

SECTION INFECTIONS (INF)

Chef
Dr Silvia Franceschi

LA SECTION INFECTIONS (INF) RASSEMBLE DEUX GROUPES : LE GROUPE EPIDÉMIOLOGIE DES INFECTIONS ET CANCER (ICE) ET LE GROUPE BIOLOGIE DES INFECTIONS ET CANCER (ICB). TOUS DEUX TRAVAILLENT EN ÉTROITE COLLABORATION ET APPARTIENNENT À LA MÊME SECTION DEPUIS 2004.

Les infections persistantes par des virus, des bactéries et des parasites sont responsables d'environ 20 % des cancers dans le monde, les pays moins développés étant les plus touchés. Elles représentent également, ou pourraient prochainement représenter, certaines des causes de cancer les plus faciles à prévenir par la vaccination ou par leur détection précoce et leur traitement. La Section étudie plus particulièrement les virus du papillome humain (VPH) de types cutané et muqueux ; le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) combiné avec d'autres virus associés au cancer ; des espèces d'*Helicobacter* ; les virus de l'hépatite B et C (VHB/VHC) ; le virus d'Epstein Barr (EBV) et les polyomavirus. Ce rapport biennal n'en décrira que quelques-uns.

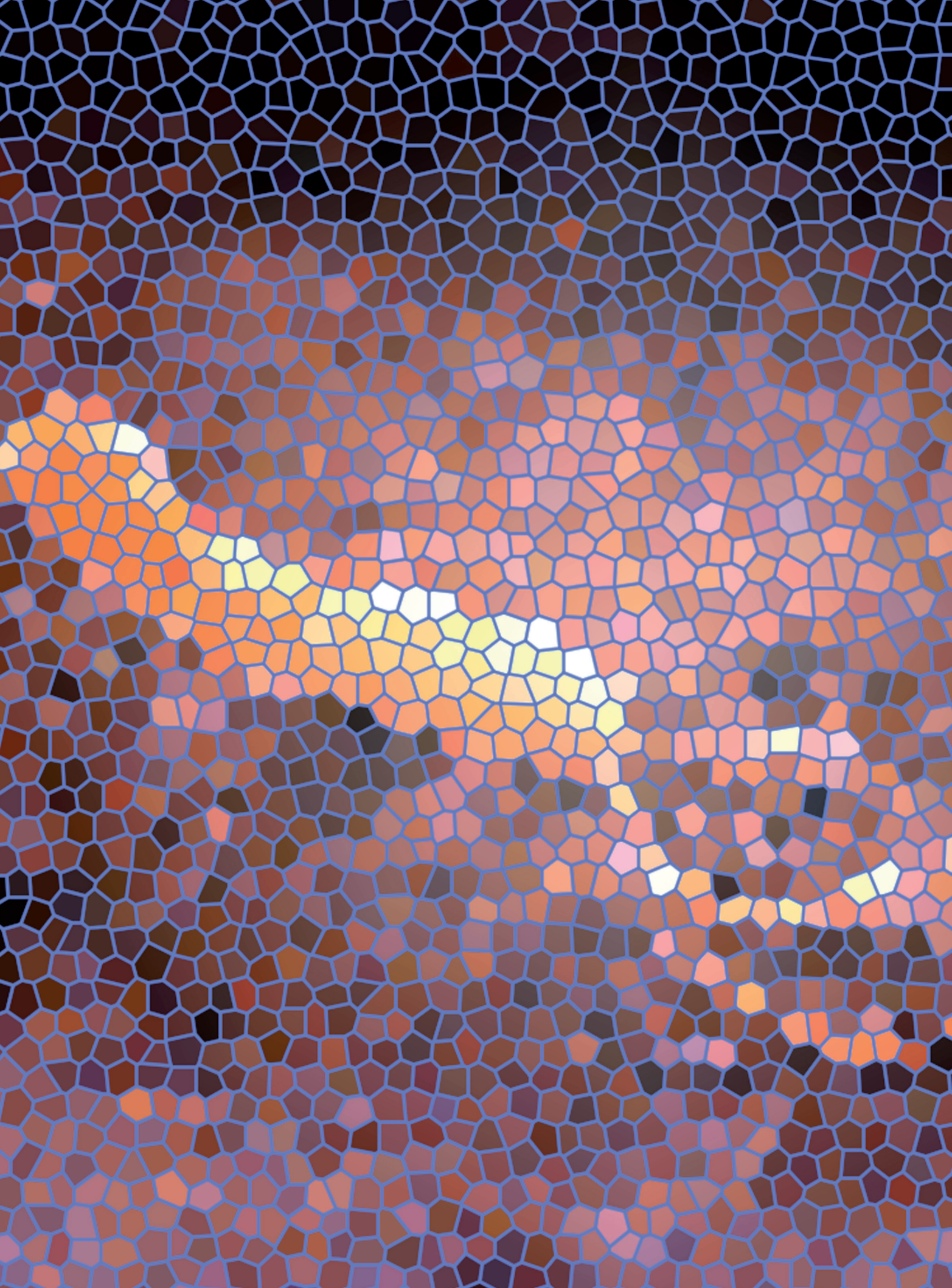
Les deux Groupes ont des priorités différentes en fonction des agents infectieux. Ainsi, comparé au Groupe ICE, le Groupe ICB axe davantage ses recherches sur le VPH cutané. A l'inverse, le Groupe ICE travaille plus activement à l'étude des espèces d'*Helicobacter* et du VIH. Les deux groupes ont démarré ensemble de nouveaux projets sur le VPH et les cancers de la tête et du cou. Ce thème de recherche est confronté à des problèmes méthodologiques plus importants que pour l'étude du VPH

et du cancer anogénital, en raison du rôle plus limité du virus (principalement dans le développement du cancer de l'oropharynx et chez les non-fumeurs). Toutefois, la proportion de cancers de la tête et du cou imputables au VPH est devenue une question importante, par rapport à la décision de vacciner contre le VPH non seulement les adolescentes, mais aussi les garçons.

Selon les domaines de recherche, certains sont l'exclusivité du groupe ICB (mécanismes de transformation, par exemple), d'autres du Groupe ICE (répartition mondiale et tendances des infections associées au cancer, proportion des cancers imputables à ces infections). Toutefois, la disponibilité croissante, au sein du Groupe ICB, de tests applicables à grande échelle, offre la possibilité de nouvelles collaborations sur d'autres thèmes de recherche importants (rôle de l'immunité innée et acquise, influence des différents types de VPH et de ses différents variants). Les compétences complémentaires des deux Groupes sur le plan méthodologique représentent un autre atout important de la Section INF. Ainsi, le Groupe ICB est spécialiste des questions de protocoles biologiques, tandis que le Groupe ICE peut donner des conseils en matière de statistiques.

Des collaborations sont également en cours avec les Sections Détection précoce et Prévention (EDP), Nutrition et Métabolisme (NME), Génétique (GEN), Environnement (ENV), Pathologie moléculaire (MPA) et Données du Cancer (CIN).

Au cours du biennium 2010-2011, la Section INF a produit plus de 130 articles publiés ou acceptés pour publication, preuve non seulement de sa productivité élevée, mais aussi de l'étendue de ses recherches et de ses collaborations internationales.



GROUPE BIOLOGIE DES INFECTIONS ET CANCER (ICB)

Chef de Groupe

Dr Massimo Tommasino

Chercheurs

Dr Rosita Accardi

Dr Tarik Gheit

Dr Bakary Sylla

Dr Jiping Yue (jusqu'en juillet 2011)

Assistante technique

Sandrine McKay-Chopin

Secrétaire

Annick Rivoire

Chercheurs invités et boursiers post-doctoraux

Dr Halimatou Diop

(jusqu'en avril 2011)

Dr Raffaella Ghittoni

(jusqu'en mai 2010)

Dr Michelle Iannacone

(jusqu'en août 2011)

Dr Mariafrancesca Scalise

(jusqu'en juillet 2011)

Dr Ivonne Rubio Sierra

(jusqu'en août 2011)

Dr Marco Stellin (jusqu'en avril 2011)

Dr Patrick van Uden

Dr Jiping Yue (jusqu'en juillet 2010)

Dr Claudia Zannetti

(jusqu'en mai 2011)

Etudiants

Ginesa Albero Abril

(jusqu'en novembre 2011)

Iris Cornet

Ikbal Fathallah (jusqu'en janvier 2010)

Jordan Ferria (jusqu'en juillet 2011)

Aurélie Ferrotin

(jusqu'en septembre 2011)

Daniele Frangioni (jusqu'en mai 2010)

Mariano Gonzalez Pisfil

(jusqu'en mars 2010)

Giuseppe Mariggio

(jusqu'en décembre 2011)

Seydou MBaye

(jusqu'en décembre 2010)

Rosa Rubino (jusqu'en juillet 2010)

Djamel Saidj

Mariafrancesca Scalise

(jusqu'en octobre 2010)

Naveed Shahzad

Maha Siouda

Laetitia Tusseau

(jusqu'en septembre 2010)

Il est aujourd'hui bien établi qu'environ 20 % des cancers humains dans le monde sont associés à des agents infectieux (Parkin, 2006). Toutefois, de nouvelles études montrent qu'il existe d'autres agents infectieux impliqués dans la cancérogenèse humaine. On a ainsi récemment découvert un polyomavirus humain, polyomavirus des cellules de Merkel (MCPyV), associé à une tumeur rare, le sarcome à cellules de Merkel (Feng *et coll.*, 2008). Par ailleurs, certains types de VPH cutanés, appartenant au genre β de l'arbre phylogénétique des VPH (Bernard *et coll.*, 2010), sont soupçonnés de participer au développement du cancer cutané non mélanome (CCNM), en interagissant avec les rayons ultraviolets (Pfister *et coll.*, 2003).

Le principal objectif du Groupe consiste à établir le rôle causal d'agents infectieux particuliers dans le développement de cancers chez l'homme. Pour cela, nous suivons actuellement deux stratégies complémentaires : 1) caractérisation des propriétés biologiques de protéines de virus potentiellement oncogènes, en utilisant des modèles *in vitro* et *in vivo* ; et 2) mise au point de tests de détection d'agents infectieux dans des prélèvements humains, susceptibles d'être utilisés dans les études épidémiologiques.

Sachant que les virus directement associés à certains cancers chez l'homme ont développé plusieurs mécanismes leur permettant d'échapper efficacement à la surveillance immunitaire et de promouvoir la transformation cellulaire, nos études fonctionnelles visent à caractériser la capacité de ces virus à déréguler les voies cellulaires impliquées dans la réponse immunitaire et la transformation cellulaire, afin de prédire leur potentiel oncogénique.

En raison du développement de nouveaux outils diagnostiques pour les infections, nous avons mis au point de nouveaux tests permettant de détecter environ 80 virus différents, avec un rendement, une sensibilité et une spécificité élevés. Grâce à ces tests, nous avons pu compléter plusieurs études épidémiologiques et en démarrer de nouvelles.

Les futurs projets du groupe consistent à : étendre les études fonctionnelles aux virus oncogènes émergents (par exemple, polyomavirus des cellules de Merkel et virus apparentés) ; mettre au point de nouveaux tests de détection pour de nouveaux agents infectieux ; et réaliser davantage d'études épidémiologiques en collaboration avec d'autres Groupes du CIRC et d'autres instituts, notamment ceux des pays aux ressources limitées.

RÔLE DES TYPES DE VPH CUTANÉ β DANS LA CANCÉROGENÈSE CUTANÉE

Des données épidémiologiques et biologiques ont montré que l'exposition solaire et l'affaiblissement du système immunitaire sont d'importants facteurs de risque pour le développement du CCNM, cancer le plus fréquent chez les sujets adultes à peau claire (Pisani *et coll.*, 2002). Ce lien avec le statut immunitaire plaide fortement en faveur du rôle d'un agent infectieux dans l'étiologie du CCNM. D'après plusieurs observations, les types de VPH β sont vraisemblablement les agents infectieux impliqués dans cette maladie (Berkhout *et coll.*, 2000 ; de Jong-Tieben *et coll.*, 1995 ; Harwood *et coll.*, 2000 ; Andersson *et coll.*, 2008 ; Waterboer *et coll.*, 2008 ; Casabonne *et coll.*, 2007 ; Karagas *et coll.*, 2006 ; Bavinck *et coll.*, 2010). Toutefois, leur rôle direct reste encore sujet à discussion. Pour pousser plus loin l'étude du rôle des VPH β dans la cancérogenèse cutanée, nous avons réalisé des études visant à caractériser les propriétés biologiques de leurs principales oncoprotéines, E6 et E7. Nous avons utilisé pour cela plusieurs modèles expérimentaux, allant des kératinocytes en culture aux souris transgéniques. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux oncoprotéines E6 et E7 de VPH38, qui induisent l'immortalisation des kératinocytes primaires humains, hôtes naturels du virus (Caldeira *et coll.*, 2003 ; Gabet *et coll.*, 2008). Récemment, nos études ont montré que ces oncoprotéines avaient pour cibles plusieurs voies cellulaires impliquées dans la prolifération cellulaire et l'apoptose (Hussain *et coll.*, 2011 ; Yue *et coll.*, 2011 ; Accardi *et coll.*, 2011). D'après les résultats obtenus, le VPH38, similaire à plusieurs virus oncogènes, active en effet la voie NF- κ B, augmentant ainsi la résistance des

kératinocytes humains à l'apoptose induite par le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) et les rayonnements UV. En conséquence, l'inhibition de signalisation NF- κ B entraîne une régulation négative des gènes apoptiques régulés par NF- κ B (notamment cIAP1, cIAP2 et xIAP) et de l'apoptose (Hussain *et coll.*, 2011).

Une étude supplémentaire nous a permis de montrer la capacité de E7 du VPH38 à induire la rupture des fibres de stress (faisceaux de filaments d'actine), ce phénomène étant corrélé avec sa capacité à réguler négativement l'activité Rho. Cette régulation négative de l'activité Rho par E7 passe par l'activation de la voie de signalisation CK2-MEK-ERK (*extracellular signal-regulated kinase*), favorisant la prolifération cellulaire. De plus, E7 est également capable d'induire la rupture des fibres d'actine en se liant directement au facteur d'élongation des cellules eucaryotes 1A (eEF1A), inhibant ainsi sa contribution à la formation des fibres d'actine (Figure 1) (Yue *et coll.*, 2011).

Nos résultats obtenus dans des modèles animaux expérimentaux apportent une preuve supplémentaire du potentiel oncogène du VPH38. En effet, l'expression de E6 et E7 de VPH38 dans la peau des souris agit en forte synergie avec les UV pour promouvoir le développement de lésions cutanées cancéreuses et précancéreuses. En fait, l'irradiation UV chronique de souris transgéniques E6/E7 de VPH38 induit le développement de lésions similaires à la kératose actinique et, ultérieurement, de carcinomes épidermoïdes (CE) dans une proportion importante de ces souris (la kératose actinique est considérée chez l'homme comme précurseur des CE). A l'inverse, les souris de type sauvage, soumises aux mêmes traitements, ne développent aucune lésion cutanée (Figure 2) (Viario *et coll.*, 2011). Par conséquent, il est clair que les oncoprotéines E6 et E7 de VPH β 38 contribuent fortement au développement de CE cutanés chez la souris, en prédisposant les kératinocytes à la cancérogenèse induite par les UV.

IDENTIFICATION D'UN NOUVEAU MÉCANISME D'INACTIVATION DES FONCTIONS DE LA P53

Les études concernant les VPH β ont également permis de caractériser un nouveau mécanisme impliqué dans la régulation des taux intracellulaires de $\Delta Np73\alpha$, un antagoniste des voies de régulation de p53/p73 (Accardi *et coll.*, 2011). Nous avons observé que E6 et E7 de VPH 38 exercent un effet promoteur sur l'accumulation de la kinase β IkB (IKK β) dans le noyau, qui s'associe avec $\Delta Np73\alpha$ et le phosphoryle sur la sérine 422, entraînant ainsi sa stabilisation et la répression de plusieurs gènes régulés par p53. L'inhibition de IKK β aboutit au contraire à une rapide dégradation de $\Delta Np73\alpha$ et à un rétablissement des fonctions de la p53. Autre observation intéressante, IKK β peut stabiliser $\Delta Np73\alpha$ dans des cellules dérivées de cancers du sein ou de la tête et du cou. Cet événement semble donc aussi jouer un rôle important dans la cancérogenèse non viro-induite.

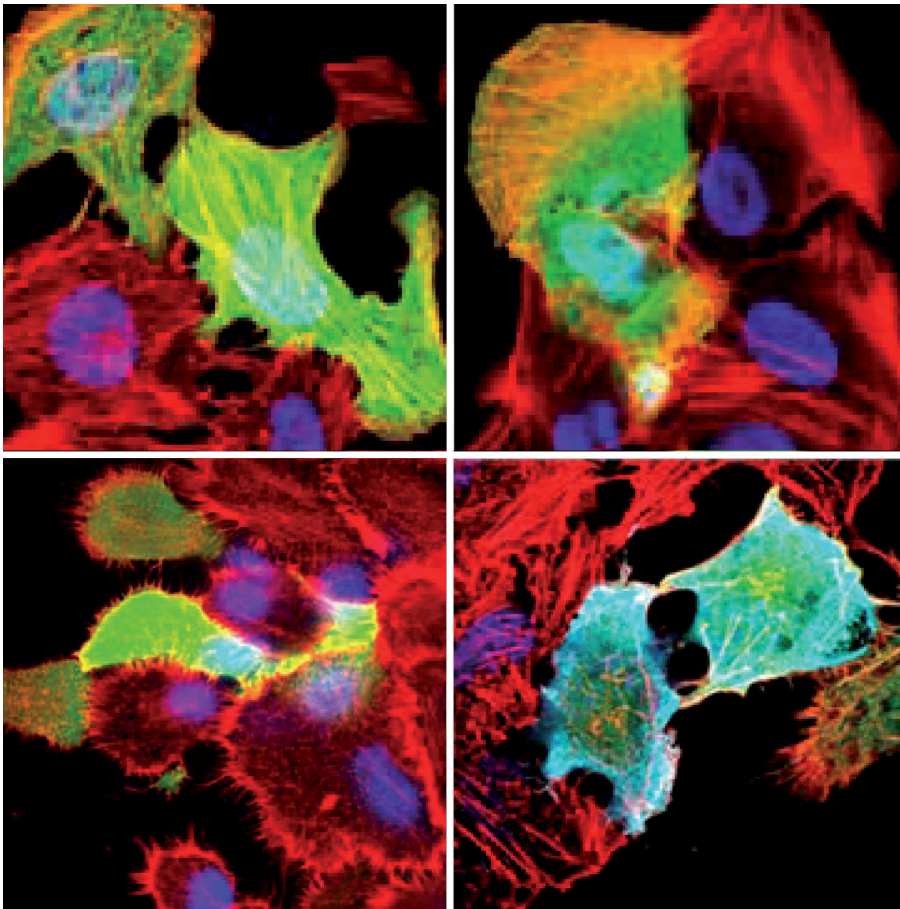


Figure 1. Altération du cytosquelette de kératinocytes primaires humains exprimant l'oncoprotéine E7 du VPH38 cutané

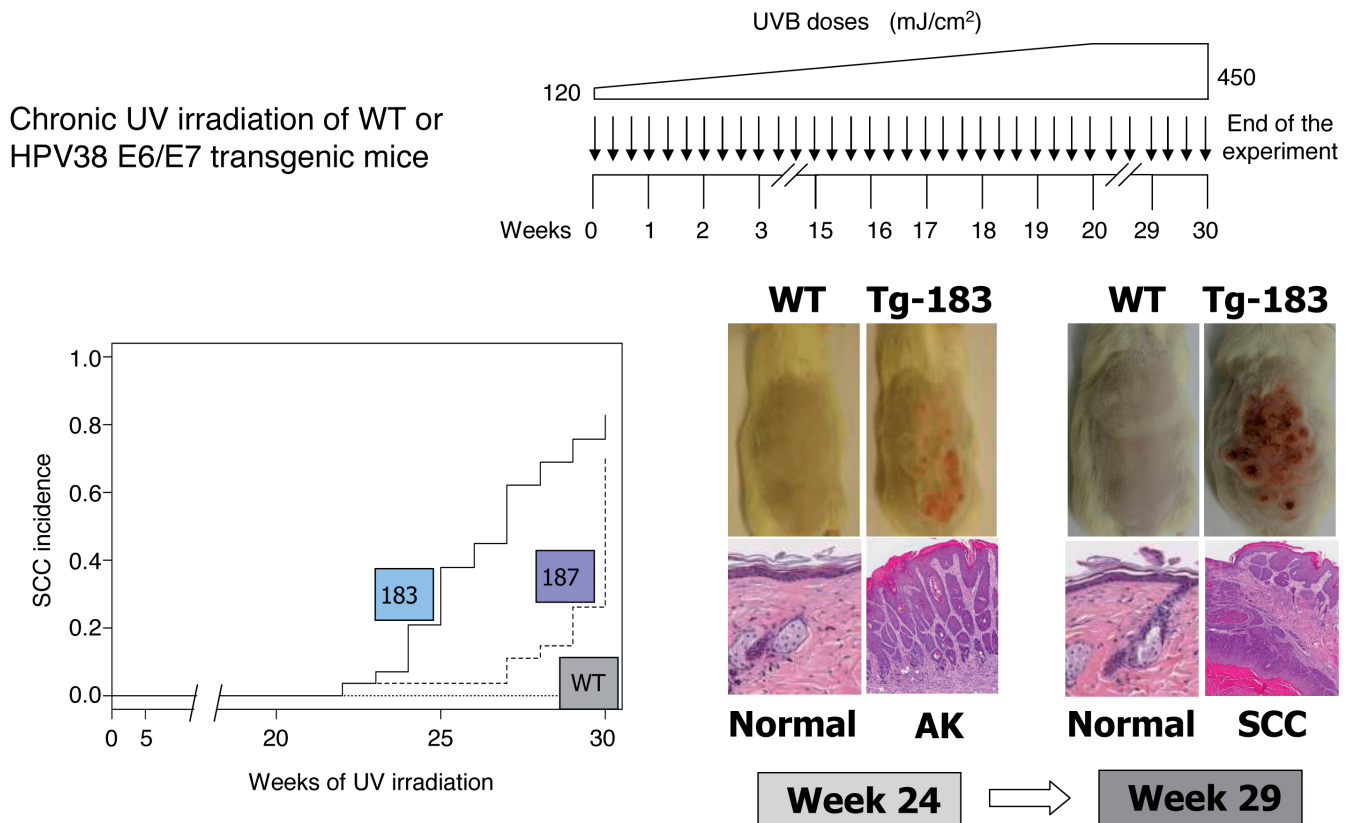


Figure 2. le VPH38 coopère avec les UV à la formation de lésions similaires à la kératose actinique et au développement du carcinome épidermoïde chez les souris

PRÉVALENCE DES INFECTIONS À VPH DANS DES ÉCHANTILLONS HUMAINS DE SITES ANATOMIQUES DIFFÉRENTS

Nous avons mis au point des tests basés sur la technologie Luminex pour détecter trois différents groupes de VPH, à savoir : i) VPH muqueux à haut risque (n=19), ii) VPH muqueux à faible risque (n=18) et iii) VPH cutanés bêta et gamma (n=31). Compte tenu de la sensibilité élevée et de la grande polyvalence de notre test de détection des VPH, nous avons pu réaliser plusieurs études épidémiologiques destinées à évaluer la capacité des différents types de VPH à i) infecter un site anatomique particulier et/ou ii) promouvoir la cancérogenèse (Polesel *et coll.* 2011 ; Rollison *et coll.* 2008). Enfin, un certain nombre d'études de cas sur le cancer visaient à déterminer la prévalence de types spécifiques de VPH muqueux à haut risque dans des populations qui n'avaient encore jamais été étudiées (Gheit *et coll.* 2009 ; Sideri *et coll.* 2009)

RÔLE DU SUPPRESSEUR DE TUMEUR DOK1 DANS LES CANCERS VIRO-INDUITS ET NON VIRO-INDUITS

La protéine DOK1, de la famille des *Downstream of tyrosine kinase*, est un substrat adaptateur de la tyrosine kinase qui possède une activité suppresseur de tumeur. Nous avons précédemment montré que le gène DOK1 pouvait être muté dans les leucémies lymphocytaires chroniques (LLC). DOK1 est une protéine cytoplasmique qui devient une protéine nucléaire, lorsqu'elle est mutée. De plus, lorsque la mutation affecte le site d'exclusion nucléaire de DOK1, elle altère son activité d'inhibition de la prolifération cellulaire (Lee *et coll.* 2004 ; Lee *et coll.* 2007 ; Niu *et coll.* 2006). Nous avons aussi observé une localisation nucléaire anormale de DOK1 dans des kératinocytes immortalisés par le VPH. La localisation subcellulaire de DOK1 est donc corrélée avec ses activités suppresseur de tumeur. D'autres études ont révélé que l'hyperméthylation du

promoteur du gène DOK1 réprime son expression dans la plupart des lignées cellulaires cancéreuses de la tête et du cou analysées, ainsi que dans les néoplasmes primitifs chez l'homme, notamment les tumeurs solides (93 % des cancers de la tête et du cou, 81 % des cancers du poumon) et les pathologies malignes hématopoïétiques (64 % des lymphomes de Burkitt) (Saulnier *et coll.* 2011). On a également observé une corrélation inverse entre le degré de méthylation du gène DOK1 et son expression dans la tumeur et les tissus adjacents. Des études sont en cours pour évaluer le rôle potentiel de DOK1 en tant que marqueur pronostique pour les cancers de la tête et du cou et d'autres formes de cancer.

Le Groupe ICB remercie les personnes suivantes pour leur collaboration à ses projets :

Dr H. Boeing, German Institute of Human Nutrition, Potsdam-Rehbrücke, Dr G. Dyckhoff, Universitätsklinikum Heidelberg, Professeur L. Gissmann, Dr M. Müller, Dr M. Pawlita, DKFZ, Heidelberg, Dr T. Iftner, University of Tübingen, Allemagne ; Dr M. Arbyn et Dr J.P. Bogers, Université d'Anvers, Belgique ; Dr F.X. Bosch, Dr X. Castellsagué, Dr L. Alemany Vilches, Fundació Privada Institut D'Investigació Biomedica de Bellvitge (IDIBELL), Barcelone, Espagne ; Dr E. Manet, Ecole Normale Supérieure, Fabien Zoulim, INSERM U871, Lyon, Dr U. Hasan, INSERM U851, Pierre-Bénite, France ; Dr G. Mosialos, Université Aristote de Thessalonique, Grèce ; Dr R. Pillai, Rajiv Gandhi Centre for Biotechnology, Thiruvananthapuram, Inde ; Dr F. Chiesa et Dr S. Chiocca, Institut européen d'Oncologie, Milan, Dr S. Ottonello, Université de Parme, Italie ; Dr A. Giuliano et Dr D. Rollison, Lee Moffitt Cancer Center, Tampa, Floride, USA.

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

Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes (CLARA)
La Ligue contre le Cancer, Comité de la Drôme
Commission européenne, Septième Programme-Cadre

PUBLICATIONS

- Accardi L, Donà MG, Mileo AM *et coll.* (2011). Retinoblastoma-independent antiproliferative activity of novel intracellular antibodies against the E7 oncoprotein in HPV 16-positive cells. *BMC Cancer*, 11:17. doi:10.1186/1471-2407-11-17 PMID:21241471
- Accardi R, Rubino R, Scalise M *et coll.* (2011). E6 and E7 from human papillomavirus type 16 cooperate to target the PDZ protein Na/H exchange regulatory factor 1. *J Virol*, 85:8208–8216. PMID:21680517
- Accardi R, Scalise M, Gheit T *et coll.* (2011). Ikap-paB kinase β promotes cell survival by antagonizing p53 functions through DeltaNp73 α phosphorylation and stabilization. *Mol Cell Biol*, 31:2210–2226. doi:10.1128/MCB.00964-10 PMID:21482671
- Andersson K, Waterboer T, Kirnbauer R *et coll.* (2008). Seroreactivity to cutaneous human papillomaviruses among patients with nonmelanoma skin cancer or benign skin lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17:189–195. doi:10.1158/1055-9965.EPI-07-0405 PMID:18199724
- Aubin F, Gheit T, Pr  tet JL *et coll.* (2010). Presence and persistence of human papillomavirus types 1, 2, and 4 on emery boards after scraping off plantar warts. *J Am Acad Dermatol*, 62:151–153. doi:10.1016/j.jaad.2009.04.034 PMID:20082896
- Balassiano K, Lima S, Jenab M *et coll.* (2011). Aberrant DNA methylation of cancer-associated genes in gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Cancer Lett*, 311:85–95. doi:10.1016/j.canlet.2011.06.038 PMID:21831520
- Bavinck JN, Neale RE, Abeni D *et coll.* (2010). Multi-center Study of the Association between Betapapillomavirus Infection and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Res*, 70:1–10 doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-0352.
- Berkhout RJ, Bouwes Bavinck JN, ter Schegget J (2000). Persistence of human papillomavirus DNA in benign and (pre)malignant skin lesions from renal transplant recipients. *J Clin Microbiol*, 38:2087–2096. PMID:10834958
- Bernard HU, Burk RD, Chen Z *et coll.* (2010). Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*, 401:70–79. doi:10.1016/j.virol.2010.02.002 PMID:20206957
- Biver-Dalle C, Gheit T, Drobacheff-Thiebaut C *et coll.* (2010). Detection of human papillomavirus DNA in plucked eyebrow hair from HIV-infected patients. *J Invest Dermatol*, 130:2499–2502. doi:10.1038/jid.2010.147 PMID:20520627
- Caldeira S, Zehbe I, Accardi R *et coll.* (2003). The E6 and E7 proteins of the cutaneous human papillomavirus type 38 display transforming properties. *J Virol*, 77:2195–2206. doi:10.1128/JVI.77.3.2195-2206.2003 PMID:12525654
- Casabonne D, Michael KM, Waterboer T *et coll.* (2007). A prospective pilot study of antibodies against human papillomaviruses and cutaneous squamous cell carcinoma nested in the Oxford component of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*, 121:1862–1868. doi:10.1002/ijc.22885 PMID:17565742
- de Jong-Tieben LM, Berkhout RJ, Smits HL *et coll.* (1995). High frequency of detection of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus DNA in biopsies from malignant and premalignant skin lesions from renal transplant recipients. *J Invest Dermatol*, 105:367–371. doi:10.1111/1523-1747.ep12320803 PMID:7665914
- Fathallah I, Parroche P, Gruffat H *et coll.* (2010). EBV latent membrane protein 1 is a negative regulator of TLR9. *J Immunol*, 185:6439–6447. doi:10.4049/jimmunol.0903459 PMID:20980631
- Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS (2008). Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*, 319:1096–1100. doi:10.1126/science.1152586 PMID:18202256
- Gabet AS, Accardi R, Bellopede A *et coll.* (2008). Impairment of the telomere/telomerase system and genomic instability are associated with keratinocyte immortalization induced by the skin human papillomavirus type 38. *FASEB J*, 22:622–632. doi:10.1096/fj.07-8389com PMID:17898088
- Gheit T, Cornet I, Clifford GM *et coll.* (2011). Risks for persistence and progression by human papillomavirus type 16 variant lineages among a population-based sample of Danish women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 20:1315–1321. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-1187 PMID:21527576
- Gheit T, Tommasino M (2011). Detection of high-risk mucosal human papillomavirus DNA in human specimens by a novel and sensitive multiplex PCR method combined with DNA microarray. *Methods Mol Biol*, 665:195–212. doi:10.1007/978-1-60761-817-1_12 PMID:21116803
- Gheit T, Vaccarella S, Schmitt M *et coll.* (2009). Prevalence of human papillomavirus types in cervical and oral cancers in central India. *Vaccine*, 27:636–639. doi:10.1016/j.vaccine.2008.11.041 PMID:19056450
- Ghittoni R, Accardi R, Hasan U *et coll.* (2010). The biological properties of E6 and E7 oncoproteins from human papillomaviruses. *Virus Genes*, 40:1–13. doi:10.1007/s11262-009-0412-8 PMID:19838783
- Guerrini JS, Bouvard V, Oswald E *et coll.* (2011). E6 and E7 proteins from different beta-papillomaviruses types do not interfere in UVB-induced apoptosis of HaCaT keratinocytes. *Exp Dermatol*, 20:71–73. doi:10.1111/j.1600-0625.2010.01197.x PMID:21158941
- Harwood CA, Suretheran T, McGregor JM *et coll.* (2000). Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Med Virol*, 61:289–297. doi:10.1002/1096-9071(200007)61:3<289::AID-JMV2>3.0.CO;2-Z PMID:10861635
- Hussain I, Fathallah I, Accardi R *et coll.* (2011). NF-KB protects human papillomavirus type 38 E6/E7-immortalized human keratinocytes against tumor necrosis factor alpha and UV-mediated apoptosis. *J Virol*, 85:9013–9022. doi:10.1128/JVI.00002-11 PMID:21715489
- Karagas MR, Nelson HH, Sehr P *et coll.* (2006). Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal cell carcinomas of the skin. *J Natl Cancer Inst*, 98:389–395. doi:10.1093/jnci/djj092 PMID:16537831
- Lambert MP, Paliwal A, Vaissiere T *et coll.* (2011). Aberrant DNA methylation distinguishes hepatocellular carcinoma associated with HBV and HCV infection and alcohol intake. *J Hepatol*, 54:705–715. doi:10.1016/j.jhep.2010.07.027 PMID:21146512
- Lee S, Huang H, Niu Y *et coll.* (2007). Dok1 expression and mutation in Burkitt's lymphoma cell lines. *Cancer Lett*, 245:44–50. doi:10.1016/j.canlet.2005.10.045 PMID:16338067
- Lee S, Roy F, Galmarini CM *et coll.* (2004). Frameshift mutation in the Dok1 gene in chronic lymphocytic leukemia. *Oncogene*, 23:2287–2297. doi:10.1038/sj.onc.1207385 PMID:14730347
- Niu Y, Roy F, Saltel F *et coll.* (2006). A nuclear export signal and phosphorylation regulate Dok1 subcellular localization and functions. *Mol Cell Biol*, 26:4288–4301. doi:10.1128/MCB.01817-05 PMID:16705178

- Parkin DM (2006). The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*, 118:3030–3044. doi:10.1002/ijc.21731 PMID:16404738
- Parroche P, Touka M, Mansour M *et coll.* (2011). Human papillomavirus type 16 E6 inhibits p21(WAF1) transcription independently of p53 by inactivating p150(Sal2). *Virology*, 417:443–448. doi:10.1016/j.virol.2011.05.016 PMID:21791360
- Pfister H, Fuchs PG, Majewski S *et coll.* (2003). High prevalence of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus DNA in actinic keratoses of the immunocompetent population. *Arch Dermatol Res*, 295:273–279. doi:10.1007/s00403-003-0435-2 PMID:14618345
- Pisani P, Bray F, Parkin DM (2002). Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer*, 97:72–81. doi:10.1002/ijc.1571 PMID:11774246
- Polesel J, Gheit T, Talamini R *et coll.* (2011). Urinary human polyomavirus and papillomavirus infection and bladder cancer risk. *Br J Cancer*. doi:10.1038/bjc.2011.519 PMID:22116302
- Ribeiro KB, Levi JE, Pawlita M *et coll.* (2011). Low human papillomavirus prevalence in head and neck cancer: results from two large case-control studies in high-incidence regions. *Int J Epidemiol*, 40:489–502. doi:10.1093/ije/dyq249 PMID:21224273
- Rollison DE, Pawlita M, Giuliano AR *et coll.* (2008). Measures of cutaneous human papillomavirus infection in normal tissues as biomarkers of HPV in corresponding nonmelanoma skin cancers. *Int J Cancer*, 123:2337–2342. doi:10.1002/ijc.23795 PMID:18729188
- Rubio I, Seitz H, Canali E *et coll.* (2011). The N-terminal region of the human papillomavirus L2 protein contains overlapping binding sites for neutralizing, cross-neutralizing and non-neutralizing antibodies. *Virology*, 409:348–359. doi:10.1016/j.virol.2010.10.017 PMID:21074234
- Sanchez GI, Kleter B, Gheit T *et coll.* (2011). Clinical evaluation of polymerase chain reaction reverse hybridization assay for detection and identification of human papillomavirus type 16 variants. *J Clin Virol*, 51:165–169. doi:10.1016/j.jcv.2011.03.013 PMID:21561803
- Saulnier A, Vaissière T, Yue J *et coll.* (2011). Inactivation of the putative suppressor gene DOK1 by promoter hypermethylation in primary human cancers. *Int J Cancer*. PMID:21796618
- Schmitt M, Dondog B, Waterboer T *et coll.* (2010). Abundance of multiple high-risk human papillomavirus (HPV) infections found in cervical cells analyzed by use of an ultrasensitive HPV genotyping assay. *J Clin Microbiol*, 48:143–149. doi:10.1128/JCM.00991-09 PMID:19864475
- Shukla R, Yue J, Siouda M *et coll.* (2011). Proinflammatory cytokine TNF- α increases the stability of hepatitis B virus X protein through NF- κ B signaling. *Carcinogenesis*, 32:978–985. doi:10.1093/carcin/bg r057 PMID:21459755
- Sideri M, Cristoforoni P, Casadio C *et coll.* (2009). Distribution of human papillomavirus genotypes in invasive cervical cancer in Italy: a representative, single institution case series. *Vaccine*, 27 Suppl 1:A30–A33. doi:10.1016/j.vaccine.2008.12.028 PMID:19480958
- Sylla BS, Wild CP (2011). A million africans a year dying from cancer by 2030: What can cancer research and control offer to the continent? *Int J Cancer*. PMID:21796634
- Sylla BS, Wild CP (2011). Cancer burden in Africa in 2030: Invest today and save tomorrow. *Afr J Cancer*. Sous presse.
- Textor S, Accardi R, Havlova T *et coll.* (2011). NF- κ B-dependent upregulation of ICAM-1 by HPV16-E6/E7 facilitates NK cell/target cell interaction. *Int J Cancer*, 128:1104–1113. doi:10.1002/ijc.25442 PMID:20473930
- Thépot A, Desanlis A, Venet E *et coll.* (2011). Assessment of transformed properties in vitro and of tumorigenicity in vivo in primary keratinocytes cultured for epidermal sheet transplantation. *J Skin Cancer*, 2011:936546. PMID:21188234
- Thépot A, Morel AP, Justin V *et coll.* (2010). Evaluation of tumorigenic risk of tissue-engineered oral mucosal epithelial cells by using combinational examinations. *Cell Transplant*, 19:999–1006. doi:10.3727/096368910X515854 PMID:20977830
- Viarisio D, Mueller-Decker K, Kloz U *et coll.* (2011). E6 and E7 from beta HPV38 cooperate with ultraviolet light in the development of actinic keratosis-like lesions and squamous cell carcinoma in mice. *PLoS Pathog*, 7:e1002125. doi:10.1371/journal.ppat.1002125 PMID:21779166
- Waterboer T, Abeni D, Sampogna F *et coll.* (2008). Serological association of beta and gamma human papillomaviruses with squamous cell carcinoma of the skin. *Br J Dermatol*, 159:457–459. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08621.x PMID:18503604
- Yue J, Shukla R, Accardi R *et coll.* (2011). Cutaneous HPV 38 E7 regulates actin cytoskeleton structure for increasing cell proliferation through CK2 and the eukaryotic elongation factor 1A. *J Virol*, 85:8477–8494. doi:10.1128/JVI.02561-10 PMID:21697493
- Zannetti C, Bonnay F, Takeshita F *et coll.* (2010). C/EBP δ and STAT-1 are required for TLR8 transcriptional activity. *J Biol Chem*, 285:34773–34780. doi:10.1074/jbc.M110.133884 PMID:20829351
- Zehbe I, Lichtig H, Westerback A *et coll.* (2011). Rare human papillomavirus 16 E6 variants reveal significant oncogenic potential. *Mol Cancer*, 10:77. doi:10.1186/1476-4598-10-77 PMID:21702904

GROUPE EPIDÉMIOLOGIE DES INFECTIONS ET CANCER (ICE)

Chef

Dr Silvia Franceschi

Chercheurs

Dr Gary Clifford
Dr Hugo De Vuyst
Dr Martyn Plummer
Dr Salvatore Vaccarella

Chercheurs invités

Dr Catherine de Martel
Dr Joakim Dillner
Dr Anna Giuliano
(jusqu'en décembre 2011)
Dr Christian Partensky
Dr Julian Peto
(jusqu'en décembre 2010)
Dr Guglielmo Ronco
(jusqu'en janvier 2011)

Gestion des données

Sophie Pallardy (jusqu'en avril 2010)
Vanessa Tenet
Jérôme Vignat

Secrétariat

Véronique Chabanis
Sylvie Nouveau
Trudy Perdrix-Thoma (jusqu'en
septembre 2010)

Boursiers post-doctoraux

Dr Bolormaa Dondog
(jusqu'en septembre 2010)
Dr Rebecca Howell-Jones
(jusqu'en août 2010)
Dr Peng Guan

Etudiants

Jean-Damien Combes
Mauro Lise (jusqu'en mars 2011)

En 2010-2011, le Groupe Epidémiologie des Infections et Cancer (ICE) a axé ses recherches principalement sur l'étude des infections par le virus du papillome humain (VPH). Cet agent infectieux, responsable du cancer du col utérin, est la cible de vaccins et de tests de détection efficaces. Les études du CIRC concernant sa prévalence ont été poursuivies dans des populations pour lesquelles on ne disposait pas - ou de très peu - d'informations sur le fardeau de l'infection par le VPH ou sur le fardeau du cancer du col utérin (Figure 1). Les résultats obtenus ont confirmé la grande variabilité de la prévalence du VPH. Ils permettent d'éclairer l'établissement des priorités en matière d'introduction de la vaccination anti-VPH dans les pays à haut risque, en des temps de contraintes financières.

PRÉCOCITÉ DES PREMIERS RAPPORTS SEXUELS ET RISQUE DE CANCER DU COL UTÉRIN

La précocité des premiers rapports sexuels est un important facteur de risque du cancer du col utérin (Collaboration internationale des études épidémiologiques sur le cancer du col utérin, 2009). Nous avons donc envisagé un modèle qui permettrait d'éclaircir ce point, en interprétant l'âge du premier rapport sexuel en termes d'âge approximatif au moment de l'infection par le VPH et, par conséquent, de durée d'exposition au virus (Plummer *et coll.*, 2011). Cette approximation est plausible, sachant que l'infection par le VPH est très contagieuse, qu'elle est fréquente dans beaucoup de populations du monde entier, et que la première contamination a souvent lieu, chez les femmes, très tôt après le premier rapport sexuel.

Pour réduire l'effet de confusion lié à la multiplicité des partenaires sexuels, nous avons étudié la relation entre le risque de cancer du col utérin et le temps écoulé depuis les premiers rapports sexuels (TSI : time since first intercourse), en utilisant les données recueillies uniquement chez les femmes monogames (5074 cas et 16 137 témoins), participant à la Collaboration internationale des études épidémiologiques sur le cancer du col

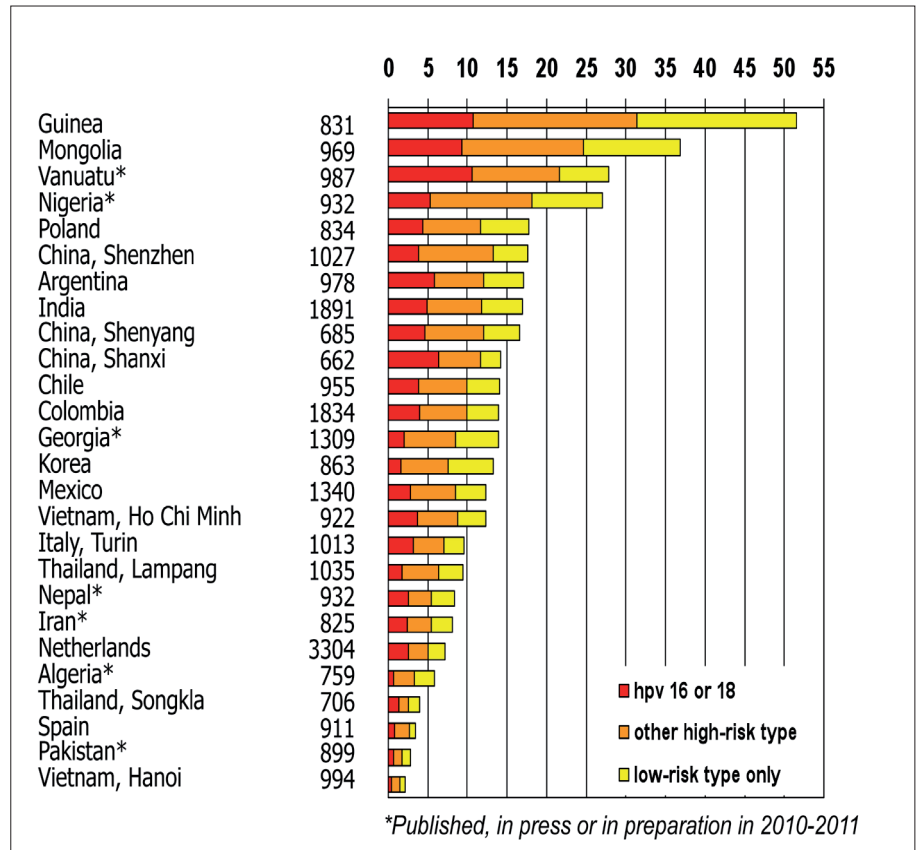


Figure 1. Prévalence (%) de l'ADN du virus du papillome humain dans le col utérin de femmes sexuellement actives. Etudes du CIRC sur la prévalence, 1990-2011

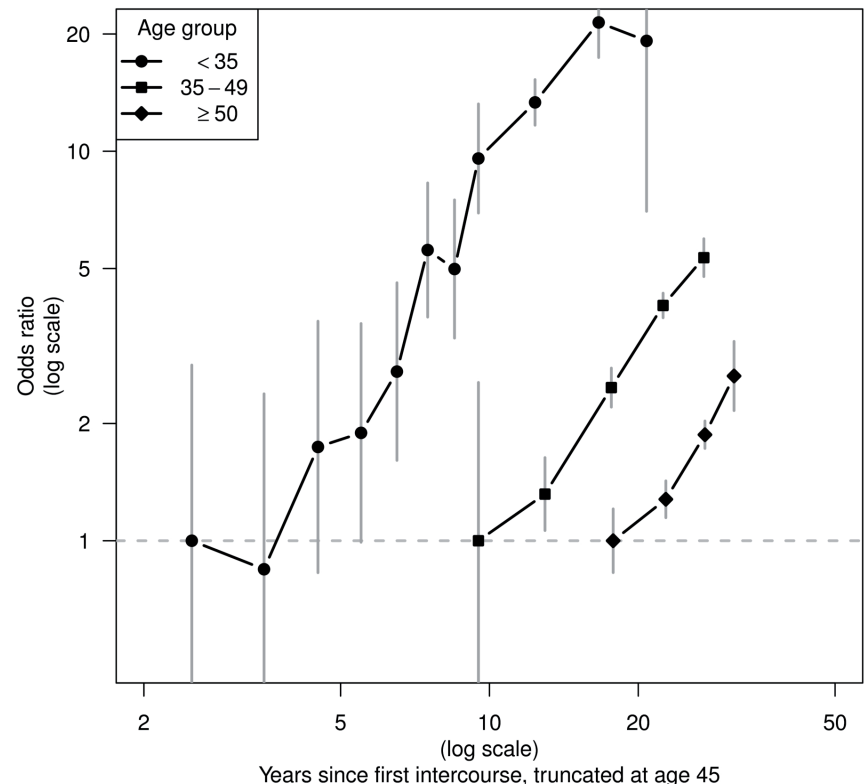


Figure 2. Odds ratios (et intervalles de confiance à 95 % flottants), stratifiés par tranches d'âge, pour le cancer du col utérin en fonction du temps écoulé depuis les premiers rapports sexuels, (Plummer *et coll.*, 2011).

utérin, 2009. Nous avons utilisé le modèle de régression logistique conditionnelle pour estimer les rapports des chances (ORs : odds ratios) et les intervalles de confiance à 95 % (IC). Nous avons également utilisé les taux d'incidence par âge dans des populations non dépistées, afin de caractériser le profil d'incidence du cancer du col utérin en fonction de l'âge.

Il n'y avait pas de différence de pente nette entre les trois tranches d'âge ($\chi^2 = 2,67$ avec 2 degrés de liberté, $P = 0,26$). Les données sont donc compatibles avec un modèle simplifié dans lequel l'OR est une fonction puissance du TFI tronqué dont l'exposant est constant à tous les âges. Pour le cancer invasif du col utérin, l'OR est à peu près proportionnel au carré de TFI (exposant 1,95, IC à 95 % : 1,76–2,15) jusqu'à l'âge de 45 ans. Les taux d'incidence de ce cancer en fonction de l'âge, dans des populations non dépistées, sont compatibles avec ce modèle jusqu'à l'âge de 45 ans, mais restent relativement constants pour les tranches d'âge plus élevées.

Nous en avons donc conclu que le cancer du col utérin ressemble à d'autres formes de cancer provoquées par de puissants cancérigènes agissant précocement (tabac et cancer du poumon, par exemple), avec des taux d'incidence proportionnels à la durée d'exposition. Mais le cancer du col utérin ressemble également au cancer du sein et à d'autres tumeurs épithéliales hormono-dépendantes, pour lesquels on observe un même aplatissement de la courbe des taux d'incidence en fonction de l'âge, au moment où débutent les changements liés à la ménopause.

Nos résultats ont des implications importantes pour ce qui concerne les stratégies de vaccination anti-VPV. Des études ont montré une efficacité des vaccins anti-VPV allant jusqu'à huit ans (McKeage et Romanowski, 2011), mais à ce jour, on ne sait rien de la protection à long terme. Selon notre modèle, il semblerait qu'en retardant la première exposition au VPV grâce à la vaccination, on obtiendrait le même effet sur toute la vie qu'en retardant l'âge des premiers rapports sexuels. Par exemple, un vaccin anti-VPV16 et 18, dont la durée de protection s'étendrait sur 15 ans, préviendrait l'apparition de presque

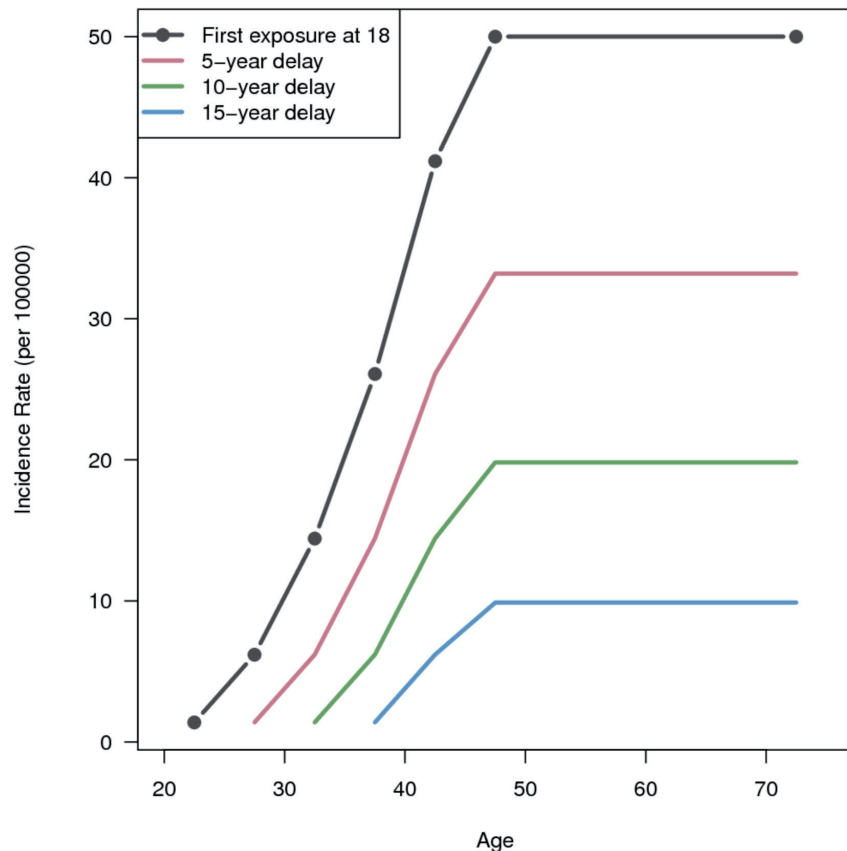


Figure 3. Effet prévu d'un vaccin de durée limitée contre les VPV 16 et 18 (D'après Plummer *et coll.*, 2011)

tous les cancers causés par ces types de VPV avant l'âge de 40 ans, et réduirait le risque d'environ 5 fois, après 45 ans (résultats non présentés). A supposer que le vaccin ne sera pas efficace contre les autres types de VPV, il réduirait globalement l'incidence du cancer du col utérin de plus de deux fois après 45 ans. (Figure 3).

D'un autre côté, nos analyses indiquent un léger avantage de la vaccination des femmes plus âgées sur la prévention du cancer du col utérin. En effet, les femmes peuvent être contaminées par un VPV cancérigène à tout âge (Plummer *et coll.*, 2011), mais le risque de cancer du col utérin sur toute la durée de vie, causé par une nouvelle infection, diminue rapidement avec l'âge au moment de la contamination (Rodríguez *et coll.*, 2010).

REGROUPEMENT ALÉATOIRE DES INFECTIONS PAR LE VPV

Pour comprendre les interactions virales et la réactivité croisée des réponses immunitaires innées et induites par la vaccination, il est important d'évaluer si certains types de VPV ont plus ou moins

de chances de se trouver ensemble, au-delà de ce qu'on attendrait d'une transmission sexuelle et des facteurs de risque courants.

Dans ce but, le Groupe ICE a établi des collaborations internationales visant à évaluer le profil des regroupements de types de VPV, dans une série d'études de grande envergure qui diffèrent par le type de population recrutée (femmes ou hommes n'ayant pas de cancer, par exemple) et les méthodes de détection utilisées. Il s'agit des études suivantes : études du CIRC sur la prévalence du VPV (essentiellement dans les pays à revenu limité) (Vaccarella *et coll.*, 2010) ; étude de l'histoire naturelle du VPV dans la province du Guanacaste, Costa Rica (Vaccarella *et coll.*, 2011b) ; évaluation des nouvelles technologies de dépistage du cancer du col utérin (étude NTCC pour New Technologies in Cervical Cancer), Italie (Carozzi *et coll.*, 2011) ; étude du VPV chez les hommes (Etats-Unis, Mexique et Brésil) (Vaccarella *et coll.*, 2011a).

Nous avons développé une approche statistique appropriée, basée sur une

modélisation multicritère. Ainsi, nous avons utilisé la régression logistique multivariée pour modéliser le niveau de positivité selon le type de VPH, la présence de chaque type de VPH étant considérée comme un résultat séparé pour chaque femme. Ce modèle permet de tenir compte de covariables telles que l'âge, la région d'étude et le nombre de partenaires sexuels sur toute la durée de vie. En effet, les effets aléatoires au niveau individuel représentent des facteurs de risque non observables, communs à tous les types de VPH, et permettent un meilleur ajustement au titre de la complexité des comportements sexuels.

Dans toutes les populations étudiées (voir NTCC, étude la plus vaste, Figure 4) (Carozzi *et coll.*, 2011), les co-infections par des VPH à haut risque semble survenir de façon aléatoire, tant au niveau du col utérin de la femme que de l'appareil génital externe de l'homme. En effet, rien n'indique que les VPH 16 et 18 aient plus ou moins de chances de se retrouver combinés à d'autres types oncogènes. On peut affirmer sans se tromper que les quelques excédents significatifs de certaines paires de types de VPH observées sont dus à des artefacts de détection des VPH (hybridation croisée de types de VPH similaires, par exemple) (Vaccarella *et coll.*, 2010).

Dans l'ensemble, notre étude collaborative montre que l'élimination de certains types de VPH par la vaccination n'entraînerait pas d'augmentation ou de diminution indirectes de la prévalence d'autres types de VPH non ciblés par le vaccin.

RÉPARTITION DES DIFFÉRENTS TYPES DE VPH DANS LES CANCERS DU COL UTÉRIN CHEZ LES FEMMES INFECTÉES PAR LE VIH

Il existe très peu de données relatives à la prévalence des types de VPH dans les cancers du col utérin chez les femmes infectées par le VIH. Ces données sont cependant essentielles pour élucider l'influence de l'immunité sur la cancérogénicité des différents types de VPH et l'impact potentiel des vaccins prophylactiques anti-VPH dans les populations à forte prévalence

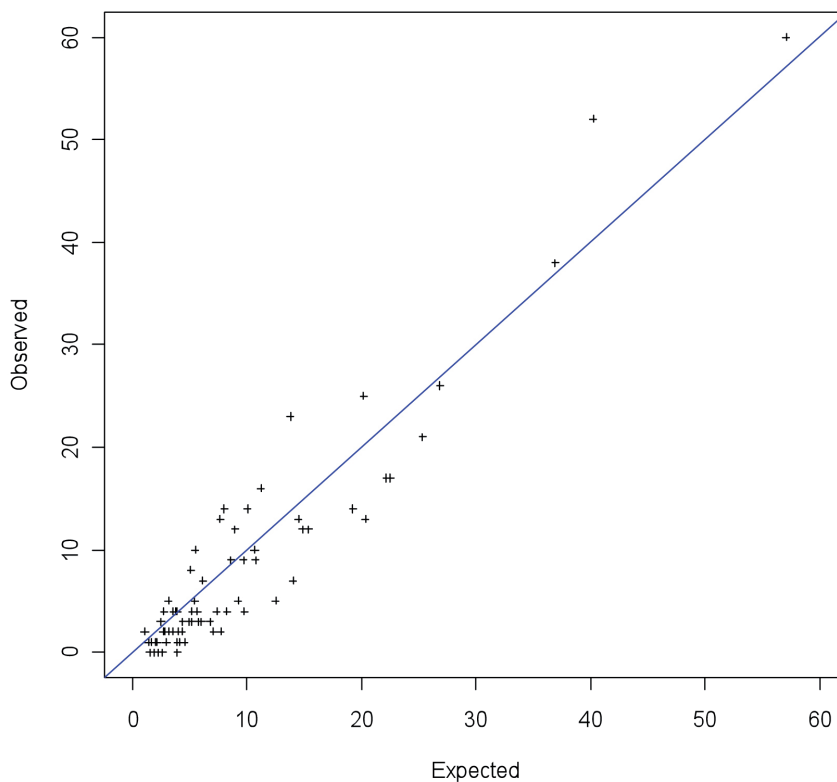


Figure 4. Occurrence observée en fonction de l'occurrence attendue pour des combinaisons bidirectionnelles de 13 types de VPH à haut risque. *The New Technologies in Cervical Cancer, Italie (Carozzi et coll., 2011)*

Les signes "plus" indiquent la présence de paires de VPH. Les paires situées dans le triangle supérieur correspondent à un groupement positif, tandis que celles situées dans le triangle inférieur représentent un groupement négatif entre les différents types de VPH impliqués. Pour les infections conjointes à VPH, il n'y avait pas de valeurs de P significatives au niveau de signification choisi (0,01).

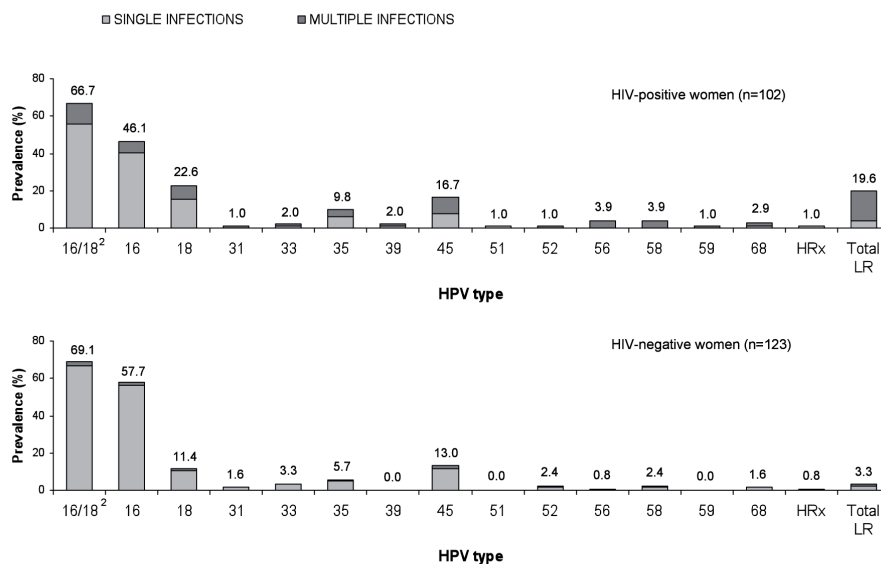


Figure 5. Prévalence du VPH chez 225 cas de cancer du col utérin, en fonction du statut VIH et de la multiplicité des infections par différents types de VPH1 (De Vuyst *et coll.*, 2011)

110 femmes négatives pour le VPH ont été exclues de l'étude, car il s'agissait probablement de faux négatifs ; 2 infection unique par VPH 16 ou 18, ou infection combinée avec n'importe quel autre type ; VPH : virus du papillome humain ; HRx : type à haut risque non caractérisé ; LR : bas risque.

d'infection par le VIH. Nous avons donc réalisé une étude de cas, au Kenya et en Afrique du Sud (De Vuyst *et coll.*, 2011). Entre 2007 et 2009, nous avons utilisé la PCR GP5+/6+ pour rechercher l'ADN de VPH dans des biopsies congelées de tissus prélevés chez des femmes souffrant d'un cancer du col utérin. Cent six femmes étaient séropositives pour le VIH (moyenne d'âge : 40,8 ans) et 129 étaient séronégatives (moyenne d'âge : 45,7 ans). Parmi les femmes séropositives, le taux moyen de CD4 était à 334 cellules/ μ L et 48,1 % d'entre elles étaient sous traitement antirétroviral combiné. Ces femmes présentaient de multiples infections par le VPH (21,6 % des carcinomes positifs pour le VPH) comparées aux femmes séronégatives (3,3 % ; $P < 0,001$), et la proportion d'infections multiples était inversement liée au taux de CD4.

On a montré un excès de VPH18, à la limite de la signification statistique, chez les femmes séropositives comparées aux séronégatives (taux de prévalence (TR) = 1,9, IC à 95 % : 1,0–3,7, ajusté sur le site d'étude, l'âge et la multiplicité des infections). La prévalence combinée des VPH16 et/ou 18 était cependant similaire chez les séropositives (66,7 %) et les séronégatives (69,1 %) (TR = 1,0, IC à 95 % : 0,9–1,2). Aucune différence n'a émergé pour les autres types de VPH.

Nos résultats concordent avec ceux d'autres études de plus petite taille sur le sujet. Ils suggèrent que les vaccins prophylactiques actuels contre les VPH16 et 18 pourraient prévenir les cancers du col utérin dans les mêmes proportions chez les femmes séropositives et séronégatives, à condition que la protection conférée par la vaccination dure après l'infection par le VIH.

Etudes sur VPH et cancer

D. Hammouda, Algérie ; D. Loria, E. Matos, Argentine ; D. Dorji, U. Tshomo, Bhoutan ; C. Ferreccio, A. Luzoro, J.M. Ojeda, R. Prado, Chili ; M. Molano, N. Muñoz, H. Posso, Colombie ; J. Bosch, X. Castellsagué, S. de Sanjosé, Espagne ; R. Herrero, France ; T. Alibegashvili, D. Kordzaya, Géorgie ; M. Pawlita, Allemagne ; N. Keita, Guinée ; R. Rajkumar, Inde ; N. Khodakarami, République islamique d'Iran ; F. Carozzi, G. Ronco, Italie ; E. Lazcano-Ponce, Mexique ; B. Dondog, Mongolie ; A.T.L. Sherpa, Népal ; C.J.L.M. Meijer, P.J.F. Snijders, Pays-Bas ; A. Omigbodun, J.O. Thomas, Nigeria ; S.A. Raza, Pakistan ; A. Bardin, W. Zatonski, Pologne ; D.H. Lee, H.R. Shin, République de Corée ; M. Dai, N. Li, Y.L. Qiao, R.F. Wu, F.H. Zhao, République populaire de Chine ; S. Sukvirach, S. Tunsakul, Thaïlande ; V. Beral, Royaume-Uni ; A. Berrington, K. Irwin, M. Schiffman, J. Smith, USA ; B. Aruhuri, I. Frazer, Vanuatu et P.T.H. Anh, N.T. Hieu, VietNam.

Etudes sur VIH et Cancer

L. Dal Maso, D. Serraino, Italie ; B. Estambale, Kenya ; M. Moodley, Afrique du Sud ; O. Keiser, F. Schöni-Affolter, Suisse ; M. Chung, USA.

Etudes sur les espèces d'Helicobacter et cancer

J.Y. Scoazec, France ; L.J. Van Doorn, Pays-Bas.

Etudes cas-témoins sur différents sites de cancer

C. La Vecchia, E. Negri, J. Polesel, R. Talamini, Italie.

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

Association for International Cancer Research (AICR)
Fondation Bill & Melinda Gates (BMGF)
Fondation de France
Fondation Innovations en infectiologie (FINOVI)
Institut national du Cancer (INCa)
Ligue nationale contre le Cancer, Comité du Rhône

PUBLICATIONS

- Alibegashvili T, Clifford GM, Vaccarella S *et coll.* (2011). Human papillomavirus infection in women with and without cervical cancer in Tbilisi, Georgia. *Cancer Epidemiol*, 35:465–470. doi:10.1016/j.canep.2010.12.006 PMID:21292583
- Arbyn M, Bruni L, de San José S *et coll.* (2011). Prevalence of human papillomavirus infection and burden of cervical cancer in Europe in 2008. In: ESGO textbook of Gynaecological Oncology. European Society of Gynaecological Oncology. Sous presse.
- Ateenyi-Agaba C, Franceschi S, Wabwire-Mangen F *et coll.* (2010). Human papillomavirus infection and squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Br J Cancer*, 102:262–267. doi:10.1038/sj.bjc.6605466 PMID:19997105
- Bidoli E, Pelucchi C, Zucchetto A *et coll.* (2010). Fiber intake and endometrial cancer risk. *Acta Oncol*, 49:441–446. doi:10.3109/02841860903535996 PMID:20148644
- Bidoli E, Pelucchi C, Zucchetto A *et coll.* (2011). Fiber intake and pancreatic cancer risk: a case-control study. *Ann Oncol*. Sous presse. PMID:21460379
- Bohlius J, Schmidlin K, Boué F *et coll.*; Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (2011). HIV-1-related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: incidence and evolution of CD4⁺ T-cell lymphocytes. *Blood*, 117:6100–6108. doi:10.1182/blood-2010-08-301531 PMID:21368291
- Bravi F, Edefonti V, Bosetti C *et coll.* (2010). Nutrient dietary patterns and the risk of colorectal cancer: a case-control study from Italy. *Cancer Causes Control*, 21:1911–1918. doi:10.1007/s10552-010-9619-1 PMID:20680437
- Bravi F, Edefonti V, Bosetti C *et coll.* (2010). Nutrient dietary patterns and the risk of colorectal cancer: a case-control study from Italy. *Cancer Causes Control*, 21:1911–1918. doi:10.1007/s10552-010-9619-1 PMID:20680437
- Carozzi F, Ronco G, Gillio-Tos A *et coll.* (2011). Concurrent infections with multiple human papillomavirus (HPV) types in the New Technologies for Cervical Cancer (NTCC) screening study. *Eur J Cancer*. Sous presse. PMID:19091544
- Carstensen B (2011). Using Lexis objects for multi-state models in R. *J Stat Softw*, 38:1–18.
- Castellsagué X, Díaz M, Vaccarella S *et coll.* (2011). Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol*, 12:1023–1031. doi:10.1016/S1473-2045(11)70223-6 PMID:21917519
- Chaabna K, Boniol M, De Vuyst H, *et coll.* (2011). Geographical Patterns of Kaposi Sarcoma, Non-Hodgkin Lymphomas and Cervical Cancer Associated with HIV Infection in Five African Populations. *Eur J Cancer Prev*. Sous presse.
- Chen D, McKay JD, Clifford G *et coll.* (2011). Genome-wide association study of HPV seropositivity. *Hum Mol Genet*, 20:4714–4723. doi:10.1093/hmg/ddr383 PMID:21896673
- Chen D, Truong T, Gaborieau V *et coll.* (2011). A sex-specific association between a 15q25 variant and upper aerodigestive tract cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 20:658–664. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-1008 PMID:21335511
- Chung MH, McKenzie KP, Richardson BA *et coll.* (2011). Cervical HIV-1 RNA shedding after cryotherapy among HIV-positive women with cervical intraepithelial neoplasia stage 2 or 3. *AIDS*, 25:1915–1919. PMID:21716072
- Chung SH, Franceschi S, Lambert PF (2010). Estrogen and ERalpha: culprits in cervical cancer? *Trends Endocrinol Metab*, 21:504–511. doi:10.1016/j.tem.2010.03.005 PMID:20456973
- Clifford GM, Howell-Jones R, Franceschi S (2011). Judging the carcinogenicity of human papillomavirus types by single/multiple infection ratio in cervical cancer. *Int J Cancer*, 129:1792–1794. doi:10.1002/ijc.25833 PMID:21140454
- Dal Maso L, Franceschi S, Lise M *et coll.* (2010). Re: Papillary thyroid cancer incidence in the volcanic area of Sicily. *J Natl Cancer Inst*, 102:914–915, author reply 915–916. doi:10.1093/jnci/djq157 PMID:20484104
- Dal Maso L, Franceschi S, Lise M *et coll.*; Screening of HIV-positive women in Emilia-Romagna (SHER) Study (2010). Self-reported history of Pap-smear in HIV-positive women in Northern Italy: a cross-sectional study. *BMC Cancer*, 10:310. PMID:20565935
- Dal Maso L, Lise M, Zambon P *et coll.*; AIRTUM Working Group (2011). Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991–2005: time trends and age-period-cohort effects. *Ann Oncol*, 22:957–963. doi:10.1093/annonc/mdq467 PMID:20952599
- Dal Maso L, Tavani A, Zucchetto A *et coll.* (2011). Anthropometric measures at different ages and endometrial cancer risk. *Br J Cancer*, 104:1207–1213. doi:10.1038/bjc.2011.63 PMID:21386846
- de Martel C, Franceschi S (2010). Etiology of cancer: Infections. In: Cancer Report of Asian-Pacific Region 2010. Asian Pacific Organization for Cancer Prevention, p. 38–42
- de Martel C, Franceschi S, Parsonnet J (2011). Tropical Infectious Diseases and Malignancy. In: Guarrant RL, Walker DH, Weller PF. Eds. Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, and Practice, 3rd Edition. Elsevier, p. 71–75
- de Martel C, Franceschi S, Partensky C (2010). Épidémiologie du cancer du pancréas. In: Delpero JR, Paye E, Bachellier P. Eds. Cancer du Pancréas. Monographies de l'Association française de Chirurgie. Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer France, p. 12–30
- de Martel C, Plummer M, Franceschi S (2010). Cholangiocarcinoma: descriptive epidemiology and risk factors. *Gastroenterol Clin Biol*, 34:173–180. doi:10.1016/j.gcb.2010.01.008 PMID:20202771
- de Martel C, Plummer M, van Doorn LJ *et coll.* (2010). Comparison of polymerase chain reaction and histopathology for the detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsies. *Int J Cancer*, 126:1992–1996. PMID:19795444
- De Vuyst H (2011). Human papillomavirus infection in anal intraepithelial neoplasia and anal carcinoma. HPV Today, 23
- De Vuyst H, Ndirangu G, Moodley M, *et coll.* (2011). Prevalence of human papillomavirus in women with invasive cervical carcinoma by HIV status in Kenya and South Africa. *Int J Cancer*. Sous presse.
- De Vuyst H, Parisi MR, Karani A *et coll.* (2010). The prevalence of human papillomavirus infection in Mombasa, Kenya. *Cancer Causes Control*, 21:2309–2313. doi:10.1007/s10552-010-9645-z PMID:20938733
- Dondog B, Lise M, Dondog O *et coll.* (2011). Hepatitis B and C virus infections in hepatocellular carcinoma and cirrhosis in Mongolia. *Eur J Cancer Prev*, 20:33–39. doi:10.1097/CEJ.0b013e32833f0c8e PMID:21166097
- Edefonti V, Bravi F, Garavello W *et coll.* (2010). Nutrient-based dietary patterns and laryngeal cancer: evidence from an exploratory factor analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19:18–27. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-0900 PMID:20056619

- Edefonti V, Bravi F, La Vecchia C *et coll.* (2010). Nutrient-based dietary patterns and the risk of oral and pharyngeal cancer. *Oral Oncol*, 46:343–348. doi:10.1016/j.oraloncology.2009.11.017 PMID:20226721
- Foschi R, Pelucchi C, Dal Maso L *et coll.* (2010). Citrus fruit and cancer risk in a network of case-control studies. *Cancer Causes Control*, 21:237–242. doi:10.1007/s10552-009-9454-4 PMID:19856118
- Franceschi S (2010). Monitoring HPV16/18 immunisation in England and elsewhere. [editorial]. *Br J Cancer*, 103:157–158. doi:10.1038/sj.bjc.6605758 PMID:20628394
- Franceschi S (2010). Gastric carcinoma. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Eds): WHO Classification of Tumours of the Digestive System. IARC: Lyon, p. 48–58
- Franceschi S (2010). Hepatocellular carcinoma. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Eds): WHO Classification of Tumours of the Digestive System. IARC: Lyon, p. 205–216
- Franceschi S (2010). Intrahepatic cholangiocarcinoma. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Eds): WHO Classification of Tumours of the Digestive System. IARC: Lyon, p. 217–224
- Franceschi S (2010). Hepatitis C virus: A growing threat to the fight against liver cancer. In: Protection against cancer-causing infections: World Cancer Campaign 2010. Geneva, UICC, p. 12–17
- Franceschi S (2011). Global strategy to prevent hepatitis viruses. In: Hepatocellular carcinoma: a global challenge. Nova Science Publishers, inc. Sous presse.
- Franceschi S, Dal Maso L (2010). Other microorganisms associated with lymphoid neoplasms In: McGrath I (ed) The Lymphoid Neoplasms, 3rd Edition. Hodder Arnold Health Sciences, London: p. 126–140
- Franceschi S, Denny L, Irwin KL *et coll.* (2011). Euprogin 2010 roadmap on cervical cancer prevention. *Int J Cancer*, 128:2765–2774. doi:10.1002/ijc.25915 PMID:21207409
- Franceschi S, Lise M, Clifford GM *et coll.*; Swiss HIV Cohort Study (2010). Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer*, 103:416–422. doi:10.1038/sj.bjc.6605756 PMID:20588274
- Franceschi S, Lise M, Trépo C *et coll.* (2011). Infection with hepatitis B and C viruses and risk of lymphoid malignancies in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 20:208–214. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0889 PMID:21098651
- Franceschi S, Plummer M (2011). Intervention trials. In: Ahrens W, Albrecht R, Pigeot I. Eds. Handbook of Epidemiology, 2nd Edition. New York: Springer Science+Business Media, LLC. Sous presse.
- Franceschi S, Ronco G (2010). The prevention of cervical cancer in HIV-infected women. *AIDS*, 24:2579–2580. doi:10.1097/QAD.0b013e32833f39b2 PMID:20940536
- Galeone C, Tavani A, Pelucchi C *et coll.* (2010). Coffee and tea intake and risk of head and neck cancer: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19:1723–1736. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0191 PMID:20570908
- Gallus S, Turati F, Tavani A *et coll.* (2011). Soft drinks, sweetened beverages and risk of pancreatic cancer. *Cancer Causes Control*, 22:33–39. doi:10.1007/s10552-010-9665-8 PMID:20981481
- Garavello W, Turati F, Bosetti C *et coll.* (2011). Family history of cancer and the risk of laryngeal cancer: A case-control study from Italy and Switzerland. *Int J Cancer. Sous presse.* PMID:21400506
- Gaudet MM, Olshan AF, Chuang SC *et coll.* (2010). Body mass index and risk of head and neck cancer in a pooled analysis of case-control studies in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. *Int J Epidemiol*, 39:1091–1102. doi:10.1093/ije/dyp380 PMID:20123951
- Gheit T, Cornet I, Clifford GM *et coll.* (2011). Risks for persistence and progression by human papillomavirus type 16 variant lineages among a population-based sample of Danish women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 20:1315–1321. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-1187 PMID:21527576
- Giorgi-Rossi P, Franceschi S, Ronco G (2011). Human papillomavirus prevalence and accuracy of HPV testing to detect cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer. Sous presse.*
- González CA, Travier N, Luján-Barroso L *et coll.* (2011). Dietary factors and in situ and invasive cervical cancer risk in the European prospective investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Int J Cancer*, 129:449–459. doi:10.1002/ijc.25679 PMID:20853322
- Grunich AE, Vajdic CM, Falster MO *et coll.* (2010). Birth order and risk of non-hodgkin lymphoma—true association or bias? *Am J Epidemiol*, 172:621–630. doi:10.1093/aje/kwq167 PMID:20720098
- Guan P, Huang D, Yin Z, Zhou B (2011). Association of the hOGG1 Ser326Cys polymorphism with increased lung cancer susceptibility in Asians: a meta-analysis of 18 studies including 7592 lung cancer cases and 8129 controls. *Asian Pac J Cancer Prev*, 12:1067–1072. PMID:21790253
- Hammouda D, Clifford GM, Pallardy S *et coll.* (2011). Human papillomavirus infection in a population-based sample of women in Algiers, Algeria. *Int J Cancer*, 128:2224–2229. doi:10.1002/ijc.25539 PMID:20607828
- Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S *et coll.* (2010). Sexual behaviors and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Int J Epidemiol*, 39:166–181. doi:10.1093/ije/dyp350 PMID:20022926
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer (2009). Cervical carcinoma and sexual behavior: collaborative reanalysis of individual data on 15,461 women with cervical carcinoma and 29,164 women without cervical carcinoma from 21 epidemiological studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18:1060–1069. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-1186 PMID:19336546
- Khodakarami N, Clifford GM, Yavari P *et coll.* (2011). Human papillomavirus infection in women with and without cervical cancer in Tehran, Iran. *Int J Cancer. Sous presse.*
- Krutovskikh V, Partensky C. (2011). Nouvelles perspectives en oncologie: l'épigénétique et les cellules souches cancéreuses [New insights in oncology: epigenetics and cancer stem cells]. *Cancer Radiother. Sous presse.*
- Li N, Franceschi S, Howell-Jones R *et coll.* (2011). Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*, 128:927–935. doi:10.1002/ijc.25396 PMID:20473886
- Lipworth L, Zucchetto A, Bosetti C *et coll.* (2011). Diabetes mellitus, other medical conditions and pancreatic cancer: a case-control study. *Diabetes Metab Res Rev*, 27:255–261. doi:10.1002/dmrr.1162 PMID:21309046

- Lise M, Franceschi S, Buzzoni C *et coll.* (2011). Changes in the incidence of thyroid cancer between 1991 and 2005 in Italy: a geographical analysis. *Thyroid*. Sous presse.
- Lubin JH, Gaudet MM, Olshan AF *et coll.* (2010). Body mass index, cigarette smoking, and alcohol consumption and cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx: modeling odds ratios in pooled case-control data. *Am J Epidemiol*, 171:1250–1261. doi:10.1093/aje/kwq088 PMID:20494999
- Lubin JH, Muscat J, Gaudet MM *et coll.* (2011). An examination of male and female odds ratios by BMI, cigarette smoking, and alcohol consumption for cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx in pooled data from 15 case-control studies. *Cancer Causes Control*, 22:1217–1231. doi:10.1007/s10552-011-9792-x PMID:21744095
- Lucenteforte E, Talamini R, Bosetti C *et coll.* (2010). Macronutrients, fatty acids, cholesterol and pancreatic cancer. *Eur J Cancer*, 46:581–587. doi:10.1016/j.ejca.2009.09.024 PMID:19850469
- Lucenteforte E, Zucchetto A, Bosetti C *et coll.* (2011). Reproductive and hormonal factors and pancreatic cancer risk in women. *Pancreas*, 40:460–463. doi:10.1097/MPA.0b013e31820bf986 PMID:21343831
- Marron M, Boffetta P, Zhang ZF *et coll.* (2010). Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk in the INHANCE consortium. *Int J Epidemiol*, 39:182–196. doi:10.1093/ije/dyp291 PMID:19805488
- Maucort-Boulch D, Plummer M, Castle PE *et coll.* (2010). Predictors of human papillomavirus persistence among women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Int J Cancer*, 126:684–691. doi:10.1002/ijc.24752 PMID:19609952
- McKay JD, Truong T, Gaborieau V *et coll.* (2011). A genome-wide association study of upper aerodigestive tract cancers conducted within the INHANCE consortium. [Erratum in PLoS Genet 7] [4] [2011]. *PLoS Genet*, 7:e1001333. doi:10.1371/journal.pgen.1001333 PMID:21437268
- McKeage K, Romanowski B (2011). AS04-adjuvanted human papillomavirus (HPV) types 16 and 18 vaccine (Cervarix®): a review of its use in the prevention of premalignant cervical lesions and cervical cancer causally related to certain oncogenic HPV types. *Drugs*, 71:465–488. PMID:21395359
- McKenzie KP, Rogers RK, Njoroge JW *et coll.* (2011). Cervical squamous intraepithelial lesions among HIV-positive women on antiretroviral therapy in Kenya. *Curr HIV Res*, 9:180–185. doi:10.2174/157016211795945214 PMID:21585334
- Okolo C, Franceschi S, Adewole I *et coll.* (2010). Human papillomavirus infection in women with and without cervical cancer in Ibadan, Nigeria. *Infect Agent Cancer*, 5:24. doi:10.1186/1750-9378-5-24 PMID:21129194
- Partensky C (2010). Pancreatic surgery in France. *Surg Today*, 40:895–901. doi:10.1007/s00595-010-4352-7 PMID:20872190
- Pelucchi C, Negri E, Talamini R *et coll.* (2010). Metabolic syndrome is associated with colorectal cancer in men. *Eur J Cancer*, 46:1866–1872. doi:10.1016/j.ejca.2010.03.010 PMID:20395126
- Plummer M (2011). Lexis: an R class for epidemiological studies with long-term follow-up. *J Stat Softw*, 38:1–12.
- Plummer M, Peto J, Franceschi S; on behalf of the International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer (2011). Time since first sexual intercourse and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer*. Sous presse. PMID:21702036
- Plummer M, Vaccarella S, Franceschi S (2011). Multiple human papillomavirus infections: the exception or the rule? [editorial]. *J Infect Dis*, 203:891–893. doi:10.1093/infdis/jjq146 PMID:21402540
- Polesel J, Franceschi S, Suligoi B *et coll.*; Cancer and AIDS Registries Linkage Study Cancer; AIDS Registries Linkage Study (2010). Cancer incidence in people with AIDS in Italy. *Int J Cancer*, 127:1437–1445. doi:10.1002/ijc.25153 PMID:20049835
- Polesel J, Franceschi S, Talamini R *et coll.* (2011). Tobacco smoking, alcohol drinking, and the risk of different histological types of nasopharyngeal cancer in a low-risk population. *Oral Oncol*, 47:541–545. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.03.017 PMID:21478046
- Polesel J, Talamini R, Montella M *et coll.* (2011). Re: Association of meat and fat intake with liver disease and hepatocellular carcinoma in the NIH-AARP cohort. *J Natl Cancer Inst*, 103:446–448. doi:10.1093/jnci/djq560 PMID:21289300
- Polesel J, Talamini R, Negri E *et coll.* (2010). Dietary habits and risk of pancreatic cancer: an Italian case-control study. *Cancer Causes Control*, 21:493–500. doi:10.1007/s10552-009-9480-2 PMID:20091114
- Raza SA, Franceschi S, Pallardy S *et coll.* (2010). Human papillomavirus infection in women with and without cervical cancer in Karachi, Pakistan. *Br J Cancer*, 102:1657–1660. doi:10.1038/sj.bjc.6605664 PMID:20407442
- Rinaldi S, Plummer M, Biessy C *et coll.* (2011). Endogenous sex steroids and risk of cervical carcinoma: results from the EPIC study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Sous presse.
- Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R *et coll.* (2010). Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst*, 102:315–324. doi:10.1093/jnci/djq001 PMID:20157096
- Ronco G, Franceschi S, Segnan N (2011). HPV16 and HPV18 genotyping in cervical cancer screening. *Lancet Oncol*, 12:831–832. doi:10.1016/S1470-2045(11)70195-4 PMID:21865085
- Rosato V, Zucchetto A, Bosetti C *et coll.* (2011). Metabolic syndrome and endometrial cancer risk. *Ann Oncol*, 22:884–889. doi:10.1093/annonc/mdq464 PMID:20937645
- Rossi M, Bosetti C, Talamini R *et coll.* (2010). Glycemic index and glycemic load in relation to body mass index and waist to hip ratio. *Eur J Nutr*, 49:459–464. doi:10.1007/s00394-010-0104-0 PMID:20390288
- Rossi M, Negri E, Parpinel M *et coll.* (2010). Proanthocyanidins and the risk of colorectal cancer in Italy. *Cancer Causes Control*, 21:243–250. doi:10.1007/s10552-009-9455-3 PMID:20012183
- Serraino D, Ronco G, Franceschi S (2010). Infections and cancer: the contribution of European research in recent progresses. *Epidemiol Prev*, 34:56–61. PMID:21220819
- Sherpa ATL, Clifford GM, Vaccarella S *et coll.* (2010). Human papillomavirus infection in women with and without cervical cancer in Nepal. *Cancer Causes Control*, 21:323–330. doi:10.1007/s10552-009-9467-z PMID:20217467
- Sullivan SG, Hirsch HH, Franceschi S *et coll.*; Swiss HIV Cohort Study (2010). Kaposi sarcoma herpes virus antibody response and viremia following highly active antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort study. *AIDS*, 24:2245–2252. doi:10.1097/QAD.0b013e32833b7830 PMID:20543658

- Talamini R, Polese J, Gallus S *et coll.* (2010). Tobacco smoking, alcohol consumption and pancreatic cancer risk: a case-control study in Italy. *Eur J Cancer*, 46:370–376. doi:10.1016/j.ejca.2009.09.002 PMID:19782561
- Tavani A, Scotti L, Bosetti C *et coll.* (2010). Aspirin and risk of renal cell cancer in Italy. *Eur J Cancer Prev*, 19:272–274. doi:10.1097/CEJ.0b013e3283394750 PMID:20351553
- Turati F, Edefonti V, Bravi F *et coll.* (2011). Nutrient-based dietary patterns, family history, and colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev*, 20:456–461. doi:10.1097/CEJ.0b013e328348fc0f PMID:21701387
- Turati F, Galeone C, Talamini R *et coll.* (2011). Coffee, decaffeinated coffee, tea, and pancreatic cancer risk: a pooled-analysis of two Italian case-control studies. *Eur J Cancer Prev*, 20:287–292. doi:10.1097/CEJ.0b013e32834572e7 PMID:21403521
- Turati F, Gallus S, Tavani A *et coll.* (2010). Alcohol and endometrial cancer risk: a case-control study and a meta-analysis. *Cancer Causes Control*, 21:1285–1296. doi:10.1007/s10552-010-9556-z PMID:20396942
- Vaccarella S, Clifford GM, Howell-Jones R *et coll.* (2011). Letter to the Editor: Author's reply to: Multiple human papillomavirus genotype infections in cervical cancer progression in the study to understand cervical cancer early endpoints and determinants. *Int J Cancer* 129: 1283–1285
- Vaccarella S, Franceschi S, Clifford GM *et coll.*; IARC HPV Prevalence Surveys Study Group (2010). Seroprevalence of antibodies against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18 in four continents: the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19:2379–2388. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0336 PMID:20826835
- Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R *et coll.* (2011b). Clustering of multiple human papillomavirus infections in women from a population-based study in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*, 204:385–390. doi:10.1093/infdis/jjr286 PMID:21742837
- Vaccarella S, Franceschi S, Snijders PJF *et coll.*; IARC HPV Prevalence Surveys Study Group (2010). Concurrent infection with multiple human papillomavirus types: pooled analysis of the IARC HPV Prevalence Surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19:503–510. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-0983 PMID:20142247
- Vaccarella S, Plummer M, Franceschi S *et coll.* (2011). Reply to Cervantes. *J Infect Dis*, 204:1816–1817. doi:10.1093/infdis/jir627 PMID:21987665
- Vaccarella S, Plummer M, Franceschi S *et coll.* (2011a). Clustering of human papillomavirus (HPV) types in the male genital tract: the HPV in men (HIM) study. *J Infect Dis*, 204:1500–1504. doi:10.1093/infdis/jir595 PMID:21908729
- Zhao FH, Lin MJ, Hu SY *et coll.* Cervical Cancer Screening Group in China (2010). Performance of high-risk human papillomavirus DNA testing as a primary screening tool for cervical cancer: a pooled analysis of 17 population-based studies from China. *Lancet Oncol*, 11:1160–1171. doi:10.1016/S1470-2045(10)70256-4 PMID:21075054, erratum in *Lancet Oncol*, 12:11 (2011)
- Zucchetto A, Franceschi S, Clagnan E *et coll.*; Friuli Venezia Giulia Cancer Registry Working Group (2010). Screening history of women with invasive cervical cancer in north-east Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 152:200–204. doi:10.1016/j.ejogrb.2010.06.005 PMID:20667643