour l'Etude GHIS.

SERVICES DE LABORATOIRE ET BIOBANQUE (LSB)

Chef

Dr Maimuna Mendy

Secrétariat

Sally Moldan

Services de laboratoire

Brigitte Chapot

Nicole Farina

Maria Maranhao

Marcelle Essertel

Biobanque

Elodie Caboux

Elodie Colney

Thomas Cler

Gertrude Tchoua

José Garcia

Sophie Guillot

Christophe Lallemand

Créé en 2010, le Groupe Services de laboratoire et biobanque (LSB) assure la gestion de la biobanque du CIRC et de la plateforme commune des services de laboratoire. Il collabore étroitement avec le Comité directeur des laboratoires (LSC) et le Comité directeur de la biobanque (BSC) pour veiller à ce que ses activités soient adaptées aux besoins de l'ensemble des Sections et des Groupes du Centre. Un site intranet a été développé et lancé mi-2013 pour donner accès rapidement et facilement à l'information relative aux différents services de laboratoire.

Au cours de ce biennium, le Groupe LSB a mis l'accent sur les questions d'ordre opérationnel et de contrôle qualité, essentielles pour construire l'avenir des laboratoires et de la biobanque du Centre. Le Groupe LSB a ainsi dirigé l'élaboration d'un règlement d'accès aux échantillons biologiques stockés dans la biobanque. Ce règlement publié sur le site internet du CIRC donne des instructions claires sur les modalités à remplir auprès du CIRC par les collaborateurs potentiels proposant de nouvelles études à partir des collections d'échantillons existantes. La centralisation des échantillons biologiques du CIRC – plus de 5 millions – respecte les principes de bonne pratique à travers l'utilisation d'une base de données commune de gestion des échantillons, l'élaboration d'un ensemble minimal de données conseillé pour chaque échantillon et l'assurance d'un stockage optimal de ces échantillons grâce aux investissements dans de nouveaux systèmes et équipements.

En 2012, la création d'un Groupe de discussion des techniciens (TDG) a constitué une initiative importante. En effet, compte tenu du rôle essentiel du personnel de laboratoire dans les programmes de recherche du Centre, le TDG réunit régulièrement les techniciens, le Président du LSC et le Chef du Groupe LSB pour discuter des questions en cours et des opportunités touchant au laboratoire. Ce TDG constitue un important moyen de communication entre le LSC, le Groupe LSB et le personnel de laboratoire.

RÉPERTOIR, EXAMINER ET RÉORGANISER LES RESSOURCES DE LA BIOBANQUE ET LES INFRASTRUCTURES

Le système SAMI (*Sample Management for IARC*) – base de données utilisée pour

l'archivage et la gestion des échantillons – a permis de centraliser les ressources de la biobanque du CIRC. Avant leur introduction dans ce programme de centralisation, les prélèvements font l'objet d'un inventaire et d'un examen visant à déceler toute anomalie entre les informations consignées dans les bases de données existantes par rapport à celles du lieu de stockage actuel. Le but ultime de cet inventaire consiste à créer et entretenir un répertoire complet des ressources biologiques du CIRC et à mettre à jour l'information les concernant. A ce jour, sur les 1,5 million d'échantillons environ que contient la collection du CIRC (à l'exclusion des échantillons de l'Etude prospective européenne sur le cancer et l'alimentation [EPIC] stockés dans une base de données séparée), plus de 500 000 (environ 30%) ont été répertoriés, dont 400 000 ont été entrés dans SAMI et 165 000 sont prêts à y être transférés.

Pour faire face au manque d'espace de stockage, les collections d'échantillons ont été réagencées pour prendre moins de place, les anciens congélateurs ont été remplacés, et des équipements de réserve ont été achetés pour répondre au nombre croissant d'échantillons reçus (19 000/an) et parer aux urgences ou aux pannes. Par ailleurs, les locaux hébergeant la biobanque du CIRC ont été agrandis de façon à pouvoir accueillir des congélateurs supplémentaires, ainsi qu'une zone de stockage à température ambiante.

Un système de contrôle automatique de la température a été installé en 2012 pour surveiller les installations de stockage en temps réel, ce qui permet d'intervenir rapidement et de minimiser ainsi les risques de pannes imprévues et d'assurer des conditions de stockage stables et sécurisées.

INTRODUCTION D'UN ENSEMBLE MINIMAL DE DONNÉES CONSEILLÉ POUR LE RECUEIL STANDARDISÉ DES INFORMATIONS RELATIVES AUX ÉCHANTILLONS STOCKÉS AU CIRC

La base de données SAMI s'appuie sur un système intégré de technologie de l'information. Elle permet à ses utilisateurs de télécharger, surveiller et suivre les mouvements d'échantillons. La version initiale de SAMI permettait de saisir l'information élémentaire concernant

l'origine des prélèvements biologiques et leur localisation.

Traditionnellement, la biobanque du CIRC n'a aucun lien direct avec le terrain et le contexte clinique dans lesquels ont été réalisées les étapes de pré-collecte et de collecte des échantillons biologiques. Par conséquent, comme il est essentiel de disposer d'outils et de processus permettant de recueillir des informations capitales sur la qualité des échantillons, depuis leur lieu de prélèvement jusqu'à leur transport au CIRC, nous avons élaboré un ensemble minimal de données conseillé (MRD : *Minimum Recommended Data Set*) pour recueillir des données standardisées et fournir les renseignements nécessaires à une large utilisation des échantillons stockés, afin de les valoriser et d'optimiser leur exploitation, mais aussi pour aligner la biobanque du CIRC sur les autres banques d'échantillons internationales. Les différents points du MRD sont extraits du MIABIS (*Minimum Information About Biobank Data Sharing* : <http://bbmri-wiki.wikidot.com/fr:dataset>; ensemble minimum de renseignements nécessaires pour permettre l'échange d'échantillons biologiques et de données entre les biobanques) et du SPREC² (*Standard PReanalytical coding for biospecimens*: normes de codage préanalytique des échantillons biologiques). Grâce à l'introduction du MRD, les renseignements concernant l'étude, le patient et l'échantillon sont consignés dans un formulaire d'enregistrement pour être ensuite saisis dans SAMI. Bien que le programme initial ait été adapté pour tenir compte de l'hétérogénéité des échantillons de la biobanque déjà stockés, d'autres ajustements seront nécessaires pour remplir les critères du MRD.

POLITIQUE D'ACCÈS AUX ÉCHANTILLONS ET RÉVISION DE L'ACCORD DE TRANSFERT DE MATÉRIEL ET DES PROCÉDURES DE TRANSPORT

Le Groupe LSB participe à la mission du CIRC pour promouvoir la recherche sur le cancer à l'échelle internationale, en veillant à ce que les échantillons de la biobanque soient exploités à des fins de recherche cohérentes avec les objectifs scientifiques du Centre et conformément aux pratiques standard, éthiques et

légales en vigueur. Le Groupe LSB a donc élaboré, en collaboration avec le BSC, une politique d'accès pour répondre aux demandes d'études collaboratives reposant sur l'exploitation d'échantillons de la biobanque. Les renseignements concernant ces modalités d'accès sont disponibles en ligne, sur le site internet nouvellement conçu de la biobanque (<http://ibb.iarc.fr/>).

Au cours de ce biennium, nous avons commencé à réviser l'Accord de transfert de matériel (ATM) et les procédures d'expédition, en collaboration avec la Section Soutien à la Recherche (SSR), afin de mettre ces documents en conformité avec les procédures OMS. Nous avons également créé un système d'archivage central de la biobanque pour référencer et archiver les ATM dûment remplis, les formulaires de consentement éclairé et les documents relatifs à l'envoi et aux échanges d'échantillons.

ASSURANCE-QUALITÉ ET PLATEFORME DES SERVICES DE LA BIOBANQUE

La biobanque du CIRC entretient une collection d'échantillons biologiques de grande qualité issus d'études collaboratives internationales ; fournit des installations sûres de stockage ; agit en qualité de dépositaire des collections d'échantillons rassemblés par les collaborateurs des pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI) ; et gère une plateforme de services pour la récupération des échantillons, l'extraction d'ADN et l'envoi de matériel biologique aux collaborateurs du monde entier, conformément aux directives et aux protocoles internationaux. Au cours de ce biennium, la biobanque a participé à 24 projets faisant suite à 37 demandes de la part d'organismes internationaux. Dans le cadre de ces projets, 16 000 échantillons stockés dans l'azote liquide ont été récupérés, 16 000 extractions d'ADN et plus de 18 800 aliquotages d'ADN ont été réalisés, et 94 colis ont été envoyés vers 17 destinations différentes dans le monde. Parallèlement à ces activités en matière de recherche factuelle (Caboux *et al.*, 2012), l'accent a été mis sur l'introduction de protocoles de contrôle qualité rigoureux dans les services de traitement pré-analytique.

Figure 1. Activités sur la plateforme des services pré-analytiques de la biobanque du CIRC. © CIRC/R. Dray.



MISE EN PLACE D'OUTILS POUR LES BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE, NOTAMMENT STANDARDISATION DES PROCÉDURES

Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) représentent un aspect essentiel de la recherche en laboratoire. Pour faciliter les travaux menés au CIRC, et conformément à la mission du Centre chargé d'assurer le leadership de la recherche sur le cancer, nous avons donc mis en place plusieurs outils de BPL. Le Cahier de laboratoire électronique (CLE) en est un ; il remplace le cahier de laboratoire conventionnel sur papier. Le CLE n'est pas seulement une méthode de documentation sûre et sécurisée des données expérimentales, il permet également d'inclure des multimédia (clips audio/vidéo), des fichiers électroniques et des liens hypertextes vers des données de laboratoire. De plus, les informations saisies dans le CLE peuvent être organisées, partagées et facilement recherchées.

Dans cet esprit, nous avons également introduit un modèle type de standardisation des procédures de laboratoire dans tout le Centre. Ce modèle assure une documentation précise et actualisée des procédures, permettant ainsi de renforcer le bon fonctionnement des activités de laboratoire. Nous avons également mis en place pour l'ensemble du Centre un service de vérification et d'entretien des pipettes de laboratoire pour permettre aux chercheurs et aux techniciens un meilleur contrôle sur leurs expériences.

SOUTIEN À LA PLATEFORME DE SERVICES, AUX INSTALLATIONS ET ÉQUIPEMENTS COMMUNS DE LABORATOIRE

En droite ligne avec la Stratégie à moyen terme du CIRC 2010–2014 qui soulignait l'importance capitale d'une recherche interdisciplinaire, des efforts ont été déployés ces deux dernières années pour renforcer l'interaction entre les recherches en laboratoire et les études épidémiologiques. Pour soutenir cet effort, il faut en permanence améliorer et moderniser les équipements scientifiques et acquérir des instruments de pointe.

En 2012, le CIRC a ainsi modernisé sa plateforme biobanque avec le remplacement d'un ancien extracteur d'ADN haut débit et l'acquisition d'un système de documentation de gel d'électrophorèse et d'un système de mesure du volume d'ADN. Durant cette même période, un extracteur d'ADN/ARN et un scanner de lames numérique ont été acquis pour les besoins communs. En réponse à la charge de travail croissante, liée au développement de projets à grande échelle, le Centre a également fait l'acquisition de quatre robots spécialisés pour la préparation et l'extraction des échantillons, afin de fournir des données de haute qualité tout en réduisant le coût de la main d'œuvre. Le CIRC a aussi financé le remplacement de l'ancien système de pyroséquençage, outil essentiel à l'analyse haut débit des profils de méthylation de l'ADN.

Un programme de maintenance fiable et efficace est désormais en place pour veiller au bon entretien des équipements et assurer ainsi l'utilisation optimale de toutes les ressources disponibles. Par ailleurs, le Groupe LSB assure également l'approvisionnement en consommables et réactifs de laboratoire courants, facilitant ainsi l'accès aux fournitures communément utilisées.

HYGIÈNE ET SÉCURITÉ

Les questions d'hygiène et de sécurité sont traitées en étroite collaboration avec le médecin du personnel et le Comité d'hygiène et de sécurité. Le Groupe LSB agit en tant que conseiller technique auprès du Comité d'hygiène et de sécurité. Il organise régulièrement des sessions de formation pour informer le personnel de laboratoire et donner des rappels relatifs aux questions de sécurité.

SOUTIEN AUX BIOBANQUES DANS LES PAYS À REVENU FAIBLE ET INTERMÉDIAIRE

Bien que le développement des biobanques dans le monde se soit accéléré, on y a accordé relativement peu d'importance dans les PRFI, et ce, en dépit d'opportunités d'études considérables avec les partenaires de ces pays. En effet, les cohortes de population et les installations de biobanque sont sous-développées, voire inexistantes dans les PRFI, et bon nombre d'entre eux doivent encore élaborer des directives et des protocoles standards de gestion des échantillons ou réglementer les échanges d'échantillons biologiques à des fins de recherche.

C'est pourquoi le CIRC explore les possibilités de développement dans les PRFI d'un Réseau de biobanques et de cohortes (BCNet), qui permettra à ces pays de travailler ensemble de manière coordonnée et efficace, de palier conjointement aux insuffisances en infrastructures consacrées aux biobanques et de s'attaquer à d'autres défis communs, tels que les problèmes éthiques, juridiques et sociétaux. Suite à une analyse de situation concernant l'infrastructure et les installations dans

Figure 2. Participants à la réunion du Groupe de travail international BCNet. © CIRC/R. Dray.



les PRFI, le Centre a organisé une réunion du Groupe de travail international BCNet à Lyon, en septembre 2013, en collaboration avec le *National Cancer Institute Center for Global Health* des Etats-Unis. Les représentants de sociétés, d'organismes et de réseaux internationaux (ISBER, ESBB, RINC, NCRI, AORTIC et P³G) ont rencontré les partenaires des PRFI pour : i) identifier les régions potentielles et les opportunités de constituer des cohortes, ii) définir des buts et des objectifs précis pour le Réseau, iii) déterminer les objectifs à court et à long terme, et iv) conseiller le CIRC sur les prochaines étapes, notamment concernant le rôle particulier qu'il pourrait jouer dans cette initiative.

Le Centre participe également à certains projets nationaux de développement de biobanques – il soutient par exemple des initiatives en Egypte (*Academy of Scientific Research and Technology*, Le Caire) et en Inde (*Tata Memorial Hospital*, Bombay). Des visites sur site ont eu lieu en 2012–2013 dans le cadre de sa participation à l'organisation de ces deux projets de biobanque.

COLLABORATIONS INTERNATIONALES

Le Groupe LSB a participé aux recherches suivantes : Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie, EU-FP7-Prévention de la fibrose et du cancer

du foie en Afrique (PROLIFICA) (Fye *et al.*, 2013 ; Mendy *et al.*, 2013) et l'étude EU-FP7-EPIC-CVD. Il est également co-candidat à la subvention récemment accordée EU-FP7 BBMRI-LPC. Par ailleurs, le Centre étudie la possibilité de devenir membre du BBMRI-ERIC (*Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure – European Research Infrastructure Consortium*) en tant qu'observateur dans la catégorie des organisations internationales.

Le CIRC héberge les échantillons biologiques recueillis sur trois sites nationaux de recrutement participant au projet PROLIFICA. En tant que membre de sociétés internationales de biobanques, il a été choisi pour siéger aux comités de programme des conférences de l'ESBB (2012) et de l'ISBER (2013). Le Centre est aussi membre du comité d'experts indépendants des biobanques pour le programme « *Wellcome Trust and NIH-funded Human Heredity and Health in Africa (H3Africa) Common Fund Biorepository* ». Citons également parmi les réalisations importantes, sa contribution au *Handbook on Cancer Research in Africa* comme auteur principal du chapitre traitant des biobanques et du recueil d'échantillons biologiques. Cet ouvrage, commandité par AORTIC, sera publié fin 2013 et traduit en français et en portugais par l'OMS.

COMITÉS

COMITÉ DIRECTEUR DES LABORATOIRES (LSC)

La combinaison des recherches en laboratoire et en épidémiologie au sein même du CIRC offre des possibilités exceptionnelles d'études interdisciplinaires pour identifier les causes et les mécanismes du cancer et traduire les résultats ainsi obtenus par une meilleure prévention de la maladie. Sept Groupes ou Sections du CIRC se consacrent aux recherches en laboratoire (BMA, EGE, GCS, ICB, LSB, MMB et MPA). Ils ont recours à des méthodes et des techniques de pointe aussi diverses que le séquençage ADN haut débit, le génotypage des polymorphismes mononucléotidiques, le criblage mutationnel, la détection d'agents

infectieux, les dosages d'hormone et de nutriments, l'analyse du métabolome et l'imagerie biomoléculaire.

Le Comité directeur des laboratoires (LSC) supervise les plateformes centrales de laboratoire du CIRC et conseille le Directeur concernant leur utilisation afin d'en optimiser l'efficacité. Il se réunit chaque mois ou tous les deux mois pour discuter des questions liées à l'acquisition ou au remplacement des équipements de laboratoire, au développement et à la rénovation des installations de laboratoire, à l'optimisation de leur rentabilité et à l'établissement de collaborations externes.

Au cours des deux dernières années, le LSC a contribué à l'installation de deux nouveaux spectromètres de masse dédiés à l'analyse du métabolome humain, à l'acquisition d'un scanner d'images numériques pour la confirmation pathologique d'échantillons tumoraux, à la mise au point du cahier électronique de laboratoire, à l'initiation d'une nouvelle série de séminaires de veille technologique concernant les méthodes de laboratoire, à l'organisation de réunions régulières du personnel technique des laboratoires et au lancement d'un nouveau site intranet dédié aux activités de laboratoire.

COMITÉ DIRECTEUR DE LA BIOBANQUE (BSC)

La biobanque du CIRC héberge près de 6 millions d'échantillons biologiques et ce nombre ne cesse d'augmenter avec les activités de recherche en cours. Le Comité directeur de la biobanque (BSC) supervise les activités de celle-ci et conseille le Directeur sur son développement stratégique, ainsi que sur ses avantages et les difficultés liées à la nature hétérogène des besoins du Centre en matière de collecte et de conservation d'échantillons biologiques.

Au cours de l'exercice 2012–2013, l'une des principales réalisations du BSC concernait la création et la mise en œuvre d'une politique d'accès aux échantillons de la biobanque du Centre. L'objectif de cette politique consiste à garantir une exploitation optimale de ces échantillons dans la recherche sur le cancer, en donnant aux chercheurs qualifiés des directives claires pour leurs demandes d'accès. Le BSC a également apporté son soutien aux aspects

logistiques quotidiens de la biobanque. Il a aussi participé à la poursuite de la mise en place des systèmes de gestion des échantillons, notamment en débattant des différents types d'informations nécessaires à la normalisation des données entre les études.

Le Comité d'éthique du CIRC (IEC) est composé de 13 membres, dont huit membres extérieurs, un membre de l'OMS et quatre membres appartenant au personnel du CIRC.

Au cours de l'exercice 2012–2013, l'IEC s'est réuni huit fois (jusqu'en juillet 2013). Lors de ces réunions, sur les 60 projets examinés, 47 ont été approuvés, huit ont été renvoyés pour

une nouvelle soumission ou demande de renseignements complémentaires avant approbation, quatre ont reçu une approbation provisoire sous réserve d'information supplémentaires et un projet a été rejeté.

Le Groupe consultatif d'éthique du CIRC (EAV), constitué de trois experts internationaux, apporte au IEC ses conseils sur les questions d'éthique

quand c'est nécessaire. Au cours de ce biennium, il a été consulté à propos de la marche à suivre lors de découvertes fortuites dans le cadre des études génomiques. Pour plus d'information sur IEC et EAV, consulter le site internet IEC (<http://ethics.iarc.fr/role.php>).

COMITÉ D'HYGIÈNE ET DE SÉCURITÉ (OHSC)

Le Comité d'hygiène et de sécurité du CIRC (OHSC) travaille en étroite collaboration avec le médecin du personnel et les services administratifs afin d'assurer un environnement de travail sûr et confortable à tout le personnel du Centre.

Il assure ainsi des activités d'éducation avec une introduction générale à la sécurité pour les nouveaux arrivants, une présentation des extincteurs d'incendie, un cours destiné à l'équipe

des premiers secours, des programmes de formation pour les nouveaux venus dans les laboratoires et tous ceux qui travaillent dans des installations de niveau 2 et 3, ainsi qu'un cours sur les risques encourus lors de la manipulation d'azote liquide.

Principales activités du OHSC au cours de l'exercice 2012–2013 : inspection par l'autorité française de sûreté nucléaire de toutes les procédures employant la radioactivité,

avec pour résultat la mise en place de nouvelles méthodes de surveillance pour le personnel manipulant des radio-isotopes ; soumission d'une nouvelle demande d'autorisation de manipulation d'organismes génétiquement modifiés à la Commission de génie génétique du Ministère de l'enseignement supérieur et de la Recherche ; mise en place d'une procédure actualisée du suivi médical des personnels de laboratoire, adaptée selon leurs expositions potentielles.

CONSEIL DE DIRECTION ET CONSEIL SCIENTIFIQUE DU CIRC

LE CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER (CIRC) EST RÉGI PAR SES PROPRES ORGANES DIRECTEURS : LE CONSEIL DE DIRECTION DU CIRC ET LE CONSEIL SCIENTIFIQUE DU CIRC.

CONSEIL DE DIRECTION

La politique générale du CIRC est supervisée par un Conseil de Direction composé des représentants des Etats participants et du Directeur général de l'Organisation mondiale de la Santé. Un Conseil scientifique examine régulièrement le programme de recherche du CIRC. C'est le Conseil de Direction qui élit le Directeur du CIRC pour cinq ans. Le Dr Christopher Wild a été réélu en mai 2013 pour un deuxième mandat de cinq ans qui prendra effet au 1^{er} janvier 2014.

CONSEIL SCIENTIFIQUE

Le Conseil scientifique est composé de personnalités scientifiques hautement



qualifiées, choisies au regard de leurs compétences techniques dans le domaine de la recherche sur le cancer et les domaines connexes. Les membres du Conseil scientifiques sont nommés en qualité d'experts et non de représentants des Etats participants. Quand une place se libère au Conseil scientifique, l'Etat participant qui a désigné le membre sortant peut proposer au maximum deux experts pour le remplacer. Les membres du Conseil scientifique sont nommés pour un mandat de quatre ans par le Conseil de Direction. Le Conseil scientifique est chargé, entre autres, de conseiller le Directeur, de procéder à des évaluations périodiques des activités du CIRC, de formuler des recommandations

sur son programme permanent d'activités et de préparer les projets spéciaux à soumettre au Conseil de Direction.

BUDGET

Les activités du CIRC sont partiellement financées par les contributions au budget régulier payées par ses Etats participants. En plus du budget régulier, une part importante du financement provient de sources extrabudgétaires, essentiellement des subventions nationales et internationales. Pour la période biennale 2012–2013, le budget a été approuvé en mai 2011, à hauteur de 39 419 315 €.

ÉTATS PARTICIPANTS ET REPRÉSENTANTS AUX CONSEILS DE DIRECTION DU CIRC CINQUANTE-QUATRIÈME SESSION, 17–18 MAI 2012

FINLANDE

Professeur Pekka Puska, Président
Directeur général, National Institute for
Health and Welfare
Helsinki

Dr Sakari Karjalainen
Secrétaire général, Cancer Society of
Finland
Helsinki

Professeur Harri Vainio
Directeur général, Finnish Institute of
Occupational Health
Helsinki

ROYAUME-UNI DE GRANDE-BRETAGNE ET D'IRLANDE DU NORD

Dr Mark Palmer, Vice-président
Directeur, International Strategy,
Medical Research Council
Londres

SUISSE

Dr Diane Steber Büchli, Rapporteur
Collaboratrice scientifique, Office
fédéral de la Santé publique
Berne

ALLEMAGNE

Dr Irene Keinhorst
Conseillère, Division of Global Health,
Federal Ministry of Health
Berlin

AUSTRALIE

Professeur Christopher Baggoley
Médecin chef, Department of Health and
Ageing
Canberra

AUTRICHE

Dr Hemma Bauer
Austrian Federal Ministry of Science
and Research
Vienne

BELGIQUE

M. Lieven De Raedt
Attaché Relations internationales
SPF Santé publique, Sécurité de la
chaîne alimentaire et environnement
Bruxelles

CANADA

Dr Morag Park
Directeur scientifique, Institut de la
recherche sur le cancer
Instituts canadiens de la recherche sur
le cancer
Montréal, Québec

Mme Lucero Hernandez
Conseillère principale, Division des
relations multilatérales
Direction des Affaires internationales
Direction générale de la politique
stratégique, Santé Canada
Ottawa, Ontario

DANEMARK

Professeur Herman Autrup
University of Aarhus School of Public
Health
Aarhus

ESPAGNE

Dr Carlos Segovia
Directeur adjoint des Programmes de
recherche internationaux
Institut de Santé Charles III, Ministère
des Sciences et de l'Innovation
Madrid

ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Dr Lisa Stevens
Directrice adjointe, Center for Global
Health
National Cancer Institute, Department of
Health and Human Services
Bethesda, Maryland

Dr Joe B. Harford
Conseiller principal, Center for Global
Health
National Cancer Institute, National
Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Dr Peter Mamacos
Directeur, Multilateral Branch, Office of
Global Affairs
Department of Health and Human
Services
Bethesda, Maryland

FÉDÉRATION DE RUSSIE

Dr Oleg Salagay
Directeur adjoint, Department of
Innovative Policy and Science
Ministry of Health and Social
Development
Moscou

Dr Elena Skachkova
Directrice adjointe, Department
of Medical Care Organisation and
Healthcare Development
Ministry of Health and Social
Development
Moscou





Mme Yulia Bakonina
Spécialiste, Department of International
Cooperation
Ministry of Health and Social
Development
Moscou

FRANCE

Professeur Agnès Buzyn
Présidente, Institut national du Cancer
(INCa)
Boulogne-Billancourt

INDE

Professeur G.K. Rath (excusé)
Directeur, Dr B.R. Ambedkar Institute
Rotary Cancer Hospital (DBRAIRCH)
All India Institute of Medical Sciences
(AIIMS)
New Delhi

IRLANDE

Dr Tony Holohan (excusé)
Médecin chef, Department of Health and
Children
Dublin

ITALIE

Pas de représentant

JAPON

Dr Masato Mugitani
Vice-ministre pour la Santé mondiale,
Ministry of Health, Labour, and Welfare
Tokyo

Dr Yukiko Nakatani
Directeur adjoint, Mental Health and
Welfare Division, Ministry of Health,
Labour, and Welfare
Tokyo

NORVÈGE

Dr Henrietta Blankson
Conseillère principale, The Research
Council of Norway
Oslo

PAYS-BAS

M. Jeroen Hulleman
Conseiller principal, Public Health
Directorate, Ministry of Health, Welfare,
and Sport
La Haye

RÉPUBLIQUE DE CORÉE

Dr Byung-Guk Yang
Directeur général, Bureau of Public
Health Policy, Ministry of Health and
Welfare
Séoul

Dr Soon-se Park

Directeur adjoint, Division of Disease
Control Policy, Ministry of Health and
Welfare
Séoul

Dr Jeongseon Kim
Division of Cancer Epidemiology and
Prevention, National Cancer Center
Research Institute
Gyeonggi-do

SUÈDE

Professeur Mats Ulfendahl (excusé)
Secrétaire général, Swedish Research
Council – Medicine
Stockholm

TURQUIE

Professeur Murat Tuncer
Directeur, Cancer Control Department,
Ministry of Health
Ankara

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

Dr Oleg Chestnov
Sous-directeur général, Maladies non
transmissibles et santé mentale (NMH)
Siège OMS, Genève

Mme Joanne McKeough
Bureau du Conseil juridique
Siège OMS, Genève

Dr Cecilia Sepulveda
Conseillère principale pour la Lutte
contre le Cancer, Prévention et prise en
charge des maladies chroniques
Siège OMS, Genève

Dr Andreas Ullrich
Médecin, Maladies chroniques et
promotion de la santé
Siège OMS, Genève

OBSERVATEURS

VÉRIFICATEUR DES COMPTES

Mme Usha S. Sankar
Additional Deputy Comptroller and
Auditor General of India
New Delhi, Inde

UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER

M. Cary Adams
Directeur exécutif, Union internationale
contre le cancer (UICC)
Genève

CONSEIL SCIENTIFIQUE

Professeur Ian Frazer, Président sortant
Professeur Mads Melbye, Président
entrant

CINQUANTE-CINQUIÈME SESSION, 16–17 MAI 2013

FINLANDE

Professeur Pekka Puska, Président
Directeur général, National Institute for
Health and Welfare
Helsinki

Dr Sakari Karjalainen
Secrétaire général, Cancer Society of
Finland
Helsinki

ROYAUME-UNI DE GRANDE BRETAGNE ET D'IRLANDE DU NORD

Dr Mark Palmer, Vice-président
Chef, International Strategy, Medical
Research Council
Londres

Dr Rhoswyn Walker
Directeur de programme, Medical
Research Council
Londres

CANADA

Dr Morag Park, Rapporteur
Directeur scientifique, Institut de la
recherche sur le cancer
Instituts canadiens de la recherche sur
le cancer
Montréal, Québec

Mme Lucero Hernandez
Conseillère principale, Division des
relations multilatérales
Direction des Affaires internationales
Direction générale de la politique
stratégique, Santé Canada
Ottawa, Ontario

ALLEMAGNE

Mme Chariklia Balas
Cadre supérieur, Division of Global
Health, Federal Ministry of Health
Bonn

Dr Irene Keinhorst
Conseillère, Division of Global Health,
Federal Ministry of Health
Berlin

AUSTRALIE

Professeur Christopher Baggeley
Médecin chef, Department of Health and
Ageing
Canberra

AUTRICHE

Dr Hemma Bauer
Austrian Federal Ministry of Science
and Research
Vienne

BELGIQUE

Mr Lieven De Raedt
Attaché Relations internationales
SPF Santé publique, Sécurité de la
chaîne alimentaire et environnement
Bruxelles

BRÉSIL

Dr Luiz Antonio Santini
Directeur général, Brazilian National
Cancer Institute (INCA)
Rio de Janeiro

Dr Marisa Dreyer Breitenbach
Coordinatrice de la recherche, Brazilian
National Cancer Institute (INCA)
Rio de Janeiro

DANEMARK

Professeur Herman Autrup
University of Aarhus School of Public
Health
Aarhus

ESPAGNE

Dr María José G. Suso
Ministry of Economy and
Competitiveness, Institut de Santé
Charles III
International Research Programmes &
Institutional Relations
Madrid

ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Dr Lisa Stevens
Directrice adjointe, Center for Global
Health
National Cancer Institute, Department of
Health and Human Services
Bethesda, Maryland

Mme Gabrielle Lamourelle
Analyste santé internationale, Policy
Office, Office of Global Affairs
Department of Health and Human
Services
Washington, DC

Mme Mary Blanca Rios
Conseillère principale, Office of
Management, Policy, and Resources
Bureau of International Organization
Affairs, Department of State
Washington, DC



Dr Jeff Glenn
Analyste politique mondiale, Division of
Cancer Prevention and Control
Centers for Disease Control and
Prevention, Department of Health and
Human Services
Atlanta, Georgia

FÉDÉRATION DE RUSSIE

Mme Lidia Gabuniya
Spécialiste, Department of International
Cooperation, Ministry of Health
Moscou

FRANCE

Professeur Agnès Buzyn
Présidente, Institut national du Cancer
(INCa)
Boulogne-Billancourt

INDE

Professeur G.K. Rath (excusé)
Directeur, Dr B.R. Ambedkar Institute
Rotary Cancer Hospital (DBAIRCH)
All India Institute of Medical Sciences
(AIIMS)
New Delhi

IRLANDE

Dr Susan O'Reilly
Directrice nationale, National Cancer
Control Programme
Dublin

ITALIE

Pas de représentant

JAPON

Dr Masato Mugitani
Vice-ministre pour la Santé mondiale,
Ministry of Health, Labour, and Welfare
Tokyo

Dr Makiyo Iwata
Chef de section, International Affairs
Division, Minister's Secretariat
Ministry of Health, Labour, and Welfare
Tokyo

NORVÈGE

Dr Edgar Rivedal
Coordinateur scientifique, Norwegian
Scientific Committee for Food Safety
Oslo

Dr Henrietta Blankson
Conseillère principale, The Research
Council of Norway
Oslo

PAYS-BAS

Dr Jack Hutten
Chef, Division of Public Health Care,
Ministry of Health, Welfare, and Sport
La Haye

M. Jeroen Hulleman
Conseiller principal, Public Health
Directorate, Ministry of Health, Welfare,
and Sport
La Haye

QATAR

Dr Faleh Mohammed Hussain Ali
Secrétaire général adjoint aux Affaires
politiques, The Supreme Council of
Health
Doha

RÉPUBLIQUE DE CORÉE

Dr Sung Woong Ra
Directeur, Division of Disease Control
Policy, Ministry of Health and Welfare
Séoul

Dr Jeongseon Kim
Division of Cancer Epidemiology and
Prevention, National Cancer Center
Research Institute
Gyeonggi-do

Dr Yeol Kim
Directeur, Cancer Control Division,
National Cancer Center
Gyeonggi-do

SUÈDE

Professeur Mats Ulfendahl (excusé)
Secrétaire général, Swedish Research
Council – Medicine
Stockholm

Dr Karin Schmekel
Directrice adjointe, Ministry of Education
and Research, Division for Research
Policy
Stockholm

SUISSE

Dr Diane Steber Büchli
Collaboratrice scientifique, Office
fédéral de la Santé publique
Berne

TURQUIE

Professeur Murat Tuncer
Directeur, Cancer Control Department,
Ministry of Health
Ankara

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

Dr Oleg Chestnov
Sous-directeur général, Maladies non
transmissibles et santé mentale (NMH)
Siège OMS, Genève

Mme Joanne McKeough
Bureau du Conseil juridique
Siège OMS, Genève

OBSERVATEURS

VÉRIFICATEUR DES COMPTES

M. Lito Q. Martin (excusé)
Directeur, International Audit and
Relations Office, Commission on Audit
Quezon City, Philippines

UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER

M. Cary Adams
Directeur exécutif, Union internationale
contre le cancer (UICC), Genève

CONSEIL SCIENTIFIQUE

Professeur Mads Melbye, Président

MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE (2012)

Dr Ahti Anttila
Mass Screening Registry, Finnish
Cancer Registry
Helsinki, Finlande

Professeur Bettina Borisch
Institute of Social and Preventive
Medicine, University of Geneva Medical
School
Genève, Suisse

Dr Florence Demenais
INSERM U946, Variabilité génétique et
Maladies humaines
Fondation Jean Dausset/CEPH
Paris, France

Dr Paul W. Dickman
Department of Medical Epidemiology
and Biostatistics (MEB), Karolinska
Institutet
Stockholm, Suède

Professeur Ian Frazer, Président
Directeur général et Directeur de
recherche, Translational Research
Institute
Woolloongabba, Queensland, Australie

Professeur Richard Gallagher
BC Cancer Agency, Cancer Control
Research
Vancouver, Colombie-Britannique,
Canada

Dr Luca Gianni
Directeur, Department of Medical
Oncology
Fondazione Centro San Raffaele del
Monte Tabor
Milan, Italie

Dr Inger Torhild Gram
Institute for Community Medicine,
University of Tromsø
Tromsø, Norvège

Dr Murat Gültekin
Cancer Control Department, Ministry of
Health of Turkey
Ankara, Turquie

Professeur Karin Haustermans
Department of Radiation Oncology and
Experimental Radiation
Catholic University Leuven/University
Hospital Gasthuisberg Leuven
Louvain, Belgique

Dr In-Hoo Kim
Directeur, Research Institute, National
Cancer Center
Gyeonggi-do, République de Corée

Professeur Sir Alex Markham
University of Leeds, Institute of
Molecular Medicine
Leeds, Royaume-Uni

Professeur Mads Melbye,
Vice-président
Directeur, Division of Epidemiology,
Statens Serum Institut
Copenhague, Danemark

Dr Deirdre Murray
National Cancer Control Programme,
Department of Public Health
Cork, Irlande

Dr Hitoshi Nakagama
Directeur adjoint, National Cancer
Center Research Institute
Tokyo, Japon

Dr Marina Pollán Santamaria
Centre national d'Epidémiologie,
Institut de Santé Charles III
Madrid, Espagne

Professeur Thangarajan Rajkumar
Chef, Department of Molecular
Oncology, Cancer Institute (WIA)
Chennai, Inde

Professeur Martyn Smith
Division of Environmental Health
Sciences, School of Public Health,
University of California
Berkeley, Californie, Etats-Unis

Professeur Giulio Superti-Furga,
Rapporteur
Directeur, Centre of Molecular Medicine
of the Austrian Academy of Sciences
Vienne, Autriche

Dr Sergei Tjulandin
Cancer Research Center (CRC)
Moscou, Fédération de Russie

Dr Cornelia (Neli) Ulrich
National Center for Tumor Diseases
(NCT), German Cancer Research
Center
Heidelberg, Allemagne

Professeur Piet A. van den Brandt
Department of Epidemiology, Maastricht
University
Maastricht, Pays-Bas



MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE (2013)

Dr Ahti Anttila
Mass Screening Registry, Finnish
Cancer Registry
Helsinki, Finlande

Dr Nuria Aragonés
Environmental and Cancer
Epidemiology
Centre national d'Epidémiologie, Institut
de Santé Charles III
Madrid, Espagne

Professeur James F. Bishop
Directeur exécutif, Victorian
Comprehensive Cancer Centre
Royal Melbourne Hospital
Melbourne, Victoria, Australie

Professeur Bettina Borisch
Institute of Social and Preventive
Medicine, University of Geneva Medical
School
Genève, Suisse

Dr Florence Demeais
INSERM U946, Variabilité génétique et
Maladies humaines
Fondation Jean Dausset/CEPH
Paris, France

Dr Paul W. Dickman
Department of Medical Epidemiology
and Biostatistics (MEB), Karolinska
Institutet
Stockholm, Suède

Professeur Richard Gallagher,
Rapporteur
BC Cancer Agency, Cancer Control
Research
Vancouver, Colombie-Britannique,
Canada

Dr Luca Gianni
Directeur, Department of Medical
Oncology
Fondazione Centro San Raffaele del
Monte Tabor
Milan, Italie

Dr Inger Torhild Gram
Institute for Community Medicine,
University of Tromsø
Tromsø, Norvège



Dr Murat Gültekin
Cancer Control Department, Ministry of
Health of Turkey
Ankara, Turquie

Professeur Nicholas C. Jones
Paterson Institute for Cancer Research,
Christie Hospital NHS Trust
Manchester, Royaume-Uni

Dr In-Hoo Kim
Directeur, Research Institute, National
Cancer Center
Gyeonggi-do, République de Corée

Professeur Mads Melbye, Président
Directeur, Division of Epidemiology,
Statens Serum Institut
Copenhague, Danemark

Dr Deirdre Murray
National Cancer Control Programme,
Department of Public Health
Cork, Irlande

Professeur Thangarajan Rajkumar
Chef, Department of Molecular
Oncology, Cancer Institute (WIA)
Chennai, Inde

Professeur Martyn Smith
Division of Environmental Health
Sciences, School of Public Health,
University of California
Berkeley, Californie, Etats-Unis

Professeur Christos Sotiriou
Breast Cancer Translational Research
Laboratory
Jules Bordet Institute, Université Libre
de Bruxelles
Bruxelles, Belgique

Professeur Giulio Superti-Furga
Directeur, Centre of Molecular Medicine
of the Austrian Academy of Sciences
Vienne, Autriche

Dr Sergei Tjulandin
Cancer Research Center (CRC)
Moscou, Fédération de Russie

Dr Cornelia (Neli) Ulrich, Vice-
présidente
National Center for Tumor Diseases
(NCT), German Cancer Research
Center
Heidelberg, Allemagne

Professeur Piet A. van den Brandt
Department of Epidemiology, Maastricht
University
Maastricht, Pays-Bas

Dr Teruhiko Yoshida
Chef, Division of Genetics, National
Cancer Center Research Institute
(NCCRI)
Tokyo, Japon

PUBLICATIONS DU CIRC 2012–2013

- Abbas S, Linseisen J, Rohrmann S *et al.* (2013a). Dietary intake of vitamin D and calcium and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Nutr Cancer*, 65:178–187. <http://dx.doi.org/10.1080/01635581.2013.752018> PMID:23441605
- Abbas S, Linseisen J, Rohrmann S *et al.* (2013b). Dietary vitamin D intake and risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: the EPIC-InterAct study. *Eur J Clin Nutr*, [pub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2013.235> PMID:24253760
- Abedi-Ardekani B, Dar NA, Mir MM *et al.* (2012). Epidermal growth factor receptor (*EGFR*) mutations and expression in squamous cell carcinoma of the esophagus in central Asia. *BMC Cancer*, 12:602. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-12-602> PMID:23244191
- Accardi R, Fathallah I, Gruffat H *et al.* (2013). Epstein-Barr virus transforming protein LMP-1 alters B cells gene expression by promoting accumulation of the oncoprotein Δ Np73 α . *PLoS Pathog*, 9:e1003186. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1003186> PMID:23516355
- Aghcheli K, Parsian H, Qujeq D *et al.* (2012). Serum hyaluronic acid and laminin as potential tumor markers for upper gastrointestinal cancers. *Eur J Intern Med*, 23:58–64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2011.07.018> PMID:22153533
- Agostini M, Ferro G, Burstyn I *et al.*; IARC European Asphalt Workers Study consortium (2013). Does a more refined assessment of exposure to bitumen fume and confounders alter risk estimates from a nested case-control study of lung cancer among European asphalt workers? *Occup Environ Med*, 70:195–202. <http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2012-100839> PMID:23322919
- Agudo A, Bonet C, Sala N *et al.* (2013). Hemochromatosis (*HFE*) gene mutations and risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Carcinogenesis*, 34:1244–1250. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgt045> PMID:23389292
- Agudo A, Bonet C, Travier N *et al.* (2012). Impact of cigarette smoking on cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *J Clin Oncol*, 30:4550–4557. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.41.0183> PMID:23169508
- Ahmad J, Le Calvez-Kelm F, Daud S *et al.* (2012). Detection of *BRCA1/2* mutations in breast cancer patients from Thailand and Pakistan. *Clin Genet*, 82:594–598. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.2012.01869.x> PMID:22486713
- Aleksandrova K, Boeing H, Jenab M *et al.* (2012a). Leptin and soluble leptin receptor in risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Cancer Res*, 72:5328–5337. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-0465> PMID:22926557
- Aleksandrova K, Boeing H, Jenab M *et al.* (2012b). Total and high-molecular weight adiponectin and risk of colorectal cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. *Carcinogenesis*, 33:1211–1218. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgs133> PMID:22431719
- Aleksandrova K, Drogan D, Boeing H *et al.* (2013a). Adiposity, mediating biomarkers and risk of colon cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Int J Cancer*, 134:612–621. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28368> PMID:23824948
- Aleksandrova K, Pischon T, Buijsse B *et al.* (2013b). Adult weight change and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Cancer*, 49:3526–3536. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.06.021> PMID:23867126
- Allen NE, Appleby PN, Key TJ *et al.* (2013). Macronutrient intake and risk of urothelial cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*, 132:635–644. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27643> PMID:22618737
- Amadou A, Fabre A, Torres-Mejia G *et al.* (2013a). Hormonal therapy and risk of breast cancer in Mexican women. *PLoS ONE*, 8:e79695. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0079695> PMID:24260282
- Amadou A, Ferrari P, Muwonge R *et al.* (2013b). Overweight, obesity and risk of premenopausal breast cancer according to ethnicity: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Obes Rev*, 14:665–678. <http://dx.doi.org/10.1111/obr.12028> PMID:23615120
- Amadou A, Hainaut P, Romieu I (2013c). Role of obesity in the risk of breast cancer: lessons from anthropometry. *J Oncol*, 2013:906495. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/906495> PMID:23431300
- Anantharaman D, Gheith T, Waterboer T *et al.* (2013). Human papillomavirus infections and upper aero-digestive tract cancers: the ARCADE study. *J Natl Cancer Inst*, 105:536–545. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djt053> PMID:23503618

- Andersen TV, Schmidt LS, Poulsen AH *et al.* (2013). Patterns of exposure to infectious diseases and social contacts in early life and risk of brain tumours in children and adolescents: an international case-control study (CEFALO). *Br J Cancer*, 108:2346–2353. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.201> PMID:23652309
- Andreotti G, Birmann B, De Roos AJ *et al.* (2013). A pooled analysis of alcohol consumption and risk of multiple myeloma in the international multiple myeloma consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 22:1620–1627. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0334> PMID:23964064
- Anttila A, Halloran SP, Nicula FA *et al.* (2013). Building European capacity and expertise in secondary cancer prevention: towards a common core curriculum for cancer screening. In: Martin-Moreno JM, Albrecht T, Radoš Krnel S, eds. *Boosting Innovation and Cooperation in European Cancer Control: Key Findings from the European Partnership for Action Against Cancer*, pp. 87–116. Brussels, Belgium: WHO European Centre for Health Policy. Available at <http://www.epaac.eu/news/346-boosting-innovation-and-cooperation-in-european-cancer-control>.
- Appel CW, Johansen C, Deltour I *et al.* (2013). Early parental death and risk of hospitalization for affective disorder in adulthood. *Epidemiology*, 24:608–615. <http://dx.doi.org/10.1097/EDE.0b013e3182915df8> PMID:23676260
- Arbyn M, de Sanjosé S, Saraiya M *et al.* (2012a). EUROGIN 2011 roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease. *Int J Cancer*, 131:1969–1982. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27650> PMID:22623137
- Arbyn M, Ronco G, Anttila A *et al.* (2012b). Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*, 30 Suppl 5:F88–F99. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.095> PMID:23199969
- Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW *et al.* (2013a). Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Registry database. *Eur J Cancer*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.09.002> PMID:24120180
- Arnold M, Moore SP, Hassler S *et al.* (2013b). The burden of stomach cancer in indigenous populations: a systematic review and global assessment. *Gut*, [epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305033> PMID:24153248
- Arrosi S, Maceira V, Paolino M, Sankaranarayanan R (2012). Acceptability and uptake of HPV vaccine in Argentina before its inclusion in the immunization program: a population-based survey. *Vaccine*, 30:2467–2474. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.01.032> PMID:22266289
- Aruhuri B, Tarivonda L, Tenet V *et al.* (2012). Prevalence of cervical human papillomavirus (HPV) infection in Vanuatu. *Cancer Prev Res (Phila)*, 5:746–753. <http://dx.doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-11-0515> PMID:22427345
- Ashley L, Jones H, Thomas J *et al.* (2013). Integrating patient reported outcomes with clinical cancer registry data: a feasibility study of the electronic Patient-Reported Outcomes From Cancer Survivors (ePOCS) system. *J Med Internet Res*, 15:e230. <http://dx.doi.org/10.2196/jmir.2764> PMID:24161667
- Atkin WS, Valori R, Kuipers EJ *et al.*; International Agency for Research on Cancer (2012). European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition – Colonoscopic surveillance following adenoma removal. *Endoscopy*, 44 Suppl 3:SE151–SE163. PMID:23012119
- Aubin F, Gheit T, Prétet JL *et al.* (2013). Effect of infliximab on the UVB-induced apoptosis of keratinocytes infected by HPV38 E6/E7. *ISRN Dermatol*, 2013:907189. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/907189> PMID:23533798
- Augustin LS, Malerba S, Lugo A *et al.* (2013). Associations of bread and pasta with the risk of cancer of the breast and colorectum. *Ann Oncol*. 24:3094–3099. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt383> PMID:24155133
- Aury-Landas J, Bougeard G, Castel H *et al.* (2013). Germline copy number variation of genes involved in chromatin remodelling in families suggestive of Li-Fraumeni syndrome with brain tumours. *Eur J Hum Genet*, 21:1369–1376. <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2013.68> PMID:22612572
- Aushev VN, Zborovskaya IB, Laktionov KK *et al.* (2013). Comparisons of microRNA patterns in plasma before and after tumor removal reveal new biomarkers of lung squamous cell carcinoma. *PLoS One*, 8:e78649. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0078649> PMID:24130905
- Aydin D, Feychting M, Schüz J, Röösl M; CEFALO study team (2012). Childhood brain tumours and use of mobile phones: comparison of a case-control study with incidence data. *Environ Health*, 11:35. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-11-35> PMID:22607537
- Azizova T, Fedirko V, Tsareva J *et al.* (2012). An inter-institutional comparison of causes of death in the cause-of-death register of Ozyorsk in the Russian Federation: Mayak Workers Study Cohort. *Methods Inf Med*, 51:144–149. <http://dx.doi.org/10.3414/ME11-01-0049> PMID:22311170
- Baba NDOM, Sauvaget C (2013). Le cancer en Mauritanie: résultats sur 10 ans du registre hospitalier de Nouakchott. *Pan Afr Med J*, 14:149. PMID:23785554
- Badiali M, Gleize V, Paris S *et al.* (2012). KIAA1549-BRAF fusions and IDH mutations can coexist in diffuse gliomas of adults. *Brain Pathol*, 22:841–847. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1750-3639.2012.00603.x> PMID:22591444
- Bagnardi V, Rota M, Botteri E *et al.* (2013). Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol*, 24:301–308. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds337> PMID:22910838
- Baltar VT, Xun WW, Johansson M *et al.* (2013). A structural equation modelling approach to explore the role of B vitamins and immune markers in lung cancer risk. *Eur J Epidemiol*, 28:677–688. <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-013-9793-z> PMID:23532743
- Bamia C, Lagiou P, Buckland G *et al.* (2013). Mediterranean diet and colorectal cancer risk: results from a European cohort. *Eur J Epidemiol*, 28:317–328. <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-013-9795-x> PMID:23579425
- Bartlett YK, Selby DL, Newsham A *et al.* (2012). Developing a useful, user-friendly website for cancer patient follow-up: users' perspectives on ease of access and usefulness. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 21:747–757. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2354.2012.01357.x> PMID:22533456
- Basu P, Mittal S, Bhaumik S *et al.* (2013). Prevalence of high-risk human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasias in a previously unscreened population—a pooled analysis from three studies. *Int J Cancer*, 132:1693–1699. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27793> PMID:22907663

- Baumgarten P, Harter PN, Tönjes M *et al.* (2013). Loss of *FUBP1* expression in gliomas predicts *FUBP1* mutation and is associated with oligodendroglial differentiation, *IDH1* mutation and 1p/19q loss of heterozygosity. *Neuropathol Appl Neurobiol*, [epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1111/nan.12088> PMID:24117486
- Baussano I, Elfström KM, Lazzarato F *et al.* (2013d). Type-specific human papillomavirus biological features: validated model-based estimates. *PLoS One*, 8:e81171. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0081171> PMID:24400036
- Baussano I, Franceschi S, Gillio-Tos A *et al.* (2013b). Difference in overall and age-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in Italy: evidence from NTCC trial. *BMC Infect Dis*, 13:238. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-238> PMID:23706168
- Baussano I, Lazzarato F, Ronco G *et al.* (2013a). Benefits of catch-up in vaccination against human papillomavirus in medium- and low-income countries. *Int J Cancer*, 133:1876–1881. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28197> PMID:23564420
- Baussano I, Mercadante S, Pareek M *et al.* (2013c). High rates of *Mycobacterium tuberculosis* among socially marginalized immigrants in low-incidence area, 1991–2010, Italy. *Emerg Infect Dis*, 19:1437–1445. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1909.120200> PMID:23965807
- Bayle M-L, Wopereis S, Bouwman J *et al.* (2012). Semi-targeted metabolomic approaches to validate potential markers of health for micronutrients: analytical perspectives. *Metabolomics*, 8:1114–1129. <http://dx.doi.org/10.1007/s11306-012-0419-3>
- Becker N, Falster MO, Vajdic CM *et al.* (2012a). Self-reported history of infections and the risk of non-Hodgkin lymphoma: an InterLymph pooled analysis. *Int J Cancer*, 131:2342–2348. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27438> PMID:22266776
- Becker N, Schnitzler P, Boffetta P *et al.* (2012b). Hepatitis B virus infection and risk of lymphoma: results of a serological analysis within the European case-control study EpiLymph. *J Cancer Res Clin Oncol*, 138:1993–2001. <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-012-1279-y> PMID:22767316
- Behrens T, Kendzia B, Treppmann T *et al.* (2013). Lung cancer risk among bakers, pastry cooks and confectionary makers: the SYNERGY study. *Occup Environ Med*, 70:810–814. <http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2013-101469> PMID:23911873
- Bellaud G, Gheit T, Pugin A *et al.* (2013). Prevalence of human Papillomavirus DNA in eyebrow hairs plucked from patients with psoriasis treated with TNF inhibitors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, [epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.12308> PMID:24206262
- Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y *et al.* (2012b). Carcinogenicity of diesel-engine and gasoline-engine exhausts and some nitroarenes. [Cancérogénicité des effluents de moteurs diesel et essence et de certain hydrocarbures aromatiques polycycliques nitrés (nitro-HAP ou nitroarènes)]. *Pollution Atmosphérique: climat, santé, société*, 43–44.
- Benbrahim-Tallaa L, Baan RA, Grosse Y *et al.*; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group (2012a). Carcinogenicity of diesel-engine and gasoline-engine exhausts and some nitroarenes. *Lancet Oncol*, 13:663–664. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70280-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70280-2) PMID:22946126
- Benson VS, Atkin WS, Green J *et al.*; International Colorectal Cancer Screening Network (2012). Toward standardizing and reporting colorectal cancer screening indicators on an international level: The International Colorectal Cancer Screening Network. *Int J Cancer*, 130:2961–2973. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.26310> PMID:21792895
- Benson VS, Pirie K, Schüz J *et al.*; Million Women Study Collaborators (2013). Mobile phone use and risk of brain neoplasms and other cancers: prospective study. *Int J Epidemiol*, 3:792–802. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyt072> PMID:23657200
- Beral V, Gaitskell K, Hermon C *et al.*; Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer (2012). Ovarian cancer and smoking: individual participant meta-analysis including 28,114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies. *Lancet Oncol*, 13:946–956. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70322-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70322-4) PMID:22863523
- Béranger R, Le Cornet C, Schüz J, Fervers B (2013). Occupational and environmental exposures associated with testicular germ cell tumours: systematic review of prenatal and life-long exposures. *PLoS One*, 8:e77130. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0077130> PMID:24155923
- Bergmann MM, Rehm J, Klipstein-Grobusch K *et al.* (2013). The association of pattern of lifetime alcohol use and cause of death in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Int J Epidemiol*, 42:1772–1790. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyt154> PMID:24415611
- Berndt SI, Skibola CF, Joseph V *et al.* (2013). Genome-wide association study identifies multiple risk loci for chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet*, 45:868–876. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2652> PMID:23770605
- Bertisch B, Franceschi S, Lise M *et al.*; Swiss HIV Cohort Study Investigators (2013). Risk factors for anal cancer in persons infected with HIV: a nested case-control study in the Swiss HIV Cohort Study. *Am J Epidemiol*, 178:877–884. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwt153> PMID:23900553
- Bertolotto C, Lesueur F, Bressac de Paillerets B (2012). [MITF: a genetic key to melanoma and renal cell carcinoma?]. *Med Sci (Paris)*, 28:258–261. <http://dx.doi.org/10.1051/medsci/2012283010> PMID:22480646
- Beulens JW, van der Schouw YT, Bergmann MM *et al.*; InterAct Consortium (2012). Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes in European men and women: influence of beverage type and body size. The EPIC-InterAct study. *J Intern Med*, 272:358–370. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2012.02532.x> PMID:22353562
- Bhoo-Pathy N, Uiterwaal CS, Dik VK *et al.* (2013). Intake of coffee, decaffeinated coffee, or tea does not affect risk for pancreatic cancer: results from the European Prospective Investigation into Nutrition and Cancer study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11:1486–1492. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.05.029> PMID:23756220
- Bidoli E, Pelucchi C, Polesel J *et al.* (2013). Fiber intake and risk of nasopharyngeal carcinoma: a case-control study. *Nutr Cancer*, 65:1157–1163. <http://dx.doi.org/10.1080/01635581.2013.828088> PMID:24098992
- Bidoli E, Pelucchi C, Zucchetto A *et al.* (2012). Fiber intake and pancreatic cancer risk: a case-control study. *Ann Oncol*, 23:264–268. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr060> PMID:21460379
- Blandino G, Deppert W, Hainaut P *et al.* (2012). Mutant p53 protein, master regulator of human malignancies: a report on the Fifth Mutant p53 Workshop. [Meeting report]. *Cell Death Differ*, 19:180–183. <http://dx.doi.org/10.1038/cdd.2011.148> PMID:22095277
- Blecher E, Ross H, Leon ME (2013). Cigarette affordability in Europe. *Tob Control*, 22:e6. <http://dx.doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2012-050575> PMID:23092885

- Boffetta P, Islami F, Vedanthan R *et al.* (2013). A U-shaped relationship between haematocrit and mortality in a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol*, 42:601–615. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyt013> PMID:23569195
- Boffetta P, Winn DM, Ioannidis JP *et al.* (2012). Recommendations and proposed guidelines for assessing the cumulative evidence on joint effects of genes and environments on cancer occurrence in humans. *Int J Epidemiol*, 41:686–704. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dys010> PMID:22596931
- Bojesen SE, Pooley KA, Johnatty SE *et al.*; Australian Cancer Study; Australian Ovarian Cancer Study; Kathleen Cuninghame Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer (kConFab); Gene Environment Interaction and Breast Cancer (GENICA); Swedish Breast Cancer Study (SWE-BRCA); Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands (HEBON); Epidemiological Study of *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers (EMBRACE); Genetic Modifiers of Cancer Risk in *BRCA1/2* Mutation Carriers (GEMO) (2013). Multiple independent variants at the *TERT* locus are associated with telomere length and risks of breast and ovarian cancer. *Nat Genet*, 45:371–384, e1–e2. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2566> PMID:23535731
- Bonora E, Rizzato C, Diquigiovanni C *et al.*; The NMTC Consortium (2013). The *FOXO1* locus is a major genetic determinant for familial nonmedullary thyroid carcinoma. *Int J Cancer*, [epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28543> PMID:24127282
- Börnhorst C, Huybrechts I, Hebestreit A *et al.*; IDEFICS consortium (2013). Diet-obesity associations in children: approaches to counteract attenuation caused by misreporting. *Public Health Nutr*, 16:256–266. <http://dx.doi.org/10.1017/S1368980012004491> PMID:23046605
- Bosch FX, Broker TR, Forman D *et al.* (2013a). Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*, 31 Suppl 8: I1–I31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.07.026> PMID:24229716
- Bosch FX, Broker TR, Forman D *et al.*; authors of the ICO Monograph 'Comprehensive Control of HPV Infections and Related Diseases' Vaccine Volume 30, Supplement 5, 2012 (2013b). Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*, 31 Suppl 5:F1–F31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.001> PMID:24331745
- Bosch FX, Broker TR, Forman D *et al.*; authors of the ICO Monograph 'Comprehensive Control of HPV Infections and Related Diseases' Vaccine Volume 30, Supplement 5, 2012 (2013c). Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*, 31 Suppl 7:H1–H31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.003> PMID:24332295
- Bosetti C, Bravi F, Turati F *et al.* (2013). Nutrient-based dietary patterns and pancreatic cancer risk. *Ann Epidemiol*, 23:124–128. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2012.12.005> PMID:23332711
- Bosetti C, Filomeno M, Riso P *et al.* (2012a). Cruciferous vegetables and cancer risk in a network of case-control studies. *Ann Oncol*, 23:2198–2203. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr604> PMID:22328735
- Bosetti C, Rosato V, Polesel J *et al.* (2012b). Diabetes mellitus and cancer risk in a network of case-control studies. *Nutr Cancer*, 64:643–651. <http://dx.doi.org/10.1080/01635581.2012.676141> PMID:22519904
- Boto-Ordóñez M, Rothwell JA, Andres-Lacueva C *et al.* (2013). Prediction of the wine polyphenol metabolic space: An application of the Phenol-Explorer database. *Mol Nutr Food Res*, [epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201300411> PMID:24123832
- Bouvard V, Baan RA, Grosse Y *et al.*; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group (2012). Carcinogenicity of malaria and of some polyomaviruses. *Lancet Oncol*, 13:339–340. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70125-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70125-0) PMID:22577663
- Boylan SM, Greenwood DC, Alwan N *et al.* (2013). Does nausea and vomiting of pregnancy play a role in the association found between maternal caffeine intake and fetal growth restriction? *Matern Child Health J*, 17:601–608. <http://dx.doi.org/10.1007/s10995-012-1034-7> PMID:22644451
- Braem MG, Onland-Moret NC, Schouten LJ *et al.* (2012a). Multiple miscarriages are associated with the risk of ovarian cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *PLoS One*, 7:e37141. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0037141> PMID:22623987
- Braem MG, Onland-Moret NC, Schouten LJ *et al.* (2012b). Coffee and tea consumption and the risk of ovarian cancer: a prospective cohort study and updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 95:1172–1181. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.111.026393> PMID:22440851
- Brand JS, van der Schouw YT, Onland-Moret NC *et al.*; InterAct Consortium (2013). Age at menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care*, 36:1012–1019. <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-1020> PMID:23230098
- Bravi F, Edefonti V, Randi G *et al.* (2012). Dietary patterns and the risk of esophageal cancer. *Ann Oncol*, 23:765–770. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr295> PMID:21653682
- Bray F, Jemal A, Grey N *et al.* (2012). Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *Lancet Oncol*, 13:790–801. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70211-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70211-5) PMID:22658655
- Bray F, Lortet-Tieulent J, Znaor A *et al.* (2013b). Patterns and trends in human papillomavirus-related diseases in central and eastern Europe and central Asia. *Vaccine*, 31 Suppl 7: H32–H45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.02.071> PMID:24332296
- Bray F, Ren J, Masuyer E, Ferlay J (2013a). Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*, 132:1133–1145. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27711> PMID:22752881
- Breckenkamp J, Blettner M *et al.* (2012). Indoor exposure to radiofrequency electromagnetic fields and residential characteristics. *Radiat Environ Biophys*, 51:85–92. <http://dx.doi.org/10.1007/s00411-011-0389-2> PMID:21964673
- Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ *et al.* (2012). Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol*, 176:573–585. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kws151> PMID:22986146
- Brenner DR, Brennan P, Boffetta P *et al.* (2013). Hierarchical modeling identifies novel lung cancer susceptibility variants in inflammation pathways among 10,140 cases and 11,012 controls. *Hum Genet*, 132:579–589. <http://dx.doi.org/10.1007/s00439-013-1270-y> PMID:23370545
- Broeders M, Moss S, Nyström L *et al.*; EUROSCREEN Working Group (2012). The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen*, 19 Suppl 1:14–25. <http://dx.doi.org/10.1258/jms.2012.012078> PMID:22972807

- Buckland G, Ros MM, Roswall N *et al.* (2013a). Adherence to the Mediterranean diet and risk of bladder cancer in the EPIC cohort study. *Int J Cancer*, [epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27958> PMID:24226765
- Buckland G, Travier N, Cottet V *et al.* (2013a). Adherence to the mediterranean diet and risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort study. *Int J Cancer*, 132:2918–2927. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27958> PMID:23180513
- Budczies J, Brockmüller SF, Müller BM *et al.* (2013). Comparative metabolomics of estrogen receptor positive and estrogen receptor negative breast cancer: alterations in glutamine and betalanine metabolism. *J Proteomics*, 94C:279–288. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jprot.2013.10.002> PMID:24125731
- Burgess JA, Abramson MJ, Gurrin LC *et al.* (2012). Childhood infections and the risk of asthma: a longitudinal study over 37 years. *Chest*, 142:647–654. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-1432> PMID:22459783
- Bzhhalava D, Guan P, Franceschi S *et al.* (2013). A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types. *Virology*, 445:224–231. <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2013.07.015> PMID:23928291
- Caboux E, Lallemand C, Ferro G *et al.* (2012). Sources of pre-analytical variations in yield of DNA extracted from blood samples: analysis of 50,000 DNA samples in EPIC. *PLoS One*, 7:e39821. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0039821> PMID:22808065
- Caboux E, Paciencia M, Durand G *et al.* (2013). Impact of delay to cryopreservation on RNA integrity and genome-wide expression profiles in resected tumor samples. *PLoS One*, 8:e79826. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0079826> PMID:24278187
- Campa D, Butterbach K, Slager SL *et al.* (2012). A comprehensive study of polymorphisms in the *ABCB1*, *ABCC2*, *ABCG2*, *NR1I2* genes and lymphoma risk. *Int J Cancer*, 131:803–812. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.26436> PMID:21918980
- Campa D, Martino A, Sainz J *et al.* (2012). Comprehensive investigation of genetic variation in the 8q24 region and multiple myeloma risk in the IMMEnSE consortium. *Br J Haematol*, 157:331–338. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09047.x> PMID:22590720
- Carozzi F, Ronco G, Gillio-Tos A *et al.*; New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group (2012). Concurrent infections with multiple human papillomavirus (HPV) types in the New Technologies for Cervical Cancer (NTCC) screening study. *Eur J Cancer*, 48:1633–1637. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2011.10.010> PMID:22088483
- Castellsagué X, Pawlita M, Roura E *et al.* (2013). Prospective seroepidemiologic study on the role of human papillomavirus and other infections in cervical carcinogenesis: evidence from the EPIC cohort. *Int J Cancer*, [epub ahead of print]. PMID:24338606
- Castro FA, Quint W, Gonzalez P *et al.*; Costa Rica Vaccine Trial Group (2012). Prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus infection among young healthy women in Costa Rica. *J Infect Dis*, 206:1103–1110. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jis458> PMID:22850119
- Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J *et al.* (2012). International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol*, 61:1079–1092. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.02.054> PMID:22424666
- Chaabna K, Boniol M, de Vuyst H *et al.* (2012). Geographical patterns of Kaposi's sarcoma, nonHodgkin lymphomas, and cervical cancer associated with HIV infection in five African populations. *Eur J Cancer Prev*, 21:1–9. <http://dx.doi.org/10.1097/CEJ.0b013e32834a802a> PMID:21955799
- Chaabna K, Soerjomataram I, Rouabhia S *et al.* (2013a). Co-occurrence of diffuse large B cell non-Hodgkin lymphoma and chronic hepatitis C in Algerian patients: two case reports. *J Cancer Res Ther*, 9:532–533. <http://dx.doi.org/10.4103/0973-1482.119372> PMID:24126002
- Chaabna K, Bray F, Wabinga HR *et al.* (2013b). Kaposi Sarcoma trends in Uganda and Zimbabwe: a sustained decline in incidence? *Int J Cancer*, 133:1197–1203. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28125> PMID:23436712
- Chajès V, Torres-Mejía G, Biessy C *et al.* (2012). ω -3 and ω -6 Polyunsaturated fatty acid intakes and the risk of breast cancer in Mexican women: impact of obesity status. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21:319–326. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0896> PMID:22194528
- Chang JS, Straif K, Guha N (2012). The role of alcohol dehydrogenase genes in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis of *ADH1B* and *ADH1C*. *Mutagenesis*, 27:275–286. <http://dx.doi.org/10.1093/mutage/ger073> PMID:22042713
- Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J *et al.* (2013). Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol*, 31:4550–4559. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.50.3870> PMID:24248688
- Chauvet B, Mahe MA, Maingon P *et al.* (2013). [White paper on radiation oncology in France. Twelve proposals to improve a major cancer treatment. Société française de radiothérapie oncologique]. *Cancer Radiother*, 17 Suppl 1: S2–72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2013.04.002> PMID: 23916854
- Chen CJ, Chen W, Franceschi S *et al.* (2013). Liver cancer. In: *Disease Control Priorities, Third Edition (DCP3)*, Vol. 6.
- Chen D, Juko-Pecirep I, Hammer J *et al.* (2013). Genome-wide association study of susceptibility loci for cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*, 105:624–633. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djt051> PMID:23482656
- Chen Y, Copeland WK, Vedanthan R *et al.* (2013). Association between body mass index and cardiovascular disease mortality in east Asians and south Asians: pooled analysis of prospective data from the Asia Cohort Consortium. *BMJ*, 347:f5446. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f5446>
- Chiantore MV, Vannucchi S, Accardi R *et al.* (2012). Interferon- β induces cellular senescence in cutaneous human papilloma virus-transformed human keratinocytes by affecting p53 transactivating activity. *PLoS One*, 7:e36909. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0036909> PMID:22615843
- Chokkalingam AP, Metayer C, Scelo G *et al.* (2012a). Fetal growth and body size genes and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Causes Control*, 23:1577–1585. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-012-0035-6> PMID:22878902
- Chokkalingam AP, Metayer C, Scelo GA *et al.* (2012b). Variation in xenobiotic transport and metabolism genes, household chemical exposures, and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Causes Control*, 23:1367–1375. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-012-9947-4> PMID:22674224

- Christensen JS, Mortensen LH, Rööslö M *et al.* (2012). Brain tumors in children and adolescents and exposure to animals and farm life: a multicenter case-control study (CEFALO). *Cancer Causes Control*, 23:1463–1473. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-012-0020-0> PMID:22790303
- Chuang SC, Jenab M, Heck JE *et al.* (2012a). Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Causes Control*, 23:69–88. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-011-9857-x> PMID:22037906
- Chuang SC, Norat T, Murphy N *et al.* (2012b). Fiber intake and total and cause-specific mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Am J Clin Nutr*, 96:164–174. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.111.028415> PMID:22648726
- Chung MH, McKenzie KP, De Vuyst H *et al.* (2013). Comparing Pap smear, VIA, and HPV cervical cancer screening methods among HIV-positive women by immune status and antiretroviral therapy. *AIDS*, 27:2909–2919. <http://dx.doi.org/10.1097/01.aids.0000432472.92120.1b> PMID:23842133
- Clifford G, Bertisch B, Franceschi S (2013). Clifford *et al.* respond to “Biological and clinical insights from epidemiologic research into HIV, HPV, and anal cancer”. *Am J Epidemiol*, 178:888–889. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwt151> PMID:23900551
- Clifford GM, Lise M, Franceschi S *et al.*; Swiss HIV Cohort Study (2012). Lung cancer in the Swiss HIV Cohort Study: role of smoking, immunodeficiency and pulmonary infection. *Br J Cancer*, 106:447–452. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2011.558> PMID:22240797
- Cocco P, Satta G, D’Andrea I *et al.* (2013a). Lymphoma risk in livestock farmers: results of the Epilymph study. *Int J Cancer*, 132:2613–2618. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27908> PMID:23065666
- Cocco P, Satta G, Dubois S *et al.* (2013b). Lymphoma risk and occupational exposure to pesticides: results of the Epilymph study. *Occup Environ Med*, 70:91–98. <http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2012-100845> PMID:23117219
- Cocco P, Vermeulen R, Flore V *et al.* (2013c). Occupational exposure to trichloroethylene and risk of non-Hodgkin lymphoma and its major subtypes: a pooled InterLymph analysis. *Occup Environ Med*, 70:795–802. <http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2013-101551> PMID:23881218
- Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer (2012). Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25,157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies. *PLoS Med*, 9:e1001200. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001200> PMID:22606070
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2012). Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*, 13:1141–1151. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70425-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70425-4) PMID:23084519
- Comar M, Iannacone MR, Casalicchio G *et al.* (2012). Comparison of hybrid capture II, linear array, and a bead-based multiplex genotyping assay for detection of human papillomavirus in women with negative Pap test results and atypical squamous cells of undetermined significance. *J Clin Microbiol*, 50:4041–4046. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.02105-12> PMID:23035194
- Combes JD, Franceschi S (2013). Role of human papillomavirus in non-oro-pharyngeal head and neck cancers. *Oral Oncol*, [epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.11.004>
- Consonni D, Straif K, Symons JM *et al.* (2013). Cancer risk among tetrafluoroethylene synthesis and polymerization workers. *Am J Epidemiol*, 178:350–358. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kws588> PMID:23828249
- Cooper AJ, Forouhi NG, Ye Z *et al.*; InterAct Consortium (2012). Fruit and vegetable intake and type 2 diabetes: EPIC-InterAct prospective study and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*, 66:1082–1092. <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2012.85> PMID:22854878
- Cornet I, Bouvard V, Campo MS *et al.* (2012a). Comparative analysis of transforming properties of E6 and E7 from different beta human papillomavirus types. *J Virol*, 86:2366–2370. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.06579-11> PMID:22171257
- Cornet I, Gheit T, Clifford GM *et al.* (2013a). Human papillomavirus type 16 E6 variants in France and risk of viral persistence. *Infect Agent Cancer*, 8:4. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-9378-8-4> PMID:23343041
- Cornet I, Gheit T, Franceschi S *et al.*; IARC HPV Variant Study Group (2012b). Human papillomavirus type 16 genetic variants: phylogeny and classification based on E6 and LCR. *J Virol*, 86:6855–6861. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00483-12> PMID:22491459
- Cornet I, Gheit T, Iannacone MR *et al.* (2013b). HPV16 genetic variation and the development of cervical cancer worldwide. *Br J Cancer*, 108:240–244. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.508> PMID:23169278
- Cortot AB, Younes M, Martel-Planche G *et al.* (2013). Mutation of *TP53* and alteration of p14^{arf} expression in *EGFR*- and *KRAS*-mutated lung adenocarcinomas. *Clin Lung Cancer*, [epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2013.08.003> PMID:24169260
- Costas L, Casabonne D, Benavente Y *et al.* (2012). Reproductive factors and lymphoid neoplasms in Europe: findings from the EpiLymph case-control study. *Cancer Causes Control*, 23:195–206. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-011-9869-6> PMID:22116538
- Coté ML, Liu M, Bonassi S *et al.* (2012). Increased risk of lung cancer in individuals with a family history of the disease: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Eur J Cancer*, 48:1957–1968. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.01.038> PMID:22436981
- Cottet V, Collin M, Gross AS *et al.* (2013). Erythrocyte membrane phospholipid fatty acid concentrations and risk of colorectal adenomas: a case-control nested in the French E3N-EPIC cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 22:1417–1427. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0168> PMID:23704475
- Crawford SM, Sauerzapf V, Haynes R *et al.* (2012). Social and geographical factors affecting access to treatment of colorectal cancer: a cancer registry study. *BMJ Open*, 2:e000410. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000410> PMID:22535788
- Crispim SP, Geelen A, de Vries JH *et al.* (2012). Bias in protein and potassium intake collected with 24-h recalls (EPIC-Soft) is rather comparable across European populations. *Eur J Nutr*, 51:997–1010. <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-011-0279-z> PMID:22143464
- Crispim SP, Geelen A, Siebelink E *et al.*; EFCOVAL Consortium (2012). Design aspects of 24 h recall assessments may affect the estimates of protein and potassium intake in dietary surveys. *Public Health Nutr*, 15:1196–1200. <http://dx.doi.org/10.1017/S1368980012000511> PMID:22348312

- Crispim SP, Nicolas G, Casagrande C *et al.* (2013). Quality assurance of the international computerised 24 h dietary recall method (EPIC-Soft). *Br J Nutr*, 1–10. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114513002766> PMID:24001201
- Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC (2013). Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*, 382:889–899. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60022-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60022-7) PMID:23618600
- Crowe FL, Key TJ, Appleby PN *et al.* (2012). Dietary fibre intake and ischaemic heart disease mortality: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Heart study. *Eur J Clin Nutr*, 66:950–956. <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2012.51> PMID:22617277
- Cubasch H, Joffe M, Hanisch R *et al.* (2013). Breast cancer characteristics and HIV among 1,092 women in Soweto, South Africa. *Breast Cancer Res Treat*, 140:177–186. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-013-2606-y> PMID:23801159
- Cuzick J, Bergeron C, von Knebel Doeberitz M *et al.* (2012). New technologies and procedures for cervical cancer screening. *Vaccine*, 30 Suppl 5:F107–F116. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.05.088> PMID:23199953
- Cvancarova M, Aagnes B, Fossa SD *et al.* (2012). Proportion cured models applied to 23 cancer sites in Norway. *Int J Cancer*, 132:1700–1710. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27802> PMID:22927104
- da Costa NM, Hautefeuille A, Cros MP *et al.* (2012). Transcriptional regulation of thymine DNA glycosylase (TDG) by the tumor suppressor protein p53. *Cell Cycle*, 11:4570–4578. <http://dx.doi.org/10.4161/cc.22843> PMID:23165212
- Dahm CC, Gorst-Rasmussen A, Crowe FL *et al.* (2012). Fatty acid patterns and risk of prostate cancer in a case-control study nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr*, 96:1354–1361. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.112.034157> PMID:23134890
- Dai Y, Cros MP, Pontoizeau C *et al.* (2013). Down-regulation of transcription factor E4F1 in hepatocarcinoma cells: HBV-dependent effects on autophagy, proliferation and metabolism. *Carcinogenesis*, [epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgt353> PMID:24163401
- Dallat MA, Soerjomataram I, Kee F (2012). Assessment of interventions to address the built environment. *Lancet*, 380:563–564. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61329-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61329-4) PMID:22883504
- Damiola F, Byrnes G, Moissonnier M *et al.* (2013). Contribution of *ATM* and *FOXE1* (*TTF2*) to risk of papillary thyroid carcinoma in Belarusian children exposed to radiation. *Int J Cancer*, [epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28483> PMID:24105688
- de Batlle J, Sauleda J, Balcells E *et al.*; PAC-COPD Study Group (2012). Association between $\Omega 3$ and $\Omega 6$ fatty acid intakes and serum inflammatory markers in COPD. *J Nutr Biochem*, 23:817–821. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2011.04.005> PMID:21889886
- de Batlle J, Mendez M, Romieu I *et al.*; PAC-COPD Study Group (2012). Cured meat consumption increases risk of readmission in COPD patients. *Eur Respir J*, 40:555–560. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00116911> PMID:22408205
- de Camargo Cancela M, de Souza DL, Curado MP (2012). International incidence of oropharyngeal cancer: a population-based study. *Oral Oncol*, 48:484–490. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.12.013> PMID:22265333
- de Fine Licht S, Schmidt LS, Rod NH *et al.* (2012). Hepatoblastoma in the Nordic countries. *Int J Cancer*, 131:E555–E561. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27351> PMID:22095187
- de Fraipont F, Levallet G, Creveuil C *et al.*; Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (2012). An apoptosis methylation prognostic signature for early lung cancer in the IFCT-0002 trial. *Clin Cancer Res*, 18:2976–2986. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2797> PMID:22434665
- De Keyzer W, Huybrechts I, Dekkers AL *et al.*; EFCOVAL Consortium (2012). Predicting urinary creatinine excretion and its usefulness to identify incomplete 24 h urine collections. *Br J Nutr*, 108:1118–1125. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114511006295> PMID:22136756
- De Keyzer W, Van Caneghem S, Heath AL *et al.* (2012). Nutritional quality and acceptability of a weekly vegetarian lunch in primary-school canteens in Ghent, Belgium: 'Thursday Veggie Day'. *Public Health Nutr*, 15:2326–2330. <http://dx.doi.org/10.1017/S13688980012000870> PMID:22440632
- de Martel C, Ferlay J, Franceschi S *et al.* (2012). Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*, 13:607–615. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70137-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70137-7) PMID:22575588
- de Martel C, Forman D, Plummer M (2013). Gastric cancer: epidemiology and risk factors. *Gastroenterol Clin North Am*, 42:219–240. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2013.01.003> PMID:23639638
- de Souza DL, de Camargo Cancela M, Pérez MM, Curado MP (2012). Trends in the incidence of oral cavity and oropharyngeal cancers in Spain. *Head Neck*, 34:649–654. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.21793> PMID:21717523
- De Vries E, Soerjomataram I, Coebergh JW (2012). Precise input estimates in scenario development to assess benefits of lifestyle intervention. [Commentary]. *Lancet*, 380:973–974, author reply 974. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61531-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61531-1) PMID:22981108
- De Vuyst H, Alemany L, Lacey C *et al.* (2013a). The burden of human papillomavirus infections and related diseases in sub-Saharan Africa. *Vaccine*, 31 Suppl 5 :F32–F46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.07.092>
- De Vuyst H, Chung MH, Baussano I *et al.* (2013b). Comparison of HPV DNA testing in cervical exfoliated cells and tissue biopsies among HIV-positive women in Kenya. *Int J Cancer*, 133:1441–1446. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28131> PMID:23444059
- De Vuyst H, Mugo NR, Chung MH *et al.* (2012a). Prevalence and determinants of human papillomavirus infection and cervical lesions in HIV-positive women in Kenya. *Br J Cancer*, 107:1624–1630. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.441> PMID:23033006
- De Vuyst H, Ndirangu G, Moodley M *et al.* (2012b). Prevalence of human papillomavirus in women with invasive cervical carcinoma by HIV status in Kenya and South Africa. *Int J Cancer*, 131:949–955. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.26470> PMID:21960453
- Dejardin O, Rachet B, Morris E *et al.* (2013). Management of colorectal cancer explains differences in 1-year relative survival between France and England for patients diagnosed 1997–2004. *Br J Cancer*, 108:775–783. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.33> PMID:23392081
- Deltour I, Auvinen A, Feychting M *et al.* (2012). Mobile phone use and incidence of glioma in the Nordic countries 1979–2008: consistency check. *Epidemiology*, 23:301–307. <http://dx.doi.org/10.1097/EDE.0b013e3182448295> PMID:22249239

- Demetriou CA, Chen J, Polidoro S *et al.* (2013). Methylome analysis and epigenetic changes associated with menarcheal age. *PLoS ONE*, 8(11):e79391. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0079391> PMID: 24278132
- Demetriou CA, Straif K, Vineis P (2012). From testing to estimation: the problem of false positives in the context of carcinogen evaluation in the IARC monographs. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21:1272–1281. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0276> PMID:22714739
- Denny L, Sankaranayanan R, De Vuyst H *et al.* (2013). Recommendations for cervical cancer prevention in sub-Saharan Africa. *Vaccine*, 31 Suppl 5:F73–F74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.11.077>
- Denny LA, Franceschi S, de Sanjosé S *et al.* (2012). Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine*, 30 Suppl 5:F168–F174. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.045> PMID:23199960
- Deodhar K, Gheit T, Vaccarella S *et al.* (2012b). Prevalence of human papillomavirus types in cervical lesions from women in rural Western India. *J Med Virol*, 84:1054–1060. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.23310> PMID:22585722
- Deodhar K, Sankaranarayanan R, Jayant K *et al.* (2012a). Accuracy of concurrent visual and cytology screening in detecting cervical cancer precursors in rural India. *Int J Cancer*, 131:E954–E962. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27633> PMID:22581670
- Di Maso M, Talamini R, Bosetti C *et al.* (2013). Red meat and cancer risk in a network of case-control studies focusing on cooking practices. *Ann Oncol*, 24:3107–3112. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt392> PMID:24121119
- Dichtel-Danjoy ML, Ma D, Dourlen P *et al.* (2013). Drosophila p53 isoforms differentially regulate apoptosis and apoptosis-induced proliferation. *Cell Death Differ*, 20:108–116. <http://dx.doi.org/10.1038/cdd.2012.100> PMID:22898807
- Dik VK, Bueno-de-Mesquita HB, Van Oijen MG *et al.* (2013). Coffee and tea consumption, genotype based CYP1A2 and NAT2 activity, and colorectal cancer risk - results from the EPIC cohort study. *Int J Cancer*. [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28655> PMID: 24318358
- Dikshit R, Gupta PC, Ramasundarahettige C *et al.* (2012b). Cancer mortality in India: a nationally representative survey. *Lancet*, 379:1807–1816. Erratum in *Lancet*, 379:1790.
- Dikshit RP, Yeole BB, Nagrani R *et al.* (2012a). Increase in breast cancer incidence among older women in Mumbai: 30-year trends and predictions to 2025. *Cancer Epidemiol*, 36:e215–e220. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2012.03.009> PMID:22521561
- Dossus L, Lukanova A, Rinaldi S *et al.* (2013). Hormonal, metabolic, and inflammatory profiles and endometrial cancer risk within the EPIC cohort—a factor analysis. *Am J Epidemiol*, 177:787–799. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kws309> PMID:23492765
- Dowty JG, Byrnes GB, Gertig DM (2013). The time-evolution of DCIS size distributions with applications to breast cancer growth and progression. *Math Med Biol*, [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1093/imammb/dqt014> PMID:23873441
- Drobná Z, Del Razo LM, Garia-Vargas GG *et al.* (2013). Environmental exposure to arsenic, AS3MT polymorphisms and prevalence of diabetes in Mexico. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 23:151–155. <http://dx.doi.org/10.1038/jes.2012.103> PMID:23093101
- Duell EJ, Sala N, Travier N *et al.* (2012). Genetic variation in alcohol dehydrogenase (*ADH1A*, *ADH1B*, *ADH1C*, *ADH7*) and aldehyde dehydrogenase (*ALDH2*), alcohol consumption and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Carcinogenesis*, 33:361–367. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgr285> PMID:22144473
- Duell EJ, Lujan-Barroso L, Llivina C *et al.* (2013a). Vitamin C transporter gene (*SLC23A1* and *SLC23A2*) polymorphisms, plasma vitamin C levels, and gastric cancer risk in the EPIC cohort. *Genes Nutr*, 8:549–560. <http://dx.doi.org/10.1007/s12263-013-0346-6> PMID:23737080
- Duell EJ, Travier N, Lujan-Barroso L *et al.* (2013b). Menstrual and reproductive factors in women, genetic variation in *CYP17A1*, and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Int J Cancer*, 132:2164–2175. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27875> PMID:23015357
- Dupinay T, Gheit T, Roques P *et al.* (2013). Discovery of naturally occurring transmissible chronic hepatitis B virus infection among *Macaca fascicularis* from mauritius island. *Hepatology*, 58:1610–1620. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.26428> PMID:23536484
- Ecsedi SI, Hernandez-Vargas H, Lima SC *et al.* (2013). Transposable hypomethylation is associated with metastatic capacity of primary melanomas. *Int J Clin Exp Pathol*, 6:2943–2948. PMID:24294382
- Elena JW, Stepowski E, Yu K *et al.* (2013). Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Causes Control*, 24:13–25. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-012-0078-8> PMID:23112111
- Elks CE, Ong KK, Scott RA *et al.*; InterAct Consortium (2013). Age at Menarche and Type 2 Diabetes Risk: The EPIC-InterAct study. *Diabetes Care*, 36:3526–3534. <http://dx.doi.org/10.2337/dc13-0446> PMID:24159179
- Ellison-Loschmann L, McKenzie F, Highnam R *et al.* (2013). Age and ethnic differences in volumetric breast density in new zealand women: a cross-sectional study. *PLoS One*, 8:e70217. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0070217> PMID:23936166
- Enerly E, Bray F, Mellem C *et al.* (2012). Quality assessment of the registration of vulvar and vaginal premalignant lesions at the Cancer Registry of Norway. *Acta Oncol*, 51:45–50. <http://dx.doi.org/10.3109/0284186X.2011.624545> PMID:22047060
- Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schüz J *et al.* (2013). International trends in the incidence of malignant melanoma 1953–2008—are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer*, 132:385–400. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27616> PMID:22532371
- Eriksson L, Hall P, Czene K *et al.* (2012). Mammographic density and molecular subtypes of breast cancer. *Br J Cancer*, 107:18–23. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.234> PMID:22644308
- Espina C, Porta M, Schüz J *et al.* (2013). Environmental and occupational interventions for primary prevention of cancer: a cross-sectorial policy framework. *Environ Health Perspect*, 121:420–426, e1–e7. PMID:23384642
- Espinosa A, Zock JP, Benavente Y *et al.* (2013). Occupational exposure to immunologically active agents and risk for lymphoma: the European Epilymph case-control study. *Cancer Epidemiol*, 37:378–384. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2013.02.006> PMID:23522435
- Etemadi A, Golozar A, Kamangar F *et al.* (2012). Large body size and sedentary lifestyle during childhood and early adulthood and esophageal squamous cell carcinoma in a high-risk population. *Ann Oncol*, 23:1593–1600. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr494> PMID:22052987

- Eussen SJ, Nilsen RM, Middtun Ø *et al.* (2013). North-south gradients in plasma concentrations of B-vitamins and other components of one-carbon metabolism in Western Europe: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. *Br J Nutr*, 110:363–374. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114512004990> PMID:23228223
- Fachiroh J, Sangrajrang S, Johansson M *et al.* (2012). Tobacco consumption and genetic susceptibility to nasopharyngeal carcinoma (NPC) in Thailand. *Cancer Causes Control*, 23:1995–2002. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-012-0077-9> PMID:23085811
- Fahey MT, Ferrari P, Slimani N *et al.* (2012). Identifying dietary patterns using a normal mixture model: application to the EPIC study. *J Epidemiol Community Health*, 66:89–94. <http://dx.doi.org/10.1136/jech.2009.103408> PMID:21875868
- Fedirko V, Jenab M, Rinaldi S *et al.* (2013a). Alcohol drinking and endometrial cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Ann Epidemiol*, 23:93–98. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2012.11.009> PMID:23273691
- Fedirko V, Lukanova A, Bamia C *et al.* (2013b). Glycemic index, glycemic load, dietary carbohydrate, and dietary fiber intake and risk of liver and biliary tract cancers in Western Europeans. *Ann Oncol*, 24:543–553. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds434> PMID:23123507
- Fedirko V, Riboli E, Tjønneland A *et al.* (2012a). Prediagnostic 25-hydroxyvitamin D, VDR and CASR polymorphisms, and survival in patients with colorectal cancer in western European populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21:582–593. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-1065> PMID:22278364
- Fedirko V, Torres-Mejía G, Ortega-Olvera C *et al.* (2012b). Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of breast cancer: results of a large population-based case-control study in Mexican women. *Cancer Causes Control*, 23:1149–1162. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-012-9984-z> PMID:22622862
- Fedirko V, Trichopolou A, Bamia C *et al.* (2013c). Consumption of fish and meats and risk of hepatocellular carcinoma: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Ann Oncol*, 24:2166–2173. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt168> PMID:23670094
- Fehringer G, Liu G, Briollais L *et al.* (2012). Comparison of pathway analysis approaches using lung cancer GWAS data sets. *PLoS ONE*, 7:e31816. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0031816> PMID:22363742
- Ferlay J, Forman D, Mathers CD, Bray F (2012). Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010. *Lancet*, 379:1390–1391. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60595-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60595-9) PMID:22500874
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J *et al.* (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*, 49:1374–1403. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027> PMID:23485231
- Fernández-Cuesta L, Oakman C, Falagan-Lotsch P *et al.* (2012). Prognostic and predictive value of TP53 mutations in node-positive breast cancer patients treated with anthracycline- or anthracycline/taxane-based adjuvant therapy: results from the BIG 02–98 phase III trial. *Breast Cancer Res*, 14:R70. <http://dx.doi.org/10.1186/bcr3179> PMID:22551440
- Ferrari P, Arcella D, Heraud F *et al.* (2013b). Impact of refining the assessment of dietary exposure to cadmium in the European adult population. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 30:687–697. <http://dx.doi.org/10.1080/19440049.2013.777161> PMID:23514357
- Ferrari P, Freisling H, Duell EJ *et al.* (2013a). Challenges in estimating the validity of dietary acrylamide measurements. *Eur J Nutr*, 52:1503–1512. <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-012-0457-7> PMID:23114503
- Ferrari P, McKay JD, Jenab M *et al.* (2012a). Alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase gene polymorphisms, alcohol intake and the risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Eur J Clin Nutr*, 66:1303–1308. <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2012.173> PMID:23149980
- Ferrari P, Rinaldi S, Jenab M *et al.* (2013b). Dietary fiber intake and risk of hormonal receptor-defined breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Am J Clin Nutr*, 97:344–353. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.112.034025> PMID:23269820
- Fiaschetti G, Abela L, Nonoguchi N *et al.* (2013). Epigenetic silencing of miRNA-9 is associated with HES1 oncogenic activity and poor prognosis of medulloblastoma. *Br J Cancer*, [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.764> PMID:24346283
- Font-Gonzalez A, Liu L, Voogd AC *et al.* (2013). Inferior survival for young patients with contralateral compared to unilateral breast cancer: a nationwide population-based study in the Netherlands. *Breast Cancer Res Treat*, 139:811–819. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-013-2588-9> PMID:23760860
- Ford AC, Forman D, Bailey AG *et al.* (2012a). Effect of dyspepsia on survival: a longitudinal 10-year follow-up study. *Am J Gastroenterol*, 107:912–921. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.69> PMID:22472745
- Ford AC, Forman D, Bailey AG *et al.* (2012b). The natural history of gastro-oesophageal reflux symptoms in the community and its effects on survival: a longitudinal 10-year follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther*, 37:323–331. <http://dx.doi.org/10.1111/apt.12169> PMID:23190336
- Forman D, de Martel C, Lacey CJ *et al.* (2012a). Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*, 30 Suppl 5:F12–F23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.07.055> PMID:23199955
- Forman D, Franceschi S, Sankaranarayanan R *et al.* (2012b). Comment on: “Do cervical cancer data justify HPV vaccination in India? Epidemiological data sources and comprehensiveness”. *J R Soc Med*, 105:365–366. <http://dx.doi.org/10.1258/jrsm.2012.120207> PMID:22977042
- Forman D, Franceschi S, Sankaranarayanan R *et al.* (2012c). Do cervical cancer data justify human papillomavirus vaccination in India? epidemiological data sources and comprehensiveness. *J R Soc Med*, 105:365–366. <http://dx.doi.org/10.1258/jrsm.2012.120207> PMID:22977042
- Franceschi S (2012a). Cervical cancer screening at a turning point in Italy [in Italian]. *Epidemiol Prev*, 36:142–144. PMID:22828225
- Franceschi S (2012b). Introduction to Section One: Global strategy to prevent hepatitis viruses. In: Chemin I, ed. *Hepatocellular Carcinoma: A Global Challenge*. New York: Nova Science Publishers, pp. 1–4.
- Franceschi S (2012c). Childhood leukaemia and socioeconomic status. *Br J Cancer*, 107:215, author reply 216. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.170> PMID:22691972
- Franceschi S, Wild CP (2013). Meeting the global demands of epidemiologic transition - the indispensable role of cancer prevention. *Mol Oncol*, 7:1–13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molonc.2012.10.010> PMID:23218182

- Frederiksen K, Deltour I, Schüz J (2012). Estimating associations of mobile phone use and brain tumours taking into account laterality: a comparison and theoretical evaluation of applied methods. *Stat Med*, 31:3681–3692. <http://dx.doi.org/10.1002/sim.5425> PMID:22733607
- Frei P, Poulsen AH, Mezei G *et al.* (2012). Residential distance to high-voltage power lines and risk of neurodegenerative diseases: a Danish population-based case-control study. *Am J Epidemiol*, [epub ahead of print]. PMID:23572049
- Freisling H, Knaze V, Slimani N (2013b). A systematic review of peer-reviewed studies on diet quality indexes applied to old age: a multitude of predictors of diet quality. In: Preedy VR, Hunter L-A, Patel VB, eds. *Diet Quality: An Evidence-based Approach*, Vol. 2, Nutrition and Health. New York: Springer Science+Business Media.
- Freisling H, Moskal A, Ferrari P *et al.* (2013a). Dietary acrylamide intake of adults in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition differs greatly according to geographical region. *Eur J Nutr*, 52:1369–1380. <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-012-0446-x> PMID:23238529
- Freisling H, van Bakel MME, Biessy C *et al.* (2012). Dietary reporting errors on 24 h recalls and dietary questionnaires are associated with BMI across six European countries as evaluated with recovery biomarkers for protein and potassium intake. *Br J Nutr*, 107:910–920. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114511003564> PMID:21791145
- French JD, Ghousaini M, Edwards SL *et al.*; GENICA Network; kConFab Investigators (2013). Functional variants at the 11q13 risk locus for breast cancer regulate cyclin D1 expression through long-range enhancers. *Am J Hum Genet*, 92:489–503. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.01.002> PMID:23540573
- Fye HK, Wright-Drakesmith C, Kramer HB *et al.* (2013). Protein profiling in hepatocellular carcinoma by label-free quantitative proteomics in two west African populations. *PLoS One*, 8:e68381. <http://dx.doi.org/10.1371/annotation/5330d029-ab4d-447d-837f-99b965956234> PMID:23935864
- Fye HK, Wright-Drakesmith C, Kramer HB *et al.* (2013). Correction: Protein profiling in hepatocellular carcinoma by label-free quantitative proteomics in two West African populations. *PLoS ONE*, 8. <http://dx.doi.org/10.1371/annotation/5330d029-ab4d-447d-837f-99b965956234> PMID:24039685
- Gadgil A, Roy N, Sankaranarayanan R *et al.* (2012). Effect of comprehensive breast care on breast cancer outcomes: a community hospital based study from Mumbai, India. *Asian Pac J Cancer Prev*, 13:1105–1109. <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.4.1105> PMID:22799289
- Galeone C, Augustin LSA, Filomeno M *et al.* (2013). Dietary glycaemic index, glycaemic load, and the risk of endometrial cancer: a case-control study and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*, 22:38–45. <http://dx.doi.org/10.1097/CEJ.0b013e328354d378> PMID:22584216
- Gallo V, Wark PA, Jenab M *et al.* (2013). Prediagnostic body fat and risk of death from amyotrophic lateral sclerosis: the EPIC cohort. *Neurology*, 80:829–838. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182840689> PMID:23390184
- Gallo V, Egger M, McCormack V *et al.* (2012a). Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology–Molecular Epidemiology (STROBE-ME): an extension of the STROBE statement. *Mutagenesis*, 27:17–29. <http://dx.doi.org/10.1093/mutage/ger039> PMID:22027842
- Gallo V, Egger M, McCormack V *et al.* (2012b). Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology - Molecular Epidemiology (STROBE-ME): an extension of the STROBE statement. *Eur J Clin Invest*, 42:1–16. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.2011.02561.x> PMID:22023344
- Gallo V, Egger M, McCormack V *et al.* (2012c). Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology: Molecular Epidemiology STROBE-ME. An extension of the STROBE statement. *J Epidemiol Community Health*, 66:844–854. <http://dx.doi.org/10.1136/jech-2011-200318> PMID:22025194
- Gallo V, Mackenbach JP, Ezzati M *et al.* (2012d). Social inequalities and mortality in Europe – results from a large multi-national cohort. *PLoS ONE*, 7:e39013. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0039013> PMID:22848347
- Gallus S, Muttarak R, Franchi M *et al.* (2013b). Why do smokers quit? *Eur J Cancer Prev*, 22:96–101. <http://dx.doi.org/10.1097/CEJ.0b013e3283552da8> PMID:22644233
- Galobardes B, McCormack VA, McCarron P *et al.* (2012). Social inequalities in height: persisting differences today depend upon height of the parents. *PLoS One*, 7:e29118. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0029118> PMID:22238588
- Galvan A, Noci S, Taverna F *et al.* (2012). Testing of human papillomavirus in lung cancer and non-tumor lung tissue. *BMC Cancer*, 12:512. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-12-512> PMID:23140419
- Gao S, Yang WS, Bray F *et al.* (2012). Declining rates of hepatocellular carcinoma in urban Shanghai: incidence trends in 1976–2005. *Eur J Epidemiol*, 27:39–46. <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-011-9636-8> PMID:22160277
- Garavello W, Turati F, Bosetti C *et al.* (2012). Family history of cancer and the risk of laryngeal cancer: a case-control study from Italy and Switzerland. *Int J Cancer*, 130:665–670. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.26055> PMID:21400506
- Garcia-Closas M, Couch FJ, Lindstrom S *et al.*; Gene ENvironmental Interaction and breast Cancer (GENICA) Network; kConFab Investigators; Familial Breast Cancer Study (FBCS); Australian Breast Cancer Tissue Bank (ABCTB) Investigators (2013). Genome-wide association studies identify four ER negative-specific breast cancer risk loci. *Nat Genet*, 45:392–398, e1–e2. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2561> PMID:23535733
- Gembarska A, Luciani F, Fedele C *et al.* (2012). MDM4 is a key therapeutic target in cutaneous melanoma. *Nat Med*, 18:1239–1247. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2863> PMID:22820643
- Genevois AL, Ichim G, Coissieux MM *et al.* (2013). Dependence receptor TrkC is a putative colon cancer tumor suppressor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 110:3017–3022. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1212333110> PMID:23341610
- Ghantous A, Sinjab A, Herceg Z, Darwiche N (2013). Parthenolide: from plant shoots to cancer roots. *Drug Discov Today*, 18:894–905. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2013.05.005> PMID:23688583
- Gheit T, Muñoz JP, Levican J *et al.* (2012). Merkel cell polyomavirus in non-small cell lung carcinomas from Chile. *Exp Mol Pathol*, 93:162–166. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexmp.2012.04.008> PMID:22537543
- Gheit T, Abedi-Ardekani B, Carreira C *et al.* (2013). Comprehensive analysis of HPV expression in laryngeal squamous cell carcinoma. *J Med Virol*, [epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.23866> PMID:24374907

- Gillison ML, Castellsagué X, Chaturvedi A *et al.* (2013). Eurogin Roadmap: Comparative epidemiology of HPV infection and associated cancers of the head and neck and cervix. *Int J Cancer*, 134:497–507. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28201> PMID:23568556
- Giordano L, Cogo C, Patnick J, Paci E; Euroscreen Working Group (2012a). Communicating the balance sheet in breast cancer screening. *J Med Screen*, 19 Suppl 1:67–71. <http://dx.doi.org/10.1258/jms.2012.012084> PMID:22972812
- Giordano L, von Karsa L, Tomatis M *et al.*; Eunice Working Group (2012b). Mammographic screening programmes in Europe: organization, coverage and participation. *J Med Screen*, 19 Suppl 1:72–82. <http://dx.doi.org/10.1258/jms.2012.012085> PMID:22972813
- Giorgi-Rossi P, Franceschi S, Ronco G (2012). HPV prevalence and accuracy of HPV testing to detect high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*, 130:1387–1394. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.26147> PMID:21520039
- Godínez JM, Heideman DA, Gheit T *et al.* (2013). Differential presence of papillomavirus variants in cervical cancer: an analysis for HPV33, HPV45 and HPV58. *Infect Genet Evol*, 13:96–104. <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2012.09.011> PMID:23022714
- Gong YY, Wilson S, Mwachia JK *et al.* (2012). Aflatoxin exposure may contribute to chronic hepatomegaly in Kenyan school children. *Environ Health Perspect*, 120:893–896. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1104357> PMID:22370114
- Gonzalez CA, Lujan-Barroso L, Bueno-de-Mesquita HB *et al.* (2012a). Fruit and vegetable intake and the risk of gastric adenocarcinoma: a reanalysis of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study after a longer follow-up. *Int J Cancer*, 131:2910–2919. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27565> PMID:22473701
- González CA, Megraud F, Buissonniere A *et al.* (2012b). *Helicobacter pylori* infection assessed by ELISA and by immunoblot and noncardia gastric cancer risk in a prospective study: the Eurgast-EPIC project. *Ann Oncol*, 23:1320–1324. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr384> PMID:21917738
- Gonzalez P, Cortes B, Quint W *et al.* (2012). Evaluation of the FTA carrier device for HPV testing in developing countries. *J Clin Microbiol*, 50:3870–3876. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01698-12> PMID:22993174
- Gospodinov A, Herceg Z (2013b). Shaping chromatin for repair. *Mutat Res*, 752:45–60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2012.10.001> PMID:23085398
- Gospodinov A, Herceg Z (2013a). Chromatin structure in double strand break repair. *DNA Repair (Amst)*, 12:800–810. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dnarep.2013.07.006> PMID:23919923
- Gouas DA, Villar S, Ortiz-Cuaran S *et al.* (2012). TP53 R249S mutation, genetic variations in HBX and risk of hepatocellular carcinoma in The Gambia. *Carcinogenesis*, 33:1219–1224. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgs135> PMID:22759751
- Gram IT, Lukanova A, Brill I *et al.* (2012). Cigarette smoking and risk of histological subtypes of epithelial ovarian cancer in the EPIC cohort study. *Int J Cancer*, 130:2204–2210. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.26235> PMID:21678398
- Greenop KR, Peters S, Fritschi L *et al.* (2013). Exposure to household painting and floor treatments, and parental occupational paint exposure and risk of childhood brain tumors: results from an Australian case-control study. *Cancer Causes Control*, [epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-013-0330-x>
- Grell K, Meersohn A, Schüz J, Johansen C (2012). Risk of neurological diseases among survivors of electric shocks: a nationwide cohort study, Denmark, 1968–2008. *Bioelectromagnetics*, 33:459–465. <http://dx.doi.org/10.1002/bem.21705> PMID:22278991
- Grosse Y, Loomis D, Lauby-Secretan B *et al.*; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group (2013). Carcinogenicity of some drugs and herbal products. *Lancet Oncol*, 14:807–808. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70329-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70329-2) PMID:24058961
- Grote VA, Kaaks R, Nieters A *et al.* (2012a). Inflammation marker and risk of pancreatic cancer: a nested case-control study within the EPIC cohort. *Br J Cancer*, 106:1866–1874. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.172> PMID:22617158
- Grote VA, Nieters A, Kaaks R *et al.* (2012b). The associations of advanced glycation end products and its soluble receptor with pancreatic cancer risk: a case-control study within the prospective EPIC Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21:619–628. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-1139> PMID:22301828
- Grote VA, Rohrmann S, Dossus L *et al.* (2012c). The association of circulating adiponectin levels with pancreatic cancer risk: a study within the prospective EPIC cohort. *Int J Cancer*, 130:2428–2437. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.26244> PMID:21681743
- Guan P, Clifford GM, Franceschi S (2013). Human papillomavirus types in glandular lesions of the cervix: a meta-analysis of published studies. [Letter to the Editor]. *Int J Cancer*, 132:248–250. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27663>
- Guan P, Howell-Jones R, Li N *et al.* (2012). Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer*, 131:2349–2359. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27485> PMID:22323075
- Guha N, Loomis D, Grosse Y *et al.*; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group (2012). Carcinogenicity of trichloroethylene, tetrachloroethylene, some chlorinated solvents, and their metabolites. *Lancet Oncol*, 13:1192–1193. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70485-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70485-0) PMID:23323277
- Guha N, Ward MH, Gunier R *et al.* (2013a). Characterization of residential pesticide use and chemical formulations through self-report and household inventory: the Northern California Childhood Leukemia study. *Environ Health Perspect*, 121:276–282. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1204926> PMID:23110983
- Guha N, Warnakulasuriya S, Vlaanderen J, Straif K (2013b). Betel quid chewing and the risk of oral and oropharyngeal cancers: a meta-analysis with implications for cancer control. *Int J Cancer*, [epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28643> PMID: 24302487
- Guillot C, Hall J, Herceg Z *et al.* (2013). Update on hepatocellular carcinoma breakthroughs: Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors as a promising therapeutic strategy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, [epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2013.07.006> PMID:23953496
- Gurka KK, Marshall SW, Casteel C *et al.* (2012). An examination of strategies for preventing workplace homicides committed by perpetrators that have a prior relationship with the workplace or its employees. *J Occup Environ Med*, 54:1533–1538. <http://dx.doi.org/10.1097/JOM.0b013e31826e2928> PMID:23138043

- Hafsi H, Santos-Silva D, Courtois-Cox S, Hainaut P (2013). Effects of $\Delta 40p53$, an isoform of p53 lacking the N-terminus, on transactivation capacity of the tumor suppressor protein p53. *BMC Cancer*, 13:134. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-13-134> PMID:23514281
- Hainaut P (2013). *TP53*: Coordinator of the processes that underlie the hallmarks of cancer. In: Hainaut P, Olivier M, Wiman K, editors. *p53 in the Clinics*. New York: Springer. pp. 1–24
- Hainaut P, Plymoth A (2012). Cancer as a metabolic disease. *Curr Opin Oncol*, 24:56–57. <http://dx.doi.org/10.1097/CCO.0b013e32834e388a> PMID:22143370
- Halec G, Schmitt M, Dondog B *et al.* (2013). Biological activity of probable/possible high-risk human papillomavirus types in cervical cancer. *Int J Cancer*, 132:63–71. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27605> PMID:22514107
- Hamra GB, Maclehose R, Richardson D *et al.* (2013a). Modelling complex mixtures in epidemiologic analysis: additive versus relative measures for differential effectiveness. *Occup Environ Med*, [epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2013-101665> PMID:24213566
- Hamra GB, Semelka RC, Burke LMB *et al.* (2013b). Trends in diagnostic CT among fee-for-service enrollees, 2000–2011. *J Am Coll Radiol*, [epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2013.07.014> PMID:24035504
- Han SS, Yeager M, Moore LE *et al.* (2012). The chromosome 2p21 region harbors a complex genetic architecture for association with risk for renal cell carcinoma. *Hum Mol Genet*, 21:1190–1200. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddr551> PMID:22113997
- Hancock DB, Romieu I, Chiu GY *et al.* (2012). STAT6 and LRP1 polymorphisms are associated with food allergen sensitization in Mexican children. *J Allergy Clin Immunol*, 129:1673–1676. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.03.012> PMID:22534531
- Hanisch RA, Sow PS, Toure M *et al.*; for the University of Washington-Dakar HIV and Cervical Cancer Study Group (2013). Influence of HIV-1 and/or HIV-2 infection and CD4 count on cervical HPV DNA detection in women from Senegal, West Africa. *J Clin Virol*, 58:696–702. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2013.10.012> PMID:24210330
- Harbo Poulsen A, Stenager E, Johansen C *et al.* (2012). Mobile phones and multiple sclerosis—a nationwide cohort study in Denmark. *PLoS One*, 7:e34453. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0034453> PMID:22558088
- Hargreave M, Jensen A, Deltour I *et al.* (2013). Increased risk for cancer among offspring of women with fertility problems. *Int J Cancer*, 133:1180–1186. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28110> PMID:23404395
- Harthé C, Rinaldi S, Achaintre D *et al.* (2012). Bisphenol A-glucuronide measurement in urine samples. *Talanta*, 100:410–413. <http://dx.doi.org/10.1016/j.talanta.2012.07.099> PMID:23141357
- Hartwig A, editor (2013). The MAK-Collection for Occupational Health and Safety, Part I. *MAK Value Documentations*, Vol. 27. <http://dx.doi.org/10.1002/3527600418>
- Hasan UA, Zannetti C, Parroche P *et al.* (2013). The human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein induces a transcriptional repressor complex on the Toll-like receptor 9 promoter. *J Exp Med*, 210:1369–1387. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20122394> PMID:23752229
- Heck JE, Moore LE, Lee YC *et al.* (2012). Xenobiotic metabolizing gene variants and renal cell cancer: a multicenter study. *Front Oncol*, 2:16. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2012.00016> PMID:22645715
- Hein R, Maranian M, Hopper JL *et al.*; GENICA Network; Kconfab Investigators; AOCs Group (2012). Comparison of 6q25 breast cancer hits from Asian and European Genome Wide Association Studies in the Breast Cancer Association Consortium (BCAC). *PLoS One*, 7:e42380. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0042380> PMID:22879957
- Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A *et al.* (2012). Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med*, 367:595–605. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1201637> PMID:22894572
- Hendrickson SJ, Lindström S, Eliassen AH *et al.* (2013). Plasma carotenoid- and retinol-weighted gene scores and risk of breast cancer in the National Cancer Institute Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 22:927–936. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0017> PMID:23515144
- Henrion M, Frampton M, Scelo G *et al.* (2013). Common variation at 2q22.3 (*ZEB2*) influences the risk of renal cancer. *Hum Mol Genet*, 22:825–831. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/dds489> PMID:23184150
- Hepworth SJ, Hardie LJ, Fraser LK *et al.* (2012). Deoxynivalenol exposure assessment in a cohort of pregnant women from Bradford, UK. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 29:269–276. <http://dx.doi.org/10.1080/19440049.2010.551301> PMID:21462017
- Herceg Z, Lambert M-P, van Veldhoven K *et al.* (2013). Towards incorporating epigenetic mechanisms into carcinogen identification and evaluation. *Carcinogenesis*, 34:1955–1967. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgt212> PMID:23749751
- Herrero R (2013). HPV and cervical cancer. In: Soliman A, Schottenfeld D, Boffetta P, eds. *Cancer Epidemiology: Low- and Middle-Income Countries and Special Populations*. New York: Oxford University Press.
- Herrero R, Quint W, Hildesheim A *et al.*; CVT Vaccine Group (2013). Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One*, 8:e68329. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0068329> PMID:23873171
- Hjartåker A, Aagnes B, Røsbahm TE *et al.* (2013). Subsite-specific dietary risk factors for colorectal cancer: a review of cohort studies. *J Oncol*, 2013:703854. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/703854> PMID:23577027
- Hofvind S, Ponti A, Patnick J *et al.*; EUNICE Project and Euroscreen Working Groups (2012). False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes. *J Med Screen*, 19 Suppl 1:57–66. <http://dx.doi.org/10.1258/jms.2012.012083> PMID:22972811
- Hoggart C, Brennan P, Tjønneland A *et al.* (2012). A risk model for lung cancer incidence. *Cancer Prev Res (Phila)*, 5:834–846. <http://dx.doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-11-0237> PMID:22496387
- Hollstein M, Moriya M, Grollman AP, Olivier M (2013). Analysis of *TP53* mutation spectra reveals the fingerprint of the potent environmental carcinogen, aristolochic acid. *Mutat Res*, 753:41–49. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2013.02.003> PMID:23422071
- Holmberg L, Robinson D, Sandin F *et al.* (2012). A comparison of prostate cancer survival in England, Norway and Sweden: a population-based study. *Cancer Epidemiol*, 36:e7–e12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2011.08.001> PMID:21907655

- Huybrechts I, Lin Y, De Keyzer W *et al.* (2012). Intake and dietary sources of haem and non-haem iron in Flemish preschoolers. *Eur J Clin Nutr*, 66:806–812. <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2012.16> PMID:22353923
- Huybrechts I, Nicolas G, Crispim SP *et al.* (2012). Train-the-trainers in conducting standardized 24-h dietary recall interviews in international study settings. In: Proceedings of the 8th International Conference on Diet and Activity Methods (ICDAM 8), Rome, Italy.
- Iannacone MR, Gheit T, Pfister H *et al.* (2013b). Case-control study of genus-beta human papillomaviruses in plucked eyebrow hairs and cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*, [epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28552> PMID:24136717
- Iannacone MR, Gheit T, Waterboer T *et al.* (2012). Case-control study of cutaneous human papillomaviruses in squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21:1303–1313. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0032> PMID:22707711
- Iannacone MR, Gheit T, Waterboer T *et al.* (2013a). Case-control study of cutaneous human papillomavirus infection in basal cell carcinoma of the skin. *J Invest Dermatol*, 133:1512–1520. <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2012.478> PMID:23303448
- Iannacone MR, Wang W, Stockwell HG *et al.* (2012). Patterns and timing of sunlight exposure and risk of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin – a case-control study. *BMC Cancer*, 12:417. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-12-417> PMID:22994655
- IARC (2012a). Pharmaceuticals. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 100A:1–437. PMID:23189749
- IARC (2012b). Biological agents. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 100B:1–441. PMID:23189750
- IARC (2012c). Arsenic, metals, fibres, and dusts. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 100C:1–499. PMID:23189751
- IARC (2012d). Radiation. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 100D:1–437. PMID:23189752
- IARC (2012e). Personal habits and indoor combustions. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 100E:1–575. PMID:23193840
- IARC (2012f). Chemical agents and related occupations. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 100F:1–599. PMID:23189753
- IARC (2012g). Some chemicals present in industrial and consumer products, food and drinking-water. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 101:1–586.
- IARC (2013a). Non-ionizing radiation, part 2: Radiofrequency electromagnetic fields. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 102:1–460.
- IARC (2013b). Bitumens and bitumen emissions, and some N- and S-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 103:1–342.
- IARC (2013c). Malaria and some polyomaviruses (SV40, BK, JC, and Merkel cell viruses). *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 104:1–387.
- IARC (2013d). Diesel and gasoline engine exhausts and some nitroarenes. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 105:1–704.
- Illner AK, Freisling H, Boeing H *et al.* (2012). Review and evaluation of innovative technologies for measuring diet in nutritional epidemiology. *Int J Epidemiol*, 41:1187–1203. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dys105> PMID:22933652
- InterAct Consortium (2012a). Physical activity reduces the risk of incident type 2 diabetes in general and in abdominally lean and obese men and women: the EPIC-InterAct Study. *Diabetologia*, 55:1944–1952. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2532-2> PMID:22526603
- InterAct Consortium (2012b). Tea consumption and incidence of type 2 diabetes in Europe: the EPIC-InterAct case-cohort study. *PLoS ONE*, 7:e36910. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0036910> PMID:22666334
- InterAct Consortium (2012c). Validity of a short questionnaire to assess physical activity in 10 European countries. *Eur J Epidemiol*, 27:15–25. <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-011-9625-y> PMID:22089423
- Islami F, Boffetta P, van Schooten FJ *et al.* (2012). Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons among never smokers in Golestan Province, Iran, an area of high incidence of esophageal cancer – a cross-sectional study with repeated measurement of urinary 1-OHPG in two seasons. *Front Oncol*, 2:14. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2012.00014> PMID:22655262
- Islami F, Pourshams A, Vedanthan R *et al.* (2013). Smoking water-pipe, chewing nass and prevalence of heart disease: a cross-sectional analysis of baseline data from the Golestan Cohort Study, Iran. *Heart*, 99:272–278. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302861> PMID:23257174
- Ito H, McKay JD, Hosono S *et al.* (2012). Association between a genome-wide association study-identified locus and the risk of lung cancer in Japanese population. *J Thorac Oncol*, 7:790–798. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182475028> PMID:22430809
- Jacobs KB, Yeager M, Zhou W *et al.* (2012). Detectable clonal mosaicism and its relationship to aging and cancer. *Nat Genet*, 44:651–658. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2270> PMID:22561519
- Jakobsen MU, Dethlefsen C, Due KM *et al.* (2013). Fish consumption and subsequent change in body weight in European women and men. *Br J Nutr*, 109:353–362. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114512001079> PMID:22716915
- Jakszyn P, Agudo A, Lujan-Barroso L *et al.* (2012a). Dietary intake of heme iron and risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Int J Cancer*, 130:2654–2663. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.26263> PMID:21717452
- Jakszyn P, Luján-Barroso L, Agudo A *et al.* (2013). Meat and heme iron intake and esophageal adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Int J Cancer*, 133:2744–2750. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28291> PMID:23728954
- Jakszyn PG, Allen NE, Lujan-Barroso L *et al.* (2012b). Nitrosamines and heme iron and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21:547–551. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-1181> PMID:22253298
- Jeffreys M, McKenzie F, Firestone R *et al.* (2013). A multi-ethnic breast cancer case-control study in New Zealand: evidence of differential risk patterns. *Cancer Causes Control*, 24:135–152. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-012-0099-3> PMID:23179663
- Jemal A, Bray F, Forman D *et al.* (2012). Cancer burden in Africa and opportunities for prevention. *Cancer*, 118:4372–4384. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.27410> PMID:22252462

- Jemal A, Lortet-Tieulent J, Bray F (2013). Reply from authors re: Lambertus A. Kiemeneij. The global risk of bladder cancer: let's just do something about it! *Eur Urol*. In press. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.039>. *Eur Urol*, [epub ahead of print]. PMID:24411280
- Jeurnink SM, Büchner FL, Bueno-de-Mesquita HB *et al.* (2012). Variety in vegetable and fruit consumption and the risk of gastric and esophageal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*, 131:E963–E973. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27517> PMID:22392502
- Jiron J, Sethi S, Ali-Fehmi R *et al.* (2013). Racial disparities in human papillomavirus (HPV) associated head and neck cancer. *Am J Otolaryngol*, [epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjoto.2013.09.004> PMID:24209992
- Johansson M, Holmström B, Hinchliffe SR *et al.* (2012b). Combining 33 genetic variants with prostate-specific antigen for prediction of prostate cancer: longitudinal study. *Int J Cancer*, 130:129–137. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.25986> PMID:21328341
- Johansson M, Roberts A, Chen D *et al.* (2012a). Using prior information from the medical literature in GWAS of oral cancer identifies novel susceptibility variant on chromosome 4—the AdAPT method. *PLoS One*, 7:e36888. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0036888> PMID:22662130
- Johansson M, Stattin P (2012). Guidelines are too important to be left to clinical experts. *CMAJ*, 184:159–160. <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.111989> PMID:22184368
- Joshi S, Sankaranarayanan R, Muwonge R *et al.* (2013). Screening of cervical neoplasia in HIV-infected women in India. *AIDS*, 27:607–615. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835b1041> PMID:23079814
- Kaaks R, Johnson T, Tikk K *et al.* (2013a). Insulin-like growth factor I and risk of breast cancer by age and hormone receptor status—A prospective study within the EPIC cohort. *Int J Cancer*, [epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28589> PMID:24248481
- Kaaks R, Tikk K, Sookthai D *et al.* (2013b). Premenopausal serum sex hormone levels in relation to breast cancer risk, overall and by hormone receptor status—Results from the EPIC cohort. *Int J Cancer*, [epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28528> PMID:24155248
- Kærgaard Starr L, Osler M, Steding-Jessen M *et al.* (2013). Socioeconomic position and surgery for early-stage non-small-cell lung cancer: a population-based study in Denmark. *Lung Cancer*, 79:262–269. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2012.11.023> PMID:23276505
- Käfferlein HU, Marczyński B, Simon P *et al.* (2012). Internal exposure to carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage: a null result in brief. *Arch Toxicol*, 86:1317–1321. <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-012-0882-7> PMID:22707155
- Kamper-Jørgensen M, Rostgaard K, Glaser SL *et al.* (2013). Cigarette smoking and risk of Hodgkin lymphoma and its subtypes: a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Ann Oncol*, 24:2245–2255. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt218> PMID:23788758
- Karotki AV, Baverstock K (2012). What mechanisms/processes underlie radiation-induced genomic instability? *Cell Mol Life Sci*, 69:3351–3360. <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-012-1148-5> PMID:22955377
- Kato N, Sauvaget C, Kato T (2012). Large summer weight gain in relatively overweight preschool Japanese children. *Pediatr Int*, 54:510–515. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-200X.2012.03578.x> PMID:22320901
- Kaur P, Mani S, Cros MP *et al.* (2012). Epigenetic silencing of sFRP1 activates the canonical Wnt pathway and contributes to increased cell growth and proliferation in hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol*, 33:325–336. <http://dx.doi.org/10.1007/s13277-012-0331-5> PMID:22351518
- Kazma R, Babron MC, Gaborieau V *et al.*; ILCCO consortium (2012). Lung cancer and DNA repair genes: multilevel association analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Carcinogenesis*, 33:1059–1064. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgs116> PMID:22382497
- Kemp TJ, Safaeian M, Hildesheim A *et al.* (2012a). Kinetic and HPV infection effects on cross-type neutralizing antibody and avidity responses induced by Cervarix®. *Vaccine*, 31:165–170. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.10.067> PMID:23123024
- Kemp TJ, Safaeian M, Miner S *et al.* (2012b). Oral immunoglobulin levels are not a good surrogate for cervical immunoglobulin levels. *Front Oncol*, 2:61. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2012.00061> PMID:22737669
- Kenzia B, Behrens T, Jöckel K-H *et al.* (2013). Welding and lung cancer in a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol*, 178:1513–1525. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwt201> PMID:24052544
- Keogh RH, Park JY, White IR *et al.* (2012). Estimating the alcohol-breast cancer association: a comparison of diet diaries, FFQs and combined measurements. *Eur J Epidemiol*, 27:547–559. <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-012-9693-7> PMID:22644108
- Kesminiene A (2012). Chernobyl, 25 years after – what have we learnt and what are next steps? In: Nakashima M, Takamura N, Suzuki K, Yamashita S, eds. *A New Challenge of Radiation Health Risk Management*, Nagasaki Newspaper Publish: Nagasaki, Japan. pp. 231–238
- Kesminiene A, Evrard A-S, Ivanov VK *et al.* (2012). Risk of thyroid cancer among chernobyl liquidators. *Radiat Res*, 178:425–436. <http://dx.doi.org/10.1667/RR2975.1> PMID:22998226
- Kesse-Guyot E, Fezeu L, Andreeva VA *et al.* (2012). Total and specific polyphenol intakes in midlife are associated with cognitive function measured 13 years later. *J Nutr*, 142:76–83. <http://dx.doi.org/10.3945/jn.111.144428> PMID:22090468
- Key TJ, Appleby PN, Reeves GK *et al.*; Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group (2013). Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol*, 14:1009–1019. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70301-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70301-2) PMID:23890780
- Khademi H, Kamangar F (2012). Esophageal cancer incidence trends in northeastern Iran: comparing rates over 36 years. *Arch Iran Med*, 15:194–195. PMID:22424033
- Khademi H, Malekzadeh R, Pourshams A *et al.* (2012a). Opium use and mortality in Golestan Cohort Study: prospective cohort study of 50,000 adults in Iran. *BMJ*, 344:e2502. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e2502> PMID:22511302
- Khademi H, Radmard A-R, Malekzadeh F *et al.* (2012b). Diagnostic accuracy of age and alarm symptoms for upper GI malignancy in patients with dyspepsia in a GI clinic: a 7-year cross-sectional study. *PLoS One*, 7:e39173. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0039173> PMID:22720064

- Khodakarami N, Clifford GM, Yavari P *et al.* (2012). Human papillomavirus infection in women with and without cervical cancer in Tehran, Iran. *Int J Cancer*, 131:E156–E161. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.26488> PMID:22038830
- Khoury MJ, Lam TK, Ioannidis JP *et al.* (2013). Transforming epidemiology for 21st century medicine and public health. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 22:508–516. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0146> PMID:23462917
- Khuahprema T, Attasara P, Srivatanakul P *et al.* (2012). Organization and evolution of organized cervical cytology screening in Thailand. *Int J Gynaecol Obstet*, 118:107–111. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.03.031> PMID:22613493
- Kim YH, Nonoguchi N, Paulus W *et al.* (2012). Frequent *BRAF* gain in low-grade diffuse gliomas with 1p/19q loss. *Brain Pathol*, 22:834–840. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1750-3639.2012.00601.x> PMID:22568401
- Klein AP, Lindström S, Mendelsohn JB *et al.* (2013). An absolute risk model to identify individuals at elevated risk for pancreatic cancer in the general population. *PLoS One*, 8:e72311. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0072311> PMID:24058443
- Knaze V, Zamora-Ros R, Luján-Barroso L *et al.* (2012). Intake estimation of total and individual flavan-3-ols, proanthocyanidins and theaflavins, their food sources and determinants in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Br J Nutr*, 108:1095–1108. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114511006386> PMID:22186699
- Koivisto-Korander R, Scélo G, Ferro G *et al.* (2012). Second primary malignancies among women with uterine sarcoma. *Gynecol Oncol*, 126:30–35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.04.002> PMID:22487538
- Kok DEG, van de Schans SAM, Liu L *et al.* (2013). Risk of prostate cancer among cancer survivors in the Netherlands. *Cancer Epidemiol*, 37:140–145. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2012.11.004> PMID:23265853
- Kowall B, Breckenkamp J, Blettner M *et al.* (2012). Determinants and stability over time of perception of health risks related to mobile phone base stations. *Int J Public Health*, 57:735–743. <http://dx.doi.org/10.1007/s00038-011-0310-4> PMID:21987029
- Kreimer AR, Johansson M, Waterboer T *et al.* (2013). Evaluation of human papillomavirus antibodies and risk of subsequent head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 31:2708–2715. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.47.2738> PMID:23775966
- Kreimer AR, Schiffman M, Herrero R *et al.* (2012). Long-term risk of recurrent cervical HPV infection and precancer and cancer following excisional treatment. *Int J Cancer*, 131:211–218. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.26349> PMID:21823117
- Krestinina LY, Davis FG, Schonfeld S *et al.* (2013). Leukaemia incidence in the Techa River Cohort: 1953–2007. *Br J Cancer*, 109:2886–2893. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.614> PMID: 24129230
- Kreuzer M, Straif K, Marsh JW *et al.* (2012). Occupational dust and radiation exposure and mortality from stomach cancer among German uranium miners, 1946–2003. *Occup Environ Med*, 69:217–223. <http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2011-100051> PMID:22172952
- Kromhout H, Olsson A, Peters S, Straif K (2013). Occupational risk factors in lung cancer: pooling case-control studies for enhanced evidence. In: Venables K, ed. *Current Topics in Occupational Epidemiology*. Oxford, UK: Oxford University Press.
- Kühn T, Kaaks R, Becker S *et al.* (2013). Plasma 25-hydroxyvitamin D and the risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: a nested case-control study. *Int J Cancer*, 133:1689–1700. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28172> PMID:23526380
- Kyrø C, Skeie G, Dragsted LO *et al.* (2012). Intake of whole grain in Scandinavia: intake, sources and compliance with new national recommendations. *Scand J Public Health*, 40:76–84. <http://dx.doi.org/10.1177/1403494811421057> PMID:21976053
- Lambert R (2012a). Endoscopy in screening for digestive cancer. *World J Gastrointest Endosc*, 4:518–525. <http://dx.doi.org/10.4253/wjge.v4.i12.518> PMID:23293721
- Lambert R (2012b). Colorectal cancer in more and less developed countries. *World Gastroenterology News*, March, 9–11.
- Lambert R (2013a). Adenocarcinoma at the esophago-gastric (EG) junction. *World Gastroenterology News*, July, 4–7.
- Lambert R (2013b). Endoscopic diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 7:303–305. <http://dx.doi.org/10.1586/egh.13.12> PMID:23639088
- Lambert R, Saito H, Lucas E, Sankaranarayanan R (2012). Survival from digestive cancer in emerging countries in Asia and Africa. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 24:605–612. <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0b013e328351e39d> PMID:22387886
- Lambert R, Tanaka S (2012). Laterally spreading tumors in the colon and rectum. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 24:1123–1134. <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0b013e328355e2d9> PMID:22732357
- Lang Kuhs KA, Gonzalez P, Struijk L *et al.*; Costa Rica Vaccine Trial Group (2013). Prevalence of and risk factors for oral human papillomavirus among young women in Costa Rica. *J Infect Dis*, 208:1643–1652. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jit369> PMID:24014882
- Langenberg C, Sharp SJ, Schulze MB *et al.*; InterAct Consortium (2012). Long-term risk of incident type 2 diabetes and measures of overall and regional obesity: the EPIC-InterAct case-cohort study. *PLoS Med*, 9:e1001230. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001230> PMID:22679397
- Langerod A, Olivier M, Borresen-Dale AL (2013). Assessing *TP53* status in human tumors: lessons from breast cancer. In: Hainaut P, Olivier M, Wiman KG, eds. *p53 in the Clinics*. New York: Springer, pp. 147–165.
- Lansdorp-Vogelaar I, von Karsa L (2012). European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition. Introduction. *Endoscopy*, 44 Suppl 3:SE15–SE30. [doi:10.1055/s-0032-1308898](http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1308898) PMID: 23012118
- Larsen SB, Dalton SO, Schüz J *et al.* (2012). Mortality among participants and non-participants in a prospective cohort study. *Eur J Epidemiol*, 27:837–845. <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-012-9739-x> PMID:23070658
- Lauby-Secretan B, Loomis D, Grosse Y *et al.*; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group (2013). Carcinogenicity of polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. *Lancet Oncol*, 14:287–288. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70104-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70104-9) PMID:23499544
- Laurier D, Baatout S, Bertho JM *et al.* (2012). DoReMi workshop on multidisciplinary approaches to evaluate cancer risks associated to low dose internal contamination. *Radioprotection*, 47:119–148. <http://dx.doi.org/10.1051/radiopro/2011162>

- Lavelle K, Downing A, Thomas J *et al.* (2012). Are lower rates of surgery amongst older women with breast cancer in the UK explained by co-morbidity? *Br J Cancer*, 107:1175–1180. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.192> PMID:22878370
- Lawlor RT, Sluss PM, Langer R *et al.* (2013). European, Middle Eastern, and African Society for Biopreservation and Biobanking (ESBB). 2012 Conference Session on Biobanking in Emerging Countries. *Biopreserv Biobank*, 11:176–181. <http://dx.doi.org/10.1089/bio.2013.0017>
- Lazcano-Ponce E, Stanley M, Muñoz N *et al.* (2013). Overcoming barriers to HPV vaccination: Non-inferiority of antibody response to human papillomavirus 16/18 vaccine in adolescents vaccinated with a two-dose vs. a three-dose schedule at 21 months. *Vaccine*, [epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.11.059> PMID:24355090
- Le Calvez-Kelm F, Oliver J, Damiola F *et al.* (2012). RAD51 and breast cancer susceptibility: no evidence for rare variant association in the Breast Cancer Family Registry study. *PLoS One*, 7:e52374. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0052374> PMID:23300655
- Le Cornet C, Lortet-Tieulent J, Forman D *et al.* (2013). Testicular cancer incidence to rise by 25% by 2025 in Europe? Model-based predictions in 40 countries using population-based registry data. *Eur J Cancer*, [epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.11.035> PMID:24369860
- Lee HS, Barraza-Villarreal A, Hernandez-Vargas H *et al.* (2013a). Modulation of DNA methylation states and infant immune system by dietary supplementation with ω -3 PUFA during pregnancy in an intervention study. *Am J Clin Nutr*, 98:480–487. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.112.052241> PMID:23761484
- Lee HS, Hernandez-Vargas H, Biessy C *et al.* (2013b). Reply to GC Burdge. *Am J Clin Nutr*, 98:1595–1596. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.113.072272> PMID: 24259359
- Lee YC, Marron M, Benhamou S *et al.* (2012). Tobacco addiction and the risk of upper aerodigestive tract cancer in a multicenter case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21:560–561. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0079>
- Lee YC, Zugna D, Richiardi L *et al.* (2013). Smoking addiction and the risk of upper-aerodigestive-tract cancer in a multicenter case-control study. *Int J Cancer*, 133:2688–2695. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28288> PMID:23719996
- Leenders M, Bhattacharjee S, Vineis P *et al.* (2013a). Polymorphisms in genes related to one-carbon metabolism are not related to pancreatic cancer in PanScan and PanC4. *Cancer Causes Control*, 24:595–602. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-012-0138-0> PMID:23334854
- Leenders M, Chuang SC, Dahm CC *et al.* (2012). Plasma cotinine levels and pancreatic cancer in the EPIC cohort study. *Int J Cancer*, 131:997–1002. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.26452> PMID:21953524
- Leenders M, Sluijs I, Ros MM *et al.* (2013b). Fruit and vegetable consumption and mortality: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol*, 178:590–602. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwt006> PMID:23599238
- Leoncini E, Ricciardi W, Cadoni G *et al.* (2013). Adult height and head and neck cancer: a pooled analysis within the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. *Eur J Epidemiol*, [epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-013-9863-2> PMID:24271556
- Lereau M, Gouas D, Villar S *et al.* (2012). Interactions between hepatitis B virus and aflatoxin B(1): effects on p53 induction in HepaRG cells. *J Gen Virol*, 93:640–650. <http://dx.doi.org/10.1099/vir.0.032482-0> PMID:22113009
- Lertkhaichon AA, Yip CH, Khuhaprema T *et al.* (2013). Cancer prevention in Asia: resource-stratified guidelines from the Asian Oncology Summit 2013. *Lancet Oncol*, 14:e497–e507. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70350-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70350-4) PMID:24176569
- Leufkens AM, Van Duijnhoven FJ, Boshuizen HC *et al.* (2012a). Educational level and risk of colorectal cancer in EPIC with specific reference to tumor location. *Int J Cancer*, 130:622–630. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.26030> PMID:21412763
- Leufkens AM, van Duijnhoven FJ, Woudt SH *et al.* (2012b). Biomarkers of oxidative stress and risk of developing colorectal cancer: a cohort-nested case-control study in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol*, 175:653–663. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwr418> PMID:22422922
- Li D, Duell EJ, Yu K *et al.* (2012). Pathway analysis of genome-wide association study data highlights pancreatic development genes as susceptibility factors for pancreatic cancer. *Carcinogenesis*, 33:1384–1390. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgs151> PMID:22523087
- Li Q, Chuang SC, Eluf-Neto J *et al.* (2012). Vitamin or mineral supplement intake and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the INHANCE consortium. *Int J Cancer*, 131:1686–1699. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27405> PMID:22173631
- Licaj I, Romieu I, Clavel-Chapelon F *et al.* (2013). Impact du tabac sur la mortalité totale et sur la mortalité par cause dans l'étude européenne EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). *Le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, 20–21:234–238.
- Liesenfeld DB, Habermann N, Owen RW *et al.* (2013). Review of mass spectrometry-based metabolomics in cancer research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 22:2182–2201. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0584> PMID:24096148
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD *et al.* (2012). A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380:2224–2260. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61766-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61766-8) PMID:23245609
- Lin SW, Ghosh A, Porras C *et al.*; Costa Rican Vaccine Trial Group (2013). HPV16 seropositivity and subsequent HPV16 infection risk in a naturally infected population: comparison of serological assays. *PLoS One*, 8:e53067. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0053067> PMID:23301022
- Lin Y, Fu R, Grant E *et al.* (2013). Association of body mass index and risk of death from pancreas cancer in Asians: findings from the Asia Cohort Consortium. *Eur J Cancer Prev*, 22:244–250. <http://dx.doi.org/10.1097/CEJ.0b013e3283592cef> PMID:23044748
- Lindor NM, Guidugli L, Wang X *et al.* (2012). A review of a multifactorial probability-based model for classification of *BRCA1* and *BRCA2* variants of uncertain significance (VUS). *Hum Mutat*, 33:8–21. <http://dx.doi.org/10.1002/humu.21627> PMID:21990134
- Lindström S, Schumacher FR, Campa D *et al.* (2012a). Replication of five prostate cancer loci identified in an Asian population—results from the NCI Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21:212–216. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0870-T> PMID:22056501

- Lindström S, Schumacher FR, Cox D *et al.* (2012b). Common genetic variants in prostate cancer risk prediction—results from the NCI Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21:437–444. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-1038> PMID:22237985
- Lise M, Franceschi S, Buzzoni C *et al.*; AIRTUM Working Group (2012). Changes in the incidence of thyroid cancer between 1991 and 2005 in Italy: a geographical analysis. *Thyroid*, 22:27–34. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2011.0038> PMID:22216985
- Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B *et al.*; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group (2013). The carcinogenicity of outdoor air pollution. *Lancet Oncol*, 14:1262–1263. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70487-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70487-X)
- Loomis D, Sim MR (2013). 2012: the year in review. *Occup Environ Med*, 70:287–288. <http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2013-101514> PMID:23572535
- Lortet-Tieulent J, Renteria E, Sharp L *et al.* (2013). Convergence of decreasing male and increasing female incidence rates in major tobacco-related cancers in Europe in 1988–2010. *Eur J Cancer*, [epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.10.014> PMID:24269041
- Luczyńska A, Kaaks R, Rohrmann S *et al.* (2013). Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and lymphoma risk: results of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr*, 98:827–838. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.112.054676> PMID:23885049
- Lund LW, Winther JF, Dalton SO *et al.* (2013). Hospital contact for mental disorders in survivors of childhood cancer and their siblings in Denmark: a population-based cohort study. *Lancet Oncol*, 14:971–980. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70351-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70351-6) PMID:23954078
- Lv S-Q, Kim YH, Giulio F *et al.* (2012). Genetic alterations in microRNAs in medulloblastomas. *Brain Pathol*, 22:230–239. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1750-3639.2011.00523.x> PMID:21793975
- LyD, Forman D, Ferlay J *et al.* (2013). An international comparison of male and female breast cancer incidence rates. *Int J Cancer*, 132:1918–1926. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27841> PMID:22987302
- Lynge E, Törnberg S, von Karsa L *et al.* (2012). Determinants of successful implementation of population-based cancer screening programmes. *Eur J Cancer*, 48:743–748. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.051> PMID:21788130
- Macfarlane TV, Macfarlane GJ, Thakker NS *et al.* (2012). Role of medical history and medication use in the aetiology of upper aerodigestive tract cancers in Europe: the ARCAGE study. *Ann Oncol*, 23:1053–1060. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr335> PMID:21828376
- Magrath I, Steliarova-Foucher E, Epelman S *et al.* (2013). Paediatric cancer in low-income and middle-income countries. *Lancet Oncol*, 14:e104–e116. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70008-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70008-1) PMID:23434340
- Mahabir S, Aagaard K, Anderson LM *et al.* (2012). Challenges and opportunities in research on early-life events/exposures and cancer development later in life. *Cancer Causes Control*, 23:983–990. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-012-9962-5> PMID:22527169
- Mahimkar MB, Samant TA, Kannan S *et al.* (2012). Polymorphisms in *GSTM1* and *XPD* genes predict clinical outcome in advanced oral cancer patients treated with postoperative radiotherapy. *Mol Carcinog*, 51 Suppl 1:E94–E103. <http://dx.doi.org/10.1002/mc.21868> PMID:22213390
- Malekzadeh MM, Etemadi A, Kamangar F *et al.* (2013a). Prevalence, awareness and risk factors of hypertension in a large cohort of Iranian adult population. *J Hypertens*, 31:1364–1371, discussion 1371. <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283613053> PMID:23673348
- Malekzadeh MM, Khademi H, Pourshams A *et al.* (2013b). Opium use and risk of mortality from digestive diseases: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol*, 108:1757–1765. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.336> PMID: 24145676
- Mani S, Szymańska K, Cuenin C *et al.* (2012). DNA methylation changes associated with risk factors in tumors of the upper aerodigestive tract. *Epigenetics*, 7:270–277. <http://dx.doi.org/10.4161/epi.7.3.19306> PMID:22430803
- Manser R, Lethaby A, Irving LB *et al.* (2013). Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 6:CD001991. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001991.pub3> PMID:23794187
- Marron M, Boffetta P, Møller H *et al.* (2012). Risk of upper aerodigestive tract cancer and type of alcoholic beverage: a European multicenter case-control study. *Eur J Epidemiol*, 27:499–517. <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-012-9699-1> PMID:22692594
- Martin M, Herceg Z (2012). From hepatitis to hepatocellular carcinoma: a proposed model for cross-talk between inflammation and epigenetic mechanisms. *Genome Med*, 4:8. <http://dx.doi.org/10.1186/gm307> PMID:22293089
- Martin-Moreno JM, Anttila A, von Karsa L *et al.* (2012). Cancer screening and health system resilience: keys to protecting and bolstering preventive services during a financial crisis. *Eur J Cancer*, 48:2212–2218. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.02.060> PMID:22424881
- Martino A, Campa D, Jamrozik K *et al.* (2012a). Impact of polymorphic variation at 7p15.3, 3p22.1 and 2p23.3 loci on risk of multiple myeloma. *Br J Haematol*, 158:805–809. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09244.x> PMID:22823248
- Martino A, Sainz J, Buda G *et al.* (2012b). Genetics and molecular epidemiology of multiple myeloma: the rationale for the IMMENSE consortium (review). *Int J Oncol*, 40:625–638. <http://dx.doi.org/10.3892/ijo.2011.1284> PMID:22159523
- Mastrangelo G, Rylander R, Cegolon L, Lange JH (2012). Lung cancer risk in subjects exposed to organic dust: an unexpected and surprising story. *Thorax*, 67:1112–1113, author reply 1112–1113. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201279> PMID:22234726
- Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z *et al.* (2013). Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ*, 346:f2360. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f2360> PMID:23694687
- May AM, Adema LE, Romaguera D *et al.* (2012a). Determinants of non-response to a second assessment of lifestyle factors and body weight in the EPIC-PANACEA study. *BMC Med Res Methodol*, 12:148. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-12-148> PMID:23006680
- May AM, Romaguera D, Travier N *et al.* (2012b). Combined impact of lifestyle factors on prospective change in body weight and waist circumference in participants of the EPIC-PANACEA study. *PLoS One*, 7:e50712. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0050712> PMID:23226361

- Mbulateye SM, Anderson WF, Ferlay J *et al.* (2012). Pediatric, elderly, and emerging adult-onset peaks in Burkitt's lymphoma incidence diagnosed in four continents, excluding Africa. *Am J Hematol*, 87:573–578. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23187> PMID:22488262
- McCormack V, Peto J, Byrnes G *et al.* (2012). Estimating the asbestos-related lung cancer burden from mesothelioma mortality. *Br J Cancer*, 106:575–584. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2011.563> PMID:22233924
- McCormack V, Peto J, Byrnes G *et al.* (2013b). Reply: comment on 'estimating the asbestos-related lung cancer burden from mesothelioma mortality'. *Br J Cancer*, 109:825–826. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.302> PMID:23807162
- McCormack VA, Joffe M, van den Berg E *et al.* (2013a). Breast cancer receptor status and stage at diagnosis in over 1200 consecutive public hospital patients in Soweto, South Africa: a case series. *Breast Cancer Res*, 15:R84. <http://dx.doi.org/10.1186/bcr3478> PMID:24041225
- McCormack V, Lortet-Tieulent J, Hai-Rim S, Bray F (2013). Cancer in women: global burden and insights from gender comparisons. In: Goldman MB, Troisi R, Rexrode KM, eds. *Women and Health*, 2nd ed. San Diego: Elsevier, pp. 1085–1098.
- McCormack VA, Schüz J (2012). Africa's growing cancer burden: environmental and occupational contributions. *Cancer Epidemiol*, 36:1–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2011.09.005> PMID:21996568
- McKenzie F, Ellison-Loschmann L, Jeffreys M *et al.* (2013). Cigarette smoking and risk of breast cancer in a New Zealand multi-ethnic case-control study. *PLoS One*, 8:e63132. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0063132> PMID:23646186
- Mendy M, Peterson I, Hossin S *et al.* (2013a). Observational study of vaccine efficacy 24 years after the start of hepatitis B vaccination in two Gambian villages: no need for a booster dose. *PLoS One*, 8:e58029. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0058029> PMID:23533578
- Mendy M, Lawlor R, van Kappel AL *et al.* (2013b). Biosampling and biobanking. In: Rebbeck TR, ed. *Handbook for Cancer Research in Africa*. WHO Regional Office for Africa, pp. 77–94.
- Metayer C, Milne E, Clavel J *et al.* (2013). The Childhood Leukemia International Consortium. *Cancer Epidemiol*, 37:336–347. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2012.12.011> PMID:23403126
- Meyer KB, O'Reilly M, Michailidou K *et al.*, GENICA Network, kConFab Investigators, Australian Ovarian Cancer Study Group (2013). Fine-scale mapping of the *FGFR2* breast cancer risk locus: putative functional variants differentially bind *FOXA1* and *E2F1*. *Am J Hum Genet*, 93:1046–1060. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.10.026> PMID:24290378
- Michailidou K, Hall P, Gonzalez-Neira A *et al.*; Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Collaboration; Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands (HEBON); kConFab Investigators; Australian Ovarian Cancer Study Group; GENICA (Gene Environment Interaction and Breast Cancer in Germany) Network (2013). Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. *Nat Genet*, 45:353–361, e1–e2. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2563> PMID:23535729
- Michaud DS, Izard J, Rubin Z *et al.* (2013). Lifestyle, dietary factors, and antibody levels to oral bacteria in cancer-free participants of a European cohort study. *Cancer Causes Control*, 24:1901–1909. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-013-0265-2> PMID:23901020
- Michaud DS, Izard J, Wilhelm-Benartzi CS *et al.* (2012). Plasma antibodies to oral bacteria and risk of pancreatic cancer in a large European prospective cohort study. *Gut*, 62:1764–1770. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303006> PMID:22990306
- Milne E, Greenop KR, Metayer C *et al.* (2013). Fetal growth and childhood acute lymphoblastic leukemia: findings from the Childhood Leukemia International Consortium (CLIC). *Int J Cancer*, 133:2968–2979. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28314> PMID:23754574
- Molina-Montes E, Wark PA, Sánchez MJ *et al.* (2012). Dietary intake of iron, heme-iron and magnesium and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Int J Cancer*, 131:E1134–E1147. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27547> PMID:22438075
- Møller H, Sandin F, Robinson D *et al.* (2012). Colorectal cancer survival in socioeconomic groups in England: variation is mainly in the short term after diagnosis. *Eur J Cancer*, 48:46–53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2011.05.018> PMID:21676610
- Mondul AM, Shui IM, Yu K *et al.* (2013). Genetic variation in the vitamin D pathway in relation to risk of prostate cancer - results from Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 22:688–696. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0007-T> PMID:23377224
- Monnereau A, Glaser SL, Schupp CW *et al.* (2013). Exposure to ultraviolet radiation and risk of Hodgkin lymphoma: a pooled analysis. *Blood*, 122:3492–3499. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-04-497586> PMID:24016459
- Moore SP, Forman D, Piñeros M *et al.* (2013b). Cancer in indigenous people in Latin America and the Caribbean: a review. *Cancer Med*, [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.134> PMID:24403278
- Morgan DR, Torres J, Sexton R *et al.* (2013). Risk of recurrent *Helicobacter pylori* infection 1 year after initial eradication therapy in 7 Latin American communities. *JAMA*, 309:578–586. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.311> PMID:23403682
- Moskal A, Martin JL, Laumon B (2012). Risk factors for injury accidents among moped and motorcycle riders. *Accid Anal Prev*, 49:5–11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aap.2010.08.021> PMID:23036377
- Moss SM, Nyström L, Jonsson H *et al.*; Euroscreen Working Group (2012). The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of trend studies. *J Med Screen*, 19 Suppl 1:26–32. <http://dx.doi.org/10.1258/jms.2012.012079> PMID:22972808
- Motomura K, Mittelbronn M, Paulus W *et al.* (2012). *DMBT1* homozygous deletion in diffuse astrocytomas is associated with unfavorable clinical outcome. *J Neuropathol Exp Neurol*, 71:702–707. <http://dx.doi.org/10.1097/NEN.0b013e31825f2e5d> PMID:22805772
- Motomura K, Mittelbronn M, Paulus W *et al.* (2013). *PDGFRA* gain in low-grade diffuse gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol*, 72:61–66. <http://dx.doi.org/10.1097/NEN.0b013e31827c4b5b> PMID:23242283
- Munafò MR, Timofeeva MN, Morris RW *et al.*; EPIC Study Group (2012). Association between genetic variants on chromosome 15q25 locus and objective measures of tobacco exposure. *J Natl Cancer Inst*, 104:740–748. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djs191> PMID:22534784
- Murillo-Zamora E, Moreno-Macías H, Ziv E *et al.* (2013). Association between rs2981582 polymorphism in the *FGFR2* gene and the risk of breast cancer in Mexican women. *Arch Med Res*, 44:459–466. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2013.08.006> PMID:24054997

- Murphy N, Norat T, Ferrari P *et al.* (2012). Dietary fibre intake and risks of cancers of the colon and rectum in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLoS One*, 7:e39361. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0039361> PMID:22761771
- Murphy N, Norat T, Ferrari P *et al.* (2013). Consumption of dairy products and colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLoS One*, 8:e72715. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0072715> PMID:24023767
- Murray CJL, Richards MA, Newton JN *et al.* (2013). GBD 2010 country results: a global public good. [Comment]. *Lancet*, 381:965–970. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60283-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60283-4) PMID:23668561
- Muwonge R, Wesley RS, Nene BM *et al.* (2013). Evaluation of cytology and visual triage of human papillomavirus-positive women in cervical cancer prevention in India. *Int J Cancer*, [epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28627> PMID:24272364
- Myers RA, Himes BE, Gignoux CR *et al.* (2012). Further replication studies of the EVE Consortium meta-analysis identifies 2 asthma risk loci in European Americans. *J Allergy Clin Immunol*, 130:1294–1301. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.054> PMID:23040885
- Nagaishi M, Kim YH, Mittelbronn M *et al.* (2012a). Amplification of the *STOML3*, *FREM2*, and *LHFP* genes is associated with mesenchymal differentiation in gliosarcoma. *Am J Pathol*, 180:1816–1823. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.01.027> PMID:22538188
- Nagaishi M, Paulus W, Brokinkel B *et al.* (2012b). Transcriptional factors for epithelial-mesenchymal transition are associated with mesenchymal differentiation in gliosarcoma. *Brain Pathol*, 22:670–676. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1750-3639.2012.00571.x> PMID:22288519
- Nair H, Shu XO, Volmink J *et al.* (2012). Cohort studies around the world: methodologies, research questions and integration to address the emerging global epidemic of chronic diseases. *Public Health*, 126:202–205. <http://dx.doi.org/10.1016/j.puhe.2011.12.013> PMID:22325615
- Najafi I, Shakeri R, Islami F *et al.* (2012). Prevalence of chronic kidney disease and its associated risk factors: the first report from Iran using both microalbuminuria and urine sediment. *Arch Iran Med*, 15:70–75. PMID:22292573
- Nascimento MC, De Vuyst H (2012). Prevalence and type distribution of HPV in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva and vagina: A meta-analysis. *HPV Today*, 25:12–13.
- Newton R, Wakeham K, Bray F (2013). Cancer in the tropics. In: *Manson's Tropical Diseases*, 22nd ed. London: Elsevier.
- Nieters A, Conde L, Slager SL *et al.* (2012). *PRRC2A* and *BCL2L1* gene variants influence risk of non-Hodgkin lymphoma: results from the InterLymph consortium. *Blood*, 120:4645–4648. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-05-427989> PMID:23047821
- Njor S, Nyström L, Moss S *et al.*; Euroscreen Working Group (2012). Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *J Med Screen*, 19 Suppl 1:33–41. <http://dx.doi.org/10.1258/jms.2012.012080> PMID:22972809
- Nogueira da Costa A, Herceg Z (2012). Detection of cancer-specific epigenomic changes in biofluids: powerful tools in biomarker discovery and application. *Mol Oncol*, 6:704–715. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molonc.2012.07.005> PMID:22925902
- Nonoguchi N, Ohta T, Oh J-E *et al.* (2013). *TERT* promoter mutations in primary and secondary glioblastomas. *Acta Neuropathol*, 126:931–937. <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-013-1163-0> PMID:23955565
- Nygård M, Aagnes B, Bray F *et al.* (2012). Population-based evidence of increased survival in human papillomavirus-related head and neck cancer. *Eur J Cancer*, 48:1341–1346. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.03.014> PMID:22516210
- Obón-Santacana M, Slimani N, Lujan-Barroso L *et al.* (2013). Dietary intake of acrylamide and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Ann Oncol*, 24:2645–2651. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt255> PMID:23857962
- Ognjanovic S, Martel G, Manivel C *et al.* (2012a). Low prevalence of *TP53* mutations and *MDM2* amplifications in pediatric rhabdomyosarcoma. *Sarcoma*, 2012:492086. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/492086> PMID:22550420
- Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann TL, Hainaut P (2012b). Sarcomas in *TP53* germline mutation carriers: a review of the IARC *TP53* database. *Cancer*, 118:1387–1396. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.26390> PMID:21837677
- Ohgaki H (2013). Contribution of molecular biology to the classification of low-grade diffuse glioma. In: Duffau H, ed. *Diffuse Low-Grade Gliomas in Adults: Natural History, Interaction with the Brain, and New Individualized Therapeutic Strategies*. London: Springer, pp. 61–72.
- Ohgaki H, Kleihues P (2013). The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res*, 19:764–772. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3002> PMID:23209033
- Olivier M, Hollstein M, Schmeiser HH *et al.* (2012). Upper urinary tract urothelial cancers: where it is A:T. *Nat Rev Cancer*, 12:503–504. <http://dx.doi.org/10.1038/nrc3311> PMID:23002458
- Olivier M (2013). *TP53* somatic mutations: prognostic and predictive value in human cancers. In: Hainaut P, Olivier M, Wiman KG, eds. *p53 in the Clinics*. New York: Springer, pp. 127–146.
- Olsson AC, Xu Y, Schüz J *et al.* (2013). Lung cancer risk among hairdressers: a pooled analysis of case-control studies conducted between 1985 and 2010. *Am J Epidemiol*, 178:1355–1365. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwt119> PMID:24068200
- Ortiz-Cuaran S, Cox D, Villar S *et al.* (2013a). Association between *TP53* R249S mutation and polymorphisms in *TP53* intron 1 in hepatocellular carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*, 52:912–919. <http://dx.doi.org/10.1002/gcc.22086> PMID:23836507
- Ortiz-Cuaran S, Villar S, Gouas D *et al.* (2013b). Association between *HBX* status, aflatoxin-induced R249S *TP53* mutation and risk of hepatocellular carcinoma in a case-control study from Thailand. *Cancer Lett*, 331:46–51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2012.11.012> PMID:23200676
- Ouzounova M, Vuong T, Ancy PB *et al.* (2013). MicroRNA miR-30 family regulates non-attachment growth of breast cancer cells. *BMC Genomics*, 14:139. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2164-14-139> PMID:23445407
- Paci E; EUROSCREEN Working Group (2012). Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *J Med Screen*, 19 Suppl 1:5–13. <http://dx.doi.org/10.1258/jms.2012.012077> PMID:22972806

- Park DJ, Lesueur F, Nguyen-Dumont T *et al.*; Breast Cancer Family Registry; Kathleen Cuninghame Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer (2012b). Rare mutations in *XRCC2* increase the risk of breast cancer. *Am J Hum Genet*, 90:734–739. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.02.027> PMID:22464251
- Park JY, Forman D, Greenberg ER, Herrero R (2013b). *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of gastric cancer: are more trials needed? *Curr Oncol Rep*, 15:517–525. <http://dx.doi.org/10.1007/s11912-013-0341-5> PMID:24101366
- Park JY, Mitrou PN, Keogh RH *et al.* (2012c). Self-reported and measured anthropometric data and risk of colorectal cancer in the EPIC-Norfolk study. *Int J Obes (Lond)*, 36:107–118. <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2011.61> PMID:21427695
- Park JY, Nicolas G, Freisling H *et al.* (2012a). Comparison of standardised dietary folate intake across ten countries participating in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Nutr*, 108:552–569. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114511005733> PMID:22040523
- Park JY, Vollset SE, Melse-Boonstra A *et al.* (2013a). Dietary intake and biological measurement of folate: a qualitative review of validation studies. *Mol Nutr Food Res*, 57:562–581. <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201200105> PMID:23065735
- Partensky C (2013). Toward a better understanding of pancreatic ductal adenocarcinoma: glimmers of hope? *Pancreas*, 42:729–739. <http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e318288107a> PMID:23648843
- Patel PS, Forouhi NG, Kuijsten A *et al.*; InterAct Consortium (2012). The prospective association between total and type of fish intake and type 2 diabetes in 8 European countries: EPIC-InterAct Study. *Am J Clin Nutr*, 95:1445–1453. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.111.029314> PMID:22572642
- Pathy S, Lambert R, Sauvaget C, Sankaranarayanan R (2012). The incidence and survival rates of colorectal cancer in India remain low compared with rising rates in East Asia. *Dis Colon Rectum*, 55:900–906. <http://dx.doi.org/10.1097/DCR.0b013e31825afc4e> PMID:22810477
- Pedersen C, Raaschou-Nielsen O, Rod NH *et al.* (2013). Distance from residence to power line and risk of childhood leukemia: a population-based case-control study in Denmark. *Cancer Causes Control*, [epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-013-0319-5> PMID:24197706
- Pelucchi C, Galeone C, Tramacere I *et al.* (2012). Alcohol drinking and bladder cancer risk: a meta-analysis. *Ann Oncol*, 23:1586–1593. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr460> PMID:22039083
- Penso-Assathiany D, Gheit T, Prétet JL *et al.* (2013). Presence and persistence of human papillomavirus types 1, 2, 3, 4, 27, and 57 on dermoscope before and after examination of plantar warts and after cleaning. *J Am Acad Dermatol*, 68:185–186. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2012.07.011> PMID:23244381
- Perrotta C, Staines A, Codd M *et al.* (2012). Multiple Myeloma and lifetime occupation: results from the EPILYMPH study. *J Occup Med Toxicol*, 7:25. <http://dx.doi.org/10.1186/1745-6673-7-25> PMID:23241100
- Perry N, Broeders M, de Wolf C *et al.*, eds (2013). *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. Fourth edition, Supplements. Luxembourg: European Commission, Office for Official Publications of the European Union.
- Pesch B, Gawrych K, Rabstein S *et al.* (2013). N-acetyltransferase 2 phenotype, occupation, and bladder cancer risk: results from the EPIC cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 22:2055–2065. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0119-T> PMID:24092628
- Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P *et al.* (2012). Cigarette smoking and lung cancer–relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer*, 131:1210–1219. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27339> PMID:22052329
- Peters S, Kromhout H, Olsson AC *et al.* (2012a). Occupational exposure to organic dust increases lung cancer risk in the general population. *Thorax*, 67:111–116. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200716> PMID:21856697
- Peters S, Kromhout H, Portengen L *et al.* (2013). Sensitivity analyses of exposure estimates from a quantitative job-exposure matrix (SYN-JEM) for use in community-based studies. *Ann Occup Hyg*, 57:98–106. <http://dx.doi.org/10.1093/annhyg/mes045> PMID:22805750
- Peters S, Vermeulen R, Olsson A *et al.* (2012b). Development of an exposure measurement database on five lung carcinogens (ExpoSYN) for quantitative retrospective occupational exposure assessment. *Ann Occup Hyg*, 56:70–79. <http://dx.doi.org/10.1093/annhyg/mer081> PMID:21989165
- Picano E, Vano E, Domenici L *et al.* (2012). Cancer and non-cancer brain and eye effects of chronic low-dose ionizing radiation exposure. *BMC Cancer*, 12:157. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-12-157> PMID:22540409
- Pierce Campbell CM, Messina JL, Stoler MH *et al.* (2013). Cutaneous human papillomavirus types detected on the surface of male external genital lesions: A case series within the HPV Infection in Men Study. *J Clin Virol*, 58:652–659. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2013.10.011> PMID:24210970
- Pierscianek D, Kim Y-H, Motomura K *et al.* (2013). *MET* gain in diffuse astrocytomas is associated with poorer outcome. *Brain Pathol*, 23:13–18. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1750-3639.2012.00609.x> PMID:22672415
- Pijpe A, Andrieu N, Easton DF *et al.*; GENEPSO; EMBRACE; HEBON (2012). Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of *BRCA1/2* mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *BMJ*, 345:e5660. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e5660> PMID:22956590
- Piñeros M, Gamboa O, Hernández-Suárez G *et al.* (2013). Patterns and trends in cancer mortality in Colombia 1984–2008. *Cancer Epidemiol*, 37:233–239. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2013.02.003> PMID:23499325
- Pitt J, Wild CP, Baan RA *et al.*, eds (2012). *Improving Public Health through Mycotoxin Control*. Lyon: IARC (IARC Scientific Publications Series, No. 158).
- Plummer M (2013). *Helicobacter pylori* and colonic neoplasms. *Am J Gastroenterol*, 108:216–217. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.409> PMID:23381070
- Plummer M, Peto J, Franceschi S; International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer (2012). Time since first sexual intercourse and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer*, 130:2638–2644. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.26250> PMID:21702036
- Polesel J, Gheit T, Talamini R *et al.* (2012a). Urinary human polyomavirus and papillomavirus infection and bladder cancer risk. *Br J Cancer*, 106:222–226. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2011.519> PMID:22116302
- Polesel J, Negri E, Serraino D *et al.* (2012b). Dietary intakes of carotenoids and other nutrients in the risk of nasopharyngeal carcinoma: a case-control study in Italy. *Br J Cancer*, 107:1580–1583. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.413> PMID:22968647

- Polesel J, Serraino D, Negri E *et al.* (2013). Consumption of fruit, vegetables, and other food groups and the risk of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Causes Control*, 24:1157–1165. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-013-0195-z> PMID:23535867
- Polesel J, Zucchetto A, Talamini R *et al.* (2012c). Re: coffee consumption and prostate cancer risk and progression in the health professional follow-up study. *J Natl Cancer Inst*, 104:1684–1686, author reply 1686. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djs383> PMID:22962694
- Poljak M, Rogovskaya SI, Kesić V *et al.* (2013). Recommendations for cervical cancer prevention in central and eastern Europe and central Asia. *Vaccine*, 31 Suppl 7:H80–H82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.04.038> PMID:24332300
- Porras C, Nodora J, Sexton R *et al.* (2013). Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701). *Cancer Causes Control*, 24:209–215. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-012-0117-5> PMID:23263777
- Poulsen AH, Friis S, Johansen C *et al.* (2013). Mobile phone use and the risk of skin cancer: a nationwide cohort study in Denmark. *Am J Epidemiol*, 178:190–197. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kws426> PMID:23788669
- Pozzebon ME, Varadaraj A, Mattosio D *et al.* (2013). BC-box protein domain-related mechanism for VHL protein degradation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 110:18168–18173. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1311382110> PMID:24145437
- Price AJ, Allen NE, Appleby PN *et al.* (2012). Insulin-like growth factor-I concentration and risk of prostate cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21:1531–1541. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0481-T> PMID:22761305
- Pritchard-Jones K, Pieters R, Reaman GH *et al.* (2013). Sustaining innovation and improvement in the treatment of childhood cancer: lessons from high-income countries. *Lancet Oncol*, 14:e95–e103. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70010-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70010-X) PMID:23434338
- Pujos-Guillot E, Hubert J, Martin JF *et al.* (2013). Mass spectrometry-based metabolomics for the discovery of biomarkers of fruit and vegetable intake: citrus fruit as a case study. *J Proteome Res*, 12:1645–1659. <http://dx.doi.org/10.1021/pr300997c> PMID:23425595
- Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G *et al.*; EUROSREEN Working Group (2012). Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen*, 19 Suppl 1:42–56. <http://dx.doi.org/10.1258/jms.2012.012082> PMID:22972810
- Purdue MP, Moore LE, Merino MJ *et al.* (2013). An investigation of risk factors for renal cell carcinoma by histologic subtype in two case-control studies. *Int J Cancer*, 132:2640–2647. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27934> PMID:23150424
- Quirke P, Risio M, Lambert R *et al.*; International Agency for Research on Cancer (2012). European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition. Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis. *Endoscopy*, 44 Suppl 3:SE116–SE130. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1309797> PMID:23012115
- Rakosy Z, Ecsedi S, Toth R *et al.* (2013). Correction: integrative genomics identifies gene signature associated with melanoma ulceration. *PLoS ONE*, 8:e54958. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0054958> PMID:23383013
- Ramadas K, Thomas G, Mathew B *et al.*, eds (2013). *A Manual for the Early Diagnosis of Oral Neoplasia*. Lyon: IARC.
- Ren JS, Kamangar F, Forman D, Islami F (2012). Pickled food and risk of gastric cancer—a systematic review and meta-analysis of English and Chinese literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21:905–915. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0202> PMID:22499775
- Rice MS, Bertrand KA, Lajous M *et al.* (2013a). Body size throughout the life course and mammographic density in Mexican women. *Breast Cancer Res Treat*, 138:601–610. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-013-2463-8> PMID:23460247
- Rice MS, Biessy C, Lajous M *et al.* (2013b). Metabolic syndrome and mammographic density in Mexican women. *Cancer Prev Res (Phila)*, 6:701–710. <http://dx.doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-12-0475> PMID:23682074
- Richiardi L, Corbin M, Marron M *et al.* (2012). Occupation and risk of upper aerodigestive tract cancer: the ARCAGE study. *Int J Cancer*, 130:2397–2406. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.26237> PMID:21671472
- Rinaldi S, Lise M, Clavel-Chapelon F *et al.* (2012). Body size and risk of differentiated thyroid carcinomas: findings from the EPIC study. *Int J Cancer*, 131:E1004–E1014. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27601> PMID:22511178
- Ritte R, Lukanova A, Berrino F *et al.* (2012). Adiposity, hormone replacement therapy use and breast cancer risk by age and hormone receptor status: a large prospective cohort study. *Breast Cancer Res*, 14:R76. <http://dx.doi.org/10.1186/bcr3186> PMID:22583394
- Ritte R, Lukanova A, Tjønneland A *et al.* (2013a). Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a cohort study. *Int J Cancer*, 132:2619–2629. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27913> PMID:23090881
- Ritte R, Tikk K, Lukanova A *et al.* (2013b). Reproductive factors and risk of hormone receptor positive and negative breast cancer: a cohort study. *BMC Cancer*, 13:584. [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-13-584> PMID:24321460.
- Rizzato C, Kato I, Plummer M *et al.* (2013a). Genetic variation in *PSCA* and risk of gastric advanced preneoplastic lesions and cancer in relation to *Helicobacter pylori* infection. *PLoS One*, 8:e73100. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0073100> PMID:24023815
- Rizzato C, Kato I, Plummer M *et al.* (2013b). Risk of advanced gastric precancerous lesions in *Helicobacter pylori* infected subjects is influenced by ABO blood group and cagA status. *Int J Cancer*, 133:315–322. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28019> PMID:23319424
- Rizzato C, Torres J, Plummer M *et al.* (2012). Variations in *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated genes and their influence in progression to gastric cancer: implications for prevention. *PLoS One*, 7:e29605. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0029605> PMID:22235308
- Robsahm TE, Aagnes B, Hjartaker A *et al.* (2013). Body mass index, physical activity, and colorectal cancer by anatomical subsites: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer Prev*, 22:492–505. <http://dx.doi.org/10.1097/CEJ.0b013e328360f434> PMID:23591454
- Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R *et al.* (2012). Low risk of type-specific carcinogenic HPV re-appearance with subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3. *Int J Cancer*, 131:1874–1881. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27418> PMID:22213126

- Rodríguez AC, Solomon D, Herrero R *et al.*; CVT Group (2013). Impact of human papillomavirus vaccination on cervical cytology screening, colposcopy, and treatment. *Am J Epidemiol*, 178:752–760. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwt047> PMID:23843026
- Rohrmann S, Grote VA, Becker S *et al.* (2012a). Concentrations of IGF-I and IGFBP-3 and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer*, 106:1004–1010. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.19> PMID:22315049
- Rohrmann S, Linseisen J, Allen N *et al.* (2013a). Smoking and the risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer*, 108:708–714. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.520> PMID:23169298
- Rohrmann S, Linseisen J, Nöthlings U *et al.* (2013b). Meat and fish consumption and risk of pancreatic cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*, 132:617–624. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27637> PMID:22610753
- Rohrmann S, Overvad K, Bueno-de-Mesquita HB *et al.* (2013c). Meat consumption and mortality—results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *BMC Med*, 11:63. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-11-63> PMID:23497300
- Rohrmann S, Steinbrecher A, Linseisen J *et al.* (2012b). The association of education with long-term weight change in the EPIC-PANACEA cohort. *Eur J Clin Nutr*, 66:957–963. <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2012.55> PMID:22669330
- Rollison DE, Giuliano AR, Messina JL *et al.* (2012). Case-control study of Merkel cell polyomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21:74–81. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0764> PMID:22016472
- Romaguera D, Vergnaud AC, Peeters PH *et al.* (2012). Is concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines for cancer prevention related to subsequent risk of cancer? Results from the EPIC study. *Am J Clin Nutr*, 96:150–163. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.111.031674> PMID:22592101
- Roman E, Lightfoot T, Smith AG *et al.* (2013). Childhood acute lymphoblastic leukaemia and birthweight: insights from a pooled analysis of case-control data from Germany, the United Kingdom and the United States. *Eur J Cancer*, 49:1437–1447. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.11.017> PMID:23266048
- Romieu I, Escamilla-Núñez MC, Sánchez-Zamorano LM *et al.* (2012b). The association between body shape silhouette and dietary pattern among Mexican women. *Public Health Nutr*, 15:116–125. <http://dx.doi.org/10.1017/S1368980011001182> PMID:21875454
- Romieu I, Ferrari P, Rinaldi S *et al.* (2012a). Dietary glycemic index and glycemic load and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Clin Nutr*, 96:345–355. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.111.026724> PMID:22760570
- Romieu I, Gouveia N, Cifuentes LA *et al.*; HEI Health Review Committee (2012c). Multicity study of air pollution and mortality in Latin America (the ESCALA study). *Res Rep Health Eff Inst*, 17:5–86. PMID:23311234
- Romieu I, Touillaud M, Ferrari P *et al.* (2012c). Physical activity and cancer survival [in French]. *Bull Cancer*, 99:979–994. PMID:24007856
- Ronco G, Dillner J, Elfström KM *et al.*; the International HPV screening working group (2013). Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*, [epub ahead of print]. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7) PMID:24192252
- Ros MM, Bueno-de-Mesquita HB, Kampman E *et al.* (2012a). Fruit and vegetable consumption and risk of aggressive and non-aggressive urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Cancer*, 48:3267–3277. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.05.026> PMID:22863148
- Ros MM, Bueno-de-Mesquita HB, Kampman E *et al.* (2012b). Plasma carotenoids and vitamin C concentrations and risk of urothelial cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr*, 96:902–910. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.111.032920> PMID:22952186
- Rosato V, Bertuccio P, Bosetti C *et al.* (2013). Nutritional factors, physical activity, and breast cancer by hormonal receptor status. *Breast*, 22:887–893. <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2013.04.004> PMID:23643804
- Rosenberger A, Bickeböller H, McCormack V *et al.* (2012). Asthma and lung cancer risk: a systematic investigation by the International Lung Cancer Consortium. *Carcinogenesis*, 33:587–597. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgr307> PMID:22198214
- Rota M, Scotti L, Turati F *et al.* (2012). Alcohol consumption and prostate cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Eur J Cancer Prev*, 21:350–359. <http://dx.doi.org/10.1097/CEJ.0b013e32834dbc11> PMID:22095143
- Rothwell JA, Perez-Jimenez J, Neveu V *et al.* (2013). Phenol-Explorer 3.0: a major update of the Phenol-Explorer database to incorporate data on the effects of food processing on polyphenol content. *Database (Oxford)*, 2013:bat070. <http://dx.doi.org/10.1093/database/bat070> PMID:24103452
- Rothwell JA, Urpi-Sarda M, Boto-Ordoñez M *et al.* (2012). Phenol-Explorer 2.0: a major update of the Phenol-Explorer database integrating data on polyphenol metabolism and pharmacokinetics in humans and experimental animals. *Database (Oxford)*, 2012:bas031. <http://dx.doi.org/10.1093/database/bas031> PMID:22879444
- Roura E, Castellsagué X, Pawlita M *et al.* (2013). Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer*, [epub ahead of print]. PMID:24338632
- Saberri Hosnijeh F, Christopher Y, Peeters P *et al.* (2013a). Occupation and risk of lymphoid and myeloid leukaemia in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Occup Environ Med*, 70:464–470. <http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2012-101135> PMID:23576671
- Saberri Hosnijeh F, Romieu I, Gallo V *et al.* (2013c). Anthropometric characteristics and risk of lymphoid and myeloid leukemia in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control*, 24:427–438. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-012-0128-2> PMID:23288400
- Sacerdote C, Ricceri F, Rolandsson O *et al.* (2012a). Lower educational level is a predictor of incident type 2 diabetes in European countries: the EPIC-InterAct study. *Int J Epidemiol*, 41:1162–1173. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dys091> PMID:22736421
- Safaeian M, Ghosh A, Porras C *et al.* (2012b). Direct comparison of HPV16 serological assays used to define HPV-naïve women in HPV vaccine trials. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21:1547–1554. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0558> PMID:22752082

- Safaeian M, Kemp TJ, Pan DY *et al.* (2013b). Cross-protective vaccine efficacy of the bivalent HPV vaccine against HPV31 is associated with humoral immune responses: Results from the Costa Rica Vaccine Trial. *Hum Vaccin Immunother*, 9:1399–1406. <http://dx.doi.org/10.4161/hv.24340> PMID:23571174
- Safaeian M, Porras C, Pan Y *et al.*; CVT Group (2013a). Durable antibody responses following one dose of the bivalent human papillomavirus 11 virus-like particle vaccine in the Costa Rica Vaccine Trial. *Cancer Prev Res (Phila)*, 6:1242–1250. <http://dx.doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-13-0203> PMID:24189371
- Sagne C, Marcel V, Amadou A *et al.* (2013a). A meta-analysis of cancer risk associated with the TP53 intron 3 duplication polymorphism (rs17878362): geographic and tumor-specific effects. *Cell Death Dis*, 4:e492. <http://dx.doi.org/10.1038/cddis.2013.24> PMID:23412385
- Sagne C, Marcel V, Bota M *et al.* (2013b). Age at cancer onset in germline TP53 mutation carriers: association with polymorphisms in predicted G-quadruplex structures. *Carcinogenesis*, [epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgt381> PMID:24336192
- Saidj D, Cros MP, Hernandez-Vargas H *et al.* (2013). Oncoprotein E7 from beta human papillomavirus 38 induces formation of an inhibitory complex for a subset of p53-regulated promoters. *J Virol*, 87:12139–12150. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01047-13> PMID:24006445
- Sala N, Muñoz X, Travier N *et al.* (2012). Prostate stem-cell antigen gene is associated with diffuse and intestinal gastric cancer in Caucasians: results from the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer*, 130:2417–2427. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.26243> PMID:21681742
- Sankaranarayanan R (2012). 'See-and-treat' works for cervical cancer prevention: what about controlling the high burden in India? *Indian J Med Res*, 135:576–579. PMID:22771586
- Sankaranarayanan R, Alwan N, Denny L *et al.* (2013b). How can we improve survival from breast cancer in developing countries? *Breast Cancer Manage.*, 2:179–183. <http://dx.doi.org/10.2217/bmt.13.11>
- Sankaranarayanan R, Anorlu R, Sangwa-Lugoma G, Denny LA (2013f). Infrastructure requirements for human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in sub-saharan Africa. *Vaccine*, 31 Suppl 5:F47–F52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.066> PMID:24331747
- Sankaranarayanan R, Ferlay J (2013). Burden of breast and gynecological cancers in low-resource countries. In: Shetty MK, ed. *Breast and Gynecological Cancers: An Integrated Approach for Screening and Early Diagnosis in Developing Countries*. New York: Springer, pp. 1–17.
- Sankaranarayanan R, Nessa A, Esmey PO, Dangou J-M (2012). Visual inspection methods for cervical cancer prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 26:221–232. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.08.003> PMID:22075441
- Sankaranarayanan R, Ramadas K, Grosse Frie K, Qiao YL (2013c). Challenges for breast and gynecological cancer control by early detection in less developed countries. In: Shetty MK, ed. *Breast and Gynecological Cancers: An Integrated Approach for Screening and Early Diagnosis in Developing Countries*. New York: Springer, pp. 215–227.
- Sankaranarayanan R, Ramadas K, Qiao YL (2013d). Early detection of cancer in primary care in less-developed countries. In: Magrath I, ed. *Cancer Control 2013: Cancer Care in Emerging Health Systems*. Brussels: INCTR, pp. 68–72.
- Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thara S *et al.* (2013a). Long term effect of visual screening on oral cancer incidence and mortality in a randomized trial in Kerala, India. *Oral Oncol*, 49:314–321. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.11.004> PMID:23265945
- Sankaranarayanan R, Swaminathan R (2012). Verbal-autopsy-based projection of cancer deaths in India. *Lancet*, 379:1770–1772. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60467-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60467-X) PMID:22460345
- Sankaranarayanan R, Thara S, Qiao YL *et al.* (2013e). Cancer screening in low- and middle-income countries. In: Soliman A, Schottenfeld D, Boffetta P, eds. *Cancer Epidemiology: Low- and Middle-Income Countries and Special Populations*. Oxford: Oxford University Press, pp. 78–102.
- Santesso N, Schünemann H, Blumenthal P *et al.* (2012a). Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*, 118:97–102. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.01.029> PMID:22727415
- Santesso N, Schünemann H, Blumenthal P *et al.*; World Health Organization Steering Committee for Recommendations on Use of Cryotherapy for Cervical Cancer Prevention (2012b). World Health Organization Guidelines: Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*, 118:97–102. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.01.029> PMID:22727415
- Santos SS, Koifman RJ, Ferreira RM *et al.* (2012). SULT1A1 genetic polymorphisms and the association between smoking and oral cancer in a case-control study in Brazil. *Front Oncol*, 2:183. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2012.00183> PMID:23264952
- Sapkota A, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N *et al.* (2013). Indoor air pollution from solid fuels and risk of upper aerodigestive tract cancers in central and eastern Europe. *Environ Res*, 120:90–95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2012.09.008> PMID:23092716
- Sasaki A, Yokoo H, Tanaka Y *et al.* (2013). Characterization of microglia/macrophages in gliomas developed in S-100β-v-erbB transgenic rats. *Neuropathology*, 33:505–514. <http://dx.doi.org/10.1111/neup.12015> PMID: 23331472
- Saulnier A, Vaissière T, Yue J *et al.* (2012). Inactivation of the putative suppressor gene DOK1 by promoter hypermethylation in primary human cancers. *Int J Cancer*, 130:2484–2494. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.26299> PMID:21796618
- Sauvagat C (2012). Body mass index and mortality in India. In: Preedy VR, ed. *Handbook of Anthropometry. Physical Measures of Human Form in Health and Disease*. London: Springer, pp. 2695–2706.
- Sauvagat C, Muwonge R, Sankaranarayanan R (2013). Meta-analysis of the effectiveness of cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*, 120:218–223. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.10.014> PMID:23265830
- Sawan C, Hernandez-Vargas H, Murr R *et al.* (2013). Histone acetyltransferase cofactor Trrap maintains self-renewal and restricts differentiation of embryonic stem cells. *Stem Cells*, 31:979–991. <http://dx.doi.org/10.1002/stem.1341> PMID:23362228

- Saxena U, Sauvaget C, Sankaranarayanan R (2012). Evidence-based screening, early diagnosis and treatment strategy of cervical cancer for national policy in low- resource countries: example of India. *Asian Pac J Cancer Prev*, 13:1699–1703. <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.4.1699> PMID:22799391
- Scalise M, Galluccio M, Accardi R *et al.* (2012). Human OCTN2 (SLC22A5) is down-regulated in virus- and nonvirus-mediated cancer. *Cell Biochem Funct*, 30:419–425. <http://dx.doi.org/10.1002/cbf.2816> PMID:22374795
- Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T *et al.* (2013a). Abdominal obesity, weight gain during adulthood and risk of liver and biliary tract cancer in a European cohort. *Int J Cancer*, 132:645–657. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27645> PMID:22618881
- Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T *et al.* (2013b). Diabetes mellitus, insulin treatment, diabetes duration, and risk of biliary tract cancer and hepatocellular carcinoma in a European cohort. *Ann Oncol*, 24:2449–2455. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt204> PMID:23720454
- Schmiedel S, Blettner M, Schüz J (2012). Statistical power of disease cluster and clustering tests for rare diseases: a simulation study of point sources. *Spat Spatiotemporal Epidemiol*, 3:235–242. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sste.2012.02.011> PMID:22749209
- Scholl G, Huybrechts I, Humblet MF *et al.* (2012). Risk assessment for furan contamination through the food chain in Belgian children. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 29:1219–1229. <http://dx.doi.org/10.1080/19440049.2012.686456> PMID:22632631
- Schulz S, Steinberg T, Beck D *et al.* (2013). Generation and evaluation of a human corneal model cell system for ophthalmologic issues using the HPV16 E6/E7 oncogenes as uniform immortalization platform. *Differentiation*, 85:161–172. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diff.2013.06.001> PMID:23811495
- Schüz J, Grell K, Kinsey S *et al.* (2012). Extremely low-frequency magnetic fields and survival from childhood acute lymphoblastic leukemia: an international follow-up study. *Blood Cancer J*, 2:e98. <http://dx.doi.org/10.1038/bcj.2012.43> PMID:23262804
- Schüz J, Schonfeld SJ, Kromhout H *et al.* (2013). A retrospective cohort study of cancer mortality in employees of a Russian chrysotile asbestos mine and mills: study rationale and key features. *Cancer Epidemiol*, 37:440–445. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2013.03.001> PMID:23608525
- Scoccianti C, Straif K, Romieu I (2013a). Recent evidence on alcohol and cancer epidemiology. *Future Oncol*, 9:1315–1322. <http://dx.doi.org/10.2217/fon.13.94> PMID:23980679
- Scoccianti C, Vesin A, Martel G *et al.*; European Early Lung Cancer Consortium (2012). Prognostic value of *TP53*, *KRAS* and *EGFR* mutations in nonsmall cell lung cancer: the EUELC cohort. *Eur Respir J*, 40:177–184. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00097311> PMID:22267755
- Seidler A, Brüning T, Taeger D *et al.* (2012). Cancer incidence among workers occupationally exposed to dinitrotoluene in the copper mining industry. *Int Arch Occup Environ Health*, [epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1007/s00420-012-0842-9> PMID:23274286
- Seoud M, Vaccarella S, El-Kak F *et al.* (2013). Extended Middle East and North Africa: summary recommendations for the prevention of human papillomavirus infections and related cancers including cervical cancer. *Vaccine*, 31 Suppl 6:G78–G79 <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.11.078> .
- Sepanlou SG, Etemadi A, Kamangar F *et al.* (2013). The gastro-esophageal malignancies in Northern Iran research project: impact on the health research and health care systems in Iran. *Arch Iran Med*, 16:46–53. PMID:23273237
- Serafini M, Jakszyn P, Luján-Barroso L *et al.* (2012). Dietary total antioxidant capacity and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Int J Cancer*, 131:E544–E554. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27347> PMID:22072493
- Serrano B, Alemany L, Tous S *et al.* (2012). Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infect Agent Cancer*, 7:38. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-9378-7-38> PMID:23273245
- Sethi S, Ali-Fehmi R, Franceschi S *et al.* (2012). Characteristics and survival of head and neck cancer by HPV status: a cancer registry-based study. *Int J Cancer*, 131:1179–1186. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.26500> PMID:22020866
- Shahzad N, Shuda M, Gheith T *et al.* (2013). The T antigen locus of Merkel cell polyomavirus downregulates human toll-like receptor 9 expression. *J Virol*, 87:13009–13019. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01786-13> PMID:24067965
- Shakeri R, Kamangar F, Nasrollahzadeh D *et al.* (2012). Is opium a real risk factor for esophageal cancer or just a methodological artifact? Hospital and neighborhood controls in case-control studies. *PLoS One*, 7:e32711. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0032711> PMID:22396792
- Shang S, Plymoth A, Ge S *et al.* (2012). Identification of osteopontin as a novel marker for early hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 55:483–490. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24703> PMID:21953299
- Shepherd FA, Domerg C, Hainaut P *et al.* (2013). Pooled analysis of the prognostic and predictive effects of *KRAS* mutation status and *KRAS* mutation subtype in early-stage resected non-small-cell lung cancer in four trials of adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*, 31:2173–2181. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.48.1390> PMID:23630215
- Shimakawa Y, Bah E, Wild CP, Hall AJ (2013). Evaluation of data quality at the Gambia national cancer registry. *Int J Cancer*, 132:658–665. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27646> PMID:22618962
- Shirima CP, Kimanya ME, Kinabo JL *et al.* (2013). Dietary exposure to aflatoxin and fumonisin among Tanzanian children as determined using biomarkers of exposure. *Mol Nutr Food Res*, 57:1874–1881. <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201300116> PMID:23776058
- Sighoko D, Kamaté B, Traore C *et al.* (2013). Breast cancer in pre-menopausal women in West Africa: analysis of temporal trends and evaluation of risk factors associated with reproductive life. *Breast*, 22:828–835. <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2013.02.011> PMID:23489760
- Sitas F, Egger S, Urban MI *et al.*; InterSCOPE Collaboration (2012). InterSCOPE study: Associations between esophageal squamous cell carcinoma and human papillomavirus serological markers. *J Natl Cancer Inst*, 104:147–158. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djr499> PMID:22228147
- Sincic N, Kulis T, Znaor A, Bray F (2012). Time trends in testicular cancer in Croatia 1983–2007: rapid increases in incidence, no declines in mortality. *Cancer Epidemiol*, 36:11–15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2011.09.010> PMID:22014475

- Siouda M, Yue J, Shukla R *et al.* (2012). Transcriptional regulation of the human tumor suppressor DOK1 by E2F1. *Mol Cell Biol*, 32:4877–4890. <http://dx.doi.org/10.1128/MCB.01050-12> PMID:23028047
- Skyrud KD, Bray F, Møller B (2013). A comparison of relative and cause-specific survival by cancer site, age and time since diagnosis. *Int J Cancer*. [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28645> PMID: 24302538
- Sluijs I, Beulens JW, van der Schouw YT *et al.*; InterAct consortium (2013). Dietary glycemic index, glycemic load, and digestible carbohydrate intake are not associated with risk of type 2 diabetes in eight European countries. *J Nutr*, 143:93–99. <http://dx.doi.org/10.3945/jn.112.165605> PMID:23190759
- Sluijs I, Forouhi NG, Beulens JW *et al.*; InterAct Consortium (2012). The amount and type of dairy product intake and incident type 2 diabetes: results from the EPIC-InterAct Study. *Am J Clin Nutr*, 96:382–390. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.111.021907> PMID:22760573
- Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Ferlay J *et al.* (2012b). Estimating and validating disability-adjusted life years at the global level: a methodological framework for cancer. *BMC Med Res Methodol*, 12:125. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-12-125> PMID:22901001
- Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Parkin DM *et al.* (2012a). Global burden of cancer in 2008: a systematic analysis of disability-adjusted life-years in 12 world regions. *Lancet*, 380:1840–1850. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60919-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60919-2) PMID:23079588
- Sogl M, Taeger D, Pallapies D *et al.* (2012). Quantitative relationship between silica exposure and lung cancer mortality in German uranium miners, 1946–2003. *Br J Cancer*, 107:1188–1194. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.374> PMID:22929885
- Sohns M, Viktorova E, Amos CI *et al.* (2013). Empirical hierarchical bayes approach to gene-environment interactions: development and application to genome-wide association studies of lung cancer in TRICL. *Genet Epidemiol*, 37:551–559. <http://dx.doi.org/10.1002/gepi.21741> PMID:23893921
- Spitz MR, Gorlov IP, Dong Q *et al.* (2012). Multistage analysis of variants in the inflammation pathway and lung cancer risk in smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21:1213–1221. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0352-T> PMID:22573796
- Spix C, Kaatsch P, Schüz J (2013). Umweltfaktoren bei Leukämien im Kindesalter. *Pädiatr Praxis*, 80:233–254.
- Steben M, Jeronimo J, Wittet S *et al.* (2012). Upgrading public health programs for human papillomavirus prevention and control is possible in low- and middle-income countries. *Vaccine*, 30 Suppl 5:F183–F191. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.031> PMID:23199962
- Steele RJ, Pox C, Kuipers EJ *et al.*; International Agency for Research on Cancer (2012a). European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition – Management of lesions detected in colorectal cancer screening. *Endoscopy*, 44 Suppl 3:SE140–SE150. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1309802> PMID:23012117
- Steele RJ, Rey JF, Lambert R; International Agency for Research on Cancer (2012b). European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition – Professional requirements and training. *Endoscopy*, 44 Suppl 3:SE106–SE115. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1309796> PMID:23012114
- Steffen A, Bergmann MM, Sánchez MJ *et al.* (2012). Meat and heme iron intake and risk of squamous cell carcinoma of the upper aero-digestive tract in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21:2138–2148. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0835> PMID:23033453
- Steindorf K, Ritte R, Eomois PP *et al.* (2013). Physical activity and risk of breast cancer overall and by hormone receptor status: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*, 132:1667–1678. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27778> PMID:22903273
- Steindorf K, Ritte R, Tjonneland A *et al.* (2012). Prospective study on physical activity and risk of *in situ* breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21:2209–2219. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0961> PMID:23074288
- Steliarova-Foucher E, O’Callaghan M, Ferlay J *et al.* (2012). European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe. Version 1.0 (September 2012). European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer. Available from <http://eco.iarc.fr>.
- Stock EM, Stamey JD, Sankaranarayanan R *et al.* (2012). Estimation of disease prevalence, true positive rate, and false positive rate of two screening tests when disease verification is applied on only screen-positives: a hierarchical model using multi-center data. *Cancer Epidemiol*, 36:153–160. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2011.07.001> PMID:21856264
- Straif K (2012). Estimating the burden of occupational cancer as a strategic step to prevention. *Br J Cancer*, 107 Suppl 1:S1–S2. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.135> PMID:22710672
- Straif K, Cohen A, Samet J, eds (2013). *Air Pollution and Cancer*. Lyon: IARC (IARC Scientific Publications Series, No. 161).
- Straif K, Stayner L, Demers PA, Landrigan PJ (2012). Use of meta-analyses by IARC Working Groups. *Environ Health Perspect*, 120:A342–A343. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1205397> PMID:23487835
- Sullivan R, Kowalczyk JR, Agarwal B *et al.* (2013). New policies to address the global burden of childhood cancers. *Lancet Oncol*, 14:e125–e135. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70007-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70007-X) PMID:23434339
- Sylla BS, Wild CP (2012a). Cancer burden in Africa in 2030: Invest today and save tomorrow. *J Afr Cancer*, 4:1–2. <http://dx.doi.org/10.1007/s12558-012-0199-4>
- Sylla BS, Wild CP (2012b). A million Africans a year dying from cancer by 2030: what can cancer research and control offer to the continent? *Int J Cancer*, 130:245–250. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.26333> PMID:21796634
- ’t Mannetje A, Brennan P, Zaridze D *et al.* (2012). Welding and lung cancer in Central and Eastern Europe and the United Kingdom. *Am J Epidemiol*, 175:706–714. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwr358> PMID:22343633
- Tavani A, Malerba S, Pelucchi C *et al.* (2012a). Dietary folates and cancer risk in a network of case-control studies. *Ann Oncol*, 23:2737–2742. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds212> PMID:22898036
- Tavani A, Rosato V, Di Palma F *et al.* (2012b). History of cholelithiasis and cancer risk in a network of case-control studies. *Ann Oncol*, 23:2173–2178. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr581> PMID:22231026

- Taylor EF, Thomas JD, Whitehouse LE *et al.* (2013). Population-based study of laparoscopic colorectal cancer surgery 2006–2008. *Br J Surg*, 100:553–560. <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.9023> PMID:23288592
- Teegarden D, Romieu I, Lelièvre SA (2012). Redefining the impact of nutrition on breast cancer incidence: is epigenetics involved? *Nutr Res Rev*, 25:68–95. <http://dx.doi.org/10.1017/S0954422411000199> PMID:22853843
- Teguete I, Muwonge R, Traore CB *et al.* (2012). Can visual cervical screening be sustained in routine health services? Experience from Mali, Africa. *BJOG*, 119:220–226. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.03122.x> PMID:21895956
- Tewari P, Ryan AW, Hayden PJ *et al.* (2012). Genetic variation at the 8q24 locus confers risk to multiple myeloma. *Br J Haematol*, 156:133–136. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08798.x> PMID:21770920
- Thierry-Chef I, Dabin J, Friberg EG *et al.* (2013). Assessing organ doses from paediatric CT scans—a novel approach for an epidemiology study (the EPI-CT study). *Int J Environ Res Public Health*, 10:717–728. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph10020717> PMID:23429160
- Thierry-Chef I, Simon SL, Weinstock RM *et al.* (2012). Reconstruction of absorbed doses to fibroglandular tissue of the breast of women undergoing mammography (1960 to the present). *Radiat Res*, 177:92–108. <http://dx.doi.org/10.1667/RR2241.1> PMID:21988547
- Thomas M, Tomaić V, Pim D *et al.* (2013). Interactions between E6AP and E6 proteins from alpha and beta HPV types. *Virology*, 435:357–362. <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2012.11.004> PMID:23206439
- Thulaseedharan JV, Malila N, Hakama M *et al.* (2012). Socio demographic and reproductive risk factors for cervical cancer - a large prospective cohort study from rural India. *Asian Pac J Cancer Prev*, 13:2991–2995. <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.6.2991> PMID:22938495
- Thulaseedharan JV, Malila N, Hakama M *et al.* (2013). Effect of screening on the risk estimates of socio demographic factors on cervical cancer - a large cohort study from rural India. *Asian Pac J Cancer Prev*, 14:589–594. <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.1.589> PMID:23534800
- Timofeeva MN, Hung RJ, Rafnar T *et al.*; Transdisciplinary Research in Cancer of the Lung (TRICL) Research Team (2012). Influence of common genetic variation on lung cancer risk: meta-analysis of 14 900 cases and 29 485 controls. *Hum Mol Genet*, 21:4980–4995. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/dds334> PMID:22899653
- Tischkowitz M, Capanu M, Sabbaghian N *et al.*; WECARE Study Collaborative Group (2012). Rare germline mutations in PALB2 and breast cancer risk: a population-based study. *Hum Mutat*, 33:674–680. <http://dx.doi.org/10.1002/humu.22022> PMID:22241545
- Tommasino M (2013). The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol*, [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcancer.2013.11.002> PMID: 24316445
- Torres J, Correa P, Ferreccio C *et al.* (2013). Gastric cancer incidence and mortality is associated with altitude in the mountainous regions of Pacific Latin America. *Cancer Causes Control*, 24:249–256. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-012-0114-8> PMID:23224271
- Torres-Mejia G, Angeles-Llerenas A, Ortega-Olvera C *et al.* (2012). Moderate-intensity physical activity ameliorates the breast cancer risk in diabetic women. *Diabetes Care*, 35:2500–2502. <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-2362> PMID:23033240
- Tramacere I, Negri E, Pelucchi C *et al.* (2012a). A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol*, 23:28–36. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr135> PMID:21536659
- Tramacere I, Pelucchi C, Bagnardi V *et al.* (2012b). A meta-analysis on alcohol drinking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma risk. *Ann Oncol*, 23:287–297. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr136> PMID:21551004
- Tramacere I, Pelucchi C, Bonifazi M *et al.* (2012c). A meta-analysis on alcohol drinking and the risk of Hodgkin lymphoma. *Eur J Cancer Prev*, 21:268–273. <http://dx.doi.org/10.1097/CEJ.0b013e3283350b11b> PMID:22465910
- Tramacere I, Pelucchi C, Bonifazi M *et al.* (2012d). Alcohol drinking and non-Hodgkin lymphoma risk: a systematic review and a meta-analysis. *Ann Oncol*, 23:2791–2798. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds013> PMID:22357444
- Travier N, Agudo A, May A *et al.* (2012). Longitudinal changes in weight in relation to smoking cessation in participants of the EPIC-PANACEA study. *Prev Med*, 54:183–192. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2011.09.003> PMID:21939684
- Travis RC, Allen NE, Appleby PN *et al.* (2012). Prediagnostic concentrations of plasma genistein and prostate cancer risk in 1,605 men with prostate cancer and 1,697 matched control participants in EPIC. *Cancer Causes Control*, 23:1163–1171. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-012-9985-y> PMID:22674291
- Travis RC, Appleby PN, Siddiqi A *et al.* (2013). Genetic variation in the lactase gene, dairy product intake and risk for prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*, 132:1901–1910. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27836> PMID:22965418
- Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P *et al.* (2012). Response to: Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst*, 104:1683–1684. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djs384>
- Tsilidis KK, Travis RC, Appleby PN *et al.* (2012). Interactions between genome-wide significant genetic variants and circulating concentrations of insulin-like growth factor 1, sex hormones, and binding proteins in relation to prostate cancer risk in the National Cancer Institute Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium. *Am J Epidemiol*, 175:926–935. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwr423> PMID:22459122
- Tsilidis KK, Travis RC, Appleby PN *et al.* (2013). Insulin-like growth factor pathway genes and blood concentrations, dietary protein and risk of prostate cancer in the NCI Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3). *Int J Cancer*, 133:495–504. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28042> PMID:23341348
- Tsu V, Murray M, Franceschi S (2012). Human papillomavirus vaccination in low-resource countries: lack of evidence to support vaccinating sexually active women. *Br J Cancer*, 107:1445–1450. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.404> PMID:22955856
- Turati F, Edefonti V, Bosetti C *et al.* (2013a). Family history of cancer and the risk of cancer: a network of case-control studies. *Ann Oncol*, 24:2651–2656. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt280> PMID:23884440

- Turati F, Edefonti V, Talamini R *et al.* (2012). Family history of liver cancer and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 55:1416–1425. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24794> PMID:22095619
- Turati F, Talamini R, Pelucchi C *et al.* (2013b). Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma risk. *Br J Cancer*, 108:222–228. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.492> PMID:23169288
- Turati F, Trichopoulos D, Polesel J *et al.* (2013c). Mediterranean diet and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, [epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.10.034> PMID:24240052
- Turner HC, Baussano I, Garnett GP (2013). Vaccinating women previously exposed to human papillomavirus: a cost-effectiveness analysis of the bivalent vaccine. *PLoS One*, 8:e75552. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0075552> PMID:24086567
- Turner PC, Gong YY, Pourshams A *et al.* (2012). A pilot survey for Fusarium mycotoxin biomarkers in women from Golestan, northern Iran. *World Mycotoxin Journal*, 5:195–199. <http://dx.doi.org/10.3920/WMJ2011.1337>
- Umer M, Herceg Z (2013). Deciphering the epigenetic code: an overview of DNA methylation analysis methods. *Antioxid Redox Signal*, 18:1972–1986. <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2012.4923> PMID:23121567
- Urayama KY, Chokkalingam AP, Metayer C *et al.* (2012a). HLA-DP genetic variation, proxies for early life immune modulation and childhood acute lymphoblastic leukemia risk. *Blood*, 120:3039–3047. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-01-404723> PMID:22923493
- Urayama KY, Chokkalingam AP, Metayer C *et al.* (2013). SNP association mapping across the extended major histocompatibility complex and risk of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in children. *PLoS One*, 8:e72557. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0072557> PMID:23991122
- Urayama KY, Jarrett RF, Hjalgrim H *et al.* (2012b). Genome-wide association study of classical Hodgkin lymphoma and Epstein-Barr virus status-defined subgroups. *J Natl Cancer Inst*, 104:240–253. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djr516> PMID:22286212
- Vaccarella S, Bruni L, Seoud M (2013). Burden of human papillomavirus infections and related diseases in the Extended Middle East and North Africa region. *Vaccine*, 31 Suppl 6:G32–44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.098> PMID:24331818
- Vaccarella S, De Vuyst H, Mugo NR *et al.* (2013c). Clustering patterns of human papillomavirus infections among HIV-positive women in Kenya. *Infect Agent Cancer*, 8:50. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-9378-8-50> PMID:24355034
- Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Plummer M *et al.* (2013a). Worldwide trends in cervical cancer incidence: impact of screening against changes in disease risk factors. *Eur J Cancer*, 49:3262–3273. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.04.024> PMID:23751569
- Vaccarella S, Söderlund-Strand A, Franceschi S *et al.* (2013b). Patterns of human papillomavirus (HPV) types in multiple infections: an analysis in women and men of the High Throughput HPV Monitoring Study. *PLoS ONE*, 8:e71617. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0071617> PMID:23977090
- Vachon CM, Scott CG, Fasching PA *et al.* (2012). Common breast cancer susceptibility variants in *LSP1* and *RAD51L1* are associated with mammographic density measures that predict breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21:1156–1166. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0066> PMID:22454379
- Vallée MP, Francy TC, Judkins MK *et al.* (2012). Classification of missense substitutions in the BRCA genes: a database dedicated to Ex-UVs. *Hum Mutat*, 33:22–28. <http://dx.doi.org/10.1002/humu.21629> PMID:21990165
- Valori R, Rey JF, Atkin WS *et al.*; International Agency for Research on Cancer (2012). European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition – Quality assurance in endoscopy in colorectal cancer screening and diagnosis. *Endoscopy*, 44 Suppl 3:SE88–SE105. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1309795> PMID:23012124
- van den Berg SW, van der A DL, Spijkerman AM *et al.*; InterAct Consortium (2013). The association between dietary energy density and type 2 diabetes in Europe: results from the EPIC-InterAct Study. *PLoS One*, 8:e59947. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0059947> PMID:23696784
- Vanaelst B, De Vriendt T, Huybrechts I *et al.* (2012a). Epidemiological approaches to measure childhood stress. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 26:280–297. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3016.2012.01258.x> PMID:22471688
- Vanaelst B, Huybrechts I, Bammann K *et al.* (2012b). Intercorrelations between serum, salivary, and hair cortisol and child-reported estimates of stress in elementary school girls. *Psychophysiology*, 49:1072–1081. PMID:22725679
- VanderWeele TJ, Asomaning K, Tchetgen Tchetgen EJ *et al.* (2012). Genetic variants on 15q25.1, smoking, and lung cancer: an assessment of mediation and interaction. *Am J Epidemiol*, 175:1013–1020. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwr467> PMID:22306564
- Varraso R, Garcia-Aymerich J, Monier F *et al.* (2012a). Assessment of dietary patterns in nutritional epidemiology: principal component analysis compared with confirmatory factor analysis. *Am J Clin Nutr*, 96:1079–1092. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.112.038109> PMID:23034967
- Varraso R, Orszyszczyn MP, Mathieu N *et al.* (2012b). Farming in childhood, diet in adulthood and asthma history. *Eur Respir J*, 39:67–75. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00115010> PMID:21659411
- Vergnaud AC, Norat T, Mouw T *et al.* (2013a). Macronutrient composition of the diet and prospective weight change in participants of the EPIC-PANACEA study. *PLoS One*, 8:e57300. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0057300> PMID:23472080
- Vergnaud AC, Norat T, Romaguera D *et al.* (2012). Fruit and vegetable consumption and prospective weight change in participants of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Physical Activity, Nutrition, Alcohol, Cessation of Smoking, Eating Out of Home, and Obesity study. *Am J Clin Nutr*, 95:184–193. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.111.019968> PMID:22170373
- Vergnaud AC, Romaguera D, Peeters PH *et al.* (2013b). Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines and risk of death in Europe: results from the European Prospective Investigation into Nutrition and Cancer cohort study. *Am J Clin Nutr*, 97:1107–1120. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.112.049569> PMID:23553166
- Vermeulen E, Zamora-Ros R, Duell EJ *et al.* (2013a). Dietary flavonoid intake and esophageal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Am J Epidemiol*, 178:570–581. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwt026> PMID:23652166

- Vermeulen R, Silverman DT, Garshick E *et al.* (2013b). Exposure-response estimates for diesel engine exhaust and lung cancer mortality based on data from three occupational cohorts. *Environ Health Perspect*, [Epub ahead of print]. PMID:24273233
- Viarisio D, Decker KM, Aengeneyndt B *et al.* (2013). Human papillomavirus type 38 E6 and E7 act as tumour promoters during chemically induced skin carcinogenesis. *J Gen Virol*, 94:749–752. <http://dx.doi.org/10.1099/vir.0.048991-0> PMID:23223623
- Viennet C, Gheyt T, Muret P *et al.* (2013). Assessment of the efficacy of a new formulation for plantar wart mummification: new experimental design and human papillomavirus identification. *Clin Exp Dermatol*, 38:85–88. <http://dx.doi.org/10.1111/ced.12025> PMID:23252755
- Vieth M, Quirke P, Lambert R *et al.*; International Agency for Research on Cancer (2012). European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition. Annotations of colorectal lesions. *Endoscopy*, 44 Suppl 3:SE131–SE139. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1309798> PMID:23012116
- Villar S, Ortiz-Cuaran S, Abedi-Ardekani B *et al.* (2012). Aflatoxin-induced *TP53 R249S* mutation in hepatocellular carcinoma in Thailand: association with tumors developing in the absence of liver cirrhosis. *PLoS One*, 7:e37707. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0037707> PMID:22675488
- Vineis P, Wild CP (2013). Global cancer patterns: causes and prevention. *Lancet*, [Epub ahead of print]. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62224-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62224-2) PMID:24351322
- Vlaanderen J, Portengen L, Schüz J *et al.* (2013a). Effect modification of the association of cumulative exposure and cancer risk by intensity of exposure and time since exposure cessation: a flexible method applied to cigarette smoking and lung cancer in the SYNERGY Study. *Am J Epidemiol*, [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwt273> PMID:24355332
- Vlaanderen J, Lan Q, Kromhout H *et al.* (2012). Occupational benzene exposure and the risk of chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of cohort studies incorporating study quality dimensions. *Am J Ind Med*, 55:779–785. <http://dx.doi.org/10.1002/ajim.22087> PMID:22729623
- Vlaanderen J, Straif K, Martinsen JI *et al.* (2013b). Cholangiocarcinoma among workers in the printing industry; using the NOCCA database to elucidate the generalizability of a cluster report from Japan. *Occup Environ Med*, 70:828–830. <http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2013-101500>
- Vlaanderen J, Straif K, Pukkala E *et al.* (2013c). Occupational exposure to trichloroethylene and perchloroethylene and the risk of lymphoma, liver, and kidney cancer in four Nordic countries. *Occup Environ Med*, 70:393–401. <http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2012-101188> PMID:23447073
- Vlaanderen J, Taeger D, Wellman J *et al.* (2013d). Extended cancer mortality follow-up of a German rubber industry cohort. *J Occup Environ Med*, 55:966–972. <http://dx.doi.org/10.1097/JOM.0b013e31829540f4> PMID:23887703
- Voegele C, Bouchereau B, Robinot N *et al.* (2013). A universal open-source Electronic Laboratory Notebook. *Bioinformatics*, 29:1710–1712. <http://dx.doi.org/10.1093/bioinformatics/btt253> PMID:23645817
- von Karsa L, Anttila A, Primic Žakelj M *et al.* (2013b). Stockholm statement on successful implementation of population-based cancer screening programmes. Annex 1a. In: Perry N, Broeders M, de Wolf C *et al.*, eds. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition, Supplements*. Luxembourg: European Commission, Office for Official Publications of the European Union, pp. 123–128.
- von Karsa L, Arrossi S (2013). Development and implementation of guidelines for quality assurance in breast cancer screening: the European experience. *Salud Publica Mex*, 55:318–328. PMID:23912545
- von Karsa L, Patnick J, Segnan N (2012b). European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition. Executive summary. *Endoscopy*, 44 Suppl 3:SE1–SE8. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1309822> PMID:23012113
- von Karsa L, Patnick J, Segnan N *et al.*; European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group (2013a). European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy*, 45:51–59. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1325997> PMID:23212726
- von Karsa L, Suonio E, Lignini T A *et al.* (2012a). *Current Status and Future Directions of Breast and Cervical Cancer Prevention and Early Detection in Belarus*. Cancer Control Assessment and Advice Requested by the Belarus Ministry of Health. Report of Expert Mission to Minsk, Belarus, 15–18 February 2011. IARC Working Group Report No. 6.
- Waterboer T, Dondog B, Michael KM *et al.* (2012). Dried blood spot samples for seroepidemiology of infections with human papillomaviruses, *Helicobacter pylori*, hepatitis C virus, and JC virus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21:287–293. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-1001> PMID:22147363
- Wesley RS, Muwonge R, Sauvaget C *et al.* (2013). Effectiveness of cryotherapy for histologically confirmed cervical intraepithelial neoplasia grades 1 and 2 in an Indian setting. *Int J Gynaecol Obstet*, 123:16–20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.06.009> PMID:23870419
- Wild CP (2012a). The exposome: from concept to utility. *Int J Epidemiol*, 41:24–32. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyr236> PMID:22296988
- Wild CP (2012b). The role of cancer research in noncommunicable disease control. *J Natl Cancer Inst*, 104:1051–1058. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djs262> PMID:22781435
- Wild CP, Scalbert A, Herceg Z (2013). Measuring the exposome: a powerful basis for evaluating environmental exposures and cancer risk. *Environ Mol Mutagen*, 54:480–499. <http://dx.doi.org/10.1002/em.21777> PMID:23681765
- Wishart DS, Jewison T, Guo AC *et al.* (2013). HMDB 3.0—The Human Metabolome Database in 2013. *Nucleic Acids Res*, 41:D801–D807. <http://dx.doi.org/10.1093/nar/gks1065> PMID:23161693
- Wozniak MB, Le Calvez-Kelm F, Abedi-Ardekani B *et al.* (2013). Integrative genome-wide gene expression profiling of clear cell renal cell carcinoma in Czech Republic and in the United States. *PLoS One*, 8:e57886. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0057886> PMID:23526956
- Wu X, Scelo G, Purdue MP *et al.* (2012). A genome-wide association study identifies a novel susceptibility locus for renal cell carcinoma on 12p11.23. *Hum Mol Genet*, 21:456–462. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddr479> PMID:22010048

- Wyss A, Hashibe M, Chuang SC *et al.* (2013). Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol*, 178:679–690. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwt029> PMID:23817919
- Xu X, Gammon MD, Hernandez-Vargas H *et al.* (2012). DNA methylation in peripheral blood measured by LUMA is associated with breast cancer in a population-based study. *FASEB J*, 26:2657–2666. <http://dx.doi.org/10.1096/fj.11-197251> PMID:22371529
- Yuan Y, Ford AC, Khan KJ *et al.* (2013). Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev*, 12:CD008337. PMID:24338763
- Zamora-Ros R, Agudo A, Luján-Barroso L *et al.* (2012a). Dietary flavonoid and lignan intake and gastric adenocarcinoma risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr*, 96:1398–1408. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.112.037358> PMID:23076618
- Zamora-Ros R, Fedirko V, Trichopoulou A *et al.* (2013a). Dietary flavonoid, lignan and antioxidant capacity and risk of hepatocellular carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Int J Cancer*, 133:2429–2443. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28257> PMID:23649669
- Zamora-Ros R, Ferrari P, González CA *et al.* (2013b). Dietary flavonoid and lignan intake and breast cancer risk according to menopause and hormone receptor status in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Breast Cancer Res Treat*, 139:163–176. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-013-2483-4> PMID:23572295
- Zamora-Ros R, Forouhi NG, Sharp SJ *et al.* (2013f). The association between dietary flavonoid and lignan intakes and incident type 2 diabetes in European populations: the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care*, 36:3961–3970. <http://dx.doi.org/10.2337/dc13-0877> PMID:24130345
- Zamora-Ros R, Forouhi NG, Sharp SJ *et al.* (2013g). Dietary intakes of individual flavanols and flavonols are inversely associated with incident type 2 diabetes in European populations. *J Nutr*, [epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.3945/jn.113.184945> PMID:24368432
- Zamora-Ros R, Knaze V, Luján-Barroso L *et al.* (2012b). Dietary intakes and food sources of phytoestrogens in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) 24-hour dietary recall cohort. *Eur J Clin Nutr*, 66:932–941. <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2012.36> PMID:22510793
- Zamora-Ros R, Knaze V, Luján-Barroso L *et al.* (2013c). Differences in dietary intakes, food sources and determinants of total flavonoids between Mediterranean and non-Mediterranean countries participating in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Br J Nutr*, 109:1498–1507. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114512003273> PMID:22980437
- Zamora-Ros R, Knaze V, Romieu I *et al.* (2013d). Impact of thearubigins on the estimation of total dietary flavonoids in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur J Clin Nutr*, 67:779–782. <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2013.89> PMID:23612513
- Zamora-Ros R, Rothwell JA, Scalbert A *et al.* (2013e). Dietary intakes and food sources of phenolic acids in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Br J Nutr*, 110:1500–1511. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114513000688> PMID:23507418
- Zeleniuch-Jacquotte A, Afanasyeva Y, Kaaks R *et al.* (2012). Premenopausal serum androgens and breast cancer risk: a nested case-control study. *Breast Cancer Res*, 14:R32. <http://dx.doi.org/10.1186/bcr3117> PMID:22339988
- Zhao FH, Lewkowitz AK, Hu SY *et al.* (2012). Prevalence of human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia in China: a pooled analysis of 17 population-based studies. *Int J Cancer*, 131:2929–2938. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27571> PMID:22488743
- Znaor A, Bray F (2012). Thirty year trends in testicular cancer mortality in Europe: gaps persist between the East and West. *Acta Oncol*, 51:956–958. <http://dx.doi.org/10.3109/0284186X.2012.681701> PMID:22548368
- Znaor A, Lortet-Tieulent J, Jemal A, Bray F (2013a). International variations and trends in testicular cancer incidence and mortality. *Eur Urol*, [epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.004> PMID:24268506
- Znaor A, van den Hurk C, Primic-Zakelj M *et al.* (2013b). Cancer incidence and mortality patterns in South Eastern Europe in the last decade: gaps persist compared with the rest of Europe. *Eur J Cancer*, 49:1683–1691. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.11.030> PMID:23265703
- Zoldoš V, Horvat T, Novokmet M *et al.* (2012). Epigenetic silencing of *HNF1A* associates with changes in the composition of the human plasma *N*-glycome. *Epigenetics*, 7:164–172. <http://dx.doi.org/10.4161/epi.7.2.18918> PMID:22395466
- Zucchetto A, Franceschi S, Polesel J *et al.*; Prospective Analysis of Case–Control Studies on Environmental Factors and Health (PACE) Study Group (2013). Re: High- and low-fat dairy intake, recurrence, and mortality after breast cancer diagnosis. *J Natl Cancer Inst*, 105:1759–1760. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djt283> PMID:24115358

