

SC/40/2  
GC/45/2

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE



**CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER**

# **RAPPORT BIENNAL**

**2002–2003**

Centre international de Recherche sur le Cancer

Lyon (France)

2004

ISBN 92 832 2096 X

ISSN 0250-8613

Imprimé en France

© Centre international de Recherche sur le Cancer, 2004  
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 .....	v	Déterminants génétiques de certains cancers .....	88
<b>Première partie. Incidence et impact du cancer</b> .....	<b>1</b>	Rôle du stress oxydatif dans la cancérogenèse .....	96
Appui aux registres du cancer .....	2	Rôle des interactions cellule-à-cellule dans la cancérogenèse .....	101
Distribution géographique du cancer .....	7	Rôle de <i>TP53</i> dans la cancérogenèse .....	102
Les cancers de l'enfant .....	13	<b>Cinquième partie. Prévention et détection précoce du cancer</b> .....	<b>107</b>
Survie des cancéreux .....	15	Etudes de la prévention primaire du cancer .....	108
<b>Deuxième partie. Causes environnementales du cancer</b> .....	<b>17</b>	Evaluation des agents de prévention du cancer .....	110
Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme .....	18	Etudes du dépistage du cancer .....	113
Expositions professionnelles .....	25	<b>Sixième partie. Méthodes de recherche sur le cancer</b> .....	<b>117</b>
Alimentation et nutrition .....	28	Méthodes de mesure et de surveillance de l'exposition à des cancérogènes particuliers .....	118
Métabolisme des hormones endogènes .....	34	Méthodes épidémiologiques .....	119
Tabac .....	38	Méthodes statistiques et bio-informatique .....	121
Rayonnements .....	40	<b>Septième partie. Publications, éducation et formation</b> .....	<b>123</b>
Infections virales .....	45	Publications .....	124
Deuxièmes cancers à la suite d'une chimiothérapie .....	47	Bourses de recherche sur le cancer .....	126
<b>Troisième partie. La cancérogenèse par localisation organique</b> .....	<b>49</b>	Cours de formation .....	129
Cancer de l'œsophage .....	50	<b>Personnel et Unités</b> .....	<b>135</b>
Cancer de l'estomac .....	51	<b>Conseils scientifique et de Direction</b> .....	<b>163</b>
Cancer du foie .....	52	Réunions et ateliers organisés au CIRC .....	167
Cancer du col utérin .....	55	Séminaires présentés au CIRC .....	171
Tumeurs cérébrales .....	61	Publications du personnel du CIRC .....	173
Cancer des voies urinaires .....	64	Index des auteurs .....	189
Cancer du poumon .....	65	Index thématique .....	197
Cancers de la tête et du cou .....	68		
Tumeurs des tissus mous et lymphomes .....	71		
Cancer du sein .....	73		
Cancer cutané .....	74		
<b>Quatrième partie. Mécanismes de la cancérogenèse</b> .....	<b>77</b>		
Régulation de la réponse cellulaire mammalienne aux lésions de l'ADN .....	78		

**Les Etats participants suivants soutiennent  
le Centre international de Recherche sur le Cancer**

Allemagne

Australie

Belgique

Canada

Danemark

Espagne

Etats-Unis d'Amérique

Finlande

France

Italie

Japon

Norvège

Pays-Bas

Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

Suède

Suisse

## Introduction

Ce rapport biennal couvre la période allant de janvier 2002 à décembre 2003, et fournit une information détaillée sur les projets en cours ou récemment initiés. Il reflète la vaste étendue des activités scientifiques du CIRC, depuis les bases de la génétique et de la biologie moléculaire jusqu'aux études majeures sur la prévention du cancer.

Les chercheurs du CIRC détiennent un record enviable de publications dans les principales revues scientifiques et médicales, avec près de 570 articles publiés ou acceptés pour publication au cours de la période biennale écoulée, principalement dans des revues à comité de lecture. Certains chapitres ont été inclus dans des ouvrages collectifs, et le personnel du CIRC a également édité près de 18 ouvrages originaux.

### Enregistrement du cancer

Le CIRC continue de fournir un soutien considérable aux activités d'enregistrement du cancer par une aide pratique et financière aux pays ne disposant pas de ressources locales suffisantes, un encouragement à l'optimisation et à la standardisation des procédures d'enregistrement, et enfin par des stages de formation du personnel. Le logiciel Can-Reg créé par le CIRC pour un enregistrement informatisé est désormais installé dans plus de 120 pays à travers le monde, avec des versions en arabe, en chinois et en thaïlandais.

### Incidence du cancer

Le point d'orgue du programme d'épidémiologie descriptive reste la publication quinquennale de *Cancer Incidence in Five Continents*, dont le huitième volume est paru début 2003. Certains registres possèdent aujourd'hui des séries de données couvrant plus de 40 années. Les ensembles de données tirées de ces volumes rassemblés sous forme de publication électronique constitueront une source incomparable de suivi des

tendances et des progrès de la lutte contre le cancer tant à un niveau national qu'international.

*Cancer in Africa*, une autre récente publication unique de ce programme, rassemble les informations fournies par l'ensemble des études sur la survenue et l'étiologie du cancer sur ce continent.

### Monographies du CIRC

Le programme des Monographies du CIRC a revisité un grand nombre d'agents pour lesquels de nouvelles indications sont apparues. La reconsidération du tabagisme était une entreprise majeure au vu du volume de littérature publiée, mais elle a confirmé la cancérogénicité du tabagisme passif et actif, allongeant la liste de localisations de cancer provoqué par le tabac, comme les cavités nasales et les sinus, l'œsophage (adénocarcinome), l'estomac, le foie, le rein (hypernéphrome), le col utérin et la leucémie myéloïde. La réévaluation des agents a généralement permis de renforcer les indications de leur cancérogénicité chez l'homme. Pour certaines expositions en revanche, le manque de preuves épidémiologiques et/ou l'hypothèse selon laquelle les tumeurs chez l'animal de laboratoire étaient provoquées par des mécanismes n'intervenant pas chez l'homme ont abouti à un déclassement dans une catégorie de risque inférieur. Ceci a fait l'objet de critiques de la part de groupes de pression, mais le Centre reste certain que ces évaluations résisteront à l'épreuve du temps.

### Alimentation et nutrition

Les incertitudes sur le rôle des facteurs alimentaires dans la cancérogenèse restent nombreuses, mais les premières données collectées sur quelque 20 000 cancers chez plus de 500 000 sujets des cohortes EPIC, dans 10 pays d'Europe, sont en majorité venues renforcer les hypothèses existantes relatives par exemple aux effets protecteurs d'une

consommation importante de fruits, légumes et fibres contre le cancer colorectal, et de fruits contre le cancer de l'estomac et du poumon. Au vu de l'importance croissante prouvée des facteurs hormonaux dans la dérégulation du développement cellulaire provoquant le cancer, un nouveau groupe de recherche a été mis en place sous la direction du Dr Rudolf Kaaks, qui mène principalement des études épidémiologiques sur ces effets. Ces études s'intéressent principalement à l'insuline et aux molécules associées, ainsi qu'aux hormones stéroïdes sexuelles, dans le cadre du cancer du sein, de l'endomètre, de l'ovaire et de la prostate pour lesquels les cancérogènes environnementaux connus ne semblent pas constituer de facteurs étiologiques majeurs. Au cours de cette période biennale, la capacité du volume traité par les analyses génétiques a été considérablement augmentée. Les polymorphismes de l'ADN des gènes impliqués dans les voies hormonales sont actuellement étudiés pour plusieurs types des principaux cancers.

### Agents infectieux

On pense désormais que les agents viraux participeraient à l'étiologie de nombreux cancers, et plusieurs études épidémiologiques affinent actuellement notre compréhension de ces agents. Une nouvelle Unité, dirigée par le Dr Massimo Tommasino, a été créée et un nouveau laboratoire d'un niveau de confinement P3 a été installé en vue d'augmenter en interne la capacité de travail sur ces agents.

Deux agents infectieux aujourd'hui clairement reconnus comme une cause de cancer sont le virus du papillome humain, un facteur essentiel du cancer utérin, ainsi que la bactérie *Helicobacter pylori*, impliquée dans la cancérogenèse gastrique. Les infections causées par ces deux agents sont beaucoup plus fréquentes dans les populations humaines

que les cancers correspondants, de fait des travaux détaillés sont en cours pour définir quels co-facteurs (environnementaux, métaboliques ou génétiques) entraînent la progression de certains tissus infectés vers un statut malin. Il apparaît que certaines formes de protéines du VPH pourraient être associées à la persistance d'une infection virale, augmentant de ce fait le risque de cancer. L'inflammation et le stress oxydatif sont également impliqués dans les effets de *H. pylori* dans le cadre du cancer de l'estomac, et les mécanismes des interactions régissant ces effets sont actuellement minutieusement analysés.

### Cancer du poumon

Bien que les fumeurs de tabac encourent un risque élevé de cancer et de plusieurs autres maladies, nombre d'entre eux échappent d'une façon ou d'une autre aux effets néfastes de cette habitude. Ceci pourrait être attribué à un mode de vie bénéfique compensatoire, comme une consommation importante de fruits et légumes protecteurs, ou à des variations génétiques des enzymes impliquées dans l'activation et la détoxification de cancérogènes que l'on sait présents dans la fumée du tabac. Des études épidémiologiques étudient ces pistes, dont des analyses génétiques détaillées recourant à des techniques de biopuces récemment développées afin d'évaluer le rôle de nombreux polymorphismes différents.

### Cancer du sein

L'étiologie du cancer du sein possède une composante clairement génétique. Les deux principaux gènes identifiés à ce jour (*BRCA1* et *BRCA2*) représentent une part importante de la fraction héritable de la maladie. Des travaux sont en cours pour évaluer le rôle d'autres gènes comme l'*ATM* et d'autres impliqués dans la réparation des lésions de l'ADN, ainsi que pour identifier des gènes jusqu'à présent inconnus. L'importance de polymorphismes spécifiques ou de mutations des gènes connus du cancer du sein est examinée en parallèle à l'aide de nouvelles techniques analytiques et statistiques, en vue d'évaluer quels variants sont particulièrement nocifs. Au

vu de l'extension de l'analyse génétique dans l'évaluation clinique, ces travaux sont directement pertinents dans le cadre des soins et du conseil aux patients.

### Cancérogénèse

Une étude basée sur la population de plus de 900 cas de gliomes a révélé une excellente survie de patients atteints d'astrocytome pilocyttaire, mais aussi un pronostic très sombre associé au glioblastome : seul 1% environ des individus atteints étaient toujours vivants trois ans après le diagnostic initial. Les seuls indicateurs importants d'un diagnostic vraiment négatif étaient un âge avancé et la perte d'hétérozygotie sur le bras long du chromosome 10, alors que d'autres altérations génétiques n'avaient aucune influence sur la survie.

L'analyse génétique de carcinomes œsophagiens d'Iran, un pays affecté très lourdement par cette maladie, a révélé une forte prévalence de transitions de G:C à A:T aux dinucléotides CpG, suggérant fortement une origine endogène, reflétant probablement des lésions tissulaires inflammatoires chroniques. L'habitude de boire du thé très chaud reste un facteur étiologique envisageable.

L'inflammation active une grande variété de cellules inflammatoires, qui induisent et activent plusieurs enzymes génératrices d'oxydants. Ces enzymes produisent des concentrations élevées de divers radicaux libres et oxydants, qui réagissent les uns avec les autres pour générer d'autres espèces nitrées et oxygénées réactives bien plus puissantes, comme le peroxy-nitrite. Ces espèces peuvent provoquer des lésions de l'ADN, de l'ARN, des lipides et protéines, entraînant ainsi une augmentation des mutations et une altération des fonctions des enzymes et protéines, contribuant ainsi au processus multistade de la cancérogénèse.

### Prévention du cancer

Le travail sur la prévention primaire du cancer, visant à réduire le fardeau de la maladie en prévenant ses causes initiales, se concentre particulièrement sur des programmes de vaccination contre les infections virales. L'Etude d'Interven-

tion contre l'Hépatite en Gambie est maintenant en cours depuis plus de 15 ans. La principale activité de suivi de la cohorte vaccinée est une phase de routine à long terme par le biais du registre national du cancer, bien que des améliorations sur la couverture du registre et l'identification des membres de la cohorte soient sans cesse à l'étude. Dans le même temps, des études auxiliaires, telle que l'étude sur les mutations du *TP53* liées à l'aflatoxine, continuent à bénéficier des infrastructures désormais en place pour l'étude principale.

Un second projet de vaccination, toujours en phase de planification en collaboration avec l'OMS, a été conçu pour tester la réduction de l'infection par le virus du papillome humain, dans le but de diminuer l'incidence du cancer utérin, un des plus fréquents chez la femme dans les pays en développement. Un autre angle d'attaque de cette maladie est un projet majeur, mené dans 10 pays africains et asiatiques, bénéficiant du soutien généreux de la Fondation Bill et Melinda Gates, pour une détection précoce et le traitement des lésions utérines, par des méthodes adaptées à un usage dans des pays aux ressources limitées. Diverses techniques de détection sont en cours de test, parallèlement à des programmes de formation des personnels de santé. Des essais randomisés menés en Inde et au Népal comparent les procédures de cryothérapie et de résection à l'anse diathermique pour soigner le cancer utérin pré-invasif.

Les *IARC Handbooks of Cancer Prevention* ont évalué les effets préventifs sur le cancer du dépistage du cancer du sein et de la consommation de fruits et de légumes. L'ouvrage sur le dépistage du cancer du sein a eu un impact important dans plusieurs pays membres du CIRC, qui considèrent aujourd'hui l'introduction de programmes de dépistage basés sur la population.

### IARC Press

Le programme des publications du Centre continue de produire un grand nombre de publications importantes, comme le montrent les chiffres de ventes en

constante augmentation atteints par IARCPress. Cinq volumes ont été publiés dans la série de la Classification OMS des Tumeurs (WHO Blue Books), et le sixième, *Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs* est parti sous presse en décembre 2003. La série complète des 10 volumes devrait être publiée d'ici la fin de l'année 2004. Ces "Blue Books" atteignent désormais un tirage initial de 15 000 exemplaires chacun. Un projet exceptionnel était le *World Cancer Report*, publié début 2003, une revue exhaustive du cancer traitant de sa survenue, des causes, des mécanismes de la cancérogenèse, du traitement et de la prévention, et des programmes nationaux de lutte contre la maladie. Grande première dans l'histoire du Centre, l'ouvrage a reçu un très bon accueil avec 20 000 exemplaires déjà imprimés et une édition française en préparation.

### Bourses d'études et formation

Au cours de cette période biennale, 15 bourses ont été attribuées chaque année à des jeunes chercheurs au mérite exceptionnel, pour leur permettre de poursuivre leur carrière au CIRC ou au sein d'autres institutions, principalement en Europe ou aux Etats-Unis. Huit stages de formation ont été organisés lors du programme de base, accueillant près de 300 participants. L'Unité d'Epidémiologie descriptive était de plus particulièrement active dans l'organisation de formations sur l'enregistrement du cancer et sur les logiciels informatiques et de codage, ainsi que sur de nombreux aspects de l'épidémiologie du cancer.

### Personnel et visiteurs

À la fin de la période biennale, un total de 326 personnes étaient employées au Centre, parmi lesquelles 143 étaient sous contrat à durée déterminée, 72 sous contrat à court terme, les 111 restantes étant bénéficiaires de formations spéciales, de bourses, ou étaient des chercheurs extérieurs ou des stagiaires. Alors que des contraintes budgétaires ont limité le recrutement de salariés à long terme, un nombre croissant de doctorants et post-doctorants boursiers contribuent



Visite au Centre du Ministre français de la Santé, le Professeur Jean-François Mattei (au centre) le 8 décembre 2003, entouré du Dr Paul Kleihues (à gauche) et du Dr Gilbert Lenoir, Représentant français au Conseil de Direction (à droite)

aux travaux du Centre. Celui-ci est en outre de plus en plus attractif pour les chercheurs extérieurs, qui y amènent souvent des idées nouvelles et lancent fréquemment des collaborations se poursuivant bien après leur départ.

Au cours de la période 2002-03, les allocations pour chercheurs extérieurs ont été attribuées au Dr John Witte, du Département d'épidémiologie et biostatistiques de la *Case Western Reserve University* de Cleveland (Ohio, Etats-Unis) et au Dr Tony Fletcher de l'Unité d'épidémiologie environnementale du département de santé publique de la *London School of Hygiene and Tropical Medicine*.

Le Dr Paola Pisani, de l'Unité d'Epidémiologie descriptive, a pris un congé spécial de formation à la *Leeds University* au Royaume-Uni, et M. Ebrima Bah (de l'Etude d'Intervention en Gambie) est parti en congés d'études à l'Université de Tampere en Finlande.

En juin 2002, le Dr Giovanni Romeo, responsable de l'Unité des Prédispositions génétiques au cancer, a pris sa retraite pour devenir Professeur de génétique à l'Université de Bologne, en Italie. Le Centre a recruté pour lui succéder le Dr Sean Tavtigian, auparavant employé à *Myriad Genetics* à Salt Lake City (Utah, Etats-Unis) où il était

membre de l'équipe ayant identifié et séquencé le gène *BRCA1*.

À la suite du départ à la retraite de Mme Helis Miido en Octobre 2002, Mlle Sharon Grant de l'Université McGill à Montréal (Canada) a été nommée Responsable de la Bibliothèque, qui fait aujourd'hui partie de l'Unité de Communication.

Le Dr Jerry Rice, également parti à la retraite en 2002, a été remplacé à la tête de l'Unité d'identification et d'évaluation des cancérogènes par le Dr Vincent Cogliano, qui travaillait auparavant à l'*Environmental Protection Agency* à Washington (Etats-Unis). Toujours dans cette même Unité, le Dr Nikolai Mironov est parti en retraite anticipée en mars 2002, et Mme Christiane Partensky a pris sa retraite, après plus de 30 ans de service au programme des Monographies, à la fin de l'année 2003.

Le Dr Paolo Boffetta, Responsable de l'Unité de l'Epidémiologie des cancers environnementaux, a accepté l'offre du Centre allemand de Recherche sur le Cancer (DKFZ) à Heidelberg, pour un poste de Responsable de l'Epidémiologie et de Professeur d'épidémiologie à l'Université de Heidelberg.

Le Dr Harry Vainio, Responsable de l'Unité de chimioprévention, a quitté le CIRC en décembre 2003 pour prendre la direction de l'Institut finlandais de

Médecine du Travail à Helsinki (Finlande).

Parmi les nouveaux professionnels engagés au CIRC au cours de la période 2002-03 figurent : le Dr Wael Al-Delaimy pour l'Unité de Nutrition et Cancer, le Dr Deepika de Silva pour l'Unité des Prédispositions génétiques au cancer, le Dr Isabelle Deltour pour l'Unité Rayonnements et cancer, le Dr Yann Grosse pour l'Unité d'Identification et d'évaluation des cancérrogènes, les Drs Zdenko Herceg et Wei-Min Tong pour l'Unité des Interactions gènes-environnement, le Dr Hervé Huang pour l'Unité de Pathologie moléculaire, le Dr Cédric Mahé pour l'Unité d'Epidémiologie descriptive, et le Dr Tomohiro Sawa pour l'Unité des Facteurs de risque endogènes du cancer.

Deux nouvelles Unités de recherche ont été créées en 2002. L'Unité Infections et Cancer est dirigée par le Dr Massimo Tommasino, auparavant employé au Centre allemand de Recherche sur le Cancer (DKFZ) à Heidelberg, et qui poursuit ses travaux sur les mécanismes de la cancérogenèse associée au VPH, en particulier dans le développement des tumeurs cutanées. Le Dr Emmanuel Lazaridis, auparavant employé à l'Université de Tampa en Floride (Etats-Unis) a été nommé Responsable de l'Unité Bioinformatique et biostatistique. Un nouveau groupe de recherche, Hormones et cancer, a été créé en 2002, et celui-ci est dirigé par le Dr Rudolf Kaaks. Le Dr Pierre Hainaut a été promu en juillet 2002 Chef de l'Unité cancérogenèse moléculaire.

Au nom du Centre et de ses Etats



Le Dr Kleihues dirige l'orchestre de chambre du CIRC, pour un concerto de Haendel avec le Dr Hiroko Ohgaki pour le solo de piano

membres, je souhaiterais exprimer toute ma gratitude et mon appréciation pour l'excellent travail fourni par le personnel sortant, en leur exprimant par la même occasion tous mes vœux pour la suite de leur carrière.

### **Relations avec la Ville de Lyon**

Après des négociations soutenues, la Convention passée avec la Ville de Lyon concernant le bail du bâtiment a été renouvelée et signée par le Maire, M. Gérard Collomb, et le Directeur à l'occasion de la Journée du CIRC en mai 2002. Ceci reflète l'excellente relation et le soutien constant que le Centre a reçus de la Ville de Lyon depuis sa création en 1965.

### **Visite du Ministre français de la Santé**

Le Professeur Jean-François Mattei, Ministre de la Santé Français, a visité le Centre en décembre 2003 et signé un accord pour une donation extra-budgétaire d'un million d'euros de la part du gouvernement français pour élargir le programme scientifique du Centre. Ces fonds seront principalement utilisés pour la recherche sur le tabac et le cancer.

### **Journée du CIRC**

Cet événement traditionnel se tient conjointement à la réunion du conseil de Direction, et a son importance puisqu'il renforce les interactions du CIRC avec les communautés scientifique, diplomatique et politique de Lyon. La conférence 2002 du Professeur Roger Sohier a été donnée par le Dr J. Koplan (auparavant Directeur des *Centers for Disease Control and Prevention* à Atlanta), qui a documenté de manière impressionnante les changements des modes de vie dans les pays développés et leurs effets néfastes sur la santé publique. Un autre temps fort de la Journée du CIRC 2002 fut la représentation musicale du Dr Gottfried Thiers, Président du Conseil Exécutif de l'OMS, qui est également un chanteur accompli et qui fut longuement applaudi pour son programme de pièces classiques.

La Journée du CIRC 2003 fut le dernier pour le Directeur sortant, qui a présenté la Conférence Sohier sur Pauvreté, richesse et le fardeau mondial du cancer, et a également dirigé l'orchestre de chambre du CIRC en tant qu'invité.

### **Conseil Scientifique**

Les membres du Conseil Scientifique sont élus sur la base de leurs compétences dans un domaine de la recherche sur le cancer utile aux travaux du Centre. En plus d'une revue critique des travaux des chercheurs du CIRC, ils offrent de précieux conseils sur les futures stratégies de recherche. Nos sincères remerciements s'adressent aux Présidents et Vice-Présidents du Conseil scientifique, les Drs M. Aguet (Suisse), L. Borysiewicz (Royaume-Uni) et A.L. Børresen-Dale (Norvège). Nous aimerions remercier dans le même temps les membres ayant quitté le Conseil durant cette période biennale : les Drs L. Aaltonen (Finlande), M. Aguet (Suisse), D. Bootsma (Pays-Bas), J. Olsen (Danemark), F. Berrino (Italie), A.L. Børresen-Dale (Norvège), K. Hemminki (Suède) et H. Rabes (Allemagne). Les membres nouvellement élus au Conseil sont les Drs H. Autrup (Danemark), J. Jiricny (Suisse), F. van Leeuwen (Pays-Bas), P. Pietinen (Finlande), J.D. Potter (Etats-Unis – réélu), W. Boecker (Allemagne), E. Lund (Norvège), M. Pierotti (Italie) et R. Toftgard (Suède).

### **Election du Directeur du CIRC**

Lors de la réunion du Conseil de Direction en mai 2003, le Dr Peter Boyle, Directeur du Département d'épidémiologie et de biostatistique à l'Institut Européen d'Oncologie de Milan (Italie), a été élu Directeur du CIRC pour la période 2004-08. Il prendra ses fonctions le 1<sup>er</sup> janvier 2004. Depuis son élection, il est fréquemment en contact avec le Directeur actuel et l'Administration pour garantir une passation de pouvoirs efficace et sans heurts.

### **L'Espagne rejoint le Centre**

Lors de la réunion du Conseil de Direction en mai 2003, l'Espagne a été admise en



tant que 16<sup>ème</sup> Etat Participant du Centre. L'ensemble des délégués et du personnel du CIRC ont chaleureusement accueilli cette nouvelle et sont impatients de collaborer plus avant avec la communauté espagnole de la recherche sur le cancer.

### **Conseil de Direction**

Lors du Conseil de Direction tenu en 2003, le budget proposé pour la période biennale 2004-05 a été approuvé avec une augmentation de 4,43% du budget du programme. Ceci permettra au CIRC de maintenir le niveau actuel de ses activités scientifiques et donnera au nouveau Directeur le moyen d'élargir les activités à de nouveaux domaines de recherche.

### **Interactions avec le Siège de l'OMS**

Les relations avec le siège de l'OMS ont encore été renforcées tant au niveau technique qu'administratif. Nous souhaitons remercier le Dr Gro Harlem Brundtland, Directeur général de l'OMS, pour son soutien constant et ses conseils avisés. Le nouveau Directeur général de l'OMS, le Dr J.-W. Lee, a montré un vif intérêt pour les travaux du Centre et prévoit une visite à Lyon au début de l'année 2004.

Au nom du Centre et de son personnel, j'aimerais remercier le Conseil de Direction pour son soutien durant mon mandat de Directeur au cours de ces 10 dernières années.

Dr Paul Kleihues,  
Directeur



Le Dr J.M. Martin-Moreno (Espagne) en compagnie du Président du Conseil de Direction, le Dr J. Larivière, lors de l'admission de l'Espagne en tant qu'Etat Participant du CIRC le 15 mai 2003

## Première Partie

# Incidence et impact du cancer

Le CIRC fournit un soutien aux registres du cancer dans toutes les régions du monde. Ces registres constituent une ressource essentielle en matière de santé publique pour les programmes nationaux de lutte contre le cancer et une activité-clé du Centre consiste à faire en sorte que ces registres utilisent des méthodes et des définitions communes, pour garantir la comparabilité de leurs données. Un grand nombre des études portant sur les causes du cancer, comme les facteurs environnementaux et génétiques dans des populations particulières se fondent sur des données de la prévalence, de l'incidence et de l'issue de maladies en provenance des registres du cancer, de même qu'un nombre important d'études de prévention primaire et secondaire.

L'analyse des variations géographiques de l'incidence du cancer, de ses tendances et conséquences dépend de l'élaboration de logiciels informatiques particuliers. Une des préoccupations majeures à cet égard est la diffusion des résultats par l'intermédiaire de la publication de *Cancer Incidence in Five Continents* et d'un certain nombre d'autres publications imprimées et électroniques.



Incidence du cancer du poumon chez les hommes, 2000. Incidence pour 100 000: ■ <5,7, ■ <95,5

## 1.1 Appui aux registres du cancer

Les registres du cancer constituent la source d'information sur l'incidence, comme sur l'impact du cancer, en termes de survie, dans des populations définies. Ils offrent aussi un cadre permettant de mener des études épidémiologiques sur les causes des différents cancers. Dans de nombreuses régions du monde, ils sont la seule source d'information sur la nature et l'évolution du cancer au plan local. La valeur comparative des statistiques qu'ils produisent dépend de l'emploi de méthodes et de définitions communes, ce qui fait que la collaboration internationale joue dans ce domaine un rôle déterminant.

### Association internationale des Registres du Cancer (IACR)

D.M. Parkin, S.L. Whelan, S. Haver; avec le concours de D. Forman, Leeds (RU); H.H. Storm, Copenhague (Danemark)

Le CIRC fournit les bureaux et le temps du personnel au secrétariat de l'Association internationale des Registres du Cancer (IACR), pour l'administration des membres de l'Association, ses finances, etc., ainsi que pour la coordination des projets menés en collaboration. L'IACR est une organisation non gouvernementale en relations officielles avec l'OMS, et en 2003, cette Association comptait 463 membres répartis dans 123 pays, dont 80% étaient des registres du cancer. Les cotisations sont utilisées pour financer les activités de l'Association, y compris le soutien aux membres des pays en développement pour leur permettre de participer aux réunions scientifiques annuelles. Ces membres collaborent activement avec le CIRC dans le cadre de projets utilisant les données des registres du cancer, la préparation de publications présentant les données sur la survenue du cancer dans le monde entier et en matière de méthodologie d'enregistrement du cancer.

Une assistance est offerte pour l'accueil des réunions scientifiques annuelles. Le secrétariat a collaboré avec la Société finnoise du Cancer pour organiser la réunion de 2002 qui s'est tenue à Tampere en juin. Le thème global était *Registries in Cancer Research* et le programme couvrait les effets sanitaires de l'accident de Tchernobyl, l'évaluation des stratégies de prévention, les banques de données biologiques et génétiques et la survie des cancéreux et l'éthique. En 2003, la réunion qui s'est tenue à Hawaï, s'intéressait tout notamment à l'enregistrement et à la surveillance du cancer dans le monde entier, et les différentes sessions étaient consacrées aux peuples insulaires du pacifique et aux populations indigènes, à l'activité physique, à l'alimentation, aux migrants et au cancer du col utérin avec une référence particulière aux virus du papillome humain et aux vaccins liés à ces virus. Les préparations sont en cours pour la réunion de 2004, qui se tiendra à Beijing (Chine).

L'Association a offert un soutien aux membres des registres africains pour qu'ils puissent participer à une réunion de l'Organisation africaine pour la Recherche et la Formation en matière de Cancer qui s'est tenue à Accra (Ghana) en octobre 2003. Le représentant régional de l'Afrique de l'IACR, le Dr Henry Wabinga, a saisi l'occasion d'organiser une réunion du groupe africain des registres de l'IACR.

Une bourse à la mémoire de Calum Muir (dont l'objectif consiste à aider les personnels travaillant dans les registres du cancer à passer un certain temps dans des institutions qui peuvent leur offrir des possibilités d'apprentissage qui ne sont pas disponibles dans leurs instituts locaux) a été attribuée au Dr Chu Hoang Hanh de Hanoï (Viet Nam) pour qu'il puisse participer à l'Université d'été du

CIRC 2003 en matière d'enregistrement du cancer et à ses applications en épidémiologie.

Le site internet de l'IACR (<http://www.iacr.com.fr/>) est mis à jour régulièrement avec les dernières nouvelles des activités de l'Association, des publications, des réunions et les associations nationales et régionales des registres. La lettre d'information de l'IACR, envoyée à tous ses membres, et également disponible sur le site internet, offre les nouvelles des activités menées et constitue un forum permettant aux registres de présenter leurs travaux. Les registres du cancer envoient leurs rapports à l'IACR, qui gère un service de documentation spécialisé comptant plus de 2300 de ces publications, dont toutes les références sont disponibles sur le site internet depuis 2003, ce qui constitue une source unique d'informations en matière d'incidence, de mortalité et de survie dans le monde entier. Les candidatures à participation à cette Association, les questionnaires concernant les projets en collaboration et les matériels d'enregistrement pour les réunions annuelles peuvent se télécharger à partir de ce site internet.

### Réseau européen des registres du cancer

D.M. Parkin, J.E. Tyczynski, F. Bray, E. Démaret, J. Ferlay, E. Riboli; avec le concours de L. Barlow, Stockholm (Suède); U. Batzler, Stuttgart (Allemagne); D. Brewster, Edimbourg (RU); J.W.W. Coebergh, Eindhoven (Pays-Bas); J. Faivre, Dijon (France); I. Izarzugaza (Espagne); H. Møller, Londres (RU); L. Simonato, Padoue (Italie)

Avec le soutien de la Direction Santé publique de la Commission européenne

Les objectifs du Réseau européen des registres du cancer, créé en 1989, consiste à améliorer la qualité, la comparabilité, la disponibilité des données des registres du cancer en Europe, et à promouvoir l'utilisation de

## 2 Appui aux registres du cancer

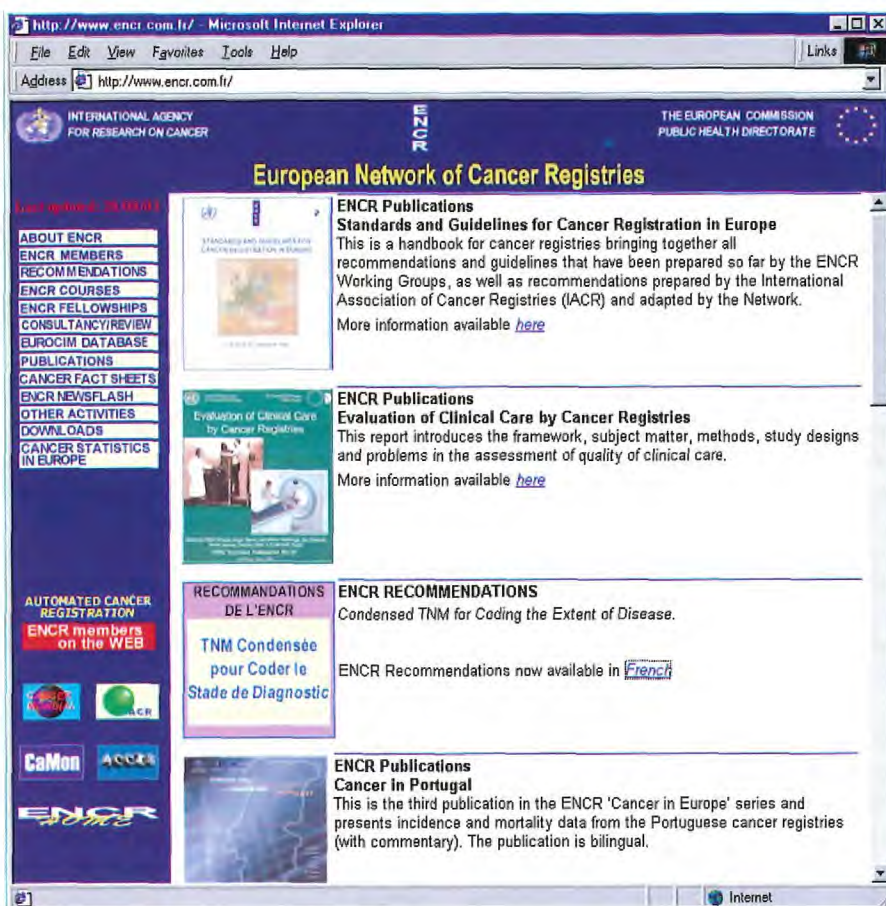


Figure 1. La page d'accueil du Réseau européen des registres du cancer

ces données dans la recherche et les activités de lutte contre le cancer. Le réseau compte 184 registres membres répartis dans 43 pays européens [(97 registres membres dans les pays de l'Union européenne (UE)]. Un comité directeur, composé de membres élus et de personnes nommées provenant des associations de registres du cancer, guide et conseille le secrétariat qui émane du CIRC.

#### Enregistrement automatisé du cancer

Un site internet spécifique pour l'enregistrement automatisé du cancer a été lancé au printemps 2003 (<http://150.92.82.173/encr>), pour fournir des informations sur les principes et les bénéfices de l'enregistrement automatisé, les définitions utilisées, un site test interactif et des publications concernant tous ces aspects.

#### Création de normes et de définitions

Des groupes d'experts passent en revue les pratiques d'enregistrement et proposent des normes pour les registres européens. Les questions étudiées en 2002 et 2003 concernaient la confidentialité dans l'enregistrement du cancer (mars 2002) et l'encodage du stade de la maladie (mai 2002), et des travaux sur l'encodage du cancer de la vessie et sur la complétude de l'enregistrement ont été lancés. Le groupe de travail sur l'enregistrement automatisé du cancer s'est réuni trois fois en 2002 et en 2003. Un manuel sur les standards et directives pour l'enregistrement du cancer en Europe (Publication technique du CIRC N° 40) a été publié en 2003 [518].

#### Formation du personnel des registres

Des cours en enregistrement du cancer ont eu lieu à Lyon (France) en avril 2002

et à Cluj (Roumanie) en août 2003. Des cours sur les méthodes d'analyse statistique se tiennent tous les ans; le sujet en 2002 était l'analyse géographique, et en 2003, il s'agissait de l'analyse des tendances chronologiques. Quatre cours portant sur l'encodage à l'aide de la CIM-O-3 ont été organisés en Allemagne, en Espagne, en Norvège et au Royaume-Uni. Des cours sur l'utilisation du nouveau logiciel EUROCIM (version 4.0) ont eu lieu en Espagne et en Italie (voir Section 7.3).

Le Réseau fournit un soutien au personnel des registres pour leur permettre de participer à des cours du Réseau ou d'échanger des compétences grâce à des visites de travail dans d'autres registres. En 2002-03, 30 bourses ont ainsi été attribuées.

#### Consultations et audit structuré

En 2002, un programme d'audit a été lancé pour réaliser des examens en profondeur. Ces examens ont eu lieu en Hongrie (Registre du Cancer pédiatrique national à Budapest), en Pologne (Registre du Cancer du Sacré-Cœur de Kielce), en Irlande (Registre national du Cancer à Cork) et en Allemagne (Registre régional du Cancer de Brême).

Des visites de consultants ont eu lieu en Bosnie et en Herzégovine (R. Sankila) et dans le Nord de Chypre (J.E. Tyczynski), dans l'optique de créer des registres du cancer dans ces régions.

#### Informations sur le cancer en Europe

L'information sur le fardeau du cancer dans les populations européennes est fournie par le biais de publications traditionnelles et, de plus en plus, de publications sur support électronique. Les travaux comprennent une mise à jour des bases de données et du logiciel EUROCIM, le développement de la nouvelle base de données et du logiciel dynamique EUCAN et la fourniture de données pour de nouveaux projets (voir Section 1.2). Les travaux de la série "Cancer en Europe" se sont poursuivis, avec la publication d'une analyse de l'incidence et de la mortalité par cancer

au Portugal (Rapport technique du CIRC N° 38) [372]. Les analyses des tendances chronologiques du mélanome, du mésothéliome, du cancer du sein et du cancer du poumon en Europe ont été publiées [75, 81, 134, 314]. Trois fiches d'information du Réseau ont été produites (sur les cancers du poumon, du sein et de la vessie en Europe).

### Fiabilité et validité des données des registres

*Classification internationale des Maladies*  
D.M. Parkin, S.L. Whelan; avec le concours de A. Jack, Leeds, (RU); C. Percy, A. Fritz, Bethesda, MD (USA); K. Shanmugaratnam (Singapour); L. Sobin, Washington DC (USA)

Le CIRC est responsable de la production du chapitre sur les néoplasmes de la Classification internationale des Maladies (CIM) et la Classification internationale des Maladies pour l'Oncologie (CIM-O). La révision détaillée de la rubrique de morphologie hématologique dans la troisième édition de la CIM-O (CIM-O-3), publiée en 2000, a apporté des incohérences dans les règles internationales pour le comptage des diagnostics de cancers primitifs multiples. Un groupe de travail s'est réuni en 2003 et des règles révisées doivent être maintenant publiées.

### Groupes histologiques pour études comparatives

D.M. Parkin, J. Ferlay, S.L. Whelan; avec le concours de K. Shanmugaratnam, (Singapour); L. Sobin, Washington DC (USA)

Les codes histologiques de la CIM-O sont groupés en classes pour les études de l'étiologie et de la survie. *Historical Groups for Comparative Studies* (Parkin et coll., 1998, Rapport technique du CIRC N° 31) fournissait une description des sous-types histologiques reconnus de certains cancers. En 2002, un projet de présentation des données histologiques d'une localisation supplémentaire, les cancers de l'anus, et les groupements pour la tabulation des principaux types de sarcomes et du mésothéliome, par localisation, ont été produits et publiés dans le Volume VIII de *Cancer Incidence in Five Continents*.

### Classification internationale des Cancers de l'Enfant

E. Steliarova-Foucher, D.M. Parkin, N. Milton; avec le concours de P. Kaatsch, Mayence, (Allemagne); B. Lacour, Nancy (France); C.A. Stiller, Oxford (RU)

La publication de la troisième édition de la CIM-O (voir supra), a nécessité une révision apportée à la Classification internationale existante des Cancers de l'Enfant. Pour préserver la capacité de comparaison avec les données plus anciennes, la nouvelle édition est, comme précédemment, classée en douze principaux groupes diagnostiques : les leucémies, les lymphomes, les tumeurs du SNC, les neuroblastomes, les rétinoblastomes, les tumeurs rénales, les tumeurs hépatiques, les tumeurs osseuses, les sarcomes des tissus mous, les tumeurs des cellules germinales, les tumeurs épithéliales et les autres tumeurs sans autre indication. Tous ces groupes, sauf les rétinoblastomes, sont classés plus en détail en sous-groupes diagnostiques plus homogènes. Le contenu global des différents groupes histologiques est semblable à celui de la précédente édition de cette classification, mais y figurent également de nouvelles entités récemment reconnues. Le changement le plus important concerne l'inclusion du syndrome myélodysplasique

et d'autres maladies myéloprolifératives, aujourd'hui considérées comme étant malignes. Un autre trait nouveau est la capacité de diviser certains sous-groupes diagnostiques en subdivisions de 2-11.

La troisième édition de la CIM-O a été soumise pour publication en 2003 et un programme de conversion automatique est en préparation.

### Logiciels informatiques pour les registres du cancer

#### CanReg

D.M. Parkin, A. Cooke

Canreg est un programme informatique configurable conçu pour l'enregistrement du cancer dans les registres au sein de la population. Au cours des deux dernières années, tous les utilisateurs de la version 3 ont été mis à jour au niveau de la version Windows, CanReg4 (Figures 2 et 3). Ceci a été réalisé par l'organisation de cours régionaux dans lesquels les bases de données des utilisateurs ont été transférées et converties à la CIM-O-3 et une formation appropriée leur a été dispensée. Plus de 120 registres utilisent à présent le programme dans 60 pays environ.

Le module de saisie des données permet une vérification de cohérence pour les cas impossibles ou rares, la recherche de

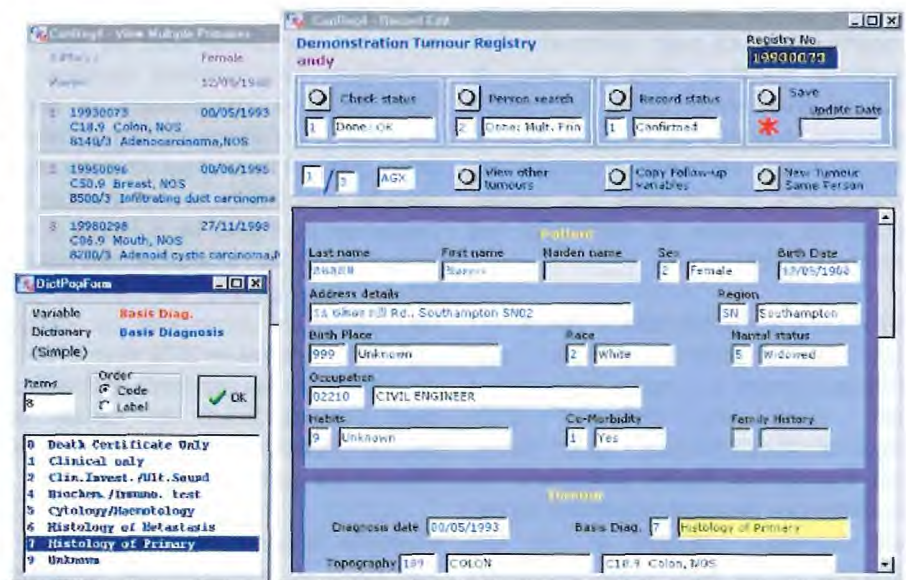


Figure 2. CanReg4; exemple d'écran de saisie de données

doublons et de cancers primitifs multiples à l'aide d'appariement par probabilité et de conversion d'un système de classification à l'autre. Les options d'analyse simples d'emploi comprennent les distributions de fréquence, les rapports, les tableaux d'incidence et une interface vers EpiInfo.

CanReg4 permet une intégration complète dans un environnement réseau Windows et élargit les capacités linguistiques à l'arabe, au chinois, et au thai.

Des versions spéciales ont été mises au point en collaboration avec le Consortium du Cancer du Moyen-orient et installées dans les pays participants (Chypre, Egypte, Jordanie, Palestine). Ce projet est financé en partie par la Fondation Bill et Melinda Gates par l'intermédiaire de l'Alliance pour la Prévention et la Lutte contre le Cancer du col utérin.

#### *IARCcrgTools*

*IARCcrgTools* est un progiciel à base Windows® offrant différents programmes permettant de convertir les données des versions CIM 9 ou 10 ou la première et la seconde éditions de la CIM-O vers la CIM-O-3. Y figurent également les programmes de conversion de la deuxième édition de la CIM-O aux versions 9 et 10, et de la ICD-O-3 à la version 10 de la CIM et à la Classification internationale des Cancers de l'Enfant.

Les programmes IARC-CHECK et les programmes de vérification des cancers primitifs multiples du CIRC, qui réalisent différentes vérifications de validité et de cohérence, ont été mis à jour pour utiliser les codes de la CIM-O-3. En particulier, les nouvelles règles de validation histologique/localisation ont été définies. Le progiciel *IARCcrgTools* est distribué gracieusement à partir de l'internet sur le site de l'IACR (<http://www.iacr.com.fr/iarcrgtools.htm>) ou sur cédérom (sur demande).

#### **Soutien à des registres du cancer particuliers**

D.M. Parkin, P. Pisani, R. Sankaranarayanan, S.L. Whelan, A. Cooke, J.E. Tyczynski

Un conseil est offert d'une part aux organisations souhaitant mettre sur pied des registres du cancer et, d'autre part,

aux registres établis en matière de méthodologie de l'enregistrement et de l'analyse des données. Le Personnel de l'Unité d'Epidémiologie descriptive a rendu visite à de nombreux registres du cancer au cours de la période biennale, et les personnes travaillant dans les registres du cancer ont pu venir au CIRC pour une formation ou des discussions. Un cours structuré en matière d'enregistrement du cancer et sur ses applications à l'épidémiologie se tient tous les ans en mai à Lyon, et 10 cours sur l'encodage et l'utilisation de CanReg ont été dispensés au cours de la période (voir Section 7.3). En mai 2003, un cours a été offert à Buenos Aires, conjointement avec le programme de pays de la Banque mondiale, pour les nouveaux registres récemment créés en Argentine.

En septembre 2003, 26 registres du cancer de pays en développement recevaient un soutien direct sous la forme d'un accord de recherche en collaboration, pour leur permettre de démarrer les activités ou de faire l'acquisition d'équipements. Plusieurs programmes informatiques d'utilisation courante sont fournis aux registres (voir supra). L'aide aux analyses amène souvent des publications conjointes (voir Section 1.2). Une collaboration étroite est maintenue avec les bureaux régionaux de l'OMS en ce qui concerne les activités d'enregistrement du cancer. Le Personnel du CIRC a offert des consultations en matière d'enregistrement du cancer puis en matière de lutte contre le cancer dans plusieurs pays.

*Afrique du Sud* : Actuellement, les seuls registres au sein de la population se trouvent dans les régions du Transkei du Cap oriental, avec le soutien du programme PROMEC du Conseil de la Recherche médicale d'Afrique du Sud (quatre districts : N. Somdyala, W. Marasas et W. Gelderblom) et l'Université du Transkei (district d'Umtata, D. Mugwanya). Une visite a été rendue pour formuler des recommandations pour les développements à venir.

*Algérie* : Trois registres ont reçu une assistance, à Mascara (H. Hamdali), à

Oran (L. Mokhtari et N. Midoun) et à Sétif (M. Hamdi-Chérif).

*Arabie Saoudite* : Le registre national (N. Al Hamdan) constitue un centre de ressources pour les autres registres dans les pays du Conseil de Coopération du Golf. Une visite a été effectuée en 2003 pour discuter la façon de coordonner le soutien à ce dernier groupe.

*Argentine* : Trois registres ont bénéficié d'un soutien, à Bahia Blanca (E. Laura et N. Arias Ondicol), à Buenos Aires (R. Pradier) et à Concordia (M.A. Price). Un consultant s'est rendu à Mendoza et à Bahia Blanca pour le CIRC.

*Bahreïn* (J. Al-Sayyad) : Les progrès ont été passés en revue au cours d'une visite en 2003.

*Burkina Faso* (B. Sakande et R.B. Soudré) : L'enregistrement pour la ville de Ouagadougou a démarré en 1998, et un membre du Personnel l'a passé en revue en mars 2003.

*Cambodge* (P. Piseth Raingsey et Khuon Eng Mony) : Le registre a bénéficié d'une visite en 2002 et de la visite d'un consultant en 2003, pour aider le personnel en matière d'abstraction et de codage des données et pour l'utilisation de CanReg.

*Chine* (Li Lian-di, Yang Ling, Zhang Si-wei) : Au cours de la période biennale, un programme spécial a été mis sur pied pour améliorer l'enregistrement du cancer et la disponibilité de ces données chinoises. Un boursier en visite de l'Office national de Prévention et de Lutte contre le Cancer a aidé à l'examen des sources de données existantes (mortalité et incidence) et a réalisé une enquête sur les registres du cancer au niveau national, et des cours de formation ont été dispensés pour le Personnel des registres, en collaboration avec l'Office national de Prévention et de Lutte contre le Cancer. Une version de CanReg a été développée à l'aide de caractères chinois et un cours spécial de formation a été dispensé (voir Section 7.3).

*Congo* (C. Gombe-Mbalawa et S. Moubie) : Le soutien se poursuit pour le registre de Brazzaville.

*Côte d'Ivoire* (A. Echimane) : Le soutien au registre se poursuit.



Figure 3. Localisation des implantations de CanReg4

**Cuba** : Le registre central à la Havane (L. Fernandez et Y. Galan) est décentralisé vers des registres régionaux, et une assistance est fournie pour le développement des systèmes informatiques.

**Gabon** (E. Belembagao et P. Nsies-Obame) : Une visite de consultant a eu lieu en mars 2002, et des recommandations ont été faites pour le développement d'un registre national sur deux sites.

**Gambie** (E. Bah) : Le registre du cancer fait partie intégrante de l'Etude d'Intervention contre l'Hépatite en Gambie (voir Section 5.1) et le registre collabore à l'étude de la survie du cancer (Section 1.4).

**Guam** (R.L. Haddock) : La couverture de la population est complète avec l'inclusion des informations provenant des cliniques privées. Un consultant s'y est rendu pour le CIRC en juin 2003.

**Guinée** (M. Koulibaly et I. Kabba) : Le soutien au registre se poursuit.

**Honduras** : Le superviseur du registre à Tegucigalpa (J. Figueroa) a pris part à un cours de formation à Lyon

**Inde** : De nombreux registres participent activement au projet de recherche sur le dépistage du cancer du col utérin (Ambilikai : J. Cherian et R. Rajkumar; Barshi : B. Nene, K. Jayant et A. Budukh; Kolkata : M. Siddiqi et U. Sen), la survie du cancer (Bhopal : S. Khanere et R. Dikshit; Mumbai : B.B. Yeole; Chennai : V. Shanta et C. Swaminathan), dépistage

du cancer buccal (Trivandrum : K. Nair et A. Mathew) (Section 5.3) et une étude de cohorte s'intéressant aux risques liés à la consommation du tabac (Mumbai et Trivandrum) (Section 2.4). Le Personnel du CIRC intervient comme conseiller auprès du Projet du Registre national du Cancer pour l'Inde (A. Nandakumar). Un soutien technique a été fourni pour le développement de registres du cancer au sein de la population et un registre pathologique dans différentes régions de l'Inde.

**Iran** : Le registre à Téhéran (A. Mohaghghi et A. Mosavi) couvre à présent la totalité de la population métropolitaine. De nouveaux registres ont été créés par le Centre de Recherche des Maladies digestives (R. Malekzadeh et A. Sadjadi) dans la région caspienne, pour des études portant sur le cancer œsophagien (Golestan) (voir Section 3.1) et le cancer gastrique (Ardabil). Il existe des projets de réactivation du registre du cancer à Shiraz (M.J. Saalabian et J. Shamsnia).

**Kenya** : Les progrès réalisés dans le registre du cancer récemment créé à Eldoret (N. Buziba), dans l'ouest du Kenya, ont été évalués lors d'une visite en 2002, et un membre du Personnel a offert son assistance pour le remplacement du système informatique en 2003.

**Laos** (B. Phouthone et P. Alongkone) : Une visite pour évaluer le succès de ce projet de registre a été rendue en 2002.

**Malawi** (C. Dzamalala et N.G. Liomba) : Le Dr Dzamalala a participé à un cours de formation CanReg4 à Lyon en septembre 2002.

**Mali** (S. Bayo et S. Kané) : Ce registre collabore activement aux études sur le dépistage du cancer du col utérin (voir Section 5.3). Une visite a été rendue en mars 2003 pour évaluer les progrès réalisés.

**Mauritanie** (M.H. Diop) : Une visite de consultant a été effectuée en 2002 pour discuter la mise sur pied d'un registre du cancer. Le Dr Diop a participé à un cours de formation à Lyon en 2002.

**Mozambique** (J. Ferro) : La visite d'un consultant pour l'OMS en avril 2003 a permis de recommander le report de la mise en œuvre d'un registre régional jusqu'à ce que la question de la direction scientifique soit clarifiée.

**Niger** (H. Nouhou) : Le soutien au registre se poursuit.

**Nigéria** : Le registre d'Ibadan (J.O. Thomas) offre le cadre d'une étude du lymphome non hodgkinien lié au VIH et de la surveillance des tendances chronologiques des cancers liés au VIH (Section 2.7). La visite d'un consultant a été effectuée en 2003, pour conseiller sur la façon de fournir un soutien au développement des projets de registre à Ife-Ijesha (S. Ojo), Calabar (I.O. Ekanem) et Maiduguri (M.I. Khalil).

**Oman** (J. Al Lawati) : Les résultats du registre pour 1993-97 ont été publiés dans le volume VIII de *Cancer Incidence in Five Continents*. Les progrès réalisés ont été passés en revue au cours d'une visite en 2003.

**Ouganda** (H. Wabinga et S. Namboze) : Ce registre continue de fonctionner comme ressource pour la formation en Afrique de l'Est. Il s'agit d'un des centres qui surveillent les tendances chronologiques du cancer lié au VIH (Section 2.7) et il collabore à l'étude de la survie en Afrique (Section 1.4). Ce registre constitue également une ressource pour

d'autres études en collaboration avec le CIRC (voir Section 2.7).

**Pakistan** : Le registre au sein de la population (Y. Bhurgri) couvrant la population de la partie méridionale de Karachi bénéficie d'un soutien. Un nouveau registre est prévu pour la ville de Lahore, avec le soutien du Réseau international pour le Traitement et la Recherche sur le Cancer. La visite d'un consultant a été effectuée en 2003.

**Philippines** : Les deux registres du grand Manille (D. Esteban et A. Laudico) sont actifs dans le suivi du projet de dépistage du cancer du sein (Section 5.3). Les données du registre de Manille sont utilisées pour des études de la survie.

**Roumanie** : L'enregistrement du cancer (C. Chiotan, D. Coza et N. Ghilezan) se développe grâce à des initiatives au Ministère de la Santé et dans plusieurs provinces. Le registre régional du cancer à Cluj-Napoca a accueilli un cours en enregistrement du cancer et un cours sur CanReg4 pour le Réseau européen en août 2003 (voir Section 7.3). Le Ministre de la Santé projette de développer cinq registres du cancer régionaux (avec le soutien du Réseau européen et du programme PHARE de la Commission européenne), pour couvrir la totalité de la population de la Roumanie. Une version spéciale du logiciel CanReg4 a été préparée à cet effet.

**Sénégal** : L'un des premiers registres au sein de la population en Afrique était situé à Dakar. La situation semble favorable à sa réactivation, qui a fait l'objet de discussions au cours de la visite d'un consultant, et le directeur du projet (J.-M. Dangou) a participé au cours de formation à Lyon en 2003.

**Swaziland** (S. Okonda) : Une visite a été effectuée pour passer les progrès réalisés en revue avec le registre national du cancer en avril 2002.

**Tanzanie** : Un registre à Moshi (E. Moshi) fonctionne depuis 1998, couvrant quatre districts proches dans le nord de la Tanzanie. Un registre du cancer hospitalier a été mis sur pied à l'Institut du Cancer de la Route de l'Océan (T. Ngoma et F. Temu-Mbaga), dans une première phase vers l'enregistrement au sein de la population dans la région de Dar es-Salaam. Un membre du Personnel a reçu une formation à Lyon.

**Thaïlande** : Cinq registres au sein de la population (Lampang, Chiang Maï, Khon Kaen, Bangkok et Songkhla) (S. Deerasamee, P. Srivatanakul, S. Srisukho, S. Sontipong, S. Sriamporn, H. Sriplung et N. Martin) collaborent à la préparation d'une troisième monographie sur le cancer en Thaïlande. Le registre de Khon Kaen fournit le suivi pour une étude au sein de la population (Section 3.3) et en collaboration avec Chiang Maï participe aux études de la survie des cancéreux (Section 1.4).

**Turquie** (M. Tuncer, C. Fidaner et S. Eser) : L'enregistrement pour la province d'Izmir est à présent terminé. Le registre fournit un modèle pour le développement d'un réseau de registres régionaux. Une visite de consultant a été effectuée en janvier 2003.

**Viet Nam** : Les registres de Hanoï (Pham Hoang Anh) et de Ho Chi Minh Ville (Nguyen Chan Hung et Nguyen Manh Quoc) ont reçu un appui pendant quelque temps, et sont actifs dans le soutien au développement de plusieurs nouveaux registres dans ce pays. Une visite ayant pour objectif d'examiner les besoins en formation et en soutien technique a été effectuée en novembre 2003 dans ce pays.

**Yémen** : Le registre d'Aden (A. Bawazir) continue de recevoir un soutien et a préparé un premier rapport sur les résultats portant sur les années 1997–2001. Un nouveau registre démarre à Sana'a (N. Nagi), avec la création d'un centre de traitement du cancer.

**Zimbabwe** : Le registre de Harare (M. Bassett, M. Borok, E. Chokunonga et B. Mauchaza) continue de fonctionner comme une ressource de formation et de conseil en Afrique méridionale. Il s'agit d'un des centres qui surveillent les tendances chronologiques des cancers liés au VIH (Section 2.7) et il collabore à l'étude de la survie des cancéreux (Section 1.4).

## 1.2 Distribution géographique du cancer

La documentation et l'illustration des immenses variations de l'incidence et de la mortalité de la maladie dans différentes populations a été un puissant moteur pour la recherche des causes du cancer. Elles peuvent refléter, à différents degrés, la présence ou l'absence d'expositions environnementales, ou différentes susceptibilités des populations données sur le cancer

constituent par conséquent d'importantes activités. En même temps, il est possible d'évaluer avec une certaine précision la part que jouent les expositions environnementales, susceptibles d'être modifiées, dans le fardeau du cancer de différentes régions du monde : on obtient là une indication quantitative des priorités d'intervention en santé publique.

### Incidence du cancer dans cinq continents

#### *Cancer Incidence in Five Continents Volume VIII*

D.M. Parkin, S.L. Whelan; J. Ferlay; avec le concours de L. Teppo, Helsinki (Finlande); D. Thomas, Seattle (USA)

Le huitième volume de *Cancer Incidence in Five Continents*, publié en 2002, présente des données complètes sur l'incidence du cancer dans plus de 200 populations dans le monde. La période couvre 1993–97, rendant l'information



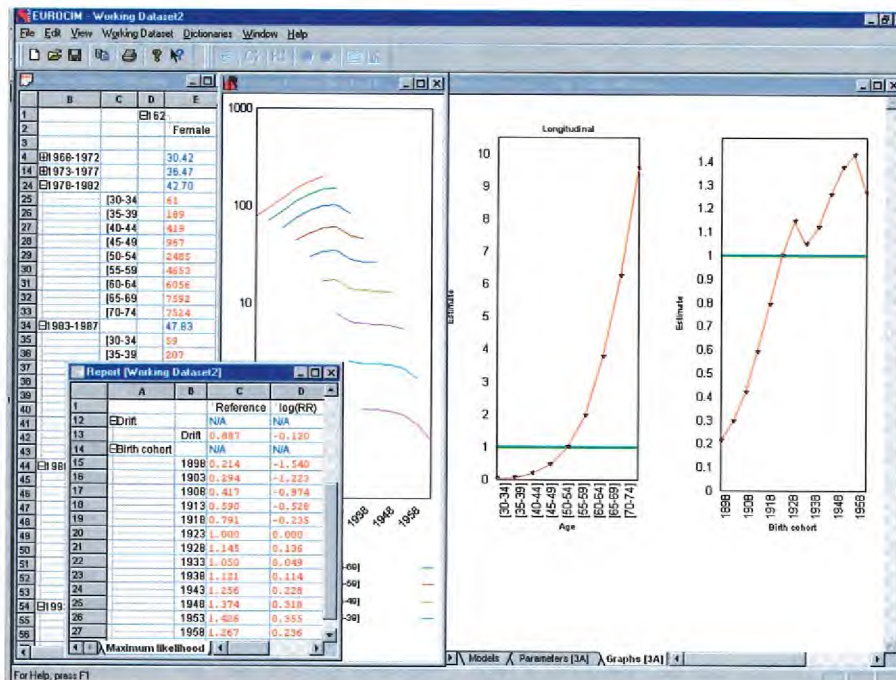


Figure 4. EUROCIM version 4: évaluation des effets de l'âge, de la période et de la cohorte sur les taux de cancer du poumon dans le temps.

disponible sur les types et les tendances du cancer pendant plus de 40 ans pour les registres du cancer les plus anciens. Cet ouvrage suit le format traditionnel, avec des chapitres de fond et des descriptions des zones et des populations présentées, ainsi que les données sur l'incidence par localisation et par type histologique. Les tableaux imprimés sont, cependant, moins nombreux que précédemment, le détail de l'incidence spécifique de l'âge étant aujourd'hui présenté sous forme de fichiers PDF sur un disque compact joint au volume. Ce disque comprend la totalité de la base de données (sous la forme de fichiers textes), les cas étant tabulés par population (registre), groupe d'âge, sexe et diagnostic (252 unités définies par localisation et histologie) peuvent être extraits pour analyse. Il contient également un logiciel permettant d'analyser et de présenter ces données sous un format tabulé ou graphique : les taux récapitulatifs usuels (bruts, cumulatifs, standardisés pour l'âge au niveau mondial et au niveau européen) peuvent être calculés pour toute tranche d'âge sélectionnée. Le logiciel réalise également certains tests statistiques élémentaires, comme pour

l'homogénéité, la tendance et la signification du ratio des taux spécifiques de l'âge à partir de deux populations.

#### *Cancer Incidence in Five Continents, Volumes I-VIII*

D.M. Parkin, S.L. Whelan, J. Ferlay; avec le concours de N. Al-Hamdan, Riyadh (Arabie Saoudite); H.H. Storm, Copenhagen (Danemark)

Les données des huit volumes de *Cancer Incidence in Five Continents* sont préparées pour publication sous forme électronique. Lors d'une réunion éditoriale qui s'est tenue en avril 2003, il a été décidé de préparer trois bases de données. La première apportera les données publiées élémentaires, donnant ainsi accès aux données des volumes les plus anciens qui ne sont plus disponibles. Une seconde base de données présentera les données donnant les tendances chronologiques pour les registres disposant de trois périodes ou davantage dans les volumes imprimés. Pour ces données, les dénominateurs et les données seront mis à jour et corrigés, le cas échéant, et les années seront regroupées pour correspondre aux périodes quinquennales standard. La

troisième base de données fournira les taux d'incidence annuels, et les graphiques correspondants. Les registres apportant leurs données au Volume VIII et les registres riches de 15 années ou davantage de données récentes ont été invités à fournir une base de données mise à jour.

#### **Le cancer en Europe**

##### *Cancer Monitoring in Europe (CaMon)*

F. Bray, E. Démaret, J. Ferlay, P. Pisani, D.M. Parkin; avec le concours de F. Berrino, Milan (Italie); L. Cherie-Challine, St Maurice (France); M. Colonna, Grenoble (France); M. Diaz, Paris (France); T. Hakulinen, Helsinki (Finlande); Y. Le Cam, P. Mourouga, Paris (France); M. Guerra Yi, La Havane (Cuba); C. Mathers, Genève (Suisse); A. Micheli, Milan (Italie); F. Pignatti, Londres (RU); G. de Pourville, Villejuif (France); M. Stenbeck, Stockholm (Suède)

Avec le soutien du Programme de Surveillance sanitaire (Direction générale Santé et Protection des Consommateurs) de la Commission européenne

##### *Le projet CaMon (Comprehensive Cancer Monitoring in Europe)*

a été mis sur pied avec les objectifs suivants : i) mettre au point un système de surveillance du cancer pour la survenue et l'issue du cancer (incidence, mortalité, prévalence et survie), permettant une analyse de la situation et la surveillance du fardeau du cancer dans les Etats Membres de l'UE et ses états candidats; et ii) diffuser cette information au sein de l'UE et dans le monde, et la mettre à disposition pour qu'elle puisse être incorporée au système de surveillance sanitaire de la Commission européenne.

Les travaux concernés comprenaient la compilation et la maintenance d'une base de données à jour des indicateurs du fardeau du cancer et de l'issue de cette maladie pour les pays de l'UE et les Etats candidats. Ceci a été réalisé par l'expansion de la base de données EUCAN grâce aux estimations pour d'autres pays européens, permettant de compléter les données d'incidence, de mortalité et de prévalence grâce aux récentes estimations de la survie à partir d'EUROCORE.

Un atelier sur les tendances chronologiques a passé en revue en novembre 2002 les aspects méthodologiques des analyses systématiques des tendances chronologiques, première étape vitale dans le lancement d'une étude systématique des tendances chronologiques du cancer en Europe (voir infra). Un second atelier (en collaboration avec la Ligue française contre le Cancer), a réuni en février 2003 des méthodologistes, des utilisateurs et des utilisateurs potentiels de données de prévalence du cancer. Cet atelier a concentré ses travaux sur l'utilité de la prévalence, et sur les problèmes rencontrés dans la définition, la mesure et l'estimation de cet indicateur.

Les tendances récentes et à venir en matière de mortalité par cancer du poumon (en relation avec la situation actuelle du tabagisme) dans les 15 Etats Membres de l'UE ont été examinées en détail [81]. Le projet CaMon a été décrit par rapport au rôle des indicateurs clés spécifiques à la surveillance du cancer et aux estimations les plus récentes du fardeau de cette maladie dans l'UE et en Europe [78].

*Bases de données d'incidence et de mortalité par cancer en Europe*

J. Ferlay, F. Bray, D.M. Parkin, J.E. Tyczynski

EUROCIM est un puissant progiciel qui permet de mener des analyses statistiques des données d'incidence et de mortalité par cancer fournies par les membres du Réseau européen (voir Section 1.1). Outre l'ensemble des outils statistiques standard (standardisation sur l'âge, modèle log-linéaire), la dernière version du logiciel EUROCIM (Version 4.1) comporte un module d'analyse des données dans le temps qui permet à l'utilisateur d'adapter les modèles âge-période-cohorte aux données d'incidence et de mortalité du registre (Figure 4). De nouvelles bases de données (Version 2.4) contenant les chiffres provenant de plus de 140 registres du cancer européens couvrant la période 1953–2000 ont été mises à la disposition des membres du Réseau européen sur un serveur FTP. De nouvelles versions d'EUROCIM sont

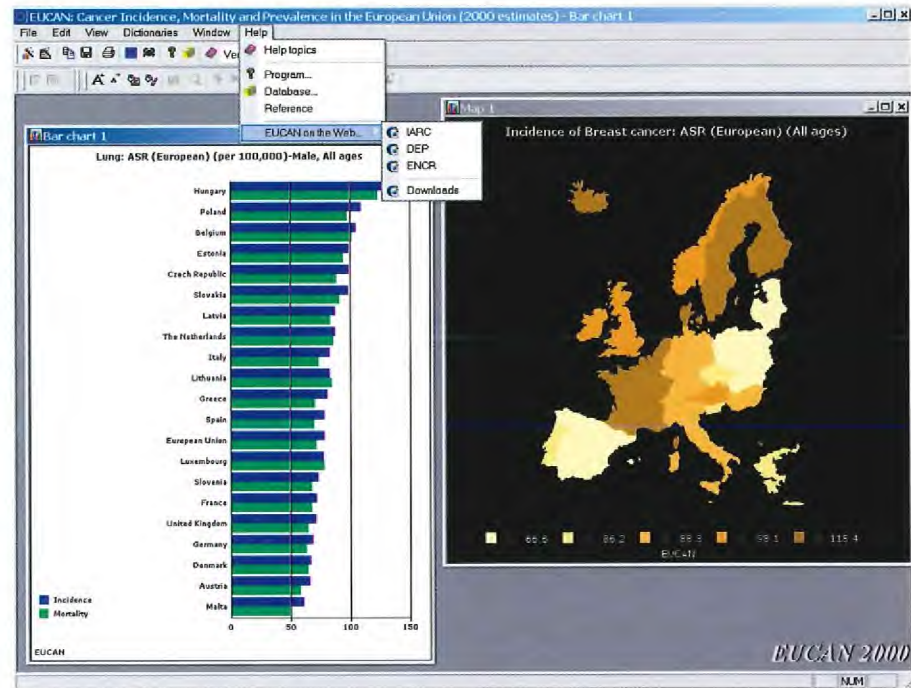


Figure 5. Image écran EUCAN des données sur le cancer du poumon.

diffusées périodiquement, avec des améliorations logicielles, ainsi qu'avec les données des registres les plus récentes. Le logiciel et la base de données sont gérés et maintenus au CIRC, tandis qu'une entreprise extérieure est responsable du développement du programme. EUCAN est un progiciel de type Windows® qui offre accès aux informations les plus récentes en matière d'incidence, de mortalité, de prévalence et de survie du cancer dans les 15 Etats Membres de l'UE pour 24 localisations majeures de cancer. Différentes statistiques descriptives comme le nombre de cas ou de décès, le taux standardisé pour l'âge et le risque cumulé peuvent être indiquées sous une forme tabulaire conventionnelle, de façon graphique linéaire, sous forme d'histogrammes, ou de camemberts, ou encore sous la forme de cartes. Les présentations peuvent facilement s'imprimer ou s'exporter vers d'autres applications. En outre, les pays et les localisations peuvent être groupés, offrant ainsi à l'utilisateur une certaine souplesse pour spécifier ses propres besoins.

La base de données EUCAN est mise à jour chaque année pour incorporer les dernières données d'incidence et de mortalité. L'utilisateur peut télécharger les nouvelles versions de la base directement à partir de la page d'accueil internet du Réseau européen (<http://www.enrc.com.fr/>). Les dernières estimations pour 1998 ont été mises à la disposition du public en ligne en 2002. Une nouvelle version de ce logiciel (EUCAN 2000) est en développement (Figure 5). L'interface utilisateur et l'aide en ligne ont été soigneusement révisées pour en faciliter l'emploi. Cette nouvelle version tient compte de l'inclusion prochaine de dix nouveaux Etats Membres et de trois pays associés (Islande, Norvège et Suisse) et fournit les estimations d'incidence, de mortalité et de prévalence du cancer pour l'année 2000.

Une version simplifiée du logiciel EUCAN est disponible sur le site internet du Réseau européen. EUCAN a été publié dans la série des publications sur support électronique du CIRC (CancerBase No. 4) (voir Section 7.1).

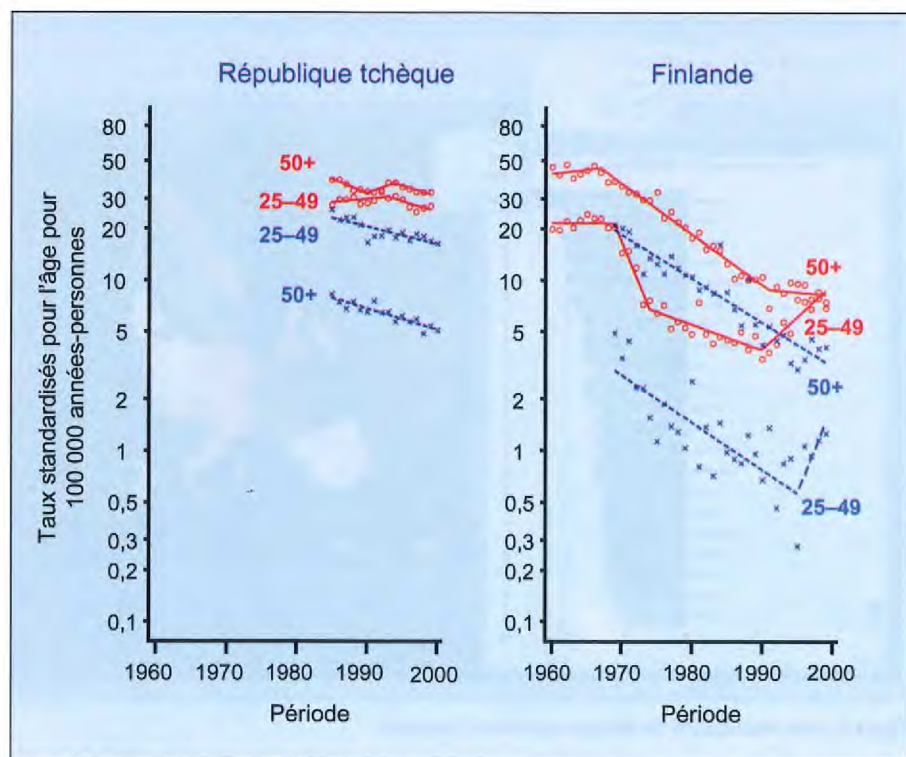


Figure 6. Tendances de l'incidence (o) et de la mortalité (x) par cancer du col utérin chez les femmes jeunes (20-49 ans) et plus âgées (50 ans et +) en République tchèque et en Finlande (analyse JoinPoint)

### Analyse des tendances chronologiques et des projections de l'incidence et de la mortalité par cancer

F. Bray, A. Loos, G. Clifford, E. Démaret, J. Ferlay, S. Franceschi, P. Pisani, J.E. Tyczynski, P. Vizcaino, E. Weiderpass, L. Yang, D.M. Parkin; avec le concours de A. Anttila, T. Dyba, T. Hakulinen, R. Sankila, Helsinki (Finlande); M. Arbyn, Bruxelles (Belgique); H. Botha, Leicester (RU); L. Bravo, Cali (Colombie); S.S. Devesa, Bethesda, MD (USA); M. Hakama, Tampere (Finlande); L. Li, Y. Chen, Beijing (Chine); P. McCarron, Belfast (RU); B. Møller, Oslo (Norvège); F. Montonaro, Gênes (Italie); M. Piñeros, Bogotá (Colombie); G. Ronco, Turin (Italie); A. Verdecchia, Rome (Italie); E. de Vries, Rotterdam (Pays-Bas); B.B. Yeole, Bombay (Inde)

#### Europe

Dans le cadre de l'étude CaMon (voir supra), un des efforts majeurs est l'étude systématique des tendances chronologiques et des prédictions futures de l'incidence et de la mortalité pour 23 cancers en Europe, qui devrait aider à planifier les stratégies de prévention au niveau européen. Les travaux ont

démarré en novembre 2002 avec un atelier réunissant des experts internationaux qui ont étudié les aspects méthodologiques de l'analyse systématique des tendances chronologiques, discuté les questions touchant à la disponibilité, la qualité et la comparabilité des données d'incidence et de mortalité liées au cancer, la cohérence des tendances chronologiques et des prédictions de cancer, les représentations graphiques et l'emploi de modèles statistiques pour les analyses âge-période-cohorte et la prédiction à court terme du fardeau cancéreux.

Les analyses sont entreprises au CIRC et réparties entre plusieurs panels d'experts selon le cancer, pour interprétation et discussion. Les groupes de travail sont constitués de personnel des registres, d'un coordinateur faisant autorité dans le cancer concerné, et d'un membre du personnel du CIRC responsable de l'analyse. 89 membres du personnel de registres venus de 50 registres européens ont rejoint l'un

des 23 groupes de travail. La tâche dévolue à chaque groupe de travail consiste à analyser, interpréter collectivement, puis à publier les données d'incidence et de mortalité. Le secrétariat au CIRC a mis en place une méthodologie appropriée pour l'étude systématique des tendances et a apporté des analyses de tendances de chaque cancer par une approche graphique et statistique (régression JoinPoint, modélisation âge-période-cohorte et prédictions à court terme). Les résultats de ces analyses sont à présent étudiés et interprétés par les différents groupes de travail.

Ce projet prévoit une collaboration avec d'autres groupes. Il examine avec le réseau européen pour le dépistage du cancer du col utérin les progrès des programmes de dépistage de ce cancer en Europe, pour identifier des sources potentielles d'inexactitudes et mettre en place un système comparable à l'échelle de l'UE pour surveiller les effets du dépistage sur les tendances. La figure 6 montre les tendances ajustées de l'incidence et de la mortalité en République tchèque et en Finlande pour deux groupes d'âge (25-49 ans et 50 et +) à l'aide du programme JoinPoint.

Les chercheurs venus des registres du cancer européens qui étaient invités au CIRC pour étudier les tendances géographiques et chronologiques du cancer en Europe, en collaboration avec le personnel du CIRC et les registres membres du Réseau européen ont terminé quatre projets. Les cancers à l'étude, déterminés par les intérêts particuliers des chercheurs en visite, étaient : 1) le cancer du sein, pour lequel l'incidence est en augmentation mais la mortalité est en diminution, les pays disposant de programmes de dépistage mammographique nationaux ont été comparés à ceux n'en disposant pas; 2) le mélanome cutané malin, pour lequel l'incidence et la mortalité sont en augmentation, mais se sont récemment stabilisés en Europe occidentale et ont commencé à décroître en Scandinavie; 3) le mésothéliome pleural, pour lequel les taux d'incidence sont toujours en augmentation mais

devraient diminuer dans un avenir proche; et 4) le cancer du poumon, pour lequel les tendances ont été analysées par rapport à la prévalence du tabagisme.

#### Chine

A la suite d'un examen systématique des sources de données de mortalité par cancer en Chine [562], une étude des tendances chronologiques a été réalisée, à l'aide de données du système de surveillance du Centre chinois pour l'Information et la Statistique sanitaire pour la période 1987–99 (Figure 7). Les taux sont en augmentation pour, notamment, les cancers du poumon et du sein, tandis que pour les cancers de l'œsophage, de l'estomac et du col utérin, la mortalité a diminué [563]. Ces données des tendances chronologiques ont été utilisées pour préparer les estimations nationales de la mortalité sur la base d'une enquête représentative des décès en 1990–92, et pour préparer les projections à court terme de la mortalité nationale pour l'année 2005 [561].

#### Colombie

L'analyse des tendances chronologiques pour plusieurs des cancers fréquemment observés dans la population couverte par le registre du cancer de Cali pour la période 1962–98 est terminée. Cette analyse comprenait l'examen détaillé du rôle de l'âge, de la période et de la cohorte sur les taux d'incidence dans le temps.

En outre, une étude prenant en compte les tendances chronologiques récentes (1981–96) spécifiques de l'âge et du sexe pour la mortalité par cancer d'incidence fréquente en Colombie s'est intéressée aux causes des tendances chronologiques : la mortalité liée aux cancers les plus fréquents est en augmentation, ce qui montre qu'il faut mettre en place des stratégies efficaces de lutte contre le cancer et qu'il faut pouvoir disposer de données de bonne qualité pour surveiller leur impact.

#### Inde

La base de données du registre de Mumbai, créée depuis la mise en place

du registre en 1963 est en cours de mise à jour, par la saisie des fiches individuelles dans une base informatisée. L'objectif est de pouvoir analyser les tendances chronologiques dans cette population; cette analyse sera réalisée en 2004.

#### Tendances du cancer du poumon au niveau international

Les variations chronologiques et géographiques du cancer du poumon à l'échelle mondiale, par type histologique, sont en cours d'étude à l'aide de données de registres du cancer de haute qualité. Cette analyse comprend l'évaluation des résultats des différents ajustements pour les proportions des cas de type histologique non spécifié qui varient. On s'intéresse particulièrement au rôle des changements de la composition des cigarettes manufacturées, ainsi que de la prévalence du tabagisme.

#### Analyse des données des registres du cancer collaborateurs

D.M. Parkin, R. Sankaranarayanan, P. Vizcaino, F. Bray, P. Pisani

Les chercheurs travaillant dans les registres du cancer sont aidés pour l'analyse et la présentation de leurs données. La priorité revient aux ensembles de données d'un intérêt spécial représentant un matériel jusque là non publié, et à l'analyse combinée des données de plusieurs registres dans un même pays. Pour les registres du cancer africains, l'accent a été placé sur la préparation de soumissions à jour, avec un commentaire d'accompagnement, pour la publication de *Cancer in Africa* (voir infra).

En Asie, les résultats du registre du cancer de Kolkata (Inde) ont été publiés : les premières données sur les types de cancers dans cette région très peuplée. L'analyse de l'incidence du cancer du rhinopharynx dans les populations indigènes de Sarawak (Malaisie) est à présent terminée; les Malais indigènes, parmi lesquels la population Bidayuh, ont été mis en évidence comme étant à risque particulièrement élevé de ce cancer.

L'examen des variations géographiques et temporelles du cancer du col utérin en Amérique latine est à présent terminé [15]. Les tendances dans le temps de l'incidence entre 1962–97 et de la mortalité entre 1984–2001 des trois localisations de cancer les plus fréquentes pour chaque sexe (prostate, estomac et poumon chez les hommes, et sein, col utérin et estomac chez les femmes) à Cali (Colombie) sont à présent en cours d'analyse.

Une base de données de provenance des registres du cancer collaborateurs est maintenue au CIRC, pour être utilisée dans le cadre d'études en collaboration (avec la permission de ces registres). Au cours de la période biennale, plusieurs études ont été terminées ou sont toujours en cours. Il s'agit en particulier d'une analyse des tendances chronologiques de l'incidence du carcinome de l'œsophage et du cardia, par type histologique, [540] et d'une étude similaire du cancer du poumon. Une étude comparative des tendances chronologiques de l'incidence, de la mortalité et de la survie du cancer gastrique au Japon (Osaka), en Slovénie et aux Etats-Unis d'Amérique est à présent terminée [256].

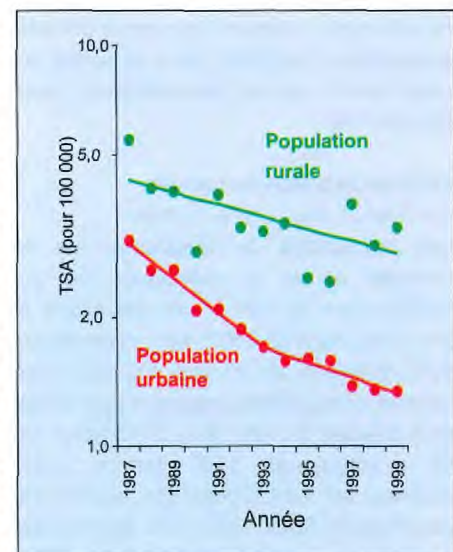


Figure 7. Taux de mortalité par cancer du col utérin entre 1987–99 en Chine : taux standardisé pour l'âge (TSA) par région

Les tendances chronologiques de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein dans le Yorkshire (RU) ont été analysées dans le cadre d'un projet en collaboration. Les taux de mortalité standardisés sur l'âge ont décliné de 25% entre 1982–84 et 1997–99, ce qui s'est accompagné par une amélioration de la survie. Près de 30% d'amélioration de la survie dans les cas âgés de moins de 65 ans pouvait être attribué à un stade plus favorable lors du diagnostic, tandis que cette raison était à l'origine de la totalité des 17% d'amélioration relative de la survie chez les cas plus âgés. Une étude permettant de mesurer la contribution des certificats de décès à la complétude et à la qualité des données a été réalisée à Manille (Philippines) [513].

Si les changements démographiques accroissent le fardeau du cancer en Colombie, les changements des taux de mortalité sont également apparents et indiquent des changements dans le risque de décès par cancer. Une étude des tendances chronologiques récentes (1981–96) dans les causes les plus fréquentes de décès par cancer en Colombie par sexe et par âge, interprète également les raisons sous-jacentes des tendances temporelles observées.

Les données de survie en provenance de différents registres du cancer ont été analysées et publiées dans le cadre du projet sur la survie des cancéreux (voir Section 1.4).

### Fardeau mondial du cancer

D.M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, P. Pisani

Les estimations de l'incidence, de la mortalité et de la prévalence de 25 localisations de cancer ont été mises à jour pour l'année 2002. Les estimations sont réalisées au niveau du pays, par sexe et cinq grands groupes d'âge. Elles sont basées sur les taux d'incidence et de mortalité les plus récents, ainsi qu'avec les estimations de population pour l'année 2002. Elles sont disponibles à l'aide du logiciel GLOBOCAN 2000 (publié dans la série des publications sur support électronique du CIRC, comme CancerBase No. 5), dans laquelle ces

nouvelles estimations peuvent être téléchargées à partir du site internet *CANCERmondial*. Une version simplifiée avec des options limitées est également disponible sur l'internet (Section 7.1).

### Cancers d'étiologie connue

P. Pisani, P. Boffetta, D.M. Parkin, E. Riboli; avec le concours de H.-O. Adami, Stockholm (Suède); D. Easton, N.E. Day, Cambridge (RU); K. Hemminki, Heidelberg (Allemagne); M. Kogevinas, Barcelone (Espagne); R. Saracci, Pise (Italie)

L'organisation rationnelle d'interventions préventives nécessite la quantification du nombre des cas qui peuvent théoriquement être prévenus en évitant ou en réduisant l'exposition aux agents causaux. Nous menons une évaluation systématique de l'étendue du fardeau du cancer 'expliqué' et 'non expliqué' par les connaissances actuelles.

La proportion de tous les cancers imputables au tabagisme a été estimée à 18%, soit 1,4 million de nouveaux cas par an dans le monde (29% chez les hommes et 6% chez les femmes) vers 1990. Dans les pays en développement, au moins 22% de tous les nouveaux cas de cancer sont imputables à une infection virale (virus de l'hépatite B et C, certains virus du papillome humain, le virus d'Epstein-Barr, le VIH et le HTLV-I), parasitaires (Schistosomes et douves du foie) ou bactériennes (*H. pylori*); le chiffre correspondant dans les régions développées est estimé à 9%.

Avec le soutien du Programme "l'Europe contre le Cancer", les calculs détaillés pour les pays de l'UE, ont été réalisés pour plusieurs facteurs. De tous les cancers, 33% chez les hommes et 6% chez les femmes sont imputables au tabagisme actif. L'exposition passive des non-fumeurs à la fumée de l'époux(se) représente selon les estimations 1% de tous les cas de cancer du poumon. Dans l'UE, 5% de tous les cancers sont imputables au surpoids (3% chez les hommes, 6% chez les femmes). En ce qui concerne les cancers féminins, 11% sont imputés à une faible parité (moins de 3 enfants) ou à une première grossesse tardive (à l'âge de 30 ans et plus) et au

moins 5% des cas de cancer du sein sont dus à une consommation excessive d'alcool.

Les estimations sont à présent mises à jour pour inclure les nouveaux Etats Membres de l'UE.

### Le cancer en Afrique

D.M. Parkin, S.L. Whelan, J. Ferlay; avec le concours de M. Hamdi-Chérif, Sétif (Algérie); F. Sitas, Johannesburg (Afrique du Sud); H. Wabinga, Kampala (Ouganda)

Jusqu'à très récemment, la connaissance des variations du cancer en Afrique se fondait principalement sur le travail de cliniciens et de pathologistes faisant œuvre de pionniers, qui ont publié les séries de cas cliniques et pathologiques dans les années 50 et 60. La nouvelle publication intitulée *Cancer in Africa* présente une description de toutes les activités d'enregistrement du cancer passées et présentes en Afrique, avec leurs résultats. Outre les tableaux des taux d'incidence, les résultats des registres pour lesquels aucune population réaliste à risque n'a pu être dérivée, ou pour lesquels les taux calculés ont été considérés par les rédacteurs comme taux irréalistes, sont reproduits sous la forme de tableaux montrant des nombres de cas par groupes d'âge et par sexe, avec les fréquences en pourcentage par localisation et sexe. Pour accompagner la description pays par pays des profils de cancer, certains matériels de référence sur chaque pays sont présentés, avec une recension de toute la littérature publiée sur le profil du cancer dans ce pays.

Cet examen complet de l'épidémiologie et de la prévention de 20 cancers majeurs sur le continent africain s'appuie sur toutes les études importantes portant sur ce continent au cours des 50 dernières années. Des chapitres particuliers sont consacrés aux cancers de l'enfant et aux cancers liés au SIDA. Un cédérom accompagnant cet ouvrage permet à l'utilisateur d'analyser les données des registres contributeurs.

### **Carcinome rhinopharyngé chez les migrants aux Etats-Unis d'Amérique**

F. Bray; avec le concours de L. Mu, Shanghai (Chine)

Le carcinome rhinopharyngé (CRP) se distingue par une distribution géographique caractéristique, qui comporte des facteurs de risque environnementaux et génétiques. Les études de migrants fournissent des indications sur leur contribution étiologique relative. Cette étude met à jour les estimations du risque de CRP chez les migrants aux Etats-Unis d'Amérique en provenance de régions à haut risque et chez leur descendance, relativement à la population née aux Etats-Unis.

Les données du programme de surveillance, d'épidémiologie et des critères de contrôle (SEER) aux Etats-Unis pour la période 1973-99 ont été abstraits à l'aide du progiciel SEERStat, par race (Blancs, Noirs, Indiens d'Amérique ou d'Alaska, Chinois et Asiatiques du Sud-Est) et lieu de naissance (Etats-Unis,

Chine, Afrique du Nord, Asie du Sud-Est). Des modèles de régression logistique nichés ont été utilisés pour estimer le risque relatif de CRP selon les interactions entre race, période de diagnostic et lieu de naissance, ajustés pour l'âge et le sexe. 3422 cas de CRP confirmés par examen histologique et 1 902 889 autres témoins cancéreux ont été inclus à cette étude.

Sur tous les sujets nés aux Etats-Unis, les personnes d'origine chinoise avaient le risque le plus élevé (par rapport aux Blancs) quel que soit leur lieu de naissance, le risque relatif allant d'environ 25 pour quelqu'un né en Chine à plus de 50 pour un Chinois né en Asie du Sud-Est. Des risques modérément accrus ont été observés chez des Asiatiques du Sud-Est et des Indiens d'Amérique ou d'Alaska, et un léger excès a été observé chez les Noirs, tous relativement aux Blancs. Les compa-

raisons selon le lieu de naissance laissaient penser que les descendants nés aux Etats-Unis de migrants provenant de Chine conservent deux tiers des risques de CRP par rapport à leurs parents. Cependant, la diminution du risque était la plus frappante chez les descendants de migrants d'Asie du Sud-Est dont le risque diminuait des trois quarts par rapport à la première génération. La différence de diminution du risque entre les Chinois et les Asiatiques du Sud-Est pourrait s'expliquer par a) une prédisposition génétique plus forte au CRP chez les Chinois; b) certains facteurs de risque liés au mode de vie chinois qui sont lents à évoluer après émigration; ou c) une prévalence plus élevée de certains génotypes VEB chez les Chinois et leurs migrants.

### *1.3 Les cancers de l'enfant*

L'analyse de données fiables et comparables entre elles sur l'incidence du cancer chez l'enfant dans le monde entier a mis en évidence des différences géographiques et ethniques qui ont donné des indications utiles quant à l'étiologie de ces cancers. Plusieurs études des rayonnements comme cause de cancer chez l'enfant sont décrites à la section 2.6.

#### **Système automatisé d'information sur les cancers de l'enfant (ACCIS)**

E. Šteliarová-Foucher, D.M. Parkin, N. Milton, M.T. Valdivieso-Gonzales; avec le concours de F. Berrino, Milan (Italie); J.W.W. Coebergh, Eindhoven (Pays-Bas); P. Kaatsch, Mayence (Allemagne); B. Lacour, Nancy (France); C.A. Stiller, Oxford (RU)

Avec le soutien de la Commission européenne

A de nombreux égards, le cancer de l'enfant diffère du cancer de l'adulte. Le Système automatisé d'information sur les cancers de l'enfant (ACCIS) est un

projet permettant de recueillir, de présenter, d'interpréter et de diffuser les données sur les cancers de l'enfant en Europe.

Avec la collaboration de quelque 80 registres du cancer au sein de la population, y compris une douzaine de registres pédiatriques spécialisés, les données ont été assemblées sur quelque 160 000 cas de cancer chez les enfants et les adolescents (tranche d'âge 0-19 ans), diagnostiqués dans toute l'Europe depuis 1970, et constituant la base de données la plus grande au monde de ce type. Au milieu de l'année 2003, on a relancé un nouveau recueil de données pour mettre à jour la base de données, qui amènera la couverture jusqu'à l'an 2000. Les taux d'incidence et la survie peuvent être calculés par sexe, période d'incidence, groupe d'âge, type de tumeur et méthode diagnostique.

Le logiciel ACCISpass 1.01 a été lancé et distribué à tous les registres con-

tributeurs. Ceci permet l'accès à la base de données ACCIS et calcule l'incidence et les taux de survie pour des sous-ensembles sélectionnés de fiches. Une nouvelle version, permettant l'analyse pour des groupes de patients définis par l'utilisateur, est en préparation.

Le projet ACCIS est présenté sur le site internet (<http://www-dep.iarc.fr/accis.htm>). L'information sur l'incidence et la survie des enfants et des adolescents en Europe est présentée en plus de 100 tableaux. Un progiciel offrant des données plus complètes et des outils d'analyse est en développement.

Les données recueillies sont diffusées à tous les chercheurs intéressés pour encourager la recherche sur les causes du cancer chez l'enfant et pour évaluer les progrès de la prise en charge des patients au niveau de la population. L'analyse et l'interprétation des données sont réalisées par les collaborateurs au projet ACCIS (voir infra).

## Études descriptives des cancers de l'enfant

E. Štellarová-Foucher, D.M. Parkin, H.-M. Yang, N. Milton; avec le concours de P. Kaatsch, Mayence (Allemagne); B. Lacour, Nancy (France); C.A. Stiller, Oxford (RU); et les collaborateurs d'ACCIS

Dans le cadre de l'étude ACCIS (voir supra), une action coordonnée pour l'exploration de la base de données ACCIS et de l'interprétation des résultats a été lancée en 2003. L'objectif consiste à traiter la grande quantité d'informations contenues dans la base de données et de diffuser les résultats vers la communauté scientifique. En collaboration avec une trentaine d'épidémiologistes et de cliniciens, les points généraux de l'incidence et de la survie liée au cancer de l'enfant au cours des trente dernières années, ainsi que certains types de tumeurs, ont été passés en revue.

L'incidence et la survie des enfants au Zimbabwe a été étudiée en collaboration avec le registre du cancer de Harare. Il s'agit de la première description au sein de la population de la survie du cancer en Afrique et du niveau très médiocre de la survie (survie globale à cinq ans de 20%)

qui reflète le manque de soutien apporté au traitement des cancers de l'enfant, mais aussi une présentation le plus souvent tardive, due à une absence de prise de conscience de la maladie (survie à cinq ans de 33% pour les rétinoblastomes).

Dans une étude de l'incidence des tumeurs cérébrales chez des enfants costariciens pour la période 1981–96, les raisons possibles des faibles taux d'incidence ont été examinées en détail. Le taux standardisé pour l'âge des tumeurs cérébrales était de 15,3 par million, environ la moitié du chiffre observé dans les pays développés. Ceci peut s'expliquer par un sous-diagnostic, notamment l'absence de méthodes diagnostiques non invasives, par contraste aux régions où l'imagerie par résonance magnétique est disponible pour le diagnostic.

Un chapitre particulier de l'ouvrage *Cancer in Africa* (voir supra) a été consacré à l'épidémiologie des cancers de l'enfant.

Les données publiées dans les volumes de *l'International Incidence of Childhood*

*Cancer* ont été utilisées pour analyser les formes que prennent l'incidence et la distribution de la leucémie dans différents groupes de population dans le monde. Un pic de survenue de leucémie lymphoïde chez les jeunes enfants âgés de 2 à 3 ans est associé, notamment dans les pays développés, à une origine ethnique blanche et semble être lié d'une part au groupe ethnique et d'autre part au niveau socio-économique du pays (voir Figure 9). La comparaison avec les données des années 1970 et 1980, les périodes couvertes dans les deux volumes, ont révélé une tendance légère à l'augmentation pour les taux d'incidence.

## Tumeurs néonatales

A.J. Sasco; avec le concours de S.W. Moore, Le Cap (Afrique du Sud); J. Plaschkes, A. Zimmermann, Berne (Suisse); R.C. Rudigoz, Lyon (France); D. Satgé, Tulle (France)

Les tumeurs néonatales, y compris les tumeurs malignes, représentent une possibilité exceptionnelle d'étudier l'histoire naturelle du développement du cancer et des tumeurs en général et peuvent fournir des pistes pour des possibilités de thérapie. Un groupe de travail international a été mis sur pied pour passer en revue l'épidémiologie [316], préparer un article présentant la conception de l'étude et présenter des projets particuliers pour étudier ces tumeurs rares, y compris les questions étiologiques, s'appuyant sur la courte période des expositions et l'approche moléculaire pour élucider les mécanismes moléculaires et génétiques de la prolifération, de la différenciation et de la régression. Les liens entre le développement foetal et le développement tumoral doivent clairement être mieux étudiés [430].

Hormis les cancers, certaines tumeurs bénignes comme les angiomes sont fréquentes. Une étude cas-témoins des angiomes néonataux a été menée dans les trois plus grandes unités obstétriques publiques de Lyon pour évaluer, notamment, le rôle des maladies et des expositions maternelles au cours de la grossesse. Les premiers

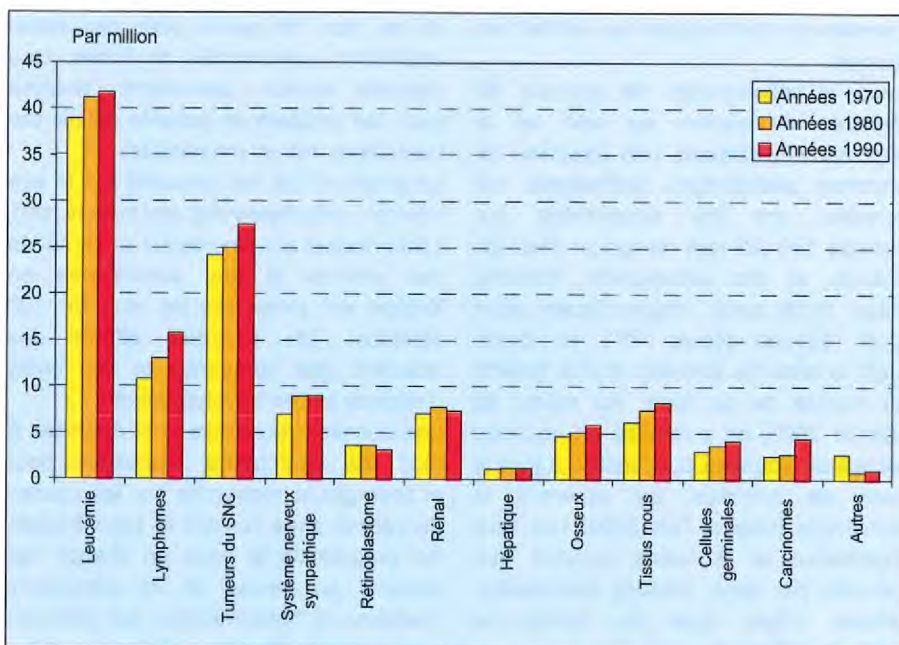


Figure 8. Taux d'incidence de cancers standardisés pour l'âge, en Europe (base de données ACCIS), pour les enfants de 0 à 14 ans.

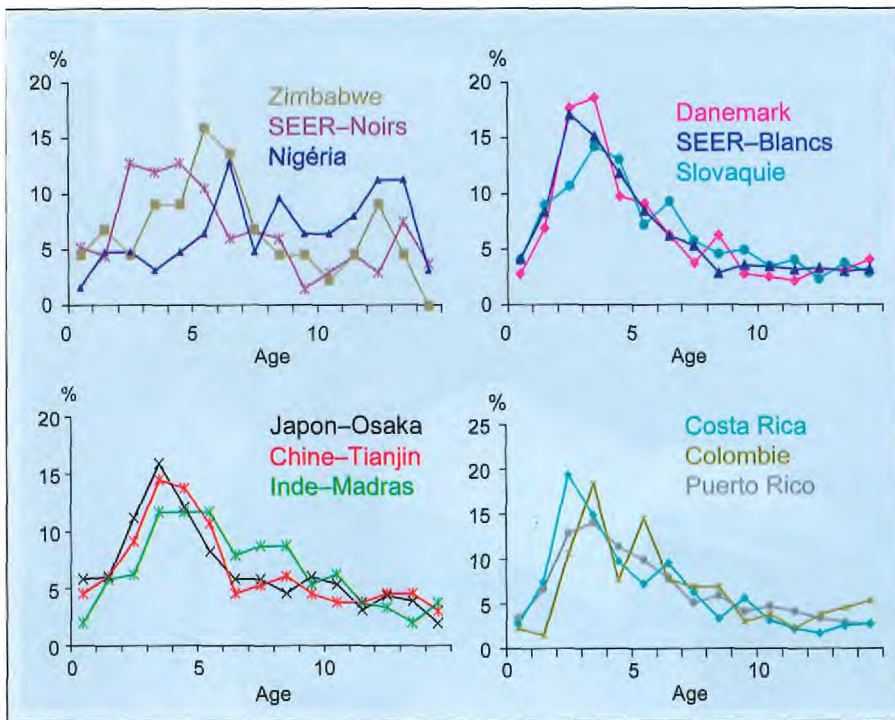


Figure 9. Incidence de la leucémie lymphoïde dans les années 1980 : distribution par âge.

résultats basés sur 176 cas et 427 témoins appariés sur la date et l'hôpital de naissance indiquent qu'un peu plus de filles que de garçons sont affectés et que les angiomes sont plus fréquents chez les enfants nés de mère ayant eu des grossesses à problèmes et soumises à un traitement médicamenteux. Le risque d'angiomes est également plus élevé chez les enfants nés de familles déjà affectés par cette maladie.

## 1.4 Survie des cancéreux

Les estimations de survie calculées dans la population pour des groupes non sélectionnés de cancéreux permettent d'effectuer des comparaisons valides et non biaisées entre populations. Bien que ces estimations ne puissent être utilisées pour évaluer l'efficacité de traitements particuliers (ce qui est la fonction des essais cliniques randomisés), elles fournissent une mesure de l'efficacité du diagnostic global de cancer et des services de traitement dans la communauté. La comparaison de la survie entre différentes populations et différents sous-groupes de population offre des pistes valables pour l'organisation et l'amélioration des stratégies de lutte contre le cancer au niveau national et régional. On ne dispose que de données limitées sur la survie du cancer au sein de la population dans les pays en développement.

### Survie dans les pays en développement

R. Sankaranarayanan, D.M. Parkin, R. Sankila, R. Kumar; avec le concours de: Algérie, M. Hamdi-Cherif, Sétif; Autriche, V. Levin, Vienne; Chine, J. Chen, Qidong; Fan Jin, Shanghai; Costa Rica, M. Sanchez Roja, R. Herrero, San José; Cuba, A. Lence, L. Fernandez Garrotte, La Havane; Gambie, E. Bah; Allemagne, H. Brenner, A. Gondos, Heidelberg; Inde, D.D. Patel, D.V. Bala, Ahmedabad; J. Cherian, R. Rajkumar, Ambillikal; K. Jayant, B.M. Nene, A.M. Budukh, Barsi; S. Khanare, R. Dikshit, Bhopal; V. Shanta, R. Swaminathan, Chennai; P. Gangadharan, K. Jayalakshmi, Karunagappalli; B.B. Yeole, L.

Sunny, Mumbai; Pakistan, Y. Bhurgri, Karachi; Philippines, D. Esteban, Manille; Singapour, H. Lee, K. Chia; Thaïlande, V. Lornvidhaya, S. Srisukho, Chiang Mai; S. Sriamporn, S. Wiangnon, Khon Kaen; Turquie, S. Eser, Izmir; Ouganda, H. Wabinga, S. Nambooze, Kampala; RU, R.J. Black, Edimbourg; Zimbabwe, L. Levy, M. Bassett, B. Mauchaza, E. Chokunonga, Harare

Les données de survie du cancer au sein de la population sont un indicateur important pour l'évaluation de l'efficacité des services de lutte anti-cancéreuse dans une région donnée. Une collaboration a été établie avec des registres de

Tableau 1. Taux de survie relative à 5 ans (%) pour certains cancers en Inde et en Thaïlande

Registre	Côlon	Rectum	Sein	Col utérin	Ovaire	Leucémie	Lymphome
<b>Thaïlande</b>							
Chiang Mai	31,6	30,4	62,8	60,7	48,7	13,7	30,0
Khon Kaen	43,5	43,5	63,9	56,8	61,4	ND	47,1
<b>Inde</b>							
Mumbai	34,3	30,4	46,8	47,8	25,0	16,0	37,7

ND, non disponible



population pour décrire l'expérience de survie globale et spécifique du stade au diagnostic des patients enregistrés entre 1990–1999 dans des populations chinoises (Beijing, Qidong, Shangai, Tianjin), costariciennes, colombiennes (Cali), cubaines, gambiennes, indiennes (Ahmedabad, Bhopal, Chennai, Karunagappalli, Kolkata, Mumbai), pakistanaises (Karachi), philippines (Manille, Rizal-DOH), singapouriennes, thaïlandaises (Chiang Maï, Khon Kaen), ougandaises (Kampala), vietnamiennes (Ho Chi Minh Ville) et zimbabwéennes (Harare). Les registres utilisent des méthodes actives et passives pour obtenir une information de suivi sur le statut vital des cas d'incidence et offrir des données sur tous les cas incidents pour la période d'étude pour toutes les localisations de cancer (ou certaines dans le cas de certains registres). Les données sont soumises à des vérifications de qualité uniforme (proportion des cas avec vérification histologique du diagnostic, proportion des cas enregistrés sur la seule base du certificat de décès) et des vérifications de validation.

L'analyse des données en provenance de Singapour, de Mumbai, de Chiang Mai et de Khon Kaen est terminée. Les détails de la survie concernant certains cancers de ces registres figurent au tableau 1. Les résultats pour certaines localisations de cancer de Singapour, de Mumbai et de Kampala ont été publiés [137, 408, 542, 543]. L'analyse des données pour Qidong et Shangai (Chine), Chennai, Barsi, Karunagappalli et Bhopal (Inde), Harare (Zimbabwe) et Kampala (Ouganda) est en cours. Une monographie présentant les résultats de cette étude est en préparation.



Figure 10. Une patiente sous radiothérapie en Thaïlande

## Deuxième Partie

# Causes environnementales du cancer

On estime qu'une part considérable des cancers sont provoqués par des expositions environnementales, et nombre des agents responsables en cause ont à présent été identifiés. Le CIRC dirige depuis longtemps un programme d'évaluation des indications scientifiques liées à ces expositions (les Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme), et il conduit des études épidémiologiques et de laboratoire conçues pour définir plus clairement les agents en cause et leurs effets quantitatifs.

Beaucoup de travaux ont porté notamment sur les causes professionnelles du cancer et la cancérogenèse chimique, mais aujourd'hui, une attention particulière est portée aux facteurs alimentaires et aux effets hormonaux qui leur sont associés, ainsi qu'à un certain nombre d'agents infectieux, et notamment les virus. Parallèlement, des efforts constants sont en cours pour aboutir à une meilleure compréhension des effets d'agents cancérogènes bien connus comme le tabac et les rayonnements.



Exposition à l'aflatoxine par des arachides infestées par *Aspergillus*

## 2.1 Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme

Les *Monographies du CIRC sur l'Évaluation des Risques de Cancérogénicité pour l'Homme* sont une série de rapports de consensus mis au point par des groupes de travail internationaux composés d'experts scientifiques. Depuis 1971, cette série compte 86 volumes qui ont évalué les dangers cancérogènes attachés à près de 900 agents différents. Il peut s'agir de produits chimiques, de groupes de produits chimiques liés entre eux, de mélanges complexes, d'expositions professionnelles, de traitements pharmaceutiques, d'habitudes culturelles ou liées au mode de vie, d'agents physiques ou d'agents biologiques. Les listes d'évaluations, le résumé de chaque évaluation ainsi que les principes régissant le développement de ces évaluations, se trouvent sur le site internet <http://monographs.iarc.fr>.

Chaque monographie prend en considération les indications disponibles sur la cancérogénicité de ces expositions pour l'homme, les indications de cancérogénicité pour l'animal de laboratoire ainsi que d'autres données pertinentes à l'évaluation de la cancérogénicité et de ses mécanismes. Une évaluation globale indique la détermination consensuelle sur le fait de savoir si l'agent pose un danger cancérogène pour l'homme. Les 889 agents et conditions d'exposition évalués jusqu'à ce jour ont été classés de la façon suivante :

Groupe 1	<i>Cancérogène pour l'homme</i>	91 agents
Groupe 2A	<i>Probablement cancérogène pour l'homme</i>	64 agents
Groupe 2B	<i>Peut-être cancérogène pour l'homme</i>	238 agents
Groupe 3	<i>Inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme</i>	495 agents
Groupe 4	<i>Probablement pas cancérogène pour l'homme</i>	1 agent



Figure 11. *Aristolochia contorta*, employée pour différentes indications thérapeutiques en médecine traditionnelle chinoise, contient des acides aristolochiques.

V.J. Coglianò, R.A. Baan, K. Straif, Y. Grosse, B. Secretan, F. El Ghissassi, J.M. Rice, C. Partensky, L. Stayner, E. Suonio, E. Perez, S. Egraz, M. Lézère, J. Mitchell. Les membres d'autres services ont également apporté leur concours à ce programme : P. Boffetta, P. Brennan, J. Cheney, R. Durusoy, S. Franceschi, M.D. Friesen, P. Hainaut, M. Hashibe, R. Hung, S. Lewis, A. 't Mannetje, N. Napalkov, H. Ohgaki, H. Ohshima, R. Sankaranarayanan, A.J. Sasco, V. Sewram, M. Shen, J. Smith, S.V. Tavtigian, J.E. Tyczynski, S. Vaccarella, H. Vainio

Des groupes de travail se sont réunis pour développer cinq nouveaux volumes (Nos. 82-86) au cours de l'exercice 2002-03. En outre, un groupe consultatif formé de chercheurs provenant d'agences sanitaires et d'institutions de recherche nationales et internationales s'est réuni pour conseiller le programme sur les priorités futures en matière d'évaluation. Cette assistance fait en sorte que les futures monographies sont pertinentes pour les besoins des États

participants du CIRC et pour la communauté de la santé publique et qu'elles reflètent également l'état actuel de la recherche scientifique.

**Certaines plantes médicinales traditionnelles, certaines mycotoxines, le naphthalène et le styrène** (Volume 82, février 2002)

Un groupe de travail réunissant 29 experts scientifiques venus de 15 pays a évalué les indications de cancérogénicité liées à certains remèdes phytothérapeutiques traditionnels, certaines mycotoxines, le naphthalène et le styrène.

**Les plantes médicinales traditionnelles** concernent un groupe extrêmement divers de préparations qui trouvent leur origine dans de nombreuses cultures différentes. Dans certains pays en développement, une grande proportion de la population s'appuie sur des praticiens traditionnels et leurs collections de plantes médicinales

pour répondre à leurs besoins de santé. Au cours des dernières années, de tels produits sont apparus dans les pays développés et sont parfois commercialisés pour des usages, comme les régimes de perte de poids ou les améliorations de performance athlétique, qui n'avaient jamais été envisagés dans les systèmes de santé traditionnels dont ils proviennent. Dans de nombreux pays, les remèdes phytothérapeutiques ne sont pas assujettis à des normes rigoureuses en ce qui concerne la manufacture, l'activité, la qualité et la sûreté.

Suite à une flambée de fibrose rénale progressant très rapidement en Belgique, entre autres, qui a touché des femmes suivant un régime amaigrissant à base d'un mélange d'herbes asiatiques, une prévalence élevée de tumeurs urothéliales du pelvis rénal, de l'urètre et de la vessie ont été associées à la consommation de ce mélange de plantes qui contenait des

acides aristolochiques. Le groupe de travail a évalué que les remèdes phytothérapeutiques contenant des espèces de plantes du genre *Aristolochia* étaient *cancérogènes pour l'homme* (Groupe 1), et que les mélanges naturels d'acides aristolochiques étaient *probablement cancérogènes pour l'homme* (Groupe 2A). On utilise depuis longtemps les herbes contenant des dérivés de l'antraquinone comme laxatif. Dans des expérimentations animales, le 1-hydroxyanthraquinone a induit des adénocarcinomes de l'intestin chez les rats, et la racine de garance des teinturiers (*Rubia tinctorum*), qui contient du 1,3-dihydroxy-2-hydroxyméthylantraquinone, provoquait de légères augmentations de carcinomes hépatocellulaires et des adénomes et carcinomes du cortex rénal chez les rats. Le groupe de travail a évalué que le 1-hydroxyanthraquinone est *peut-être cancérogène pour l'homme* (Groupe 2B) et a classé la racine de garance comme *inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme* (Groupe 3).

La riddelliine est un alcaloïde pyrrolizidinique que l'on retrouve dans plusieurs espèces *Senecio*, y compris *S. longilobus*, utilisé comme tisane dans le Sud-Ouest des Etats-Unis d'Amérique. La riddelliine a induit des hémangiosarcomes hépatiques chez des rats mâles et femelles, et chez des souris mâles, des adénomes bronchiolo-alvéolaires et des carcinomes chez les souris femelles, et des carcinomes hépatocellulaires et/ou des adénomes et des leucémies des cellules mononucléaires chez des rats mâles et femelles. Le groupe de travail a évalué la riddelliine comme *peut-être cancérogène pour l'homme* (Groupe 2B).

**Certaines mycotoxines.** La fumonisine B<sub>1</sub> est le membre le plus prévalent de la famille des toxines produites par plusieurs espèces du genre fongique *Fusarium*. Ces champignons se développent principalement dans le maïs infecté avant la récolte. L'exposition humaine, à des niveaux de microgrammes par milligrammes par jour de fumonisine B<sub>1</sub>. La fumonisine B<sub>1</sub> purifiée a induit des adénomes hépatocellulaires et des

carcinomes chez des souris femelles, des cholangiofibroses et des carcinomes hépatocellulaires chez les rats mâles dans une étude, et des carcinomes des tubules rénaux chez des rats mâles dans une autre. La fumonisine B<sub>1</sub> semble perturber le métabolisme des sphingolipides, des phospholipides et des acides gras et ceci semble être un important aspect du mode d'action toxique de ce composé, y compris sa cancérogénicité chez l'animal. On a observé cette perturbation métabolique dans de nombreuses espèces animales après exposition à la fumonisine B<sub>1</sub>, et dans une seule étude humaine. Le groupe de travail a évalué la fumonisine B<sub>1</sub> comme *peut-être cancérogène pour l'homme* (Groupe 2B).

Dans une mise à jour des données portant sur la cancérogénicité des aflatoxines, ce groupe de travail a réaffirmé la précédente évaluation des aflatoxines d'origine naturelle comme *cancérogènes pour l'homme* (Groupe 1).

**Le naphthalène** est un hydrocarbure aromatique important au point de vue commercial et produit à partir de goudrons de houille et de pétrole. L'exposition humaine peut survenir au cours de sa production, au cours de son utilisation comme intermédiaire industriel, provenir de la fumée de tabac, dans le traitement du bois à la créosote et au cours de son utilisation comme antimité. On ne disposait d'aucune information pertinente sur la cancérogénicité du naphthalène pour l'homme. Dans des études d'inhalation, le naphthalène a provoqué une augmentation de l'incidence d'adénomes bronchio-alvéolaires chez des souris femelles, et de neuroblastomes de l'épithélium olfactif et des adénomes de l'épithélium respiratoire nasal chez des rats mâles et femelles. Ces résultats ont amené le groupe de travail à évaluer le naphthalène comme *peut-être cancérogène pour l'homme* (Groupe 2B).

**Le styrène** est utilisé de façon intensive dans la manufacture de résines polystyrènes et dans des co-polymères avec l'acrylonitrile et le 1,3-butadiène (plastiques renforcés). L'exposition de la

population générale au styrène survient à des niveaux de microgrammes par jour, principalement en raison de l'inhalation de l'air ambiant pollué et de la fumée de cigarette, et de la consommation d'aliments qui ont été en contact avec des polymères contenant du styrène. Des études de cohorte de la production de monomères et de polymères de styrène, de plastiques renforcés par du verre et du caoutchouc styrène-butadiène ont fourni des indications limitées de cancérogénicité pour l'homme. On avait également des indications limitées de la cancérogénicité chez l'animal de laboratoire, sur la base d'une augmentation des tumeurs pulmonaires chez les souris, mais pas chez les rats, après une exposition par inhalation. Ces tumeurs apparaissent probablement de la formation *in situ* d'oxyde styrène-7,8. Le groupe de travail a évalué le styrène comme *peut-être cancérogène pour l'homme* (Groupe 2B).

#### **Fumée de tabac et tabagisme involontaire** (Volume 83, juin 2002)

La fumée de tabac se pratique dans le monde entier par plus d'un milliard d'individus. Cependant, si sa prévalence a diminué dans de nombreux pays développés, elle demeure élevée dans d'autres et augmente chez les femmes dans les pays en développement. Entre un cinquième et deux tiers des hommes dans la plupart des populations fument. Les taux de tabagisme chez les femmes varient plus largement mais égalent rarement ceux des hommes.

Le cancer pulmonaire est la cause la plus fréquente de décès par cancer dans le monde. La principale cause revient au tabagisme, principalement à la cigarette. Dans des populations où l'utilisation de la cigarette est prolongée, la proportion des cas de cancer du poumon imputables à la fumée de cigarette a atteint 90%. L'arrêt du tabagisme à quelque âge que ce soit permet d'éviter une augmentation du risque de cancer du poumon associé à la poursuite du tabagisme; plus l'interruption du tabagisme intervient tôt, plus grand est le bénéfice.

**Tabagisme et fumée de tabac.** Le groupe de travail a évalué le tabagisme et la fumée du tabac comme *cancérogènes pour l'homme* (Groupe 1). Dans la précédente Monographie du CIRC sur le Tabagisme (Volume 38, 1986), on a pu identifier les cancers du poumon, de la cavité buccale, du pharynx, du larynx, de l'œsophage (carcinome épidermoïde), du pancréas, de la vessie et du pelvis rénal comme étant provoqués par la fumée du tabac. De nombreuses études ultérieures viennent étayer ces rapports causals. En outre, on dispose à présent d'indications suffisantes d'une association causale entre le tabagisme à la cigarette et les cancers des cavités nasales et des sinus nasals, de l'œsophage (adénocarcinome), de l'estomac, du foie, du rein (carcinome des cellules rénales), du col utérin et la leucémie myéloïde.

La fumée du cigare et/ou de la pipe est fortement liée au cancer de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx, du larynx et de l'œsophage, l'ampleur du risque étant semblable à celle du tabagisme à la cigarette. Ces risques augmentent avec la quantité de cigares et/ou de pipe fumée et avec la combinaison de consommation d'alcool et de tabac. La fumée du cigare et/ou de la pipe est associée de façon causale au cancer du poumon et l'on dispose d'indications que la fumée du cigare et/ou de pipe est également liée de façon causale aux cancers du pancréas, de l'estomac et de la vessie.

La fumée de *bidis* est la forme la plus fréquente de tabagisme en Inde, et cette forme est également prévalente dans d'autres pays d'Asie du Sud; elle devient un problème nouveau aux Etats-Unis d'Amérique. La fumée de *bidis* a été évaluée comme cancérogène dans le Volume 38 des Monographies du CIRC et des études ultérieures ont fourni des indications supplémentaires de causalité, avec de fortes associations aux cancers de différentes localisations : cavité buccale (y compris des sous-localisations), pharynx, larynx, œsophage, poumon et estomac. Presque toutes les études montrent des tendances signifi-

catives avec la durée du tabagisme aux *bidis* et le nombre de *bidis* fumés.

Les études passées en revue ont mis en évidence les indications d'une synergie (à savoir un effet combiné qui est plus qu'additif) entre le tabagisme et plusieurs causes professionnelles de cancer du poumon (arsenic, amiante et radon), et entre le tabagisme et la consommation d'alcool pour les cancers de la cavité buccale, du pharynx, du larynx et de l'œsophage, et entre le tabagisme et l'infection par le virus du papillome humain pour le cancer du col utérin. Les données étaient insuffisantes pour permettre d'évaluer les indications d'une synergie entre le tabagisme et d'autres causes connues du cancer (comme le virus de l'hépatite B et l'alcool pour le cancer hépatique).

Des associations causales ont été clairement établies entre le tabagisme actif et les conséquences néfastes pour la reproduction et un grand nombre de maladies non néoplasiques, y compris la maladie pulmonaire obstructive chronique et les maladies cardiovasculaires. Le

**tabagisme involontaire (ou passif)** est l'exposition secondaire à la fumée (ou "environnementale"), qui est un mélange de fumée principale expirée et de fumée libre dégagée par une cigarette ou un autre produit du tabac (cigare, pipe, *bidi* etc.) en train de se consumer. Le tabagisme involontaire se comprend ainsi comme l'inspiration de cancérogènes et d'autres composants toxiques qui sont présents dans la fumée de tabac produite par le tabagisme actif.

Plus de 50 études du tabagisme involontaire lié au risque de cancer du poumon chez des personnes n'ayant jamais fumé, notamment le conjoint de fumeurs, ont montré pour la plupart un risque accru, notamment pour les personnes les plus exposées. Des méta-analyses ont été menées dans lesquelles les estimations de risque relatif des études individuelles sont réunies et ont montré qu'il existe une association constante et statistiquement significative entre le risque de cancer du poumon chez le conjoint de fumeurs et l'exposition à la fumée de tabac secondaire du conjoint qui fume. L'excès de risque est de 20% pour les femmes et de 30% pour les hommes, et demeure après correction de certaines sources de biais et de confusion. L'excès de risque s'accroît avec le niveau d'exposition. D'autres méta-analyses du cancer du poumon chez les personnes n'ayant jamais fumé exposées à la fumée de tabac secondaire sur leur lieu de travail ont démontré un risque accru de façon statistiquement significative de 16 à 19%. Ces indications sont suffisantes pour conclure que le tabagisme involontaire est une cause de cancer du poumon chez les personnes n'ayant jamais fumé. L'ampleur des risques observés est raisonnablement conforme aux prédictions basées sur des études du tabagisme actif dans de nombreuses populations. Le groupe de travail a évalué le tabagisme involontaire comme *cancérogène pour l'homme* (Groupe 1).

Chez l'homme, les concentrations d'adduits de cancérogènes aux macromolécules biologiques, y compris les

**Tableau 2.** Localisations de cancers évalués comme étant causés par la fumée de tabac dans le cadre du Programme des Monographies du CIRC

Organe	Risque relatif
<b>Evaluation de 1986 (Vol. 38)</b>	
Poumon	20–30
Vessie et pelvis rénal	5–6
Cavité buccale	4–5
Pharynx	4–5
Larynx	4–5
Oesophage (épidermoïde)	4–5
Pancréas	4–5
<b>Localisations supplémentaires (évaluation de 2002) (Vol. 83)</b>	
Rein	2–3
Estomac	2–3
Oesophage (adénocarcinome)	2–3
Foie	2–3
Cavités nasales et sinus	2–3
Leucémie myéloïde	2–3
Col utérin	2

On n'a aujourd'hui aucune indication de ce que le tabagisme provoque le cancer du sein, de la prostate ou de l'endomètre.

adduits hémoglobiniques d'amines aromatiques et les adduits albuminiques d'hydrocarbures aromatiques polycycliques sont plus élevées chez les fumeurs involontaires adultes et chez les enfants de mère fumeuse que chez les individus non exposés à la fumée de tabac secondaire. Les concentrations d'adduits protéiques dans le cordon ombilical sont corrélées à celles du sang maternel mais sont plus faibles. Les quelques études des niveaux d'adduits à l'ADN dans les leucocytes de non-fumeurs exposés et non exposés ont pour la plupart été incapables de montrer des différences claires. Les niveaux urinaires de métabolites du cancérigène spécifique du tabac, le 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, sont toujours élevés chez les fumeurs involontaires, bien que 1 à 5% seulement soient aussi élevés que ceux des fumeurs. Les données portant sur l'accumulation par les non-fumeurs de 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, un cancérigène pulmonaire chez les rongeurs, étaye l'hypothèse d'un lien causal entre l'exposition à la fumée de tabac secondaire et au développement du cancer du poumon. On dispose d'indications suffisantes chez l'animal de laboratoire pour affirmer que les condensats de 'fumée libre' sont cancérigènes. La génotoxicité de la 'fumée libre', 'la fumée de tabac environnementale', les condensats de 'fumée libre' ou un mélange de condensats de 'fumée libre' et de 'fumée principale' a été démontrée dans des systèmes expérimentaux, *in vitro* et *in vivo*.

Le tabagisme involontaire a été associé à un certain nombre de maladies non néoplasiques et à des effets néfastes chez les personnes n'ayant jamais fumé, y compris des enfants et des adultes. Les études épidémiologiques ont démontré que l'exposition à la fumée de tabac secondaire est étiologiquement associée aux maladies coronariennes. Selon les méta-analyses disponibles, il a été estimé que le tabagisme involontaire accroît le risque de maladies coronariennes aiguës de 25 à 35%. Les effets néfastes du tabagisme involontaire sur l'appareil

respiratoire ont également été décelés chez des enfants et chez des adultes. Certains effets sur la fonction pulmonaire ont été décelés, mais leur pertinence médicale est incertaine. Le tabagisme maternel à la cigarette a été associé de façon répétée à des effets néfastes sur la croissance fœtale; les nouveau-nés à terme de femmes qui fument pèsent environ 200 g de moins que les nouveau-nés nés de non-fumeuses. Un effet négatif plus faible a été attribué au tabagisme passif de la mère.

### **Certains désinfectants et contaminants de l'eau de boisson, y compris**

#### **l'arsenic** (Volume 84, octobre 2002)

Un groupe de travail de 23 experts venant de 13 pays différents s'est réuni à Lyon pour évaluer le pouvoir cancérigène de l'arsenic contaminant généralement naturel de l'eau de boisson, et de la chloramine, utilisée comme désinfectant de l'eau. Le groupe de travail a aussi évalué ou ré-évalué quatre produits formés lors de la désinfection de l'eau de boisson, l'hydrate de chloral, les acides di- et trichloroacétiques, et la 3-chloro-4-(dichlorométhyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (appelée aussi MX).

L'arsenic et ses composés ont été précédemment évalués dans le Supplément 7 des Monographies du CIRC (1987) comme *cancérigènes pour l'homme* (Groupe 1), sur la base d'un risque accru de cancer de la peau observé chez les patients traités à l'arsenic inorganique et d'un risque accru de cancer du poumon trouvé chez les mineurs et les travailleurs de fonderie exposés au même arsenic. On trouve des taux élevés d'arsenic dans l'eau de boisson de certaines régions comme la Chine, l'Amérique latine, le Bangladesh et le Bengale occidental. Après avoir revu les études épidémiologiques, le groupe de travail a évalué l'arsenic dans l'eau de boisson (principalement inorganique, sous forme d'arsenate et à moindre degré d'arsenite) comme *cancérigène pour l'homme* (Groupe 1), sur la base d'indications de cancérigénité *suffisantes* avec un risque accru de cancer de la

vessie, du poumon et de la peau chez l'homme. Les études sur l'arsenic inorganique chez les animaux de laboratoire ont montré des indications *limitées* de cancérigénité, mais l'acide diméthylarsinique (une forme organique de l'arsenic) a montré des indications *suffisantes* de cancérigénité chez les animaux de laboratoire, avec production de tumeurs de la vessie chez le rat et du poumon chez la souris après administration orale.

La chloramine est de plus en plus utilisée pour désinfecter l'eau de boisson. En l'absence de données de cancer chez l'homme et sur la base d'indications *insuffisantes* de cancer par monochloramine chez l'animal de laboratoire, la chloramine a été évaluée comme *inclassable quant à sa cancérigénité pour l'homme* (Groupe 3).

Comme dans leurs évaluations précédentes (Volume 63, 1995), l'hydrate de chloral et l'acide trichloroacétique ont été évalués comme *inclassables quant à leur cancérigénité pour l'homme* (Groupe 3) par manque de données de cancer chez l'homme et sur la base d'indications *limitées* de cancérigénité chez l'animal de laboratoire. L'acide dichloroacétique, évalué précédemment comme *inclassable quant à sa cancérigénité pour l'homme* (Groupe 3) (Volume 63, 1995), a été réévalué comme *peut-être cancérigène pour l'homme* (Groupe 2B) en l'absence de données de cancer chez l'homme, et sur la base d'indications *suffisantes* de cancérigénité chez l'animal de laboratoire. Il induit des adénomes et/ou des carcinomes hépatocellulaires après administration orale chez le rat et la souris.

On ne dispose pas de données de cancer chez l'homme pour le MX, et il y a des *indications limitées* de cancer chez l'animal de laboratoire provenant d'une seule étude chez le rat mâle et femelle où des tumeurs bénignes et malignes de la thyroïde et des tumeurs mammaires ont été induites. Cependant, le MX a été évalué comme *peut-être cancérigène pour l'homme* (Groupe 2B), en tenant

compte du fait qu'il est un mutagène puissant qui agit directement chez les bactéries et les cellules mammaliennes, qu'il est un mutagène chromosomique *in vitro* et *in vivo* et qu'il induit des tumeurs de la thyroïde par un mécanisme autre qu'une promotion hormonale induite par la TSH.

#### **Chique de bétel et de noix d'arec et certaines nitrosamines liées à la noix d'arec (Volume 85, juin 2003)**

Un groupe de travail réunissant 16 experts venus de sept pays différents a réévalué les indications de cancérogénicité de la chique de bétel et de noix d'arec et certaines nitrosamines liées à la noix d'arec. La chique de bétel et de noix d'arec se pratique dans de nombreuses régions d'Asie et dans des communautés asiatiques émigrées ailleurs dans le monde. On compte des centaines de millions d'adeptes de cette pratique dans le monde.

Le groupe de travail a évalué la chique de bétel avec tabac comme *cancérogène pour l'homme* (Groupe 1) sur la base d'indications suffisantes d'un risque accru de cancer de la cavité buccale, du pharynx et de l'œsophage tirées d'études épidémiologiques du cancer humain, principalement menées en Inde et au Pakistan. Les études menées sur la chique de bétel et sur la noix d'arec avec tabac chez l'animal de laboratoire fournissent aujourd'hui également des indications *suffisantes* de cancérogénicité.

Le groupe de travail a évalué la chique de bétel sans tabac comme *cancérogène pour l'homme* (Groupe 1), sur la base d'indications *suffisantes* d'un risque accru de cancer buccal. Des études épidémiologiques récentes en provenance d'Inde et du Pakistan et des études menées à Taïwan (Chine), où l'on n'ajoute pas de tabac à la chique de bétel, ont permis de distinguer l'effet de la chique de bétel avec ou sans tabac. Les études de la chique de bétel sans tabac et de noix d'arec sans tabac chez l'animal de laboratoire fournissent à présent aussi

des indications suffisantes de cancérogénicité.

La noix d'arec, un ingrédient fréquent de la chique de bétel et de nombreuses préparations à chiquer différentes, y compris celles que l'on trouve dans le commerce, provoquent selon les observations une fibrose sous-muqueuse buccale (une lésion précancéreuse qui peut progresser vers un cancer buccal malin). Le groupe de travail a évalué la noix d'arec comme *cancérogène pour l'homme* (Groupe 1), sur la base d'indications suffisantes de cancérogénicité chez l'animal de laboratoire, l'induction d'une fibrose sous-muqueuse buccale chez l'homme et de fortes indications mécanistiques.

Quatre nitrosamines liées à la noix d'arec ont été évaluées dans le Supplément 7 des Monographies du CIRC (1987). Chez l'animal de laboratoire, on disposait alors d'indications suffisantes de la cancérogénicité du 3-(méthylnitrosamino)propionitrile (MNPN) et d'indications insuffisantes de la cancérogénicité de la *N*-nitrosoguvacoline (NGL). Aucune donnée n'était disponible pour évaluer la cancérogénicité de la *N*-nitrosoguvacine (NGC) ou du 3-(méthylnitrosamino)propionaldéhyde (MNPA). Aucune donnée chez l'homme n'était disponible. On dispose à présent d'*indications limitées* de la cancérogénicité du MNPA. Comme au cours des évaluations précédentes, le MNPN a été évalué comme *peut-être cancérogène pour l'homme* (Groupe 2B), et les trois autres nitrosamines liées à la noix d'arec ont été évaluées comme *inclassables quant à leur cancérogénicité pour l'homme* (Groupe 3).

#### **Le cobalt dans les métaux durs et le sulfate de cobalt, l'arsénide de gallium, le phosphore d'indium et le pentoxyde de vanadium (Volume 86, 7–14 octobre 2003)**

Un groupe de travail réunissant 17 experts venus de dix pays différents s'est réuni à Lyon pour évaluer les indications de cancérogénicité liées aux particules de cobalt métallique avec ou sans carbure de tungstène, auxquelles sont exposés

les travailleurs de l'industrie des métaux durs et du sulfate de cobalt et d'autres sels de cobalt solubles (II). Il a également évalué trois autres composés particuliers : l'arsénide de gallium et le phosphore d'indium, qu'on utilise de façon intensive dans l'industrie de la micro-électronique; et le pentoxyde de vanadium, un contaminant dans les installations de raffinage et de traitement de minerais riches en vanadium et dans différents lieux de travail et utilisant des fours et fournaies.

Les composés de cobalt et le cobalt ont été précédemment évalués dans le Volume 52 des Monographies du CIRC (1991) comme *peut-être cancérogènes pour l'homme* (Groupe 2B), avec des indications *insuffisantes* de leur cancérogénicité pour l'homme, et notamment, des données *suffisantes* de la cancérogénicité de la poudre de cobalt métallique chez l'animal de laboratoire sur la base d'une incidence accrue de sarcomes sur les sites d'injection, bien qu'aucune étude d'inhalation du métal n'ait été signalée. Depuis cette évaluation, un test biologique de cancérogenèse animale d'heptahydrate de sulfate de cobalt inhalé a rapporté une augmentation des néoplasmes bronchio-alvéolaires chez des souris et des rats mâles et femelles exposés. En outre, plusieurs études épidémiologiques se sont intéressées aux risques de cancer chez les travailleurs exposés aux poussières contenant du cobalt avec ou sans carbure de tungstène dans les installations de production de métaux durs. Les études menées en France ont fourni des indications d'un risque de cancer pulmonaire accru et lié à l'exposition à la poussière de métaux durs contenant du cobalt et du carbure de tungstène, prenant en compte une confusion potentielle provoquée par le tabagisme et d'autres cancérogènes professionnels. Depuis, le cobalt métallique avec carbure de tungstène a été évalué comme *probablement cancérogène pour l'homme* (Groupe 2A) sur la base d'*indications limitées* chez l'homme d'un risque accru de cancer pulmonaire et d'*indications suffisantes* chez l'animal de

laboratoire de la cancérogénicité du sulfate de cobalt et de la poudre de cobalt métallique. L'indication de cancérogénicité pour l'exposition au cobalt en l'absence de carbure de tungstène a été considérée comme *insuffisante*, de sorte qu'avec des indications suffisantes chez l'animal de laboratoire de la cancérogénicité du sulfate de cobalt et de la poudre de cobalt métallique, l'évaluation globale du cobalt métallique sans carbure de tungstène a été évaluée comme *peut-être cancérogène pour l'homme* (Groupe 2B). Le sulfate de cobalt et d'autres sels de cobalt solubles (II) ont été évalués comme *peut-être cancérogènes pour l'homme* (Groupe 2B).

L'arsénide de gallium a été évalué comme *cancérogène pour l'homme* (Groupe 1). Pour l'arsénide de gallium lui-même, aucune donnée de cancer chez l'homme n'était disponible et les indications de cancérogénicité chez l'animal de laboratoire ont été considérées comme *limitées* sur la base d'une incidence accrue de néoplasmes bronchiolo-alvéolaires observés chez des rats femelles dans une étude. Cependant, une fois dans le corps, l'arsénide de gallium libère une petite quantité de sa part d'arsenic, qui se comporte comme l'arsenic inorganique, déjà évalué comme *cancérogène pour l'homme* dans le Volume 84 (sous presse) et dans le Supplément 7 (1987) des *Monographies du CIRC*. Le reste de gallium peut être responsable des néoplasmes pulmonaires observés chez les rats, étant donnée la résistance apparente de cette espèce à haut potentiel cancérogène de l'arsenic.

Le phosphore d'indium a été évalué comme *probablement cancérogène pour l'homme* (Groupe 2A). Dans une étude d'inhalation, l'exposition à des concentrations très faibles de phosphore d'indium a provoqué des incidences très élevées de néoplasmes bronchiolo-alvéolaires (pour la plupart des carcinomes) chez les rats mâles et femelles, et des incidences accrues de phéochromocytomes des glandes adrénales chez des rats mâles et femelles et des



Figure 12. Ingrédients de chique de bétel sur un marché à Phnom Penh (permission du Professeur Peter A. Reichart)

néoplasmes hépatocellulaires chez des souris mâles et femelles. Ces résultats ont fourni non seulement des *indications suffisantes* de la cancérogénicité du phosphore d'indium chez l'animal de laboratoire, mais également un fort argument pour le groupe de travail lui permettant de parvenir à l'évaluation globale, sur la seule base de cette étude d'inhalation.

Le pentoxyde de vanadium a été évalué comme *peut-être cancérogène pour l'homme* (Groupe 2B). Dans une étude d'inhalation, une incidence accrue de néoplasmes bronchiolo-alvéolaires a été observée chez des souris mâles et femelles et chez des rats mâles. L'évaluation globale a été atteinte sur la base d'*indications suffisantes* de la cancérogénicité du pentoxyde de vanadium chez l'animal de laboratoire, en l'absence de données sur le cancer humain.

#### **Groupe consultatif sur les priorités des évaluations futures des *Monographies du CIRC* (février 2003)**

Un groupe consultatif réunissant à Lyon 12 chercheurs venus de 10 pays

différents a élaboré une liste des priorités pour les évaluations futures de cancérogénicité. Avant cette réunion, des suggestions ont été demandées à des chercheurs de centres de recherche nationaux majeurs sur le cancer et d'autres organisations nationales et internationales. Des suggestions ont été également demandées via l'internet. Le groupe consultatif a identifié plus de 20 agents chimiques, mélanges, ou expositions constituant une priorité élevée pour une évaluation ou une réévaluation à l'avenir. Ces dispositions seront reconsidérées pour les *Monographies du CIRC* qui seront préparées au cours de la période 2004–2009.

Le groupe consultatif a également pris en considération un certain nombre de questions concernant les procédures de travail, les questions de santé publique et les futurs développements du programme des *Monographies du CIRC*. Leurs discussions et recommandations sont résumées dans le Rapport interne du CIRC N° 03/001.



**Mécanismes de la cancérogenèse :  
contributions de l'épidémiologie  
moléculaire**

L'épidémiologie moléculaire est l'étude de la distribution et des déterminants de la maladie dans les populations humaines à l'aide de techniques de biologie moléculaire et d'épidémiologie; elle est devenue une importante discipline en matière de recherche sur le cancer. Les premières contributions de l'épidémiologie moléculaire sont apparues avec l'application de marqueurs d'exposition, comme la mesure des adduits dans le sang et l'urine, dans des études au sein de la population. L'étude des marqueurs d'exposition à l'aflatoxine dans des cohortes à haut risque de cancer hépatique en est un exemple classique. Au fil du temps, l'épidémiologie moléculaire du cancer a évolué vers le développement, la validation et l'application de marqueurs de prédisposition et, plus récemment, les marqueurs des mécanismes du développement cancéreux. Certaines publications scientifiques du CIRC se sont intéressées aux aspects de l'épidémiologie moléculaire comme le développement et l'application de marqueurs biologiques à l'épidémiologie du cancer (Toniolo *et coll.*, eds, Publications scientifiques du CIRC N° 142, Lyon, CIRC, 1997) et l'utilisation des polymorphismes génétiques comme marqueurs de prédisposition au cancer (Vineis *et coll.*, eds, Publications scientifiques du CIRC N° 148, Lyon, CIRC, 1999).

Un atelier sur les "Considérations mécanistiques de l'épidémiologie moléculaire du cancer", organisé à Lyon conjointement par le CIRC et l'Université du Vermont (novembre 2001) s'est consacré à l'élaboration de directives pour l'utilisation de techniques moléculaires en épidémiologie du cancer, notamment en ce qui concerne l'étude des mécanismes de la cancérogenèse. L'épidémiologie moléculaire du cancer est souvent définie en termes de marqueurs biologiques, que l'on trouve de façon interne à l'intérieur de

systèmes biologiques comme indicateurs de l'exposition, des effets ou de la prédisposition à la maladie. Cependant, la distinction traditionnelle entre marqueurs biologiques de l'exposition, effet et prédisposition n'est plus nécessaire. Par exemple, les adduits à l'ADN sont des marqueurs qui intègrent l'exposition, l'effet et la prédisposition. Une nouvelle Publication scientifique du CIRC (dirigée par P. Buffler, J. Rice, M. Bird et P. Boffetta) est en préparation, sur la base des contributions à cet atelier.

**Contrôle des mycotoxines dans  
l'alimentation humaine et animale pour  
l'amélioration de la santé publique**

J.M. Rice; avec le soutien de M. Castegnaro, St Jean Chambre (France); S.H. Henry, D.L. Park, College Park, MD (USA); J.D. Miller, Ottawa (Canada); S. Page (OMS), Genève (Suisse); M. Pineiro (FAO), Rome (Italie); J.I. Pitt, North Ryde (Australie); R.T. Riley, Athènes, GA (USA); C.P. Wild, Leeds (RU)

Un groupe de 15 chercheurs venus de 14 pays différents s'est réuni du 21 au 23 novembre 2002 à Lyon pour préparer les bases d'une Publication scientifique du CIRC sur les méthodes et les stratégies permettant de prévenir, de limiter et de contrôler l'infection des aliments humains et animaux par les moisissures produisant des mycotoxines. Plusieurs participants provenaient de régions où la contamination par des mycotoxines des aliments de base constitue un problème sérieux. Y participaient également des représentants de l'OMS (Genève) et de l'Organisation pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO, Rome).

Cette réunion était le résultat d'une recommandation formulée par un groupe de travail qui s'était réuni en février 2002 pour préparer le Volume 82 des *Monographies du CIRC (Certaines plantes médicinales traditionnelles, certaines mycotoxines, le naphthalène et le styrène)*, pour la publication d'un document séparé et complet sur les stratégies permettant de remédier aux récoltes infestées par des mycotoxines. Il a été convenu que ce document devait :

- a) s'intéresser tout particulièrement à cinq types de mycotoxines (aflatoxines, ochratoxine A, fumonisines, désoxynivalénol et ergot) qui sont généralement considérées comme les plus importantes au niveau mondial.
- b) passer en revue les espèces de moisissures connues pour produire ces toxines, avec un accent clair placé sur celles qui affectent les récoltes d'importance commerciale.
- c) apporter des données physiques, chimiques, analytiques et toxicologiques sur ces mycotoxines.
- d) discuter des récoltes majeures et mineures affectées par ces toxines, ainsi que les récoltes qui ne devraient pas être affectées, et les moments (avant ou après moisson) où ces récoltes se trouvent contaminées.
- e) décrire des stratégies qui peuvent être utilisées pour limiter la production de toxines avant ou immédiatement après moisson des principales récoltes, y compris au cours du transport et du stockage.
- f) discuter des méthodes permettant de réduire les toxines dans les récoltes grâce à une meilleure pratique de gestion agricole (rotation des cultures, lutte contre les mauvaises herbes et irrigation, espacement des rangs, etc.); nettoyage; analyse et ségrégation; triage par couleur et par UV; rôtissage (pour l'arachide); et par des moyens chimiques, notamment traitement par ammoniac pour produire des aliments animaux.

Cette publication passera également en revue des questions particulières, l'expérience passée et les besoins particuliers liés à la contamination des récoltes par les mycotoxines rencontrées dans les pays en développement (études de cas). Une réunion du comité de rédaction s'est tenue du 13 au 15 novembre 2003 à Lyon pour passer en revue les ébauches de chapitres, identifier les pièces manquantes et planifier les travaux restants avant publication.

## 2.2 Expositions professionnelles

Les cancers professionnels ont traditionnellement été l'objet de la recherche sur l'étiologie et les mécanismes du cancer parce que les expositions individuelles, et par conséquent les risques, dans le milieu du travail tendent à être plus élevés que dans l'environnement général. En outre, la population exposée peut être assez facilement définie et les expositions peuvent être estimées à partir des mesures ou des caractéristiques connues de l'environnement du travail. Les études au CIRC ont adopté deux principales approches : d'une part, on mène des études internationales multicentriques, principalement dans les pays industrialisés, pour étudier les effets soit d'expositions de faible niveau à des cancérigènes connus ou soupçonnés à l'activité relativement faible; d'autre part des études en collaboration sont menées dans des situations particulières dans les pays de l'ex-bloc socialiste et dans les pays en développement. Ces études se fondent sur l'approche cas-témoins, et sont rapportées dans les sections sur les localisations de cancer (Sections 3.3 et 3.6–3.10).

### Travailleurs employés dans la production de fibres minérales artificielles

P. Boffetta, K. Soldan, G. Ferro, H. Ohgaki; avec le concours de A. Andersen, Oslo (Norvège); J. Chang-Claude, Heidelberg (Allemagne); B. Guldhømer Skov, Gentofte (Danemark); J. Hansen, Copenhague (Danemark); F.D. Pooley, Cardiff (RU)

Une étude de cohorte historique est menée depuis 1977 dans 13 usines produisant des fibres minérales artificielles (FMA) dans sept pays européens. A la suite d'une étude cas-témoins sur le cancer du poumon qui évaluait les expositions professionnelles des travailleurs de la production de FMA à l'aide des expositions estimées à partir de

questionnaires et d'évaluations d'experts [238], des spécimens de tissus pulmonaires ont été rétrospectivement retrouvés auprès des cas (là où ils étaient disponibles). La mise à jour et l'analyse des fibres par microscopie par transmission d'électrons a été réalisée pour déterminer le type de fibre, les dimensions et le nombre de fibres par gramme de tissu pulmonaire sec. On a décelé des FMA chez les 17 cas analysés et les fibres d'amiante chez 16 d'entre eux. Aucune différence ni tendance de concentration tissulaire de FMA n'a été observée entre les catégories d'exposition estimées. Les modèles de régression utilisant des variables d'exposition estimées comme variables indépendantes n'ont pas été à même de prédire la concentration de fibres dans les poumons. Le risque relatif approché (RRA, ou *odds ratio*) pour les FMA par gramme de tissu pulmonaire sec était de 0,5 (intervalle de confiance à 95% (IC) 0,1–2,4) pour le second quartile, et 3,5 (0,6–18,9) pour le troisième quartile de l'indice d'exposition moyenne au FMA dans l'industrie, par rapport au quartile le moins exposé (aucun cas dans le quartile le plus élevé n'ayant été analysé).

### Travailleurs employés dans l'industrie du papier et de la pâte à papier

P. Boffetta, W. Lee, D. Colin; avec le concours de A. Andersen, Oslo (Norvège); A. Bergeret, Lyon (France); D. Coggon; Southampton (RU); L.A. Facchini, Pelotas (Brésil); P.K. Henneberger, Morgantown (USA); P. Jäppinen, Imatra; T. Kauppinen et T. Liukkonen Helsinki (Finlande); D. Kielkowski, Johannesburg (Afrique du Sud); E. Lynge, Copenhague (Danemark); R. Kishi, Sapporo (Japon); N. Pearce, Wellington (Nouvelle-Zélande); B. Persson, Linköping (Suède); L. Settini, Rome (Italie); J. Sunyer et M. Kogevinas, Barcelone (Espagne); I. Szadkowska-Stanczyk, Lodz (Pologne); K. Teschke, A. Keefe et G. Astrakaniakis, Vancouver (Canada); H. Westberg, Örebro (Suède)

Une étude internationale de cohorte multicentrique est en cours pour

examiner un éventuel risque accru de cancer de certaines localisations (poumon, tractus gastrointestinal, tissus lymphatiques) chez les travailleurs de l'industrie du papier et de la pâte à papier, une activité qui emploie des centaines de milliers de travailleurs dans le monde. Les personnels employés dans les usines produisant du papier, de la pâte à papier et des produits papetiers, ainsi que dans les usines de recyclage, sont inclus dans cette étude. Cette dernière est terminée en Afrique du Sud, au Brésil, au Danemark, en Espagne, aux Etats-Unis, en Finlande, en France, en Italie, au Japon, en Nouvelle-Zélande, en Norvège, en Pologne, au Royaume-Uni et en Suède. Une étude d'hygiène industrielle a produit des estimations d'exposition chronologique, par usine et secteur d'emploi, concernant 27 produits chimiques et groupes de produits chimiques [233]. Une analyse de l'exposition à l'amiante a montré que contrairement à ce qu'on attendait, les cancers liés à l'amiante surviennent bien dans cette industrie [105]. Des analyses supplémentaires de l'exposition aux poussières inorganiques, aux composés chlorés et à d'autres agents sont en cours de réalisation.

### Travailleurs employés dans l'industrie de l'asphalte

P. Boffetta, G. Ferro; avec le concours de W. Ahrens, R. Frentzel-Beyme, Brême (Allemagne); I. Burstyn, Edmonton (Canada); D. Heederik, H. Kromhout, Utrecht, (Pays-Bas); B. Jarvholm, Umeå (Suède); T. Kauppinen, P. Heikkilä, Helsinki (Finlande); S. Langard, B. Randem, Oslo (Norvège); T. Partanen, San José (Costa Rica); J. Shaham, Raanana (Israël); I. Stücker, Paris (France); O. Svane, J. Hansen, C. Johansen, Copenhague (Danemark)

Le risque de cancer associé à l'exposition aux fumées d'asphalte est particulièrement difficile à étudier en raison de la nature complexe et variable de l'asphalte, l'existence d'expositions

simultanées (fumées d'échappement de moteurs, tabagisme) et de la nature de la main d'œuvre (emploi saisonnier, instabilité, faibles compétences). Les précédentes études épidémiologiques ont laissé entrevoir des risques accrus de cancer du poumon et d'autres organes, mais n'ont pas pu distinguer le rôle des fumées d'asphalte des effets des autres agents.

Une étude historique de cohorte a été lancée en 1996 dans sept pays européens (Allemagne, Danemark, Finlande, France, Norvège, Pays-Bas, Suède) et en Israël. Une évaluation détaillée de l'exposition, sur la base du recueil très détaillé des données publiées et non publiées sur l'exposition professionnelle des travailleurs de l'asphalte et sur des questionnaires industriels, a abouti à des estimations par emploi de l'exposition aux fumées de bitume et à d'autres agents présents dans l'environnement de travail [95]. Les résultats détaillés du suivi de mortalité par cancer [53, 54] ont montré un risque accru de cancer du poumon par rapport aux populations nationales de référence, et un rapport dose-effet chez les travailleurs du revêtement selon l'exposition moyenne aux vapeurs de bitume mais non à l'exposition cumulée. Les analyses supplémentaires ont révélé que la mortalité de causes externes n'était pas élevée chez les employés à long terme dans l'activité d'application et de mixage de l'asphalte. Le risque de mortalité dû à des causes externes était accru chez les travailleurs à court terme. Cependant, aucun des accidents mortels survenus chez des travailleurs à court terme ne semblait être survenu au cours de l'emploi dans les entreprises de l'asphalte étudiées [93]. Une étude cas-témoins au sein de la cohorte est en cours de création pour permettre de distinguer entre les rôles cancérigènes possibles des fumées de bitume, d'autres expositions professionnelles et de facteurs de mode de vie, principalement le tabagisme.



Figure 13. Les métiers de l'asphalte peuvent entraîner des expositions multiples

### Travailleurs de l'industrie du dioxyde de titane

P. Boffetta, E. Weiderpass et V. Gaborieau; avec le concours de H.-O. Adami, Stockholm (Suède); A. Andersen, Oslo (Norvège); M. Blettner, Bielefeld (Allemagne); J. Cherrie, B. Miller et A. Soutar, Edimbourg (RU); D. Luce, Paris (France); F. Merletti, Turin (Italie); et E. Pukkala, Helsinki (Finlande)

Bien que le dioxyde de titane ( $TiO_2$ ) ait produit des tumeurs pulmonaires chez les rats, on ne dispose que d'informations limitées sur le risque cancérigène que pose le  $TiO_2$  chez l'homme. Une étude de suivi de mortalité multicentrique comprenant 15 017 travailleurs employés dans 11 usines en Allemagne, Finlande, France, Italie, Norvège et au Royaume-Uni. L'exposition à la poussière de  $TiO_2$  et à d'autres agents a été reconstruite pour chaque titre professionnel, sur la base de mesures d'hygiène professionnelles et d'informations provenant d'interrogatoires avec des experts. Au total, 2652 décès ont été signalés au cours des 371 067 personnes-années de suivi de la cohorte, permettant de calculer des ratios de mortalité standardisés de 0,87 (IC à 95%, 0,83–0,90, sur la base de 2619 décès) chez les hommes et de 0,58 (IC à 95%, 0,40–0,82, 33 décès) chez les femmes. Chez les hommes, ce même ratio de cancer du poumon était accru de façon significative (1,23, IC à 95%, 1,10–1,38). La mortalité par cancer du poumon n'augmentait pas avec la

durée de l'emploi ou l'exposition cumulée estimée à la poussière de  $TiO_2$ . Le ratio de mortalité standardisé des maladies respiratoires non malignes était de 0,89 (IC à 95%, 0,77–1,02) et la mortalité due à d'autres maladies chroniques et de causes extérieures n'était pas plus augmentée. Quatre décès de néoplasies pleurales ont été observés par rapport aux 5,2 attendus. Les données sur le statut vis-à-vis du tabagisme étaient disponibles pour plus d'un tiers des membres de la cohorte. En Finlande, en Allemagne et en Italie, la prévalence des fumeurs était plus élevée chez les membres de la cohorte que dans les populations nationales. Globalement, les résultats ne laissent pas entrevoir un risque accru de cancer du poumon pour une exposition au  $TiO_2$ .

### Autres études collectives des cancers professionnels

P. Boffetta, A. 't Mannetje, N. Travier, J. Hall, C. Cohet; avec le concours de H.-O. Adami, Stockholm (Suède); F. Berrino, Milan (Italie); A. Blair, G. Gridley, Bethesda, MD (USA); D. Luce, Paris (France); F. Merletti, Turin (Italie); N. Pearce, Wellington (Nouvelle-Zélande); M. Peluso, Gênes (Italie); P. Srivatanakul, Bangkok (Thaïlande); L. Stayner, Cincinnati, OH (USA); K. Steenland, Atlanta, GA (USA); C. Wesseling, T. Partanen, San José (Costa Rica)

En Suède, une liaison a été établie entre les données professionnelles obtenues grâce aux données de recensement et les informations sur la survenue de cancer obtenues auprès des registres du cancer. Ceci permet l'étude du risque de cancer chez tous les travailleurs employés dans une profession donnée au moment du recensement. Les données sur les nettoyeurs à sec et les vétérinaires ont été analysées. Les nettoyeurs à sec, les travailleurs de laverie et presseurs employés dans l'industrie du nettoyage, du repassage ou de la teinturerie enregistraient des risques considérablement accrus de maladie de Hodgkin pour les deux sexes combinés, de leucémie chez les femmes seulement, et de cancer de l'estomac et du larynx chez les hommes seulement [512]. Une analyse semblable portant sur les vétérinaires a révélé des

risques accrus de cancer de l'œsophage, du côlon, du pancréas et de l'encéphale, ainsi qu'un risque de mélanome [511]. En outre, il est possible d'évaluer le risque d'une néoplasie particulière dans plusieurs professions à la fois; cette approche est utilisée pour étudier les facteurs de risque de cancer du larynx.

Une analyse de l'incidence des **tumeurs cérébrales** chez les Finlandaises sur la base d'une liaison similaire entre les données de recensement et de registre du cancer a révélé des risques accrus mais de façon non significative pour l'exposition au fer, aux brouillards d'huile, aux champs électromagnétiques et au chrome [555].

Une analyse d'ensemble des études cas-témoins portant sur l'exposition aux agents professionnels autres que la poussière de bois et le risque de **cancer des sinus nasals** a réuni 195 cas d'adénocarcinome, 432 cas de carcinome épidermoïde et 3136 témoins. Les expositions professionnelles au formaldéhyde, à la poussière de silice, à la poussière textile, à la poussière de charbon, à la poussière de farine, à l'amiante et aux FMA ont été évaluées à l'aide d'une matrice emploi-exposition. Un risque significativement accru d'adénocarcinome a été associé à l'exposition au formaldéhyde. Les RRA ajustés pour la poussière de bois pour le niveau le plus élevé d'exposition était de 3,0 (IC à 95%, 1,5–5,7) chez les hommes et de 6,2 (IC à 95%, 2,0–19,7) chez les femmes. Des risques élevés de carcinome épidermoïde ont également été observés chez les hommes (RRA = 2,5, IC à 95%, 0,6–10,1) et chez les femmes (RRA = 3,5, IC à 95%, 1,2–10,5) avec une probabilité élevée d'exposition au formaldéhyde. Un niveau élevé d'exposition à l'amiante a été associé à un risque significativement accru de carcinome épidermoïde chez les hommes [278].

Une étude de cohorte historique d'ensemble des travailleurs exposés à la **silice cristalline** a réuni 10 cohortes de différents pays. Une mesure commune d'exposition a été élaborée entre toutes ces études. L'analyse de la mortalité par

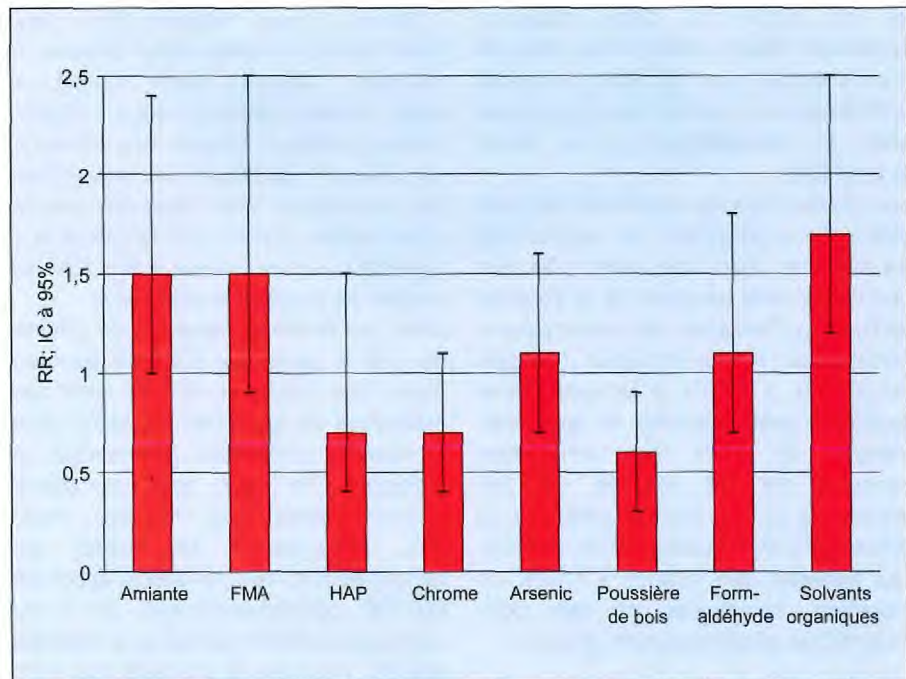


Figure 14. Risque relatif de cancer laryngé pour une exposition professionnelle à certains agents dans l'étude multicentrique du CIRC [59]. FMA, fibres minérales artificielles; HAP, hydrocarbures aromatiques polycycliques.

silicose a montré une augmentation monotone du taux de 4,7/100 000 pour une exposition de 0–0,99 mg/m<sup>3</sup> à 233/100 000 pour une exposition supérieure à 28,1 mg/m<sup>3</sup>. Le risque cumulé estimé jusqu'à l'âge de 65 ans, après 45 ans d'exposition à 0,1 mg/m<sup>3</sup> (le maximum actuel permis dans de nombreux pays) était de 13/1000, et le risque correspondant pour l'exposition à 0,05 mg/m<sup>3</sup> était de 6/1000 [292].

Une étude de cohorte de 8456 **travailleurs de l'industrie bouchère** en Nouvelle-Zélande employés entre 1978–90 a révélé une mortalité plus faible que dans la population nationale (TMS = 0,80, IC à 95%, 0,70–0,89), mais une mortalité accrue de façon marginale due au cancer du poumon (TMS = 1,33, IC à 95%, 0,94–1,83) [301].

Une étude cas-témoins multicentrique des expositions professionnelles et du cancer du **larynx** a été menée dans six centres en Espagne, en France, en Italie et en Suisse. On a réuni les données d'histoire professionnelle pour 1010 cas masculins de cancer laryngé et hypo-

pharyngé et pour 2176 témoins dans la population. Une matrice emploi-exposition a été utilisée pour évaluer l'exposition à dix agents professionnels. On a décelé un excès de risque pour les travailleurs du bâtiment, les potiers, les bouchers, les coiffeurs, les cordonniers, les bûcherons, et autres travailleurs sans autre indication, ainsi que pour les hommes qui avaient été employés dans les transports ferroviaires, les chantiers navals et les hôtels. Aucun excès de risque significatif n'a été mis en évidence pour les catégories précédemment signalées comme associées à un cancer pharyngé et hypopharyngé, comme les conducteurs, les mécaniciens, les soudeurs, les machinistes et les peintres. Les analyses des évaluations d'exposition dérivées de différentes matrices ont été limitées aux 315 cas et 819 témoins âgés de moins de 55 ans. Des risques élevés ont été trouvés pour les solvants organiques (RRA pour toute exposition = 1,7, IC à 95%, 1,2–2,5) et pour l'amiante (RRA = 1,5, IC à 95%, 1,0–2,4), avec un risque plus faible associé à la poussière

de bois (Figure 14). Cette analyse a également laissé entrevoir des associations positives entre les fibres minérales artificielles et le cancer hypopharyngé et entre le formaldéhyde et le cancer laryngé [32].

Les préoccupations exprimées sur une éventuelle augmentation de cancer chez les résidents d'une ville située près d'un grand complexe industriel de la province de Rayong (Thaïlande), ont provoqué une investigation sur la formation d'adduits volumineux à l'ADN à la suite d'une exposition professionnelle et environnementale. En 2001, des échantillons sanguins ont été prélevés sur 200 travailleurs et des groupes similaires de populations avoisinantes et de témoins. Les analyses des adduits à l'ADN, de mutations somatiques et des polymorphismes génétiques sont en cours.

#### Personnels des laboratoires de recherche en biologie

A.J. Sasco, H. Besson, A. Olsson, V. Luzon; avec le concours de A. Ahlbom, H. Wennborg, Stockholm (Suède); A. Andersen, Oslo (Norvège); S. Belli, Rome (Italie); S. Benhamou, A. Laplanche, Villejuif (France);

C. Chilvers, T. Brown, Nottingham (RU); L. Daly, Dublin (Irlande); M. Gonzales, Bilbao (Espagne); T. Kauppinen, I. Laamanen, Helsinki (Finlande); J.J. Moulin, Vandoeuvre-lès-Nancy (France); L. Stayner, Chicago, IL (USA); M. Tirmarche, Paris (France); F. van Leeuwen, T. van Barneveld, Amsterdam (Pays-Bas), D. Vecchio, G. Viano, Gênes (Italie). Avec le soutien financier partiel de l'Union européenne, de la Ligue Nationale contre le Cancer, et de la Fondation Weisbren-Benenson (Fondation de France)

Dans une étude rétrospective de cohorte de tout le personnel employé pour au moins une année et un jour dans des institutions de recherche publiques dans le domaine biomédical, agronomique et biologique de sept pays européens (France, Irlande, Italie, Norvège, Pays-Bas, Royaume-Uni et Suède) qui regroupaient 45 163 travailleurs apportant 650 706 personnes-années, on a pu constater un déficit marqué de la mortalité globale, y compris la mortalité pour tous cancers, dans la cohorte par rapport aux populations nationales, tandis que les analyses intra-cohortes comparant les travaux de laboratoire aux travaux non liés aux laboratoires, montraient des excès de mortalité par cancer spécifiques

dans certaines activités scientifiques, comme le cancer du sein féminin et la biologie cellulaire, le cancer du poumon masculin et la biologie moléculaire et le cancer du côlon masculin et l'anatomopathologie. En outre, des excès attendus basés sur une revue de la littérature [535], pour le cancer du pancréas et les tumeurs cérébrales, ont été mis en évidence chez les techniciens et les chercheurs masculins, respectivement.

Dans une cohorte finlandaise de travailleurs exposés dans le cadre de leur travail à des cancérogènes, les expositions les plus fréquentes comptaient le chrome, le tétrachlorure de carbone, le cadmium, le benzène et le chloroforme. Des risques légèrement élevés ont été mis en évidence pour le lymphome non hodgkinien et la leucémie [232].

Dans le cadre du programme *Worksafe*, financé par l'Union européenne, et dans le but de mettre sur pied une centrale d'information par internet et des services numériques de partage de données pour la protection sanitaire des travailleurs et la sûreté au travail généralement, un prototype est en cours d'élaboration.

## 2.3 Alimentation et nutrition

Même un effet biologique relativement faible sur le risque de cancer, qu'il soit préventif ou causateur, lié à des aliments largement consommés ou à des caractéristiques métaboliques fréquentes comme le surpoids et un mode de vie sédentaire, peut avoir un impact important sur le fardeau du cancer au niveau de la population. Cependant, peu de facteurs liés à la nutrition ont été établis de façon certaine comme jouant un rôle dans la survenue du cancer humain. Le consensus auquel sont parvenus les différents experts internationaux jusqu'à présent se limite à des facteurs comme le surpoids, l'obésité et la consommation d'alcool pour leur rôle causal dans les cancers, et la consommation de fruits et de légumes

pour un effet probablement protecteur (voir Section 5.2).

Il apparaît à présent que l'alimentation et le mode de vie peuvent affecter le développement de plusieurs cancers (notamment le cancer du sein, de la prostate, de l'endomètre, de l'ovaire et du côlon) par une modification du milieu hormonal endogène (voir Section 2.4). Différents autres composés endogènes bioactifs comme les prostaglandines, les thromboxanes et les leucotriènes, peuvent être partiellement régulées par les facteurs nutritionnels. Les variations inter-individuelles dans la sensibilité aux facteurs nutritionnels peuvent être modulées par des caractéristiques génétiques et des expositions non alimentaires du mode de vie.

#### Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC)

E. Riboli, W. Al-Delaimy, F. Canzian, C. Casagrande, G. Davey, M. Fahey, P. Ferrari, M.D. Friesen, B. Hémon, R. Kaaks, T. Norat, R. Saracci, N. Slimani; avec le concours de : *Allemagne* : A.B. Miller, J. Wahrendorf, N. Becker, Heidelberg; H. Boeing, P. Lahmann, Potsdam; *Danemark* : A. Tjønneland, Copenhague; K. Overvad, Aarhus; *Espagne* : C. Gonzalez, A. Agudo, Barcelone; A. Barricarte, Navarre; M. Dorronsoro, Saint Sébastien; C. Navarro, Murcie; C. Martinez, Grenade; J. Ramon Quiros, Oviedo; *France* : F. Clavel, Villejuif; *Grèce* : A. Trichopoulou, Athènes; *Italie* : F. Berrino, V. Krogh, Milan; D. Palli, Florence; S. Panico, Naples; R. Tumino, Raguse; P. Vineis, B. Terracini, Turin; *Norvège* : E. Lund, Tromsø; *Pays-Bas* : H.B. Bueno de Mesquita, Bilthoven; P. Peeters, Utrecht; *RU* : N.E. Day, S. Bingham, K.-T. Khaw, A. Welch, Cambridge; T. Key, N. Allen, Oxford; *Suède* : G. Berglund, Malmö; G. Hallmans, Umeå

Le projet EPIC est une étude prospective multicentrique de cohortes lancée en 1992. Elle a pour objectif d'étudier la relation entre l'alimentation, l'état nutritionnel, différents facteurs environnementaux et de mode de vie et l'incidence comme la mortalité liée à différentes formes de cancer avec, en outre, le potentiel d'étudier la mortalité liée à d'autres causes comme l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral et d'autres maladies chroniques. Ce projet est unique parmi les études liées à la nutrition dans sa combinaison de cinq traits clés :

1. La taille de la cohorte (521 400 volontaires) rendent possible d'étudier, avec un temps de suivi adéquat, des cancers et des sous-types de cancers anatomiques, histologiques et moléculaires même relativement rares. 20 175 cas de cancer incidents ont déjà été signalés dans cette cohorte.
2. Les sujets sont recrutés dans 23 centres répartis dans 10 pays européens (Allemagne, Danemark, Espagne, France, Grèce, Italie, Norvège, Pays-Bas, Royaume-Uni et Suède) dans des régions caractérisées par des taux de survenue de cancer très différents, tout comme la distribution des habitudes alimentaires et de mode de vie. L'hétérogénéité de l'alimentation est une condition clé pour l'identification des variations du risque de cancer associé à la consommation d'aliments et de nutriments particuliers.
3. La consommation d'aliments et les données du mode de vie personnel, ainsi que les mesures anthropométriques ont été recueillies auprès de tous les sujets au moment de leur recrutement dans la cohorte.
4. Une nouvelle méthode a été utilisée pour calibrer les mesures alimentaires entre les pays, qui consiste en une deuxième mesure alimentaire prise auprès d'un échantillon de 7% de la cohorte (37 000 sujets) à l'aide d'une méthode par remémoration alimentaire à 24h hautement standardisée et informatisée (EPIC-SOFT; voir infra).

5. Les échantillons sanguins, recueillis auprès d'environ 400 000 sujets au moment du recrutement et séparés en 28 aliquotes (plasma, sérum, leucocytes et érythrocytes), ont été stockés dans de l'azote liquide et constituent la banque biologique la plus grande au monde.

Le suivi pour l'incidence et la mortalité globale par cancer se fonde sur les registres dans la population dans sept des pays participants. L'Allemagne, la France et la Grèce, cependant, utilisent une combinaison de méthodes, y compris les fiches d'assurance-maladie, les registres du cancer et les registres pathologiques et le suivi actif des sujets de l'étude et leur parent le plus proche. Les sujets d'étude sont contactés tous les trois à quatre ans pour obtenir des informations sur les changements intervenus dans différents aspects de leur mode de vie dont on sait ou que l'on soupçonne d'être liés au risque de cancer et sur la survenue d'autres maladies majeures. L'alimentation influence l'état de santé ou

provoque des maladies nombreuses autres que le cancer, qui doivent être prises en compte lorsque l'on formule des recommandations alimentaires. La cohorte prospective d'EPIC offre une infrastructure excellente pour l'étude de ces maladies. Les maladies cardiovasculaires présentent un point de départ naturel, étant donné leur contribution majeure à la morbidité, à la mortalité et, par voie de conséquence à la longévité. EPIC est organisée sous la forme d'un réseau structuré, avec un comité directeur formé de chercheurs du CIRC et des chercheurs principaux de chacun des centres EPIC, et de plusieurs groupes de travail qui se spécialisent dans les aspects méthodologiques, dans certaines localisations de cancer et d'autres questions liées à la maladie. Les premiers résultats sur l'alimentation et le risque de cancer ont été présentés lors de la première Conférence européenne sur la Nutrition et le Cancer organisée par le CIRC à Lyon en juin 2001 [394]. La méthodologie détaillée ainsi que les premiers résultats et les résultats suivants ont été publiés dans un supplément de

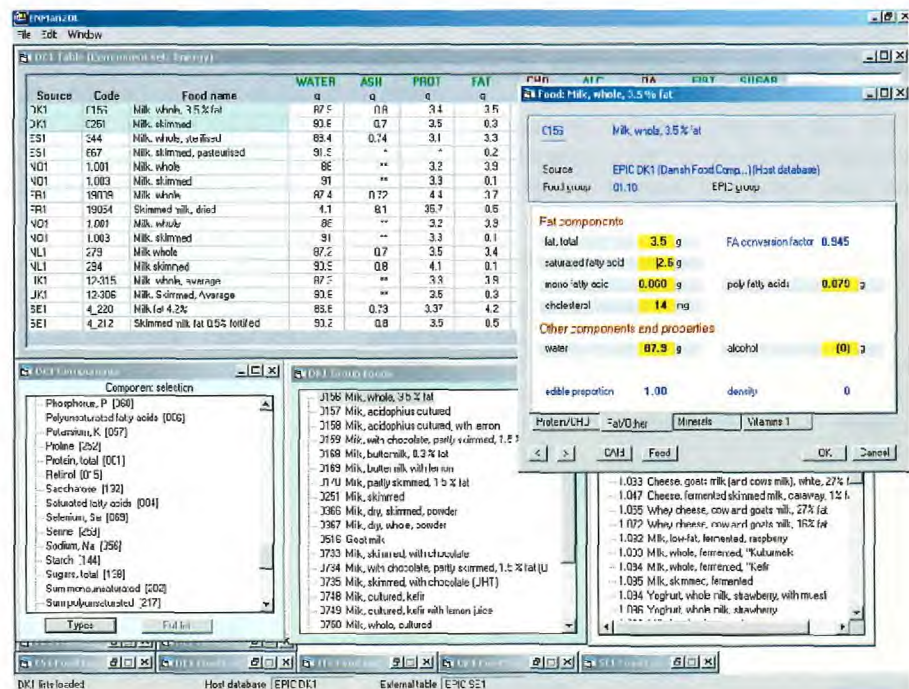


Figure 15. Ecran ENMAN type

*Public Health Nutrition* [465] consacré à ce sujet.

Les analyses détaillées des rapports entre l'alimentation, les types d'alimentation et le risque de cancers particuliers sont en cours. Les analyses réalisées en 2003 étaient basées sur l'ensemble de données établi en octobre 2002 (Tableau 3).

#### Programme de remémoration alimentaire standardisé à 24h (EPIC-SOFT)

N. Slimani, C. Casagrande, E. Riboli; avec le concours des centres EPIC

L'étude EPIC utilise, outre des questionnaires alimentaires spécifiques des différents pays, un programme d'interrogatoire de remémoration alimentaire à 24 h face-à-face et enregistré sur informatique (EPIC-SOFT) utilisé comme méthode d'étalonnage de référence entre les pays [456]. Ce logiciel a également été utilisé lors d'entretiens téléphoniques, les résultats globaux étant semblables à ceux tirés des interrogatoires face-à-face [88]. Une seule remémoration alimentaire à 24 h a été recueillie auprès d'un échantillon aléatoire stratifié d'environ 37 000 sujets tirés de la cohorte entre 1995 et 2000. Dans cette étude de calibration, 70% des 23 centres signalaient des taux de participation situés entre 75% et 93% [455].

Bien que le ratio observé de l'apport énergétique moyen au taux métabolique de base, utilisé pour estimer le degré de

sous-estimation ou de sur-estimation de l'apport énergétique moyen à partir des remémorations alimentaires à 24 h fût inférieur à la valeur attendue, la différence entre les centres était très faible [154]. Des corrélations élevées ont également été mises en évidence entre les apports azotés et les apports énergétiques totaux estimés pour les remémorations alimentaires à 24 h et les niveaux d'excrétion azotée urinaire moyens à 24h [454].

Bien que ce logiciel doive être encore adapté et développé, il a été recommandé comme méthode de référence pour les futures enquêtes de surveillance pan-européenne (*EFCOSUM : European Food Consumption Survey Method*, Löwik & Brussaard, eds, *Eur. J. Clin. Nutr.*, **56** Suppl. 2, mai 2002); il est déjà utilisé lors d'enquêtes de surveillance régionales et nationales en Allemagne, en Belgique, en Espagne et aux Pays-Bas.

#### Base de données nutritionnelles d'EPIC

N. Slimani, J. Vignat, E. Riboli; avec le concours de J. Ireland (France); A. Moller (Danemark); A. Farran (Espagne); I. Unwin, UK; E. Vasilopoulou (Grèce); S. Salvini (Italie); S. Westenbrink (Pays-Bas); W. Becker, I. Mattison (Suède); G. Skeie (Norvège)

En l'absence d'une base de données européenne de référence des nutriments, le projet de base de données des nutriments EPIC a été mis sur pied pour développer des bases de données de nutriments comparables pour permettre

le calcul des apports nutritionnels dans les 10 pays participants. Ses principaux objectifs sont i) de développer des concepts méthodologiques pour standardiser les aliments, les taux de nutriments et les valeurs nutritionnelles et ii) de documenter et compiler 10 bases de données nationales pour les 600 à 1500 aliments (selon le pays) signalés par les sujets de l'étude EPIC. Initialement, environ 30 nutriments (énergie, macronutriments et une sélection de vitamines et de minéraux) sont compilés par chacun des 10 compilateurs nationaux.

Un outil de gestion de données (ENMan, Figure 15) est en cours de développement pour aider les compilateurs à apporter, documenter, compiler, calculer et exporter leur base de données nutritionnelle par pays, selon des formats, des fonctions et des instructions communs.

#### Elaboration d'une méthodologie statistique

P. Ferrari, M. Fahey, R. Kaaks, N. Slimani, E. Riboli; avec le concours de certains chercheurs des centres EPIC

De nouvelles approches sont en cours de développement en matière d'évaluation alimentaire et de méthodes statistiques pour les études multicentriques sur l'alimentation, l'accent étant mis sur les méthodes permettant de corriger les estimations de risque relatif de leurs erreurs de mesure tout en prenant en

**Tableau 3.** Structure de cohorte et cinq cancers incidents dans la base de données EPIC, octobre 2002

	Structure de la cohorte			Cancers incidents				
	Hommes	Femmes	Tous sujets	Estomac	Bronches + pourmon	Côlon + rectum	Sein	Prostate
Allemagne	22 833	30 258	53 091	40	95	131	248	154
Danemark	27 179	29 875	57 054	17	176	190	397	94
Espagne	15 632	25 808	41 440	31	65	116	253	79
France	–	74 524	74 524	9	115	213	1923	–
Grèce	11 944	16 611	28 555	15	32	28	46	10
Italie	15 171	32 578	47 749	52	70	114	403	41
Norvège	–	37 215	37 215	4	27	38	110	–
Pays-Bas	10 280	29 792	40 072	20	77	147	449	16
Royaume-Uni	26 917	61 025	87 942	56	210	348	656	273
Suède	23 494	30 332	53 826	62	217	328	690	609
Hommes	153 450			166	546	637	8	1276
Femmes		368 018		140	538	1016	5167	–
Tous sujets	153 450	368 018	521 468	306	1084	1653	5175	1276

compte les effets de l'énergie et les erreurs qui leur sont associées [127]. Des études épidémiologiques multicentriques offrent une possibilité exceptionnelle d'évaluer les rapports entre l'exposition et la maladie au niveau individuel comme au niveau des groupes. Les deux composantes peuvent éventuellement être mises ensemble pour se corroborer l'une l'autre. Les mesures alimentaires sont affectées par des erreurs de mesure, notamment au sein de la cohorte. Nous avons évalué la variabilité de la distribution des apports macronutritionnels avant et après étalonnage pour les erreurs de mesure dans l'étude EPIC, à l'aide d'un modèle d'effet aléatoire à deux niveaux, permettant d'exprimer les effets de l'étalonnage à l'intérieur des centres et entre les différents centres. L'évaluation des densités des macronutriments a révélé que l'énergie avait un effet considérable dans le modèle d'étalonnage. Ces résultats laissent penser que l'effet d'étalonnage est beaucoup plus important pour la variabilité intracohorte des apports macronutritionnels, de sorte que l'importance relative de la composante inter-cohorte s'en trouve accrue. Par conséquent, après étalonnage, les deux composantes ont un poids semblable. Cette observation a d'importantes implications pour l'analyse des études multicentriques.

#### Cancer colorectal

E. Riboli, T. Norat, P. Ferrari, N. Slimani, R. Kaaks, R. Saracci, avec le concours de certains chercheurs des centres EPIC

Le risque de cancer colorectal associé à plusieurs facteurs d'exposition alimentaire a été évalué. Les données alimentaires ont été analysées par un modèle de danger proportionnel de Cox, l'âge étant une variable chronodépendante, stratifiée par centre d'étude et l'énergie, l'alcool, le tabac, l'activité physique, la taille et le poids étant des co-variables.

**Fibres alimentaires :** On pense que les fibres alimentaires protègent contre le développement du cancer colorectal, bien que ceci ait été contesté dans des études récentes. La consommation moyenne de fibres variait de façon considérable. Le risque relatif pour la consommation de 35 g/jour par rapport à 15 g/jour était de 0,58 ( $p < 0,001$ ) pour le cancer du gros intestin (Figure 16). L'effet protecteur le plus grand a été noté pour le côté gauche du côlon, et l'effet le plus faible pour le rectum. Les fibres des céréales étaient plus fortement protectrices que les fibres venant des légumes, des fruits et des légumineuses, bien que la différence ne fût pas statistiquement significative [45].

**Viande, préparations carnées industrielles, volaille et poisson :** Les niveaux de consommation variaient de façon considérable entre et à l'intérieur des centres d'étude. La consommation moyenne en grammes/jour entre les quintiles allait de 6,4 à 100,6 pour la viande rouge, de 2,8 à 77,0 pour les préparations carnées industrielles et de 4,2 à 95,1 pour le poisson.

La correction statistique pour les fibres dans le modèle de Cox n'altérait pas l'effet protecteur du poisson, mais atténuait l'augmentation du risque associé à la viande rouge et aux préparations carnées industrielles. Ces résultats étayaient les hypothèses selon lesquelles une consommation modérée de poisson réduit le risque de cancer colorectal indépendamment de l'effet protecteur des fibres. Le risque accru associé à la viande, en revanche, peut être dû, du moins en partie, à la confusion produite par une faible consommation de fibres [333].

**Fruits et légumes :** Les premiers résultats montrent que plus la consommation de fruits et de légumes combinée et de fruits est élevée, plus le risque diminue. Il a été suggéré qu'une association inverse graduée existait entre le risque et la consommation de légumes. Globalement, ces résultats soutiennent

l'hypothèse d'une association causale et la croyance que la consommation régulière de certains sous-groupes de légumes, particulièrement les légumes à feuilles, protège contre le cancer colorectal [89].

**Noix et graines :** La consommation moyenne de 15,7 g de noix et graines par jour comportait un effet protecteur modeste, mais significatif contre le cancer du côlon chez les femmes (ratio de danger = 0,68) par rapport aux non-consommateurs. On n'a noté aucune association significative pour le cancer du côlon chez les hommes ou pour le cancer rectal chez les hommes ou les femmes. La teneur élevée en acides gras insaturés et en phytonutriments/cœstrogènes dans les noix et les graines peut contribuer à cet effet observé [217].

#### Cancer de l'estomac

E. Riboli, M. Fahey, M.D. Friesen, F. Canzian; avec le concours de certains chercheurs des centres EPIC

Le projet EUR-GAST, coordonné par les collaborateurs EPIC en Espagne, examine les effets individuels et conjoints de l'infection par *Helicobacter pylori*, des polymorphismes génétiques, des biomarqueurs alimentaires, du tabagisme, de la consommation d'alcool et des facteurs environnementaux qu'on pense intervenir dans l'étiologie du cancer de l'estomac dans la population européenne.

Quatre témoins par cas ont été appariés

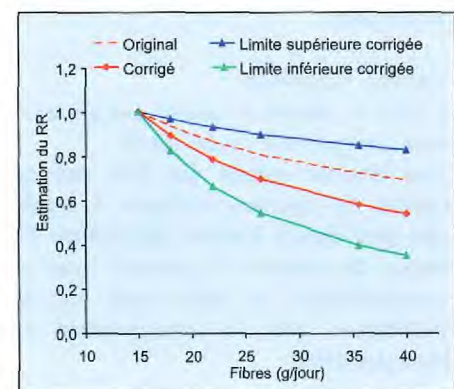


Figure 16. Risque relatif de cancer colorectal selon l'apport alimentaire en fibres.



aux 294 cancers incidents de l'estomac diagnostiqués au mois de novembre 2002, et les mesures de laboratoire sont bien avancées. Les premiers résultats des analyses statistiques sur l'alimentation, le mode de vie et le risque de cancer de l'estomac semblent montrer un modeste effet protecteur des fruits et un risque accru associé à une consommation élevée de préparations carnées industrielles et au tabagisme.

#### *Cancer de la prostate*

E. Riboli, R. Kaaks, P. Ferrari; avec le concours de certains chercheurs des centres EPIC

Dans les premières analyses, aucune association significative du risque de cancer de la prostate avec la consommation soit de fruits soit de légumes, soit l'apport en légumes crucifères n'a été constatée.

#### *Cancer du sein*

E. Riboli, R. Kaaks, T. Norat, G. Davey, S. Rinaldi; avec le concours de certains chercheurs des centres EPIC

Aucune association n'a été mise en évidence entre le cancer du sein et la consommation totale de légumes. Cependant, l'apport en graisses saturées est directement associé à un risque accru. Le tabagisme à partir d'un jeune âge et pour une longue période avant la naissance du premier enfant est également associé à un risque accru de cancer du sein. Des études sont en cours sur l'excès de poids, l'oestrogénothérapie de substitution et l'hormonothérapie de substitution.

#### *Cancer du poumon*

E. Riboli, A. Lukanova, F. Canzian; avec le concours de certains chercheurs des centres EPIC

Une analyse basée sur 813 cas de cancer du poumon incidents a révélé une association inverse significative de risque de cancer du poumon avec la consommation de fruits mais aucune association avec la consommation de légumes [306].

#### *GEN-AIR*

P. Hainaut, E. Riboli, R. Saracci, E. Gormally; avec le concours de certains chercheurs des centres EPIC  
GEN-AIR examine les changements moléculaires et la prédisposition génétique par rapport à la pollution de l'air et à la fumée de tabac présente dans l'environnement, s'intéressant aux non-fumeurs dans la cohorte EPIC. La valeur prédictive des taux d'ADN plasmatique pour le développement de la maladie néoplasique a été évaluée et une étude des mutations dans l'ADN plasmatique est en cours (voir Section 6.1).

#### *Vitamines B, métabolisme, gènes associés et risque de cancer*

E. Riboli, M.D. Friesen, R. Kaaks; avec le concours de S.E. Vollset, P.M. Ueland (Norvège); D. Hunter, W. Willett (USA)

Les études épidémiologiques et animales ont mis en évidence des associations inverses entre les apports alimentaires de folate et le risque de néoplasmes colorectaux. La voie métabolique du folate influence la méthylation génomique et l'apport de nucléotides pour la synthèse de l'ADN; ceux-ci peuvent également être influencés par l'apport en vitamines B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub> et B<sub>2</sub>. Pour élucider le rôle du folate et d'autres contributeurs nutritionnels au métabolisme du mono-carbone dans le cancer du tractus gastrointestinal, nous analysons les vitamines B et les niveaux d'homocystéine dans le sang de cas de cancer et de témoins appariés au sein de la cohorte EPIC. On mesurera, entre autres, des polymorphismes des gènes de la 5,10-méthyltétrahydrofolate réductase (*MTHFR*).

#### *Obésité, activité physique et autres facteurs liés au mode de vie*

E. Riboli, N. Slimani, P. Ferrari, R. Kaaks, T. Norat, R. Saracci, avec le concours de certains chercheurs des centres EPIC

L'association entre le surpoids et l'obésité et un risque accru de cancer de l'endomètre, du sein, du côlon, de l'œsophage et du rein a été bien établie; l'activité physique comporte un effet préventif. EPIC élabore des méthodes

pour une meilleure évaluation de l'activité physique, de la composition corporelle et des habitudes alimentaires. Les premiers résultats confirment que l'excès de poids corporel est associé à une augmentation modérée du risque de cancer du côlon et du sein et à une augmentation importante du cancer de l'endomètre.

#### *Identification des modes alimentaires dans les populations européennes et leur rapport au risque de cancer*

N. Slimani, P. Ferrari, M. Fahey, E. Riboli; avec le concours de certains chercheurs des centres EPIC

L'analyse descriptive détaillée de la consommation alimentaire et des types d'alimentation, à l'aide des remémorations alimentaires à 24h normalisées recueillies auprès de 37 000 sujets de l'étude EPIC dans 27 régions européennes a été réalisée, se concentrant sur la consommation moyenne au niveau du groupe de population [465]. Les recherches sur les méthodes statistiques permettant d'identifier les types alimentaires et d'investiguer leur association au risque de cancer se poursuivent.

#### *Identification des modes alimentaires au niveau individuel et leur rapport au risque de cancer*

M. Fahey, P. Ferrari, N. Slimani, E. Riboli; avec le concours de certains chercheurs des centres EPIC

L'identification d'un petit nombre de types de consommation alimentaire chez les individus présente l'intérêt de permettre l'évaluation des risques associés à des types alimentaires particuliers. Nous utilisons une modélisation de mélanges finis et d'autres méthodes statistiques variables latentes pour identifier ces types alimentaires, nous intéressant particulièrement au début sur la consommation quantitative d'environ 25 groupes alimentaires majeurs.

#### *Marqueurs biologiques de l'alimentation*

W. Al-Delaimy, M.D. Friesen, E. Riboli; avec le concours de certains chercheurs des centres EPIC

Les marqueurs biologiques sont des altérations cellulaires, biochimiques ou moléculaires qui sont mesurables dans

les tissus, les cellules ou les liquides humains. Le groupe de travail sur les biomarqueurs, créé en février 2003, coordonne les travaux sur l'analyse des échantillons sanguins à la recherche de marqueurs de l'alimentation et de lésions de l'ADN, et d'autres travaux de laboratoire de développement dans ces domaines. Les études au CIRC s'intéressent particulièrement aux caroténoïdes plasmatiques et à leur distribution dans les pays européens participants, et la relation entre les caroténoïdes dans le plasma et les données provenant des questionnaires et des remémorations alimentaires. De nouveaux marqueurs biologiques des apports alimentaires sont en cours d'étude.

#### *EPIC-Elderly*

E. Riboli, R. Saracci, M. Fahey, P. Ferrari; avec le concours de certains chercheurs des centres EPIC  
EPIC-Elderly étudie la relation entre les différents aliments et les types alimentaires et la mortalité totale pour les grandes classes morbides chez les sujets âgés de 60 ans et plus au sein de la cohorte EPIC, qui représente un segment de plus en plus grand de la plupart des populations européennes.

#### *EPIC-Heart*

R. Saracci, T. Norat, R. Kaaks, E. Riboli; avec le concours de certains chercheurs des centres EPIC  
L'objectif à moyen terme d'EPIC-Heart consiste à évaluer la façon dont des composantes nutritionnelles spécifiques (les aliments et les nutriments) peuvent être liées à des formes particulières de maladie cardiaque ischémique et à des groupes particuliers de sujets qui peuvent être caractérisés par une prédisposition génétique ou une susceptibilité acquise.

Les analyses sur une base de cohorte (1126 décès par infarctus du myocarde) indiquent que l'indice de masse corporelle, le tabagisme, l'hypertension et les antécédents d'hyperlipidémie accroissent de façon significative le risque d'infarctus du myocarde mortel, tandis qu'un risque diminué est associé

à l'activité physique professionnelle, à la consommation d'alcool et au fait d'être une femme. Les résultats préliminaires laissent penser que le risque d'infarctus du myocarde mortel est accru de façon significative par une consommation élevée de produits carnés industriels, mais n'est pas associé de façon significative à la consommation de viandes rouges (hormis les préparations carnées industrielles). Aucun risque diminué de façon significative d'infarctus du myocarde mortel n'a été décelé en association à des niveaux élevés de consommation de poisson. Cependant, on dispose d'indications préliminaires sur la base de petits nombres de cas dans certains centres qui n'ont pas été corrigés pour d'éventuels facteurs de confusion comme le cholestérol HDL ou LDL.

Hormis les légumes à feuilles, aucune association n'a été observée entre la consommation de fruits et/ou de légumes et la mortalité cardiovasculaire. Des analyses plus poussées sont en cours sur un plus grand nombre de cas (décès) et des sous-groupes plus détaillés de fruits et de légumes.

Une étude cas-témoins au sein de la cohorte a été mise sur pied pour étudier la relation entre l'infarctus du myocarde mortel et des composés liés à l'alimentation testables dans des spécimens plasmatiques stockés : cholestérol total et fractions, triglycérides, homocystéine, sept caroténoïdes (lutéine, zéaxanthine, canthaxanthine,  $\beta$ -cryptoxanthine, lycopes,  $\alpha$ -carotène et  $\beta$ -carotène),  $\alpha$ - et  $\gamma$ -tocophérols, rétinol et 22 acides gras, ces derniers étant d'un intérêt particulier étant donné le débat sur le rôle (protecteur ou néfaste) des acides gras à chaîne longue  $n-6$  et  $n-3$ .

#### **Etudes cas-témoins du cancer du sein**

M. Saadatian-Elahi, E. Riboli, P. Ferrari; avec le concours de P. Toniolo, A. Akhmedkhanov, A. Zeleniuch-Jacquotte, New York (USA); J. Goudable, Lyon (France); V. Pala, V. Krogh, P. Muti, V. Chajes, A. Micheli, S. Sieri, F. Berrino, Milan (Italie)  
Le rapport entre les acides gras sériques ou de la membrane érythrocytaire et le

risque de cancer du sein a été étudié dans deux études cas-témoins, menées à l'intérieur des grandes études de cohorte prospectives : l'étude de la *New York University* sur la Santé des Femmes et l'étude ORDET en Italie. Les niveaux sériques les plus élevés d'acides gras saturés ont été associés à un risque environ doublé de cancer du sein dans l'étude de New York mais pas dans l'étude italienne. Par contraste, dans cette dernière étude, des niveaux élevés d'acides gras monoinsaturés et notamment l'acide oléique dans la membrane érythrocytaire ont été directement liés à une augmentation du risque de cancer du sein. Les nombres relativement faibles de cas (197 pour New York et 71 pour l'Italie) et la nature de la fraction sanguine utilisée (sérum par rapport à la membrane érythrocytaire) peuvent expliquer au moins en partie la différence entre les résultats de ces études.

#### **Méta-analyse du risque de cancer du sein**

M. Saadatian-Elahi, T. Norat, E. Riboli; avec le concours de J. Goudable, Lyon (France)

Une méta-analyse a été réalisée sur les résultats publiés des études épidémiologiques de la composition des acides gras dans les échantillons biologiques et le risque de cancer du sein, comprenant 1790 cas et 2246 témoins. Globalement, on n'a noté aucune association entre la plupart des acides gras étudiés et le risque de cancer du sein. Les résultats des études cas-témoins et de cohorte n'ont pas donné les mêmes résultats. Dans les études de cohorte, l'acide palmitique (C16:0), l'acide oléique (C18:1  $n-9c$ ) et les acides gras monoinsaturés totaux ont été associés de façon significative à une augmentation du risque de cancer du sein, tandis que les acides gras polyinsaturés  $n-3$  montraient un effet protecteur significatif. Pour les études cas-témoins, la seule association significative concernait l'acide linoléique, qui montrait un effet protecteur sur le risque de cancer du sein.

## 2.4 Métabolisme des hormones endogènes

Les altérations du métabolisme des hormones endogènes et des facteurs de croissance constituent une classe très importante de mécanismes qui peuvent lier le risque de cancer à la nutrition et à d'autres facteurs liés au mode de vie. L'excès de poids et l'inactivité physique amènent à l'insulino-résistance et l'hyperinsulinémie chronique, qui ont été proposés comme facteur causal dans l'étiologie des cancers du côlon [222], du sein [223, 226, 425], du pancréas et de l'endomètre [227]. Les effets promoteurs de tumeurs de l'insuline peuvent être provoqués soit directement par les récepteurs insuliniques dans les cellules cibles (pré)néoplasiques ou, indirectement, par des changements des taux de somatomédines-I (IGF-I) [284] ou de leur biodisponibilité. En outre, un excès de poids corporel est associé à des niveaux accrus d'œstrogènes chez les femmes ménopausées et chez les hommes, et peut altérer la synthèse et le métabolisme des androgènes, notamment dans certains sous-groupes de femmes génétiquement prédisposés [40, 226]. Le métabolisme des hormones endogènes est également affecté par les types et les quantités de graisses alimentaires, de glucides (sécrétion et sensibilité à l'insuline) et de protéines (synthèse de l'IGF-I) [4, 6, 228], ou par l'utilisation d'hormones exogènes pour la contraception ou l'hormonothérapie de substitution postménopausique.

### Développement et validation de dosages hormonaux

S. Rinaldi, R. Kaaks, M.D. Friesen; avec le concours de H. Déchaud, Lyon (France); M. Kurzer, Minnesota, MN (USA)

Le laboratoire du CIRC pour la mesure des hormones stéroïdes et peptidiques et des facteurs de croissance dans le sang et l'urine réalise 20 000 à 25 000 dosages hormonaux par an, pour un grand nombre d'études sur les hormones et les facteurs de croissance par rapport au risque de

cancer. Pour garantir un contrôle qualité continu, les dosages utilisés sont examinés de façon régulière et détaillée pour leur reproductibilité et leur validité [399, 400]. En outre, de nouvelles méthodes sont élaborées et mises en œuvre, comme pour la mesure des métabolites œstrogéniques (hydroxy- et méthoxy-) dans le sang par CLHP/SM.

### Cancer du sein

R. Kaaks, S. Rinaldi, A. Lukanova, C. Biessy, L. Dossus, D. Achaintre, J. Bouzac, E. Riboli; avec le concours de P. Toniolo, A. Zeleniuch-Jacquotte, A. Akhmedkanov, R. Shore, New York (USA); M. Kurzer, Minnesota, MN (USA), P. Muti, Buffalo, NY (USA); G. Maskarinec, Hawaï (USA), I. Gram, Tromsø (Norvège); et certains chercheurs des centres EPIC.

Un certain nombre d'études prospectives de cohorte sont en cours ou déjà terminées, qui examinent le rapport entre le risque de cancer du sein et les taux pré- et postménopausiques dans le sang et l'urine de stéroïdes sexuels endogènes (androgènes, progestérone, œstrogènes), d'hydroxy- et de méthoxy-métabolites des œstrogènes, de l'insuline, de l'IGF-I et des protéines se liant aux IGF (IGFBP). Deux grandes études prospectives menées dans la cohorte de l'étude de la *New York University* sur la santé des femmes (NYUWHS) (297 cas, 563 témoins) et dans la cohorte EPIC (640 cas, 1246 témoins) montrent un risque accru de cancer du sein associé à des niveaux sériques plus élevés d'androgènes (déhydroépiandrostérone (DHEA) ou son sulfate (DHEAS), l'androstènedione, la testostérone) et les œstrogènes totaux et biodisponibles (œstradiol, œstrone) [566]. Une troisième étude prospective, menée à l'intérieur de la cohorte hollandaise 'DOM' (300 cas et 300 témoins appariés), encore chez des femmes ménopausées au recrutement, a mis en évidence des risques accrus de cancer du sein chez des femmes ayant des taux urinaires prédiagnostiques élevés d'œstrone, d'œstradiol, de testostérone et de 5 $\alpha$ -androstane-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol [350]. Au sein de la cohorte

EPIC et de la cohorte de NYUWHS, des analyses supplémentaires sont menées pour lier le risque de cancer du sein aux concentrations sériques préménopausiques de stéroïdes sexuels (androgènes, œstrogènes, et progestérone). Au sein de la cohorte DOM, nous avons également démarré une nouvelle étude sur les hydroxy- et méthoxy- métabolites urinaires de l'œstrone et de l'œstradiol sur des femmes ménopausées, qui seront mesurés par chromatographie gazeuse et spectrométrie de masse.

Hormis les stéroïdes sexuels et leurs métabolites, on note un regain d'intérêt pour le rôle éventuel de niveaux élevés d'IGF-I comme facteur de risque notamment pour les cancers du sein préménopausiques. Au sein de la cohorte EPIC, une grande étude s'apprête à conclure, pour lier le risque de cancer du sein chez les femmes pré- et postménopausiques aux taux sériques d'IGF-I, d'IGFBP-3 et de peptide C (un marqueur de la sécrétion insuliniq ue dans le pancréas).

Nous collaborons également à deux grandes études des niveaux sériques et urinaires d'hormones sexuelles et de facteurs de croissance par rapport aux densités mammographiques, un fort prédicteur de risque de cancer du sein, chez les femmes de différentes origines ethniques à Hawaï et au Japon [296] ainsi qu'à Tromsø (Norvège).

### Cancer de l'endomètre

R. Kaaks, A. Lukanova, S. Rinaldi, L. Dossus, E. Riboli; avec le concours de P. Toniolo, A. Zeleniuch-Jacquotte, A. Akhmedkanov, R. Shore, New York (USA); F. Berrino, A. Micheli, Milan (Italie); G. Hallmans, P. Stattin, E. Lundin, P. Lennér, Umeå (Suède); P. Muti, Buffalo, NY (USA); et certains chercheurs des centres EPIC

Un grand nombre d'indications laissent penser que le risque de cancer de l'endomètre est plus élevé chez les femmes chez qui l'on enregistre des niveaux plasmatiques faibles de progestérone, avant ménopause, ou qui ont des

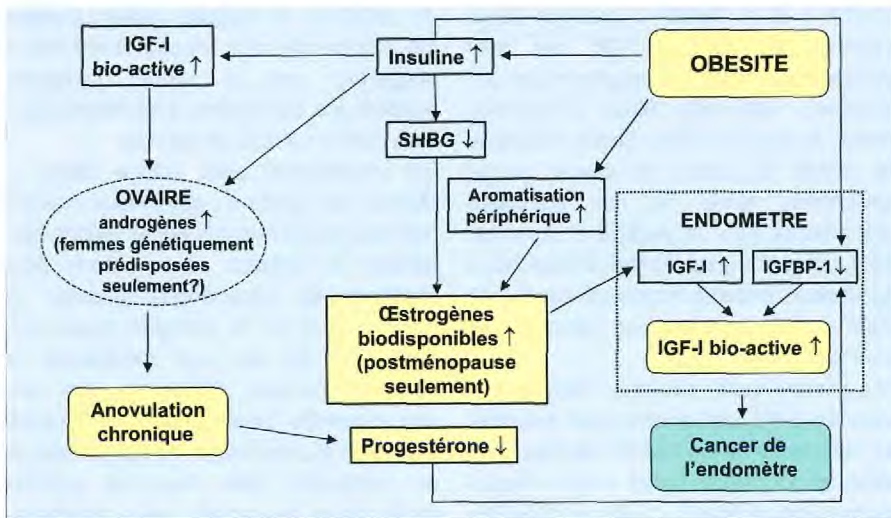


Figure 17. Hormones endogènes et développement du cancer de l'endomètre (adapté de [227]).

niveaux accrus d'œstrogènes biodisponibles. Un excès d'androgène relatif, dû à une hyperinsulinémie chronique peut être un lien métabolique important entre l'excès de poids corporel et un risque accru de cancer de l'endomètre. Avant la ménopause, l'excès d'androgènes ovariens provoque fréquemment une anovulation chronique et une carence en progestérone, tandis qu'après la ménopause, des niveaux d'androgènes élevés provoquent une synthèse œstrogénique périphérique élevée. En outre, l'hyperinsulinémie chronique (due à un excès pondéral et à l'inactivité physique) peut également accroître le risque pour l'endomètre en faisant baisser les niveaux d'IGFBP-1 dans l'endomètre (Figure 17) [227].

Dans une étude prospective combinant des échantillons sanguins et des données réunies par questionnaire auprès de cohortes aux Etats-Unis (New York), en Suède (Umeå) et en Italie (Milan), on a observé des risques accrus de cancer de l'endomètre chez des femmes pré- et postménopausées ayant des taux d'androgènes plasmatiques élevés (DHEAS, androstènedione, testostérone) et chez des femmes postménopausées avec des niveaux plasmatiques élevés d'œstrogènes libres non liés à la SHBG [280]. On a noté un rapport direct fort entre le risque de cancer de l'endomètre et des niveaux sériques de peptide C (RRA = 4,40; IC à

95%, 2,1–10,7), qui demeuraient inchangés après correction pour l'indice de masse corporelle, mais aucune association avec les niveaux d'IGF-1 ou d'IGFBP-3 [282]. Pour confirmer ces résultats, on a lancé une autre grande étude à l'intérieur des cohortes EPIC.

#### Cancer de l'ovaire

R. Kaaks, A. Lukanova, S. Rinaldi, L. Dossus, D. Achaintre, J. Bouzac, E. Riboli; avec le concours de P. Toniolo, A. Zeleniuch-Jacquotte, A. Akhmedkanov, R. Shore, New York (USA); P. Muti, Buffalo, NY (USA); F. Berrino, A. Micheli, Milan (Italie); G. Hallmans, E. Lundin, Umeå (Suède); et certains chercheurs des centres EPIC

La plupart des cancers ovariens (> 85%) sont d'origine épithéliale et de développent probablement à partir de kystes d'inclusion épithéliale. La transformation des cellules épithéliales en cellules tumorales est probablement influencée par des facteurs hormonaux. Les hormones proposées à l'hypothèse comme jouant un rôle dans cette transformation sont les gonadotropines (l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone de stimulation folliculaire (FSH)), les androgènes ovariens, les œstrogènes, la progestérone et l'IGF-1.

Au sein de trois cohortes prospectives aux Etats-Unis (New York), en Suède (Umeå) et en Italie (Milan), une étude cas-témoins portant sur 132 cas de cancer ovarien et sur 257 témoins a été menée pour

examiner le risque de cancer ovarien par rapport au niveau d'hormones endogènes circulantes. Le risque de cancer ovarien était accru chez les femmes préménopausées qui avaient des niveaux plasmatiques élevés d'androstènedione [279], conformément aux résultats d'une étude prospective menée plus tôt (de très petite taille). En outre, le risque était accru de façon significative chez les jeunes femmes (diagnostic ≤ 55 ans) qui avaient des niveaux d'IGF-1 plasmatique élevés [283]. Le risque de cancer ovarien ne montrait aucune association à l'indice de masse corporelle [285], une association inverse mais non significative avec des niveaux sanguins prédiagnostiques de peptide C et aucune association avec l'IGFBP-1 ou l'IGFBP-2 [281]. Chez les femmes ménopausées, les niveaux circulants de FSH n'étaient pas liés à un risque de cancer ovarien [3].

Ces données laissent penser que le développement des tumeurs ovariennes peut être accéléré par une production accrue d'androgènes ovariens et par des niveaux élevés d'IGF-1. D'autres études sont prévues au sein des cohortes EPIC pour confirmer ces résultats.

#### Cancer de la prostate

R. Kaaks, E. Riboli, S. Rinaldi, D. Achaintre, J. Bouzac, P. Ferrari, C. Biessy; avec le concours de P. Stattin, H. Grönberg, G. Hallmans, Umeå (Suède); H.O. Adami, Stockholm (Suède); et certains chercheurs des centres EPIC

Un grand nombre d'indications indirectes laisse penser que les stéroïdes sexuels, et notamment les androgènes, jouent un rôle dans le développement des tumeurs de la prostate [228]. La théorie dominante est que le risque serait accru chez les hommes qui ont des concentrations intraprostatiques élevées de dihydrotestostérone (DHT), qui se forme au sein de la prostate à partir de la testostérone par l'enzyme 5 $\alpha$ -réductase type II (codée par le gène *SRD5A*). On ne sait pas avec certitude cependant ce qui détermine les variations inter-individuelles des concentrations prostatiques de DHT et la façon dont ces variations sont liées aux facteurs liés au mode de vie. Certaines études

prospectives ont montré une association directe du risque de cancer de la prostate avec les mesures de la testostérone totale ou de la testostérone biodisponible dans la circulation, mais d'autres études n'ont pas confirmé cette association. On dispose également d'un nombre de plus en plus grand d'indications de ce que des niveaux élevés d'IGF-I peuvent favoriser le développement des tumeurs de la prostate.

Dans des études antérieures menées en collaboration avec l'étude Santé et Maladie de Suède du nord, le risque de cancer de la prostate était associé de façon significative et directe à des niveaux plasmatiques prédiagnostiques d'IGF-I et d'IGFBP-3 (Stattin *et coll.*, 2000, *J. Natl Cancer Inst.*, **92**, 1910–1917), mais pas à l'insuline [33] ou à la leptine [3]. Une grande étude portant sur 900 cas de cancer de la prostate et 900 témoins appariés au sein de la cohorte EPIC a été lancée pour faire le lien entre le risque de cancer et les niveaux sériques d'IGF-I et d'IGFBP-3, ainsi qu'avec les concentrations sériques d'androstènedione, de testostérone, d'androstane-17,3-diol-glucuronide (Adiol-G, un produit de dégradation de la DHT).

Des études d'associations génétiques sont en cours d'élaboration pour examiner les rapports éventuels entre le risque de cancer de la prostate et des variants polymorphes (SNP et leurs haplotypes) dans une série de gènes candidats intervenant dans le métabolisme hormonal (voir infra).

### Cancer colorectal

R. Kaaks, E. Riboli, S. Rinaldi, C. Blessy, N. Slimani, P. Ferrari; avec le concours de R. Palmqvist, P. Stattin, G. Hallmans, T. Olson, Umeå (Suède); L. Le Marchand, Hawaiï (USA); et certains chercheurs des centres EPIC

Dans une étude menée à l'intérieur de la cohorte sur la Santé des Femmes de l'Université de New York (Kaaks *et coll.*, 2000, *J. Natl Cancer Inst.*, **92**, 1592–1600), nous avons trouvé une association directe forte entre le risque de cancer du côlon et et des niveaux sériques non à jeûn de peptide C et une association inverse à

l'IGFBP-1 et à l'IGFBP-2 sériques (deux protéines se liant à l'IGF qui sont généralement régulées négativement par l'insuline). Une autre étude prospective menée au sein de l'étude Santé et Maladie de Suède du nord n'a donné qu'une confirmation faible de nos premières observations pour la peptide C (insuline) [352], mais n'a pas montré d'association significative entre le risque de cancer du côlon et les concentrations plasmatiques d'IGF-I [351].

Une grande étude menée à l'intérieur des cohortes EPIC est lancée pour examiner les rapports entre les risques de cancer du côlon et du cancer rectal et les niveaux sériques de peptide C, d'IGF-I et d'IGFBP-3. Dans cette étude, nous prévoyons également d'examiner les rapports entre le risque et les estimations de charge glycémique alimentaire et d'indice glycémique moyen (estimé à partir de données de questionnaire alimentaire et des valeurs indices glycémiques pour différents aliments), un déterminant des niveaux insuliniques postprandiaux. En outre, nous collaborons à une grande étude des peptides C, de l'IGF-I, et des protéines se liant à l'IGF par rapport au risque de polypes adénomateux colorectaux.

Dans des études menées en Suède, de fortes associations directes ont été mises en évidence entre les niveaux circulants de leptine, une hormone synthétisée dans les tissus adipeux, et le risque de cancer colique [469, 473].

### Le “syndrome métabolique” par rapport à l'incidence et à la mortalité globales par cancer

R. Kaaks, A. Lukanova, S. Rinaldi; avec le concours de P. Stattin, G. Hallmans, Umeå (Suède)

Le terme “syndrome métabolique” fait référence à une constellation de dérèglements métaboliques qui comprennent une insulino-résistance et l'hyperinsulinémie chronique, des taux élevés de triglycérides et de glucose sanguins de liaison et sans liaison, des taux de cholestérol réduits et des taux sanguins réduits de cholestérol HDL. Ce syndrome enregistre une prévalence très élevée dans les sociétés riches et constitue un facteur de risque bien établi

de diabète et de maladie cardiovasculaire. On dispose de plus en plus d'indications suggérant que ce même syndrome métabolique est associé à un risque accru d'un certain nombre de cancers.

En collaboration avec l'étude Santé et Maladie de Suède du nord, nous menons des études cas-témoins et des études cas-témoins à l'intérieur de la cohorte pour examiner les associations globales de l'incidence et de la mortalité totales par cancer, et sur les taux d'incidence de plusieurs cancers fréquents, avec les concentrations plasmatiques de glucose de liaison et postcharge, de triglycérides et de cholestérol total. Pour les grandes localisations de cancer, nous prévoyons également de réaliser les mesures de peptide C, comme marqueur des niveaux d'insuline circulante, et de la protéine C-réactive, marqueur d'inflammation qui est souvent accru chez les sujets obèses et insulino-résistants.

### Taux hormonaux de début de grossesse et risque de cancer testiculaire chez les descendants

A. Lukanova, S. Rinaldi, R. Kaaks; avec le concours de M. Lehtinen, Helsinki (Finlande); H. Ögmundsdóttir, Reykjavik (Islande); P. Stattin, Umeå (Suède); J. Dillner, Lund (Suède)

Le cancer testiculaire est le cancer le plus fréquent chez les hommes âgés de 20 à 40 ans dans les pays scandinaves, bien qu'il ne représente que 0,5–1,5% de tous les cancers chez les hommes. Les études animales et les observations épidémiologiques laissent penser que des concentrations élevées d'oestrogènes dans le sang maternel et des concentrations plus faibles d'androgènes peuvent accroître le risque de cancer du testicule. D'autres hormones liées à la grossesse, comme la gonadotropine chorionique humaine, l'hormone anti-mullerienne, le lactogène placentaire humain et l'alpha-fœtoprotéine ont également été impliqués dans ce processus.

Dans les cohortes de maternité en Finlande, en Suède du nord, à Malmö (Suède du sud) et en Islande, plus de 1,3 million de femmes ont fourni un échantillon de sang dans les semaines 10 à 12 de leur

**Tableau 4.** Cohortes du Consortium sur les interactions gènes–environnement liées au métabolisme hormonal

Cohorte	Institution	Nbre total avec échantillons d'ADN	Nbre de cas de cancer du sein	Nbre de cas de cancer de la prostate
EPIC	CIRC	397 256	2050	900
American Cancer Society (CPS-II)	<i>American Cancer Society</i>	39 000	500	1450
ATBC	<i>NCI</i>	20 500	–	1000
Harvard				
Physicians' Health Study	<i>Brigham and Women's Hospital</i>	20 000	–	1500
Nurses' Health Study	<i>Brigham and Women's Hospital</i>	32 826	945	–
Health Professionals Study	<i>Harvard School of Public Health</i>	33 240	–	600
Womens' Health	<i>Brigham and Women's Hospital</i>	28 263	675	–
Etude multi-éthnique (Californie et Hawaï)	<i>University of Hawaii/University of Southern California</i>	100 000	1990	2400
Cohorte de dépistage prostate, poumon, colorectum et ovaire	<i>NCI</i>	75 000	–	1000
Total		797 085	6160	8850

grossesse, échantillon qui a été stocké. A l'intérieur de ces quatre cohortes, on a pu identifier environ 60 cas de cancer testiculaire chez leur descendance. Pour les mères de ces 60 cas, les taux sanguins de stéroïdes sexuels et d'hormones de grossesse seront mesurés et comparés au niveau de 180 témoins appariés.

#### Etudes d'association génétique liée aux hormones

R. Kaaks, E. Riboli, F. Canzian, A. Lukanova, P. Ferrari, C. Biessy, C. Lallemand, C. Boillot, S. Landi, D. Cox, avec le concours de G. Thomas, Paris (France); H.O. Adami, Stockholm (Suède); P. Stattin, H. Grönberg, Umeå (Suède); B. Ponder, Cambridge (RU); Les chercheurs des centres EPIC; et le Consortium international de cohorte sur les interactions gènes–environnement : D. Hunter, Boston, MA (USA); M. Thun, Atlanta, GA (USA); B. Henderson, Los Angeles, CA (USA); L. Kolonel, Hawaï (USA); R. Hayes, D. Albanes, Bethesda, MD (USA)

Une partie de la variation des taux circulants d'IGF-I peut s'expliquer par des différences d'état nutritionnel, notamment la disponibilité de l'énergie et les acides aminés provenant de l'alimentation et des réserves corporelles (Kaaks & Lukanova, 2001, *Proc. Nutr. Soc.*, **60**, 91–106). En outre, les études d'héritabilité ont montré que dans les populations bien nourries, près de la moitié de la variation de l'IGF-I est déterminée également par des facteurs génétiques. Jusqu'à présent, aucune étude n'a été signalée qui comprendrait une recherche exhaustive des polymorphismes des gènes couvrant la régulation de la synthèse de l'IGF-I. Ces gènes com-

prennent ceux qui codent pour l'IGF-I et l'IGFBP-3, mais également ceux qui interviennent dans la libération pituitaire ou l'action biologique de l'hormone de croissance : le stimulant physiologique primitif de la synthèse de l'IGF-I et de l'IGFBP-3. D'autres gènes qui peuvent également affecter le risque de cancer de la prostate, probablement sans altérer les niveaux tissulaires prostatiques et plasmatiques de l'IGF-I et/ou de l'IGFBP-3, comprennent ceux qui codent pour le récepteur de l'IGF-I et de l'IGFBP-1, -2, -4, -5 et -6.

Des questions très proches peuvent être posées en ce qui concerne le métabolisme des stéroïdes sexuels. Les gènes candidats comprennent les hormones pituitaires (gonadotropines, adrénocorticotropine) et leurs hormones de libération ainsi que leurs récepteurs, les enzymes stéroïdo-gènes et stéroïdo-métabolisantes, la SHBG et les récepteurs de l'hormone stéroïde.

Dans le cadre de l'étude EPIC, ainsi que dans une grande étude cas-témoins portant sur les cancers de la prostate ("CAPS") en Suède, des études ont été lancées pour examiner le rapport entre les polymorphismes de plus de 50 gènes candidats intervenant dans le métabolisme hormonal et les facteurs de croissance et le risque des cancers du sein et de la prostate. Les études EPIC sont menées parallèlement à nos études sur les niveaux sanguins de stéroïdes sexuels, d'IGF-I et d'IGFBP-3 (voir supra). La stratégie globale dans ces études consiste à : 1)

préparer un catalogue exhaustif des polymorphismes (régions codantes et non codantes) dans les gènes candidats qui constituent des voies métaboliques complètes; 2) déterminer les haplotypes et les points polymorphes qui désignent les haplotypes (SNP); 3) évaluer l'association des variants géniques (SNP qui désignent l'haplotype) et les hormones stéroïdes plasmatiques, les taux d'IGF-I et le risque de cancer; 4) évaluer les interactions entre les polymorphismes génétiques et les taux hormonaux endogènes dans la détermination des risques de cancer du sein et de la prostate; 5) évaluer les interactions entre les polymorphismes et les facteurs anthropométriques et liés au mode de vie, comme déterminants des niveaux hormonaux endogènes.

Ces études s'appuient sur un consortium d'études de cohorte prospectives créé au États-Unis et dans deux institutions se spécialisant dans la génomique et l'épidémiologie génétique (the Whitehead Institute, Massachusetts Institute of Technology, Boston; et le Centre d'Études des Polymorphismes Humains, Paris). L'étude globale comprendra un total de plus de 6000 cas de cancer du sein et de plus de 8000 cas de cancer de la prostate (Tableau 4), qui permettra de mener une évaluation puissante des principaux effets génétiques et des effets des interactions gènes–gènes ou gènes–environnement, ainsi que la cohérence des résultats entre les cohortes ou les sous-groupes ethniques.

## 2.5 Tabac

Le tabac est le cancérigène le plus largement utilisé dans le monde. Les nouvelles évaluations de la fumée de tabac et du tabagisme involontaire, ainsi que de la chique de bétel accompagnée de tabac, menées dans le cadre du programme des Monographies du CIRC, ont confirmé leur cancérigénicité (voir section 2.1). Bien que certains pays aient fait des efforts efficaces pour contrôler son utilisation et sa promotion, d'autres sont nettement en retard et, pour le monde en développement, les prévisions sont extrêmement pessimistes. Le fardeau mondial annuel des décès liés au tabac est déjà près de 5 millions d'individus, mais d'ici 2020, il se situera à près de 10 millions. Certaines questions scientifiques restent à résoudre, notamment pour ce qui est de la prédisposition génétique au tabac, pour les fumeurs comme pour les non-fumeurs, ainsi que l'interaction entre le tabac et certains cancérigènes alimentaires supposés. Plusieurs études portant sur les cancers de la vessie, du rein, du poumon et de la tête et du cou, s'intéressent à différents aspects de l'effet cancérigène de la fumée de tabac (Sections 3.6–8). En matière de santé publique, il est urgent d'entreprendre des actions qui devront être soigneusement évaluées quant à leurs résultats.

### Etudes de population sur le tabagisme en Europe

A.J. Sasco, V. Luzon, H. Besson, J. Berthiller; avec le concours de F. Ben Ayed, Tunis (Tunisie); P. Delormas, Grenoble; G. Freyer, M. Jambon, Lyon; J.P. Gérard, Nice; I. Grémy, Paris; J. Vulliet, Annemasse (France); R.E. Little, Chapel Hill, NC (USA), R.M. Merrill, Provo, UT (USA); P. Wangai, Nairobi (Kenya)

Plusieurs études ont été réalisées chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes pour évaluer les facteurs de risque de tabagisme et d'autres comportements toxicomanes. Plusieurs études descriptives ont été terminées. Une enquête transversale portant sur 913

enfants âgés de 9 à 11 ans dans 31 écoles sélectionnées de façon aléatoire dans le département de la Loire en France a montré la précocité de la consommation de tabac, 12,3% des enfants ayant déjà essayé le tabac; le risque était plus élevé pour les garçons, pour les plus âgés, ceux consommant de l'alcool et ceux s'adonnant à des activités d'équipe [426]. Parmi les adolescents les plus âgés dans une étude menée sur sept ans dans trois écoles, on a pu associer le tabagisme régulier avec l'idée que prendre soin de sa santé n'est pas important, avec le fait de ne pas prendre de petit déjeuner régulièrement, ainsi qu'avec l'appartenance à des groupes et d'avoir des amis qui fument [427].

Les professionnels de santé constituent un groupe d'intérêt particulier en raison de leur rôle d'exemple potentiel. Une étude a été menée auprès de tous les généralistes d'une ville de la région Rhône-Alpes. Près de 25% sont des fumeurs et leurs habitudes tabagiques influencent de façon négative leur comportement vis-à-vis de leurs patients. 85% des non-fumeurs interrogent systématiquement leurs patients sur leurs habitudes tabagiques, tandis que 56% seulement des fumeurs le font [174].

Une étude détaillée des connaissances, attitudes et perceptions de la population parisienne a été menée pour évaluer leur rapport à la consommation de tabac. Plus de 2500 adultes, âgés de 18 à 75 ans, ont été inclus dans cette étude. Les résultats montrent clairement que les risques liés à la consommation de tabac sont sous-estimés dans la population générale et encore davantage chez les fumeurs [188].

Ces études indiquent que le tabagisme constitue toujours un important problème en France [412], y compris le tabagisme passif [420], en dépit du lourd fardeau pathologique qui leur est associé [419]. Pour trouver de nouveaux arguments contre le tabagisme qui seraient plus convaincants pour les jeunes, une grande



Figure 18. Un fumeur de bidi à Mumbai (Inde)

étude portant sur plus de 16 000 sujets, menée en collaboration avec la Fédération française de Dermatovénérologie étudie l'association entre l'acné et le tabagisme [541].

Les connaissances portant sur la fréquence et les déterminants précis de la consommation de tabac dans certaines parties du monde, comme l'Afrique, sont très rares. Un recueil pilote de données à l'aide d'un questionnaire normalisé élaboré au CIRC a été réalisé dans plusieurs pays comme l'Algérie, la Guinée, le Kenya [545, 546], le Sénégal et la Tunisie. A l'heure actuelle, la consommation de tabac demeure limitée principalement aux hommes, mais commence à se développer chez les jeunes femmes.

### Stratégies anti-tabagiques

A.J. Sasco; avec le concours de P. Mélihan-Cheinin, P. Mourouga, Paris (France); R. Roemer, Los Angeles, CA (USA)

Plusieurs programmes de promotion sanitaire, essentiellement basés dans des écoles, font l'objet d'une évaluation. Si les études descriptives indiquent souvent un petit impact, une conception aléatoire et une analyse stricte tendent à donner des

résultats moins favorables. Par exemple, une étude menée pendant trois ans sur plus de 6000 enfants âgés de 10 à 12 ans, suivant une conception aléatoire au niveau scolaire, n'a pas pu montrer d'effet substantiel sur le début du tabagisme. Par contraste, des résultats positifs ont été obtenus pour les enfants appartenant à des clubs de non-fumeurs comme ceux qui existent en France, mais les biais de sélection peuvent être responsables en partie de leur effet favorable.

Le projet EuroLego, qui fonctionne depuis 1988, permet le recueil constant de tous les textes législatifs liés à la lutte contre le tabac dans les 15 Etats Membres de l'Union européenne; il s'intéresse à la définition des produits du tabac, aux limites placées sur les ingrédients particuliers, l'étiquetage, la publicité et le parrainage, le tabagisme dans les lieux publics et sur le lieu de travail, la protection des jeunes, entre autres questions. Plus de 500 textes législatifs ont été rassemblés. Des analyses ont été menées sur certains aspects, comme le tabagisme dans les lieux publics et sur le lieu de travail [429]. Le recueil des textes sur les additifs et la définition des produits du tabac a également été bénéfique dans le cadre de rapports particuliers comme sur la réduction de l'impact du tabagisme [139].

#### **Etude de cohorte sur la consommation du tabac et la mortalité en Inde**

R. Sankaranarayanan, D.M. Parkin; avec le concours de R. Collins, R. Peto, Oxford (UK); P.C. Gupta, M. Pedenekar, Mumbai (Inde); P. Jha, Washington DC (USA); A. Lopez, Genève (Suisse); K. Ramadas, B. Mathew, B. Jose Jacob, G. Thomas, K.T. Shenoy, Trivandrum (Inde)

On sait peu de choses sur l'excès de mortalité due à différentes formes de consommation de tabac en Inde, comme le tabagisme au *bidi* et différents types de consommation de tabac sans fumée. Deux études de cohorte s'intéressent à cette question en Inde, à Mumbai et à Trivandrum.

La cohorte de Mumbai comprend 150 000 sujets. L'analyse des détails de suivi portant sur 99 598 individus âgés

de 35 ans ou plus s'est récemment terminée. Dans le cadre d'un suivi actif entrepris après 5 à 6 ans, 97,6% de ces sujets ont été retrouvés, parmi lesquels 7531 décès ont été enregistrés. Les informations portant sur les causes du décès pour 5470 sujets ont été extraites des registres municipaux. Les taux de mortalité pour les fumeurs étaient plus élevés que ceux des non-consommateurs de tabac dans tous les groupes d'âge chez les hommes, l'excès de risque étant plus élevé pour les groupes d'âge les plus jeunes (35 à 54 ans). Le risque relatif corrigé pour l'âge et le niveau d'instruction était de 1,36 (IC à 95%, 1,22–1,52) pour les fumeurs de cigarettes et de 1,68 (IC à 95%, 1,52–1,85) pour les fumeurs de *bidi*, avec un rapport dose-effet significatif pour la fréquence du tabagisme par jour. Le tabagisme chez les femmes est rare, mais de nombreuses femmes consomment du tabac non fumé, et le risque relatif (par rapport aux non-consommatrices) corrigé pour l'âge et le niveau d'instruction était de 1,26 (IC à 95%, 1,16–1,37). Chez les hommes, le risque de décès de maladies respiratoires, de tuberculose et de néoplasmes chez les fumeurs était le double de celui enregistré chez les non-fumeurs.

La cohorte de Trivandrum, elle, est formée de 154 000 sujets (âgés de 30 ans ou plus) de régions rurales et de 116 000 hommes adultes (de 25 ans ou plus) de la ville. Chez les hommes urbains, 48,3% étaient fumeurs et 16,5% étaient chiqueurs de tabac, tandis que chez les hommes de milieu rural, les proportions étaient de 49,8% et de 23,5%, respectivement; la proportion des chiqueurs chez les femmes de milieu rural était de 20,3% et de 1,0% des fumeuses. L'analyse détaillée de cette cohorte a démarré.

#### **Effets sanitaires du tabagisme et de la consommation d'alcool en Fédération de Russie**

P. Brennan, P. Boffetta; avec le concours de I.N. Konobeevskaja, Tomsk; A.P. Lazarev, V.I. Igitov, Barnaul (Fédération de Russie); R. Peto, Oxford

(RU); L. Shkolnikova, Biysk; V.G. Tcherenkov, Novgorod; D.G. Zaridze, T. Men, Moscou (Fédération de Russie)

Les taux de mortalité chez les adultes en Fédération de Russie ont rapidement augmenté au cours de la période suivant la désintégration de l'Union soviétique, mais une augmentation brutale a été observée au cours de la période 1995–98. Les maladies vasculaires et les causes externes étaient responsables de la majorité de ces changements qui ont été probablement influencés par une consommation accrue d'alcool. Après la crise économique de 1998, une analyse des taux de mortalité a montré que l'espérance de vie était tombée à 58,9 ans chez les hommes et à 71,8 chez les femmes en 2001. Les tendances étaient semblables dans toutes les régions du pays. Globalement, 2,5 millions à 3 millions d'adultes russes supplémentaires sont décédés à l'âge moyen au cours de la période 1992–2001 que l'on aurait attendu sur la base des taux de mortalité de 1991 [305]. Pour étudier ces tendances plus en détail et pour évaluer le rôle du tabagisme et de la consommation d'alcool dans cette tendance, une étude de cohorte rétrospective sur les adultes décédés au cours de la période 1991–2000 est en cours dans quatre villes russes (Barnaul, Biysk, Novgorod et Tomsk). Les membres de la famille sont interrogés pour obtenir des informations sur la consommation de tabac et d'alcool ainsi que d'autres habitudes liées au mode de vie des personnes décédées. Tous les membres adultes du foyer ainsi que les voisins répondent à des questions sur leur mode de vie, leur tension artérielle est enregistrée, de même que leur indice de masse corporelle pour former une cohorte prospective pour un suivi futur. Une goutte de sang est également prélevée. Le recrutement se poursuivra jusqu'en 2005 pour atteindre une taille de 150 000 membres et voisins vivants et de 100 000 sujets décédés.



## 2.6 Rayonnements

Les études dans ce domaine s'intéressent aux effets cancérogènes des rayonnements ionisants, notamment à de faibles doses, par rapport au type de rayonnements, au mode d'exposition et aux facteurs environnementaux et de susceptibilité individuelle. Les effets des rayonnements non ionisants (comme les radiofréquences, notamment par rapport aux téléphones portables) sont également étudiés. Ce travail a deux objectifs : renforcer la base scientifique de la protection contre les rayonnements et améliorer notre compréhension des mécanismes biologiques de la cancérogenèse.

### Effets de faibles doses prolongées de rayonnements ionisants externes

#### *Etude collective internationale sur le risque de cancer chez les travailleurs du nucléaire*

E. Cardis, M. Vrijheid, H. Tardy, E. Combalot, I. Thierry-Chef, avec le concours de : *Allemagne*, M. Blettner, Bielefeld; G. Seitz, Cologne; *Australie*, R. Habib, C. Hacker, Menai; J. Kaldor, Sydney; *Belgique*, P. Deboodt, H. Engels, Mol; *Canada*, P. Ashmore, Ottawa; L.M. Green, Toronto; G. Cowper, B. Heinmiller, Chalk River; *Espagne*, J. Bernard Solano, A. Diez Sacristán, Madrid; *Etats-Unis*, J. Fix, Richland, WA; E. Gilbert, Rockville, MD; B. Murray, D. Richardson, R. Rinsky, M. Schubauer-Berigan, D. Utterback, Cincinnati, OH; G. Howe, New York; *Finlande*, A. Auvinen, H. Hyvonen, Helsinki; M. Hakama, Tampere; *France*, F. Berman, Paris; A. Biau, Le Vésinet; C. Hill, Villejuif; *Hongrie* A. Kerekes, I. Turai, Budapest; *Japon*, T. Iwasaki, M. Murata, S. Ohshima, Tokyo; T. Yoshimura, Kitakyushu; *Lituanie*, J. Kurtinaitis, A. Mastaukas, Vilnius; *RU*, M. Marshall, C. Muirhead, Chilton; M. Pearce, Newcastle; *République slovaque*, G. Gulis, O. Fitz, Trnava; K. Holan, Bratislava; *Suède*, M. Eklöf, Osthrammar; H. Walker, Sundsvall; G. Engholm, Stockholm; *Suisse*, M. Moser, Berne; M. Usel, Genève

Cette étude de cohorte rétrospective de la mortalité par cancer chez les travailleurs de l'industrie nucléaire (Tableau 5), est

terminée. Son objectif était d'obtenir des estimations directes précises de l'effet d'une exposition prolongée à de faibles doses de rayonnements ionisants pour évaluer la suffisance des normes de protection contre les rayonnements pour les expositions environnementales et professionnelles.

Les données ont été reçues de 15 pays (et de plus de 124 installations – 89 participant à la production commerciale d'énergie nucléaire et 35 installations mixtes). Globalement, les données portant sur 590 000 travailleurs employés dans les installations participantes entre 1943 et 2000 ont été recueillies, à l'aide d'un protocole central commun. L'ensemble de données internationales a été finalisé à la fin de 2002.

Les principales analyses ont été réalisées en 2003 et s'intéressaient particulièrement à un peu plus de 400 000 travailleurs employés pour plus d'une année dans l'une quelconque des installations participantes, surveillées pour les rayonnements externes à l'aide

d'un dosimètre personnel et dont la dose provenait principalement de rayonnements photons externes. Les sujets ayant reçu des doses substantielles de neutrons, de photons de très faible énergie et par contamination interne ont été exclus de ces analyses en raison des difficultés liées à la quantification exacte de ces différents types de rayonnements. Les analyses réunissent plus de 5 millions de personnes-années de suivi et plus de 24 000 décès, y compris 275 décès par leucémie et plus de 6500 décès d'autres cancers. Les résultats ont été passés en revue lors d'une réunion des chercheurs de l'étude à Lyon en octobre 2003.

Les estimations de risque ont été dérivées pour tous les cancers hors leucémie et pour la leucémie hors leucémie lymphocytaire chronique (les deux principaux groupes de causes de décès pour lesquels les estimations de risque ont été dérivées à partir des études des hautes doses) et comparées aux informations dérivées de la cohorte

**Tableau 5.** Pays, centrales et nombre approximatif de travailleurs inclus dans l'Etude collective internationale

Pays	Centrale	Travailleurs
Australie	Toutes	2327
Belgique	SCK, Belgo Process, BN: Belgo Nucléaire, Doel, Tihange	7206
Canada	Toutes	54 492
Corée	Toutes	9063
Espagne	Toutes	3726
Etats-Unis	Oak Ridge National Laboratory	8314
	Hanford	44 106
	Idaho National Engineering Laboratory	69 388
	15 centrales	60 531
Finlande	Toutes	11 966
France	CEA-COGEMA civil, Electricité de France	29 655
		22 302
Hongrie	Toutes	3444
Japon	Toutes	114 900
Lituanie	Toutes	4986
Royaume-Uni	Toutes	121 686
Slovaquie	Toutes	2776
Suède	Toutes	29 718
Suisse	Toutes	1822

CEA, Commissariat à l'Energie Atomique; COGEMA, Compagnie Générale des Matières Nucléaires

des survivants des bombardements atomiques. Les résultats de cette étude sont les estimations directes les plus précises des effets d'une exposition prolongée à de faibles doses à ce jour et en tant que tel, sont d'un intérêt direct pour la protection des travailleurs et de la population générale. Le rapport détaillé de cette étude est en cours de finalisation.

L'étude des biais et des erreurs aléatoires dans les estimations de doses de rayonnements a également été terminée et une méthode pour prendre ces erreurs en compte dans l'estimation du risque a été élaborée et mise en œuvre, à l'aide des simulations de Monte-Carlo. D'autres analyses prenant en compte les erreurs de doses se poursuivent.

On étudie la faisabilité de réaliser des études cas-témoins à l'intérieur de la cohorte pour des types de cancers particuliers, notamment la leucémie et le cancer du poumon, pour évaluer séparément le risque de cancer lié à a) différents types de rayonnements (rayons  $\gamma$ , neutrons, contamination interne au tritium, plutonium et d'autres radionucléides) après correction pour d'éventuels facteurs de confusion, et b) une exposition à des rayonnements de faible dose chez des personnes dont les capacités de reconnaissance ou de réparation des lésions de l'ADN sont déficientes.

#### *Etudes cas-témoins de la leucémie et du lymphome non hodgkinien et du cancer de la thyroïde chez les travailleurs des secours de Tchernobyl*

E. Cardis, A. Kesminiene, V. Drozdovich, E. Maceika, V. Tenet; avec le concours de V.K. Ivanov, S. Chekin, S. Khait, A.P. Konogorov, M. Maksyoutov, V. Matlash, V.A. Pitkevitch, N. Shchukina, Obninsk; I. Golovanov, Yu. Gavrilin, V. Krjuchkov, M. Savkin, A. Tukov, Moscou; I. Shantyr, St Pétersbourg (Fédération de Russie); A. Mirkhaidarov, Gomel (Biélarus); V. Gapanovitch, E. Ivanov, I. Malakhova, S. Poliakov, N. Shabeka, Minsk (Biélarus); J. Kurtinaitis, Vilnius (Lituanie); A. Stengrevics, Riga (Lettonie); M. Tekkel, Tallinn (Estonie); E. Bakhanova, V. Chumak, Kiev; V. Andreev, V. Glebov, S. Illychov, A. Tsykalo, Tchernobyl (Ukraine); A. Bouville, Bethesda, MD; L.

Ansbaugh, Salt Lake City, UT (USA); P. Hubert, Paris (France)

Deux études cas-témoins ont été réalisées à l'intérieur de la cohorte pour estimer le risque de leucémie radio-induite et de lymphome non hodgkinien et de cancer de la thyroïde chez les travailleurs des secours d'urgence de Tchernobyl ('liquidateurs') résidant au Biélarus, en Estonie, en Lettonie, en Lituanie ou en Fédération de Russie et notamment pour étudier l'effet du taux d'exposition.

La population d'étude est formée d'environ 15 000 liquidateurs dans les pays baltes, 66 000 au Biélarus et 65 000 dans cinq régions de la Fédération de Russie, qui travaillaient dans la zone d'exclusion de 30 km entre le 26 avril 1986 et le 31 décembre 1987, et qui ont été inclus au registre de Tchernobyl de ces pays. Cette étude comprend les cas diagnostiqués entre 1990 et 2000 (la période d'étude diffère légèrement entre les pays). Quatre témoins ont été sélectionnés à partir de la même population d'étude pour chaque cas, apparié sur l'âge, le sexe et la région de résidence au moment de l'accident. L'information sur tous les sujets d'étude a été obtenue par un interrogatoire face-à-face à l'aide d'un questionnaire normalisé. Les informations ont été recueillies sur des facteurs démographiques, sur les variables liées à la dose de rayonnement et sur l'exposition à d'éventuels facteurs de confusion potentiels. En outre, un échantillon sanguin a été obtenu auprès des cas prospectifs (après traitement) et auprès des témoins pertinents pour une dosimétrie biologique future. Globalement, 125 cas environ de leucémie et de lymphome, 125 cas de cancer de la thyroïde et leurs témoins respectifs ont été interrogés. Les diagnostics ont été passés en revue par un panel international de pathologistes et d'hématologistes. Le recueil des données est terminé et la validation des données et leur correction sont en cours.

Une méthode analytique de reconstruction de dose (et d'estimation des

incertitudes associées) à l'aide des informations recueillies par questionnaire ainsi qu'à l'aide des données de mesure dosimétrique et environnementale a été mise au point, validée de façon détaillée et appliquée à l'estimation des doses et des incertitudes qui leur sont liées pour tous les sujets. La reconstruction de dose est bientôt terminée.

#### *Etude de l'incidence de la leucémie et du lymphome de l'enfant en Europe (ECLIS)*

D.M. Parkin, A.H. Loos, E. Masuyer, E. Šteliarová-Foucher, P. Vizcaino; avec le concours de : Allemagne, P. Kaatsch, J. Michaelis, Mayence; Autriche, B.G. Bennett, J. Langgaßner, Vienne; Biélarus, E. Ivanov, Minsk; Bulgarie, C.G. Tzvetansky, Sofia; Danemark, H.H. Storm, Copenhague; Estonie, M. Rahu, Tallinn; Finlande, E. Pukkala, Helsinki; France, J.-L. Bernard, Marseille; P.-M. Carli, Dijon, B. Lacour, Nancy; F. Ménégos, Grenoble; P. Schaffer, Strasbourg; S. Schraub, Besançon; Hongrie, E. Apjok, Budapest; Italie, P. Crosignani, Milan; C. Magnani, B. Terracini, Turin; Lettonie, A. Stengrevics, Riga; Lituanie, R. Kriauciunas, Vilnius; Norvège, F. Langmark, Oslo; Pays-Bas, J.W.W. Coebergh, Eindhoven; Pologne, W. Zatonski, Varsovie; Roumanie, R. Tulbure, Bucarest; RU, D. Brewster, Edimbourg; C.A. Stillier, Oxford; Fédération de Russie, A. Boukhny, Moscou, V.M. Merabishvili, St Pétersbourg; Slovaquie, I. Plesko, Bratislava; Slovaquie, V. Pompe-Kirn, Ljubljana; Suède, L. Barlow, Stockholm; Suisse, T. Fisch, St Gall; F.G. Levi, Lausanne; L. Raymond, Genève; G. Schöler, Zurich; J. Torhorst, Bâle; République tchèque, H. Hrstková, Prague; Ukraine, G. Moroz, Kiev

Avec le soutien de l'Action pour la Recherche en Radioprotection de la Commission européenne Les principaux objectifs de ce projet, lancé en 1988, consistent à évaluer l'incidence de la leucémie chez l'enfant en Europe depuis 1980 et de déterminer si les tendances observées, le cas échéant, sont associées de façon quantitative à l'estimation de l'exposition aux rayonnements due à l'accident de Tchernobyl en avril 1986.

Les données ont été recueillies pour la période 1980-97 auprès des centres collaborateurs dans 24 pays. Une analyse menée en 2002 s'intéressait au risque de leucémie par âge (à intervalles de six mois) par rapport aux doses estimées de rayonnements reçus in utero en raison de

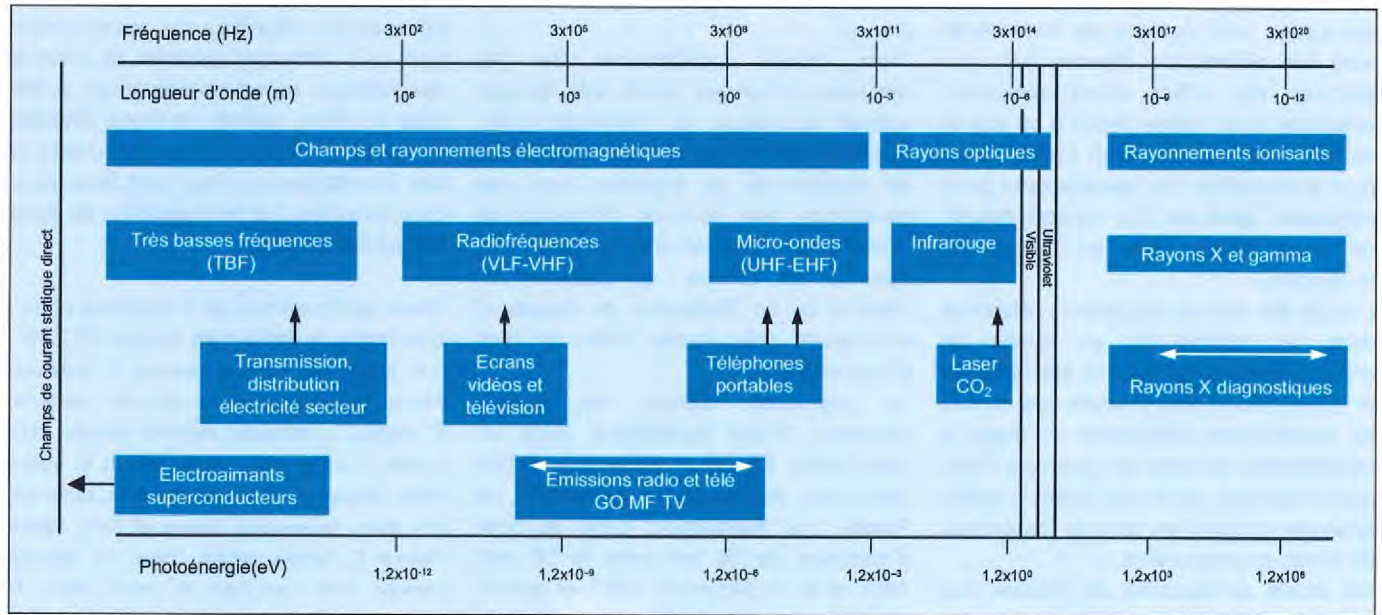


Figure 19. Spectre des champs et rayonnements électromagnétiques, et leur utilisation dans la vie quotidienne.

l'accident de Tchernobyl. Les estimations des doses de rayonnement en excès qui ont résulté de l'accident ont été fournies par UNSCEAR. Les résultats laissent penser qu'il existe une légère augmentation du risque chez les jeunes (âge < 6 mois) et chez les nouveau-nés plus âgés (de 24 à 29 mois). Les sources éventuelles de biais sont en cours de vérification, notamment la possibilité d'une disponibilité différente des jours/mois de naissance et de diagnostic. D'autres analyses de l'association entre l'exposition et les taux d'incidence sont menées avec des modèles statistiques plus souples.

Le cadre collaborateur de l'étude ECLIS a été utilisé pour une étude des effets éventuels de l'accident de Tchernobyl sur le cancer de la thyroïde chez les enfants et les jeunes adultes dans les populations européennes hors de l'ex-URSS. Les registres participants ont été priés de donner une liste des cas de cancer de la thyroïde du groupe d'âge de 0 à 19 ans; cette information a été complétée avec les données soumises dans le cadre du projet ACCIS (Section 1.3). Bien qu'il y eût des différences géographiques dans l'incidence et des changements du risque

au cours du temps, aucune indication n'a été mise en évidence que l'exposition relativement faible à l'iode radioactif ait joué un rôle quelconque. La base de données est mise à jour avec des données plus récentes, les cancers thyroïdiens étant séparés en leurs différents types histologiques.

#### *Etude de faisabilité des effets de l'uranium appauvri sur les civils en Irak*

M. Vrijheid, E. Cardis; avec le concours de M. Repacholi, Genève (Suisse); A. Ahlbom, Stockholm (Suède)

De nombreuses organisations dans le monde ont exprimé leur préoccupation de la possibilité que l'utilisation d'uranium appauvri lors d'un conflit soit associée à une augmentation de l'incidence des cancers et des malformations congénitales en Irak, et chez les militaires utilisant des munitions contenant de l'uranium appauvri. En l'absence d'informations détaillées sur les expositions pertinentes et sur la complétude et l'exactitude des registres d'état civil et pathologiques en Irak, plusieurs études de faisabilité et études pilotes ont été lancées pour identifier les principales expositions d'intérêt pour la population générale et pour évaluer les mécanismes

les plus efficaces permettant de mener des études épidémiologiques informatives (études épidémiologiques écologiques ou analytiques). Il s'agit : a) d'une évaluation de la faisabilité des études écologiques de l'incidence du cancer, prenant en compte les différences régionales et les tendances chronologiques, le cas échéant; b) Une étude de faisabilité permettant d'évaluer les mécanismes et les difficultés liés à l'identification et au suivi des populations exposées à l'uranium appauvri; et c) une évaluation de la faisabilité de réaliser une étude cas-témoins de la leucémie chez les enfants en Irak, s'intéressant tout particulièrement aux effets de l'exposition à l'uranium appauvri au cours des conflits de 1991 et de 2003, ainsi que d'autres études cas-témoins de points pertinents plus précis.

Les travaux sur ces projets ont été suspendus en raison de la situation militaire et sécuritaire en Irak.

#### **Effets sanitaires des rayonnements non ionisants**

##### *L'étude INTERPHONE*

E. Cardis, I. Deltour, L. Richardson, M. Vrijheid, D. McLean, E. Combalot, N. Encrenaz, J. Hua, M. Rousch; avec le concours de : Allemagne, M. Blettner, G. Berg,

Bielefeld; J. Michaelis, J. Schuez, Mayence; K. Schlaefer, B. Schlehofer, Heidelberg; *Australie*, B. Armstrong, M. Carroll, M. Kilkeny, J. Browne, Sydney; *Canada*, P. Carty, M.C. Goulet, D. Krewski, Ottawa, M. McBride, Vancouver; L. Nadon, M.E. Parent, A. Pope, J. Siemiatycki, Québec; *Danemark*, C. Johansen, H. Collatz-Christensen, Copenhague; *Etats-Unis*, J. Bowman, Cincinnati, OH; *Finlande*, A. Auvinen, T. Salminen, Tampere; *France*, J. Wiart, Issy-Les-Moulineaux; M. Hours, L. Montestrucq, Lyon; *Israël*, A. Chetrit, S. Sadezki, Tel-Hashomer; B. Modan, Tel Aviv; *Italie*, S. Lagorio, I. Iavorone, L. Ardolno, P. Vecchia, Rome; *Japon*, M. Takl, T. Takebayashi, N. Yamaguchi, Tokyo; *Norvège*, T. Tynes, L. Klæboe, Oslo; *Nouvelle-Zélande*, A. Cook, N. Pearce, A. Woodward, Wellington South; *RU*, L. Findlay, Edimbourg; P. McKinney, J. Doughty, R. Parslow, Leeds; A. Swerdlow, M. Schoemaker, Sutton; S. Mann, Oxford; M. Van Tongeren, Birmingham; *Suède*, M. Feychting, S. Lönn, Stockholm

Une série d'études cas-témoins multicentriques sont en cours pour déterminer si l'utilisation des téléphones portables accroît le risque de cancer et, particulièrement, si les rayonnements des radiofréquences émis par les téléphones portables sont cancérigènes.

Des études séparées sont réalisées pour les neurinomes de l'acoustique, les gliomes et les méningiomes ainsi que les tumeurs de la glande parotide, les tumeurs qui seraient le plus probablement liées à l'utilisation de téléphones portables. Ces études, à l'aide d'un protocole central commun, sont en cours en Allemagne, en Australie, au Canada, au Danemark, en Finlande, en France, en Israël, en Italie, au Japon, en Norvège, en Nouvelle-Zélande, au Royaume-Uni et en Suède.

Des études de validation sont réalisées pour étudier l'exactitude de l'utilisation autorapportée des téléphones portables, y compris l'utilisation de téléphones modifiés par certains logiciels qui permettent le recueil de l'information sur la distribution de la puissance émise, dans différents pays ou régions et par le type d'utilisation.

Un gradient d'exposition est en cours de construction, sur la base des informations provenant du questionnaire, des télé-

phones modifiés par certains logiciels, des expériences particulières et des simulations de la distribution spatiale de la puissance émise dans la tête et les données publiées portant sur les caractéristiques des rayonnements des téléphones commerciaux. Un protocole permettant d'identifier l'origine anatomique de la tumeur à partir d'imagerie par résonance magnétique et de tomographie numérisée a été développé et testé et est en cours d'utilisation dans tous les pays participants.

Au 31 août 2003, l'étude INTERPHONE avait réalisé environ 8500 entretiens (4502 cas et 3984 témoins). Le recueil des données s'est terminé en 2003 au Danemark, en Finlande et en Suède et sera terminé ailleurs dans quelques mois. Les premiers ensembles de données ont été reçus au CIRC à la fin 2003.

#### *Le projet international CEM*

E. Cardis, avec le concours de M. Repacholi, Genève (Suisse); A. Ahlbom, Stockholm (Suède); A. McKinlay, Didcot; A. Swerdlow, Londres (RU); M. Linet, Bethesda, MD (USA); D. Savitz, Los Angeles, CA; P. Vecchia, M. Grandolfo, Rome (Italie)

L'objectif global de ce projet consiste à mettre ensemble les ressources des agences internationales et nationales et des institutions scientifiques clés travaillant sur les effets biologiques des champs électromagnétiques, pour évaluer les effets sanitaires et environnementaux de l'exposition aux champs électriques et magnétiques (CEM) continus ou alternatifs dans l'échelle de fréquence de 0-300 GHz [comprenant les champs statiques (0 Hz), les très basses fréquences (TBF, >0-300 Hz) et les radiofréquences (RF, 300 Hz-300 GHz)].

Le CIRC poursuit sa participation en aidant à l'identification de lacunes dans les connaissances scientifiques, la formulation de recommandations sur les protocoles de recherche et la recension de la littérature sur les rayonnements TBF et RF.

#### **Modificateurs du risque lié aux rayonnements**

##### *Cancer de la thyroïde chez les jeunes à la suite de l'accident de Tchernobyl*

E. Cardis, A. Kesminiene, V. Drozdovitch, E. Maceika, V. Tenet; avec le concours de : *Allemagne*, G. Goulko, Munich; *Bélarus*, N.N. Piliptsevitch, I. Malakhova, S. Poliakov, N. Shebeka, E.P. Demidchik, G. Anoshoko, L.N. Astakhova, E. Cherstvoy, Yu. Sidorov, V. Ostapenko, V. Shevchuk, Minsk; V. Drozdovitch, V. Masyakin, Gomel; T. Krupnik, Mogilev; *Etats-Unis*, A. Bouville, Bethesda, MD; *Italie*, A. Pinchera, F. Pacini, R. Ellsei, Pise; *Japon*, S. Yamashita, Y. Shibata, Ito, Nagasaki; M. Hoshi, Hiroshima; *RU*, D. Williams, G. Thomas, Cambridge; *Fédération de Russie*, V.K. Ivanov, M. Maksyoutov, E.P. Parshkov, E. Parshin, V.V. Shakhtarin, V.A. Stepanenko, V.A. Pitkevitch, O. Vlassov, Obrinsk; V. Khrouch, E. Korobova, Moscou; M. Balonov, A. Bratilova, I. Zvonova, St Pétersbourg; *Suède*, R. Galanti, Stockholm

Une étude cas-témoins du cancer de la thyroïde chez les jeunes au sein de la population a été réalisée dans les régions les plus contaminées du Bélarus (Gomel et Mogilev) et en Fédération de Russie (Briansk, Kalouga, Orel et Toula) pour évaluer le risque de cancer de la thyroïde lié à l'exposition à l'iode-131 dans l'enfance et l'adolescence et sur le rôle des facteurs environnementaux et de susceptibilité individuelle qui peuvent modifier ce risque. Ces facteurs comprennent l'âge à l'exposition, la dose d'iode stable, le patrimoine génétique et l'histoire génésique. La population d'étude comprenait toutes les personnes vivant dans ces régions qui, au moment de l'accident de Tchernobyl étaient âgées de 0 à 14 ans (Bélarus) ou de 0 à 18 ans (en Russie). Les cas ont été recrutés entre 1992 et 1998. En tout, 301 cas et 1948 témoins [(489 appariés sur le domicile et 1459 sur l'oblast (région)] ont été recrutés. La majorité des sujets provenait du Bélarus. Les informations ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire détaillé, des examens cliniques et échographiques ont été menés et des échantillons de sang et d'urine ont été prélevés auprès des sujets consentants. Le recueil et la vérification des données étaient terminés en 2002. Un panel d'anatomo-

pathologistes s'est réuni pour passer en revue les diagnostics et, globalement, l'accord avec le diagnostic original était bon lorsque des informations suffisantes étaient disponibles pour cet examen.

On a utilisé des méthodes validées pour l'estimation des doses individuelles thyroïdiennes d'iode-131 et de ses isotopes à courte vie (et les incertitudes qui sont liées à ces isotopes) pour finaliser les estimations de doses. Les doses internes médianes d'iode-131 ont été estimées à environ 400 et 30 mGy au Bélarus et en Russie, respectivement.

Bien que l'on sache que les territoires affectés par l'accident de Tchernobyl ont été et demeurent des régions affectées par une carence en iode, aucun indice fiable et systématique de carence en iode au moment de l'accident n'était disponible pour la totalité du territoire de l'étude. La teneur en iode pondérée pour la région dans les sols autour des installations humaines où les sujets de l'étude vivaient au moment de l'accident et au moins un an après a été estimée en 2003 à l'aide de différentes cartes disponibles en Russie et au Bélarus.

Les principales analyses ont été réalisées et les résultats ont été passés en revue lors d'une réunion du groupe d'étude en décembre 2003. Les analyses descriptives ont montré que le risque de cancer de la thyroïde était associé de façon significative à un certain nombre de facteurs qui reflètent probablement une exposition potentielle. Les cas au Bélarus vivaient plus fréquemment dans des zones rurales et dans des maisons de bois, et consommaient du lait beaucoup plus fréquemment en provenance de vaches locales que leurs témoins respectifs. Les témoins avaient pris des mesures préventives plus fréquemment que les cas. On a observé un rapport dose-effet significatif pour le cancer de la thyroïde. Les analyses des facteurs modificateurs (y compris l'âge à l'exposition, le bilan iodé, les facteurs reproductifs (chez les filles et les femmes), les facteurs alimentaires, les antécédents de maladie

thyroïdienne bénigne et les antécédents familiaux de maladie thyroïdienne) se poursuivent.

#### *CHILD-THYR : risque de cancer de la thyroïde à la suite d'une exposition à l'iode-131 au début de la vie*

E. Cardis, A. Kesminiene, V. Drozdovitch, E. Maceika, V. Tenet; avec le concours de S. Davis; K. Kopecky, Seattle, WA (USA); F. Doyon, F. de Vathaire, Villejuif (France); P. Hall, Stockholm (Suède); V.K. Ivanov, Obninsk (Fédération de Russie); I. Malakhova, Minsk (Bélarus); E. Negri, Milan (Italie); S. Simon, Bethesda, MD (USA); K. Trott, M. Schoemaker, Londres (RU)

Un projet a été lancé pour rassembler les données de plusieurs études épidémiologiques récentes du cancer de la thyroïde par rapport à l'exposition à l'iode-131 dans l'enfance et l'adolescence (y compris l'étude cas-témoins du cancer de la thyroïde menée par le CIRC et décrite plus haut). Les études dont l'inclusion a été envisagée ont été réalisées au Bélarus, en Fédération de Russie, en Polynésie française, aux Etats-Unis (site de Hanford) et aux Iles Marshall, dans des populations au patrimoine génétique différent et aux facteurs de risque environnementaux et de susceptibilité individuelle différents. Cette analyse permettra a) de réaliser une évaluation plus précise du risque de cancer de la thyroïde lié à l'exposition à l'iode-131 dans l'enfance et l'adolescence; b) de comparer le risque de cancer de la thyroïde lié à l'iode dans différentes études de différents milieux et c) d'évaluer le rôle des facteurs environnementaux et de susceptibilité individuelle qui peuvent modifier le risque de cancer de la thyroïde radio-induit. En tant que telle, cette étude optimisera l'information que l'on peut tirer des différentes études à des fins de radioprotection.

#### *Interactions gènes-rayonnements : leur influence sur le risque de cancer mammaire préménopausique après l'accident de Tchernobyl*

E. Cardis, A. Kesminiene, J. Hall, V. Drozdovitch, E. Maceika, V. Tenet, O. Sinilnikova; avec le concours

de A. Bouville, Bethesda, MD (USA); R.A. Eeles, Londres (RU); L. Gulak, I. Likhtarev, L. Kovgan, Kiev (Ukraine); I. Malakhova, Minsk (Bélarus); M. Savkin, S. Shinkarev, Moscou (Fédération de Russie)

Ces dernières années, une augmentation de l'incidence du cancer du sein, principalement chez les jeunes femmes, a été notifiée dans des régions du Bélarus et de l'Ukraine contaminées par l'accident de Tchernobyl. Un projet a été mis sur pied pour savoir si cette augmentation est liée à l'exposition aux rayonnements dus à l'accident et pour évaluer la faisabilité d'une étude cas-témoins au sein de la population sur une interaction possible entre l'exposition aux rayonnements et les gènes (BRCA1, BRCA2 et ATM) dont on sait qu'ils influencent la radiosensibilité et le risque de développement du cancer du sein. Quatre éléments de ce projet sont en cours :

1. Réaliser une analyse d'épidémiologie descriptive complète de l'incidence du cancer du sein au Bélarus et en Ukraine, s'intéressant notamment aux analyses âge-cohorte-période-région pour déterminer si l'augmentation de l'incidence du cancer du sein pré-ménopausique au Bélarus et en Ukraine observée depuis 1986 est liée à l'exposition aux rayonnements dus à l'accident de Tchernobyl.
2. Evaluer les mécanismes nécessaires pour réaliser une étude cas-témoins dans la population sur le cancer du sein dans les oblasts de Gomel et de Mogilev au Bélarus et de Kiev, Zhitomir et Chernigov en Ukraine.
3. Tester les procédures de recueil et d'analyse des échantillons sanguins et tissulaires pertinents qui doivent être utilisés dans le cadre de l'étude cas-témoins pour évaluer les altérations moléculaires dans les gènes de prédisposition au cancer du sein.
4. Elaborer et tester les modèles permettant d'estimer les doses individuelles qui seront utilisées dans une étude cas-témoins au sein de la population, si c'est faisable. Les voies d'exposition externes et internes seront considérées.

## 2.7 Infections virales

L'épidémie attendue des cancers liés au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en Afrique subsaharienne est surveillée dans les populations couvertes de façon continue par un registre du cancer depuis que l'infection a commencé à s'étendre. Les hypothèses sur les interactions entre l'infection et d'autres caractéristiques de la population sont formulées et testées. Des travaux sont également en cours pour identifier les facteurs génétiques qui peuvent modifier la susceptibilité à des cancers d'origine virale.

Les virus forment également un cadre très important de travaux sur le cancer du foie (Sections 3.3), le cancer du col utérin (Sections 3.4 et 5.1) et les lymphomes (Section 3.9); l'Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie (Section 5.1) s'intéresse à la mesure dans laquelle la vaccination contre le virus de l'hépatite B peut prévenir le cancer hépatique.

### Etudes du VIH/SIDA et du cancer

#### *Tendances du cancer par rapport à la prévalence du VIH*

D.M. Parkin; avec le concours de E. Chokunonga, M. Borok, Harare (Zimbabwe); C.Dzamalala, G.Liomba, Blantyre (Malawi); H. Sriplung, Hat Yai (Thaïlande); H. Wabinga, Kampala (Ouganda)

En Afrique, les registres du cancer de Kampala (Ouganda), de Harare (Zimbabwe) et de Blantyre (Malawi) fournissent des données permettant de surveiller les tendances de l'incidence du cancer par rapport à l'épidémie de VIH. Les changements des taux spécifiques de l'âge du sarcome de Kaposi, du lymphome non hodgkinien (y compris le lymphome de Burkitt) et les cancers épidermoïdes de la conjonctive sont d'un intérêt particulier à cet égard.

Une analyse des tendances du sarcome de Kaposi et du lymphome non hodgkinien dans les registres du cancer de Thaïlande (voir Section 1.2) par

rapport aux tendances de la prévalence de l'infection à VIH dans la population ne laisse pas penser que l'incidence de l'un ou l'autre de ces cancers ait pu être influencée.

#### *Etudes cas-témoins du sarcome de Kaposi, du carcinome de la conjonctive et des lymphomes non hodgkiniens par rapport à l'infection à VIH*

D.M. Parkin; avec le concours de V. Beral, R. Newton, R. Weiss, Oxford (RU); K. deCock, Londres (RU), UK; H. Jaffe, Atlanta, GA (USA); E. Katangole Mbidde, H. Wabinga, Kampala (Ouganda); J. Ziegler, San Francisco, CA (USA)

De nouvelles analyses ont été réalisées à partir de la grande étude cas-témoins de Kampala (Ouganda) réalisées entre 1994-98. Une comparaison de 60 cas de cancer de la conjonctive à des sujets témoins a confirmé le fort risque posé par l'infection à VIH (RRA = 10,1), mais on n'a noté aucune association avec certains types fréquents de VPH, mesurés dans le sérum. Au total, 669 cas de sarcome de Kaposi ont été recrutés ; les cas séropositifs pour le VIH avaient une maladie plus étendue ou disséminée que les personnes séro-négatives. Les études cas-témoins du sarcome de Kaposi chez les sujets séropositifs et séronégatifs pour le VIH sont terminées, avec des patients cancéreux non associés au SIDA et des patients non cancéreux comme témoins. Dans les deux groupes, l'herpèsvirus humain de type 8 (HVH-8, également connu sous le nom d'herpèsvirus associé au sarcome de Kaposi) constituait un facteur de risque net, bien qu'il ne fût pas lié à la présentation clinique de la maladie. Le HVH-8 est fréquent dans la population ougandaise, avec une prévalence d'environ 50% chez les adultes. La prévalence augmente avec l'âge, mais on n'a noté aucune variation géographique évidente, et aucune association à d'autres variables sexuelles et reproductives, ni avec le statut VIH.

#### *Etude prospective du risque de cancer chez les séropositifs VIH/SIDA en Ouganda*

D.M. Parkin; avec le concours de S. Mbulaiteye, E.A. Engels, Bethesda, MD (USA); E. Katabira, H. Wabinga, Kampala (Ouganda)

L'étude ougandaise d'appariement SIDA-Cancer a démarré en 2002 comme collaboration entre le *National Cancer Institute* des Etats-Unis, le CIRC et des chercheurs ougandais. Son objectif consiste à décrire de façon prospective la gamme des cancers survenant chez les patients atteints de SIDA et quantifier le risque, y compris le rôle des infections fréquentes (HVH-8, VPH-16, VHB, VEB) et d'autres infections, ainsi que d'étudier les prédicteurs de la survenue de cancer chez les personnes infectées par le VIH (comptage lymphocytes CD4, profil cytokine, oncogènes, charge virale etc.). Cette étude dépend de la liaison des dossiers d'une organisation de soutien aux sidéens basée à Kampala avec ceux du registre du cancer. Autant que le sarcome de Kaposi, le risque de lymphome non hodgkinien (y compris le lymphome de Burkitt) est d'intérêt, les deux maladies étant apparues faiblement dans une étude cas-témoins antérieure. Une cohorte d'environ 12 000 individus séropositifs pour le VIH fera l'objet d'un suivi.

#### **Excès de cancer chez les personnes infectées par le VIH**

S. Franceschi, G. Clifford; avec le concours de C. Bouchardy, Genève (Suisse); L. Dal Maso, J. Polesel, Aviano (Italie); G. Rezza, Rome (Italie); M. Rickenbach, P. Francioli, F. Levi, Lausanne (Suisse)

Outre les pathologies malignes liées au SIDA chez les personnes infectées par le VIH, à savoir le sarcome de Kaposi, le lymphome non hodgkinien [121] et le cancer invasif du col utérin [442], on a signalé des risques relatifs accrus chez ces personnes pour d'autres affections malignes liées à cette infection virale [123]. Ces excès de cancer sont

probablement le résultat de l'effet combiné de l'immunodépression ou du dérèglement lié au VIH et à des virus autres que le VIH (comme le VPH ou le VEB). Dans une étude de liaison de dossiers faisant intervenir le Registre italien du SIDA et 19 registres du cancer entre 1985 et 1998 (couvrant 23% de la population italienne), des risques relatifs accrus de façon significative chez les personnes infectées par le VIH ont été observés pour le sarcome de Kaposi (1749), le lymphome non hodgkinien (352) et le cancer invasif du col utérin (22), ainsi que pour les cancers de l'anus (34), du poumon (2,4), de l'encéphale (4,4), la maladie de Hodgkin (16) et les leucémies (5,3) [123] (Dal Maso *et coll.*, 2001, *J. Biomed. Inform.*, **34**, 387–395).

Une autre étude a été réalisée pour croiser les dossiers d'une grande cohorte de personnes infectées par le VIH aux registres du cancer dans toute la Suisse. L'avantage d'utiliser un registre de personnes infectées plutôt que celui des patients atteints de SIDA, est que les données de suivi sont disponibles pour les patients i) qui décèdent de cancer ou d'autres causes avant de faire le SIDA, ii) chez lesquels le cancer survient bien avant le diagnostic de SIDA; et iii) qui ne font pas de SIDA à la suite du diagnostic de cancer. L'analyse de ces données à présent en cours devrait avoir la puissance nécessaire pour identifier tout changement dans les risques de cancer associé à l'introduction des thérapies anti-rétrovirales hautement actives au milieu des années 1990, qui a grandement modifié l'histoire naturelle du SIDA, réduisant la morbidité et la mortalité associées à cette maladie. Nous avons déjà observé des réductions de l'incidence du sarcome de Kaposi et du lymphome non hodgkinien [121,161] (Dal Maso *et coll.*, 2001, *Cancer Treat. Res.*, **104**, 1–18), mais l'effet de ces thérapies hautement actives sur l'incidence d'autres cancers chez les individus infectés par le VIH demeure peu claire.

### **Epidémiologie génétique du carcinome nasopharyngé**

M. Corbex, D.E. Goldgar, C. Bonnardel, O. Yaqoubi, V. Gaborieau, F. Odefrey, H. Renard; avec le concours de F. Ben Ayed, W Ben Ayed, Tunis (Tunisie); K. Boualga, Blida (Algérie); L. Chouchane, Monastir (Tunisie); M. Hamdi-Cherif, Sétif (Algérie); M. Khyatti Casablanca (Maroc)

Avec le soutien de l'Association for International Cancer Research

Le carcinome nasopharyngé (CNP) est une affection maligne qui enregistre des taux d'incidence anormalement variables dans le monde. Dans la plupart des régions, il s'agit d'une maladie rare (avec par exemple 0,5 cas/100 000 par an au RU), mais dans certaines autres régions, elle survient dans une forme endémique avec un taux d'incidence 10 à 40 fois plus élevé qu'ailleurs. Les régions d'endémie comprennent les parties méridionales de la Chine, d'autres parties de l'Asie du Sud-Est et le Maghreb (Algérie, Maroc et Tunisie). Au Maghreb, le CNP est le cancer ORL le plus fréquent, représentant 7 à 12% de tous les cancers. De plus, il s'agit du carcinome le plus fréquent qui affecte les jeunes et qui peut apparaître de 8 à 10 ans. Ainsi, contrairement aux autres populations à haut risque, la population maghrébine montre une distribution par âge bimodale du CNP, un pic apparaissant au cours de l'adolescence et l'autre entre 45 et 50 ans.

Ce projet étudie le rôle des gènes et des facteurs environnementaux, ainsi que leurs interactions, dans l'étiologie du CNP. Sa principale composante est une étude cas-témoins multicentrique et une étude familiale au Maghreb. En plus de tester les facteurs de risques environnementaux qui semblaient se dégager précédemment dans cette population, l'étude a pour but de caractériser l'ampleur du risque familial de CNP dans la population maghrébine et d'examiner le rôle potentiel de la consanguinité dans l'incidence du CNP. Elle testera également les locus suggérés de prédisposition au CNP et cartographiera de nouveaux gènes à l'aide des familles enregistrant des cas

multiples et examinera le rôle des gènes HLA et d'autres gènes candidats dans l'étiologie de cette maladie.

Au total, 443 cas et 180 témoins ont été recrutés dans l'étude, ce qui représente environ la moitié de la cible de recrutement. Nous avons mis en œuvre une base de données relationnelle ORACLE pour gérer les questionnaires et les données de génotype. 30 grandes familles environ atteintes de cas multiples de CNP devraient également être identifiées. Les Centres collaborateurs de Guangzhou (Chine), et de Kuching (Malaisie), s'intéressent plus particulièrement à la collecte de familles à haut risque de CNP pour des études de liaison. Un atelier international portant sur cette maladie s'est tenu à Paris en décembre 2003.

### **Association entre les virus du papillome humain et d'autres virus et les lésions de la conjonctive**

E. Weiderpass, S. Franceschi, M. Tommasino, M. Dai, A. Smet, W. Dong; avec le concours de C. Ateenyi-Agaba, B. Kahwa, C. Mbidde-Katongole, H. Wabinga, Kampala (Ouganda)

L'association entre le carcinome épidermoïde (CE) de la conjonctive et un dysfonctionnement du système immunitaire lié au VIH indique une étiologie infectieuse possible. Une étude cas-témoins en milieu hospitalier portant sur 200 cas et 200 témoins environ a été lancée en Ouganda. Son but est d'établir la présence de l'ADN de différents types de VPH et d'autres virus [comme le HVH-8 et le virus de l'herpès simplex (VHS) de types 1 et 2] dans les lésions néoplasiques et dysplasiques de la conjonctive pour identifier toute association significative avec un cancer de la conjonctive. Les cas sont des patients atteints de CE prouvé par examen histologique ou de lésions précancéreuses de la conjonctive. Les témoins sont des patients sélectionnés à partir des mêmes consultations que les cas, avec un ptérygion confirmé par examen histologique, des pingueculae, des kératoses solaires, des cataractes, des traumatismes oculaires et autres

atteintes oculaires nécessitant une chirurgie.

Une étude pilote réalisée en Ouganda en 2002 et en 2003 incluait 21 cas de CE et 22 témoins atteints de lésions bénignes de la conjonctive. Des tests de type ACP ont été utilisés pour rechercher une large gamme de types de VPH. Des types

d'épidermodysplasie verruciforme associés au VPH ont été observés dans 86% des cas de CE et 36% des témoins (RRA ajusté pour l'âge = 12,0; IC à 95%, 1,7–312). Aucun type de VPH mucosal à haut risque n'a été décelé chez les cas ni chez les témoins. La forte association que nous avons observée indique un

rôle éventuel des VPH associés à l'épidermodysplasie verruciforme dans l'étiologie du CE. Un faible niveau d'instruction, un métier extérieur, une forte exposition au soleil étaient également des facteurs de risque de CE.

## 2.8 Deuxièmes cancers à la suite d'une chimiothérapie

Bien que le cancer soit encore souvent mortel, ce qui justifie l'emploi de thérapies agressives, un diagnostic meilleur et plus précoce, lié à des traitements plus efficaces, a permis d'atteindre une guérison complète ou au moins une survie très prolongée pour de nombreux cancéreux. Dans ces circonstances, il est nécessaire de comprendre clairement les éventuels effets cancérigènes, entre autre toxicité, des traitements disponibles.

L'analyse de deuxièmes cancers primitifs peut également aider à identifier une étiologie partagée par différents cancers.

### Analyse combinée des données du registre du cancer sur les deuxièmes cancers

P. Brennan, D. Colin, M. Shen, P. Boffetta; avec le concours de A. Andersen, Oslo (Norvège); B. Armstrong, Sydney (Australie); R.J. Black, Edimbourg (RU); H. Botha, Sheffield (RU); K. Hemminki, Stockholm (Suède); J. Jonasson, Reykjavik (Islande); E. Killewer, Winnipeg (Canada); H.P. Lee (Singapour); M. McBride, Vancouver (Canada); J. Olsen, Copenhague (Danemark); V. Pompe-Kirn, Ljubljana (Slovénie); E. Pukkala, Helsinki (Finlande); J. Tomita, Saskatchewan (Canada)

Les études passées consacrées aux cancers primitifs multiples ont favorisé l'identification de localisations de cancer dont il est probable qu'elles

partagent une étiologie commune ainsi que l'identification de stratégies thérapeutiques qui influencent le risque de cancers ultérieurs. Pour élargir ces travaux, les données portant sur les deuxièmes cancers pour une analyse d'ensemble ont été obtenues auprès de 13 grands registres du cancer totalisant au moins 20 ans de suivi, et permettant d'obtenir un ensemble de données de plus de quatre millions de cancers primitifs (Figure 20). L'analyse des données combinées est en cours et a acquis suffisamment de puissance pour révéler des rapports entre des tumeurs à la fois rares et fréquentes. L'analyse est menée pour chaque localisation de cancer en tant que tumeur primitive et également pour chaque localisation de cancer comme tumeur secondaire.

### Risque de cancer à la suite de maladies non néoplasiques

P. Boffetta; avec le concours de H.-O. Adami, O. Nyren, Stockholm (Suède); G. Gridley, Bethesda, MD (USA)

L'étude d'une augmentation (ou d'une diminution) de risque de cancer à la suite de maladies non néoplasiques peut fournir des informations utiles sur l'étiologie et la pathogenèse du cancer. A cette fin, les données d'un registre suédois au sein de la population de patients ambulatoires et de patients hospitalisés ont été liées au registre national du cancer. Une analyse menée auprès de 92 986 patients âgés d'au

moins 20 ans avec un diagnostic d'asthme en sortie d'hôpital entre 1965 et 1994 a révélé 713 cancers du poumon [ratio d'incidence standardisé (RIS) = 1,58, IC à 95%, 1,47–1,70]. Le RIS diminuait avec la durée du suivi et augmentait avec la période calendaire et l'âge au moment de la première hospitalisation. Le risque de cancer du poumon était plus élevé pour les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes à petites cellules que pour les adénocarcinomes et était plus élevée chez les patients atteints de maladies autres que l'asthme comme principal diagnostic [62]. Une étude similaire menée auprès de patients suédois hospitalisés pour de la goutte a révélé des risques accrus pour tous cancers (RIS = 1,45, IC à 95%, 1,35–1,56) et pour les cancers de la cavité buccale, du côlon, du foie, du poumon, de la vessie, du rein et de l'endomètre ainsi que pour une maladie de Hodgkin et une leucémie lymphocytaire. Bien qu'une partie de l'excès de risque puisse être attribuée à un surpoids et à la consommation d'alcool, les altérations métaboliques intervenant dans la goutte peuvent également y jouer un rôle. Des analyses supplémentaires des données portant sur les patients hospitalisés en Suède et dans les hôpitaux de l'Administration des Anciens Combattants aux États-Unis sont en cours.



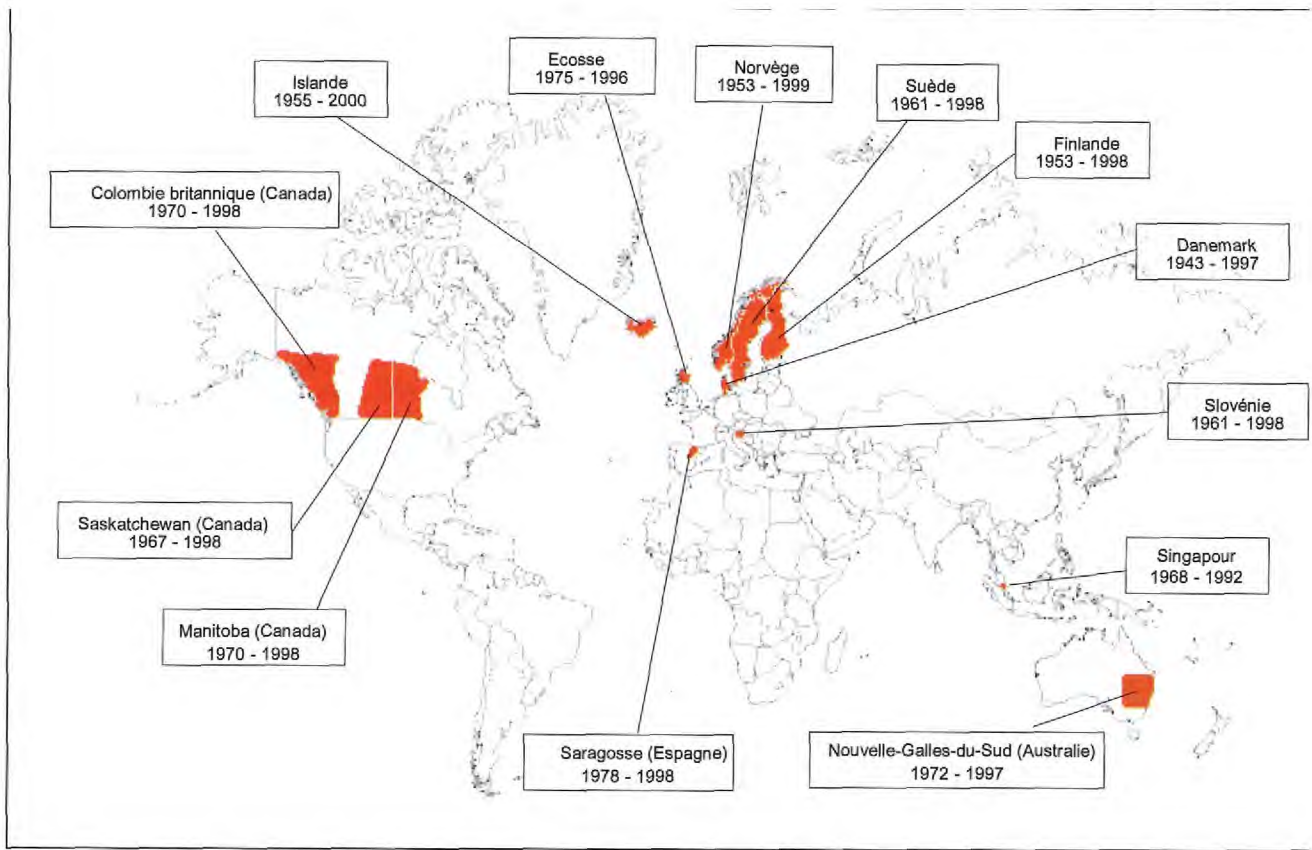


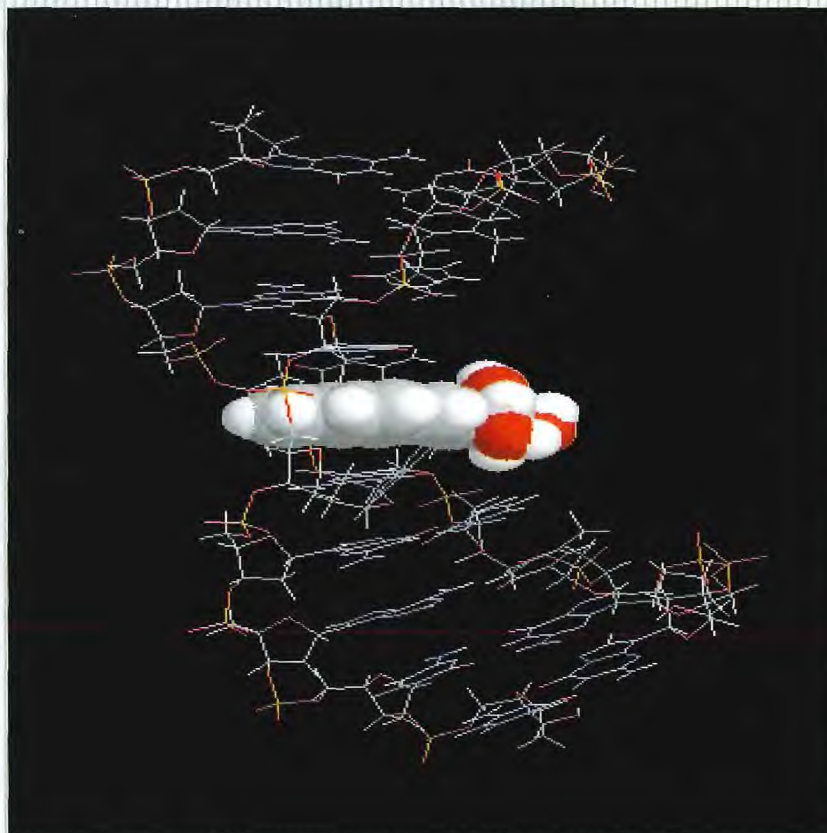
Figure 20. Registres du cancer participant à l'analyse combinée des deuxièmes cancers, indiquant les périodes d'étude

## Troisième Partie

# La cancérogenèse par localisation organique

De nombreuses études sur l'étiologie du cancer s'organisent autour de localisations anatomiques particulières. Leur but est d'évaluer un ensemble d'agents étiologiques potentiels par rapport à un cancer particulier ou d'examiner le processus cancérogène à des stades au-delà de l'exposition à un agent particulier.

L'étude de l'histoire naturelle du cancer fait partie des activités permanentes du Centre, telles que le décrit son statut. Au cours des dix dernières années, il a été établi avec certitude que les changements phénotypiques associés au développement et à la progression maligne des tumeurs humaines reflètent une accumulation séquentielle d'altérations génétiques. Cependant, le type et la séquence de l'intervention d'oncogènes et de gènes suppresseurs diffèrent de façon importante selon les organes et les types de tumeurs. Les gammes de mutations somatiques constituent souvent des signes moléculaires importants qui sont la signature de cancérogènes environnementaux intervenant dans leur étiologie.



Interaction du benzo[a]pyrène avec l'ADN

### 3.1 Cancer de l'œsophage

Le carcinome épidermoïde de l'œsophage (CE) survient à une fréquence très élevée dans plusieurs régions d'Asie centrale et orientale, de l'Afrique et de l'Amérique du Sud. Par contraste, l'adénocarcinome (ADC) de l'œsophage est principalement une tumeur des pays industrialisés où il constitue le type de cancer en augmentation la plus rapide. Ces deux types de tumeur sont difficiles à déceler à un stade précoce et se caractérisent par un taux de guérison très médiocre. Il existe des indications selon lesquelles des facteurs de risques exogènes interviennent dans leur pathogenèse. Le gène suppresseur de tumeurs *TP53* est souvent muté dans ces deux types de cancer, et les types de mutations varient d'une région à l'autre, ce qui laisse penser qu'elles peuvent refléter des différences entre les différents facteurs exogènes intervenant dans leur pathogenèse.

#### Etude cas-témoins du cancer de l'œsophage en Uruguay

P. Boffetta, P. Brennan, V. Sewram; avec le concours de E. De Stefani, Montevideo (Uruguay)

Une étude cas-témoins a été réalisée à Montevideo (Uruguay), comprenant 344 cas atteints de carcinome épidermoïde de l'œsophage et 469 témoins. On a associé de façon significative la consommation de maté à un risque accru de cancer œsophagien, avec un rapport dose-effet très clair (RR = 2,84, IC à 95%, 1,41–5,73 pour les personnes buvant plus d' 1 L par jour de maté par rapport aux non-consommateurs). Les sujets rapportant boire du maté à une température très chaude voyaient leur risque presque doubler par rapport à ceux indiquant boire du maté chaud à très chaud, après ajustement pour consommation cumulative de maté. Les effets de la quantité et de la température étaient indépendants. La fraction imputable à la population par rapport à la consom-

mation de maté a été calculée à 53%, dont les seuls effets liés à la quantité et à la température étaient de 15% et de 12% respectivement, et 15% étaient imputables à une consommation élevée de maté à une haute température [443].

#### Etude de cohorte du cancer œsophagien en Iran

P. Boffetta, P. Brennan; avec le concours de S. Bahmanyar, Stockholm (Suède); S. Dawsey, C. Abnet, F. Kamangar, M.J. Roth, P.R. Taylor, Bethesda, MD (USA); R. Malekzadeh, A. Pourhams, F. Islami, Téhéran (Iran); M. Saadatian-Elahi, J.P. Steghens, Lyon (France); P.T. Strickland, Baltimore, MD (USA)

On a signalé des taux extrêmement élevés de cancer de l'œsophage (>100/100 000) chez les hommes et chez les femmes dans la province de Golestan dans le nord-est de l'Iran, taux qui ne s'expliquent pas par la consommation d'alcool et de tabac. Les causes possibles de ces taux extrêmement élevés sont une faible consommation de fruits et de légumes, la consommation de thé très chaud et la consommation d'opium. Suite à une étude de faisabilité détaillée portant sur 1000 individus menée en 2002, l'établissement d'une cohorte de 50 000 adultes dans cette région est

prévue. Tous les sujets seront interrogés à l'aide de questionnaires validés portant sur le mode de vie et la fréquence de consommation alimentaire par aliment. On recueillera des échantillons de sang, d'ongles et de cheveux et l'on mesurera la température du thé consommé. La cohorte sera suivie pour 5 ans au départ, période au cours de laquelle au moins 500 carcinomes épidermoïdes de l'œsophage devraient survenir.

#### Altérations cellulaires et moléculaires dans le cancer de l'œsophage

P. Hainaut, G. Martel-Planche, P. Tanière, E. Taranchon, D. Pelxoto Guimaraes, E. Moraes, S. Fahimi, A. Hautefeuille, R. Lambert; avec le concours de E. Brambilla, Grenoble (France); A. Casson, Halifax (Canada); C. Gallo, Rio de Janeiro (Brésil); R. Malekzadeh, Téhéran (Iran); J.Y. Scoazec, J.C. Saurin, C. Lombard-Bohas, Lyon (France); J.C. Soria, Villejuif (France)

Le projet à long terme consistant à comparer la répartition des mutations dans le gène *TP53* dans les carcinomes épidermoïdes de différentes régions du monde s'est poursuivi en Europe de l'Ouest, nous avons trouvé différentes gammes mutationnelles dans les cancers de patients provenant de régions

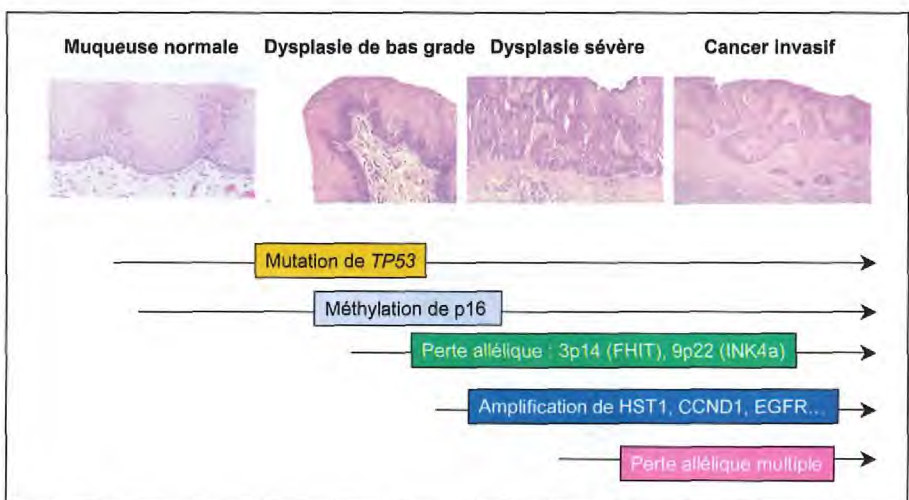


Figure 21. Altérations génétiques au cours du développement du cancer de l'œsophage

d'incidence élevée ou d'incidence faible. Dans les régions d'incidence élevée, comme la Normandie et la Bretagne, l'excès des mutations aux paires de base A:T est compatible avec un mécanisme mutagène faisant intervenir l'acétaldéhyde. Ceci laisse penser que des métabolites très importants de l'alcool peuvent agir comme mutagènes directs dans au moins une partie des cancers épidermoïdes. Dans d'autres études portant dans des régions de haute incidence dans le monde on a confirmé le fait que la surproduction de monoxyde d'azote comme résultat d'un stress inflammatoire chronique joue un rôle important dans la mutagenèse de *TP53*. Nous élargissons à présent nos études sur le cancer de l'œsophage en Iran septentrional en analysant les gammes mutationnelles de *TP53* et d'autres marqueurs moléculaires dans des spécimens tumoraux recueillis dans une étude de cohorte de la région de Gombad. Nous terminons un suivi de sept ans d'une cohorte de patients atteints de cancers œsophagiens, y compris de 250 sujets atteints de carcinomes épider-

moïdes ou d'adénocarcinomes. Les premiers résultats indiquent clairement que pour les deux types de cancer, la présence d'une mutation de *TP53* est corrélée à une survie globale médiocre. Des analyses plus poussées sont menées pour déterminer si la mutation de *TP53* a une valeur comme marqueur pathologique indépendant. *TP63* et *TP73* sont deux membres de la famille du gène *TP53* qui jouent un rôle important dans la différenciation épithéliale et la morphogénèse. Nous avons montré que l'expression de *TP63* est restreinte à l'épithélium épidermoïde et est accrue dans la cancérogenèse épidermoïde. L'analyse des gammes d'expression de toutes les isoformes de p63 et p73, dans une grande série de paires de cancers bien caractérisés et appariés de l'œsophage et de muqueuse adjacente et non touchée, a confirmé les résultats immunohistologiques selon lesquels l'expression de p63 est fortement diminuée, sinon perdue, dans l'adénocarcinome. De plus, des isoformes spécifiques  $\Delta N$  de p63 sont exprimées exclusivement dans les tissus

de cancer épidermoïde et non dans la muqueuse appariée, non touchée. Les isoformes  $\Delta N$  sont dépourvues du domaine N-terminal de la protéine contenant le principal domaine de transactivation (voir Section 4.6) et l'on pense qu'elles répriment la capacité des isoformes de taille complète à induire la différenciation terminale. Ainsi, une expression accrue des formes  $\Delta N$  peut empêcher les cellules épidermoïdes de passer par une différenciation normale et ainsi favoriser la maintenance d'un grand compartiment de cellules basales ayant un potentiel proliférateur plus élevé. Pris ensemble, ces résultats étayaient la notion selon laquelle le dérèglement de l'expression de p63 peut être un événement oncogène dans les carcinomes épidermoïdes. Par contraste, la perte de l'expression de p63 peut représenter un pivot crucial pour les cellules souches œsophagiennes entre les voies de différenciation épidermoïdes et glandulaires. Ainsi, la perte sélective de l'expression de p63 peut être une étape importante dans la pathogénèse de l'œsophage de Barrett.

### 3.2 Cancer de l'estomac

Le cancer de l'estomac est le deuxième cancer le plus fréquent dans le monde chez les hommes dans les pays en développement en dépit d'un déclin régulier que l'on observe partout. Les taux d'incidence les plus élevés s'observent en Asie de l'Est, notamment en Chine et au Japon. Par contraste, on signale les taux les plus faibles en Asie du Sud : en Inde, en Thaïlande et au Viet Nam. Parmi les facteurs de risque identifiés à ce jour, on estime que l'infection par la bactérie *Helicobacter pylori* explique un grand nombre de cas en raison de sa prévalence élevée, notamment dans les pays les moins riches. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer l'absence d'association au niveau géographique entre l'infection et le risque de cancer de l'estomac. Parmi elles, la possibilité de variants de souches bactériennes qui auraient différents potentiels cancérogènes.

#### Etudes cas-témoins du cancer de l'estomac en Asie du Sud-Est

P. Pisani, D.M. Parkin; avec le concours de : H. Mitchell (Australie); S. Sriamporn, Khon Kaen (Thaïlande)

Dans une étude cas-témoins menée dans une population à faible risque de Khon Kaen (Thaïlande), 131 cas de cancer de l'estomac incidents et deux fois plus de témoins hospitaliers ont été interrogés et ont donné un échantillon sanguin. On a recueilli les informations sur de nombreux facteurs socio-démographiques et de mode de vie. Les habitudes alimentaires usuelles ont été évaluées à l'aide d'un questionnaire du type histoire alimentaire. Seules des consommations élevées d'aliments salés et fermentés ont été associées à un risque significativement accru. La préférence pour les aliments épicés (piment) n'a pas été associée au risque. Des excès de risque non

significatifs ont été associés au tabagisme et à 14 années ou davantage de consommation d'alcool.

Les taux d'immunoglobulines anti-*H. pylori* ont été déterminés grâce à un test ELISA commercial. Comme dans d'autres études cas-témoins, on a trouvé davantage de témoins positifs, ce qui laisse penser que l'infection a un effet protecteur apparent (risque relatif de positifs par rapport aux négatifs = 0,6; IC à 95%, 0,4–1,0). Des niveaux plus faibles d'anticorps sériques dirigés contre *H. pylori* en présence de zones étendues de gastrite atrophique pourraient expliquer cette association inverse. Pour étudier cette hypothèse, les niveaux sériques des pepsinogènes I et II ont été mesurés comme modificateurs de l'association entre *H. pylori* et cancer gastrique. En outre, les anticorps anti-*H. pylori* ont été re-testés à l'aide d'antigènes dérivés de

souches bactériennes endémiques en Asie de l'Est pour améliorer la précision du test. La sensibilité et la spécificité du test ELISA commercial se sont révélées médiocres dans cette population. L'apparente association protectrice entre *H. pylori* et le cancer gastrique a disparu lorsque l'état infectieux a été défini sur la base du test spécifique. Le ratio des pepsinogènes A à C était fortement associé au risque de cancer de l'estomac. Le risque relatif des sujets au-dessous du premier quartile de la répartition observée, indiquant des zones étendues de gastrite atrophique, était de 6,2 (IC à 95%, 2,7–14,3).

#### Enquêtes de prévalence de *H. pylori* dans des zones à haut risque et à faible risque de cancer de l'estomac

E. Weiderpass, S. Franceschi; avec le concours de R. Herrero, San José (Costa Rica); E. Kasamatsu, Asunción (Paraguay); E. Lazcano-Ponce, Cuernavaca (Mexique); M.C. Matamoros, San José

(Costa Rica); N. Muñoz, Lyon (France); H. Posso, M. Piñeros, Bogotá (Colombie); C. Saul, Porto Alegre (Brésil); X. Torres, Mexico (Mexique)

Nous menons une enquête internationale sur l'infection à *H. pylori* chez des sujets fréquentant des consultations de gastroscopie chez qui l'on a diagnostiqué par examen histologique un ulcère du duodénum, une gastrite, des précurseurs du cancer gastrique et un cancer invasif, dans cinq pays d'Amérique latine (Brésil, Colombie, Costa Rica, Mexique et Paraguay) où l'incidence de cancer gastrique est élevée, intermédiaire ou faible. On a recueilli pour chaque sujet un échantillon sanguin et 12 biopsies gastriques sont prélevées sur six localisations dans l'estomac, suivant un protocole strict. Certaines des biopsies sont mises en culture à la recherche de *H. pylori* dans des laboratoires centraux, pour repérer la caractérisation génétique des souches présentes dans les différentes lésions.

Les marqueurs de *H. pylori* à l'étude comprennent : i) des marqueurs sérologiques, y compris els anticorps dirigés contre les antigènes cellulaires totaux, la cytotoxine vacuolaire (VacA), l'antigène associé à la cytotoxine (CagA), la protéine activatrice des neutrophiles (NAP) et l'uréase; ii) les marqueurs génétiques bactériens dans les spécimens tissulaires : VacA, CagA, BabA et OipA, évalués au moyen d'épreuves utilisant une amplification catalysée par la polymérase (ACP) et iii) les marqueurs de l'îlot de pathogénicité Cag fonctionnel, au moyen d'un test *in vitro* de morphologie cellulaire. Le recrutement des patients est terminé au Mexique et les premières analyses de laboratoire et des données sont en cours. Pour les autres pays, le recrutement des patients s'est terminé en décembre 2003.

Un certain nombre de facteurs de risque de cancer du foie ont été identifiés, comme l'infection par les virus de l'hépatite et l'exposition aux aflatoxines. On poursuit des études épidémiologiques pour mieux définir les causes de cette maladie dans des populations particulières. Parallèlement, des études moléculaires examinent les mutations génétiques mises en évidence et leurs rapports avec le cancer du foie.

augmentation régulière du risque relatif approché de CHC parallèlement à une augmentation de la consommation d'alcool, où l'on ne notait aucune différence entre les hommes et les femmes. L'effet de la consommation

d'alcool était évident même en l'absence d'infection par le virus de l'hépatite B ou C; une synergie a été observée entre la consommation d'alcool et l'une ou l'autre infection [136].

#### Etude cas-témoins du cancer du foie en Italie

P. Boffetta; avec le concours de F. Donato, Brescia (Italie)

Dans le cadre d'une étude cas-témoins de la consommation d'alcool et du risque de carcinome hépatocellulaire (CHC), 464 cas et 824 témoins hospitaliers ont été recrutés entre 1995–2000 à Brescia, en Italie du Nord, une région d'incidence élevée de CHC. Des modèles de régression de Spline ont montré une

### 3.3 Cancer du foie

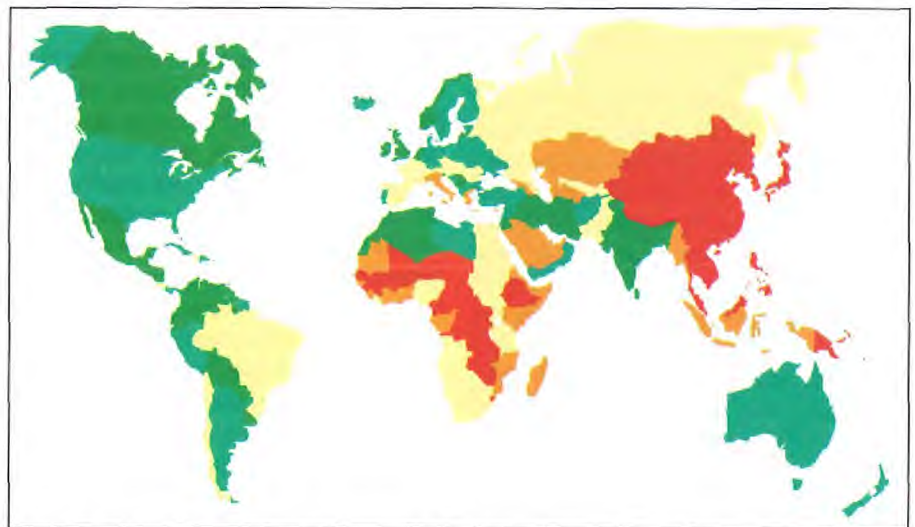


Figure 22. Incidence standardisée sur l'âge du cancer du foie chez les hommes (GLOBOCAN 2000)  
 ■ < 3,3 ■ < 5,6 ■ < 9,0 ■ < 15,0 ■ < 98,9 pour 100 000

### **Etude de cohorte du cancer du foie et d'autres cancers en Thaïlande**

P. Pisani, D.M. Parkin; avec le concours de J. Fox, Cambridge, MA (USA); S. Sriamporn, P. Paiboon, Khon Kaen (Thaïlande); T. Wadström, Lund (Suède); C.P. Wild, Leeds (RU)

Une étude de cohorte a été mise sur pied en 1992 pour étudier les causes du cancer du foie dans une province du Nord-Est de la Thaïlande, où cette maladie est l'infection maligne la plus fréquente chez les deux sexes. Les taux d'incidence annuels standardisés sur l'âge du cancer du foie entre 1993–97 signalés par le registre du cancer de Khon Kaen étaient de 96,9 chez les hommes et de 35,3 chez les femmes. Le cholangiocarcinome représente 90% de tous les cancers du foie survenant dans cette population, tandis que le CHC est le type prédominant ailleurs dans le monde.

Plus de 16 000 femmes et 8000 hommes étaient recrutés au mois de juin 2001, apportant des données de questionnaires et des échantillons de sang et de fèces. Les procédures permettant de lier la cohorte à la base de données du registre du cancer ont été mises au point. Dans cette cohorte, 245 cas de cancer primitif du foie ont été identifiés au cours de 8,4 années de suivi en moyenne. Le sérum stocké est disponible pour 163 d'entre eux. Quatre fois plus de témoins ont été tirés de la cohorte, appariés aux cas par sexe, par âge et par période de recrutement. L'incidence de carcinome des voies biliaires intrahépatiques chez des sujets infectés par *Opisthorchis viverrini* au moment du recrutement était deux fois plus élevée que chez les sujets non infectés de façon simultanée, après au moins une année de suivi. Les anticorps sériques dirigés contre *O. viverrini*, l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) et du VHC sont en cours de mesure à l'Université de Khon Kaen. Des collaborations sont en cours d'établissement avec des laboratoires aux Etats-Unis et en Suède pour étudier la présence et le rôle d'espèces d'*Helicobacter* tolérantes à la bile, dont on a récemment démontré la présence dans la vésicule biliaire

d'individus venant d'une région d'incidence élevée au Chili.

### **Etude de cohorte du cancer du foie à Qidong (Chine)**

D.M. Parkin, P. Hainaut; avec le concours de Y. Cui, Los Angeles, CA (USA); C.P. Wild, Leeds (RU); Y.-R. Zhu, J.-G. Chen, Lu J.-H., Qidong (Chine), subventionné par le *World Cancer Research Fund* (RU)

Cette étude de cohorte est basée sur 6000 hommes (porteurs chroniques du VHB) âgés de 30–59 ans suivis dans le cadre d'un programme de dépistage du cancer du foie du comté de Qidong (Chine), une région à haut risque de cancer du foie. Dans une étude cas-témoins menée à l'intérieur de la cohorte, 130 sujets qui ont fait un cancer du foie ont été comparés à 130 sujets normaux, pour étudier le rôle de l'infection par le VHC et de l'exposition aux aflatoxines alimentaires, et de l'influence des polymorphismes de plusieurs enzymes métaboliques sur l'effet de l'aflatoxine. Une analyse préliminaire laisse penser que le VHC n'a qu'un effet faible chez ces porteurs chroniques du VHB (RRA = 0,9, IC à 95%, 0,4–2,0); les taux d'adduits albumine-aflatoxine dans les sérums avant diagnostic étaient faibles, et on ne distinguait aucune association évidente avec le risque de cancer du foie. Aucun des polymorphismes génétiques étudiés (GSTT1, GSTM1, CYP2D6, XRCC1) ne semblait influencer le risque lié à l'aflatoxine. Les échantillons tissulaires de cancer du foie ont été analysés à la recherche de la présence d'une mutation spécifique (transversion G:C→T:A) au codon 249 du gène *TP53*. Cette mutation était présente chez 13 sujets sur 17. Dans trois cas sur sept (43%) pour qui l'on disposait de tissu cirrhotique péri-tumoral, la même mutation a également été décelée. Ces résultats confirment les observations précédentes d'une prévalence extrêmement élevée (près de 75%) de cette mutation de *TP53* dans le cancer du foie dans les régions d'incidence élevée en Chine. Cependant, aucune association n'a été observée entre la présence ou l'absence de cette mutation et les adduits albumine-aflatoxine dans

les sérums avant diagnostic. On a extrait l'ADN des échantillons sériques de tous les individus dans l'étude cas-témoins. Dans 38 échantillons sériques recueillis, moins de deux ans avant le diagnostic de cancer, on n'a décelé aucune mutation au codon 249 du gène *TP53*.

### **Virus de l'hépatite C et carcinome hépatocellulaire en Italie**

S. Franceschi; avec le concours de M. Crovato, Pordenone; C. La Vecchia, Milan; M. Montella, Naples; R. Talamini, L. Dal Maso, Aviano (Italie)

Le CHC enregistre une incidence plus élevée en Italie que dans la plupart des pays européens, et il représente la cinquième cause de décès par cancer chez les hommes italiens (5% des décès totaux par cancer en 1994), suivant une augmentation triple du taux de mortalité depuis 1955. Le VHB et le VHC sont des causes majeures de maladie hépatique chronique, comme l'hépatite chronique et la cirrhose ainsi que le CHC.

Nous menons une étude cas-témoins en milieu hospitalier en Italie du Nord-Est (Pordenone, Aviano) et du Sud (Naples) pour déterminer le rôle des facteurs de risque liés au mode de vie (comme la consommation d'alcool, le tabac et l'alimentation) et les facteurs de risque viraux, avec un accent particulier sur l'ARN du VHC et le génotype du VHC chez les sujets positifs pour les antigènes anti-VHC. Les cas sont des hommes et des femmes (âgés de moins de 79 ans) avec des diagnostics consécutifs nouveaux (non précédemment traités) de CHC. Les témoins sont des sujets admis à l'hôpital ou en ambulatoire, provenant du même réservoir que les cas, pour des manifestations aiguës (orthopédie, troubles aigus nécessitant une intervention chirurgicale, troubles oculaires et cutanés) non liées à l'alcool et à la consommation de tabac. Tous les patients sont invités à offrir un échantillon sanguin pour des investigations virologiques et génétiques (HLA et certains polymorphismes) et une biopsie tumorale est prélevée lorsque c'est possible. En septembre 2003, 286 cas de CHC et 525 témoins avaient été recrutés.

### **Mutations ser249 du gène *TP53* et prise en charge du carcinome hépatocellulaire**

P. Hainaut, C. Caron de Fromentel, H. Shi, G. Martel-Planche, K. Szymanska, R. Cui; avec le concours de O. Galy, I. Chemin, P. Merle, C. Trepo, Lyon (France); K. Wilman, G. Selivanova, Stockholm (Suède)

Près de 80% des cas de CHC surviennent dans les pays en développement, avec des taux d'incidence particulièrement élevés dans les pays où les facteurs de risque majeurs de ce cancer sont l'infection chronique par le VHB et une contamination alimentaire par les aflatoxines. Dans ces régions, les taux de mortalité liés au CHC sont extrêmement élevés et les possibilités de traitement efficace sont très limitées. Nombre de ces cancers abritent une mutation typique du gène *TP53* au codon 249, qui a pour résultat la substitution de l'arginine par la sérine (ser249). Cette mutation est rare dans d'autres cancers. Nous tâchons d'exploiter cette signature moléculaire unique dans la détection précoce du cancer (voir Section 6.1) et la conception de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Bien qu'on dispose d'indications de ce que les métabolites de l'aflatoxine se lient à la troisième base du codon 249, et la mutent de façon spécifique, la mutagenèse par site n'explique pas seule la prédominance de cette mutation. En effet, on dispose d'indications expérimentales de ce que l'aflatoxine peut également induire des mutations sur d'autres codons dans *TP53*. Une hypothèse est que la protéine p53 mutante ser249 comporte des propriétés fonctionnelles particulières qui amènent sa sélection au cours de la cancérogenèse hépatocellulaire. Pour déterminer la base moléculaire d'un tel effet "gain de fonction" particulier d'un tissu dans le mutant ser249, nous avons dérivé des clones stables de cellules CHC exprimant de façon constitutive des mutants p53 définis dans un fond p53-nul. En comparant les propriétés des cellules exprimant soit ser249, soit gln248, un mutant fréquent dans de nombreux cancers mais rarement décelé dans le CHC, nous étudions la base cellulaire et moléculaire de la sélection du mutant ser249 dans les cancers

hépatiques. Des études sont mises sur pied pour identifier les ensembles de gènes régulés positivement ou négativement de façon spécifique dans les cellules exprimant ser249. Parallèlement, les lignées cellulaires sont également utilisées comme système modèle pour cribler et identifier les médicaments qui produisent des effets cytotoxiques particuliers sur les cellules exprimant ser249. Plusieurs de ces médicaments ont déjà été identifiés par nous (l'amifostine) ou d'autres (PRIMA-1) comme régulateurs potentiels de la conformation et de la fonction de la protéine p53. Nous élaborons également des approches structurales pour purifier le mutant ser249 pour le rendre homogène et déterminer sa structure en cristal, dans le contexte d'un programme de biologie structurale financé par l'Association française de Recherche sur le Cancer (programme ARECA).

### **Rôle de *TP63* et de *TP73*, homologues de *TP53* dans la cancérogenèse hépatique**

C. Caron de Fromentel, A. Petitjean, R. Cui, H. Shi, P. Hainaut; avec le concours de G. Blandino, Rome (Italie); C. Cavard, Paris (France)

Les hépatocytes normaux, de même que les cellules de CHC, sont relativement résistants à l'apoptose induite par la plupart des classes fréquentes d'agents chimiothérapeutiques. Cette résistance est l'un des obstacles principaux au succès des thérapies anti-cancer. La protéine p53 semble jouer un rôle mineur dans le contrôle des réponses des cellules hépatiques à ces agents. Ceci nous a amené à postuler que d'autres membres de la famille du gène *TP53*, comme *TP63* et *TP73* peuvent jouer des rôles complémentaires dans la prolifération et la survie des hépatocytes et dans leur résistance aux traitements cytotoxiques. Le gène *TP63* code pour un facteur de transcription dont les traits structurels sont les mêmes que ceux de p53. Il est exprimé sous plusieurs isoformes, y compris notamment les isoformes TA (transactivation-compétentes) et  $\Delta N$  (transactivation-incompétentes), initiées sur des promoteurs distincts au sein du gène. Les

isoformes  $\Delta Np63$  peuvent agir comme inhibiteurs dominants-négatifs des isoformes TAp63, ainsi que des activités transcriptionnelles de p73 ou de p53. L'expression des formes TA de p63 augmentait dans les hépatocytes normaux ou les hépatocytes cancéreux en réponse à la doxorubicine ou à l'étoposide, deux agents de liaison de l'ADN qui inhibent la topoisomérase II. Cette augmentation était accompagnée par une expression accrue de plusieurs gènes qui sont des cibles communes de p63 et de p53, comme WAF1/CIP1, 14-3-3 $\sigma$  ou GADD45. En outre, les gammes d'isoformes p63 dans les cellules de CHC diffèrent selon leur statut *TP53*, ce qui laisse penser que p53 peut contrôler l'expression d'isoformes particulières de p63. Nous évaluons à l'heure actuelle l'hypothèse selon laquelle le p53 de type sauvage réprime de façon spécifique le promoteur de  $\Delta Np63$ . Globalement, ces résultats indiquent que p63 et p53 peuvent agir de façon coordonnée pour supprimer la croissance des hépatocytes en réponse à certaines formes de lésions de l'ADN.

### **Altérations des voies RB1, p53 et Wnt dans les carcinomes hépatocellulaires associés à l'hépatite C, l'hépatite B et à la cirrhose alcoolique**

Y. Edamoto, A. Hara, W. Biernat, H. Ohgaki; avec le concours de G. Cathomas, Liestal (Suisse); M. Matsuda, H. Fujii, Yamanashi (Japon); H.-M. Riehle, Zürich (Suisse); J.-Y. Scoazec, Lyon (France); L. Terracciano, Bâle (Suisse)

Les grands facteurs étiologiques associés au CHC humain comprennent l'infection par le VHC et le VHB, une consommation excessive d'alcool et l'exposition à l'aflatoxine B<sub>1</sub>. Si la mutation G→T au codon 249 de *TP53* a été identifiée comme une marque génétique des CHC induits par l'aflatoxine B<sub>1</sub>, les profils génétiques associés à d'autres facteurs étiologiques semblent être moins distinctifs. Des CHC associés à l'infection à VHC, à l'infection à VHB ou à la consommation excessive d'alcool ont été criblés à la recherche d'interactions dans les gènes intervenant dans la voie RB1 (p16INK4a, p15INK4b, RB1, CDK4, cycline D1), la voie p53 (p53,

p14ARF, MDM2) et la voie Wnt ( $\beta$ -caténine, APC). Les altérations de la voie RB1, principalement la méthylation de *p16INK4a*, la perte de l'expression RB1, et l'amplification de la *cycline D1*, étaient les plus communes (69–100% des cas). On a observé une corrélation significative entre la perte de l'expression de RB1 et la méthylation promoteur *RB1*. Les 24 CHC avec méthylation de *RB1* étaient tous dépourvus d'expression de RB1, tandis qu'aucun des 67 cas avec expression de RB1 ne montrait de méthylation de *RB1*, ce qui laisse penser que la méthylation promoteur est un mécanisme majeur de la perte de l'expression de RB1 dans les CHC. Les altérations de la voie p53 consistaient principalement en mutations de *TP53* ou de méthylation promoteur de *p14ARF* (20–48%). Des mutations du gène *TP53* ont été observées à une fréquence similaire (13–15%) dans tous les groupes histologiques, sans aucun changement régulier de base ni de point chaud. On a observé des mutations de la  $\beta$ -caténine dans 13–31% des cas, tandis qu'aucune mutation d'*APC* n'a été décelée

dans les CHC analysés. A l'exception de trois cas (8%), l'amplification de la *cycline D1* et les mutations de la  $\beta$ -caténine étaient mutuellement exclusives, ce qui étaye l'hypothèse selon laquelle la cycline D1 est une cible de la voie de signalisation Wnt. Globalement, les voies RB1, p53 et Wnt étaient fréquemment affectées dans les CHC d'étiologie différente, probablement reflétant ainsi des mécanismes pathogénétiques communs, comme des lésions hépatiques chroniques et une cirrhose, mais les tumeurs associées à l'alcoolisme avaient des altérations plus fréquentes dans les voies RB1 et p53 que celles provoquées par l'infection à VHC [141].

#### Mutations de la $\beta$ -caténine dans des tumeurs hépatiques murines induites par la 2-amino-3,4-diméthylimidazo[4,5-f]quinoline (MeIQ)

H. Huang, H. Ohgaki; avec le concours de T. Ushijima, M. Nagao, T. Sugimura, Tokyo (Japon)  
Les amines hétérocycliques sont de puissants mutagènes et cancérigènes qui se forment dans les aliments riches en protéines cuits. Les tumeurs hépatiques

induites dans des souris CDF1 par la 2-amino-3,4-diméthylimidazo[4,5-f]quinoline (MeIQ) ont été criblées à la recherche de mutations de la  $\beta$ -caténine et de l'*APC* et d'autres altérations génétiques connues pour survenir dans le CHC chez l'homme. Des mutations ont été décelées à l'exon 2 du gène de la  $\beta$ -caténine dans deux des 16 tumeurs hépatiques et la méthylation du promoteur du gène de la E-cadhérine dans une tumeur. Il n'y avait aucune mutation dans la région d'aggrégation de mutations du gène *APC*, aux exons 5–8 du gène *TP53* ou aux codons 12, 13 et 61 du gène *H-ras*, ni d'amplification de *c-myc* dans les tumeurs hépatiques induites par la MeIQ. Ces données indiquent qu'hormis le dérèglement occasionnel de la voie Wnt par des mutations de la  $\beta$ -caténine, les voies génétiques intervenant dans le développement du CHC diffèrent de façon significative entre les cancers hépatiques humains et les tumeurs induites par la MeIQ chez les souris, mais n'écarte pas la possibilité que les amines hétérocycliques constituent un facteur de risque cancérigène pour l'homme [203].

### 3.4 Cancer du col utérin

Le cancer du col utérin est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme. L'association est très forte entre le virus du papillome humain (VPH) et le cancer du col utérin, indépendamment d'autres facteurs de risque, et cohérente et régulière dans plusieurs pays. Cette association est forte non seulement avec les types de VPH les plus fréquents (VPH 16 et 18), mais également avec des types moins prévalents. Les données portant sur les co-facteurs influençant la progression entre l'infection persistante par le VPH et le cancer invasif du col et sur la prévalence des types de VPH chez les femmes atteintes de cancer du col utérin et chez les femmes normales sont en cours de recueil et fourniront les informations de fond essentielles pour l'organisation de stratégies préventives à l'aide des vaccins anti-VPH qui sont en cours de développement (Section 5.1).

#### Études du cancer du col utérin à Khon Kaen (Thaïlande)

D.M. Parkin, R. Sankaranarayanan, P. Pisani; avec le concours de C. Meijer, P. Snijders, Amsterdam (Pays-Bas); P. Nieminen, Helsinki (Finlande); S. Sriamporn, C. Pientong, T. Ekalaksanan, P. Pengsaa, Khon Kaen (Thaïlande)

Dans l'étude de cohorte de Khon Kaen (Section 3.3), des sujets volontaires non connus pour être atteints d'un cancer ou d'autres maladies chroniques (hommes et femmes âgés de 35 ans et plus) résidant dans des villages de la province de Khon Kaen, ont été recrutés. Au total, 24 723 sujets, dont 16 652 femmes, ont été interrogés à l'aide d'un questionnaire structuré, sur des variables démographiques, de mode de vie, reproductives et d'hygiène (y compris une section sur l'alimentation), et l'on a enregistré leur taille, leur poids et leur pression artérielle. Des frottis ont été réalisés sur 10 954

femmes et des cellules cervicales ont été recueillies et stockées pour 10 073 femmes. Les femmes présentant un frottis anormal ont été informées et il leur a été conseillé de se soumettre à un traitement. Les sujets ont également donné 10–20 mL de sang veineux, à partir duquel on a préparé des échantillons de plasma, de couche leucocytaire et de coagulum. Le suivi de cette cohorte est réalisé par liaison avec les données du registre provincial du cancer.

On examine les facteurs de risque de cancer du col utérin dans une étude cas-témoins à l'intérieur de cette cohorte portant sur 58 cas de cancer du col confirmés par histologie (*invasif* ou *in situ*) identifiés parmi les sujets de la cohorte avant la fin 2001. Quatre témoins par cas ont été sélectionnés à partir des femmes exemptes de cancer du col au moment où le cas a été



**Tableau 6.** Facteurs de risque de cancer du col utérin : infection à VPH par rapport à la persistance et à la transformation maligne

Facteur de risque	Infection à VPH	Persistance et transformation du VPH
Partenaires sexuels multiples	+	p.i.
Partenaire à partenaires multiples	+	p.i.
Mauvaise hygiène	+	p.i.
Pas de circoncision masculine	+	+
Immunodéficience, VIH	+	+
Parité élevée	p.i.	+
Contraceptifs oraux	p.i.	+
Tabagisme	p.i.	+
MST autres que le VPH	p.i.	+
Mauvais état nutritionnel	p.i.	+

MST, maladie sexuellement transmissible (notamment à *Chlamydia trachomatis*)  
p.i., pas d'indication actuelle d'être un facteur de risque

diagnostiqué, apparié sur l'âge et la date au recrutement. Parmi les 33 cas pour lesquels l'ADN a pu être extrait des cellules stockées, les types de VPH oncogènes étaient présents chez 31 sujets, équivalant à un risque relatif approché de 131. Le nombre de grossesses et l'âge au premier enfant ont été associés au risque de cancer du col utérin. Par contraste aux résultats trouvés ailleurs, l'âge au premier rapport sexuel, le nombre de partenaires sexuels et les infections par des agents sexuellement transmis n'étaient pas associés au risque. L'absence d'effet peut être simplement due à la petite taille de cette étude, mais ces aspects du comportement sexuel féminin peuvent ne pas être très pertinents à la transmission du VPH et au risque de cancer du col dans cette population rurale relativement conservatrice.

Tous les sujets (près de 200) ayant présenté un frottis positif au recrutement font l'objet d'un suivi. Les femmes qui ont accepté de participer complètent un bref questionnaire (variables démographiques, sexuelles et génésiques). Les informations portant sur le dépistage et les antécédents de traitement depuis le recrutement sont obtenus par interrogatoire et examen des dossiers hospitaliers et de laboratoire. Les sujets se soumettent à un frottis et à un examen gynécologique, y compris une colposcopie. Les cellules cervicales, de même

que les cellules stockées si elles sont disponibles, sont testées à la recherche de VPH. Le frottis original est passé en revue de façon indépendante. La comparaison du rapport de frottis original et un examen de la cytologie à l'aide du même frottis a montré un accord sur 72% des cas pour tout degré d'anomalie et de 86% des cas pour diagnostic de lésions intraépithéliales épidermoïdes de bas grade ou pire. Cette étude est conçue pour fournir des informations sur

a) l'efficacité du frottis dans la détection de la néoplasie cervicale intraépithéliale (NCI) dans cette population, b) l'efficacité du système de soins de santé dans le suivi des femmes présentant un frottis anormal ou au moment du premier examen, c) les déterminants de l'acquisition, de la persistance et de l'élimination du VPH, d) le risque associé à différents types de VPH, et e) la valeur prédictive du test de recherche du VPH dans cette population (potentiel d'utilisation comme test de dépistage primaire).

L'incidence de la NCI dans cette population et les déterminants de la NCI, en termes de VPH et d'autres facteurs de risque, est en cours d'évaluation pour ré-examen de 1000 femmes de la cohorte qui semblaient en bonne santé au moment du recrutement, pour identifier les personnes atteintes d'une NCI (soit au recrutement soit au ré-examen) et infectées par le VPH.

## Analyses d'ensemble des études du cancer du col utérin

S. Franceschi, M. Plummer, D. Colin; avec le concours de V. Beral, A. Berrington, J. Green, Oxford (RU); T. Farley, Genève (Suisse)

Les principaux objectifs des analyses d'ensemble des études cas-témoins coordonnées par le CIRC dans 11 pays différents ont été atteints avec la publication des résultats concernant les effets néfastes de l'utilisation des contraceptifs oraux (CO) [317], une parité élevée [321], le tabagisme à la cigarette [378], et la confirmation d'une augmentation modeste du risque conférée par l'infection par le virus herpès simplex 2 (VHS-2) [459] et *Chlamydia trachomatis*. La forte influence de l'infection à VPH pourrait, pour la première fois, être pleinement prise en compte au moyen de la stratification ou de la correction pour la présence d'ADN du VPH dans le col utérin auprès de 2000 cas de carcinome du col utérin et du même nombre de femmes témoins. L'exercice d'ensemble a permis la reclassification de 34 types de VPH selon la force de leur association au cancer du col utérin [320]. L'étude menée à Chennai, (Inde), a montré la prévalence la plus élevée de VPH jamais enregistrée des femmes témoins (30%) [162] et laissait penser à une association entre la chique de *pan masala* et le cancer du col utérin semblable à celle qu'on voit pour le tabagisme à la cigarette [386].

Ce projet est élargi pour comprendre l'analyse des données provenant d'études sur l'étiologie du cancer du col autre que celle de l'étude cas-témoins multicentrique du CIRC en collaboration avec l'Unité d'épidémiologie de *Cancer Research UK*. Les résultats provenant des 28 études qui comprenaient 12 531 femmes atteintes d'un cancer du col et qui faisaient état d'un rapport à la durée d'utilisation de CO ont été résumés dans une revue systématique [458]. Les augmentations de l'excès de risque pour utilisation de CO pour moins de cinq ans, 5–9 ans et 10 ans ou plus étaient de 10%, 60% et 120%, respectivement. Les résultats étaient grosso modo similaires dans les pays développés et dans les

pays en développement, et pour le cancer invasif et le cancer *in situ*, le carcinome épidermoïde (CE) et l'adénocarcinome. En outre, ils ne différaient pas lorsqu'un ajustement était apporté pour le statut vis-à-vis du VPH, le nombre de partenaires sexuels, le dépistage du cancer du col, le tabagisme et l'utilisation de contraceptifs mécaniques. L'association avec l'utilisation de CO était régulièrement plus forte dans les études de cohorte que dans les études cas-témoins. Certaines indications laissent penser que le risque relatif de cancer du col utérin peut diminuer après interruption de l'utilisation de CO (Figure 23).

La persistance de tout effet de la CO est un point critique lorsqu'on prend en compte le risque absolu de cancer du col utérin chez les utilisatrices passées et donc pour les conséquences de ces résultats en matière de santé publique. On manque toujours de données publiées sur les femmes classées de façon transversale par durée d'utilisation et temps écoulé depuis la dernière utilisation. Par conséquent, une réanalyse collective des données individuelles de toutes les études concernées du cancer du col utérin est en cours de mise en œuvre avec le soutien de l'Unité OMS de Reproduction humaine. Tous les contributeurs ont été contactés et ont été priés de fournir leurs données originales. Plus de 15 000 cas de cancer du col et 30 000 femmes saines seront analysés. Cette réanalyse a été l'objet de discussions lors d'une réunion en novembre 2003, pour obtenir un consensus sur les façons d'interpréter et de rendre publiques les indications globales sur le rôle des CO ainsi que d'autres facteurs de risque importants (à savoir le tabagisme, les facteurs reproductifs et les indicateurs d'habitudes sexuelles).

#### Répartition des différents types de VPH dans les carcinomes invasifs et pré-invasifs du col utérin

G. Clifford et S. Franceschi

Les vaccins prophylactiques contre des types particuliers de VPH sont très

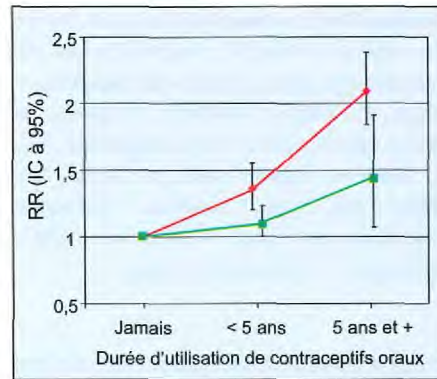


Figure 23. Risque relatif de cancer du col selon le temps écoulé depuis la dernière utilisation et la durée d'utilisation.

prometteurs pour ce qui est de la réduction du fardeau mondial du cancer du col utérin. La prévalence relative de 15 types de VPH oncogènes au moins, connus pour être associés au cancer du col peut varier selon la région [320], de sorte qu'il est nécessaire d'identifier les priorités mondiales et régionales pour les types de VPH à inclure dans des vaccins potentiels. Une des principales exigences en matière d'essai d'activité des vaccins sera la prévention des lésions précancéreuses de haut grade [159, 377], et nous avons également essayé de déterminer si la répartition des types de VPH dans les lésions intraépithéliales épidermoïdes de haut grade (LIEH) est représentative de celles qui évoluent vers un cancer ou si certains types sont plus probablement associés à une progression vers la maladie maligne.

Toutes les études publiées présentant des données de prévalence selon le type de VPH dans le cancer du col et/ou les LIEH ont été classées par région géographique [111, 112]. La prévalence par type spécifique de VPH a été estimée de façon indépendante pour le CE et pour l'adénocarcinome et l'adénocarcinome épidermoïde. Le risque relatif pour chaque type de VPH de progresser à partir de LIEH vers une maladie maligne a été évalué en comparant les répartitions par type de VPH dans les LIEH et les CE. Les deux méta-analyses comptaient au total 10 058 cancer du col et 4151 de LIEH

vérifiés par examen histologique tirés de 85 et 52 études publiées, respectivement. Les types de VPH les plus fréquents identifiés dans les cancers du col étaient, par ordre de prévalence décroissante, les VPH 16, 18, 45, 31, 33, 58, 52, 35, 59, 56, 6, 51, 68, 39, 82, 73, 66 et 70. Plus des deux tiers des cas étaient associés à une infection soit par le VPH 16 (51,0%) soit par le VPH 18 (16,2%). Les deux types les plus prévalents ensuite étaient le VPH 45 (2–8%), le VPH 31 (2–7%) et le VPH 33 (3–5%) dans toutes les régions sauf l'Asie, où les VPH de type 58 (6%) et 52 (4%) étaient plus prévalents qu'ailleurs (Figure 24). La famille de virus du VPH 16 était plus fréquemment conservée dans les CE que dans les ADC, tandis que la famille du VPH 18 se trouvait plus fréquemment dans les ADC. Cette étude renforce l'idée que le VPH 16 et le VPH 18 sont les types de VPH les plus importants pour la vaccination dans toutes les régions du monde. Cependant, les priorités relatives pour ces types peuvent varier quelque peu entre les régions.

Les données de prévalence spécifiques pour chaque type de VPH étaient ainsi résumées pour les LIEH, et la répartition des types de VPH a été comparée entre le CE et les LIEH [111]. Le VPH 16 était le type le plus fréquent dans les CE (54,3%) et les LIEH (45,6%), mais était peu prévalent dans le CE (ratio CE:LIEH, 1,19). Les VPH 18 et 45 étaient également plus prévalents dans les CE que dans les LIEH, tandis que l'inverse était vrai pour tous les autres types à haut risque. Ainsi, les LIEH associées à une infection par les VPH 16, 18 ou 45 semblent avoir un potentiel plus grand en matière de progression, de sorte que tout effet bénéfique en termes de proportion de LIEH évitables par une vaccination contre le VPH16 ou le VPH16/18 dans des essais aléatoires peut représenter une sous-estimation de l'effet du vaccin en matière de prévention du cancer invasif du col utérin.

### Facteurs de risque pour l'acquisition et la persistance d'une infection à VPH chez les femmes

S. Franceschi, E. Weiderpass, A. Arslan, S. Vaccarella, G. Clifford, R. Sankaranarayanan, M. Tommasino, M. Dai, Y. Guy; avec le concours de P.T.H. Anh, Hanoï (Viet Nam); C. Banura, Kampala (Ouganda); P. Coursaget, Tours (France); S. de Sanjosé, Barcelone (Espagne); C. Ferreccio,

Santiago (Chili); S. Gallus, Milan (Italie); R. Herrero, San José (Costa Rica); N.T. Hieu, Ho Chi Minh Ville (Viet Nam); E. Matos, Buenos Aires (Argentine); C. Meijer, P. Snijders, Amsterdam (Pays-Bas); N. Muñoz, Lyon (France); H. Posso, Bogotá (Colombie); R. Rajkumar, Ambillikai (Inde); G. Ronco, Turin (Italie); H.R. Shin, Goyang-si, Gyeonggi-do (République de Corée); S. Sukvirach, Bangkok (Thaïlande); J. Thomas, Ibadan (Nigéria)

Même si l'on exclut les pays où des programmes de dépistage ont contribué à faire baisser les taux de cancer du col, l'incidence va de moins de 10 pour 100 000 femmes dans certaines régions de la Chine, au Viet Nam et au Koweït à plus de 35 pour 100 000 en Afrique subsaharienne et dans certaines régions de l'Inde et d'Amérique latine. Pour évaluer la mesure dans laquelle cette variation est imputable à des différences de prévalence du VPH au niveau des populations, une série d'enquêtes de la prévalence de l'ADN du VPH et de l'IgG sérique dirigé contre les particules pseudo-virales du VPH (anti-PPV) est menée au sein de la population dans différentes régions d'Amérique latine, d'Asie et d'Afrique, ainsi qu'en Espagne et en Italie.

Les enquêtes de prévalence menées sur des échantillons aléatoires de femmes, tirés de la population générale sont terminées pour la République de Corée (Busan) [449], en Thaïlande (Songkhla et Lampang) [479], au Viet Nam (Hanoï et Ho Chi Minh Ville) [13], en Argentine (Cordoba) [298], en Colombie (Bogotá) [309–312], au Nigéria [502] et en Espagne [128]. Des enquêtes ont également démarré à Turin (Italie), à Santiago (Chili), à Ambillikai (Inde) et à Kampala (Ouganda). Des informations recueillies par questionnaire et des échantillons de cellules cervicales exfoliées et de sang ont été recueillis. La prévalence de l'ADN du VPH, par type de virus, provenant de cellules cervicales a été analysée à l'aide d'amorces GP5+/6+, tandis que les anti-PPV pour les VPH 16, 18, 31, 33 et 58 ainsi que pour le HSV-2 ont été évalués par ELISA.

La prévalence de l'ADN du VPH cervical dans certains des pays étudiés est illustrée à la Figure 25. Il s'est révélé très difficile, notamment en Asie, de réaliser des examens pelviques de femmes non mariées ou vierges. Les résultats suivants ne sont par conséquent réellement représentatifs de la prévalence de l'ADN du VPH que chez les femmes mariées ou sexuellement actives dans la tranche d'âge de 15–65 ans.

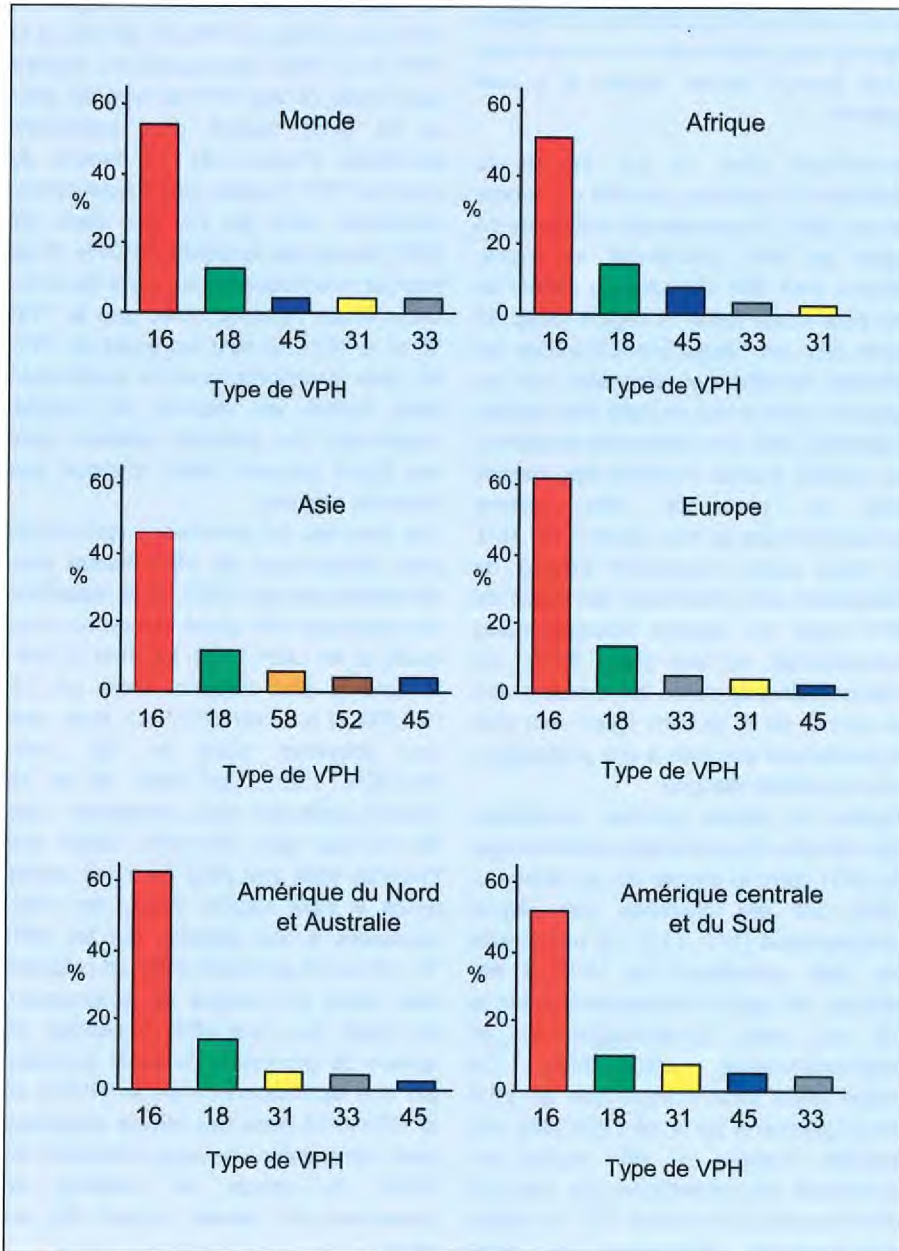


Figure 24. Les principaux types de VPH observés dans le carcinome épidermoïde, par régions du monde

**République de Corée :** La prévalence globale du VPH parmi 863 femmes sexuellement actives était de 10,4% pour l'ADN du VPH et de 19,8% pour les anti-PPV. Les types de VPH observés le plus fréquemment étaient les VPH 70, 16 et 33. La concordance entre l'ADN du VPH et les anti-PPV au niveau individuel était modeste, mais les facteurs de risque pour les deux marqueurs du VPH étaient semblables. Les facteurs de risque pour la détection de l'ADN du VPH ou des anti-PPV étaient : le nombre de partenaires sexuels dans la vie entière (RRA pour  $\geq 4$  par rapport à 1 = 3,5 et 5,4 respectivement), la séropositivité pour les anticorps à VHS-2 (RRA 2,6 et 2,5, respectivement) et être célibataire ou divorcée. La détection de l'ADN du VPH (mais pas des anti-PPV) était plus élevée chez les femmes dont les maris, selon elles, avaient des rapports sexuels extra-maritaux ou chez ceux ayant subi une vasectomie.

**Thaïlande :** 1035 femmes de Lampang, dans le Nord, et 706 de Songkhla, dans le Sud, ont été étudiées. L'ADN du VPH et des anti-PPV était plus fréquent à Lampang (8,0% et 29,2%, respectivement) qu'à Songkhla (3,8% et 10,9%, respectivement), ce qui concorde avec un gradient nord-sud dans l'incidence du cancer du col utérin en Thaïlande. Les types les plus fréquents étaient les VPH 16, 52 et 70. Les facteurs de risque pour l'infection à VPH étaient le jeune âge ( $< 25$  ans, RRA = 2,5), la séropositivité pour le VHS-2 (RRA = 2,1) et les rapports sexuels extramaritaux du mari (RRA = 2,1). Les facteurs de risque ne différaient pas entre les types à haut risque et les types à faible risque ni entre les femmes avant et après 45 ans d'âge.

**Viet Nam :** 922 femmes d'Ho Chi Minh Ville et 994 de Hanoi ont été étudiées. La prévalence de l'ADN du VPH était de 10,9% et de 2,0%, respectivement. Les types les plus fréquents étaient les VPH 16, 58 et 18. Les principaux facteurs de risque pour la détection de l'ADN du VPH étaient : des indicateurs d'habi-

tudes sexuelles, tout notamment la présence d'anticorps dirigés contre le VHS-2 (RRA = 2,4), la nulliparité (RRA = 3,0) et l'utilisation actuelle de CO (RRA = 3,2). Les femmes de Hanoi témoignaient de la plus faible prévalence de VPH observée jusqu'à présent dans les enquêtes sur le VPH. Par contraste avec d'autres populations, aucun pic de VPH n'a été décelé chez les jeunes femmes.

**Argentine :** 987 femmes ont été étudiées. La prévalence de l'ADN du VPH chez les femmes sexuellement actives était de 17,7%. Les types les plus fréquents étaient les VPH 16, 35 et 18. Chez les femmes de moins de 45 ans, les principaux facteurs de risque pour la détection du VPH étaient l'augmentation du nombre de partenaires sexuels sur la vie entière (RRA = 3,0; IC à 95%, 1,9–4,8 pour  $\geq 3$  par rapport à 1) et des pertes vaginales sévères. L'utilisation de CO était associée à une réduction significative de la détection du VPH. Aucun de ces facteurs de risque

n'était associé à des infections chez les femmes âgées de plus de 45 ans.

**Colombie :** 1859 femmes à l'examen cytologique normal ont été étudiées à Bogotà. La prévalence globale de l'ADN du VPH était de 14,8% et les types les plus fréquents étaient les VPH 16, 58 et 56. On a noté des associations positives entre la détection du VPH et un âge inférieur à 20 ans (RRA par rapport à 35–44 ans = 9,6), pour trois partenaires sexuels ou plus (RRA = 2,1) et l'utilisation de CO (RRA = 1,4). Chez les femmes de moins de 25 ans, un niveau d'instruction élevé et des rapports sexuels avec des partenaires occasionnels ont été associés à un risque d'infection.

Un sous-ensemble de 227 femmes à l'examen cytologique normal, mais positives pour l'ADN du VPH au moment du recrutement dans l'étude et au moins une visite de suivi, a été étudié [312] pour rechercher les déterminants de la clairance de l'infection à VPH. Les infections par le

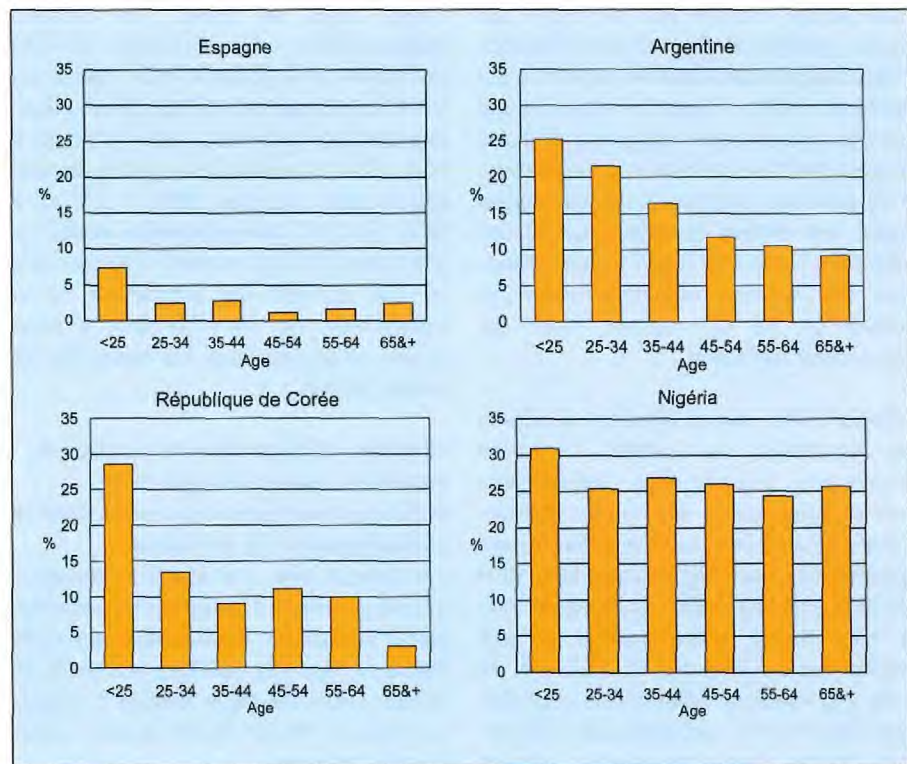


Figure 25. Prévalence de l'ADN du VPH cervical par âge, 1995–2002



Figure 26. Prélèvement d'échantillons sanguins en République de Corée.

VPH 16 (RR = 0,6; IC à 95%, 0,4–0,8), mais pas par d'autres types de VPH à haut risque, enregistraient un taux de clairance beaucoup plus faible que les infections par les types à faible risque. Les infections par un type unique et les infections multiples avaient des taux de clairance semblables. Il n'y avait pas d'indication que les femmes ayant des enfants pouvaient clairer des infections à VPH de façon moins efficace que les femmes nullipares, mais les utilisatrices de CO avaient moins de persistance d'infection.

**Nigéria :** Nous avons interrogé et obtenu un échantillon de cellules cervicales auprès de 932 femmes sexuellement actives âgées de 15 ans ou plus d'Idikan. Trente et un types de VPH différents ont été identifiés, avec une prévalence du VPH de 26,3% globalement. Les types de VPH à haut risque prédominaient, et tout notamment les VPH 16, 31, 35 et 58. Un tiers des infections reflétait plus d'un type de VPH. Par contraste avec la plupart des études des populations utilisées jusqu'à présent, la prévalence du VPH était élevée non seulement chez les jeunes

femmes, mais également chez les femmes d'âge moyen et âgées. Les femmes illettrées (RRA = 1,7; IC à 95%, 1,1–2,5) montraient une positivité plus élevée au VPH. On a observé des associations avec des anticorps anti-VHS-2 (RRA = 1,6; IC à 95%, 1,1–2,1) et avec les rapports sexuels extramaritaux du mari (RRA = 1,6; IC à 95%, 1,0–2,6). Une prévalence élevée du VPH dans tous les groupes d'âge peut être un trait distinctif des populations où la transmission du VPH continue à l'âge moyen et où l'incidence du cancer du col est très élevée.

#### **Rôle des variants naturels du virus du papillome humain de type 16 et facteurs génétiques individuels dans la cancérogenèse du col utérin**

A.-S. Gabet, A. Smet, A.-M. Aguelon, F. Gemignani, S. Landi, F. Canzian, S. Franceschi, M. Tommasino; avec le concours de C. Clavel, P. Birembaut, Reims (France); J. Mytilineos, Heidelberg (Allemagne); R. Tachezy, Prague (République tchèque); G. Voglino, Turin (Italie); E. Wilander, Uppsala (Suède); I. Zehbe, Mayence (Allemagne)

Pratiquement tous les cancers du col sont provoqués par une infection à VPH, le

VPH de type 16 étant le type le plus prévalent. Cependant, la majorité des infections à VPH n'amènent pas le développement de lésions cervicales, mais sont éliminées naturellement par le système immunitaire dans une période relativement courte. Pour la formation d'une lésion de haut grade et le développement d'un cancer invasif, il est nécessaire d'être en présence d'une infection persistante. Les facteurs qui déterminent la persistance d'une infection à VPH sont mal compris. Il semble que les polymorphismes du VPH16 ainsi que des facteurs génétiques individuels (comme le HLA de classe II) influent sur la réponse immunitaire de l'hôte et sur l'issue clinique d'une infection à VPH. Nous avons mené une étude transversale en République tchèque, en Italie et en Suède et montré que certains variants E6 du VPH16 se répartissent différemment dans la néoplasie cervicale intraépithéliale de bas grade, dans la néoplasie cervicale intraépithéliale de haut grade et dans le carcinome invasif du col utérin. Par exemple, le variant L83V du VPH16 E6 est plus fréquent dans le cancer invasif que dans les lésions pré malignes (NCI de haut ou de bas grade) chez les Suédoises. Nos résultats laissent penser que ce phénomène est associé à la capacité du variant E6 L83V à échapper à la réponse immunitaire cellulaire. En effet, nous avons observé que le prototype et le variant L83V sont inversement associés à des types spécifiques de HLA, ce qui indique qu'une combinaison du type particulier de HLA et du génotype E6 peut favoriser la régression ou la progression d'une lésion induite par le VPH.

Pour corroborer ces résultats, nous avons lancé une étude prospective dans une population française homogène. Les femmes positives pour le VPH16 sans manifestation clinique ou à un stade précoce de lésion cervicale sont suivies pendant plusieurs mois pour établir la régression ou la progression de l'infection virale. Simultanément, nous déterminons les variations naturelles du génome du VPH16 et les polymorphismes de la HLA classe I et II pour chacune de ces femmes.

### 3.5 Tumeurs cérébrales

L'étiologie des tumeurs cérébrales humaines est moins bien comprise que celle de la plupart des autres tumeurs. Les gliomes sont les tumeurs cérébrales humaines les plus fréquentes et sur ces gliomes, les glioblastomes (OMS grade IV) sont le type le plus fréquent et le type histologique le plus malin. Le pronostic des patients atteints de glioblastomes est extrêmement sombre, et la plupart décèdent dans l'année qui suit le diagnostic, en dépit des progrès de la neurochirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie. La plupart des glioblastomes se développent très rapidement, sans lésions précurseurs moins malignes (glioblastomes *de novo* ou primitifs), mais certains se développent lentement par progression à partir d'astrocytomes de bas grade (OMS grade II) ou d'astrocytomes anaplasiques (OMS grade III). L'unité de pathologie moléculaire a démontré que ces sous-types de glioblastomes se développent dans différents groupes d'âge et de patients et portent des altérations génétiques et épigénétiques [339, 340, 342, 320], indiquant que différentes voies génétiques peuvent mener au glioblastome.

#### Méthylation et expression de *PTEN* dans les glioblastomes

N. Baeza, P. Kleihues, H. Ohgaki; avec le concours de M. Weller, Tübingen (Allemagne); Y. Yonekawa, Zürich (Suisse)

Le gène *PTEN* situé sur le chromosome 10q23.3, qui régule la voie de signalisation Akt et module la croissance et l'apoptose cellulaires, est muté dans 20–40% des glioblastomes. Une ACP spécifique de la méthylation a révélé que les îlots CpG sur le promoteur *PTEN* étaient méthylés dans 27 glioblastomes sur 77 (35%) et dans quatre lignées cellulaires de glioblastomes sur 11 (36%). Seuls deux glioblastomes montraient la perte d'immunoréactivité de *PTEN* dans la totalité de la biopsie; dans les deux cas,

on notait une mutation faux-sens de *PTEN* et la perte de l'hétérozygotie (PH) au locus de *PTEN*, mais une absence de méthylation de *PTEN*. Dans les biopsies montrant une perte focale de l'expression de *PTEN*, l'ADN extrait des foyers micro-disséqués ne montrait une méthylation de *PTEN* que dans les zones atteintes d'une perte de l'expression de *PTEN*. Ces résultats laissent penser que la méthylation de *PTEN* survient fréquemment dans les glioblastomes et peut être associée à une perte focale de l'expression de *PTEN*. Cependant, la corrélation entre la méthylation de *PTEN*, les mutations de *PTEN*, la PH au locus de *PTEN* et la perte de l'expression protéique de *PTEN* n'était pas régulière. Les différences entre statut génique et expression protéique peuvent être dues à des différences dans les effets biologiques de mutations particulières de *PTEN* ou à l'expression du pseudo-gène *PTEN* en 9p21 dans les glioblastomes, qui donnent un produit qui coréagit avec l'anticorps *PTEN* [22].

#### Méthylation du gène *p73* dans les gliomes

T. Watanabe, H. Huang, M. Nakamura, P. Kleihues, H. Ohgaki, avec le concours de J. Wischhusen, M. Weller, Tübingen (Allemagne)

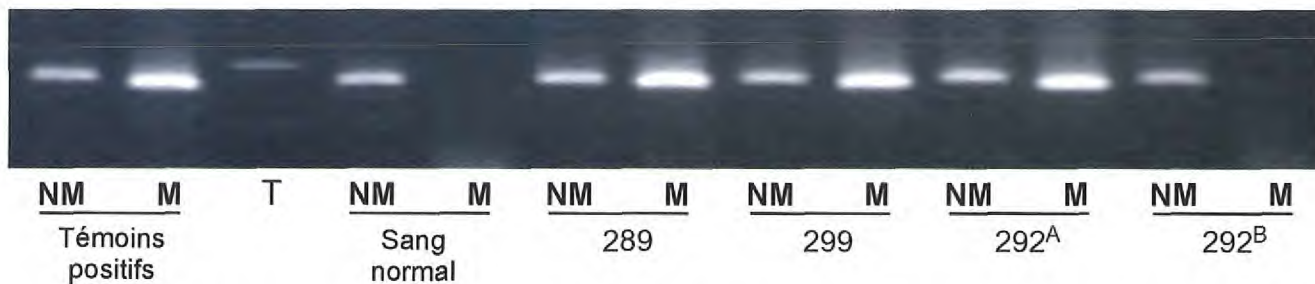
Le gène *p73* code pour une protéine structurellement et fonctionnellement homologue de p53, et est situé sur la bande chromosomique 1p36.33, où la perte d'hétérozygotie a été observée dans jusqu'à 90% des oligodendrogliomes et dans 10–25% des astrocytomes diffus. La méthylation promoteur du gène *p73* a été décelée dans cinq glioblastomes sur 28 (18%) et dans quatre oligodendrogliomes anaplasiques sur 26 (15%) (OMS grade III), mais pas dans les oligodendrogliomes de grade II, les astrocytomes diffus de bas grade (grade II) ou les astrocytomes anaplasiques (grade III). Pour évaluer si la méthylation de *p73* mène à la perte

d'expression, 10 lignées cellulaires de glioblastome ont été analysées par ACP-transcriptase inverse et ACP spécifique de la méthylation. La méthylation de *p73* a été découverte dans deux lignées, dont l'une n'avait aucun *p73* non méthylé (méthylation complète) et témoignait d'une perte d'expression, tandis que l'autre montrait un *p73* méthylé et non méthylé (méthylation partielle) et retenait l'expression de *p73*. Une troisième lignée cellulaire témoignait de la perte d'expression de *p73* sans méthylation. Ces résultats laissent penser qu'une méthylation complète de *p73* est associée à la perte d'expression, mais que d'autres mécanismes peuvent également provoquer la perte de l'expression de *p73*. L'analyse d'un site polymorphe à l'exon 2 a montré que *p73* était exprimé de façon mono-allélique dans six gliomes primitifs sur sept avec un polymorphisme GC/TA hétérozygote [547].

#### Apoptose médiée par CD70 des cellules effecteurs immunitaires comme voie nouvelle d'échappement immunitaire dans les glioblastomes humains

H. Huang, H. Ohgaki; avec le concours de M. Weller, Tübingen (Allemagne)

On estime que les interactions de CD70, un ligand de surface cellulaire lié au facteur de nécrose tumorale (TNF) et de son récepteur, CD27, jouent un rôle important dans l'activation des cellules tueuses T, B et naturelles. Cependant, la ligation de CD27 peut également induire l'apoptose. CD70 a été identifié comme un gène radioinductible dans les cellules de gliome U87 MG. Sur 12 lignées cellulaires de gliome humain, 11 exprimaient l'ARNm de CD70 et sa protéine. L'expression de l'ARNm de CD70 était favorisée par l'irradiation dans huit des lignées cellulaires de façon indépendante de p53, mais aucune altération de l'expression de CD70 n'a été observée après exposition à des médicaments cytotoxiques comme



**Figure 27.** ACP spécifique de la méthylation des îlots CpG du promoteur de PTEN dans les glioblastomes. Les cas 289 et 299 montraient un ADN méthylé (M) et non méthylé (NM). Dans le glioblastome 292, la méthylation de PTEN (M) était restreinte à une zone tumorale dépourvue d'immunoréactivité de PTEN (292A), tandis que l'autre site d'expression de PTEN ne montrait pas de méthylation de PTEN (292B). T, est le marqueur de la taille moléculaire.

la lomustine. On a également décelé la protéine CD70 par immunocytochimie dans cinq des 12 glioblastomes et trois astrocytomes anaplasiques sur quatre. On n'a décelé l'expression de CD27 dans aucune lignée cellulaire de gliome, et on ne dispose d'aucune indication de signalisation autocrine ou inverse du système CD70 dans les cellules de gliome humain. Contrairement à toute attente, le CD70 exprimé dans les cellules de gliome n'augmentait pas

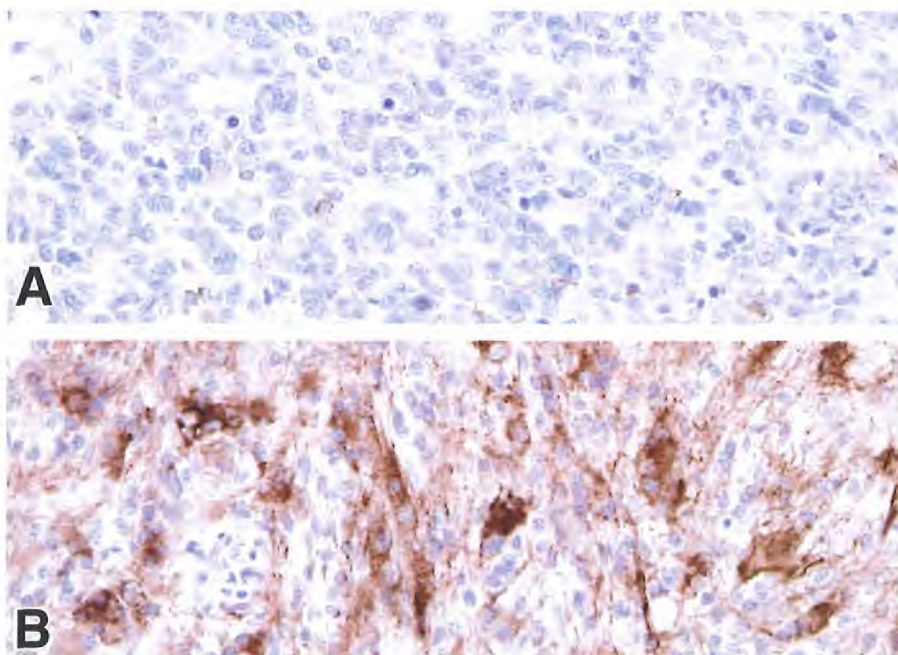
l'immunogénicité des cellules. Par contraste, les cellules de gliome positives pour CD70 induisaient l'apoptose dans les cellules mononucléaires du sang périphérique (CMSP) d'une façon dépendante de CD70. La neutralisation de CD70 exprimé sur les cellules de gliome empêchait l'apoptose et favorisait la libération de TNF- $\alpha$  dans des cocultures de cellules de gliome et de CMSP. Les effets des cellules de gliome exprimant CD70 sur les CMSP étaient

limités par les anticorps agonistes de CD27. Inversement, la perte de CD27 par CMSP a été identifiée comme un mécanisme possible d'échappement de l'apoptose CD70-dépendante induite par les cellules de gliome. Ainsi, l'induction de cellules B et T exprimées sur les cellules de gliome et la CD27 exprimée sur les cellules B et T peut être un mécanisme pour l'échappement immunitaire des gliomes malins [558].

#### **Les astrocytomes à cellules granulaires montrent une haute fréquence de perte allélique mais ne sont pas un sous-ensemble génétiquement défini**

H. Ohgaki, H. Yokoo; avec le concours de P.C. Burger, Baltimore, MD (USA); A.A. Castellano-Sanchez, D.J. Brat, Atlanta, GA (USA); R.L. Hamilton, S.D. Finkelstein, Pittsburgh, PA (USA); B.W. Scheithauer, Rochester, MN (USA)

Les astrocytomes à cellules granulaires sont un variant morphologique peu fréquent de gliomes infiltrants qui contiennent une population importante de cellules granulaires atypiques. Ces tumeurs sont plus agressives biologiquement que d'autres gliomes. Onze astrocytomes à cellules granulaires ont été analysés à la recherche d'altérations génétiques d'importance connue pour la tumorigenèse gliale, y compris la PH sur 1p, 9p, 10q, 17p, et 19q, des mutations ponctuelles de *TP53*, des délétions de *p16(CDKN2A)* et *p14ARF* et l'amplification d'*EGFR*. Globalement, ces tumeurs avaient enregistré des fré-



**Figure 28.** L'hétérogénéité de l'immunohistochimie de PTEN (glioblastome 292), montrant A) une zone où l'expression de PTEN est presque entièrement perdue, sauf dans les cellules endothéliales, tandis qu'en B) la biopsie restante révèle une forte expression de PTEN, bien que pas dans toutes les cellules tumorales.

quences plus élevées de PH que les astrocytomes fibrillaires typiques de grade similaire à 1p, 9p, 10q, 17p et 19q. En particulier, les pertes sur 9p et 10q survenaient dans presque tous les astrocytomes à cellules granulaires, y compris les lésions de grade II et III. Des mutations de *TP53* ont été identifiées dans deux astrocytomes à cellules granulaires de type IV, et l'on a noté des délétions homozygotes combinées de *p14ARF* et de *p16(CDKN2A)* dans un astrocytome à cellules granulaires de grade IV. Aucune des tumeurs n'enregistrait d'amplification de l'*EGFR*. Ces résultats laissent penser que le changement des cellules granulaires est associé à une fréquence élevée de perte allélique [107].

**Corrélation phénotype/génotype dans les oligodendrogliomes est les astrocytomes diffus de bas grade**

T. Watanabe, M. Nakamura, C. Burkhard, P. Kleihues, H. Ohgaki; avec le concours de J.M. Kros, Rotterdam (Pays-Bas); Y. Yonekawa, Zürich (Suisse)

Les oligodendrogliomes montrent de façon typique la PH sur les chromosomes 1p et 19q, et ceci est corrélé à leur réponse à la chimiothérapie, tandis que les astrocytomes de bas grade se caractérisent par des mutations fréquentes de *TP53* et sont dépourvus de sensibilité aux agents thérapeutiques alcoylants. La distinction histologique sans aucun doute possible entre les astrocytomes diffus de bas grade des oligodendrogliomes et des oligoastrocytomes est souvent difficile. Pour élucider les rapports qui existent entre le phénotype morphologique et le profil génétique, on a criblé des oligodendrogliomes et des astrocytomes de bas grade (OMS grade II) à la recherche de mutations de *TP53* et de la PH sur 1p et 19q. Dans les oligodendrogliomes, la PH sur les chromosomes 1p et/ou 19q a été mise en évidence dans 15 d'entre eux (79%) et une mutation de *TP53* a été décelée dans quatre d'entre eux (21%). La présence d'un halo périnucléaire développé et d'un réseau vasculaire en

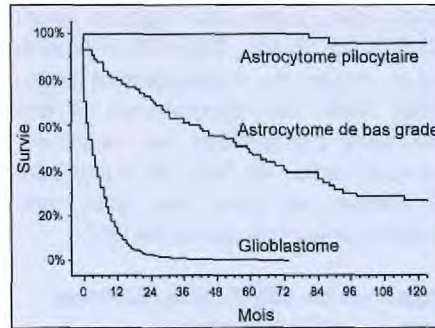


Figure 29. Graphique de Kaplan-Meier des patients atteints d'astrocytome pilocyttaire, par rapport aux astrocytomes de bas grade et aux glioblastomes de la même étude au sein de la population

grillage a été associée de façon significative à la PH sur 1p ou 19q, laissant à penser que les oligodendrogliomes de traits histologiques classiques ont probablement un meilleur pronostic. Dans les astrocytomes diffus de bas grade, la PH sur les chromosomes 1p et/ou 19q a été observée dans trois cas (13%) et une mutation de *TP53* a été décelée dans 10

cas (43%). Histologiquement, cinq astrocytomes (22%) contenaient de petites zones avec une différenciation oligodendrogliale, mais celle-ci n'était pas corrélée à la présence de mutations de *TP53* ou à la PH sur 1p et 19q. Dans les oligodendrogliomes comme dans les astrocytomes, la PH aux chromosomes 1p et/ou 19q et des mutations de *TP53* était mutuellement exclusive [548].

**Etude au sein de la population de l'incidence et des taux de survie des patients atteints d'astrocytome pilocyttaire**

C. Burkhard, P. Kleihues, H. Ohgaki; avec le concours de P.-L. Di Patre, Y. Yonekawa, U.M. Lütolf, D. Schüller, G. Schüller, Zürich (Suisse); M.G. Yasargil, Little Rock, AR (USA)

L'incidence des astrocytomes pilocytaires et la survie des malades a été analysée dans une étude au sein de la population dans le Canton de Zürich (Suisse). Entre 1980 et 1994, on a diagnostiqué 987 tumeurs astrocytaires

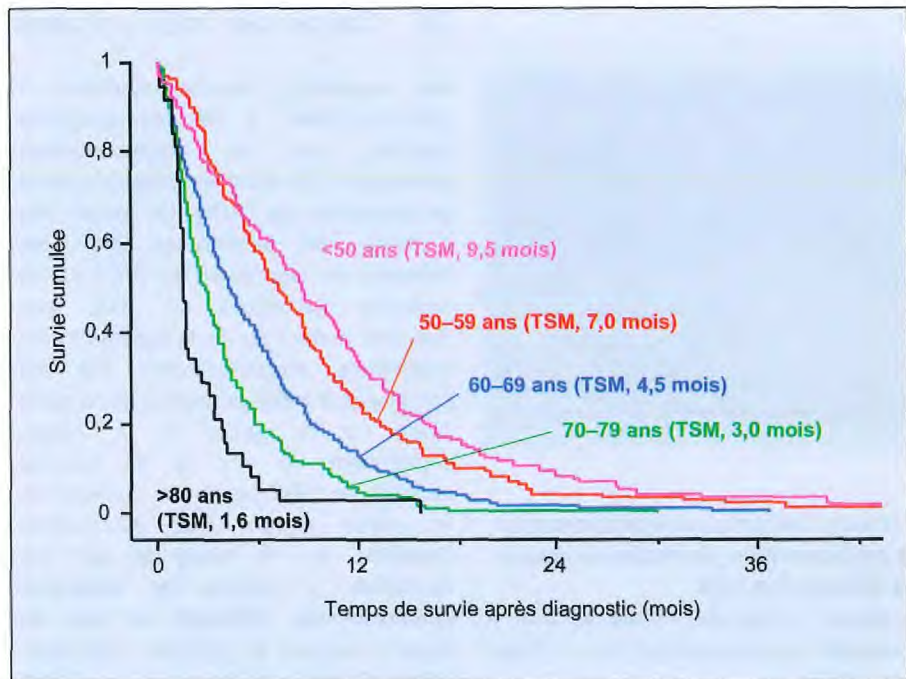


Figure 30. La jeunesse est un prédicteur de plus longue survie des patients atteints de glioblastome (données non publiées tirées d'une étude menée au sein de la population de l'incidence des tumeurs astrocytaires et oligodendrogliales, des altérations génétiques et de la survie des patients, dans le Canton de Zürich (Suisse). TSM, temps de survie moyen



et oligodendrogiales, dont 55 (5,5%) était des astrocytomes pilocytaires. Le taux d'incidence, ajusté à la population standard mondiale, était de 4,8 par million par an. L'âge moyen au diagnostic clinique était de  $19,6 \pm 12,7$  ans, avec un ratio homme/femme de 1,12. Les localisations tumorales les plus fréquentes étaient le cervelet (40%), suivi par les localisations supratentorielles (35%), les voies optiques et l'hypothalamus (11%) et la moelle épinière (9%). La période de suivi moyenne était de 12,0 ans. Les taux de survie observés étaient de 100% à cinq ans et de 95,8%, 10 ans après diagnostic (Figure 29). Sept patients (13%) ont reçu une radiothérapie post-opératoire, qui n'affectait pas de façon significative leur survie. Toutes les tumeurs étaient classées histologiquement comme OMS grade I, sauf pour deux patients atteints d'astrocytome pilocytairé anaplasique (grade III), dont l'un est décédé au bout de sept ans,

tandis que l'autre était toujours vivant au bout de 10 ans. Cette étude montre qu'en raison du comportement biologique bénin des astrocytomes et des avancées enregistrées par la micro-neurochirurgie, les taux de survie sont excellents, et sans lien avec une radiothérapie post-opératoire [90].

#### Mutations de *AXIN1* (hors délétions) dans les médulloblastomes

N. Baeza, J. Masuoka, P. Kleihues, H. Ohgaki

Le médulloblastome est une tumeur embryonnaire maligne et invasive du cervelet qui se manifeste de façon préférentielle chez les enfants. Un sous-ensemble de cas est associé au cancer du côlon et aux mutations de la lignée germinale de APC (syndrome de Turcot), et des mutations ponctuelles de l'APC et de la  $\beta$ -caténine surviennent dans jusqu'à 10% des cas sporadiques, ce qui indique la participation de la voie Wnt dans le développement du médulloblastome. Dans 39 médulloblastomes sporadiques du

cervelet criblés à la recherche d'altérations du gène *AXIN1* (un autre composant de la voie Wnt), des mutations d'*AXIN1* ont été décelées dans deux tumeurs, CCC→TCC au codon 255 (Pro→Ser) et TCT→TGT au codon 263 (Ser→Cys). En outre, l'allèle A et le polymorphisme G/A au nucléotide 16 de l'intron 4 était surreprésenté de façon significative dans les médulloblastomes (G 0,76 par rapport à A 0,24) comparés aux individus sains (G 0,91 par rapport à A 0,09). De grandes délétions dans le gène *AXIN1* ont été découvertes dans cinq médulloblastomes sur 12 (42%), ce qui corrobore une étude précédente (Dahman *et coll.*, 2001, *Cancer Res.*, **61**, 7039–7043). Cependant, de telles délétions ont également été observées à une fréquence semblable dans des tissus cérébraux normaux (6/12, 50%). Puisqu'on note des séquences complémentaires, inverses multiples dans le gène *AXIN1*, ces grandes délétions peuvent représenter des artefacts de l'ACP-transcriptase inverse dus aux structures secondaires en boucle [21].

### 3.6 Cancer des voies urinaires

Le tabagisme et l'alimentation sont les plus grands facteurs de risque connus des cancers des voies urinaires, qui comprennent principalement les néoplasmes du rein et de la vessie. Les études en cours au CIRC sur ce sujet s'intéressent aux aspects détaillés de l'effet cancérigène du tabagisme et à la modification du risque due au polymorphisme des enzymes métaboliques.

#### Facteurs de risque environnementaux et prédisposition génétique au cancer de la vessie en Italie

P. Boffetta, C. Malaveille, R. Hung, M. Shen, A. Hautefeuille; avec le concours de S. Porru, F. Donato, Brescia (Italie)

Dans deux hôpitaux de Brescia (Italie), 415 cas masculins de cancer de la vessie et témoins appariés pour la fréquence ont été recrutés, pour une étude sur l'effet

des expositions environnementales et professionnelles à des cancérigènes vésicaux sur les polymorphismes génétiques des enzymes métaboliques et de réparation de l'ADN. Le recueil des données était terminé en 2000, les analyses de laboratoire en 2001 et les analyses statistiques en 2002. Les données portant sur le tabagisme et les expositions professionnelles ont été combinées à celles provenant d'une autre étude sur le cancer de la vessie, comprenant 96 cas et 88 témoins recrutés en 1992 parmi des hommes de la même région. Des informations détaillées sur le tabagisme ont été recueillies, y compris les tendances chronologiques, l'intensité, le type de tabac et le type de cigarette. Les expositions professionnelles sur la vie entière ont été évaluées par titre d'emploi et activités industrielles avec évolution détaillée dans le temps. L'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques

et aux amines aromatiques dans les activités professionnelles individuelles, a été évaluée par des experts d'hygiène industrielle en termes de fiabilité, d'intensité, de fréquence et de mode. Les polymorphismes des gènes *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *NAT2*, *NAT1*, *CYP1B1*, *SULT1A1*, *MPO*, *COMT*, *MnSOD*, *NQO1*, *XRCC1*, *XRCC3* et *XPD* ont été déterminés à l'aide de la méthode utilisant les polymorphismes de longueur des fragments de restriction par ACP. Les interactions de ces polymorphismes avec le tabagisme, les hydrocarbures aromatiques polycycliques professionnels et les amines aromatiques ont été testés. Entre autres résultats, on a noté un effet protecteur du génotype variant de *XRCC3* au codon 241 (RRA = 0,63, IC à 95%, 0,42–0,93), qui était plus fort chez les grands fumeurs. Une influence protectrice du variant homozygote du codon 399 de *XRCC1* a été avancée chez les gros fumeurs (RRA = 0,38, IC à 95%, 0,14–

1,02) [446]. Ces données ont également été utilisées pour explorer de nouvelles approches méthodologiques pour l'analyse des associations génétiques (voir Section 6.2).

### Etude cas-témoins multicentrique du cancer du rein en Europe centrale et de l'Est

P. Brennan, P. Boffetta, A. 't Mannetje, N. Travrier; avec le concours de V. Bencko, Prague (République tchèque); W.-H. Chow, P. Stewart, Bethesda, MD (USA); J. Fevotte, Lyon (France); A. Fletcher, Londres (RU); L. Foretova, Brno (République tchèque); V. Janout, Olomouc (République tchèque);

D. Mates, Bucarest (Roumanie); N. Szeszenia-Dabrowska, Lodz (Pologne); D.G. Zaridze, Moscou (Fédération de Russie)

Les pays d'Europe centrale font face à la plus haute incidence de cancer du rein dans le monde. Parallèlement à un projet portant sur le cancer du poumon (voir Section 3.7), une étude cas-témoins du cancer du rein a été menée en République tchèque, en Fédération de Russie, en Pologne et en Roumanie pour évaluer le rôle relatif des facteurs de risque établis (tabagisme, obésité, hypertension) ainsi que les expositions professionnelles et les facteurs géné-

tiques. Au total, 1127 cas ont été recrutés. Le groupe témoin chevauche en partie celui du projet du cancer du poumon. L'analyse du rôle des facteurs de risque liés au mode de vie, comprenant le tabac, l'obésité et l'hypertension, est en cours. Des échantillons sanguins sont disponibles pour tous les sujets pour une étude de la prédisposition génétique, et des échantillons de tumeurs de plus de 90% des cas sont disponibles pour l'analyse des mutations dans les gènes *VHL* et *TP53*, entre autres.

## 3.7 Cancer du poumon

Le cancer du poumon est le néoplasme malin le plus fréquent dans le monde; le tabagisme en est le principal facteur de risque [322, 414] et la principale stratégie de prévention demeure l'évitement du tabagisme et son interruption [323] (voir Section 2.4). Parmi les importantes questions qui restent encore sans réponse, sont le rôle d'autres facteurs de risque (profession, alimentation, pollution environnementale) chez les fumeurs comme les non-fumeurs et le rôle des prédispositions génétiques : ces questions sont traitées dans des études menées dans des régions à haut risque et à faible risque de cancer du poumon.

### Cancer du poumon chez les non-fumeurs

P. Boffetta, P. Brennan, S. Lewis, J. Hall, G. Ferro, M. Shen, S. Borel, C. Cohet; avec le concours de W. Ahrens, Brême (Allemagne); A. Andersen, Oslo (Norvège); H. Batura-Gabryel, Poznan (Pologne); S. Benhamou, Villejuif (France); I. Brüske-Hohlfeld, Munich (Allemagne); P. Buffler, Berkeley, CA (USA); V. Constantinescu, Bucarest (Roumanie); E. Fontham, Nouvelle-Orléans, LA (USA); F. Forastiere, Rome (Italie); A. Menezes, Pelotas (Brésil); F. Nyberg, Stockholm (Suède); R. Peto, S. Clark, Oxford (RU); D.G. Zaridze, Moscou (Fédération de Russie)

Les résultats de deux grandes études cas-témoins, dont l'une était coordonnée

par le CIRC, ont mis en évidence des risques accrus de cancer du poumon chez les non-fumeurs exposés au tabagisme involontaire (Boffetta *et coll.*, 1998, *J. Natl Cancer Inst.*, **90**, 1440–1450; Fontham *et coll.*, 1994, *JAMA*, **271**, 1752–1759). Bien que ces deux études comprennent un grand nombre de sujets, elles n'ont pas pu prendre en compte certains aspects détaillés de la cancérogénicité du tabagisme involontaire en raison des faibles risques qui y sont associés. Les données de ces deux études ont par conséquent été combinées dans une analyse d'ensemble de 1263 patients atteints de cancer du poumon n'ayant jamais fumé et de 2740 témoins. On a associé un risque accru de cancer du poumon à toute exposition au tabagisme involontaire provenant du conjoint, du lieu de travail et de source collective. Le risque augmentait avec la durée d'exposition de ces trois sources combinées, avec un risque relatif approché de 1,32 (IC à 95%, 1,10–1,79) pour une exposition à long terme de toutes sources [86].

Dans une étude séparée, des échantillons sanguins et des informations recueillies par questionnaire détaillé ont été collectés auprès de 250 cas de cancer du poumon non fumeurs et de 250 témoins non fumeurs en Allemagne, au Brésil, en Fédération de Russie, en

France, en Italie, en Pologne, en Roumanie et en Suède. L'activité de l'enzyme O<sup>6</sup>-alkylguanine-DNA-alkyltransférase (AGT) a été mesurée dans les leucocytes d'un sous-ensemble de 83 cas de cancer du poumon et 105 témoins. Le risque de cancer du poumon augmentait parallèlement à une diminution de l'activité AGT. Il a été proposé qu'il existait une interaction entre l'exposition à la fumée de tabac environnementale et une faible activité AGT [58, 113]. Les analyses des polymorphismes des gènes intervenant dans la réparation de l'ADN sont en cours.

La banque biologique Janus en Norvège contient des échantillons sériques de plus de 200 000 donneurs de sang et d'autres individus sains, qui ont fourni une information sur les facteurs liés à leur mode de vie au moment du recrutement et ont été suivis pour une incidence de cancer depuis le milieu des années 70. Les taux de cotinine sérique ont été mesurés par dosage immunologique compétitif pour 51 non-fumeurs auto-déclarés ayant fait un cancer du poumon au cours du suivi et 258 témoins appariés n'ayant jamais fumé. Les taux de cotinine supérieurs à 10 ng/ml ont été exclus, étant présumés dus à un tabagisme non déclaré. Contrairement aux attentes, les cas tendaient à avoir des niveaux sériques plus bas que les

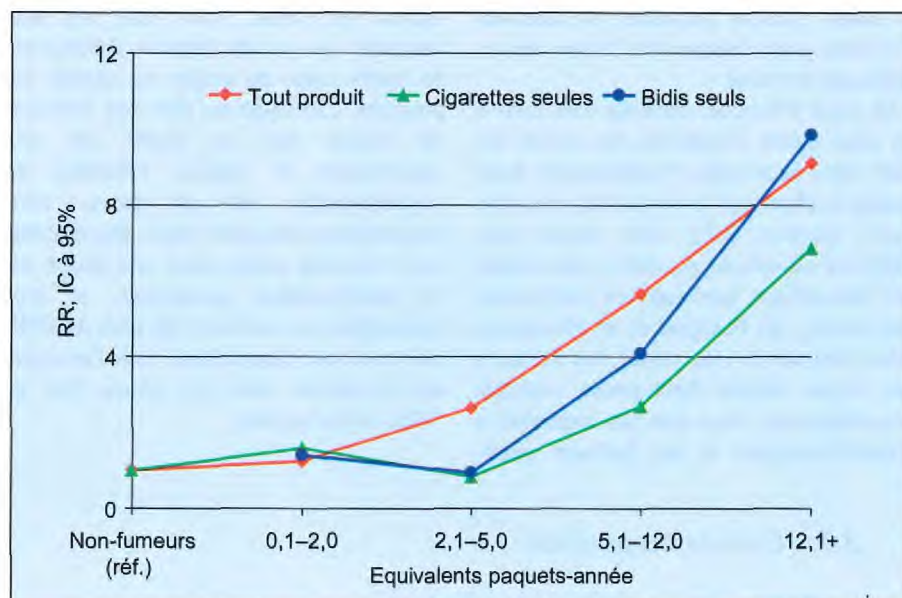


Figure 31. Risque relatif du cancer du poumon dû au tabagisme à certains produits du tabac en Inde [168]

témoins (1,43 par rapport à 2,16 ng/ml,  $p = 0,03$ ) et la différence était plus marquée chez les hommes et les individus plus âgés. Dans une analyse basée sur les catégories de taux de cotinine accrus, aucune association à un risque de cancer du poumon n'a été mise en évidence.

#### Etude cas-témoins multicentrique du cancer du poumon en Europe centrale et de l'Est

P. Brennan, P. Boffetta, F. Canzian, F. Gemignani, R. Hung, A. 't Mannetje, N. Travier, G. Ferro, S. Borel, A. Chabrier; avec le concours de V. Bencko, Prague (République tchèque); E. Fabianova, Banska Bystrica (Slovaquie); J. Fevotte, Lyon (France); A. Fletcher, Londres (RU); L. Foretova, Brno; V. Janout, Olomouc, (République tchèque); D. Mates, Bucarest (Roumanie); P. Rudnai, Budapest (Hongrie); N. Szeszenia-Dabrowska, Lodz (Pologne); J. Youngson, J. Field, Liverpool (RU); D.G. Zaridze, Moscou (Fédération de Russie); W. Zatonski, J. Lissowska, Varsovie (Pologne)

Les pays d'Europe centrale et de l'Est font face à l'incidence et à la mortalité par cancer du poumon la plus élevée jamais enregistrée. Une étude menée dans neuf régions de Fédération de Russie, de Hongrie, de Pologne, de République tchèque, de Roumanie et de Slovaquie,

ainsi qu'à Liverpool (RU), évalue le rôle relatif du tabagisme, des expositions professionnelles et de la pollution atmosphérique dans la cancérogenèse pulmonaire. Plus de 2800 cas et un même nombre de témoins ont été recrutés entre 1998–2001; des efforts particuliers ont été faits pour évaluer les expositions professionnelles passées par l'évaluation des histoires d'emploi détaillées réalisées par des panels d'experts locaux. Les analyses ont été réalisées sur le risque de cancer du poumon à la suite de l'exposition à plusieurs produits chimiques hautement réactifs. Une augmentation faible non significative du risque de cancer du poumon liée à l'exposition au chlorure de vinyle a été décelée. Le risque de cancer du poumon était associé à l'exposition à l'acrylonitrile (RRA = 2,20, IC à 95%, 1,11–4,36) et des tendances croissantes linéaires dans le RRA ont été observées pour la durée pondérée de l'exposition et l'exposition cumulée ( $p = 0,05$  et  $0,06$ , respectivement). Aucune association n'a été mise en évidence entre l'exposition au styrène et le risque de cancer du poumon. Les analyses du risque de cancer du poumon suite à une exposition à d'autres agents est en cours. L'ADN

extrait des échantillons sanguins de 4400 sujets est en cours d'analyse pour une sélection de polymorphismes génétiques (voir infra). Les premières analyses statistiques menées sur plusieurs gènes métaboliques de réparation de l'ADN et du contrôle du cycle cellulaire ont révélé un effet protecteur d'un polymorphisme Arg194Trp du gène *XRCC1* chez les sujets jeunes et le groupe hautement exposé. Des échantillons de tumeurs prélevés sur les cas, lorsqu'ils étaient disponibles, sont analysés à la recherche d'altérations génétiques par rapport à l'exposition à des agents particuliers (voir Section 6.1).

#### Etude cas-témoins multicentrique du cancer du poumon en Inde

P. Boffetta, P. Brennan; avec le concours de U. Chattopadhyay, Kolkata (Inde); C.K. Gajalakshmi, Chennai (Inde); D.H. Jetly, Ahmedabad (Inde); A. Mathew, Trivandrum (Inde)

Bien que l'incidence du cancer du poumon soit en augmentation en Asie du Sud, des informations limitées sur les facteurs de risque sont disponibles dans ces pays, notamment sur le rôle des produits locaux du tabac et d'autres facteurs environnementaux et génétiques. Une étude cas-témoins en milieu hospitalier a été menée à Chennai et à Trivandrum (Inde), incluant 778 cas de cancer du poumon et 3430 témoins. Les résultats donnaient à penser qu'il existe un plateau du risque au bout de 35 ans de tabagisme ou 10 paquets/année de cigarettes ou équivalent pour les cigarettes comme pour les *bidis*. Dans les analyses de fumeurs d'un seul produit, les *bidis* comportaient un effet cancérogène plus fort que les cigarettes (Figure 31). Abandonner le tabagisme à la cigarette entraînait une chute plus rapide du risque de cancer du poumon que la même tendance observée chez les fumeurs de *bidi* passés. Aucune indication claire n'a été relevée d'un effet sur le risque de cancer du poumon de la chique de produits contenant du tabac ni de la consommation d'alcool chez les personnes n'ayant jamais fumé [168]. Une autre étude cas-témoins portant sur le

cancer du poumon et du larynx (voir Section 3.8) a été démarrée en 2000 à Ahmedabad, Kolkata et Chennai (Inde), dont le principal objectif est d'évaluer les interactions entre les facteurs génétiques et environnementaux. Le recueil des données est terminé, avec un total de 1000 cas de cancer du poumon et 1000 témoins; les analyses statistiques et génétiques démarrent.

### Etudes cas-témoins du cancer du poumon en Afrique du Nord

A.J. Sasco, V. Luzon; avec le concours de M. Bartal, Casablanca (Maroc); F. Ben-Ayed, Tunis (Tunisie); M. Hamdi-Cherif, Sétif (Algérie)

Mener des études étiologiques du cancer du poumon dans les pays où l'épidémie de tabac est en croissance rapide présente un grand intérêt de santé publique et peut également apporter des indications sur de nouveaux agents étiologiques. Une étude cas-témoins internationale du cancer du poumon a été menée en Algérie, au Maroc et en Tunisie, à l'aide d'un protocole commun développé au CIRC. Les résultats en provenance du Maroc, basés sur 118 cas de cancer du poumon incidents et 235 témoins appariés pour l'âge, le sexe et le domicile, a montré, comme on s'y attendait, que le tabagisme actif est le plus fort facteur de risque, avec des risques relatifs approchés multivariés allant de 1,8 pour les anciens fumeurs légers à 26,1 pour les gros fumeurs actuels au moment de la survenue de la maladie. Un autre facteur de risque important était constitué par des antécédents de bronchite chronique. Des risques modérément élevés ont également été mis en évidence pour l'exposition au tabagisme involontaire dans l'âge adulte mais également dans l'enfance, l'utilisation de bougies pour l'éclairage et une mauvaise ventilation de la cuisine. La fumée de cannabis a été avancée comme un nouveau facteur de risque [428]; ceci nous a amené à élargir le recueil des données sur l'utilisation du cannabis (mode de préparation, fréquence, durée) dans les études menées en Algérie et en Tunisie. Le recueil des données est terminé en Tunisie et se poursuit en Algérie.

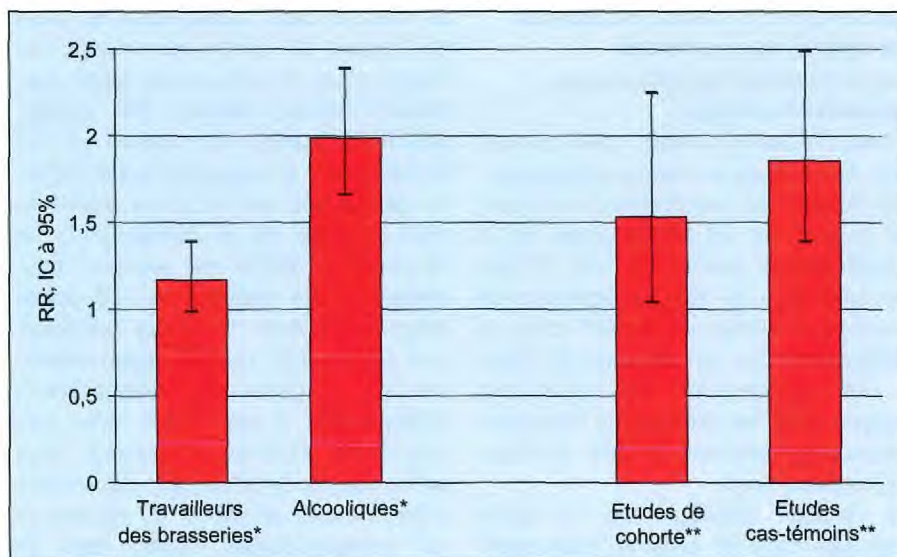


Figure 32. Résultats de la méta-analyse du risque de cancer du poumon dû à la consommation d'alcool [242]

\* Risque relatif non ajusté pour le tabagisme

\*\* Risque relatif dans la catégorie la plus élevée de consommation d'alcool, ajusté pour le tabagisme

### Autres études du cancer du poumon

P. Brennan, P. Boffetta, J. Korte; avec le concours de E. De Stefani, Montevideo (Uruguay)

Dans une méta-analyse des études portant sur le risque de cancer du poumon lié à la consommation d'alcool, les RR mis ensemble et non ajustés pour le tabagisme étaient beaucoup plus élevés chez les travailleurs de brasserie et les alcooliques. Pour les études de cohorte et cas-témoins, une méta-analyse spécifique de la dose pour quatre niveaux de consommation d'éthanol par rapport à la non-consommation d'alcool avait pour résultat des RR accrus ajustés pour le tabagisme parallèlement à l'augmentation de la dose (Figure 32). Des analyses plus poussées ont indiqué que le tabagisme expliquait les RR élevés dans les études des alcooliques et que de fortes erreurs de classification du statut tabagique pouvait produire un risque relatif ajusté pour le tabagisme élevé dans les études de cohorte et cas-témoins [242].

Dans le cadre d'une étude cas-témoins multicentrique menée à Montevideo (Uruguay), une analyse prévoyant d'examiner en détail le rapport entre la consommation d'alcool et le risque d'adénocarcinome du poumon a réuni 160

cas et 520 témoins hospitaliers. La consommation totale d'alcool et la consommation de bière n'étaient pas significativement associées au risque, mais la consommation de vin était associée à une réduction très légèrement significative et la consommation d'alcool fort à une augmentation de 40% du risque d'adénocarcinome du poumon [132]. Dans une analyse ultérieure de l'alimentation, la viande rouge, la consommation totale de viande et les aliments gras ont été associés à un risque significativement accru d'adénocarcinome pulmonaire, tandis que les fruits, les tubercules et tous les aliments végétaux montraient des associations inverses significatives. Parmi les nutriments, les graisses totales, les autres graisses (graisses saturées) et le cholestérol étaient associés à un risque accru. Les caroténoïdes et la vitamine E comportaient des effets protecteurs significatifs [130]. Une étude élargie comprenant 1032 cas atteints de cancer du poumon (tous types histologiques) et 1030 témoins hospitaliers a révélé des associations similaires avec la consommation totale de viande et la consommation totale de légumes et de fruits [131].

### Susceptibilité au cancer du poumon par rapport aux profils des polymorphismes génétiques et à l'expression génique

D. Campa, F. Canzian, A. Chabrier, L. Gioia, S. Zienolddiny, avec le concours de A. Haugen, Oslo (Norvège)

Les facteurs de susceptibilité au cancer du poumon et les mécanismes de la cancérogenèse pulmonaire sont étudiés par corrélation du statut polymorphe de plusieurs enzymes intervenant dans le métabolisme des cancérogènes du tabac à des changements de l'expression génique dans les échantillons de cancer pulmonaire comparés à celle de tissu pulmonaire normal.

La variation génétique de la lignée germinale dans les enzymes intervenant dans le métabolisme des cancérogènes

du tabac et dans la réparation de l'ADN par rapport au cancer du poumon est étudiée dans le cadre d'une étude cas-témoins faisant intervenir 300 patients atteints de cancer du poumon et 700 témoins dans la population norvégienne. Le génotypage est en cours d'achèvement à l'aide de la 'MetaboChip', un microdosage d'ADN mis sur pied pour génotyper une batterie de 166 points polymorphes dans 54 gènes pertinents (voir Section 4.2). Le génotypage supplémentaire de gènes polymorphes liés à l'inflammation a été réalisé avec une technologie TaqMan. A présent, nous avons mis en évidence des associations entre le risque de cancer du poumon et les polymorphismes situés dans le promoteur du gène *IL1B* [569] et dans la

région 3' non traduite du gène *PTGS2* [102].

Pour la partie de l'étude qui s'intéresse à l'expression génique, nous avons défini une liste de 500 gènes candidats à étudier (les mêmes gènes analysés dans la partie génotypage, plus certains gènes des mêmes voies, et des gènes intervenant dans d'autres processus qui peuvent être liés au cancer du poumon comme l'inflammation et le métabolisme des espèces oxygénées réactives). Nous prévoyons de mettre sur pied un micro dosage d'expression et de l'utiliser pour profiler les lignées cellulaires dérivées de l'épithélium pulmonaire normal et malin, ainsi que des échantillons tumoraux obtenus auprès d'un sous-ensemble de cas recrutés dans l'étude de génotypage.

## 3.8 Cancers de la tête et du cou

Le tabac, l'alcool et une alimentation faible en certains micronutriments ont été clairement identifiés comme les principaux facteurs étiologiques des cancers de la cavité buccale et du pharynx. Cependant, seul un petit nombre de fumeurs et de buveurs font jamais une maladie significative, ce qui laisse penser qu'il existe des cofacteurs génétiques ou environnementaux. Certaines études ont indiqué que le VPH joue un rôle dans l'étiologie du cancer de la cavité buccale et du pharynx, notamment pour certaines localisations tumorales, comme les amygdales.

Les études génétiques des cancers de la tête et du cou sont décrites dans la Section 4.2, et une étude du dépistage du cancer buccal est décrite à la Section 5.3.

### Epidémiologie moléculaire du cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx

S. Franceschi, A. Arslan, G. Clifford, S. Vaccarella, E. Weiderpass, M. Dai, P. Hainaut, R. Sankaranarayanan, avec le concours de P. Balaram, Trivandrum (Inde); F. Barbone, Udine (Italie); X. Castellsagué, Barcelone (Espagne); S. Diehl, Bethesda, MD (USA); L. Fernandez, La Havane (Cuba); R. Herrero, San José (Costa Rica); A. Idris, Khartoum (Soudan); F. Kee,

Belfast (RU); J. Lissowska, Varsovie (Pologne); C. Martinez, Grenade (Espagne); N. Muñoz, Lyon (France); A. Nieto, Séville (Espagne); M. Pawlita, U. Nair, Heidelberg (Allemagne); J. Pintos, E. Franco, Montréal (Canada); T. Rajkumar, Chennai (Inde); B. Rose, Sydney (Australie); K.V. Shah, R. Viscidi, Baltimore (USA); P. Snijders, C. Meijer, Amsterdam (Pays-Bas); H. Sridhar, Bangalore (Inde); R. Talamini, Aviano (Italie); A. Tavani, C. La Vecchia, Milan (Italie)

Le VPH, l'agent étiologique du cancer du col utérin et d'autres maladies malignes anogénitales, semble être lié à l'étiologie du cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx, mais différents aspects de cette association demeurent peu clairs. Dans une étude cas-témoins multicentrique menée dans neuf pays (Australie, Canada, Cuba, Espagne, Inde, Italie, Pologne, Royaume-Uni (Irlande du Nord) et Soudan), 1670 cas et 1732 témoins ont été interrogés. Nous avons obtenu des biopsies fraîches auprès des cas et des cellules buccales exfoliées et du sang auprès des cas comme des témoins. L'ADN du VPH a été décelé dans les biopsies de 4% des cancers de la cavité buccale et de 18% des cancers de l'oropharynx (Figure 33). Le VPH 16 a été mis en évidence dans la grande majorité des cas positifs. L'ADN du VPH dans les cellules buccales exfoliées n'était pas

associé au risque de cancer, mais la détection dans les cellules buccales n'était pas corrélée à l'ADN du VPH dans les biopsies et pourrait par conséquent ne pas être considérée comme un marqueur valide de la cancérogenèse liée au VPH. Les anticorps dirigés contre le VPH 16 L1, qui sont considérés comme des marqueurs d'une infection cumulée au VPH 16, étaient associés à des RRA de 1,5 (IC à 95%, 1,1–2,1) et de 3,5 (IC à 95%, 2,1–5,9) pour les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx, respectivement. Les anticorps dirigés contre les VPH 16 E6 ou E7, qui reflètent la présence d'une transformation maligne menée par le VPH 16, étaient associés à des RRA de 2,9 (IC à 95%, 1,7–4,8) et de 9,2 (IC à 95%, 4,8–17,7), respectivement.

L'effet combiné du tabagisme et de la chique de *paan* et des marqueurs du VPH indiquaient que les deux facteurs de risque agissent selon un modèle de risque additif plutôt que multiplicateur. Ceci laisse penser que ces facteurs peuvent opérer au même stade de la cancérogenèse multistade dans la cavité buccale et l'oropharynx, le plus probablement une inactivation de p53. En effet, la protéine HPV 16 E6 inactive la protéine p53. Inversement, les cancérogènes chimiques

contenus dans la fumée de tabac bloquent généralement le gène *TP53* au moyen de mutations spécifiques. Nous avons confirmé ces mécanismes alternatifs d'action dans une sous-étude de 35 paires de cas VPH-positifs et VPH-négatifs de cancer de la cavité buccale et du pharynx, appariés pour l'âge, le sexe, le pays et les facteurs liés au mode de vie (tabagisme, chique, consommation d'alcool). Aucun cas de cancer VPH-positif où le rôle fonctionnel du VPH a été démontré par la présence de l'ADN du VPH et d'anticorps dirigés contre le VPH 16 E6 ne comportait de mutation de TP53.

En conclusion, le VPH semble jouer un rôle étiologique dans une fraction substantielle des cancers de l'oropharynx, et peut-être dans un petit sous-groupe de cancers de la cavité buccale. Les non-fumeurs et les non-chiqueurs ont plus de risque de faire des tumeurs liées au VPH. Le mécanisme de transmission du VPH dans la cavité buccale mérite d'être étudié plus avant.

#### Etude cas-témoins multicentrique du cancer du larynx en Argentine, au Brésil et à Cuba

P. Boffetta, P. Brennan, A. 't Mannetje, N. Travier; avec le concours de M.P. Curado, Goiânia; A. Daudt, Porto Alegre (Brésil); L. Fernandez, La Havane (Cuba); S. Koifman, Rio de Janeiro (Brésil); E. Matos, Buenos Aires (Argentine); A. Menezes, Pelotas; V. Wunsch, J. Eluf-Neto, E. Levi, São Paulo (Brésil)

Les taux d'incidence élevés de cancer du larynx en Argentine et en Brésil méridional ne semblent pas s'expliquer seulement par l'exposition à des cancerogènes connus comme la fumée du tabac et la consommation d'alcool. Une étude multicentrique du cancer du larynx et de la cavité buccale a été menée dans cinq régions du Brésil (Rio de Janeiro, São Paulo, Pelotas, Porto Alegre et Goiânia), à Buenos Aires (Argentine), et à la Havane (Cuba), en collaboration avec une étude du rôle de l'infection à VPH dans le cancer buccal. Cette étude a pour objectif d'identifier des facteurs de risque professionnels de cette maladie, d'évaluer le rôle de l'infection à VPH, de quantifier le rôle du tabagisme et de la consommation

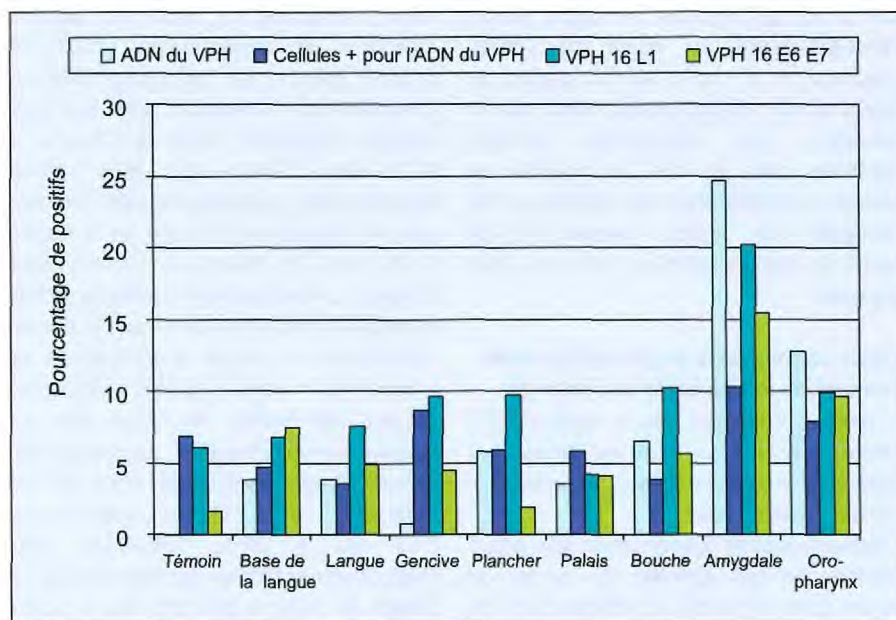


Figure 33. Prévalence des marqueurs du VPH par sous-site de cancer buccal.

d'alcool et de clarifier le rôle d'autres facteurs de risque possibles liés au mode de vie comme l'alimentation et la consommation de maté. Le recueil des informations obtenues par interrogatoire et les échantillons biologiques est terminé et les analyses ont démarré.

#### Etude cas-témoins multicentrique du cancer buccal et du larynx en Europe centrale et de l'Est

P. Brennan, P. Boffetta, A. 't Mannetje, N. Travier; avec le concours de V. Bencko, Prague (République tchèque); E. Fabianova, Banska Bystrica (Slovaquie); J. Fevotte, Lyon (France); A. Fletcher, Londres (RU); L. Foretova, Brno; V. Janout, Olomouc (République tchèque); D. Mates, Bucarest (Roumanie); P. Rudnai, Budapest (Hongrie); P. Snijders, Amsterdam (Pays-Bas); N. Szeszenia-Dabrowska, Lodz (Pologne); D.G. Zaridze, Moscou (Fédération de Russie); W. Zatonski, J. Lissowska, Varsovie (Pologne)

Parallèlement à un projet portant sur le cancer du poumon (voir Section 3.7), une étude cas-témoins du cancer buccal, du larynx et du pharynx est en cours en Fédération de Russie, en Hongrie, en Pologne, en République tchèque, en Roumanie et en Slovaquie, en collaboration avec une étude du rôle de l'infection à VPH dans le cancer buccal, pour évaluer

le rôle relatif du tabagisme, des expositions professionnelles, de l'alimentation et de l'infection à VPH. Au total, plus de 400 cas de chaque cancer ont été recrutés. Le groupe témoin et le calendrier sont les mêmes que pour le projet portant sur le cancer du poumon.

#### Survie et deuxièmes cancers primitifs chez des malades atteints de cancer du larynx et de l'hypopharynx

P. Brennan, P. Boffetta, K. Soldan; avec le concours de M.E. Ardanaz Aicua, Pampelune (Espagne); C. Bouchardy, Genève (Suisse); P. Crosignani, Milan (Italie); T. Cuchi, Saragosse (Espagne); F. Merletti, Turin (Italie)

Au cours des années 80, le CIRC a mené une étude cas-témoins multicentrique du cancer du larynx et de l'hypopharynx par rapport au tabagisme, à la consommation d'alcool, aux expositions professionnelles et à l'alimentation. Cette étude regroupait plus de 1100 cas et de 3000 témoins de diverses régions d'Espagne, de France, d'Italie et de Suisse. Le suivi pour l'incidence et les décès par cancer a été mené entre 2000 et 2003. Les données obtenues provenant de cinq centres pour plus de 95% des cas et des témoins sont en cours d'analyse concernant l'associa-

tion entre les facteurs de risque (selon l'enregistrement au cours de l'étude originale) et la survie liée au cancer du larynx et de l'hypopharynx, ainsi que la survenue de deuxième tumeurs primitives chez les cas, la survenue de cancers primitifs chez les témoins et la mortalité (de toutes causes et de certaines causes définies) dans les deux groupes.

#### Etude cas-témoins multicentrique des cancers de la tête et du cou en Inde

P. Boffetta, P. Brennan; avec le concours de U. Chattopadhyay, Kolkata; R. Dikshit, Bhopal; C.K. Gajalakshmi, Chennai; D.H. Jetly, Ahmedabad; A. Mathew, Trivandrum (Inde)

L'Inde est le pays qui compte le plus grand nombre de cas estimés de cancer du larynx dans le monde, et l'incidence de ce cancer est également relativement élevée dans d'autres pays de cette région. Cependant, on ne dispose que de très peu d'informations sur les facteurs de risque dans la région, notamment le rôle de la chique et de la fumée de produits locaux du tabac, ainsi que de l'exposition à d'autres facteurs environnementaux et génétiques. Une étude cas-témoins en

milieu hospitalier a réuni les patients masculins de cancer buccal (1563), du pharynx (636) et de l'œsophage (566) de Chennai et de Trivandrum, ainsi que 1927 visiteurs masculins sains de Chennai et 1711 autres témoins des deux centres. Des rapports dose-effet ont été observés avec la quantité et la durée de la fumée, de la chique de tabac et la consommation d'alcool. La chique s'est révélée le facteur de risque le plus fort pour le cancer buccal, notamment la chique accompagnée de tabac (RRA = 5,05, IC à 95%, 4,26–5,97). Le plus fort facteur de risque pour les cancers oropharyngés et hypopharyngés était le tabagisme, avec des RRA de 5,46 (IC à 95%, 3,46–8,61) pour l'oropharynx et 3,73 (IC à 95%, 2,66–5,24) pour l'hypopharynx chez les fumeurs actuels. Le facteur de risque le plus fort pour le cancer de l'œsophage était le tabagisme (RRA = 2,83, IC à 95%, 2,18–3,66 pour les fumeurs actuels). L'effet conjoint du tabagisme, de la chique et de la consommation d'alcool dans l'origine de ces trois cancers était additif [570]. Parallèlement à une étude du cancer du poumon (voir Section 3.7), une étude cas-témoins du cancer laryngé a démarré en

2000 à Ahmedabad, Kolkata et Chennai, principalement pour évaluer l'interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux. Le recueil des données est terminé, avec un total de 1000 cas de cancer du larynx et 1000 témoins; les analyses statistiques et génétiques démarrent.

#### Cancers liés à l'alcool et prédisposition génétique en Europe (ARCAGE)

P. Brennan, P. Boffetta, K. Soldan; en collaboration avec W. Ahrens, Brême (Allemagne); V. Bencko, Prague (République tchèque); S. Benhamou, Paris (France); R.J. Black, Edimbourg (RU); X. Castellsagué, Barcelone (Espagne); K. Kjaerheim, Oslo (Norvège); R. Lowry, Newcastle upon Tyne; G. Macfarlane, Manchester (RU); B. McCartan, Dublin (Irlande); F. Merletti, Turin (Italie); A. Metspalu, Tartu (Estonie); L. Simonato, Padoue; R. Talamini, Aviano (Italie); D. Trichopoulos, P. Lagiou, Athènes (Grèce)

Les cancers des voies aérodigestives supérieures sont les quatrième cancers les plus fréquents dans l'Union européenne. L'alcool et le tabac sont les facteurs de risque connus les plus importants, mais ils n'expliquent pas seuls les énormes différences de l'incidence en Europe. Une étude cas-témoins menée dans douze centres de huit pays européens (ARCAGE) a été lancée pour tester les hypothèses concernant la variation génétique du métabolisme de l'alcool, les types de consommation d'alcool et les types de boissons alcoolisées, ainsi que les facteurs alimentaires y compris une faible consommation de fruits et de légumes. Les études de faisabilité et les études pilotes ont été menées en 2002. Les cas et les témoins sont en cours de recrutement, avec une cible de plus de 2500 patients atteints de cancer des voies aérodigestives supérieures et un même nombre de témoins. Tous les participants sont interrogés à l'aide d'un questionnaire normalisé. Les échantillons sanguins prévus pour l'analyse des facteurs génétiques, et les lames histologiques et les tissus tumoraux frais s'ils sont disponibles, sont en cours de collecte et seront stockés.



Figure 34. Cancer invasif modérément avancé de la muqueuse buccale

### 3.9 Tumeurs des tissus mous et lymphomes

L'incidence du lymphome non hodgkinien est en augmentation dans de nombreuses régions du monde, les raisons de cette augmentation ne sont pas claires, mais reflètent sans doute des changements dans l'immuno-compétence liés à l'exposition à des agents infectieux ou environnementaux. En outre, la répartition des sous-types de lymphomes, famille très diverse de néoplasmes qui n'a été classifiée que récemment suivant des critères moléculaires et génétiques, varie grandement suivant les régions, de sorte que les études internationales revêtent en la matière un intérêt tout particulier. On s'intéresse aux facteurs viraux (voir Section 2.7 et infra) ainsi qu'aux rayonnements (voir Section 2.6) dans l'étiologie des lymphomes.

#### Etude cas-témoins multicentrique des lymphomes en Europe

P. Boffetta, P. Brennan, A. t Mannetje; avec le concours de N. Becker, A. Nieters, Heidelberg (Allemagne); P.L. Cocco, Cagliari (Italie); L. Foretova, Brno (République tchèque); J. Iscovich, Raanana (Israël); M. Maynadié, Dijon (France); C. Meijer, Amsterdam (Pays-Bas); S. de Sanjosé, Barcelone (Espagne); A. Staines, Dublin (Irlande); M. Vornanen, Kotka (Finlande)

Une étude cas-témoins est en cours dans sept pays européens et en Israël pour tester plusieurs hypothèses liées à l'augmentation de l'incidence des lymphomes. Plus de 2000 cas de néoplasmes lymphoïdes et un groupe comparable de témoins ont été recrutés. Tous les participants ont rempli un questionnaire, comprenant des informations sur les sources de rayonnements ultraviolets, l'utilisation de colorants de coiffure, les antécédents de maladies autoimmunes, les précédentes infections, allergies et cancers. Une histoire détaillée de l'emploi a été également obtenue pour tous les cas et tous les témoins pour évaluer le rapport

entre les néoplasmes lymphoïdes et certains pesticides et solvants, ainsi que d'autres expositions professionnelles, comprenant les rayonnements ionisants, les virus animaux, l'oxyde d'éthylène et les poussières organiques. Une banque biologique d'échantillons sériques a été établie pour tester les hypothèses concernant certains agents infectieux (comme l'herpèsvirus humain n° 8, le virus d'Epstein-Barr, le virus de l'hépatite C). Les analyses statistiques et biologiques sont en cours.

#### Le consortium InterLymph

P. Boffetta, P. Brennan; avec le concours de B. Armstrong, Sydney (Australie); P. Hartge, M. Linet, N. Rothman, Bethesda, MD (USA); et les collaborateurs d'InterLymph

Les néoplasmes lymphoïdes comprennent un groupe très divers de maladies, et des analyses épidémiologiques devraient idéalement être menées sur des sous-types histologiques particuliers. Pour cette raison, une collaboration entre les plus grandes études du lymphome dans le monde, y compris l'étude européenne décrite ci-dessus, a été créée sous la coordination du CIRC et de l'Institut national du Cancer des Etats-Unis. Des sous-groupes ont été créés soit pour mettre ensemble les résultats existants, soit pour réaliser des analyses combinées sur les agents viraux, les expositions professionnelles, les marqueurs immunologiques, les rayonnements ultraviolets, les facteurs alimentaires et les gènes de faible pénétrance. Un panel d'anatomopathologistes a également été mis sur pied pour évaluer les facteurs étiologiques de rares sous-types de lymphomes. Le groupe génétique a établi une liste initiale de 14 points polymorphes, qui seront testés dans les études individuelles dans l'objectif de mettre les résultats en commun.

#### Etude cas-témoins du sarcome des tissus mous et du lymphome non hodgkinien par rapport à l'exposition aux herbicides au Viet Nam

D.M. Parkin, E. Šteliarová-Foucher, E. Démaret, J.C. Hung, E. Masuyer; avec le concours de Nguyen Chan Hung, Cung Tuyet Anh, Ho Chi Minh Ville; Hoang Dinh Cau, Vu Ngoc Phan, Viet Anh Tran, Hanoi (Viet Nam); S. Cordier, Villejuif (France); M. Kogevinas, Barcelone (Espagne); M. Raphaël, Paris (France); J.M. Rivera-Pomar, Biscaye (Espagne); S. Stellman, New York (USA); avec le soutien financier du Ministère français de l'Environnement, de la Ligue Contre le Cancer, de l'Association pour la Recherche sur le Cancer (France), du *National Institute of Environmental Health Sciences* (USA) et du Comité italo-vietnamien, Lombardie (Italie)

Un excès de risque de lymphome non hodgkinien et de sarcome des tissus mous est en cours d'évaluation dans le cadre d'une étude cas-témoins chez des résidents vietnamiens exposés dans l'environnement à des herbicides épanchés au cours de la guerre du Viet Nam. L'"Agent Orange", connu pour être contaminé par le cancérigène humain 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-*p*-dioxine, représentait près de 60% du volume des herbicides épanchés.

Neuf cents sujets ont été recrutés, comprenant 150 cas de sarcomes des tissus mous, 150 cas de lymphome non hodgkinien et deux témoins individuellement appariés par cas. Un de ces témoins était un cas de cancer, l'autre était un autre patient; tous les sujets ont été recrutés par l'intermédiaire de l'hôpital de référence pour les cancéreux à Ho Chi Minh Ville. Une grande quantité d'informations a été obtenue sur chaque sujet grâce à un questionnaire et à des échantillons biologiques de tumeurs, de sérum et de tissus adipeux. Cela a toujours été l'intention d'analyser les échantillons de tissus adipeux à la recherche de leur teneur en dioxines comme mesure indépendante de l'exposition, mais le coût de ces analyses est prohibitif à l'heure actuelle. L'histoire



domiciliaire complète de chaque sujet était liée au dossier détaillé sur l'épan-dage de l'Agent Orange, par localisation géographique. Plusieurs mesures de l'exposition ont été mises au point et comparées. Un indice d'opportunité d'exposition a été calculé pour chaque lieu de résidence et chaque sujet dans l'étude et l'association entre les doses estimées et la maladie a été évaluée à l'aide d'un modèle de régression logistique conditionnelle.

Les données laissent entrevoir un risque modérément élevé de cancer lié à l'exposition à l'Agent Orange, probablement non restreint aux deux groupes de cancers concernés, mais plutôt pour le cancer en général. On a également observé une tendance à l'augmentation du risque suivant l'augmentation du niveau de l'indice d'exposition.

#### **Etude cas-témoins du lymphome non hodgkinien au Nigéria**

D.M. Parkin; avec le concours de M.A. Durosinmi, Ile-Ife (Nigéria); M. Raphaël, Paris (France); J.O. Thomas, Y. Aken'ova, G. Falade, O. Ojemakinde, Ibadan (Nigéria); C. Trepo, Lyon (France); avec le soutien de l'Association pour la Recherche sur le Cancer

Une étude cas-témoins du lymphome non hodgkinien chez les adultes et les enfants est en cours à Ibadan et à Ife-Ife (Nigéria). Le principal intérêt de cette recherche concerne le rôle étiologique de certaines infections virales (y compris le VIH, le VEB et le VHC) et infestations (notamment le paludisme), mais d'autres expositions sont en cours d'évaluation par questionnaire. Au mois de mars 2003, 120 sujets avaient été recrutés, comprenant 24 enfants, parmi lesquels la majorité des cas étaient des lymphomes de Burkitt.

#### **Etude cas-témoins du lymphome non hodgkinien en France**

A.J. Sasco, H. Besson, P. Renaudier; avec le concours de J. Fabry, C. Trepo, Lyon (France)

Une étude cas-témoins en milieu hospitalier du lymphome non hodgkinien à cellules B a été menée dans trois services d'hématologie publics à Lyon, couvrant la totalité de la région Rhône-

Alpes. 180 cas ont été appariés pour l'âge et le sexe à 360 témoins hospitaliers avec toute une variété de diagnostics. Le rôle du tabagisme a pu être évalué. Pour la population d'étude, dans son ensemble, ainsi que pour les hommes, aucune association n'a pu être observée. Par contraste, le tabagisme actuel fait augmenter le risque de lymphomes non hodgkiniens chez les femmes, avec un risque relatif approché de 2,4 (IC à 95%, 1,2-4,8). Chez les personnes n'ayant jamais fumé, ce risque atteint 5,0 pour les femmes ayant fumé pendant plus de 30 ans par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé. L'association est plus forte dans la population totale des femmes et des hommes pour le lymphome folliculaire plutôt que pour les autres sous-types histologiques [36].

D'autres analyses sont en cours pour évaluer le rôle étiologique des professions. Les premiers résultats indiquent un risque accru chez les travailleurs des laboratoires ainsi que chez les imprimeurs ou les médecins, avec des types histologiques particuliers associés à différentes professions. Les analyses du rôle de plusieurs types de virus de l'hépatite sont également en cours.

#### **Rôle des virus de l'hépatite B et C dans les lymphomes non hodgkiniens**

S. Franceschi; avec le concours de M. Crovatto, Pordenone; A. Mele, Rome; M. Montella, Naples; E. Negri, C. La Vecchia, Milan; R. Talamini, L. Dal Maso, Aviano (Italie)

L'infection à VHC s'accompagne fréquemment de manifestations autoimmunes, et tout notamment d'une cryoglobulinémie mixte. On dispose de plus en plus d'indications selon lesquelles l'infection à VHC peut intervenir dans un sous-ensemble de lymphomes non hodgkiniens. Cette dernière maladie est l'un des rares cancers qui a montré des tendances non expliquées à l'augmentation de l'incidence et de la mortalité au cours des dernières décennies dans la plupart des régions du monde. Nous avons mené deux études cas-témoins en milieu hospitalier en Italie

[304] et un examen systématique des tumeurs lymphohématopoïétiques et du VHC, principalement du lymphome non hodgkinien.

La première étude cas-témoins a été menée entre 1998 et 2001 dans 10 hôpitaux italiens qui font partie du Groupe coopératif italien pour l'étude des maladies hématologiques chez l'adulte. La prévalence du VHC était de 17,5% parmi les 400 cas de lymphomes non hodgkiniens et de 5,6% chez les 396 témoins. Le RRA pour le lymphome non hodgkinien à cellules B, corrigé pour l'âge, le sexe, le niveau d'instruction et le lieu de naissance était de 3,1 (IC à 95%, 1,8-5,2). Les RRA étaient semblables pour les LNH à cellules B indolents et agressifs. La fraction imputable au VHC a été estimée à 4,6%. La deuxième étude cas-témoins a été réalisée entre 1999 et 2002 dans les Instituts du Cancer d'Aviano et de Naples. La prévalence du VHC était de 20,2% parmi les 228 cas de LNH et de 8,7% chez les 504 témoins hospitaliers (RRA corrigé = 2,9; IC à 95%, 1,8-4,6). Comme dans la première étude [304], l'association avec le VHC a été établie pour un grand nombre de sous-types histologiques de LNH à cellules B et était semblable pour les LNH de bas grade et de haut grade. Une association significative est également apparue pour un petit nombre d'individus positifs pour l'AgHBs. Dans les deux études cas-témoins, les patients séropositifs pour le VIH ont été exclus et les principaux résultats ont été confirmés après correction tenant compte de l'histoire de la transfusion sanguine, favorisant ainsi l'exclusion de la possibilité d'un rapport causal inverse (à savoir l'infection par le VHC comme résultat du traitement).

Une revue systématique de 66 études sur le rôle du VHC dans la lymphomagenèse a réuni plus de 6000 cas de LNH d'Europe, des Etats-Unis et d'Asie. On a pu observer une haute prévalence du VHC chez les patients atteints de LNH à cellules B, notamment en Europe méridionale et orientale, au Japon et au sud des Etats-Unis, mais pas en Europe centrale et de l'Est, au Canada ni dans

le nord des Etats-Unis. Relativement peu d'études comprenaient un groupe suffisant de témoins. Parmi ces dernières, le RRA pour le LNH à cellules B chez les individus séropositifs pour le VHC par rapport aux séronégatifs pour le VHC s'élevait entre 2 et 4. La source la plus importante d'hétérogénéité dans les résultats de la plupart des études était la variation de la prévalence du VHC entre les régions d'étude (entre 1% et plus de

10%). Dans les pays où la prévalence du VHC est très faible, ou n'a augmenté que très récemment, une association modérée entre le VHC et le LNH peut être non décelable dans des études relativement petites.

Les mécanismes biologiques les plus probables pour le rôle du VHC dans la lymphomagenèse comprennent la stimulation antigénique chronique par le VHC qui mène à une prolifération de clones de

cellules B spécifiques. Ce mécanisme expliquerait l'absence de différence substantielle dans l'association entre les sous-types histologiques majeurs de LNH. Le VHC peut en fait être associé au moins à tous les types de lymphomes dont les cellules B ont transité par un noyau germinatif (à savoir presque tous les lymphomes les plus fréquents).

### 3.10 Cancer du sein

#### Histoire naturelle du cancer du sein

A.J. Sasco, J. Berthiller; avec le concours de M. Abrahamowicz, Montréal (Canada); J. André, J.Y. Bobin, F. Descotes, Lyon (France); C. Bouchardy, Genève; T. Fisch, Saint Gall (Suisse); C. Quantin, Dijon (France); avec le soutien partiel de la Ligue Nationale française contre le Cancer et l'Office fédéral de la Santé publique (Suisse)

On sait que le métabolisme hormonal joue un rôle crucial dans la survenue [422, 423, 425] et dans l'évolution clinique [417] du cancer du sein. Avec le développement du dépistage [415], une proportion croissante de cas sont diagnostiqués à un stade précoce. Les facteurs pronostiques classiques de la taille de la tumeur, le statut nodal et les récepteurs hormonaux ne sont pas suffisants pour évaluer avec précision le pronostic des tumeurs précoces. Sur la base d'une série de plus de 1000 cas hospitalisés dans la région Rhône-Alpes en France, des études sont en cours, notamment sur les marqueurs tissulaires biochimiques comme UPA, PAI 1, PAI 2, TK, ST 3 et VEGF dans le but de clarifier le rôle de la maladie extracellulaire dans le développement du cancer [438].

Un autre événement intéressant est la survenue de deuxièmes cancers. Des études cas-témoins du cancer de l'endomètre et du cancer de l'ovaire suivant un cancer du sein ont été menées en France et en Suisse, à l'aide de données provenant de 12 registres du cancer dans la population. Les premières analyses ont été menées sur 127 cas de cancer de l'endomètre, 86 cas de cancer ovarien et 508 et 334 témoins, respectivement, appariés sur l'âge et la période de diagnostic, ainsi que

sur la durée de la période à risque. Le rôle du tamoxifène a été confirmé par rapport au cancer de l'endomètre, mais dans une première analyse, le lien est moins clair pour le cancer de l'ovaire, un cancer moins directement lié aux hormones.

#### Etude cas-témoins du cancer du sein en Asie du Sud

P. Brennan, P. Boffetta; avec le concours de U. Chattopadhyay, Kolkata; R. Dikshit, Bhopal; C. Gajalakshmi, Chennai; A. Mathew, Trivandrum (Inde); S. Sangrajrang, Bangkok (Thaïlande)

Les populations rurales d'Asie du Sud enregistrent une très faible incidence de cancer du sein (taux standardisés sur l'âge de l'ordre de 10 pour 100 000, par rapport à 80 en Europe et en Amérique du Nord). Cependant, l'incidence chez les femmes urbaines en Asie du Sud est en augmentation et est plus du double de celle qui touche les femmes en milieu rural. Une étude de faisabilité menée en 2001 a fourni la base d'une étude cas-témoins de populations à risque faible et intermédiaire dans des régions d'Inde et de Thaïlande, pour étudier les facteurs de risque qui peuvent être responsables de l'augmentation rapide. Les principaux facteurs de risque à l'étude sont les changements de masse corporelle et des habitudes génésiques, ainsi que l'alimentation, l'exposition à des substances chimiques exogènes et des facteurs génétiques. Le recueil des données par questionnaire et la collecte des échantillons biologiques progressent dans quatre centres en Inde et deux en Thaïlande.

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent au monde. Outre les pays riches d'Amérique du Nord, d'Europe, d'Australie et de Nouvelle-Zélande, on observe d'autres régions d'incidence élevée, comme en Argentine et en Uruguay et l'incidence augmente dans de nombreux pays à faible risque comme la Chine, l'Inde, le Japon et la Thaïlande. Dans les pays développés, les progrès de la chimiothérapie, de radiothérapie et de la chirurgie ont permis de grandement améliorer le pronostic. Le dépistage par mammographie a été mis en œuvre dans de nombreux pays à haut risque, soit sous la forme de programmes organisés, soit comme activités sporadiques pour la population dans son ensemble, et cette pratique a été passée en revue dans le cadre du programme de prévention du cancer du CIRC (Section 5.2). Cependant, dans de nombreuses régions du monde, où il n'existe pas de programme de dépistage organisé, la maladie est diagnostiquée plus fréquemment à des stades avancés et la survie globale est par conséquent plus faible.

En dépit de recherches intensives, de nombreuses questions demeurent en ce qui concerne l'étiologie du cancer du sein, y compris le rôle de l'environnement, l'interaction entre la génétique et d'autres facteurs (Section 4.2) et le rôle de l'alimentation et des hormones (Sections 2.3 et 2.4).

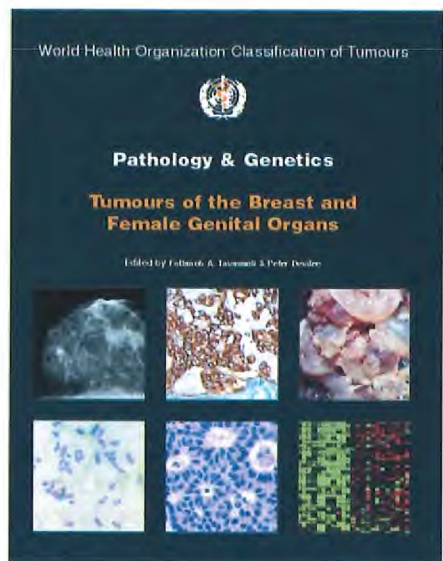


Figure 35. Le Volume 4 de la Classification OMS des tumeurs touche à tous les aspects des tumeurs mammaires chez la femme.

### Etude cas-témoins menée à l'intérieur de la cohorte d'essai de dépistage du cancer du sein

P. Pisani; avec le concours de D. Esteban, Manille (Philippines); avec le soutien de la *US Army Medical Research and Materiel Command* (contrat DAMD17-94-J-4327)

Un suivi de 154 000 femmes interrogées dans le cadre de l'essai randomisé contrôlé de l'examen clinique des seins (Section 5.3) a été entrepris par deux registres du cancer dans la population couvrant la région de Manille aux Philippines. Globalement, 137 nouveaux cas de cancer invasif du sein sont survenus dans la population d'étude après une moyenne

de trois ans de suivi. Une étude cas-témoins à l'intérieur de cette cohorte a été entreprise pour étudier les facteurs associés au risque de cancer dans cette population. Pour chaque cas identifié, huit témoins ont été sélectionnés de façon aléatoire parmi toutes les femmes de la cohorte ayant la même municipalité de résidence, le même âge et ayant subi un examen clinique des seins au cours de la même période. Le statut vital des cas et des témoins est en cours d'évaluation. Les femmes retrouvées et vivantes seront réinterrogées ou des proches seront contactés pour mettre à jour l'information sur les facteurs reproductifs qui peuvent avoir changé depuis le recrutement. Le suivi couvrira également toutes les femmes ayant signalé une histoire familiale de cancer du sein ou de l'ovaire (près de 3000). Une étude pilote est en cours de conception pour tester l'observance du don de sang chez les participantes dans la cohorte originale. L'objectif consiste à mener des études transversales des caractéristiques de cette population qui peuvent aider à expliquer leur risque élevé.

### PROGNOCHIP

E. Lazaridis; avec le concours de S. Bassilaros, Athènes; D. Kafetzopoulos, G.Thireos, E. Stathopoulos, Héraklion (Grèce); avec le soutien du Ministère grec du développement

Le projet PROGNOCHIP développe une technologie de grilles d'ADN pour l'identification et la validation de marqueurs pour la classification et le pronostic du cancer du sein, et fait intervenir des chercheurs en informatique, en biologie moléculaire et en

bioinformatique. Ses objectifs particuliers consistent à identifier et à valider des marqueurs de classification du cancer du sein nouveaux et connus, et d'évaluer leur potentiel prédictif pour l'issue globale de la maladie. Des travaux ont démarré sur le développement de logiciels pour l'analyse de données provenant des grilles d'ADN, ainsi que sur la collecte, l'archivage et le test d'échantillons biologiques appropriés.

### Réseau de génomique du cancer du sein

E. Lazaridis; avec le concours de M.J. Piccart, C. Sotiriou, P. Therasse, M. Buisse, Bruxelles (Belgique); T. Tursz, Villejuif (France); L. van 't Veer, Amsterdam (Pays-Bas); avec le soutien de la Commission européenne

Le principal objectif du projet du Réseau d'excellence Trans-BIG [traduire les connaissances moléculaires dans la prise en charge du cancer du sein en s'appuyant sur le réseau BIG (*Breast International Group*) pour une meilleure adaptation des traitements] consiste à développer l'une des 'signatures pronostiques génétiques' déjà disponibles ou davantage, soigneusement validée dans différentes populations de patientes atteintes d'un cancer du sein et traduite dans un outil convivial, largement disponible. Le réseau couvre plus de 40 institutions dans près de 20 pays. Une étude pilote de 300 patientes atteintes de cancer du sein dont les ganglions sont négatifs est menée pour valider de façon prospective une signature moléculaire liée à un pronostic médiocre à l'aide de grilles d'ADN multiples.

L'incidence du cancer cutané est la plus élevée parmi tous les cancers et l'on considère que le rayonnement solaire, notamment le rayonnement ultraviolet, constitue le facteur de risque principal pour les cancers mélanocytaires et non mélanocytaires. Des facteurs viraux semblent également intervenir dans le cancer cutané non mélanome, et les mécanismes moléculaires de cette association sont en cours d'étude.

### Rôle des virus du papillome humain dans le développement des cancers cutanés non mélanomes

S. Caldeira, R. Accardi, I. Malanchi, W. Dong, A. Smet, S. Franceschi, M. Tommasino; avec le concours de P. Boukamp, E.-M. de Villiers, Heidelberg (Allemagne); R. Filotico, Bari (Italie); A. Giuliano, Tucson, AZ (USA); I. Zehbe, Mayence (Allemagne)

Le cancer cutané non mélanome est la pathologie maligne qui touche le plus

fréquemment la population de type européen. Plusieurs faisceaux d'indications laissent penser que les agents infectieux interviennent dans l'étiologie et notamment les virus du papillome humain épithéliotrope (VPH). Les études portant sur les VPH muqueux ont montré que leur capacité à induire des tumeurs chez l'homme est étroitement dépendante des propriétés transformantes *in*

*in vitro* des oncoprotéines virales les plus importantes, E6 et E7, qui altèrent la régulation de l'apoptose et le cycle cellulaire. Pour évaluer avec plus de précision le rôle possible du VPH dans la cancérogenèse cutanée, nous avons caractérisé les propriétés *in vitro* des protéines E6 et E7 de trois types de VPH cutané, les types 10, 20 et 38, que l'on décelé fréquemment dans les lésions cutanées. Nous avons découvert que les VPH38 E6 et E7 corrompent le cycle cellulaire et les programmes de senescence dans les cellules primitives,

induisant une prolifération active et à long terme des kératinocytes humains primitifs, les cellules hôtes naturelles, tandis que la protéine E7 du VPH10 et du VPH20 ne montrait aucune activité semblable.

Pour élargir ces résultats *in vitro*, nous avons réalisé une étude transversale dans laquelle on a testé de la peau saine, de la kératose actinique et deux types de tumeurs épidermiques, le carcinome épidermoïde (CE) et le carcinome basocellulaire (CBC) provenant de 180 sujets humains à la recherche de la présence de

l'ADN du VPH38. On a décelé le plus fréquemment l'ADN du VPH38 dans les CBC (55%,  $p < 0,0001$ ), le CE (46%,  $p = 0,0011$ ) et la kératose actinique, (32%,  $p = 0,02$ ) plutôt que dans la peau saine (10%). Pour obtenir des données supplémentaires sur le rôle possible que jouerait l'infection à VPH38 dans la cancérogenèse cutanée, nous avons lancé une étude épidémiologique en Arizona, où l'on relève une prévalence élevée de cancers cutanés non mélanomes.

## Quatrième Partie

# Mécanismes de la cancérogenèse

L'élucidation des mécanismes à l'origine du développement des tumeurs permet d'obtenir d'autres informations très utiles sur la nature causale d'associations avec des facteurs de risque particuliers. Elle peut également indiquer des possibilités d'interventions cancéropréventives et de traitements thérapeutiques et désigner les populations qui courent un risque particulièrement élevé de certains cancers. L'identification par la recherche en laboratoire de la séquence des étapes qui amènent au cancer permet la définition de marqueurs biologiques que l'on peut mesurer dans des échantillons biologiques collectés au cours d'études épidémiologiques du cancer humain. On a donc de plus en plus un échange bilatéral de données entre les études de terrain et la recherche en laboratoire.

Une recherche mécanistique plus fondamentale permet également au Centre de rester au fait des avancées dans les domaines de la biologie moléculaire, de la biologie cellulaire et de la génétique qui mènent à une meilleure compréhension des origines du cancer.



Caryotype spectral de carcinomes hépatocellulaires

## 4.1 Régulation de la réponse cellulaire mammalienne aux lésions de l'ADN

Les cellules mammaliennes répondent aux lésions de l'ADN par une inhibition passagère de la synthèse de l'ADN, l'induction de l'expression de plusieurs gènes et un retard dans la progression du cycle cellulaire. Ce retard pourrait être un mécanisme offrant le temps nécessaire pour la détection et la réparation des lésions de l'ADN. Les défauts des molécules intervenant dans la réponse aux lésions de l'ADN provoqués par des cancérogènes endogènes ou environnementaux jouent un rôle important dans le développement du cancer humain. Des études sont en cours sur le rôle de différents produits géniques dans la détection des lésions de l'ADN et dans les voies de la transduction du signal, avec un accent particulier sur ceux qui interviennent dans la perception et la réparation des lésions de l'ADN après exposition à des agents génotoxiques, y compris des cassures d'ADN simple-brin et double-brin, ainsi que l'accumulation des adduits à l'ADN formés par la peroxydation lipidique.

### Mutations d'ATM dans les familles à ataxie-télangiectasie : corrélations génotype-phénotype

M. Fernet, S. Angèle, N. Moullan, B. Chapot, S. Gutiérrez-Enríquez, J. Hall; avec le concours de J.-O. Bay, Clermont-Ferrand (France); N. Janin, Liège (Belgique); D. Stoppa-Lyonnet, A. Lauge, E. Cavaciuti, N. Andrieu, Paris (France); et le *European AT group*. Avec le soutien partiel de l'INSERM, du Ministère de la Recherche, de la Fondation de France et de l'Electricité de France (EDF)

Les récentes études menées sur les familles à ataxie télangiectasie (AT) en France ont confirmé les rapports passés selon lesquels les hétérozygotes pour le gène *ATM* ont un risque accru de faire un cancer du sein. Pour faire suite à cette observation et pour évaluer le rôle de

différents facteurs de risque, une cohorte française de quelque 1000 patients atteints d'AT est en cours de création, avec des hétérozygotes *ATM* et des non-hétérozygotes *ATM*. L'état sanitaire et l'exposition aux facteurs de risque de chaque individu sera examiné tous les deux ans. Des lignées cellulaires lymphoblastoïdes et une banque d'ADN et de cellules tumorales sont en cours de création et cette dernière sera utilisée pour comparer l'étiologie des tumeurs mammaires chez les hétérozygotes *ATM* et chez les non-hétérozygotes *ATM* au niveau moléculaire. La corrélation génotype-phénotype en termes de réponse cellulaire aux rayonnements ionisants dans les lignées cellulaires lymphoblastoïdes provenant d'homozygotes AT [10, 151] et hétérozygotes est en cours. Les quatorze lignées cellulaires hétérozygotes AT (AT het) examinées à ce jour témoignent d'une grande variété de réponses radio-induites : en dépit de niveaux moyens plus faibles d'ARNm d'*ATM* ainsi que l'expression protéique par rapport aux cellules normales, la majorité des lignées cellulaires examinées étaient capables de phosphoryler certains substrats ATM, menant à une progression du cycle cellulaire normal après irradiation. Cependant, elles montraient une survie cellulaire plus faible après irradiation que les lignées cellulaires normales [152]. A l'aide du test de micronoyaux pour évaluer l'induction de lésions chromosomiques en réponse à une irradiation *in vitro* [190], on a découvert que la présence de mutations *ATM* hétérozygotes était associée à une radiosensibilité accrue. Cependant, dans nombre des points évalués, un certain chevauchement a été noté entre la réponse observée dans les lignées cellulaires portant un gène *ATM* de type sauvage et celle des lignées cellulaires hétérozygotes AT individuelles, soulignant ainsi la difficulté qu'il y a à créer un test fiable pour déterminer l'hétérozygotie *ATM*.

### Rôle du gène *ATM* dans le cancer du sein

S. Angèle, M. Fernet, S. Gutiérrez-Enríquez, N. Moullan, B. Chapot, D. Cox, M.D. Friesen, J. Cotterall, N. Lyandrat, C. Carreira, S. Roche, O. Sinilnikova, J. Hall; avec le concours de A. Brémond, I. Treilleux, P. Romestaing, Lyon (France); T. Dörk, Hannover (Allemagne); J.-P. Gérard, Nice (France); C. Jones, S. Lakhani, Londres; P. Tanière, Birmingham (RU). Projet soutenu en partie par une subvention d'Electricité de France (EDF)

Pour mieux évaluer le rôle que joue le gène *ATM* dans le cancer du sein, deux approches ont été adoptées. Premièrement, l'expression de la protéine ATM a été étudiée par immunohistochimie. Une différence d'expression d'*ATM* est observée dans le tissu mammaire normal, avec une expression nucléaire dans les cellules épithéliales luminales du sein, mais des faibles niveaux dans les cellules myo-épithéliales (Angèle *et coll.*, 2000, *Clin. Cancer Res.*, **6**, 3536-3544). Une réduction de l'expression nucléaire de l'*ATM* a été trouvée dans une majorité (jusqu'à 75%) des 99 tumeurs épithéliales étudiées [12]. La base moléculaire de ces profils d'expression lésés en termes de statut de méthylation du promoteur du gène *ATM* ou de la perte de l'hétérozygotie est en cours d'examen.

Quinze lésions mammaires bénignes avec un compartiment myoépithélial proéminent ont également été évaluées. L'*ATM* était surexprimé dans le compartiment myoépithélial de trois de ces lésions mammaires et on a noté une expression réduite de l'*ATM* dans le compartiment luminal dans huit de ces lésions. Dans les néoplasmes myoépithéliaux malins examinés, la surexpression de l'*ATM* a été notée dans un seul cas, ce qui laisse penser que la surexpression d'*ATM* est un événement rare dans ce type de tumeur.

La seconde approche a fait intervenir le génotypage de seize variants de séquence *ATM* chez 254 patientes atteintes de

cancer du sein dont 70 témoignaient d'une mauvaise réponse à la radiothérapie, et chez 312 sujets témoins. Les polymorphismes *ATM* introniques IVS22-77 T→C et IVS48+238 C→G étroitement liés dans l'état homozygote ont été associés à un risque accru de cancer du sein et dans l'état hétérozygote à une radioprotection clinique. Les porteuses homozygotes du variant 5557A étaient surreprésentées chez les personnes répondant mal à la radiothérapie par rapport aux cas de cancer du sein normaux. Ces trois points polymorphes étaient associés aux trois grands haplotypes *ATM* présents dans plus de 80% de la population d'étude [11]. La signification biologique de ces altérations faux-sens par rapport à la fonction *ATM* et la réponse cellulaire aux rayonnements ionisants est en cours d'étude à l'aide de lignées cellulaires lymphoblas-

toïdes portant ces variants de séquence. Un niveau accru de micro-noyaux induits après irradiation a été trouvé dans les lignées cellulaires portant certains allèles variants *ATM*. La présence de certains variants *ATM* semble donc être associée soit à un risque accru de cancer du sein soit à une radiosensibilité clinique accrue, ainsi qu'à certains phénotypes de réponse cellulaire aux rayonnements *in vitro* [11].

#### Rôle des variants de réparation de l'ADN dans la radiosensibilité et le risque de cancer du sein

N. Moullan, B. Chapot, D. Cox, S. Angèle, S. Borel, M.D. Friesen, J. Hall; avec le concours de T. Dörk, Hanovre (Allemagne); J.-P. Gérard, Nice; P. Romestaing, Lyon (France)

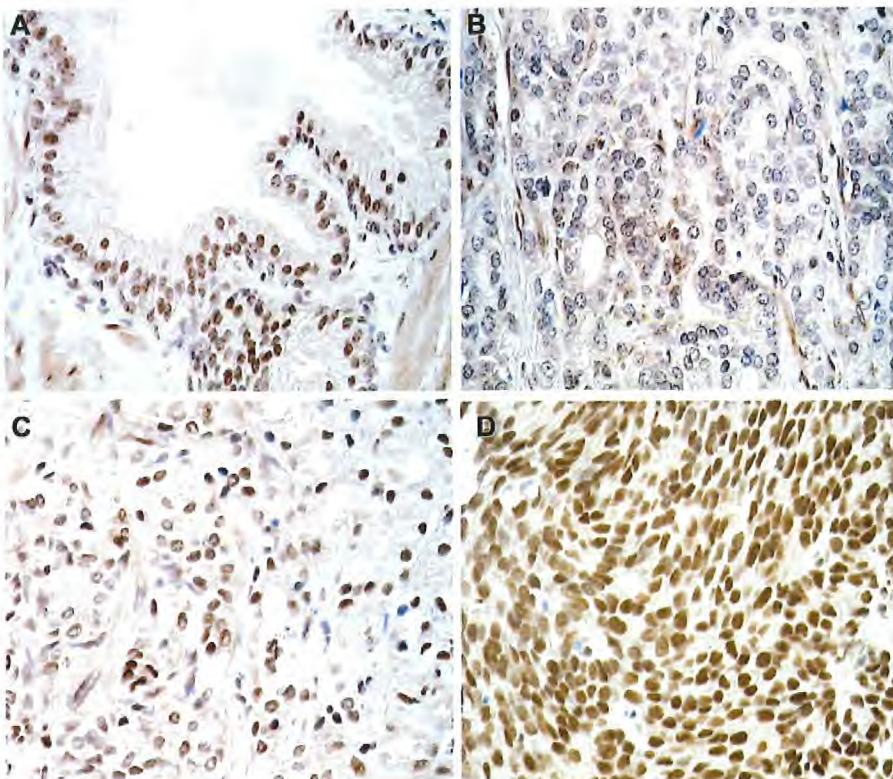
L'association possible entre les polymorphismes de gènes autres que le gène *ATM* (voir supra) qui code pour des

protéines intervenant dans la réponse cellulaire aux lésions de l'ADN produites par les rayonnements ionisants (comme *XRCC1*, *APE1*, *XRCC2*, *XRCC4*) et le risque de développer une réponse indésirable aux rayonnements pour le cancer du sein est en cours d'évaluation. Une association a été trouvée entre le codon 280His de l'exon 9 du gène *XRCC1* et un risque accru de cancer du sein. On a trouvé ce variant combiné au codon 399Gln de l'exon 10 plus fréquemment chez les cas que chez les témoins. Le codon 194Trp de l'exon 6 était associé à un risque de réponse indésirable à la radiothérapie. Cet allèle en combinaison à l'allèle muté du codon 399Gln a été trouvé plus fréquemment chez les cas de cancer du sein radiosensibles que chez les cas non radiosensibles [319]. Il apparaît ainsi que des combinaisons distinctes de polymorphismes du gène *XRCC1* peuvent être associés à un risque accru de cancer du sein, soit de réaction indésirable à la radiothérapie, comme on l'a observé chez certaines patientes.

#### Expression de protéines de détection et de réparation de cassures de l'ADN double-brin dans les tumeurs mammaires

S. Angèle, J. Hall, N. Lyandrat, C. Carreira, S. Roche; avec le concours de C. Jones, S. Lakhani, Londres; P. Tanière, Birmingham (RU); I. Treilleux, A. Brémond, Lyon (France). Avec le soutien partiel de la Ligue contre le Cancer, Département de la Drôme

L'expression des membres du complexe NBS1, MRE11 et Rad50 (NMR), qui intervient dans la réparation des cassures de l'ADN double-brin et de p53 a été analysée dans 99 carcinomes mammaires canauxaires *in situ* et invasifs de différents grades à l'aide d'une approche immunohistochimique. Les niveaux protéiques des membres du complexe NMR étaient réduits dans 46%, 31% et 28% des tumeurs, respectivement, tandis que p53 était surexprimé dans 30% d'entre eux. Dans la plupart des tumeurs (92%), une bonne corrélation de l'expression des trois protéines du complexe NMR a pu être observée. On a rarement observé un faible niveau d'expression de NBS1, MRE11 ou



**Figure 36.** Echantillons de tissu prostatique normal et de carcinome prostatique immunocoloré pour montrer la protéine de l'ataxie-télangiectasie mutée (ATM) (x400)  
**A**, expression de l'ATM dans les glandes hyperplasiques de la zone transitionnelle; **B**, adénocarcinome de la prostate avec une forte coloration de l'ATM – peu des noyaux sont bien colorés; **C**, carcinome prostatique avec une expression normale de l'ATM en ce qui concerne le nombre de noyaux colorés et l'intensité de la coloration nucléaire; **D**, carcinome prostatique avec une forte coloration de l'ATM – presque tous les noyaux sont colorés intensément  
 D'après [9] © 2004 American Society for Clinical Pathology

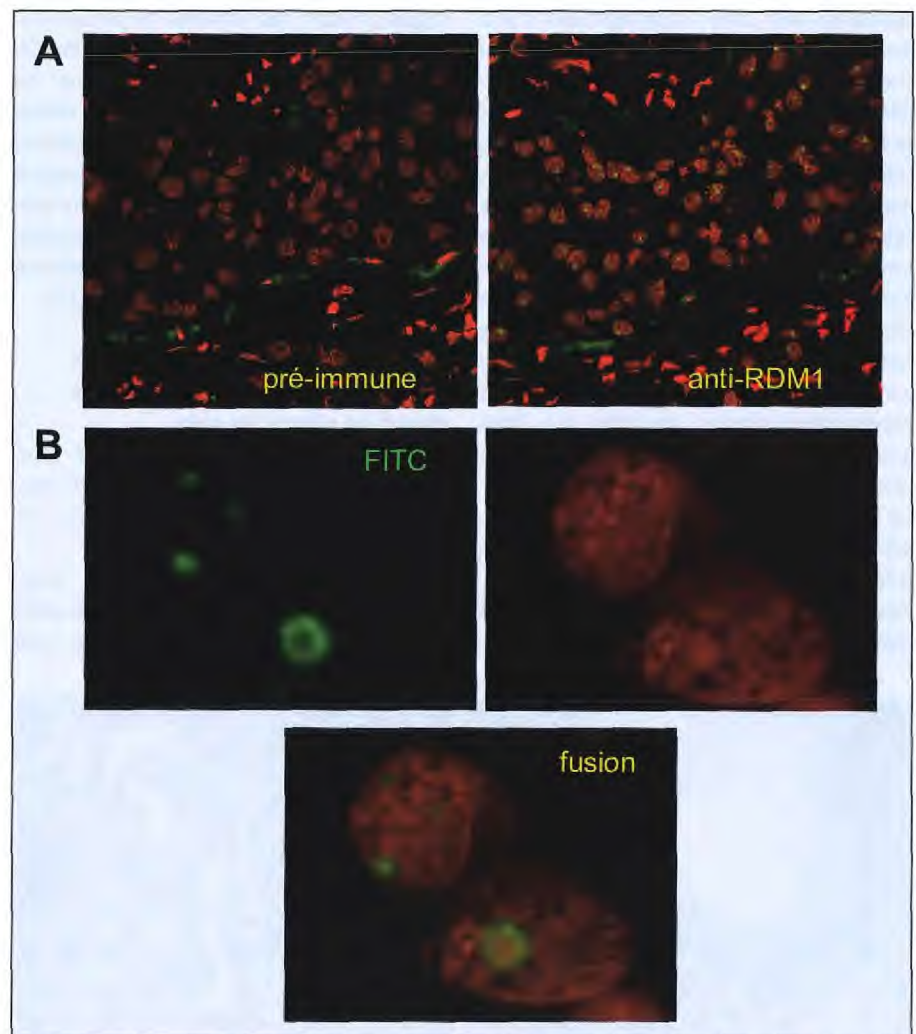
Rad50 seul, ce qui laisse penser que ceci survient après le dérèglement de l'expression d'autres protéines de réparation de l'ADN. Les types de changements observés viennent étayer notre hypothèse selon laquelle des altérations de la capacité de réparation des cassures de l'ADN double-brin interviennent dans la cancérogenèse mammaire [12]. L'expression de ces quatre protéines a également été examinée dans quinze lésions bénignes du sein présentant un compartiment myoépithélial proéminent. p53 était absente de façon régulière et concordante dans ces lésions et l'expression du complexe NMR était beaucoup plus réduite dans les cellules myoépithéliales (jusqu'à 73%) que dans les cellules luminales (jusqu'à 40%) ( $p = 0,0005$ ).

### Rôle du gène *ATM* dans le cancer de la prostate

J. Hall, S. Angèle, B. Chapot, N. Moullan; avec le concours de D. Easton, Cambridge; A. Falconer, R.A. Eeles, Londres; C.S. Foster, Liverpool; P. Tanière, Birmingham (RU). Projet bénéficiant d'une subvention de l'Association for International Cancer Research

La présence de mutations dans les protéines intervenant dans la voie de signalisation des lésions de l'ADN *ATM*-dépendante chez les patients atteints de cancer de la prostate laisse penser que des altérations de cette voie peuvent représenter un important facteur de risque de cette maladie. Des échantillons d'ADN provenant de 618 patients atteints de cancer de la prostate et de 445 témoins au Royaume-Uni sont en cours d'analyse à la recherche de la présence de cinq polymorphismes *ATM*.

L'hypothèse a été posée que le dysfonctionnement télomérique et l'activation de la télomérase jouent un rôle important dans la tumorigenèse prostatique. Etant donné que la protéine *ATM* intervient dans le maintien de la longueur et de l'intégrité des télomères, nous avons examiné son profil dans 49 échantillons de tumeurs prostatiques (Figure 36). La majorité (32 échantillons) montrait des niveaux de protéine *ATM* plus élevés que ceux observés dans le tissu normal, cinq échantillons seulement ayant des niveaux



**Figure 37.** Structures nucléaires assemblées par RDM1 dans le tubule séminifère d'un spécimen de séminome humain. A) Analyse par immunofluorescence indirecte de sections d'un tubule séminifère sondé par sérum pré-immune (panneau gauche) ou anti-RDM1 (panneau droit). La protéine RDM1 a été ensuite visualisée grâce au système d'amplification du signal tyramide, à l'aide de fluoresceine. Les noyaux ont été contrecolorés par de l'iodure de propidium. B) Vue agrandie en deux dimensions d'une portion d'un tubule montrant les foyers et structures circulaires de RDM1.

réduits ou montrant l'absence d'*ATM*. Trois d'entre eux provenaient d'un groupe de six tumeurs de déclaration très précoce chez trois paires de frère et sœur. Ces résultats étayaient notre hypothèse selon laquelle la présence de la protéine *ATM* au même niveau ou à des niveaux supérieurs que ceux des cellules prostatiques normales joue un rôle important dans le maintien des télomères raccourcis que l'on rencontre fréquemment dans les cellules de cancer de la prostate [9].

### Rôle de RDM1 dans la réparation de l'ADN par liaison croisée, la spermatogenèse et la tumorigenèse

S. Hamimes, Y.-G. Yang, J. Fizet, C. Rutao, E. Van Dyck; avec le concours de H. Arakawa, J.-M. Buerstedde, Munich (Allemagne); A. Kierzek, Varsovie (Pologne); E. Rajpert-De Meyts, N.E. Skakkebaek, Copenhague (Danemark); A. Stasiak, Lausanne (Suisse)

Le cisplatine est l'un des médicaments anticancéreux les plus utilisés. Agent lésant de l'ADN, il forme un grand nombre d'adduits à l'ADN, le plus prévalent étant des lésions croisées à l'intérieur des brins.



La réparation de l'ADN par liaison croisée chez les vertébrés fait intervenir en partie la réparation par excision de nucléotide et la recombinaison homologue, et ces voies de réparation jouent un rôle important dans les mécanismes par lesquels les cellules développent une résistance au cisplatine. Pour des raisons encore inconnues, le cisplatine s'est révélé le plus efficace dans le traitement du cancer du testicule. Une compréhension des mécanismes d'action du cisplatine par rapport à la tumorigenèse testiculaire pourrait indiquer des façons d'améliorer la réponse à un plus grand nombre de tumeurs au cisplatine.

Pour traiter cette question nous avons débuté la caractérisation moléculaire et biochimique du produit de *RDM1*, un gène identifié au départ dans des cellules DT40 de poulet où son ablation entraîne la sensibilité au cisplatine. La protéine *RDM1* porte un motif de reconnaissance de l'ARN que l'on trouve dans un grand nombre de protéines qui se lient à l'ARN et/ou à l'ADN simple brin. En outre, l'expression de l'homologue *RDM1* humain, *hRDM1*, est presque exclusivement confinée aux testicules, où ces ARNm étaient exprimés de façon très élevée. Prises ensemble, ces observations laissent penser que *RDM1* joue un rôle dans la résistance des cellules du testicule au cisplatine.

Nous avons à présent montré que la protéine *RDM1*, ce qui concorderait avec le fait qu'elle jouerait un rôle dans le métabolisme de l'ADN, se lie à l'ADN simple brin et à l'ARN, et reconnaît des distorsions de l'ADN induites dans l'ADN double par les adduits du cisplatine *in vitro*. Dans un séminome humain, nous avons trouvé que la protéine *RDM1* est exprimée dans le noyau de cellules spécifiques à l'intérieur de tubules séminifères où elles s'organisent en foyer et en structures sériques (Figure 37). Nous examinons à présent la nature des structures nucléaires assemblées par *RDM1* et les stades de la spermatogenèse auxquels *RDM1* s'associe à la chromatine dans ce séminome. Nous comparons également les gammes d'expression de *RDM1* dans des tissus testiculaires sains et dans des tumeurs testiculaires bien caractérisées

(carcinome *in situ*, séminome, non-séminome, tumeurs combinées).

Nous avons identifié deux protéines interagissant avec *RDM1* qui semblent indiquer que *RDM1* joue un rôle dans la spermatogenèse, le métabolisme de la chromatine et la tumorigenèse. La première protéine intervenant dans la formation de l'hétérochromatine et dans la répression de la transcription tant dans les cellules somatiques qu'au cours de la spermatogenèse. La seconde est un composant du récepteur de l'aryl hydrocarbure, un activateur transcriptionnel induit par un grand nombre de polluants de l'environnement et dont le rôle dans la gamétogenèse et la tumorigenèse est bien documenté. Les travaux sont en cours pour confirmer ces interactions *in vitro* et pour étudier leur rôle dans le mécanisme de la gamétogenèse et de la tumorigenèse. Nous utilisons également un système de gène reporteur pour examiner la participation de *RDM1* dans la formation de l'hétérochromatine et le silençage génique *in vivo*.

Les gènes dont l'expression normale est restreinte aux testicules, mais qui sont également surexprimés dans un bon nombre de cancers humains sont appelés

des gènes "cancer du testicule" (CT). Les gènes CT représentent des cibles prometteuses pour l'immunothérapie et la thérapie génique. Nous avons par conséquent commencé d'étudier l'expression de *RDM1* dans des biopsies de carcinome hépatocellulaire, et avons décelé une sur-expression de *RDM1* et de variants de site d'épissage *RDM1* dans certains spécimens. Enfin, des expériences sont en cours pour étudier les phénotypes associés à l'inactivation de *RDM1* par interférence de l'ARN et pour déterminer l'importance de ce gène dans la protection des cellules humaines contre les lésions par liaison croisée.

#### Analyse fonctionnelle des protéines de traitement des extrémités de l'ADN

W.-M. Tong, Y.-G. Yang, S. Patnaik, U. Cortes, V. Petrilli, L. Haddad, C. Piccoli, C. Granier, F. Dupeux, H. Ohgaki, P. Kleihues, Z.-Q. Wang; avec le concours de L. Frappart, Lyon (France); B. Haddad, Washington DC (USA); P. Hande (Singapour); P. Lansdorp, Vancouver (Canada); M. Miwa, Tsukuba (Japon)

#### Fonction de la poly(ADP-ribose) polymérase (PARP1) dans la stabilité génomique et la tumorigenèse

L'intégrité génomique et une réparation efficace de l'ADN sont essentielles pour la

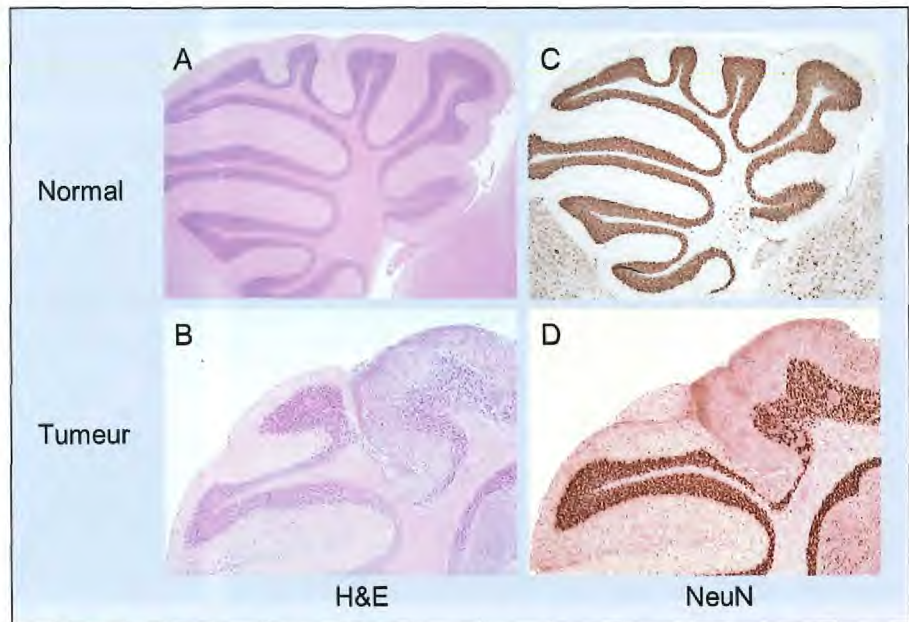
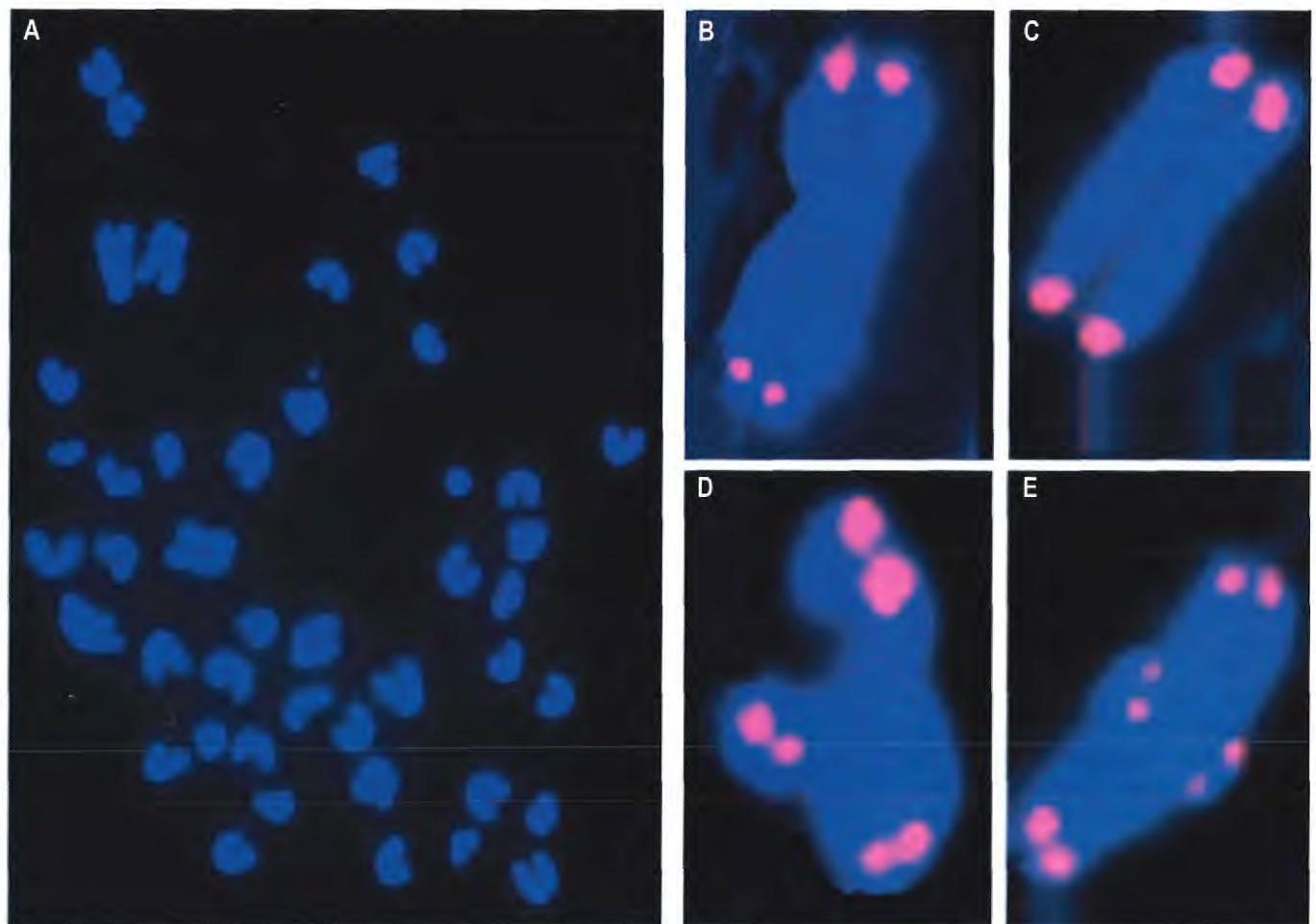


Figure 38. Examen histologique de médulloblastomes chez des souris doublement nullizygotes pour PARP-1/p53. La coloration H&E normale (A) et de lésion néoplasique (B) survenant à la surface extérieure du cervelet à travers la couche moléculaire. Les cellules tumorales sont immunoréactives pour le facteur spécifique des neurones NeuN (D).

suppression de la tumorigenèse. La poly(ADP-ribosyl)ation est une réponse cellulaire immédiate aux lésions de l'ADN générées soit par des causes exogènes, soit par des causes endogènes. Cette notification post-translacionnelle est catalysée par la poly(ADP-ribose) polymérase (PARP-1). Les études biochimiques et génétiques laissent penser que la PARP-1 joue un rôle multifonctionnel dans de nombreux processus cellulaires, y compris la réparation de l'ADN, la recombinaison, la prolifération cellulaire et la mort cellulaire, ainsi que dans la stabilité génomique [200]. Pour étudier le rôle de PARP-1 dans la régulation de la stabilité chromosomique,

nous avons examiné la fonction des centrosomes, cruciale pour la transmission juste et précise des chromosomes aux cellules filles dans la mitose. Nous avons trouvé que la PARP-1 se localise sur les centrosomes et catalyse la poly(ADP-ribosyl)ation des protéines centrosomiques. De plus, l'hyperamplification des centrosomes s'observe fréquemment avec les inhibiteurs de la PARP ainsi que dans les cellules nulles pour PARP-1. Ainsi, il est possible que l'instabilité chromosomique observée dans les cellules PARP-1-nulles soit imputable au dysfonctionnement des centrosomes. Il a également été montré que la protéine supresseur de tumeur p53 est localisée sur les centrosomes et

intervient dans la régulation de la duplication des centrosomes et dans la surveillance de la stabilité chromosomique. Nous avons trouvé que le p53 centrosomique est poly(ADP-ribosyl)é *in vivo* et que la PARP-1 centrosomique catalyse directement la poly(ADP-ribosyl)ation de p53 *in vitro*. Ces résultats indiquent que la PARP-1 et la poly(ADP-ribosyl)ation des protéines centrosomiques médiées par la PARP-1 interviennent dans la régulation de la fonction des centrosomes [230]. En outre, nous avons étudié le rôle de la PARP-1 dans la réparation des cassures de l'ADN double-brin et la recombinaison homologe médiée par la réplication. Nous avons découvert que les cellules souches



**Figure 39.** Analyse cytogénétique de cellules de médulloblastome dérivées de souris doublement nullizygotés pour PARP-1/p53. Les chromosomes en métaphase ont été préparés à partir de médulloblastomes primitifs et colorés avec la sonde télomérique FISH puis contre-colorés par du 4,6-diamidino-2-phénylindole (DAPI). On voit en A) une diffusion en métaphase représentative à partir des cellules de médulloblastome et en B) que les anomalies chromosomiques comprennent des fusions de type Robertson, des cassures chromosomiques en C), et des chromosomes triradiaux D) et quadriradiaux E).

embryonnaires PARP-1<sup>-/-</sup> et les cellules de fibroblastes réalisent une réparation dirigée par homologie normale des cassures des double-brins génomiques, soit par recombinaison homologue, soit par des voies de liaison des extrémités non homologues *in vivo*. Cependant, en l'absence de PARP-1, on observait une formation accrue de complexes de réparation contenant Rad51 au site de réplication interrompue induite par l'hydroxyurée, ce qui laisse penser que la PARP-1 n'est pas indispensable dans une recombinaison homologue indépendante du cycle cellulaire induite par des cassures double-brins, mais qu'elle participe à la réparation des sites de réplication lésés. Le rôle de la PARP-1 dans la réplication peut expliquer l'hyper-recombinaison et le phénotype d'instabilité génomique observé dans les cellules PARP-1-nulles.

#### Rôle de la PARP-1 dans la suppression de la tumorigénèse

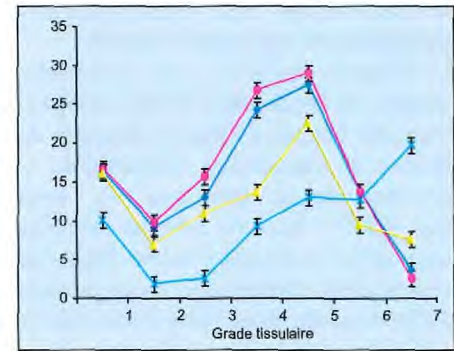
Nous avons précédemment montré qu'une déficience de la PARP-1 mène à une fréquence plus élevée de carcinomes des glandes mammaires et de tumeurs cérébrales chez des souris p53-mutantes. Ces gammes tumorales imitent le syndrome de Li-Fraumeni humain (Tong et coll., 2001, *Mol. Cell. Biol.*, **21**, 4056).

Nous avons créé une grande cohorte de souris doublement nullizygotés PARP-1/p53, qui enregistrent une incidence élevée (49%) de tumeurs cérébrales agressives, avec des traits typiques des médulloblastomes du cervelet humain (Figure 38). La progression de ces tumeurs a été associée à une réactivation du facteur de transcription spécifique des neurones Math1, au dérèglement de la voie de signalisation Shh/Ptc1 et à des aberrations chromosomiques, y compris des chromosomes triradiaux et quadri-radiaux (Figure 39). Ces résultats indiquent que la perte de fonction des molécules intervenant dans l'identification et la réparation des cassures d'ADN double-brins est un facteur étiologique dans l'évolution des médulloblastomes du cervelet. Ces souris doublement nullizygotés pour PARP-1/p53 représentent un

nouveau modèle utile pour l'étude de la pathogenèse des médulloblastomes humains [508].

Chez les souris déficientes pour PARP-1, la formation de carcinome mammaire survenait avec une longue période de latence et les cellules épithéliales mammaires primitives montraient une amplification des centrosomes, des aberrations chromosomiques et une fonction p53 compromise. L'introduction de l'hétérozygotie de p53 dans des cellules femelles mutantes pour PARP-1 a accéléré la formation de carcinome mammaire. En outre, la déficience de PARP-1 a provoqué une hyperplasie et une dysplasie épithéliales mammaires, et des carcinomes dans les souris p53-nulles à un jeune âge. Nos résultats démontrent que l'amplification des centrosomes et l'instabilité chromosomique induite par la déficience de PARP-1 provoquent des altérations génétiques et, par conséquent, une fonction p53 compromise dans les cellules épithéliales mammaires primitives, menant à des pathologies mammaires malignes.

Pour étudier les interactions possibles de PARP-1 avec d'autres molécules de réparation de l'ADN par rapport à la cancérogenèse, des souris nullizygotés pour PARP-1 ont été croisées avec des souris dépourvues de Ku80, une molécule responsable de la réparation des cassures double-brins. Les souris doublement nulles pour PARP-1 et Ku80 mourraient à des stades embryonnaires précoces, ce qui indique que l'interaction de ces protéines est essentielle au début du développement embryonnaire, et les souris PARP-1<sup>-/-</sup>Ku80<sup>-/-</sup> montraient un retard de croissance sévère, développant des lymphomes de cellules T à une fréquence élevée. L'haplo-insuffisance de Ku80 dans les souris PARP-1<sup>-/-</sup> promouvait le développement d'adénomes hépatocellulaires et de carcinomes hépatocellulaires, qui témoignaient d'une progression tumorale multistade associée à la perte de l'expression de la E-cadhérine et de la mutation de la  $\beta$ -caténine. L'hétérozygotie Ku80 a été associée à l'instabilité chromosomique dans les cellules PARP-1<sup>-/-</sup> et les tumeurs hépatiques dans ces souris contenaient un



**Figure 40.** Expression de PARP-1 (◆), récepteur de la progestérone (●), récepteur des œstrogènes (▲) et marqueur de prolifération, Ki67 (x) dans des tissus de l'endomètre humain normaux et malins. Endomètre normal en phase de prolifération (1) et phase de sécrétion (2), hyperplasie simple (3) et atypique (4), carcinomes de l'endomètre de grade I (5), de grade II (6), et de grade III (7).

niveau élevé d'aberrations chromosomiques, rappelant celles que l'on observe dans les CHC humains [507].

Pris ensemble, ces résultats laissent penser que la PARP-1 agit de façon synergique avec d'autres molécules de réparation de l'ADN ou de sauvegarde chromosomique pour minimiser les aberrations chromosomiques et le développement cancéreux, et qu'elle fonctionne comme co-facteur dans la suppression de la tumorigénèse.

Bien que la déficience de PARP-1 accroisse la susceptibilité à la tumorigénèse chimique des souris déficientes pour d'autres molécules de réparation de l'ADN, la mutation de PARP-1 n'a pas été observée dans les tumeurs humaines. Pour déterminer si la mutation de PARP-1 ou sa déficience constitue un facteur potentiel dans les cancers humains, nous avons examiné l'expression de la protéine PARP-1 dans du tissu de cancer mammaire par immunohistochimie et analyse western-blot à l'aide d'un anticorps spécifique dirigé contre PARP-1. De nombreux échantillons de cancer mammaire exprimaient des niveaux très faibles de protéine PARP-1, et la perte de l'expression de PARP-1 était fréquemment associée à des métastases avec ganglions lymphatiques des cancers mammaires humains. Ces données laissent penser que l'altération de PARP-1 peut être un facteur supplémen-

taire qui intervient dans le développement de carcinomes mammaires humains.

L'implication de PARP-1 dans la cancérogénèse de l'endomètre humain a également été étudiée à l'aide de biopsies de lésions de l'endomètre néoplasiques et pré-néoplasiques. Bien que l'on pense que PARP-1 soit une protéine nucléaire abondante, on a eu la surprise d'observer que le profil d'expression de la protéine PARP-1 variait dans l'endomètre normal entre les phases de prolifération et les phases de sécrétion; les lésions pré-néoplasiques, de l'hyperplasie simple à l'hyperplasie atypique, et les carcinomes de bas grade à grade élevé. Notamment, les niveaux de protéine PARP-1 étaient bien corrélés à l'expression des récepteurs de la progestérone (RP) à chaque stade des carcinomes de l'endomètre (Figure 40) [177], ce qui laisse penser que PARP-1 peut jouer un rôle important dans la cancérogénèse de l'endomètre. Puisque la PARP-1 s'associe au domaine de liaison à l'ADN des RP et que l'on pense qu'il régule l'activité transcriptionnelle des hormones stéroïdes, cette étude *in vivo* laisse penser que le dérèglement des RP dans la cancérogénèse de l'endomètre peut être en partie dû aux altérations de la fonction PARP-1.

#### **Etude fonctionnelle du gène de réponse aux lésions de l'ADN NBS dans des modèles murins**

P.-O. Frappart, W.-M. Tong, Z. Herceg, C. Barrucand, Z.-Q. Wang; avec le concours de A. Aguzzi, Zürich (Suisse); M. Digweed, Berlin (Allemagne)

Le syndrome de Nîmègue, un trouble récessif autosomique, est associé à la microcéphalie, à un retard de croissance, une immunodéficience, une instabilité chromosomique et une susceptibilité extrême au cancer. Les patients NBS sont sensibles aux rayonnements. Le porteur hétérozygote NBS semble également être plus susceptible au développement de maladies malignes et il témoigne d'une fréquence supérieure de translocations chromosomiques par rapport aux témoins non affectés. La fréquence de portage moyenne de la mutation fondatrice *NBS1* étant de 1 pour 177 chez les nouveau-nés

dans les populations slaves en Europe centrale et de l'Est, même un risque de cancer modérément élevé chez les porteurs hétérozygotes pourrait avoir pour résultat plusieurs centaines de nouveaux cas de cancer dans ces populations. Le produit de *NBS1*, la nibrine, forme un complexe avec les protéines Rad50 et Mre11, qui réalisent un rôle multifonctionnel dans la réparation et le signalement des lésions à l'ADN, le maintien de la stabilité génomique par la liaison des extrémités non homologues, la recombinaison de l'ADN et la régulation du cycle cellulaire.

Pour élucider la fonction du gène *NBS1* *in vivo* et pour établir un modèle animal pour cette maladie humaine, nous avons introduit une modification dans l'homologue murin du gène (*Nbn*) chez des souris. Les souris homozygotes pour le gène *Nbn* modifié mouraient aux jours embryonnaires 3,5–7,5, ce qui laisse penser que la nibrine joue un rôle essentiel dans la fonction fondamentale des cellules. Les souris hétérozygotes chez qui l'on avait supprimé ce gène ont développé un grand nombre de tumeurs spontanées et radio-induites affectant le foie, les glandes mammaires, la prostate et le poumon, en plus des lymphomes. En outre, l'irradiation  $\gamma$  favorisait le développement tumoral chez les souris *Nbn*<sup>+/-</sup>, provoquant une fréquence élevée de tumeurs épithéliales, principalement dans la thyroïde et le poumon, ainsi que des lymphomes. Ces souris développaient également de nombreuses tumeurs de l'ovaire et du testicule. Les analyses par southern blot et western blot ont montré un allèle de type sauvage restant et l'expression de la nibrine dans des tumeurs *Nbn*<sup>+/-</sup>. L'analyse par séquençage a confirmé le fait qu'il n'y avait aucune mutation dans l'ADNc de *Nbn* dérivée à partir de ces tumeurs. Le fibroblaste embryonnaire primitif *Nbn*<sup>+/-</sup> et les cellules tumorales contenaient des niveaux élevés d'aberrations chromosomiques. Ces données laissent penser que l'haplo-insuffisance, et non pas la perte de l'hétérozygotie, de *Nbn* pourrait être le mécanisme sous-tendant le développement tumoral. Globalement, ces observa-

tions confirment que nos souris nullizyotes sont un modèle utile pour étudier les conséquences de l'hétérozygotie *NBS1* sur le développement tumoral [140].

#### **Etude fonctionnelle de la Trrap dans le contrôle du cycle cellulaire et le point de contrôle mitotique**

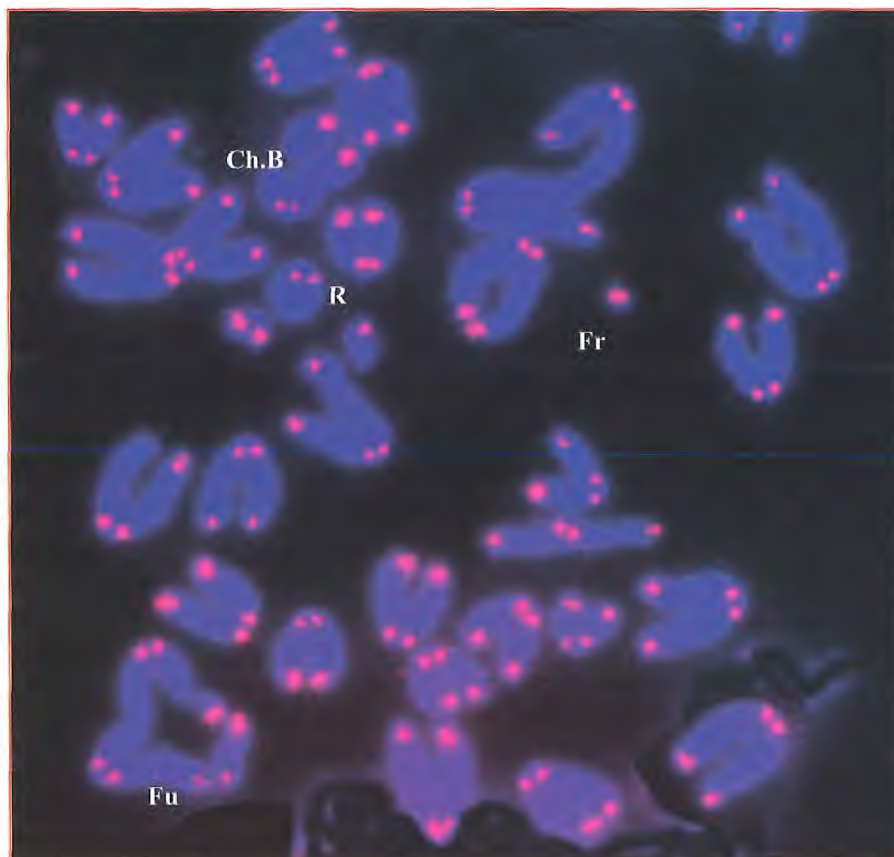
Z. Herceg, H. Li, V. Shukla, C. Cuenin, Z.-Q. Wang; avec le concours de S. Jackson, Cambridge (RU); P. Steinlein, Vienne (Autriche)

Les mutations des gènes intervenant dans le cycle cellulaire et les points de contrôle ont été associées à un grand nombre de cancers humains. Une perte de fonction de point de contrôle amène l'instabilité génomique et la genèse du cancer. La protéine Trrap (*TRansactivation/tRansformation domain Associated Protein*) est un membre de la superfamille des protéines de l'ataxie télangiectasie mutée (ATM), et est un composant de plusieurs complexes multiprotéiques de l'histone acétyltransférase (HAT) impliqués dans la régulation transcriptionnelle et la transformation oncogène médiée par Myc et E2F. Récemment, nous avons identifié la Trrap comme une protéine essentielle dans la prolifération et l'entretien du point de contrôle mitotique. Pour explorer la fonction de la Trrap *in vivo*, nous avons généré un modèle *in vivo* dans lequel la Trrap peut être inactivée de façon 'conditionnelle'. Ce modèle unique est à présent utilisé pour étudier la fonction de la Trrap et ses partenaires dans des processus cellulaires élémentaires comme la régulation de la transcription, le maintien des points de contrôle du cycle cellulaire, ainsi que la transformation oncogène et le développement tumoral. Puisque la Trrap est essentielle pour la prolifération et est un co-facteur pour plusieurs facteurs de transcription, nous avons analysé les profils d'expression des gènes qui répondent à Trrap à l'aide d'une grille d'ADNc à des stades du cycle cellulaire spécifiques. Sur un panel de 17 664 éléments de transcrit, nous avons trouvé que la perte de la Trrap amenait une expression altérée d'un grand nombre de gènes au stade de la quiescence, en

phase S et en mitose. La classification fonctionnelle de ces gènes indique que la Trrap influence un grand nombre de gènes liés à la progression du cycle cellulaire, au cytosquelette et à l'errance cellulaire, le renouvellement des protéines, le métabolisme et la transduction du signal. Bien que la majorité des gènes exprimés de façon différentielle (71%) fussent régulés négativement dans les cellules Trrap-déficientes, une fraction significative (29%) était régulée positivement, ce qui laisse penser que la Trrap peut également jouer un rôle dans le silençage transcriptionnel [199].

Nous avons analysé plus en détail l'expression protéique de régulateurs de points de contrôle mitotiques très importants, y compris Mad2 et Bub3 de même que les éléments d'APC comme cdc27 et Cdh1. L'expression de tous ces régulateurs était sévèrement compromise dans les cellules Trrap-déficientes. Les épreuves d'immunoprécipitation de la chromatine sur les promoteurs de ces gènes, avec des anticorps spécifiques de l'histone acétylé H3 ou H4, a révélé que la Trrap module l'acétylation de différentes histones selon le contexte promoteur et le stade du cycle cellulaire, très probablement par le recrutement sélectif de complexes HAT spécifiques.

Pour étudier le rôle de la Trrap dans la prolifération cellulaire *in vivo* et dans le développement tumoral, nous avons créé des souris mutantes portant l'allèle désactivé 'conditionnel' de la Trrap et le transgène de la recombinase Cre sous le contrôle du promoteur constitutif ou inductible. Nous avons déjà généré des souris Trrap/Mx-Cre qui nous permettent de déléter de façon inductible la Trrap dans le foie et d'autres tissus. Ces souris sont à présent utilisées pour investiguer l'impact de la déficience de la Trrap sur la prolifération cellulaire et la régénération organique *in vivo* (à la suite de lésions chimiques ou d'hépatectomie partielle) ainsi que son potentiel tumorigène après traitement par un cancérigène.



**Figure 41.** L'hétérozygotie NBS1 rend les souris susceptibles à la tumorigénèse spontanée et radio-induite. Ces tumeurs contiennent un haut niveau d'aberrations chromosomiques, y compris des cassures chromosomiques (Ch.B), des fragments (Fr), la fusion (Fu), et les chromosomes en anneau (R).

### Réparation des éthéno-adduits à l'ADN et cancérogenèse

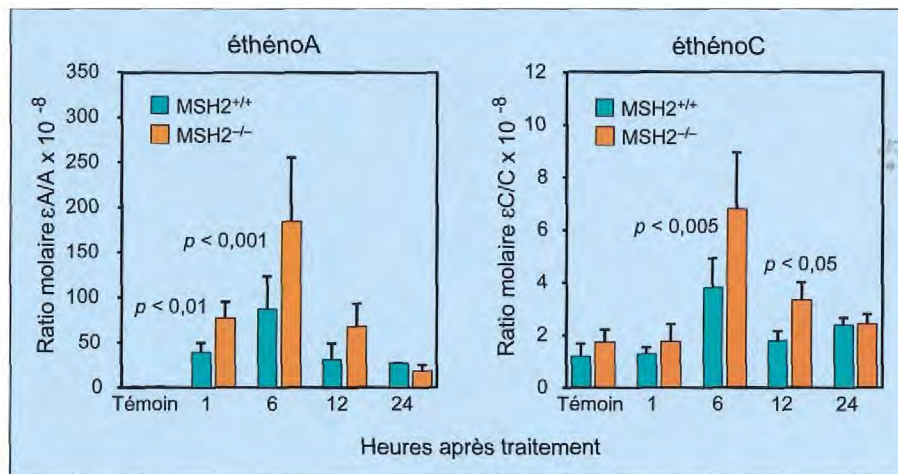
A. Barbin, R. Wang, N. Baratin, H. Ohgaki, P. Kleihues; avec le concours de H. Bartsch, J. Nair, Heidelberg (Allemagne); T. Douki, Grenoble (France); E.C. Friedberg, Dallas, TX (USA); M. Kurrer, Zürich (Suisse); G.P. Margison, R. Elder, Manchester (RU); M. Nivard, Leyde (Pays-Bas); M. Saporbaev, J. Laval, Villejuif (France); J. Swenberg, J. Nakamura, Chapel Hill, NC (USA); B. Tudek, E. Speina, J. Kusmierek, Varsovie (Pologne); H. te Riele, Amsterdam; H. van Steeg, Bilthoven (Pays-Bas)

Les éthéno-adduits comme la 1,N<sup>6</sup>-éthéno- adénine ( $\epsilon$ A) et la 3,N<sup>4</sup>-éthénocytosine ( $\epsilon$ C) sont des lésions promutagènes de l'ADN (Barbin, 2000, *Mutat. Res.*, **462**, 55–69) formées par certains cancérigènes environnementaux et par le produit de peroxydation lipidique *trans*-4-hydroxy-2-nonénal (Yang *et coll.*, 2000, *Carcinogenesis*, **21**, 777–781). Nous étudions certains facteurs de susceptibilité indivi-

duelle qui peuvent moduler la formation, la persistance et les conséquences biologiques de ces lésions. Pour mesurer l' $\epsilon$ A et l' $\epsilon$ C dans l'ADN, nous utilisons une méthode sensible basée sur la purification par immunoaffinité et post-marquage au <sup>32</sup>P de la 3'- $\epsilon$ dAMP et 3'- $\epsilon$ dCMP (Nair *et coll.*, 1995, *Carcinogenesis*, **16**, 613–617).

### Ethéno-adduits à l'ADN et lésions de l'ADN aldéhydique (LAA) dans les tissus humains

On a en général mesuré les niveaux de fond de lésions à l'ADN chez l'homme dans un tissu particulier, mais ils ont rarement été comparés entre différents tissus du même individu. Pour obtenir des indications sur les variations de lésions endogènes de l'ADN, les éthénobases ( $\epsilon$ A et  $\epsilon$ C) et les lésions de l'ADN par l'aldéhyde (LAA), ont été mesurées dans plusieurs tissus (foie, poumon, rein, côlon,



**Figure 42.** Les niveaux d'éthénobases formés dans l'ADN hépatique de souris MSH2<sup>+/+</sup> et MSH2<sup>-/-</sup> âgées de 10 jours traitées par du carbamate de vinyle (une seule dose intrapéritonéale de 250 nmol/g de poids corporel).

muqueuse colique, cervelet et matière grise et blanche du cerveau) obtenus après examen autopsique de 12 individus. Les LAA ont été analysées grâce au test réactif à l'aldéhyde (Nakamura & Swenberg, in: Hensley & Floyd (eds), *Methods in Biological Oxidative Stress*, pp. 109–115, Humana Press, 2003).

Les questions liées aux changements des niveaux de lésions de l'ADN par rapport à la maladie et après le décès ont été traitées. L'étendue de ces lésions dans les échantillons autopsiques n'était pas associée à la durée de l'intervalle post-mortem et était similaire aux niveaux observés dans les échantillons chirurgicaux, ce qui laisse penser que les niveaux endogènes, stables, des éthéno-adduits et des LAA sont relativement stables au cours des heures qui suivent immédiatement le décès. Dans cette série limitée d'échantillons et avec quelques exceptions possibles, le statut morbide avant le décès n'était pas associé à des lésions de l'ADN endogènes accrues dans les tissus affectés. Les niveaux d'éthénobases à l'ADN étaient les plus faibles dans le cervelet et les plus hautes dans la matière grise et la matière blanche du cerveau. Il y avait une bonne corrélation entre les niveaux d'εA et d'εC ( $r = 0,80$ ,  $p < 0,0001$ ). Les niveaux de LAA étaient similaires dans le foie, le poumon, le rein et la matière blanche du cerveau, plus élevés dans le

colon et la matière grise du cerveau et plus faibles dans le cervelet. Il n'y avait aucune corrélation entre les niveaux d'éthénobases et les nombres de LAA (εA contre LAA,  $r = 0,12$ ,  $p = 0,33$ ; εC contre LAA,  $r = 0,024$ ,  $p = 0,85$ ). Bien qu'il existe des variations inter-individuelles dans l'étendue des lésions endogènes à l'ADN (quadruples pour l'εA et l'εC, doubles pour les LAA), qui peuvent être en partie déterminées par la capacité de réparation de l'ADN et peuvent être liées à la pathologie ou au traitement des patients, ces résultats laissent penser que le cerveau contient plus de lésions de l'ADN endogènes que les autres tissus. Ces données sont conformes aux précédents résultats montrant que les tissus cérébraux sont plus susceptibles au stress oxydatif et à la peroxydation lipidique que d'autres tissus [24].

#### *Activités de réparation des éthéno-adduits chez des patients atteints de cancer du poumon*

Pour évaluer le rôle du stress oxydatif et de la POL dans la pathogenèse du cancer pulmonaire, nous avons mesuré les taux d'εA et d'εC dans l'ADN (33 cas), ainsi que la capacité de réparation de l'εA et de l'εC (par entaillage) dans des tissus de tumeur du poumon et des tissus normaux, ainsi que dans les leucocytes sanguins de patients atteints de cancer

du poumon (56 cas). Les activités de réparation pour l'εA et l'εC ont également été mesurées dans les leucocytes de 25 volontaires sains, appariés aux malades pour l'âge, le sexe et les habitudes tabagiques. On a observé des variations inter-individus allant jusqu'à 1 pour 10 pour les taux d'adduits comme pour l'activité de réparation. Aucune différence dans les taux d'εA et d'εC entre les tissus tumoraux et les tissus non affectés du poumon n'a été observée. Cependant, les leucocytes accumulaient un nombre beaucoup plus élevé d'adduits à l'ADN que les tissus pulmonaires. L'activité de réparation pour l'εA et l'εC était beaucoup plus élevée dans les tissus tumoraux que dans le tissu pulmonaire normal. Aucune différence significative dans l'activité de réparation de l'εA et l'εC n'a été associée à l'âge, le sexe ou l'habitude tabagique. Cependant, une capacité de réparation très différente a été observée entre deux types histologiques de cancer du poumon, le carcinome épidermoïde (CE) et l'adénocarcinome (ADC), les activités de réparation de l'εA et de l'εC dans les leucocytes de poumon normal et du sang étant beaucoup plus faibles dans l'ADC que dans le CE. De plus, dans le tissu pulmonaire non affecté des patients atteints d'ADC, le ratio εA/εC était plus faible que chez les patients atteints de CE. Des différences ont également été trouvées entre les activités de réparation de l'εA et l'εC des cancéreux et des volontaires sains. La capacité de réparation pour l'εA était beaucoup plus faible dans les leucocytes sanguins de patients atteints de cancer du poumon que dans ceux des volontaires sains ( $p = 0,012$ ) et encore plus faible que dans ceux de patients atteints d'ADC lié à l'inflammation ( $p = 0,00033$ ). Les activités de réparation pour l'εC étaient les mêmes dans les leucocytes de témoins sains, chez tous les patients atteints de cancer du poumon et les patients atteints de CE. Cependant, les individus atteints d'ADC avaient une activité de réparation de l'εC beaucoup plus faible ( $p = 0,013$ ). Ces résultats laissent penser que la POL médiée par le stress oxydatif peut

contribuer à l'induction et/ou à la progression du cancer pulmonaire. Une activité diminuée de la voie de réparation par excision de bases pour l'εA et l'εC est associée particulièrement à l'ADC pulmonaire lié à l'inflammation [466].

#### *Formation et réparation des éthéno-adduits et leurs conséquences biologiques chez des souris traitées par du carbamate de vinyle*

Les éthénobases peuvent être réparées par la voie de réparation par excision de bases. L'εA est excisée par l'alkylpurine ADN N-glycosylase (APNG), tandis que l'εC est excisée par la thymine ADN N-glycosylase spécifique des mésappariements. A l'aide de souris chez lesquelles l'APNG a été inactivée, nous avons examiné i) si l'εA est réparée par APNG *in vivo*, et ii) si une réparation défectueuse de l'εA accroît la susceptibilité à la cancérogenèse induite par le carbamate de vinyle (Vcar). Chez des souris juvéniles dépourvues d'APNG, après traitement par Vcar, les niveaux d'εA dans l'ADN hépatique et pulmonaire étaient environ 14 fois plus élevés que ceux de l'εC, ce qui indique que l'εA est une lésion promutagène majeure induite par Vcar. Les niveaux d'εA dans l'ADN étaient plus élevés chez les souris APNG<sup>-/-</sup> que dans les animaux de type sauvage et diminuaient plus rapidement chez les souris de type sauvage que chez les souris APNG<sup>-/-</sup>. La cinétique de la formation et de la persistance de l'εC étaient semblables dans les deux souches de souris. Ces données montrent que l'εA est réparée de façon efficace chez les souris par l'APNG par la voie de réparation par excision de bases. Dans une deuxième expérience, la cancérogénicité de Vcar a été comparée chez des souris APNG<sup>-/-</sup> et des souris de type sauvage. Un an après traitement, l'incidence de carcinomes hépatocellulaires était semblable dans les deux souches. Des niveaux plus élevés et une plus longue persistance de l'εA dans l'ADN hépatique d'animaux APNG<sup>-/-</sup> ont également été observés. Vcar induisait également l'apoptose (mesurée à l'aide

du dosage TUNEL) et la prolifération (mesurée par le dosage par incorporation de 5-bromodésoxyuridine) dans les hépatocytes dans une même mesure chez les souris de type sauvage et les souris APNG<sup>-/-</sup>. Ceci peut expliquer pourquoi des différences relativement légères dans la formation et la persistance de l'εA n'avaient pas pour résultat une plus grande susceptibilité des souris APNG<sup>-/-</sup> à l'hépatocarcinogénèse [25].

Pour déterminer si la voie de réparation par excision de nucléotides (REN) intervient dans la réparation de l'εA et de l'εC, nous avons comparé la formation et la persistance de ces deux adduits dans l'ADN hépatique de souris de type sauvage et de souris XPC (déficiences pour la REN globale) et des souris XPA (déficiences pour la REN globale comme pour la REN couplée à la transcription), après traitement par Vcar. Les niveaux d'εA comme les niveaux d'εC ont rapidement augmenté au cours des deux premières heures après exposition et diminué rapidement 8 h après. Aucune différence significative dans les taux d'εA et d'εC n'a été observée entre les souches transgéniques déficientes (XPC et XPA) et les souches de type sauvage à un moment quelconque. Il semble par conséquent que la REN n'intervienne pas de façon importante dans la réparation de l'εA et de l'εC chez les souris.

Une expérience similaire a été réalisée à l'aide de souris déficientes pour MSH2, dont la capacité de réparation des mésappariements est déficiente. Chez des souriceaux nouveau-nés, de 10 jours, et plus tôt après traitement, les ratios molaires d'εA/A et εC/C dans l'ADN hépatique étaient beaucoup plus élevés dans la souche nullizygote que dans la souche de type sauvage (Figure 42). Par contraste, chez des souris juvéniles traitées de la même manière (âgées de 6 semaines), les niveaux d'éthéno-adduits dans l'ADN hépatique de souris MSH2<sup>+/+</sup> et MSH2<sup>-/-</sup> n'étaient pas différents. La prolifération cellulaire était stimulée 24 h après traitement par Vcar chez les souriceaux MSH2<sup>-/-</sup> et MSH2<sup>+/+</sup>. Les activités de l'ADN glycosylase contre l'εA

et l'εC [466] étaient semblables dans le foie de souriceaux MSH2<sup>-/-</sup> et MSH2<sup>+/+</sup> traités par Vcar.

Globalement, ces résultats indiquent que les résultats d'εA et d'εC dans l'ADN peuvent être traités par le système de réparation des mésappariements chez les souris. Ils laissent penser que Vcar réagit également avec l'ensemble des nucléotides, donnant des éthénonucléotides qui sont incorporés dans l'ADN au cours de la réplication et sont ensuite réparés par la voie de réparation du mésappariement. Ce mécanisme a également été proposé pour l'élimination de 8-oxodGMP incorporé dans l'ADN à partir de l'ensemble des désoxynucléotides-triphosphates oxydés (Colussi *et coll.*, 2002, *Curr. Biol.*, **12**, 912–918).

La formation passagère par Vcar de niveaux élevés d'éthéno-adduits promutagènes chez des souris MSH2<sup>-/-</sup>, combinée à la stimulation de la prolifération d'hépatocytes, augmenterait l'induction de mutations somatiques dans le foie.

Pour obtenir des données pour l'évaluation du risque, d'autres expériences portant sur les lésions de l'ADN induites par Vcar et ses effets biologiques ont été réalisées. Des souriceaux et des souris juvéniles de type sauvage ont été traités par Vcar à différentes doses. On a obtenu des rapports dose-effet linéaires pour la formation d'εA et d'εC dans l'ADN hépatique 6 h après traitement. Les souriceaux accumulaient davantage d'εA et d'εC que les souris juvéniles, et les deux autres éthénobases, 1,N<sup>2</sup>-éthénoG et N<sup>2</sup>,3-éthénoG, sont à présent en cours d'analyse. L'apoptose des hépatocytes augmentait avec les doses de Vcar dans les deux types de souris. La prolifération des hépatocytes (mesurée 6 h après traitement) chez les souriceaux augmentait de façon linéaire avec de faibles doses de Vcar, mais à des doses plus élevées, cette stimulation précoce de la prolifération cellulaire disparaissait. Une stimulation précoce de la prolifération des hépatocytes n'a pas été observée dans les souris juvéniles, quelle que soit la dose de Vcar.

### *Lésions de l'ADN et autres effets biologiques du trans-4-hydroxy-2-nonéanal chez les souris*

Le trans-4-hydroxy-2-nonéanal (HNE), un produit réactif majeur de la peroxydation lipidique, exerce une variété d'effets biologiques dans des cultures de cellules mammaliennes, y compris la génotoxicité, la mutagenicité, la modulation de la prolifération cellulaire, l'induction de l'apoptose et l'induction de la différenciation des cellules tumorales. On pense que HNE joue un rôle dans les processus pathologiques comme la fibrose et l'athérogenèse. *In vitro*, il réagit avec l'ADN pour former des propanobases et son produit d'oxydation, 4-hydroxy-2,3-

époxy-nonanal, est plus réactif avec l'ADN, produisant des éthénobases. Les niveaux de fond d'éthénobases dans l'ADN humain et de rongeurs semblent augmenter à partir de 4-hydroxy-2,3-époxy-nonanal endogène. Les bases d'ADN propano et éthéno peuvent être mutagènes dans les cellules mammaliennes. Dans les cellules, le HNE réagit également avec les protéines et est détoxiqué par la conjugaison enzymatique à la glutathion.

Pour obtenir davantage d'informations sur le rôle du HNE dans la cancérogenèse, nous avons examiné si HNE peut provoquer des lésions de l'ADN et affecter le cycle cellulaire chez les souris *in vivo*.

Des souris ont été prétraitées par la sulfoximine de buthionine (pour éliminer la glutathion endogène) et, 2 ou 4 h plus tard, on a refait une injection de HNE. Une légère augmentation des ratios molaires  $\epsilon A/A$  et  $\epsilon C/C$  dans l'ADN hépatique a été observée, par rapport aux souris non traitées par HNE. Aucune augmentation semblable n'a été observée chez les souris exposées au HNE mais non prétraitées par la sulfoximine de buthionine. Le HNE a induit un niveau élevé d'apoptose dans les hépatocytes tout en inhibant leur prolifération. Ces données laissent penser que le HNE ne serait pas hépatocarcinogène dans nos conditions d'expérience.

## 4.2 Déterminants génétiques de certains cancers

L'objectif du programme portant sur la prédisposition génétique au cancer consiste à évaluer le rôle et l'importance des affections héréditaires prédisposant au cancer, par une approche génétique au niveau moléculaire, familial et par les méthodes de la génétique des populations.

Il est probable que moins de 5 % des cancers se forment chez des sujets fortement prédisposés à un type particulier de cette maladie. Les études d'épidémiologie moléculaire peuvent permettre l'identification de gènes prédisposants à faible pénétrance. De telles informations seraient importantes pour les formes non familiales plus fréquentes de cancers qui peuvent également être associés à une prédisposition génétique.

Des efforts majeurs se poursuivent pour analyser les altérations des gènes intervenant dans les cancers familiaux du sein et de l'ovaire; d'autres localisations de cancer étudiées comptent la prostate et le côlon. Les polymorphismes de gènes intervenant dans l'activation des cancérogènes ainsi que dans leur détoxication sont également examinés par rapport au cancer du poumon, de la vessie et de la tête et du cou.

### **Découverte de variations de séquence dans les gènes ayant des liens génétiques ou biochimiques à la biologie du cancer**

S.V. Tavtigian, D. de Silva, L. Yin, S. Pauly, D.E. Goldgar, O. Sinilnikova, C. Bonnardel; avec le concours de A. Thomas, L. Cannon-Albright, Salt Lake City, UT; K. Nathanson, Philadelphie, PA (USA)

Il existe de nombreuses indications selon lesquelles la variation de séquence dans un grand nombre de gènes contribue au risque de cancers fréquents comme les cancers du sein, du côlon et de la prostate. On a découvert des variants de séquence intéressants dans les gènes dont les produits jouent un rôle dans un certain nombre de voies biochimiques, comme la réplication d'ADN, sa recombinaison et sa réparation; la synthèse et la dégradation hormonale; la transduction du signal hormonal; la progression et le maintien des points de contrôle du cycle cellulaire; et la régulation transcriptionnelle. De tels variants peuvent prendre la forme de variants promoteurs dont on pense qu'ils influencent le taux d'initiation transcriptionnel des variants de jonction d'épissage qui influencent l'efficacité de l'épissage, les variants de la région 5' non traduite qui influencent l'efficacité de l'initiation translationnelle, les variants faux-sens qui affectent la

fonction protéique et les mutations non-sens et du cadre de lecture qui entraînent la perte de la fonction protéique. On pourrait également penser que certains variants de la région 3' non traduite influencent la stabilité de l'ARNm.

Etant donnée la découverte des points polymorphes qui confèrent clairement un risque accru de certains cancers très fréquents, il semble souhaitable de déceler les variants de séquence à des fréquences alléliques aussi faibles que 0,5% ou 1,0%, et de cribler les gènes de façon très complète de sorte que si un gène contient un variant conférant un risque ou davantage, les variants de séquence délétères eux-mêmes seront trouvés. Il semble également souhaitable de réaliser la mise à jour de ces variants de séquence avec une méthode qui révélera les génotypes sur toutes les positions polymorphes au sein des sections des gènes criblés, de façon à pouvoir estimer les haplotypes et sélectionner les marqueurs qui seront utilisés dans les études d'association de génotypes ultérieures.

Les travaux ont démarré dans plusieurs domaines : i) développement des ensembles réactifs requis pour le reséquençage sans avoir à dépendre des kits disponibles dans le commerce (et



réduire ainsi de façon très importante les coûts!) [14, 184]; ii) élaborer un système entièrement intégré de laboratoire automatisé équipé de logiciels de recherche de données et de détection mutationnelle, pour permettre le criblage complet de 50 à 100 gènes par an, et iii) l'assemblage d'un ensemble de lignées lymphoblastoïdes, dérivées de patients à cancer du sein à haut risque génétique et de patients à cancer de la prostate à haut risque génétique qui devraient, en principe, être enrichies en variants de séquence associés à la maladie. Il est prévu d'utiliser la plateforme qui en résultera pour cribler les gènes candidats sélectionnés sur des critères biochimiques ou génétiques, à la recherche de variants de séquence intéressants qui pourront être appliqués à des études d'association cas-témoins comme EPIC, sur une échelle extrêmement large [101, 165].

#### **Détection et analyse de l'expression allélique différentielle dans des gènes ayant des liens génétiques ou biochimiques à la biologie du cancer**

S.V. Tavtigian, D. de Silva, S. Pauly, N. Forey; avec le concours de M. Ware, S. Mazoyer, Lyon (France); A. Thomas, Salt Lake City, UT (USA)

De nombreux variants de séquence de la lignée germinale qui accroissent le risque de cancer sont soit des mutations du cadre de lecture (non-sens) qui entraînent la perte de la fonction protéique ou des variants faux-sens qui altèrent cette fonction. Cependant, d'autres sont régulateurs par nature. Dans certains cas, les délétions promoteurs ou les mutations par jonction d'épissage se sont révélées réduire de façon plus importante l'expression du transcrite normal de l'allèle mutant. Dans d'autres cas, des variants de séquence plus subtils, souvent dans le promoteur, sont soupçonnés de provoquer des sur-expressions ou sous-expressions faibles mais encore biologiquement actives de l'allèle sur lequel ils surviennent. La capacité à décoder et à analyser ce phénomène deviendra particulièrement importante lorsque la combinaison des

projets de découverte des variants de séquence et les études d'association cas-témoins commenceront à identifier les variants de séquence promoteurs, accélérateurs et de la région 3' non traduite qui semble être associée au risque de maladie, mais dont le mode d'action n'a pas encore été démontré.

Nous utilisons les gènes *BRCA1* et *BRCA2* comme test pour développer et comparer des mesures basées sur la fluorescence pour la détection d'une expression allélique différentielle. Les mutations de la lignée germinale des gènes suppresseurs de tumeur *BRCA1* et *BRCA2* sont responsables de la plupart des cancers familiaux du sein avec ou sans cancer de l'ovaire. A ce jour, plus de 600 mutations différentes ont été identifiées dans chacun de ces deux gènes, dont la plupart introduisent des codons de terminaison prématurée (CTP) dans le cadre ouvert de lecture, par des glissements de ce cadre, des mutations non sens, un épissage aberrant ou des réarrangements génomiques. Nous avons précédemment démontré que la majorité des transcrits *BRCA1* portant des CTP sont des cibles de la dégradation de l'ARNm médiée par non-sens, un processus cellulaire qui détecte et détruit les transcrits portant des CTP avant qu'ils puissent être traduits en protéines tronquées potentiellement délétères [367]. Dans la perspective de notre projet de développement de processus, il s'agit d'un système très utile parce que la dégradation de l'ARNm médiée par le non sens a pour résultat naturel une expression allélique différentielle.

#### **Evaluation intégrée de variants faux-sens non classés dans les gènes de prédisposition à la maladie : application aux gènes *BRCA***

D.E. Goldgar, S.V. Tavtigian, O. Sinilnikova, C. Bonnardel, H. Renard, O. Yaquobi, N. Forey; avec le concours de F. Couch, Rochester, MN (USA)

L'interprétation des résultats de criblage mutationnel des gènes suppresseurs de tumeur connus pour porter des mutations conférant un haut risque de cancer, comme *APC*, *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*,

*MSH2*, *PTEN* et *TP53*, devient de plus en plus importante dans la pratique clinique. L'interprétation des mutations par déplacement du cadre de lecture et mutations non-sens, les grands réarrangements de gènes, et les mutations par jonction évidente des points d'épissage, qui sont presque toujours délétères, est le plus souvent très facile. De même, chacun de ces gènes porte des variants de séquence fréquents qui confèrent peu ou pas de risque de maladie. Cependant, de nombreux variants de séquence (le plus souvent des substitutions faux-sens) demeurent non classés. La découverte de variants non classés au cours de tests cliniques crée des difficultés pour les généticiens cliniques et les conseillers génétiques, les résultats qui doivent être communiqués aux individus testés et leur famille étant pauvres en informations et parfois confus. Dans le cas de *BRCA1* et de *BRCA2*, ces variants non classés représentent près de la moitié de tous les variants décelés (autres que les polymorphismes fréquents) et dans une enquête étaient présents chez 13% de toutes les femmes testées [163].

Différents types d'indications peuvent aider à classer ces variants comme délétères ou neutres en ce qui concerne la maladie qui nous intéresse : il s'agit de données de génétique humaine comme les analyses de ségrégation ou les fréquences alléliques chez les cas comme chez les témoins; des essais fonctionnels, souvent réalisés dans des organismes modèles; et d'analyses de séquences, souvent combinées à des alignements de séquence multiples inter espèces ou des structures en cristal. Chacune de ces sources d'indications comporte des avantages particuliers et des limites pour traiter le problème général de la causalité des variants de séquence. Nous intéressent au *BRCA1* et au *BRCA2*, nous réalisons deux études liées entre elles dont le but est de classer ces variants de séquence. Des questions semblables apparaissent dans le test génétique à la recherche d'autres maladies de longue latence, toutes liées

au cancer (comme MSH1, MLH2 dans le cancer colorectal héréditaire) et d'autres maladies (comme PS1 et PS2 dans la démence précoce), de sorte que notre approche peut en fin de compte avoir une grande applicabilité.

Dans la première étude, nous utilisons la combinaison d'alignements multiples de séquences orthologues de *BRCA1* et de *BRCA2* et une mesure de la différence chimique entre les acides aminés présents dans les résidus individuels des alignements de séquences pour classer les variants faux-sens et les délétions à l'intérieur du cadre décelés au cours du criblage mutationnel de ces gènes. Dans l'analyse d'une base de données des variants de séquence mis en évidence par le test de la totalité de la séquence de *BRCA1* pour 20 000 individus, 314 changements faux-sens différents et huit délétions à l'intérieur du cadre au total ont été observés. Initialement, seuls 21 de ces changements faux-sens ont été classés comme délétères et 14 comme neutres ou de peu d'importance clinique. À l'aide de notre nouvelle technique basée sur l'alignement, nous avons été en mesure de déterminer 50 variants faux-sens supplémentaires et deux délétions à l'intérieur du cadre comme probablement délétères et 92 variants faux-sens comme probablement neutres. Un test interne de l'analyse concorde avec notre classification des variants désignés comme probablement délétères. Cependant, il est déjà clair que l'incorporation de nouvelles séquences orthologues de longueur totale de *BRCA1* et/ou de *BRCA2* dans nos alignements de séquence améliorera encore la sensibilité et la spécificité de l'analyse, et que l'algorithme de la classification peut être amélioré.

Dans la seconde étude, en collaboration avec le *Breast Cancer Information Core*, nous élaborons des méthodes pour combiner plusieurs types indépendants de données pour analyser des variants de séquence non classés. Les méthodes actuellement évaluées comprennent la co-ségrégation de ces variants avec la maladie au sein de groupes de petites

familles; la corrélation entre le phénotype de cas index mis ensemble par rapport au phénotype de groupes de familles dont ces cas index sont issus, un test fonctionnel basé sur la formation de micronoyaux en réponse aux rayonnements ionisants (les premiers résultats ont montré une différence statistiquement très significative entre les lignées cellulaires *BRCA*<sup>+/-</sup> et *BRCA* de type sauvage à l'aide de ce test); et la méthode basée sur l'alignement de séquence décrite plus haut.

#### **Etude de cohorte internationale sur les porteurs des gènes *BRCA 1* et *2* (IBCCS)**

D.E. Goldgar, M. Corbex, A.J. Sasco, O. Yaqoubi, C. Bonnardel, H. Renard; avec le concours de l'*IBCCS Consortium*. Avec le soutien du programme l'Europe contre le Cancer de l'Union européenne

Pour déterminer avec précision les risques de cancer dus aux mutations des gènes de prédisposition au cancer du sein *BRCA1* et *BRCA2*, examiner le rôle d'autres facteurs de risque connus pour modifier ces risques, et évaluer l'efficacité de différentes stratégies de prévention, nous menons une étude prospective multicentrique d'observation de porteurs identifiés de ces gènes. Quatorze centres répartis dans 11 pays participent à cette étude et les données de l'étude INHERIT du Québec, sont maintenant incorporés à la base de données IBCCS. Ce projet est intégré dans le cadre du grand Réseau européen du cancer du sein. Le recueil des données et leur transfert sont gérés à l'aide du système de base de données relationnel ORACLE. Quelque 2000 sujets ont à présent été recrutés dans la base de données du projet et les données sur le premier suivi s'accumulent; près de 800 questionnaires de suivi sont déjà parvenus au CIRC. 31 cancers incidents et 18 cancers incidents de l'ovaire ont été observés chez ces sujets.

Parallèlement, nous avons entrepris une analyse de cohorte rétrospective portant sur 1601 porteurs des *BRCA1/2*. Deux approches analytiques ont été utilisées, un modèle de dangers proportionnel de Cox avec des covariates chrono-

dépendantes (là où c'était approprié) et une étude cas-témoins appariée de 323 cas interrogés dans les cinq ans suivant le diagnostic et 520 témoins appariés à ces cas sur l'âge au diagnostic/censure, pays d'origine et gène. Les premières analyses avec ces deux approches ont montré les effets clairs de la parité et de l'exposition aux rayonnements (clichés thoraciques), ainsi qu'un effet protecteur plus faible de l'indice de masse corporelle, mais elles n'ont pas confirmé un effet protecteur qui était précédemment suggéré par d'autres études de l'utilisation du tabac chez les porteurs de *BRCA*.

#### **Cartographie des locus de prédisposition au cancer du sein autres que les *BRCA1* et *2***

D.E. Goldgar H. Renard, C. Bonnardel; avec le concours de P. Devilee, Leyde (Pays-Bas); D.F. Easton, Cambridge (RU); G. Mann, Sydney (Australie); M.R. Stratton, Sutton (RU); et l'*International BRCA3 Linkage Consortium*. Avec le soutien de l'*Association for International Cancer Research* et de la *SwissBridge Foundation*

Les mutations de la lignée germinale des gènes *BRCA1* et *BRCA2* n'expliquent qu'une minorité de l'excès d'aggrégation familiale observé pour le cancer du sein préménopausique (Figure 43). Le but du projet est d'identifier la localisation chromosomique d'un locus de prédisposition supplémentaire ou davantage pour le cancer du sein et d'estimer la fréquence et les risques dus à ces gènes. À cet effet, nous sommes en train d'analyser les données du génotypage de 576 échantillons d'ADN recueillis auprès de 138 familles satisfaisant aux critères de trois cas échantillonnés de cancer du sein diagnostiqués avant l'âge de 60 ans sans mutation identifiée des gènes *BRCA1/2*. Récemment, il a été avancé que deux mutations spécifiques du gène *ATM* (7271T→G et IVS10-6T→G) conféraient des risques de cancer du sein semblables aux mutations des *BRCA1* ou *BRCA2*. Nous avons évalué ces résultats dans une étude collective de 961 familles à cancer du sein non lié à *BRCA1/2* et provenant de diverses régions géographiques. Nous

n'avons pas pu déceler la mutation d'*ATM* 7271T→G dans ces familles, mais la mutation IVS10-6T→G a été décelée dans huit d'entre elles. Les familles positives pour la mutation venaient toutes des Pays-Bas ou d'Autriche. La fréquence de cette mutation d'*ATM* IVS10-6T→G chez les familles hollandaises et autrichiennes atteintes d'un cancer du sein non-*BRCA1/BRCA2* était semblable à celle des individus témoins appariés dans la population. L'analyse bayésienne de liaison chez les familles positives pour la mutation IVS10-6T→G dans le gène *ATM* a montré une probabilité globale postérieure très faible de causalité pour cette mutation. Nous en concluons que la mutation IVS10-6T→G de l'*ATM* ne confère pas un risque significativement élevé de cancer du sein et que la mutation 7271T→G de l'*ATM* est un événement rare dans le cancer du sein familial [486].

Nous avons également évalué le rôle du variant *CHK2*\*1100delC dans le cancer du sein masculin. Il a été rapporté que ce variant confère un risque dix fois plus élevé de cancer du sein chez les hommes. Cependant, après avoir testé ce variant dans 138 cas de cancer du sein masculin et 3000 témoins, nous n'avons trouvé aucune indication d'un effet de cette mutation comme facteur de risque [328].

### Prédispositions génétiques aux cancers du sein et de l'ovaire

O. Sinilnikova, C. Szabo, D. Hughes, S. Ginothac, C. Coutanson, S. Burlinchnon, L. Barjhoux; avec le concours de G. Lenoir, D. Stoppa-Lyonnet, Paris (France); H. Lynch, Omaha, NE (USA); S. Mazoyer, C. Lasset, Lyon (France); S. de SanJosé, Barcelone (Espagne); et le *Breast Cancer Linkage Consortium*. Bien que les mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* confèrent un risque élevé de cancer du sein et de l'ovaire, une grande variabilité dans l'âge au diagnostic et la localisation de cancer peut s'observer, même entre les porteurs de la même mutation. Au cours des deux dernières années, nous avons créé une collection d'échantillons d'ADN provenant de porteurs individuels de mutations *BRCA1/2* clairement délétères. Grâce à cette ressource, nous avons confirmé une

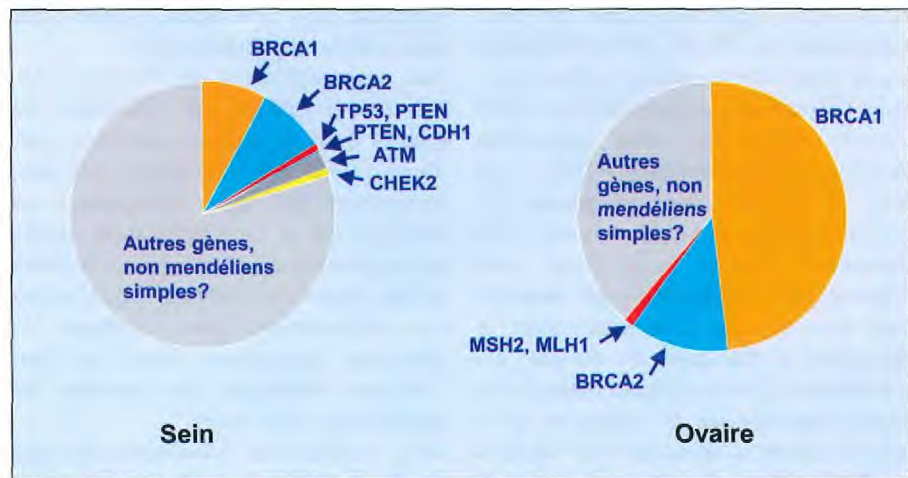


Figure 43. La prédisposition génétique représente 25 % à 30 % de la variation du risque de cancer du sein entre individus. Les gènes de prédisposition connus représentent moins de 25 % du risque génétique (moins de 6 % environ du risque global). En revanche, les gènes connus représentent bien plus de 50 % de la prédisposition au cancer de l'ovaire. Permission de Douglas Easton, Cancer Research UK

association entre le risque de cancer du sein et un polymorphisme de longueur de fragments répétés dans le gène du récepteur des androgènes, et une seconde étude a trouvé un effet du chromosome de type sauvage sur le risque de cancer ovarien chez les porteurs du *BRCA1*. Nous participons également à de grandes études internationales en collaboration pour examiner le rôle des polymorphismes des locus de *BRCA2*, *RAD51* et *AIB1* comme modificateurs potentiels du risque de cancer chez les porteurs de *BRCA*.

### Variabilité des gènes impliqués dans l'inflammation et risque de cancer du tractus gastro-intestinal

D.G. Cox, S. Landi, F. Canzian, S. Franceschi, L. Gioia, M. Plummer; avec le concours de B. Crusius, S. Peña, Amsterdam (Pays-Bas); I. Kato, Detroit, MI (USA); J.C. Machado, Porto (Portugal); V. Moreno, C.A. González, Barcelone (Espagne); N. Rothman, Bethesda, MD (USA); et les collaborateurs de l'étude EPIC

L'inflammation semble être un facteur important dans la cancérogenèse. Les prostaglandines, qui sont des médiateurs très importants de l'inflammation, peuvent être impliquées dans ces effets par une prolifération cellulaire accrue, l'angiogénèse, le métabolisme des cancérogènes ou la modulation du système immunitaire. Deux isoformes de la synthétase des prostaglandines (également connue sous

le nom de cyclo-oxygénase), la *PTGS1* et la *PTGS2* (*COX1* et *COX2*), ont été impliquées dans la cancérogenèse colique et gastrique. La *PTGS2* est exprimée à des niveaux élevés dans les cancers coliques et gastriques chez l'homme et chez le rongeur. Les personnes qui utilisent régulièrement des anti-inflammatoires non-stéroïdes qui agissent principalement par inhibition de l'activité de la *PTGS*, ont un risque de cancer du côlon et de l'estomac très réduit.

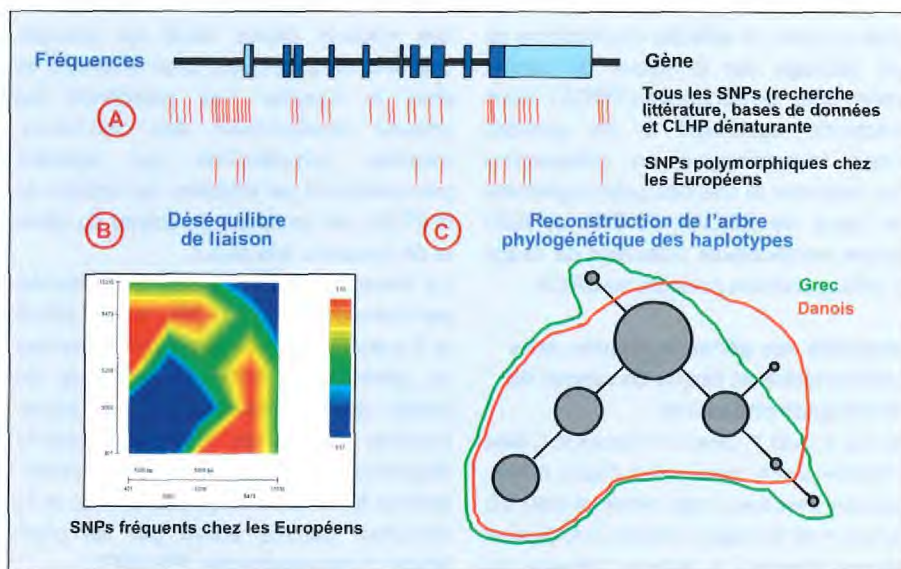
La transcription de *PTGS2* est stimulée par l'interleukine-1  $\beta$  (*IL1B*), par le *NF $\kappa$ B* et il a été montré que les polymorphismes du gène *IL1B* modulent le risque de cancer de l'estomac induit par *H. pylori*. D'autres importantes molécules dans la régulation de l'inflammation sont l'interleukine 6 (*IL6*), l'interleukine 8 (*IL8*) et le récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxydase (*PPARG*).

Nous avons étudié quatre polymorphismes de la *PTGS2* (Figure 44) dans une série de 146 cas de maladie intestinale inflammatoire (un facteur de risque connu de cancer colorectal) et de 367 témoins des Pays-Bas. Deux de ces polymorphismes ont été associés à un risque moyennement accru de faire une maladie intestinale inflammatoire et l'haplotype composé des deux allèles à risque a été associé à un risque fortement accru.

Nous avons également étudié les polymorphismes de *PTGS2*, *IL1B* et plusieurs autres gènes impliqués dans l'inflammation dans 375 cas de cancer colorectal et 375 témoins d'Espagne. Une association légère à un polymorphisme *PTGS2* a été mise en évidence dans ce groupe. Un polymorphisme de *IL1B* montrait une association avec le cancer rectal dans l'homozygotie; l'association est devenue plus forte lorsque l'interaction avec le tabagisme a été prise en compte. Ce résultat peut aider à expliquer pourquoi les études passées sur le tabagisme et le cancer colorectal donnaient des résultats conflictuels. En outre, nous avons trouvé des associations modérées mais significatives avec des polymorphismes de *IL6*, *IL8* et *PPARG* [261]. Les travaux sont en cours pour élaborer un modèle comprenant tous les polymorphismes qui ont montré des associations au cancer

colorectal dans cette étude, et notamment pour explorer leurs interactions. Des polymorphismes de *PTGS2*, *IL1B*, *IL6*, *IL8* et *PPARG* ont également été étudiés dans le cadre d'une étude cas-témoins sur les adénomes coliques, comprenant 232 cas et 233 témoins. Le statut de cas et de témoin a été certifié par sigmoïdoscopie réalisée au moment du recrutement de tous les sujets, suivie par colonoscopie pour confirmer la présence d'adénomes chez les cas. L'analyse statistique des données de génotypage est en cours. Nous étudions les polymorphismes des gènes impliqués dans l'inflammation dans trois études portant sur le cancer et les lésions précancéreuses de l'estomac. La première examine les lésions préneoplasiques de l'estomac à l'aide d'échantillons biologiques recueillis sur 2200 sujets vivant dans une région des Andes

vénézuéliennes où les taux d'infection par *H. pylori* sont élevés. Toute la gamme des altérations allant de la gastrite superficielle à la métaplasie intestinale ont été observées chez ces sujets. Nous extrayons l'ADN de tous les échantillons pour être en mesure de génotyper une gamme de polymorphismes liés à l'infection à *H. pylori* et à la réponse inflammatoire. La seconde est une étude cas-témoins menée à l'intérieur de la cohorte EPIC dont l'objectif est d'éclaircir des facteurs de risque génétiques et environnementaux de cancer gastrique (EUR-GAST; voir Section 2.3). A la suite de la certification des 320 cas et de la sélection de 1280 témoins, l'ADN a été extrait et la banque biologique a été constituée. Nous avons réalisé le génotypage pour des polymorphismes de *PTGS2* et de *IL1B* sur tous les sujets sélectionnés jusqu'à présent. Dans la troisième étude, on a génotypé les polymorphismes de *PTGS2*, de *IL6*, de *IL8* et de *PPARG* dans une série de 219 cas de cancer de l'estomac et 302 témoins du Portugal. L'analyse statistique de ces données, par rapport à l'information sur la souche de *H. pylori*, est en cours.



**Figure 44.** Caractérisation des polymorphismes génétiques du gène de la synthétase de la prostaglandine 2 (*PTGS2*). A. Structure génomique de *PTGS2* (barre noire : séquence non exonique; boîtes bleu clair : exons, parties non traduites; boîtes bleu foncé : exons, parties codantes; lignes rouges : SNP). Un catalogue complet des polymorphismes du gène a été compilé grâce aux données de la littérature et aux recherches par CLHP sur gel dénaturant au laboratoire. Les points polymorphes (SNP) présents chez les individus de type européen à une fréquence d'au moins 5 % ont été sélectionnés pour des études d'association basées sur des sujets d'origine européenne. B. Les haplotypes reconstruits parmi les SNP européens montrent un déséquilibre de liaison relativement élevé dans ce gène, comme en témoigne le graphique de type GOLD. C. Les relations phylogénétiques entre différents haplotypes trouvés dans le gène ont été reconstruits (les différents haplotypes sont représentés par des cercles dont le diamètre est proportionnel aux fréquences des haplotypes). Les haplotypes les plus importants sont présents dans toutes les populations européennes testées, mais certains des plus rares sont spécifiques de certaines populations (on voit des exemples d'un haplotype rare découvert seulement dans des échantillons grecs et d'un autre découvert seulement dans des échantillons danois).

### Polymorphismes des gènes liés au métabolisme des xénobiotiques et à la réparation de l'ADN dans le cancer colorectal

A. Chabrier, F. Gemignani, L. Gioia, S. Landi, F. Canzian; avec le concours de S. Chanock, Bethesda, MD (USA); V. Moreno, Barcelone (Espagne)

Les effets des variants génétiques et de leurs interactions entre eux ainsi qu'avec les expositions environnementales (comme les expositions alimentaires, le tabac et l'alcool) sont importants pour l'identification de groupes à haut risque au niveau de la population comme pour l'évaluation des profils de risque de plusieurs néoplasies au niveau individuel. C'est particulièrement vrai d'un organe comme le côlon, qui est exposé à un grand nombre d'agents environnementaux. Il est probable que la susceptibilité au cancer colorectal est par conséquent de nature multifactorielle.

Une recherche complète des polymorphismes connus de 54 gènes sélectionnés intervenant dans différentes voies du métabolisme des xénobiotiques, de la réparation de l'ADN et du contrôle du cycle cellulaire a été réalisée, dans la littérature et dans les bases de données des polymorphismes publiquement disponibles [175]. Pour chaque polymorphisme, nous avons cherché à identifier sa position exacte dans le gène, la nature de la variation génétique et les fréquences alléliques dans diverses populations humaines. Au total, 343 points polymorphes (SNP) ont été listés. Un sous-ensemble de 166 SNP avec une haute fréquence allélique ou avec une association précédemment rapportée au cancer a été sélectionné et utilisé pour concevoir la *MetaboChip*, une puce à ADN de génotypage par extension d'amorce (voir Section 6.1). Des conditions ACP multiplexes ont été établies. La validation de la puce à ADN avec un ensemble d'échantillons génotypés aux mêmes 166 points polymorphes avec des techniques de référence a été réalisée, avec des résultats satisfaisants [260]. Nous avons utilisé la *MetaboChip* pour génotyper 375 cas de cancer colorectal et 375 témoins dans la population espagnole. Les résultats confirment l'association de certains points polymorphes précédemment rapportée à un risque de cancer colorectal (points polymorphes dans *CYP2E1*, *CYP2C9*, *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1*, *NAT1*, *NAT2*, *GSTM3* et *UGT*). En outre, nous avons trouvé des associations significatives avec des polymorphismes de *DRD2*, *DRD4* et *TP53*. Le rôle fonctionnel éventuel des polymorphismes de *TP53* était étudié par l'examen des transcrits d'ARNm de *TP53* dans des lignées cellulaires lymphoblastoïdes avec différents génotypes. Nous avons trouvé des niveaux réduits d'ARNm de *TP53* associés à la présence d'un allèle spécifique, ce qui laisse penser que ces polymorphismes jouent un rôle fonctionnel. Des données détaillées sur les habitudes liées au mode de vie des sujets d'étude sont utilisées pour explorer les interactions gènes-environnement.

### Analyses d'ensemble des données portant sur les polymorphismes génétiques et risque de cancer humain

P. Boffetta, P. Brennan, R. Hung, W.J. Lee, M. Hashibe; avec le concours de S. Benhamou, Paris (France); L. Engel, N. Rothman, Bethesda, MD (USA); E. Taioli, Milan (Italie); et les participants à l'étude GSEC

Les études passées sur le rôle des polymorphismes des gènes intervenant dans l'activation et la détoxification des cancérigènes et leurs interactions avec les expositions environnementales souffraient en général de leur petite taille. L'étude collective internationale sur la prédisposition génétique aux cancérigènes de l'environnement, coordonnée par le Dr E. Taioli (Milan, Italie), rassemble et analyse les données de ces études. Ainsi, plusieurs analyses ont été menées.

L'étude d'ensemble de 14 études cas-témoins du **cancer du poumon** chez des non-fumeurs d'origine européenne avec des informations comparables entre elles, sur les polymorphismes génétiques rassemblait les données brutes de 302 cas et de 1631 témoins au total. Le RRA du cancer du poumon pour le polymorphisme du variant *CYP1A1* Ile(462)Val (Ile/Val, Val/Val) était de 2,99 (IC à 95%, 1,51–5,91); cet effet était plus fort pour l'adénocarcinome pulmonaire. Ces études laissent penser qu'il existe un effet combiné du polymorphisme *CYP1A1* Ile(462)Val et le génotype *GSTM1-nul* [204].

Une analyse semblable menée sur 261 jeunes cas de cancer du poumon et 1452 témoins (jusqu'à 45 ans d'âge au diagnostic) a montré une association marginalement significative entre le cancer du poumon et le génotype *GSTT1-nul* (RRA = 1,2, IC à 95%, 1,0–1,6) et une association significative entre le cancer du poumon et le génotype de l'allèle variant homozygote *CYP1A1* Msp1 (*CYP1A1*\*2A et \*2B) (RRA = 4,7, IC à 95%, 1,2–19,0) [489].

Une autre analyse d'ensemble des données originales d'environ 9500 sujets réunis dans 21 études cas-témoins de l'ensemble de données GSEC, comprenant tous les âges et tous les types de

fumeurs, n'a mis en évidence aucune indication d'un risque accru de cancer du poumon chez les porteurs du génotype *GSTM1-nul* ni d'interaction entre le génotype *GSTM1* et le statut de fumeur ou la consommation de tabac cumulée [30].

Enfin, une analyse d'ensemble de huit études regroupant au total 986 cas et 1633 témoins a été réalisée pour étudier le rôle des polymorphismes de l'époxyde hydrolase microsomique dans l'étiologie du cancer du poumon. Une diminution significative du risque de cancer du poumon a été observée pour le génotype exon 3 His/His. Le RRA associé à une activité mEH prédite élevée, par rapport à une faible activité, était de 1,18 (IC à 95%, 0,92–1,52) [268].

Des risques de **cancer de la vessie** accrus de façon significative associés à un statut *GSTM1-nul* ont été observés dans une analyse d'ensemble de données originales provenant de 10 études (1496 cas et 1444 témoins). On ne disposait d'aucune indication d'une interaction multiplicatrice entre le génotype *GSTM1-nul* et le fait d'avoir jamais fumé par rapport au cancer de la vessie [143].

Parallèlement, les données de sept études du risque de **cancer de la tête et du cou** ont été rassemblées par rapport au génotype de l'alcool-déshydrogénase type 3 (*ADH3*) et la consommation d'alcool. Dans une analyse combinée rassemblant 1325 cas (758 cancers de la cavité buccale, 292 du pharynx, 261 du larynx) et 1760 témoins, on n'a observé aucun risque significativement accru des cancers de la tête et du cou pour le génotype *ADH3*\*1/2 hétérozygote ou le génotype *ADH3*\*1/1 homozygote. On dispose d'indications d'une interaction entre le génotype *ADH3*\*1/1 et la quantité d'alcool consommée [87].

### Trisomie 21 et cancer

A.J. Sasco, V. Luzon; avec le concours de D. Satgé, Tulle (France)

L'analyse détaillée des profils tumoraux par rapport à certaines anomalies génétiques, comme le syndrome de Down, peut constituer un outil épidémiologique pour la formulation d'hypothèses moléculaires. A

l'aide du réseau français d'oncologie pédiatrique, nous avons réalisé une étude dont l'objectif était d'identifier tous les cas de tumeurs solides chez les enfants trisomiques âgés de 14 ans ou plus. Une incidence tumorale beaucoup plus faible que celle qui était attendue a été mise en évidence, avec des déficits particulièrement notables pour les tumeurs du SNC et les néoplasmes embryonnaires [433]. Ceci était en contraste avec l'excès bien connu de leucémie dans cette population, ainsi que les excès plus faibles des lymphomes et des tumeurs des cellules germinales. La connaissance de ce syndrome est importante, notamment pour ce qui est de la sensibilité des trisomiques aux traitements anti-cancéreux [432].

De même, dans la population adulte atteinte de trisomie 21, dans laquelle nous avons précédemment démontré un net déficit de survenue du cancer du sein, la sensibilité aux rayonnements peut nécessiter l'utilisation de directives de dépistage adaptées [431].

#### **Etudes génétiques et fonctionnelles de SAP et de gènes liés à SAP, dans le XLP et d'autres maladies associées au VEB**

L. Yin, U. Al-Alem, W.M. Tong, C. Li, J.J. Medard, S. Pauly, M. Corbex, D.E. Goldgar, Z.Q. Wang, G. Romeo, S.V. Tavtigian

La maladie lymphoproliférative liée au chromosome X (XLP) est une immunodéficiência héritée caractérisée par une susceptibilité sélective au virus d'Epstein-Barr (VEB). Le VEB est également impliqué dans le carcinome rhinopharyngé (CRP), le lymphome de Burkitt (LB), la maladie de Hodgkin, le lymphome non hodgkinien et les lymphomes chez les patients immunodéficients, y compris les sidéens et les bénéficiaires de transplantation d'organe ayant subi une thérapie immunosuppressive (*IARC Monographs*, vol. 70, pp. 47–373, 1997). Une des causes majeures de XLP est constituée par les mutations inactivantes du gène de prédisposition au XLP SAP (ou *SH2D1A*). L'élucidation des mécanismes sous-tendant le XLP pourrait aider à révéler la base moléculaire de

toutes ces tumeurs fréquentes associées au VEB.

Il a été bien établi que la protéine SAP interagit avec les domaines cytoplasmiques de SLAM et de plusieurs molécules de la famille du récepteur de SLAM/CD2, appartenant à la superfamille des immunoglobulines (Latour & Veillete, 2003, *Immunol. Rev.*, **192**, 212–224). Il est raisonnable de poser l'hypothèse que les altérations de SAP et de ses voies de transduction du signal voisines interviennent dans toutes les diverses maladies associées au VEB.

#### *Etudes génétiques*

Grâce à des approches génétiques, nous étudions la participation de *SAP* et de *SLAM* aux pathologies associées au VEB. Nous avons identifié des points polymorphes des gènes *SAP* et *SLAM* [153] et mis au point des dosages pour génotyper ces points polymorphes chez un grand nombre d'individus. Nous analysons des échantillons d'ADN provenant de patients atteints de CRP et sur des témoins normaux qui leur sont appariés, en collaboration avec le Centre du Cancer de la Faculté de Médecine de l'Université Sun Yat-Sen à Guangzhou (Chine). Nous avons également réalisé un criblage mutationnel et des études d'association de *SAP* et de *SLAM* chez les patients atteints de LB, et analysé la PH dans la totalité du génome dans des lignées cellulaires de LB par rapport à l'ADN de lignées cellulaires lymphoblastoïdes des mêmes patients [463].

#### *Etudes fonctionnelles*

Nous avons étudié la fonction de *SAP* par caractérisation de souris *sap*-déficientes créées au CIRC. Pour tester leur susceptibilité aux infections virales, nous avons infecté des souris mutantes et des souris de type sauvage par l'herpèsvirus gamma murin 68 (MVH-68), qui est un homologue du VEB. La prolifération exacerbée de cellules CD8<sup>+</sup> et une infiltration lymphocytaire plus disséminée ont été observées chez les souris mutantes par rapport à leurs congénaires normaux des mêmes portées. Par conséquent, les souris *sap*-

déficientes témoignaient de lésions tissulaires chroniques et d'hémophagocytose. Ces phénotypes rappellent la réponse immunitaire anormale chez les patients atteints de XLP, bien que ces troubles soient moins sévères que chez l'homme. Notamment, la réactivation du MVH-68 a été observée chez les souris *sap*-déficientes, ce qui indique un contrôle perturbé du virus à long terme [480]. De plus, comme chez les patients atteints de XLP, l'hypogammaglobulinémie est évidente chez les souris mutantes, que ce soit avant ou après l'infection virale. Les études *in vitro* menées sur les cellules mutantes ont révélé une dysfonction des cellules B primaires dans la production d'immunoglobuline. Si l'on pense que XLP est dû à un défaut de cellules T et NK, nos résultats indiquent que les cellules B peuvent aussi être affectées.

#### **Etudes fonctionnelles de la protéine Dok1 associée à SAP/SH2D1A et son rôle dans les pathologies malignes humaines**

B.S. Sylla, S.H. Lee, F. Roy, J. Michelon; avec le concours de P. Jurdic, C. Dumontet, Lyon (France); E. Kieff, Boston, MA; R. Kobayashi, Houston, TX, (USA)

Les altérations des réseaux de transduction du signal sont impliquées dans divers processus pathologiques, y compris le cancer. La phosphorylation ou la déphosphorylation des protéines clés dans une voie de transduction du signal donnée sont importantes pour la prolifération et la transformation cellulaires. Nous étudions la régulation de signalisation de Dok1 par la phosphorylation et son implication potentielle dans le cancer humain.

#### *IKK régule la fonction de Dok1 par la phosphorylation*

Dok1 ou p62 dok est une abondante protéine adaptateur associée à Ras-GAP qui est en aval des tyrosines-kinases. Dok1 est constitutivement phosphorylé par la tyrosine dans de nombreuses cellules transformées ou suivant la stimulation par le récepteur des facteurs de croissance ou les tyrosines-kinases non récepteurs. La phosphorylation de Dok1 par la tyrosine est également induite au cours de

l'activation des cellules B ou T. Dok1 inhibe l'activité kinase MAP, régule négativement la prolifération cellulaire et supprime la transformation cellulaire et la leucémogénèse. Il médie également l'adhérence cellulaire, l'étalement, la migration et l'apoptose induite par l'activine, et module la signalisation des récepteurs des cellules T ou B. Dok1 phosphorylé interagit avec d'autres molécules de signalisation contenant des domaines SH2 (intervenant dans les interactions protéine-à-protéine dépendantes de la phosphotyrosine), y compris SAP (également connu sous le nom de SH2D1A), le produit du gène XLP (voir supra). L'association SAP/Dok1 peut jouer un rôle dans la maladie XLP, la protéine mutante SAP mise en évidence chez les patients atteints de XLP ne pouvant interagir avec Dok1. Par conséquent, élucider le rôle de ces molécules nous aiderait à comprendre la pathologie lymphoïde maligne.

La signalisation tyrosine-kinase peut également activer le facteur de nécrose NF- $\kappa$ B; SAP, qui se trouve en aval de SLAM, est impliqué dans l'activation du NF- $\kappa$ B, médié via la voie de la tyrosine-kinase. Les effets de Dok1 peuvent par conséquent être modulés par l'activation de NF- $\kappa$ B et de la SAP. Nous avons montré que l'enzyme kinase  $\beta$  (IKK $\beta$ ), l'élément critique de la voie d'activation du NF- $\kappa$ B, s'associe à Dok1 et module sa fonction par la phosphorylation de résidus spécifiques de la sérine situés sur l'extrémité C de la protéine. Nous avons montré que les inducteurs du NF- $\kappa$ B, comme le facteur de nécrose tumorale (TNF)- $\alpha$  et l'interleukine-1 (IL-1), activent IKK $\beta$  et provoquent la phosphorylation de la sérine dans Dok1. De plus, les rayonnements ionisants induisent la phosphorylation de Dok1 qui est dépendante d'ATM. De plus, Dok1 déficiente pour la phosphorylation de IKK $\beta$  a une capacité amoindrie pour l'inhibition de la croissance cellulaire, l'inhibition de l'activation de la MAP-kinase induite par PDGF et la promotion de la motilité cellulaire, tandis que Dok1 avec les sérines critiques mutées aux acides glutamiques

amélioreraient la motilité cellulaire. Le fait que les sites de phosphorylation de IKK $\beta$  dans Dok1 se chevauchent avec le site de liaison SAP laisse penser que SAP peut jouer un rôle dans la régulation de Dok1. Nos résultats indiquent que le TNF- $\alpha$ , IL-1 ou les rayonnements peuvent induire la phosphorylation de Dok1 par IKK $\beta$  et réguler les effets de Dok1 en aval de l'activation de la tyrosine-kinase. Globalement, ces résultats indiquent que Dok1 joue un rôle important dans le contrôle de diverses fonctions cellulaires et que la tyrosine-kinase et que les voies de signalisation IKK sont des régulateurs clés.

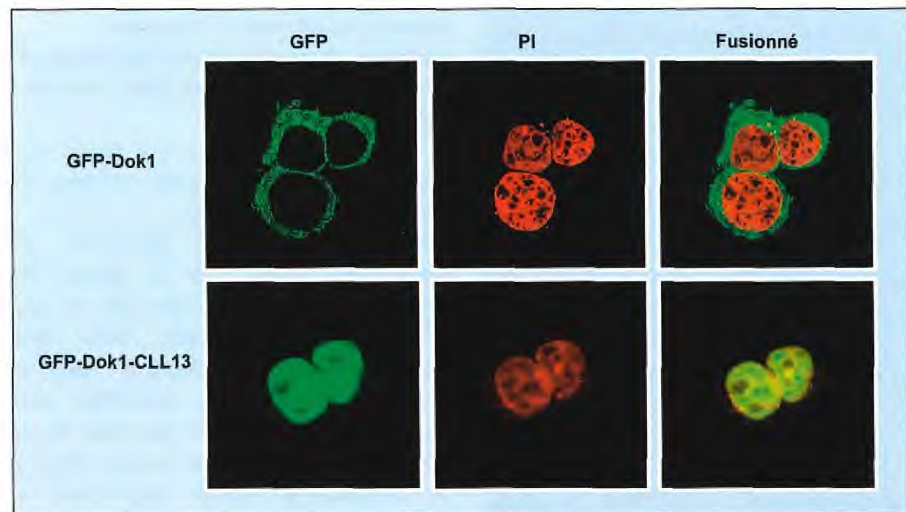
#### *Dok1 est muté dans les leucémies humaines*

La localisation du gène *Dok1* au chromosome humain 2p13, une région fréquemment réarrangée dans la leucémie, y compris dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC), et le rôle de suppresseur de tumeur que l'on propose pour Dok1, nous ont poussés à rechercher des altérations de Dok1 dans les cellules leucémiques. Des échantillons de LLC et de LB ont été analysés à la recherche de mutations et d'une expression altérée du gène *Dok1* à l'aide d'approches ACP hétéroduplexes et semi-quantitatives. On a

observé que l'expression de *Dok1* était régulée négativement dans certains des échantillons. De plus, une délétion GGCC à quatre nucléotides dans la région codante a été mise en évidence chez un patient atteint de LLC. Cette mutation provoque un déplacement du cadre qui amène la troncature de la protéine à la terminaison carboxyle, avec l'acquisition d'une nouvelle séquence d'acide aminé. Contrairement à la protéine Dok1 de type sauvage, qui a une localisation cytoplasmique/ membranaire, le mutant Dok1 est une protéine nucléaire contenant deux signaux de localisation nucléaire fonctionnels (Figure 45). Si la surexpression de Dok1 de type sauvage inhibait l'activation MAP-kinase induite par PDGF, cette inhibition n'a pas été observée avec le mutant Dok1. Il s'agit là du premier exemple d'une mutation de Dok1 dans le LLC-B et les résultats laissent penser que Dok1 peut jouer un rôle dans la leucémogénèse.

#### **Modèles animaux pour la néoplasie endocrinienne multiple humaine de type 1 (NEM1)**

P. Bertolino, W.-M. Tong, D. Galendo, Z.-Q. Wang; avec le concours de A. Aguzzi, Zürich; P.L. Herrera, Genève (Suisse); C.-X. Zhang, Lyon (France)  
La néoplasie endocrinienne multiple de



**Figure 45.** La mutation de Dok1 dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) altère sa fonction. Analyse par microscopie confocale de GFP-Dok1 de type sauvage et de GFP-Dok1-CLL13, un mutant tronqué identifié dans la LLC. Alors que Dok1 se situe dans le cytoplasme pour inhiber la prolifération cellulaire, le gène Dok1 mutant est mal situé dans le noyau.

type 1 (NEM1) est un syndrome héréditaire caractérisé par la survenue de tumeurs endocrines multiples de la parathyroïde, du pancréas et de la glande pituitaire antérieure. Pour étudier la fonction biologique du produit du gène de la NEM1 (la ménine) et créer des modèles animaux pour étudier son rôle dans la tumorigenèse, le gène *Nem1* a été perturbé chez des souris. Les embryons mutants *Nem1*-nuls mouraient aux jours 11,5–13,5, avec des anomalies du tube neural, du cœur et du foie. L'analyse par chimérisme a révélé que les cellules dépourvues de ménine ne semblent pas avoir d'anomalie autonome des cellules. Il est clair que la ménine joue un rôle important dans le développement embryonnaire de multiples organes [33]. Nous avons évalué en plus le rôle supposé de *Nem1* dans la suppression tumorale. Les souris mutantes hétérozygotes *Nem1* développaient le même nombre de tumeurs endocrines majeures que l'on enregistre chez les patients atteints de NEM1, affectant la parathyroïde, les îlots pancréatiques, les glandes pituitaires et adrénales, ainsi que la thyroïde, et montrant une progression tumorale

multistade avec un potentiel métastatique. Notamment, on a observé des gastrinomes extra-pancréatiques, des glucagonomes pancréatiques et des tumeurs produisant des hormones dans les îlots. On a également noté une incidence élevée de tumeurs gonadales d'origine endocrine, à savoir des tumeurs à cellules de Leydig et des tumeurs des cordons sexuels à cellules stromales chez des souris mutantes hétérozygotes *Nem1*. La perturbation hormonale, comme des niveaux d'insuline et d'hormones parathyroïdiennes anormaux, ont été également observés chez ces souris. Ces tumeurs ont été associées à la perte de l'hétérozygotie de l'allèle *Nem1* de type sauvage, ce qui laisse penser que la ménine intervient dans la suppression du développement de ces tumeurs endocrines. Tous ces traits rappellent les symptômes NEM1 chez l'homme et permettent de créer des souris mutantes hétérozygotes pour *Nem1* comme modèle pour cette maladie [34]. Pour rechercher des indications directes du rôle causal de la ménine dans la suppression du développement tumoral et

pour circonvenir le phénotype de létalité embryonnaire, nous avons généré des souris transgéniques déficientes "conditionnelles" pour la *Nem1* dans lesquelles le gène *Nem1* est perturbé de façon spécifique dans les cellules  $\beta$  pancréatiques. Ces souris commencent à développer des îlots hyperplasiques dès l'âge de deux mois et des insulinomes à six mois d'âge. Les lésions des îlots montraient des traits de progression tumorale multistade, y compris une dédifférenciation des cellules  $\beta$ , l'angiogenèse et une expression altérée de la E-cadhérine et de la  $\beta$ -caténine. De plus, la perturbation des taux de glucose et d'insuline sanguins était corrélée au développement tumoral, ce qui mimique les symptômes de la NEM1 humaine [35]. Les souris avec une mutation hétérozygote *Nem1* ou avec une délétion spécifique du tissu de la ménine se sont révélées un outil puissant pour l'étude des mécanismes de la tumorigenèse liée à la NEM1 et peuvent être utilisées pour tester des agents chimiothérapeutiques.

### 4.3 Rôle du stress oxydatif en cancérogenèse

On considère que le stress oxydatif occasionné par des facteurs biologiques, chimiques et physiques, est associé à un risque accru de cancer en différents sites de l'organisme. Les cellules mammaires induisent et/ou activent plusieurs enzymes génératrices d'oxydants. Ces enzymes produisent de fortes concentrations d'oxydants et divers radicaux libres qui peuvent endommager l'ADN, l'ARN, les lipides et les protéines. Ces espèces réactives entraînent ainsi une augmentation des mutations de même qu'un dysfonctionnement des enzymes et des protéines, et contribuent de cette façon aux multiples étapes du processus de cancérogenèse. Le contrôle du stress oxydatif pourrait constituer une nouvelle approche à la chimioprévention des cancers chez l'homme. Cette possibilité est actuellement en cours d'exploration.

#### Stress oxydatif et cancer de l'estomac

##### *Stress oxydatif dans la muqueuse gastrique de personnes asymptomatiques infectées par Helicobacter pylori: effet de l'éradication bactérienne*

H. Ohshima; avec le concours de B. Bancel, L.M. Patricot, B. Pignatelli, Lyon (France); C.P. Felley, E. Felley-Bosco, Lausanne (Suisse)

L'infection à *H. pylori* représente un facteur de risque pour le cancer de l'estomac (*IARC Monographs*, vol. 61, pp. 177-240, 1994). Environ 50% des patients souffrant d'affections liées à l'infection par *H. pylori*, présentent des taux élevés de la forme inducible de la synthétase du monoxyde d'azote (NOSi) et d'interleukine-8 (IL-8). Cependant, la présence de ce stress oxydatif n'est pas clairement établie chez les personnes asymptomatiques infectées par *H. pylori*. Nous avons donc étudié chez ces

individus l'expression de la NOSi, de la superoxyde dismutase (Mn-SOD) et de la catalase, et la production d'IL-8, avant et après l'éradication de *H. pylori*. On a déterminé le degré de gravité de la gastrite et le statut infectieux de *H. pylori*, sur les biopsies prélevées dans le corpus et l'antrum gastriques de patients asymptomatiques *H. pylori*-positifs et de personnes saines *H. pylori*-négatives. L'immunocoloration de la NOSi, de la catalase et de la Mn-SOD, était significativement associée à l'infection *H. pylori*, et se trouvait localisée aux cellules inflammatoires. Les concentrations en IL-8 étaient plus élevées dans les biopsies *H. pylori*-positives que dans les biopsies *H. pylori*-négatives. Après éradication de la bactérie, les concentrations en IL-8 diminuaient, de même que l'intensité de la coloration immunoenzymatique pour la



NOSi et la catalase. Ces résultats mettent donc en évidence la présence d'un stress oxydatif chez des patients asymptomatiques infectés par *H. pylori*, ce stress pouvant être modulé par l'éradication de la bactérie [147].

*Polymorphismes dans la région promoteur du gène de la NOSi et susceptibilité au cancer de l'estomac*

M. Tatemichi, H. Tazawa, T. Sawa, I. Gillibert, M.D. Friesen, S. Michel, H. Ohshima; avec le concours de T. Katoh, Miyazaki (Japon)

Il a récemment été démontré une association entre les polymorphismes des gènes codant pour des cytokines inflammatoires comme l'interleukine-1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ), et la susceptibilité au cancer de l'estomac. Par ailleurs, nos précédents résultats ont mis en évidence une association entre la présence de cytokines inflammatoires et l'induction de la NOSi dans la muqueuse gastrique infectée par *H. pylori*, et une participation possible de l'activité NOSi dans le cancer de l'estomac. Plusieurs études ont également découvert des associations entre des polymorphismes dans la région promoteur du gène de la NOSi et une susceptibilité aux maladies infectieuses comme le paludisme. Nous avons donc entrepris l'étude des polymorphismes d'une séquence répétée pentanucléotidique dans cette région promoteur du gène *NOSi*, séquence dont on a montré qu'elle était associée à l'activité promoteur. D'autre part, l'analyse des polymorphismes dans la région promoteur de *IL1 $\beta$*  et dans la région de *TNF- $\alpha$*  codant pour la protéine, est en cours chez 176 patients japonais atteints d'un cancer de l'estomac et 187 témoins.

**Infestation par *Opisthorchis viverrini* et cholangiocarcinome en Thaïlande**

*Protéines plasmatiques nitrées et oxydées : marqueurs biologiques du stress oxydatif*

I. Gillibert, S. Baflost, T. Takahashi, H. Ohshima; avec le concours de P. Srivatanakul, Bangkok (Thaïlande); M. Miwa, Tsukuba (Japon)

Dans le Nord-Est de la Thaïlande, l'infestation par *Opisthorchis viverrini* (douve du

foie) a été associée à un risque accru de cholangiocarcinome (CCA) (*IARC Monographs*, vol. 61, pp. 121-175, 1994). L'inflammation chronique, conséquence de cette infestation, pourrait jouer un rôle important dans le développement du CCA. Nous avons développé des essais d'immuno-dot et de western-blot afin de mesurer dans des échantillons de plasma, les protéines nitrées (contenant de la nitrotyrosine) et oxydées (contenant un carbonyl) comme marqueurs du stress nitrant et oxydatif, respectivement (Pignatelli *et coll.*, 2001, *Cancer Res.*, vol. 61, 778-784). Ces méthodes de détection ont été étendues à d'autres types de modifications protéiques, incluant les adduits 4-hydroxy-2-nonénal et malondialdéhyde comme marqueurs de la peroxydation lipidique [344]. On a ainsi analysé des échantillons de plasma collectés en Thaïlande, dans des régions à haut risque pour le cancer du foie. Dans les échantillons des personnes présentant des conditions précancéreuses, on a détecté des taux de protéines nitrées et oxydées, ainsi que d'adduits 4-hydroxy-2-nonénal, nettement plus élevés que dans les échantillons plasmatiques de sujets sains (Figure 46). Des techniques protéomiques (électrophorèse des protéines sur gel en double dimension et analyse des spots par spectrométrie de masse), nous permettent d'étudier la nature de ces protéines modifiées. D'autre part, nous comparons les profils

d'expression des protéines plasmatiques entre des sujets sains et des patients souffrant de CCA, en utilisant une carte des protéines en double dimension, ceci afin de développer une nouvelle méthode de détection précoce du CCA associé à *O. viverrini*. Nos résultats indiquent en effet des profils d'expression des protéines plasmatiques différents entre les sujets sains et ceux atteints d'un CCA. Certaines protéines dont l'expression est uniquement spécifique aux patients cancéreux, sont actuellement en cours d'isolement et de caractérisation.

*Polymorphismes des gènes codant pour la myéloperoxydase (MPO), la Mn-SOD, la NOSi, IL-1 $\beta$  et TNF- $\alpha$*

M. Tatemichi, I. Gillibert, A. Hautefeuille, H. Ohshima; avec le concours de C. Malaveille, Lyon (France); M. Miwa, Tsukuba (Japon); P. Srivatanakul, Bangkok (Thaïlande)

L'inflammation chronique provoquée par l'infestation à *O. viverrini* peut induire et/ou activer différentes enzymes génératrices de produits oxydants. Ces enzymes produisent de fortes concentrations de divers oxydants et radicaux libres, susceptibles d'endommager les tissus et l'ADN. Les polymorphismes génétiques des gènes codant pour ces enzymes et pour les enzymes de défense contre les lésions oxydatives, pourraient jouer un rôle important dans la détermination de la susceptibilité de chaque individu à développer un cancer lié à l'inflammation. Des

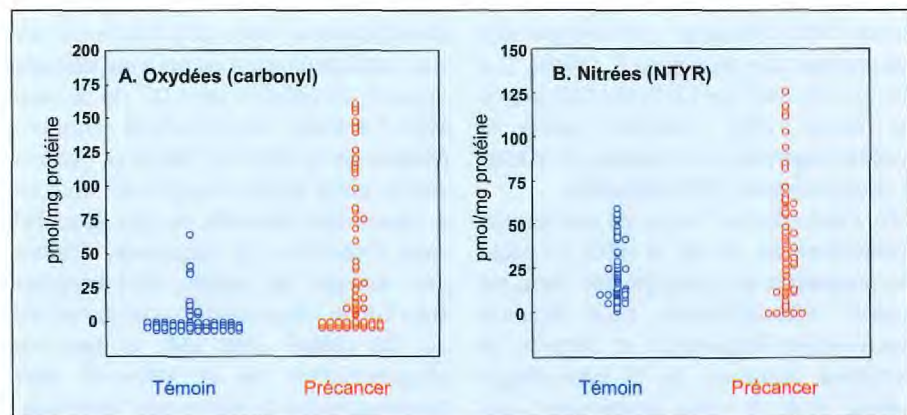


Figure 46. Augmentation des concentrations plasmatiques en protéines oxydées et nitrées chez des patients thaïlandais présentant des lésions hépatiques précancéreuses

polymorphismes des gènes codant pour la MPO, la NOSi, la Mn-SOD et certaines cytokines comme IL1 $\beta$  et TNF- $\alpha$ , sont actuellement en cours d'analyse à partir d'échantillons d'ADN de sujets sains et de patients atteints d'un CCA ou d'un CHC, habitant le Nord de la Thaïlande.

### Rôle de la forme inductible de la synthétase du monoxyde d'azote dans la cancérogenèse

#### Rôle de la NOSi dans les tumeurs spontanées des souris TP53-déficientes

M. Tatemichi, H. Tazawa, S. Wada, I. Gillibert, M.-P. Cros; N. Lyandrat, H. Ohgaki, H. Ohshima; avec le concours de L.A. Donehower, Houston, TX (Etats-Unis)  
Les souris TP53-déficientes développent spontanément des lymphomes, essentiellement d'origine thymique. Cependant, les mécanismes moléculaires impliqués restent largement méconnus. Dans la mesure où des effets d'interaction entre la p53 et la NOSi ont été signalés, nous avons émis l'hypothèse qu'il pourrait exister une relation causale entre l'activité NOSi dans le thymus et cette lymphomagenèse observée chez les souris TP53-déficientes. Afin d'examiner cette hypothèse, nous avons créé une souris double mutante pour les gènes TP53 et NOSi. Nous avons observé que la rupture de l'homozygotie NOSi entraînait une inhibition partielle du développement des lymphomes thymiques chez les souris TP53<sup>-/-</sup>, et une inhibition presque totale chez les souris TP53<sup>+/-</sup>. D'autre part, une déficience du gène NOSi entraîne de façon surprenante, une forte prédisposition des souris TP53-déficientes à développer des lymphomes non thymiques à cellules T. Il se pourrait donc que l'activité NOSi exerce un certain effet protecteur contre la lymphomagenèse non thymique à cellules T chez les souris TP53-déficientes.

Afin d'approfondir l'étude du mécanisme moléculaire du rôle de la NOSi au cours du processus de tumorigenèse chez les souris TP53-déficientes, nous étudions actuellement l'expression et l'activité de certaines cytokines, de la cyclo-oxygénase-2 et de la hème oxygénase-1, qui toutes jouent un rôle important dans le développement tumoral.

#### Rôle de l'inflammation chronique induite par l'implantation de lamelles plastiques, dans le développement tumoral chez les souris TP53-déficientes

H. Tazawa, M. Tatemichi, I. Gillibert, M.-P. Cros, N. Lyandrat, M. Mounawar, T. Sawa, H. Ohshima  
Nous étudions l'effet de l'inflammation chronique dans le développement tumoral chez les souris TP53-déficientes qui développent spontanément des lymphomes et des sarcomes. L'inflammation induite par l'implantation sous-cutanée de lamelles plastiques réduit de façon dramatique les temps de latence précédant l'induction du sarcome chez les souris TP53<sup>+/-</sup>. La moitié des souris TP53<sup>+/-</sup> (n = 38) développent des tumeurs sous-cutanées autour des lamelles implantées. En revanche, aucune tumeur ne se développe en l'absence des lamelles. L'inflammation chronique favorise nettement la tumorigenèse chez les souris TP53-déficientes. Nous étudions actuellement les mécanismes moléculaires qui sous-tendent cet effet.

#### Effets du monoxyde d'azote sur l'apoptose et la phosphorylation de p53 induite par les UV

R. Fukunaga, K. Fukunaga, S. Wada, M. Tatemichi, T. Takahashi, H. Ohshima; en collaboration avec Y. Taya, Tokyo (Japon)  
Nous avons montré qu'un excès de monoxyde d'azote pouvait altérer les fonctions de la p53 en modifiant sa conformation et/ou ses résidus acides aminés. Nous avons donc étudié les effets du NO sur l'apoptose et la phosphorylation de la p53 induite par les UV. Conformément à ce qui avait déjà été observé, l'irradiation sous UV de cellules MCF-7 entraîne une importante phosphorylation de la p53 sur différents résidus sérine, entre autres la sérine-46, dont on a récemment démontré le rôle essentiel dans l'induction de l'apoptose. D'autre part, lorsque les cellules sont irradiées sous UV en présence d'un produit libérant du NO (SNAP, 200  $\mu$ M), le taux de phosphorylation de la sérine-46 était fortement réduit de même que l'apoptose. Cette inhibition de la phosphorylation de la p53 en Ser-46 intervient indépen-

damment de la génération de GMP cyclique et n'affecte pas les activités des p53 kinases comme la famille des PI3K, la p38 MAPK et la HIPK2 [166]. Nous étudions également l'effet du NO sur la phosphorylation de la sérine en d'autres sites comme Ser-392 qui joue lui aussi un rôle essentiel dans la fonction de la p53, en particulier la stabilité du tétramère p53. D'après nos résultats, il semble que le NO puisse exercer un effet inhibiteur sur les voies apoptotiques dépendantes de p53 induites par les UV ou d'autres produits toxiques, et puisse accroître le risque de cancérogenèse en altérant les fonctions de la protéine p53 par le biais de modifications post-translacionnelles. Nous étudions actuellement le rôle des modifications post-translacionnelles induites par NO (nitration de la tyrosine et S-nitrosylation) dans la p53 et d'autres protéines tumosuppressives ou produits oncogènes.

#### Apoptose et lésions de l'ADN induites par les espèces azotées réactives

M. Saleem, T. Sawa, I. Gillibert, L. Chazotte-Aubert, H. Ohshima  
L'anion nitroxy ( $\text{NO}^-$ ), le produit de réduction à un électron du NO, est le résultat de différentes réactions chimiques et biochimiques. Il pourrait jouer un rôle important dans de nombreux états pathologiques par le biais de la génération de radicaux hydroxyles hautement toxiques. Nous avons montré une génération de  $\text{NO}^-$  à partir de NO dans les mitochondries sous atmosphère anaérobie, et nous pensons que cela pourrait expliquer l'inhibition par NO des activités des complexes mitochondriaux I et II, deux éléments essentiels du système de transport des électrons dans les mitochondries. Nous nous sommes également intéressés à la xanthine oxydase, et nous avons observé qu'en présence de son substrat (hypoxanthine ou xanthine), cette enzyme était capable de convertir NO en  $\text{NO}^-$  sous atmosphère anaérobie. De plus, il a été démontré que la xanthine oxydase et la NOSi jouaient un rôle essentiel dans les lésions consécutives à une ischémie suivie d'une reperfusion. Si l'on considère

l'ensemble de nos résultats, il semble donc que le NO<sup>-</sup> généré à partir du NO dans les mitochondries ou par la xanthine oxydase, puisse être responsable d'un certain nombre d'états pathologiques tels que l'inflammation et les maladies neuro-dégénératives.

### **Lésions de l'ADN et des protéines induites par les espèces oxygénées et azotées réactives**

*Formation de la 8-nitroguanosine dans l'ARN cellulaire comme marqueur biologique d'exposition aux espèces azotées réactives*

T. Suzuki, T. Sawa, H. Ohshima; avec le concours de T. Akaike, H. Maeda, Kumamoto; M. Masuda, Kyoto (Japon); J.-L. Ravanat, Grenoble (France)

On considère que des espèces azotées réactives comme le peroxy-nitrite, les oxydes d'azote et le chlorure de nitril, pourraient participer, en tant que facteurs causals, à différentes pathophysiologies telles que l'inflammation, les maladies neurodégénératives, cardiovasculaires, et le cancer. *In vitro*, le peroxy-nitrite réagit avec la guanine ou l'ADN de thymus de veau pour former de la 8-nitro-2'-désoxyguanosine. Avec l'ARN, le peroxy-nitrite réagit pour former de la 8-nitroguanosine qui est beaucoup plus stable que la 8-nitro-2'-désoxyguanosine formée dans l'ADN. En effet, la 8-nitro-2'-désoxyguanosine est rapidement dépurinée pour libérer de la 8-nitroguanine. L'exposition d'un ARN de foie de veau à différentes espèces azotées réactives comme le peroxy-nitrite synthétisé, entraîne la formation à la fois de 8-nitroguanosine et de 8-oxoguanosine. On retrouve ces mêmes adduits dans l'ARN exposé à d'autres espèces azotées réactives produites à partir du NO et de l'anion superoxyde, eux-mêmes générés à partir de 3-morpholino-sydnimine (SIN-1), ou lorsque l'ARN est exposé à des espèces azotées réactives résultant des activités MPO et de la peroxydase HRP en présence de nitrite et de peroxyde d'hydrogène. Par CLHP couplée à un détecteur électrochimique, nous avons détecté la 8-nitroguanosine dans des hydrolysats enzymatiques d'ARN isolé à

partir de cellules humaines de carcinome pulmonaire incubées en présence de peroxy-nitrite. Nos résultats montrent qu'il est possible de mesurer la 8-nitroguanosine dans l'ARN cellulaire comme marqueur des lésions induites par les espèces azotées réactives endogènes des cellules et des tissus [297]. Grâce à l'emploi d'anticorps monoclonaux dirigés contre la 8-nitroguanine, nous avons découvert la formation de 8-nitroguanine dans l'ARN de cellules murines macrophagiques RAW 264 activées par le lipopolysaccharide et l'interféron- $\gamma$ . Nous avons également observé la formation de 8-nitroguanine dans les poumons de souris de type sauvage infectées par le virus de la grippe, mais pas dans ceux des souris NOSi-déficientes également infectées par le virus de la grippe [2]. Cette formation de 8-nitroguanine a aussi été détectée dans le foie des hamsters infestés par *O. viverrini* (Pinlaor *et coll.*, 2003, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **309**, 567-571). Nous procédons actuellement à la coloration immunohisto-chimique de la 8-nitroguanine sur différents tissus prélevés chez l'homme et des animaux de laboratoire.

### *Génération d'espèces nitrosantes par la myéloperoxydase en présence de monoxyde d'azote*

T. Sawa, S. Ohnishi, M.D. Friesen, H. Ohshima

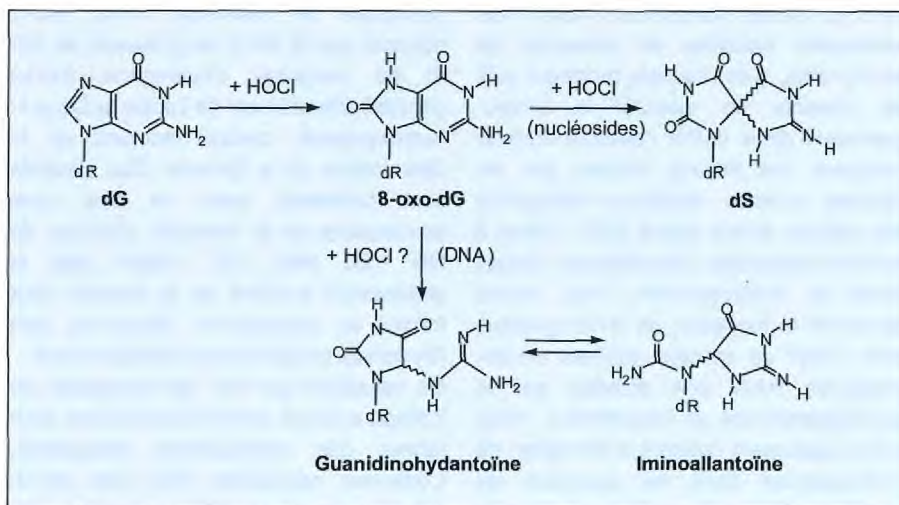
La MPO, hème-enzyme sécrétée par les neutrophiles activés dans les tissus lors de la réaction inflammatoire, produit un oxydant extrêmement toxique: l'acide hypochloreux (HOCl). Par ailleurs, la MPO génère également différentes espèces azotées et oxygénées réactives comme le radical hydroxyle ( $\cdot$ OH), l'oxygène singulet, le dioxyde d'azote ( $\cdot$ NO<sub>2</sub>), contribuant ainsi aux lésions inflammatoires tissulaires impliquées dans le développement du cancer. Des travaux récents suggèrent une oxydation du NO par la MPO en cation nitrosonium (NO<sup>+</sup>). Or, dans les tissus enflammés, la surexpression de la NOSi entraîne une surproduction du NO. Nous étudions donc l'action du NO sur les lésions tissulaires induites par la MPO. En utilisant la tyrosine comme substrat

biologique de référence, nous avons observé que la MPO en présence de NO et de peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) génère efficacement de l'acide lactique 4-hydroxyphényl, produit résultant de la déamination de la tyrosine. Ces résultats sont cohérents avec ce que nous connaissons de la réactivité chimique du NO<sup>+</sup>. En effet, NO<sup>+</sup> réagit avec le groupement  $\alpha$ -aminé de la tyrosine pour former un intermédiaire diazonium dont l'hydrolyse produit l'alcool correspondant. On considère que NO<sup>+</sup> est mutagène car il réagit avec les amines secondaires pour former des nitrosamines mutagènes. L'estomac représente l'une des principales sources de NO<sup>+</sup> endogène, car c'est là que les nitrites ingérés sont convertis en NO<sup>+</sup> sous l'effet de l'acidité gastrique. D'après nos résultats, la MPO et la NOSi pourraient constituer une autre voie de production de NO<sup>+</sup> dans les tissus enflammés. Nous avons donc entrepris d'étudier sur des modèles animaux transgéniques, les actions conjointes de la MPO et de la NOSi dans les processus de cancérogenèse.

### *Nitration et nitrosation du tryptophane par les espèces azotées réactives*

T. Suzuki, H. Ohshima, T. Sawa, M.D. Friesen; avec le concours de H.F. Mower, Hawai (USA)

Le tryptophane est l'un des principaux acides aminés cibles des lésions protéiques induites par les espèces azotées réactives. Nous avons donc étudié la réaction du *N*-acétyl-L-tryptophane en présence de plusieurs espèces azotées réactives. On obtient ainsi en présence de peroxy-nitrite les produits suivants: 1-nitroso-*N*-acétyl-L-tryptophane, 6-nitro-*N*-acétyl-L-tryptophane, et un produit provisoirement identifié comme le 1-nitro-*N*-acétyl-L-tryptophane. Le SIN-1 (composé libérant NO<sup>-</sup> et l'anion superoxyde), le sel d'Angeli (composé libérant NO<sup>-</sup>) et la spermine NONOate (composé libérant du NO) génèrent des dérivés nitroso mais pas de dérivés nitro. A l'inverse, un système MPO-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Cl<sup>-</sup> en présence de nitrite (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>), génère des dérivés nitro, mais pas nitroso. Parmi les trois produits cités ci-dessus, le 6-nitro-*N*-acétyl-L-



**Figure 47.** Produits d'oxydation de la 2'-désoxyguanosine (dG) et de la 8-oxo-7,8-dihydro-2'-désoxyguanosine (8-oxo-dG). DR : 2-désoxyribose.

tryptophane s'est avéré le plus stable sous conditions physiologiques, et pourrait donc constituer un marqueur biologique des lésions protéiques induites par le peroxy-nitrite ou le système MPO-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Cl<sup>-</sup>-NO<sub>2</sub><sup>-</sup>. Nous mettons actuellement au point une technique CLHP/électrochimie pour mesurer le 6-nitro-tryptophane dans les protéines.

#### Protéines plasmatiques nitrées, oxydées et halogénées, comme marqueurs biologiques du stress oxydatif

I. Gillibert, S. Baflast, T. Takahashi, T. Sawa, H. Ohshima; avec le concours de I. Kato, Z. Djuric, Detroit, MI (USA); J. Virtamo, Helsinki (Finlande)

Nous avons développé des essais d'immuno-blot et de western-blot pour mesurer dans des échantillons de plasma, les protéines nitrées (contenant de la nitrotyrosine) et oxydées (contenant un carbonyl) comme marqueurs respectifs du stress nitrant et oxydatif [344]. Les analyses sont réalisées sur des échantillons de plasma de fumeurs finlandais prélevés dans le cadre de l'étude ATBC sur l'efficacité chimiopréventive du β-carotène et de l'α-tocophérol. Les analyses sont également réalisées sur les échantillons d'une étude américaine concernant les habitudes alimentaires et le risque de cancer du sein. Par ailleurs, nous étudions les relations entre les

polymorphismes des gènes codant pour les enzymes participant au stress oxydatif (MPO, Mn-SOD) et les taux de protéines modifiées chez les fumeurs. En effet, les résidus tyrosine des protéines réagissent avec HOCl ou avec un système MPO-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Cl<sup>-</sup> pour former de la 3-chlorotyrosine. Nous avons donc entrepris de développer des essais immunologiques de détection de la 3-chlorotyrosine comme marqueur biologique des lésions protéiques induites par les neutrophiles. Des anticorps polyclonaux dirigés contre la 3-chlorotyrosine dans les protéines, ont été produits et sont en cours de caractérisation.

#### Produits formés par la réaction de la 2'-désoxyguanosine avec HOCl ou un système MPO-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Cl<sup>-</sup>

T. Suzuki, M.D. Friesen, H. Ohshima

HOCl généré par la MPO à partir de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et de Cl<sup>-</sup>, joue un rôle essentiel dans les mécanismes de défense de l'hôte et les lésions tissulaires d'origine inflammatoire. Parmi les quatre nucléosides naturels, nous avons découvert que la 2'-désoxyguanosine (dGuo) réagissait avec HOCl plus facilement que les autres pour former les produits de réaction suivants : un nucléoside spiroiminodihydroantoin (dSph), un nucléoside de diiminoimidazole (dDiz), un nucléoside aminoimidazolone (dlz) et de la 8-chloro-2'-

désoxyguanosine (8-Cl-dGuo) [483, 485]. La nicotine augmente la formation de 8-oxo-7,8-dihydro-2'-désoxyguanosine (8-oxo-dG) par HOCl [484]. Afin d'identifier des produits plus polaires, nous avons fait réagir le dérivé 3',5'-di-O-acétyl de la 2'-désoxyguanosine avec le système MPO-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Cl<sup>-</sup> dans des conditions légèrement acides. De nouveaux produits ont été identifiés : des dérivés 3',5'-di-O-acétyl d'un nucléoside guanidinohydroantoin (dGh), un nucléoside iminoallantoïne (dIa) et un nucléoside diamino-oxazolone (dZ) [482]. Ces nouveaux produits pourraient correspondre à d'importantes lésions de l'ADN induites par l'activité de la MPO.

#### Analyse par postmarquage au <sup>32</sup>P de la 8-chloro-2'-désoxyguanosine, marqueur biologique des lésions de l'ADN induites par HOCl

S. Ohnishi, A. Barbin, T. Sawa, M.D. Friesen, H. Ohshima; avec le concours de M. Masuda, Kyoto; H. Nakabeppu, Fukuoka; T. Osawa, Y. Kawai, Nagoya; H. Kasai, Kitakyushu (Japon); J.-L. Ravanat, Grenoble (France)

HOCl crée des lésions sur l'ADN plus particulièrement aux sites guanine dans les fragments d'ADN obtenus à partir du gène tumosuppresseur p53 chez l'homme et du proto-oncogène c-Ha-ras-1 (Ohnishi *et coll.*, 2002, *Cancer Lett.*, **178**, 37-42). Lors de sa réaction avec la désoxyguanosine (dG), HOCl provoque différents types de modifications, dont la formation de 8-chloro-dG (8-Cl-dG). La 8-Cl-dG étant assez stable, elle pourrait servir de marqueur biologique spécifique des lésions de l'ADN induites par HOCl lors d'une inflammation. Nous avons donc préparé des anticorps monoclonaux dirigés contre la 8-Cl-dG. Grâce à une purification de la 8-Cl-dG sur colonnes d'immuno-affinité et au postmarquage au <sup>32</sup>P, il nous est désormais possible de séparer la 8-chloro-2'-désoxyguanosine 3'-monophosphate à partir d'un mélange contenant 10 000 fois plus de nucléosides 3'-monophosphates. Actuellement, la technique est en cours d'amélioration afin d'obtenir une analyse plus quantitative et plus sensible.

Nous étudions également l'importance biologique de la 8-Cl-dG comme adduit dans l'ADN. Nous avons récemment observé l'hydrolyse de la 8-chloro-dGTP par hMTH1, l'homologue de la MutT chez l'homme [164]. Cette enzyme catalyse l'hydrolyse de différents nucléotides oxydés comme la 8-hydroxy-dGTP, la 2-hydroxy-dATP et la 8-hydroxy-dATP, pour donner le nucléotide monophosphate correspondant. C'est une sorte d'enzyme d'assainissement du nucléotide qui prévient ainsi l'incorporation des nucléotides modifiés dans l'ADN (Fujikawa *et coll.*, 1999, *J. Biol. Chem.*, **274**, 18201-18205). Nous avons montré que la 8-Cl-dGTP était un substrat de hMTH1. La 8-Cl-dGTP pourrait donc bien être produite dans les cellules humaines. Des études concernant les effets mutagènes et la réparation de la 8-Cl-dG dans l'ADN sont en cours.

*Effets du gallate d'épigallocatechine sur la formation par HOCl de 8-oxo-7,8-dihydro-2'-désoxyguanosine, un marqueur biologique des lésions oxydatives de l'ADN*

T. Suzuki, H. Ohshima; avec le concours de M. Masuda, Kyoto; et de N. Nakano, Sendai (Japon)

Le polyphénol du thé, le gallate d'épigallocatechine (GEGC), capable de piéger différentes espèces réactives oxygénées, augmente le taux de 8-oxo-7,8-dihydro-2'-désoxyguanosine (8-oxo-dG) jusqu'à 20 fois au cours de la réaction entre la 2'-désoxyguanosine et HOCl, lorsqu'on

compare ce taux avec celui de la même réaction en l'absence de GEGC. De faibles concentrations de GEGC inhibent de façon limitée l'oxydation par HOCl de la 2'-désoxyguanosine en 8-oxo-dG. En revanche, elles inhibent efficacement l'oxydation ultérieure de la 8-oxo-dG en nucléoside spiroimino-dihydroantoiné, si bien qu'on observe l'accumulation de 8-oxo-dG dans le mélange réactionnel. A l'inverse, le GEGC inhibe de manière dose-dépendante l'augmentation des taux de 8-oxo-dG dans l'ADN de thymus de veau incubé avec HOCl. Cependant, l'addition de HOCl à l'ADN pré-oxydé par un système générateur d'oxydants (CuCl<sub>2</sub>, acide ascorbique, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) entraîne une perte importante de 8-oxo-dG due à l'oxydation de celle-ci. Le GEGC inhibe efficacement cette perte de 8-oxo-dG dans l'ADN oxydé provoquée par l'addition de HOCl, si bien qu'en sa présence, il semble qu'il y ait une apparente élévation des taux de 8-oxo-dG dans l'ADN oxydé par rapports aux taux observés en son absence. La conversion de la 8-oxo-dG en d'autres lésions oxydées affectera inévitablement la reconnaissance par les enzymes de réparation de l'ADN ainsi que les taux de mutations et de synthèse d'ADN. D'après nos résultats, il semble donc qu'il soit nécessaire de mesurer non seulement la 8-oxo-dG, mais aussi ses produits d'oxydation, comme marqueurs biologiques des lésions oxydatives de l'ADN (Figure 47).

*Modifications des nucléosides et des protéines par l'ozone*

H. Ohshima, T. Sawa, S. Ohnishi, M.D. Friesen; avec le concours de J.-L. Ravanat, Grenoble (France)

L'ozone représente l'un des principaux polluants atmosphériques. Selon de récents travaux, des anticorps catalysent la réaction d'oxydation de l'eau par l'oxygène singulet (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>) qui génère de l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et un oxydant similaire à l'ozone. Ce dernier est capable de tuer des bactéries en présence de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en passant peut-être par la formation de radicaux HO<sub>3</sub><sup>•</sup> et HO<sub>2</sub><sup>•</sup>. Des neutrophiles humains activés peuvent aussi générer ce type d'oxydant similaire à l'ozone. Nous avons donc entrepris de rechercher un marqueur biologique des lésions de l'ADN et des protéines induites par l'ozone. Pour cela, nous avons fait réagir des nucléosides, de l'ADN et des protéines (lysozyme, albumine sérique) avec de l'ozone en présence d'autres oxydants comme H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, nitrite et HOCl. D'après nos résultats, il semble que l'ozone soit un puissant oxydant, capable de générer une grande variété de modifications jusqu'ici inconnues des bases de l'ADN et des acides aminés : nucléoside spiroiminodihydroantoiné pour l'ADN et dérivés indole-tryptophane pour les protéines. Ces nouvelles modifications pourraient être mesurées comme marqueurs des lésions induites par l'ozone.

#### 4.4 Rôle des interactions cellule-à-cellule dans la cancérogenèse

La communication intercellulaire contrôle la société intégrée des cellules d'un organisme multicellulaire. Parmi les différentes formes de communication, on pense que la communication intercellulaire jonctionnelle (CICJ) joue un rôle clé dans la maintenance de l'homéostasie tissulaire. La CICJ est en retour contrôlée par différents facteurs, dont les molécules d'adhérence cellulaire. Nous étudions le rôle des protéines de jonction cellulaire (les connexines) et des molécules d'adhérence cellulaire dans la cancérogenèse.

**Fonction tumorosuppressive de la connexine 32**

V. Krutovskikh, C. Piccoli; avec le concours de G. Berke, Rehovot (Israël); I. Budunova, Denver, CO (USA); M. Dubina, N. Iaitcki, St Pétersbourg (Fédération de Russie); J. Trosko, East Lansing, MI (USA); H. Yamasaki, Sanda (Japon)

La famille des protéines de jonction intercellulaire connexines comporte 20 membres. Le rôle tumorosuppresseur des connexines est parfaitement établi, et plusieurs observations tendent à prouver que la capacité tumorosuppressive de chaque connexine varie énormément

selon les différents types de tumeurs [519]. On pense que l'altération fonctionnelle des connexines dans les tumeurs résulterait de la mise en œuvre de mécanismes génétiques [138] et épigénétiques [31, 244]. Nous avons précédemment observé dans des tumeurs du côlon chez l'homme une mutation spécifique de la connexine 43 (Cx43) pour les stades avancés. En revanche, nous n'avons décelé aucune altération génétique de la connexine 32 (Cx32) dans ces tumeurs. Nous avons donc entrepris d'évaluer le potentiel anti-

tumoral de chaque connexine selon les différents types de tumeurs, dans un modèle animal de souris génétiquement modifiée porteuse d'une mutation Cx32. Ces souris Cx32-déficientes présentent une susceptibilité accrue au cancer du foie spontané ou chimiquement induit. Afin d'étudier si l'absence de Cx32 prédispose ces souris aux cancers digestifs chimioinduits, on a traité avec de la 1,2-diméthylhydrazine (DMH) deux groupes de souris des deux sexes : l'un dans lequel la Cx32 a été inactivée et l'autre de type sauvage. La DMH induit généralement de forts taux de cancers colique et hépatique chez la souris. Au bout de 90 semaines, environ 40% des souris déficientes pour la Cx32 avaient développé des tumeurs dans la partie glandulaire de l'estomac. En revanche, les souris de type sauvage, également

traitées par la DMH, n'ont pas développé de telles tumeurs. Conformément à ce qui avait déjà été observé, la DMH augmente aussi l'incidence des tumeurs du foie chez les souris Cx32-déficientes. En revanche, on n'observe pas de différence significative de l'incidence des tumeurs coliques entre souris de type sauvage et souris Cx32-déficientes.

Ces résultats nous ont incité à étudier la possibilité d'altérations de la Cx32 dans le cancer gastrique humain. L'analyse immunohistochimique de plusieurs néoplasmes gastriques humains a révélé une expression stable de la Cx32 dans les cellules tumorales. Cependant, la Cx32 se trouvait transloquée de façon aberrante des membranes plasmiques latérales à l'intérieur du cytoplasme des cellules tumorales, suggérant une perte de sa capacité à coupler les cellules. Le

séquençage direct du gène Cx32 isolé et amplifié à partir de tissus tumoraux n'a cependant révélé aucune mutation. Dans ces mêmes tumeurs (de l'estomac), la plupart des cellules n'exprimaient plus la Cx43, à la différence des tumeurs coliques humaines. Cette perte d'expression de la Cx43 dans les tumeurs gastriques n'était pas liée à des altérations mutationnelles dans la région codante du gène.

Ces résultats apportent une preuve supplémentaire en faveur d'un rôle différent pour chaque connexine au cours de la cancérogenèse dans les différents tissus. Toujours d'après ces résultats, il est évident que le rôle tumoro-suppresseur des connexines présente une spécificité distincte selon les espèces.

#### 4.5 Rôle de TP53 dans la cancérogenèse

Le gène suppresseur de tumeur *TP53* code pour une phosphoprotéine nucléaire dotée de propriétés inhibitrices du cancer. Le développement d'un cancer chez l'homme passe souvent par l'inactivation de cette fonction suppresseur. Les mutations de *TP53* surviennent fréquemment de façon somatique, mais peuvent aussi être héritées dans des familles présentant une prédisposition à de multiples cancers comme c'est le cas pour le syndrome de Li-Fraumeni. Des mutations ponctuelles éparpillées sur plus de 250 codons sont fréquentes dans la plupart des formes de cancer humain.

##### **$\Delta$ Np53 : une nouvelle isoforme de la protéine p53 dotée de rôles régulateurs dans la progression normale du cycle cellulaire**

S. Courtois, R. Cui, Z. Herceg, P. Hainaut; avec le concours de K. Helin, Milan (Italie); U. Hibner, Montpellier (France); M. Oren, Rehovot (Israël)

Nous avons précédemment identifié une nouvelle isoforme de la protéine p53, la  $\Delta$ Np53. Elle est le résultat d'une initiation

de la translation au codon 40, et par conséquent, elle est dépourvue de la séquence N-terminale, domaine de transactivation spécifique de séquence. Cette isoforme se comporte comme un inhibiteur dominant de la p53 de longueur normale. Nous avons découvert que la  $\Delta$ Np53 était le produit d'une nouvelle espèce d'ARNm, p53I2, générée par une épissure différente qui retient l'intron 2. La présence des séquences de l'intron 2 introduit un codon stop en aval du codon 40, entraînant ainsi l'utilisation d'un codon interne AUG comme codon principal d'initiation. Des essais en cultures cellulaires ont montré que la  $\Delta$ Np53 ne subissait pas les mêmes variations que la p53 de longueur normale en réponse au stress. Pourtant, dans les tissus normaux, la  $\Delta$ Np53 est exprimée à un niveau relativement élevé et correspond parfois à la forme prédominante de la protéine. Ces observations nous ont donc incités à étudier le rôle éventuel de la  $\Delta$ Np53 sur le contrôle de la fonction cellulaire physiologique normale plutôt qu'en réponse au stress génotoxique. En effet, il a récemment été montré qu'en dehors de

son rôle dans l'arrêt du cycle cellulaire en réponse au stress génotoxique, la p53 pouvait également être activée par des stimuli de croissance imprévus afin d'arrêter en G1 les cellules surexprimant des oncogènes ou soumises à une stimulation excessive par des facteurs de croissance. On considère aujourd'hui que ce mécanisme joue un rôle essentiel en cancérogenèse, dans la mesure où il constitue pour les cellules normales une sorte de garde-fou contre une prolifération excessive. Sur des cultures de fibroblastes humains normaux, nous avons constaté une élévation des taux de  $\Delta$ Np53 dans les cellules engagées dans la transition G1/S du cycle cellulaire. Pour vérifier si la participation de  $\Delta$ Np53 à cette transition G1/S passe par la neutralisation de la fonction suppressive de la p53 en réponse à un stimulus de croissance excessif, nous avons injecté par microinjection un vecteur d'expression de la  $\Delta$ Np53 dans les fibroblastes diploïdes privés de sérum et, par conséquent, arrêtés en phase G1. Les résultats obtenus ont mis en évidence une coopération de la  $\Delta$ Np53

avec le facteur transcriptionnel E2F1 pour promouvoir l'entrée en phase S, ceci en prenant le contrôle d'un point de contrôle p53-dépendant activé par un stimulus de croissance non programmé. Ces études ont permis d'identifier la  $\Delta Np53$  comme étant une composante capitale de la régulation du cycle cellulaire normal. Il est important de souligner que la  $\Delta Np53$  représente le double exact, aussi bien fonctionnel que structural, des isoformes  $\Delta N$  de p63 et p73, deux membres de la famille des protéines p53. La régulation par les isoformes  $\Delta N$  semble donc être un caractère conservé par tous les membres de la famille.

### Rôle de l'oxydo-réduction sur le contrôle de la protéine tumosuppressive p53

S. Seemann, O. Pluquet, K. Dimas, P. Hainaut, avec le concours de S. Chappuis, Lyon (France); K. Mann, Anchorage, AK (USA); S. North, Bordeaux (France); M.J. Richard, Grenoble (France); Z. Ronai, New York (USA)

L'activité de liaison à l'ADN de la protéine tumosuppressive p53 est étroitement dépendante de sa structure tridimensionnelle, maintenue grâce à un atome de zinc positionné sur des résidus cystéine et histidine. La régulation rédox des thiols réactifs est essentielle à la liaison du zinc et au bon repliement de la protéine. Nous avons identifié un médicament possédant une activité rédox, l'amifostine, qui module le statut rédox des thiols de la p53 et stabilise ainsi la protéine dans sa conformation active. L'amifostine active la p53 par le biais d'une voie totalement indépendante des lésions de l'ADN. Cette voie implique une phosphorylation de la p53 par la c-Jun-N-terminal kinase. Nous avons à présent obtenu la preuve *in vitro* que l'amifostine induit l'arrêt p53-dépendant du cycle cellulaire et confère de cette façon une protection contre les lésions cytotoxiques de l'ADN uniquement aux cellules exprimant une p53 de type sauvage, mais pas à celles exprimant des formes mutantes. Ces observations offrent une base moléculaire permettant d'expliquer les effets chimio- et radio-protecteurs de l'amifostine, un

médicament employé en clinique pour protéger les tissus sains des lésions induites lors de certains protocoles thérapeutiques.

Nous essayons actuellement de déterminer les facteurs cellulaires qui permettent le maintien de la p53 dans sa forme active, notamment en maintenant l'atome de zinc à l'intérieur de la protéine. Nous essayons également de déterminer comment la déstabilisation de la protéine peut entraîner le développement de cellules anormales. Nous avons identifié une protéine susceptible de jouer un rôle dans le contrôle de la conformation protéique de la p53; il s'agit de la thiorédoxine (Trx). Cette petite protéine ubiquitaire est régulatrice d'un grand nombre de réactions dépendantes du potentiel rédox, y compris l'activation de

facteurs de transcription tels que AP1 ou NF $\kappa$ B. Nous avons démontré la participation de la Trx au contrôle exercé par p53 en réponse aux agents cancérogènes: Trx interagit avec la p53 et lance ainsi son activation. Ce résultat renforce l'idée selon laquelle la régulation rédox est essentielle à la liaison optimale de la p53 à des séquences spécifiques d'ADN. Nous développons actuellement une approche basée sur l'ARNi afin de préciser le rôle de la Trx sur le comportement de la p53 dans les cellules malignes. De telles expériences devraient permettre d'élucider quels sont les facteurs cellulaires qui contrôlent l'activation de la p53, et pourraient ainsi offrir de nouvelles possibilités de développement de médicaments susceptibles de moduler l'activation de la p53 en réponse aux agents chimiothérapeutiques.

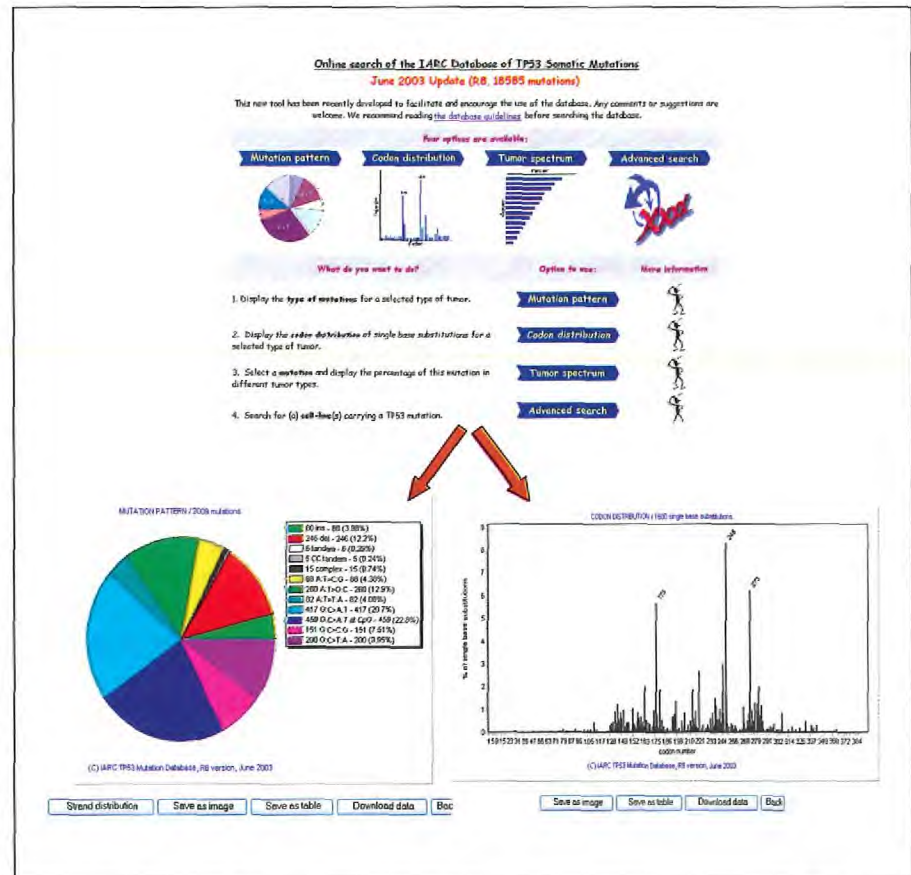


Figure 48. Le site internet TP53 du CIRC propose une base de données qui fournit des informations sur les variations génétiques TP53 dans le cancer humain. Cette base de données peut être consultée et analysée en ligne (sommet). Différents graphiques peuvent s'afficher à l'écran afin de mieux visualiser la proportion des différents types de mutation selon les tumeurs (en bas, à gauche) ainsi que leur position dans la séquence codante (en bas, à droite).

### Base de données du CIRC des mutations *TP53* dans le cancer humain

M. Olivier, P. Kleihues, H. Ohgaki, D.E. Goldgar, P. Hainaut; avec le concours de A.L. Børresen-Dale, Oslo (Norvège); R.A. Eeles, Sutton (RU); M. Hollstein, Heidelberg (Allemagne); M. Khan, C.C. Harris, Bethesda, MD (USA); A. Martin, Reading (RU); G.Pfeifer, Duarte, CA (USA); M. Resnick, Research Triangle Park, NC (USA)

La base de données du CIRC des mutations *TP53* (<http://www.iarc.fr/p53>) est une compilation des données publiées concernant les variations génétiques *TP53* chez l'homme [348]. Cette base de données accessible à tous peut être consultée en ligne. Ses utilisateurs peuvent obtenir les résultats de leur recherche sous forme de tableaux et de graphiques (Figure 48). Avec plus de 18 500 mutations somatiques et 1000 citations, la base de données est aujourd'hui reconnue comme une source essentielle d'information sur les mutations *TP53* dans le cancer humain. Le principal objet de cette base de données consiste à proposer une ressource centrale pour la recherche des gammes de mutations et l'identification des empreintes de cancérigènes. Ainsi, l'excès de transversions G→T en des sites spécifiques de la séquence codante de *TP53* dans le cancer pulmonaire des fumeurs, représente un exemple bien documenté d'une empreinte de cancérigène. Cet excès de transversions apparaît en effet directement lié aux produits cancérigènes du tabac. Une analyse approfondie des données sur les mutations *TP53* dans les cancers pulmonaires et autres cancers liés au tabac nous a permis de confirmer la signature moléculaire des composants de la fumée de tabac (hydrocarbures aromatiques polycycliques, ou HAP) dans le cancer pulmonaire du fumeur. En effet, des gammes de mutations différentes étaient observées pour les autres cancers liés au tabac [368]. Ces gammes de mutations traduisent probablement la participation d'autres produits cancérigènes, en plus du tabac, dans la pathogenèse de ces cancers (par exemple, l'alcool pour les cancers de l'œsophage et de la bouche, les amines aromatiques pour le cancer de la vessie).

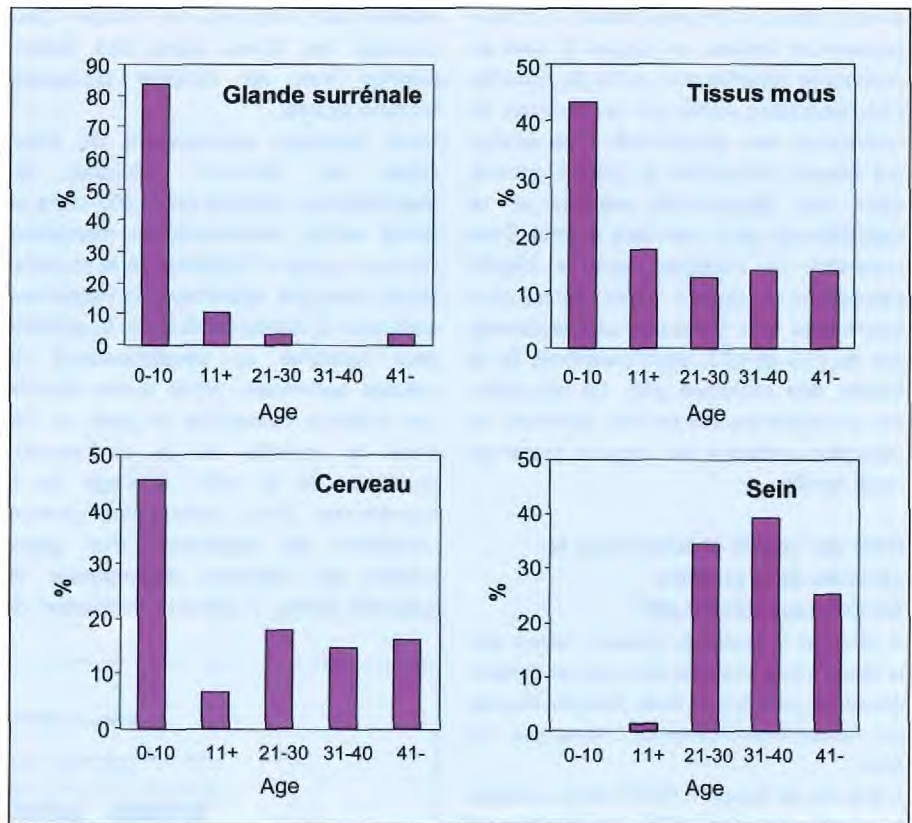


Figure 49. Distribution en fonction de l'âge des cancers les plus fréquents chez les porteurs de mutations germinales *TP53*. Seules sont incluses les tumeurs des sujets porteurs confirmés ou obligés de mutations *TP53*, qui présentaient des antécédents familiaux de cancer (Li-Fraumeni et syndromes similaires à celui de Li-Fraumeni, ou autres antécédents familiaux). On dénombre au total 148 tumeurs du sein, 62 tumeurs cérébrales, 59 tumeurs des os, 81 tumeurs des tissus mous, et 30 tumeurs de la glande surrénale.

Les données sur les mutations *TP53* des lignées germinales ont récemment été réorganisées dans une base de données rassemblant l'information sur les familles prédisposées au cancer (syndrome de Li-Fraumeni et autres syndromes associés) afin de permettre une meilleure évaluation du type et de la fréquence d'apparition d'une tumeur associée à une mutation *TP53* germinale (Figure 49) [349].

On peut également utiliser la base de données *TP53* pour rechercher des corrélations entre les mutations et le phénotype ou le comportement tumoral. En septembre 2002, nous avons complété la base de données avec des renseignements tirés d'études publiées qui s'étaient attachées à évaluer la valeur de la mutation *TP53* comme facteur diagnostic et pronostic du cancer. D'après

ces travaux, la présence d'une mutation *TP53* est généralement associée à un mauvais pronostic. Cependant, en raison de la petite taille de l'échantillon, le seuil de signification de ces résultats est souvent limité. Nous avons donc engagé une collaboration avec le Groupe d'Etude Européen du Cancer du Sein afin d'examiner la valeur pronostique des types spécifiques de mutation *TP53* dans le cancer du sein, sur les plus grandes séries de patientes européennes jamais rassemblées à ce jour (plus de 2000 patientes). Les données cliniques et celles concernant les mutations *TP53* sont actuellement recueillies et enregistrées dans une nouvelle base de données.

Bien qu'il ait été expérimentalement prouvé que toutes les formes mutantes de la p53 ne sont pas équivalentes au



plan fonctionnel, nous manquons encore de données concernant l'activité fonctionnelle et l'impact clinique de chacun des 3000 mutants différents enregistrés dans la base de données. Pour pallier ce problème, nous avons choisi d'utiliser une nouvelle approche reposant sur des modèles prédictifs de structure informatisés afin de définir l'impact structurel de toutes les mutations signalées à ce jour. D'après les résultats, il est possible de prédire pour 70% seulement des mutations, des effets structurels susceptibles d'influencer la capacité de liaison de la p53 à l'ADN [295]. Il semble donc que pour des

raisons encore inexplicées, certains mutants conservent une partie de la fonction du type sauvage, ou que ces mutations inactivent des activités p53 autres que la liaison à l'ADN. Nous avons testé ces propriétés dans des systèmes de cultures cellulaires humaines ou des essais à base de levures. En juin 2003, nous avons ainsi pu ajouter à la base de données des renseignements concernant la fonctionnalité de 200 mutants différents. Toutefois, ces mutants représentent moins de 10% du nombre de mutants enregistrés dans la base de données. Nous avons donc choisi d'encourager un effort international

concerté sur la caractérisation structurelle et fonctionnelle des mutants p53, en organisant un atelier international consacré aux mutants p53. Au cours de cet atelier qui s'est tenu au CIRC en juin 2003, les essais de référence utilisés pour mesurer les activités p53 ont été passés en revue, et il a été décidé de saisir toutes les données fonctionnelles dans la base de données afin d'établir une classification fonctionnelle des mutants p53. Cette information devrait ainsi faciliter l'étude des corrélations entre les effets des mutations et les observations pathologiques ou cliniques.

# Cinquième Partie

## Prévention et détection précoce du cancer

La prévention du cancer constitue le but ultime de toutes les recherches menées au CIRC. On peut prévenir les cancers en évitant l'exposition aux agents ainsi que les facteurs liés au mode de vie connus pour accroître le risque de cancer (prévention primaire). Cependant, même après exposition à un cancérigène, le processus du développement cancéreux empruntant de multiples étapes peut être ralenti, interrompu ou même inversé par un certain nombre de stratégies, empêchant ainsi la progression vers la maladie clinique. La détection des stades précoces de l'évolution est par conséquent très importante (prévention secondaire).

Le CIRC mène des recherches pour identifier les stratégies préventives et évaluer les essais permettant d'établir leur efficacité à réduire véritablement l'incidence ou la mortalité par cancer, notamment dans des groupes humains cibles connus pour être associés à un risque relativement élevé. Son objectif consiste à recueillir des indications sur lesquelles les autorités sanitaires peuvent fonder des politiques et des pratiques adaptées pour la prévention du cancer dans leurs populations particulières.



File d'attente pour le dépistage du cancer du col au Népal

## 5.1 Etudes de la prévention primaire du cancer

La prévention primaire du cancer couvre toutes les interventions destinées à prévenir l'initiation de la cancérogenèse, soit en éliminant l'exposition à un agent cancérigène, soit en mettant en œuvre des mécanismes qui contrecarrent l'effet d'une telle exposition, par exemple grâce à la vaccination ou à l'administration d'une substance chimique protectrice (chimoprévention). Même s'il est en général toujours bénéfique de prévenir l'exposition à un agent cancérigène, il convient néanmoins d'évaluer l'ampleur de ce bénéfice. Par contraste, l'administration d'une substance étrangère, ou d'une substance naturelle à des doses non naturelles, peut provoquer des effets secondaires indésirables qui annulent tout bénéfice préventif contre le cancer. Il est donc essentiel que toute intervention de ce type soit soumise à un contrôle extrêmement rigoureux tout au long de sa planification et de sa mise en œuvre.

La première étude d'intervention destinée à évaluer l'emploi des vaccins dans la prévention du cancer a été lancée en Gambie, il y a 15 ans, pour étudier l'efficacité de la vaccination contre l'hépatite B dans la prévention du cancer du foie. Des études d'intervention similaires ont été initiées afin d'évaluer l'efficacité des vaccins anti-VPH, aujourd'hui en cours de développement, dans la prévention et le traitement des néoplasies cervicales.

Un essai de chimoprévention destiné à évaluer l'effet des vitamines antioxydantes dans la prévention ou la régression des lésions gastriques précancéreuses est en cours au Venezuela.

### Répertoire des recherches en cours en prévention du cancer

E. Démaret, R. Sankaranarayanan, M.T. Valdivieso, H. Vainio; avec le concours de N. Becker, J. Wahrendorf, Heidelberg (Allemagne)

Le *Directory of On-going Research in Cancer Prevention* est une publication

électronique réunissant les études en cours en prévention du cancer. Seules sont incluses dans ce répertoire les études de prévention visant à réduire l'incidence ou la mortalité par cancer, ainsi que les études destinées à moduler les points de repères intermédiaires de l'incidence ou de la mortalité par cancer. Le Répertoire contient de courtes descriptions des projets menés dans 34 pays. Pour la majorité d'entre eux (60%), il s'agit d'essais d'intervention randomisés couvrant la prévention primaire, la chimoprévention et la prévention secondaire. Les cancers du col de l'utérus et du sein sont de loin les plus concernés puisqu'ils font l'objet respectivement de 29% et 25% des études. Ils sont suivis par les cancers du côlon et du rectum (19% pour chacun). Le poumon, la peau, la tête et le cou représentent les autres localisations d'intérêt. Ce Répertoire offre également une liste des banques de matériel biologique. Par ailleurs, il est en liaison avec les registres du cancer au sein de la population (membres de l'Association Internationale des Registres du Cancer et du Réseau Européen des Registres du Cancer). Pour la mise à jour de ce Répertoire, on a demandé aux responsables des projets actuellement enregistrés dans la base de données, de déterminer l'état d'avancement des recherches en cours, et de nouveaux collaborateurs potentiels ont été invités à présenter leurs travaux.

### Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie

E. Bah, P. Hainaut, K. Szymanska, E. Gormally, E. Caboux, S. Michel, D.M. Parkin; avec le concours de M.P. Carrieri, Marseille (France); A. Hall, Londres (RU); G. Kirk, Bethesda, MD (USA); R. Montesano, Lyon (France); O. Sam, Banjul (Gambie); S. Viviani, Berne (Suisse); H. Whittle, S. McConkey, M. VanderSande, Fajara (Gambie); C.P. Wild, Leeds (RU)

L'étude d'Intervention contre l'Hépatite en Gambie est un essai à long terme au sein

de la population qui a pour but de déterminer l'impact de la vaccination infantile contre le virus de l'hépatite B (VHB) sur la protection contre l'hépatite chronique et le cancer du foie (carcinome hépatocellulaire; CHC) dans un pays d'Afrique à haute incidence pour le cancer hépatique. La campagne de vaccination étant achevée (1990) et la protection infantile contre le portage chronique du VHB ayant été évaluée (1999), l'étude est désormais entrée dans une phase de suivi à long terme qui consiste à enregistrer les cas de cancer au sein de la population à travers tout le pays. Ce suivi comporte trois éléments : développement d'un registre national du cancer, support aux services techniques de diagnostic de laboratoire et clinique du cancer, et études de croisement des fichiers visant à développer des stratégies pour améliorer l'appariement des données des registres du cancer avec celles de la base initiale de données des vaccinations. Au cours des deux dernières années, d'importants efforts ont été entrepris pour améliorer la couverture et l'exhaustivité du registre de cancer, et pour améliorer également le diagnostic du cancer, notamment grâce au soutien apporté au Service National d'Histopathologie du *Royal Victoria Hospital* de Banjul. Les efforts se concentrent actuellement sur la réévaluation des hypothèses du plan d'étude initial de l'étude, en utilisant les nouvelles données d'incidence du CHC, la prévalence de l'infection chronique à VHB et VHC, le risque de CHC attribuable au VHB, l'efficacité vaccinale et le pourcentage d'individus perdus au sein de la cohorte de l'étude. Cette réévaluation devrait permettre une meilleure prédiction de la durée du suivi à long terme et la détermination de stratégies adéquates pour garantir un croisement efficace des fichiers.

Parallèlement à ce suivi, des études sont en cours pour mieux caractériser les interactions entre l'exposition à l'aflatoxine, l'infection VHB et l'apparition d'altérations moléculaires dans la pathogénèse du cancer du foie. Une étude cas-témoins a été conduite sur le terrain entre 1997 et 2000, avec 216 cas de CHC et 408 témoins appariés par fréquence ne présentant aucun symptôme manifeste d'affection hépatique. L'analyse moléculaire des biopsies de cancer du foie a permis de déceler des mutations dans environ 50% des cas, dont 40% de mutations ser249 (voir Section 3.3). L'analyse de l'ADN extrait du plasma a mis en évidence une concordance à 90% entre la présence de cette mutation ser249 dans l'ADN libre circulant et dans l'ADN des biopsies du foie. La mutation ser249 de *TP53* a été détectée chez 3,5% des témoins, 15% des cas de cirrhose et 40% des CHC, avec des estimations du risque ajusté à 4,8 pour la cirrhose et 20,2 pour le CHC. 45/183 (24,6%) des cas de CHC étaient à la fois séropositifs pour l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) et portaient la mutation ser249 *TP53*, contre seulement 1 (0,3%) des témoins participants. Cet effet combiné sur le risque de CHC approchait de celui d'une interaction multiplicative. Dans l'ensemble, ces observations suggèrent un effet multiplicatif à la fois de l'effet mutagène de l'aflatoxine sur le gène *TP53* et de l'infection active à VHB sur le risque de CHC.

Nous avons parallèlement étudié le polymorphisme génétique des enzymes catalysant le métabolisme des cancérigènes (*GSTM1*, *GSTT1*, *HYL1\*2*, *CYP2D6*) et la réparation de l'ADN (*XRCC1*). En dépit d'une prévalence des génotypes variants généralement faible lors de l'analyse multi-variables, on a observé une ciation significative des génotypes *GSTM1*-nul et *XRCC1*-399 AG avec le risque accru de CHC. L'homozygotie ou l'hétérozygotie de l'allèle G dans le locus *XRCC1*-399 conférait un risque accru de CHC, en particulier chez les plus jeunes participants de l'étude. C'est parmi les sujets AgHBs-négatifs et ceux qui consom-



Figure 50. Personnel de l'étude d'intervention contre l'hépatite en Gambie

maient le plus d'arachides (source d'aflatoxine), que l'effet de la *GSTM1* sur le risque de CHC était le plus frappant. Lorsque les quatre génotypes à haut risque associés à l'aflatoxine étaient réunis [*GSTM1*- et *T1*-nul, *HLY\*2* (HY/HH) et *XRCC1* (AG/GG)], le risque de CHC était 19 fois plus élevé. D'après ces résultats, il semble que la modulation génétique du métabolisme des cancérigènes et de la réparation de l'ADN puisse modifier la susceptibilité au CHC, et que ces effets puissent être également modifiés par l'âge et des facteurs environnementaux et ethniques.

#### Essai de chimioprévention des lésions gastriques précancéreuses au Venezuela

M. Plummer, C. Lavé, S. Franceschi, F. Canzian; avec le concours de C. Aebischer, Bâle (Suisse); O. Andrade, E. Cano, D. Castro, G. Lopez, W. Oliver, V. Sanchez, J. Vilvas, San Cristobal (Venezuela); I. Kato, Detroit, MI (USA); N. Muñoz, Lyon (France)

On pense que la cancérogenèse gastrique est un processus comportant plusieurs étapes dans lequel la survenue du cancer de l'estomac est précédée par une série de stades précancéreux : gastrite chronique, atrophie, métaplasie intestinale et dysplasie. L'objectif de cet essai d'intervention contrôlé en double

aveugle avec un groupe témoin placebo est de déterminer si les vitamines antioxydantes peuvent bloquer la progression passant par les stades précancéreux. Cet essai s'est déroulé dans l'état du Tachira, au Venezuela, au sein d'une population à haut risque de cancer de l'estomac.

Les participants à l'essai ont été randomisés (répartis de façon aléatoire par tirage au sort) en quatre groupes : traitement avec les vitamines antioxydantes [vitamine C (750 mg/j), vitamine E (600 mg/j) et  $\beta$ -carotène (18 mg/j)] ou avec un placebo. Le traitement a été distribué tous les 1 à 2 mois pendant 3 ans. Au moment du recrutement, les participants ont rempli un questionnaire alimentaire et subi une gastroscopie au cours de laquelle 5 biopsies ont été prélevées à partir de sites pré-spécifiés de l'estomac. Des échantillons de sang et d'urine ont également été recueillis pour chaque individu. Comme les résultats de différents essais randomisés laissent penser à un effet nocif du  $\beta$ -carotène sur les individus à haut risque pour le cancer gastrique, tous les fumeurs et ex-fumeurs ont été transférés au groupe placebo en mars 1996. Pour obtenir un diagnostic histologique cohérent en éliminant les variations inter-observateurs, les biopsies des participants qui se sont présentés à au

moins une visite de contrôle, ont toutes été examinées par un seul et même pathologiste (G. Lopez).

D'après les résultats préliminaires, il semble que dans le groupe recevant des vitamines antioxydantes, les taux plasmatiques de  $\beta$ -carotène et de vitamine E étaient nettement plus élevés que dans le groupe placebo, ce qui traduit une bonne observance du traitement. En revanche, les taux plasmatiques de vitamine C n'étaient pas particulièrement plus élevés dans les groupes traités. Lorsqu'on compare le groupe traité au groupe placebo, le rapport des taux est de 0,92 (IC à 95% : 0,74–1,15) pour les cas de progression des lésions précancéreuses, et de 1,09 (IC à 95% : 0,90–1,30) pour les cas de régression. Aussi, bien que ces résultats soient cohérents – légère diminution du rapport dans les cas de progression et légère augmentation du rapport dans les cas de régression des lésions gastriques – ils ne suffisent pas à prouver un effet bénéfique des vitamines antioxydantes sur les lésions gastriques précancéreuses. Par ailleurs, cet essai n'offre aucun renseignement sur l'effet de l'éradication d'*Helicobacter pylori* qui avait été tentée dans un premier temps, puis abandonnée en cours d'étude en raison des taux d'échec élevés.

L'utilisation des données de base de cette étude a cependant permis d'initier un projet auxiliaire pour étudier les effets des polymorphismes génétiques sur le risque de cancer gastrique. Les polymorphismes

étudiés joueraient un rôle dans la modulation de la réponse de l'hôte à l'infection gastrique par *H. pylori* qui est extrêmement répandue dans cette population (prévalence à 94%) (confère projet: Etudes de prévalence de *H. pylori*). Les deux principaux groupes de polymorphismes étudiés sont ceux des récepteurs spécifiques du lipopolysaccharide de *H. pylori* et des cytokines mises en jeu.

### **Evaluation et introduction accélérées des vaccins anti-VPH contre le cancer du col dans les pays en développement**

S. Franceschi, M. Plummer, G. Clifford; avec le concours de S. Pagliusi, T. Aguado, Genève (Suisse) D'après les premiers résultats d'essais conduits par Merck et GlaxoSmithKline, il semble que les vaccins anti-VPH prophylactiques soient très efficaces, du moins à court terme. Ces résultats nous incitent à accélérer l'étude et le déploiement de vaccins anti-VPH appropriés dans les régions du monde où le cancer du col est très fréquent, et plus particulièrement là où les programmes de dépistage sont difficiles à mettre en œuvre et à maintenir [159, 377]. Avec le concours de le département des Vaccins et Produits Biologiques de l'OMS, nous avons développé une approche comportant des essais de phase 1 et 2 pour établir la sûreté et l'immunogénicité d'un vaccin anti-VPH à particules pseudo-virales (PPV). Ces essais devraient se dérouler sur cinq ou six sites en Asie (peut-être en Inde, en République de Corée, aux Philippines, en

Thaïlande et au Viet Nam). Des essais d'efficacité randomisés de phase 3 pourraient démarrer dans l'année qui suit le début des essais de phases 1 et 2, et devraient inclure, lors de l'analyse des données sur l'ensemble des sites d'étude, environ 30 000 femmes. Parallèlement à ce vaste essai multicentrique de phase 3, le projet OMS/CIRC comprend :

1. Des études relais : essais d'immunogénicité de plus petite taille dans les pays en développement ne participant pas à l'essai d'efficacité ou dans des populations particulières (par exemple, des populations où le VIH, le paludisme ou la malnutrition pourrait freiner l'efficacité du vaccin anti-VPH).

2. Essais post-licence : essais d'intervention élargis au sein d'une communauté dans laquelle les jeunes hommes, par exemple, pourraient également être vaccinés.

3. Essais de phase 1 des vaccins anti-VPH de seconde génération à choisir entre différents candidats (par exemple, vaccins anti-VPH muqueux, vaccins PPV, vaccins PPV chimériques, pentamères L1, ADN nu, etc.) qui pourraient offrir des avantages supérieurs aux vaccins PPV dans les pays en développement.

4. Elaboration d'essais particuliers qui permettraient une évaluation conjointe de la vaccination anti-VPH et des programmes de dépistage basés sur la détection du VPH.

La méthodologie des essais d'intervention a été passée en revue [377].

## *5.2 Evaluation des agents de prévention du cancer*

H. Vainio, F. Bianchini, J. Thévenoux, A. Rivoire. Les membres d'autres Unités cités ci-dessous ont prêté leur concours à ce programme : W. Al-Delaimy, P. Brennan, J. Cheney, V.J. Coglianò, P. Ferrari, S. Franceschi, M.D. Friesen, Y. Grosse, J. Hall, R. Kaaks, T. Norat, H. Ohshima, C. Partensky, D.M. Parkin, P. Pisani, E. Riboli, A.J. Sasco, T. Sawa, B. Secretan, N. Slimani, K. Soldan, K. Straif, E. Suonio, J.E. Tyczynski, E. Weiderpass

### **Dépistage du cancer du sein**

Au cours des trente dernières années, le volume d'informations sur le dépistage

du cancer du sein a considérablement augmenté, et des programmes de dépistage nationaux et régionaux ont été établis dans un certain nombre de pays. Entre le 5 et le 12 mars 2002, le CIRC a réuni un groupe d'experts internationaux de 11 pays différents pour évaluer toutes les études publiées dans ce domaine. Parmi les experts, se côtoyaient à la fois des promoteurs et des détracteurs connus des études publiées sur le dépistage du cancer du sein. Le rapport complet a été publié en septembre 2002

dans la série des *IARC Handbooks of Cancer Prevention*, sous le titre *Breast Cancer Screening* (volume 7). Le groupe de travail a conclu que les essais randomisés avaient fourni des indications suffisantes montrant que le dépistage du cancer du sein par mammographie chez les femmes entre 50 et 69 ans réduisait de 25% la mortalité liée à ce cancer. Les indications étaient en revanche limitées pour la tranche d'âge des femmes de 40 à 49 ans, dans laquelle la réduction, si

elle est réelle, est estimée à 19%. Ce pourcentage pourrait être plus faible dans la mesure où il pourrait avoir été biaisé par les visites de contrôle auxquelles se sont rendues ces femmes après l'âge de 50 ans. Concernant les femmes de moins de 40 ans et celles de plus de 69 ans, il n'a pas été possible d'aboutir à une conclusion quant à l'efficacité du dépistage par mammographie.

On dispose de peu d'indications sur lesquelles se baser pour conseiller la fréquence à laquelle un dépistage mammographique doit être proposé. Dans la plupart des essais, les femmes étaient invitées à passer une mammographie tous les deux ans.

On ne dispose pas d'indications suffisantes permettant de penser que le dépistage par examen clinique des seins, seul ou en complément à la mammographie, puisse réduire la mortalité liée à ce cancer. De la même façon, on dispose d'indications insuffisantes de ce que l'auto-examen des seins peut réduire cette mortalité.

Les indications dont on dispose quant à l'efficacité des programmes de dépistage de cancer du sein par mammographie (par opposition aux essais randomisés) avec ou sans examen clinique des seins, montrent une réduction de la mortalité par cancer du sein jusqu'à 20% à long terme, parmi les femmes de 50 à 69 ans. Les résultats de mammographie faussement positifs sont source d'anxiété, augmentent le nombre de visites médicales et de tests diagnostiques, entraînent des prélèvements de biopsies et sont parfois à l'origine de traitements excessifs pour le cancer du sein. Le risque accru de cancer du sein associé à l'exposition aux rayons X, parmi les femmes de 50 à 69 ans, est cependant fortement compensé par les bénéfices de la mammographie.

On estime entre 3000 et 8000 euros le coût d'une année de vie sauvée grâce aux programmes de dépistage des femmes de 50 à 69 ans avec une mammographie tous les deux ans. Ce coût est similaire au rapport coût-

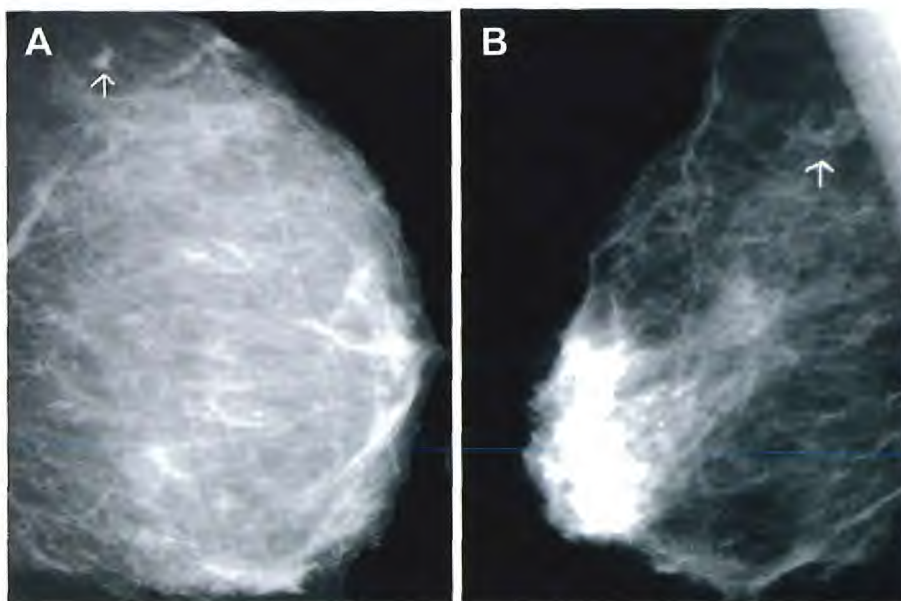


Figure 51. Mammographies de dépistage des lésions précoces du sein

efficacité d'autres programmes de dépistage du cancer.

#### Fruits et légumes

Un groupe de 21 experts de 11 pays différents se sont réunis à Lyon, du 4 au 11 mars 2003, pour évaluer l'action préventive des fruits et légumes contre le cancer, et élaborer le huitième volume de la série des *IARC Handbooks of Cancer Prevention*.

Les fruits et légumes ont depuis toujours constitué un élément essentiel de l'alimentation humaine dans la plupart des pays. Ils correspondent par définition aux aliments végétaux consommés par l'homme, à l'exception des céréales, des graines et des noix. Il existe une grande diversité entre les pays et à l'intérieur même des pays, à la fois en terme de quantité totale de fruits et légumes consommés, et en terme de quantité relative consommée dans chacune de ces deux catégories. En général, la consommation de fruits et légumes est plus importante dans les populations aisées, mieux éduquées, habitant les villes. Ces dernières décennies ont vu augmenter dans le monde entier de façon constante la disponibilité sur le marché des fruits et

légumes, et cela quelle que soit la période de l'année. Cependant, certaines régions sont restées à la traîne.

Les fruits et légumes contiennent beaucoup de nutriments et d'autres composés bioactifs susceptibles d'influencer de nombreux aspects de la biologie humaine et, par conséquent, les processus pathologiques. L'indication la plus claire d'un effet protecteur contre le cancer de la consommation de fruits concerne les cancers de l'estomac, du poumon et de l'œsophage. Une consommation plus importante de légumes réduit probablement l'incidence des cancers colorectal et de l'œsophage. Le Groupe de Travail a estimé qu'environ un dixième des cancers dans le monde étaient liés à une consommation insuffisante de fruits et légumes. Toutefois, en dépit d'un assez fort consensus concernant les résultats de ces études, il subsiste quelques doutes pour certains sites (incluant l'œsophage et le poumon) quant à savoir si les effets protecteurs rapportés pourraient en réalité résulter d'une confusion résiduelle liée au tabagisme et à la consommation d'alcool, ou bien encore aux facteurs socio-économiques. Par ailleurs, on ne

peut pas exclure la possibilité de biais de rappel et de sélection lors des études cas-témoins, et d'une confusion à la fois dans les études de cohorte et dans les études cas-témoins. D'autre part, des erreurs de mesure, un examen incorrect du temps d'exposition et une estimation incorrecte de la consommation pourraient atténuer les associations les plus fortement protectrices.

Les résultats de cette évaluation doivent encourager tous les gouvernements et autres organisations à poursuivre leurs efforts pour inciter à la consommation de fruits et de légumes, et considérer cela comme un objectif essentiel des programmes destinés à améliorer l'alimentation et à réduire le fardeau du cancer et des autres maladies chroniques.

### Légumes crucifères, isothiocyanates et indoles

Des études d'observation ont indiqué un effet protecteur contre le cancer de la consommation de légumes (voir supra). Cet effet protecteur a le plus souvent été attribué aux crucifères comme le brocoli et le chou. Un groupe d'experts réuni à Lyon du 18 au 25 novembre 2003 a évalué à partir des indications existantes le potentiel préventif des légumes crucifères et de leurs composants isothiocyanates et indoles dérivés de la dégradation des glucosinolates. Les conclusions de cette réunion ont été publiées dans le volume 9 de la série des *IARC Handbooks of Cancer Prevention*.

Dans l'ensemble, la consommation de légumes crucifères représente 10 à 15% de la consommation totale de légumes. Cette consommation s'échelonne entre

5% et presque 25% dans les pays où la consommation est la plus forte.

La plupart des données épidémiologiques concernant le risque de cancer en relation avec la consommation de légumes crucifères provenaient d'études portant sur tous les légumes, si bien qu'on a reconnu que les résultats s'appuyaient souvent sur des analyses auxiliaires, et qu'il existait donc des risques de confusion avec la consommation totale de légumes. La consommation de légumes crucifères est associée à une réduction du risque de cancer, en particulier ceux de l'estomac et du poumon. Les effets observés sont du même ordre de grandeur que ceux obtenus avec la consommation totale de légumes.

Les légumes crucifères, à des taux compatibles avec la consommation humaine ou à des taux plus élevés, inhibent également les réponses néoplasiques et préneoplasiques dans des modèles animaux expérimentaux, surtout lorsqu'ils sont administrés simultanément avec des cancérrogènes ou sur toute la durée de l'expérience.

Les isothiocyanates qu'ils soient d'origine naturelle ou synthétisés, possèdent des effets préventifs contre le cancer dans la plupart des modèles animaux expérimentaux de cancer. L'ampleur de ces effets dépend du composé, des conditions et des espèces animales expérimentales. Elle est particulièrement forte pour les phényléthyl-, benzyl- ou 3-phénylpropylisothiocyanate. Néanmoins, certaines études n'ont montré aucun effet préventif de ces produits contre le cancer, et certaines ont même mis en évidence des effets que l'on pourrait considérer comme défavorables.



Figure 52. Guide alimentaire canadien pour manger sainement. Il est conseillé de manger 5 à 10 portions de fruits et de légumes par jour.

© Reproduit avec l'autorisation du Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux, Canada, 2003

Les indoles (plus spécifiquement l'indole-3-carbinol et son dérivé diindolylméthane) préviennent également le développement tumoral dans des modèles animaux expérimentaux, principalement quand ils ont administrés avant ou simultanément avec le cancérrogène.

L'ensemble des légumes crucifères, des isothiocyanates et des indoles modulent l'activité de plusieurs enzymes de biotransformation et la formation d'adduits de l'ADN, généralement considérés comme des marqueurs intermédiaires des effets préventifs contre le cancer. D'autres mécanismes cellulaires, incluant l'inhibition de la prolifération cellulaire et l'induction de l'apoptose, pourraient aussi être en rapport avec la suppression tumorale.

### 5.3 Etudes du dépistage du cancer

Le dépistage constitue un moyen de détection précoce de certains cancers et lésions précancéreuses chez des personnes asymptomatiques de façon à permettre un traitement avant que la maladie ne devienne incurable. L'efficacité d'un programme de dépistage est établie lorsque sa mise en œuvre se traduit par une réduction significative de la mortalité liée à la maladie sans provoquer pour autant d'énormes dépenses.

La mise en œuvre d'une procédure de dépistage dans le cadre d'une politique de santé publique s'adressant aux populations entières ou aux groupes à haut risque, ne peut être envisagée qu'après avoir été rigoureusement évaluée en termes de coûts et d'efficacité en situation expérimentale.

Jeronimo, Lima; République du Congo, C. Gombe, J. Malanda, A.P. Filipe Jr, Brazzaville; RU, S. Sundar, Oxford; Tanzanie, T. Ngoma, Dar es Salaam; Thaïlande, S. Koonsaeng, P. Srivatanakul, S. Deerasami, Bangkok

Financé par la Fondation Bill et Melinda Gates dans le cadre de l'Alliance pour la Prévention du Cancer du Col Utérin

Le CIRC est membre de l'Alliance pour la Prévention du Cancer du Col (ACCP; <http://www.alliance-cxca.org>) qui réunit cinq organisations internationales partageant toutes un même but : œuvrer à la prévention du cancer du col dans les pays en développement.

Des études ont lieu dans plusieurs pays (Angola, Burkina Faso, République du Congo, Guinée, Inde, Mali, Mauritanie, Népal, Niger et Tanzanie) avec le soutien de l'ACCP pour évaluer différentes approches de détection précoce et de prévention du cancer du col, incluant : l'inspection visuelle du col

après application d'une solution d'acide acétique sans grossissement (IVA) et avec grossissement (IVAG), l'inspection visuelle après l'application du soluté de Lugol (IVL), la cytologie conventionnelle et la détection de l'ADN du VPH par capture d'hybride II.

Nous avons terminé les enquêtes transversales qui se sont déroulées dans 6 pays sur 11 sites différents pour évaluer la précision des tests de détection précoce des néoplasies cervicales intra-épithéliales de grades 2 et 3 (NCI 2 et 3) et du cancer invasif du col, en termes de sensibilité, de spécificité et de valeur prédictive. L'ensemble de ces études a rassemblé 54 982 femmes âgées de 30 à 64 ans. Toutes les femmes recrutées se sont soumises à une batterie de tests et à l'examen de référence, à savoir une colposcopie avec ou sans biopsie dirigée. Dans la mesure où toutes les femmes ont reçu les examens standard, ces études

#### Détection du cancer du col dans les pays en développement

R. Sankaranarayanan, D.M. Parkin, C. Mahe, E. Lucas, R. Muwonge, S. Arrossi, S. Franceschi; avec le concours de : Afrique du Sud, L. Denny, Capetown; Angola M. de Ganda Manuel, Luanda; Burkina Faso, B. Sakande, M. Nacoulma, Ouagadougou; Canada, P. Drouin, Montréal; Cuba, L. Fernandez, La Havane; Etats-Unis, P. Blumenthal, L. Gaffikin, Baltimore, MD; A. Pollack, K. Beattie, T. Wright, New York; J. Sherris, V. Tsu, A. Bishop, J. Sellors, Seattle, WA; S. Robles, S. Corbier, Washington DC; France, L. Frappart, B. Fontanière, M. Marlen, J. Liaras, P. Mathevet, Lyon; Guinée, N. Kelta, M.Koulibaly, Conakry; Inde, R. Rajkumar, P. Cherian, J. Cherian, Ambillikai; B.M. Nene, K. Jayant, A. M. Budukh, P.S. Chauhan, Barsi; K. Dinshaw, S. Shastri, R. Chinoy, R. Kelkar, S.G. Malvi, Mumbai; P. Basu, U. Chattopadhyay, Kolkata; G. Shyamalakumary, Ernakulam; R. Anand, Chennai; U. Reddy, P. Bidinger, Hyderabad; R. Sharma, Jaipur; R. Wesley, P. Sebastian, T. Somanathan, M.K. Nair, Trivandrum; Laos, P. Alongkone, A. Phuthone, Vientiane; Mali, A. Dolo, S. Bayo, Bamako; Mauritanie, I. Sidi, Nouakchott; Niger, N. Madj, S. Hassan, Niamey; Nigéria, J. Thomas, A. Omgbodun, Ibadan; Pérou, J.



Figure 53. Médecin rassurant une femme traitée pour une NCI au cours de l'étude de détection précoce du cancer du col à Kolkata



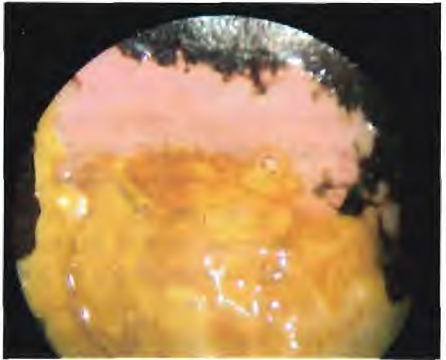
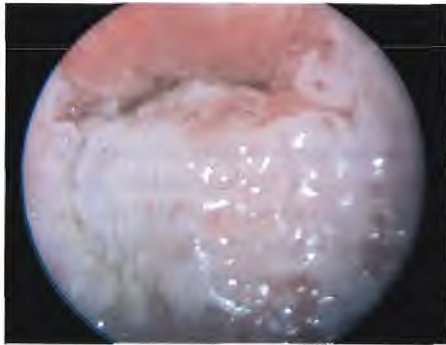


Figure 54. Photos des résultats du test de dépistage positifs pour l'IVA et l'IVL.

permettent une estimation directe non biaisée des paramètres testés. Une fois rassemblés, les résultats de toutes les études, la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives négative et positive, étaient respectivement de 77,7%, 84,8%, 9,2% et 99,5% pour l'IVA, et de 92,4%, 85,1%, 10,8% et 99,8% pour l'IVL. Les sensibilités pour la cytologie et le test VPH étaient respectivement de 58,8% et 58,1% ; les spécificités respectives étant de 93,8 et 91,8%. L'IVL semble donc être un test de détection visuelle plus sensible. De nouvelles enquêtes transversales ont débuté au Congo, en Guinée et

en Inde afin d'étudier le degré de performance d'une IVL suivie d'une IVA. Par ailleurs, une étude d'intervention randomisée par groupe se déroule actuellement dans la région d'Osmanabad, Maharashtra (Inde), pour comparer l'utilité et le coût-efficacité de la cytologie conventionnelle, du test VPH, et de l'IVA pratiquée (par des infirmières) une seule fois dans la vie, sur la détection des néoplasies cervicales et la réduction de l'incidence et de la mortalité par cancer du col. Les 130 000 femmes qui participent à cette étude sont âgées de 30 à 59 ans. Elles vivent dans 502 villages dotés de 52 centres de santé primaires. Elles ont été randomisées pour recevoir l'un des tests de dépistage ci-dessus ou pour rejoindre un groupe témoin. Le recrutement s'est achevé en octobre 2003. Le Tableau 7 présente les premiers résultats des femmes testées à ce jour. L'impact d'une seule campagne de dépistage par IVA sur l'incidence et la mortalité par cancer du col fait également l'objet d'un essai randomisé par groupe dans la région de Dindigul, dans le Sud de l'Inde. Les femmes âgées de 30 à 59 ans ont été randomisées soit pour rejoindre un groupe témoin (56 groupes, 30 167 femmes) soit pour recevoir un dépistage par IVA ( 57 groupes, 48 225 femmes), l'IVA étant pratiquée par des infirmières. Le recrutement des femmes et l'analyse initiale sont terminés. 30 577 femmes admissibles ont ainsi été dépistées entre mai 2000 et avril 2003. Parmi elles, 9,8% étaient IVA-positives. On a diagnostiqué une NCI 1 chez 1778 femmes, et des lésions NCI 2 et 3 chez 222 femmes. On a détecté 97 cas de cancers du col incidents dans le groupe d'intervention et 34 cas

dans le groupe témoin. Les taux d'incidence de cancer du col standardisés sur l'âge étaient de 92,4 pour 100 000 personnes-années dans le groupe d'intervention, et de 43,1 pour 100 000 personnes-années dans le groupe témoin. Dans le groupe d'intervention, 35% des 97 cas de cancer détectés étaient de stade I. En revanche, dans le groupe témoin, il n'y avait pas de stade I parmi les 34 cas de cancer. D'après les premiers résultats de cette étude, il semble qu'un programme de dépistage par IVA est faisable, sans danger, bien accepté par une population rurale, et qu'il permet la détection précoce des néoplasies cervicales.

Un essai contrôlé non randomisé évalue l'impact de l'éducation sanitaire sur la distribution des stades de cancer, l'adhésion au traitement et la réduction de la mortalité par cancer du col. Deux cent mille femmes participent à cet essai dans la région de Solapur (Inde). Nous avons commencé l'analyse des résultats de cet essai d'intervention.

Nous avons également entrepris une étude clinique randomisée multicentrique afin d'étudier, toujours dans le cadre du contrôle des NCI, l'efficacité d'une cryothérapie à une seule étape de congélation versus deux étapes de congélation. Cette étude se déroule en Inde et au Népal. Dans le cadre des programmes mentionnés ci-dessus, environ 3000 cas de NCI ont été traités par cryothérapie et 1000 cas par résection à l'anse diathermique (RAD). Ces femmes bénéficient d'un suivi rigoureux afin de déterminer l'efficacité et les complications à long terme de ces traitements pratiqués sur le terrain par des infirmières ou des cliniciens de niveau intermédiaire.

Tableau 7. Résultats provisoires de l'essai de dépistage du cancer du col dans la région d'Osmanabad, en Inde

	IVA	Cytologie	Test VPH
Participantés	30 345	27 904	28 309
Dépistées	23 807 (78,5%)	22 244 (79,7%)	21 943 (77,5%)
Test positif	3477 (14,6%)	1659 (7,5%)	2261 (10,3%)
Femmes présentant une NCI 1 selon le critère de référence	824 (3,5%)	353 (1,6%)	409 (1,9%)
Femmes présentant une NCI 2 ou 3 selon le critère de référence	184 (0,8%)	228 (1,0%)	200 (0,9%)
Femmes atteintes d'un cancer invasif	77(0,3%)	74 (0,3%)	57 (0,3%)



**Figure 55.** Autocar utilisé comme clinique mobile pour le dépistage du cancer du col utérin à Barsi (Inde)

Des centres de formation à la prévention du cancer du col utérin ont été mis en place à Kolkata, Trivandrum, Barsi (Inde), Conakry (Guinée), Luanda (Angola) et Dar es Salaam (Tanzanie). Ces centres sont destinés à former des formateurs dans différents domaines de prévention du cancer du col, en particulier le dépistage, le diagnostic et la prise en charge des lésions cervicales précancéreuses. Nous attendons de ces centres qu'ils catalysent l'augmentation du nombre d'agents de santé formés sur la région. Un manuel à l'usage des débutants concernant la coloscopie et la prise en charge des NCI, ainsi qu'un guide pratique de l'IVA et de l'IVL, ont été publiés [411, 440].

### Dépistage du cancer de la cavité buccale dans les pays en développement

R. Sankaranarayanan, D.M. Parkin and P. Pisani; avec le concours de L. Fernandez Garrotte, J. Lence, R. Camacho, La Havane (Cuba); K. Ramadas, B. Mathew, G. Thomas, B. Kuruvilla, T. Somanathan, P. Sebastian, M. Pandey, E. Abraham, M.K. Nair, Trivandrum (Inde) Nous conduisons un essai randomisé par groupe dans le cadre communautaire du district de Trivandrum (Inde) afin de savoir si le dépistage par inspection visuelle de la cavité buccale entraîne une réduction de l'incidence et par conséquent de la mortalité par cancer de la bouche. Les sujets âgés de 35 ans et plus, appartenant à 13 groupes du district, ont été randomisés entre le groupe d'intervention (dépistage) (7 groupes, 78 969 sujets) et le groupe témoin (6 groupes, 74 739 sujets). Dans le groupe d'intervention, le dépistage consiste en trois inspections visuelles

pratiquées à trois ans d'intervalle par des agents de santé formés. Au cours des deux campagnes de dépistage qui se sont déroulées entre 1995 et 2002, 69 896 (88,5%) des sujets ont été examinés au moins une fois, et 59,7% des 4408 sujets dépistés positifs se sont soumis à un examen supplémentaire.

Dans le groupe d'intervention, on a totalisé 344 404 personnes-années, et dans le groupe témoin, 329 326 personnes-années jusqu'en juin 2002. On a détecté, dans le groupe d'intervention, 149 cas incidents de cancer de la bouche et dénombré 65 décès liés à ce cancer. Dans le groupe témoin, on a dénombré 106 cas incidents de cancer de la bouche et 62 décès. La sensibilité du programme de détection des lésions précancéreuses et du cancer buccal était de 81,5%, et la spécificité de 84,8%; la valeur prédictive positive était de 39,6%. Dans le groupe d'intervention, 47,1% des cas de cancer étaient de stade I à II, contre 24,7% dans le groupe témoin. Les taux de survie à trois ans était de 57,5% dans le groupe d'intervention contre 38,8% dans le groupe témoin ( $p < 0,05$ ). Les taux de mortalité liée au cancer de la bouche standardisés sur l'âge étaient de 21,1 pour 100 000 personnes-années dans le groupe d'intervention contre 21,3 pour 100 000 personnes-années dans le groupe témoin. Au terme des deux campagnes de dépistage, les taux de mortalité par cancer buccal étaient identiques dans les deux groupes d'étude. La troisième campagne de dépistage est en cours. L'enregistrement des cas de cancer, le croisement avec les registres de mortalité et un suivi actif permettent de surveiller l'incidence et la mortalité par cancer buccal au sein des groupes étudiés.

### Dépistage du cancer du sein aux Philippines

D.M. Parkin, P. Pisani, A. Bautista; avec le concours de D.B. Esteban, C.A. Ngelangel, A.V. Laudico, Manille (Philippines)

Financé par la US Army Medical Research and Materiel Command, contrat DAMD17-94-J-4327

De nos jours, le pronostic du cancer du sein est généralement favorable, à

condition que la maladie soit détectée à un stade clinique précoce et que les patientes puissent bénéficier d'un traitement optimal. L'examen clinique des seins (ECS) paraît être une option de dépistage applicable dans des pays en situation de transition économique, dans lesquels on observe une augmentation des taux d'incidence, mais où les ressources ne permettent pas un dépistage de masse par mammographie. Cependant, on ne connaît pas la valeur de cet examen en terme de réduction de la mortalité par cancer du sein. Nous avons donc entrepris une étude pour déterminer s'il était possible de mettre en place un dépistage de masse par ECS pratiqué par un personnel paramédical formé, au sein d'une population urbaine, dans un pays aux ressources limitées, et si ce dépistage permettait de réduire la mortalité par cancer du sein d'au moins 25%.

Cet essai randomisé contrôlé a été mis en place aux Philippines pour étudier l'effet de l'ECS pratiqué tous les cinq ans par des infirmières ou des sages-femmes formées. La population cible était constituée par des femmes âgées de 35 à 64 ans, habitant 12 municipalités sélectionnées dans région de Manille. Les unités de randomisation correspondaient aux 202 centres de santé couvrant ces 12 municipalités. Au cours de l'année 1995, des infirmières et des sages-femmes ont été recrutées et formées à la pratique de l'ECS. La première vague d'examens s'est déroulée entre 1995 et 1997 (30 mois). Les deux registres du cancer qui desservent la région ont identifié les cas incidents de cancer du sein de 1995 à 1998. Lors de cette première vague d'examens, on a questionné 151 168 femmes à qui l'on a proposé un ECS; 92% d'entre elles ont accepté (138 392). On a détecté une grosseur chez 3483 femmes qui ont donc été orientées vers un diagnostic. Mais seulement 1220 femmes (35%) ont accepté le suivi diagnostique, tandis que 42,5% ont catégoriquement refusé des examens supplémentaires, même lorsque ceux-ci leur étaient proposés à domicile, et 22,5%

ont été perdues de vue. Des 57 cas de cancer du sein survenus parmi les femmes dépistées, seulement 34 ont été diagnostiqués au cours du dépistage. On a dénombré 84 cas de cancer du sein parmi les femmes non dépistées. La sensibilité de l'examen parmi les femmes dépistées qui ont suivi tout le processus de diagnostic était de 41,6%, mais la sensibilité actuelle du programme (incluant les cas survenus parmi les femmes au suivi incomplet) était de 24,8%, et la valeur prédictive positive était de 1,6%. Les cas détectés au cours du dépistage étaient de façon non

significative de stade moins avancé que les autres.

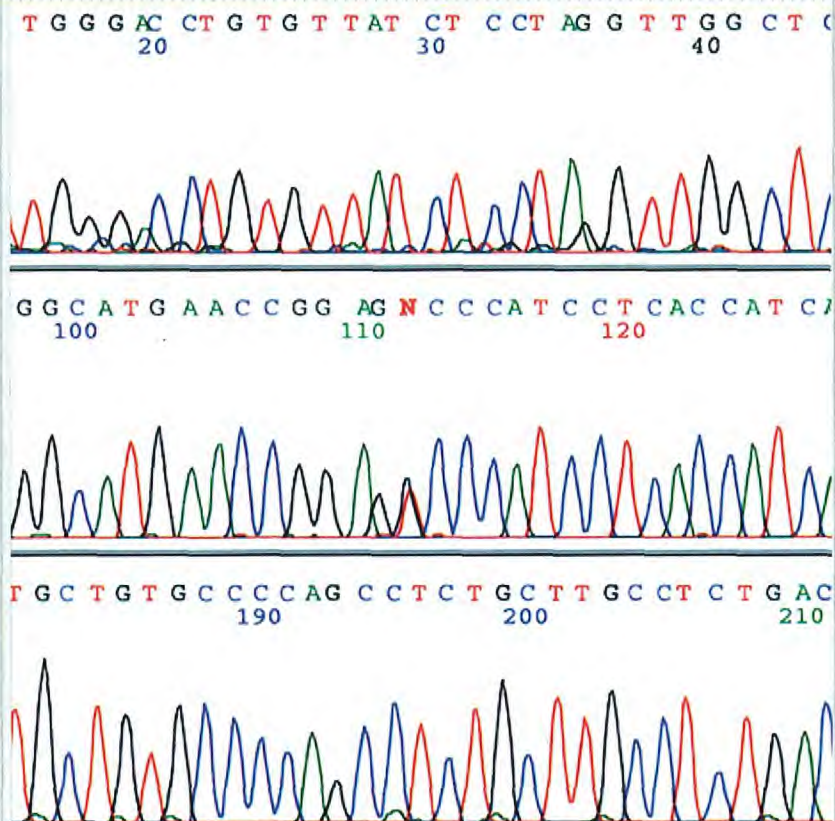
Aux Philippines, les cas de cancer du sein se présentent à des stades avancés et leur pronostic n'est guère favorable. Dans ce contexte, l'ECS pratiqué par des agents de santé semble représenter un compromis intéressant avec un bon rapport coût-efficacité pour un pays aux ressources limitées. Malheureusement, dans la pratique, la sensibilité de ce programme de dépistage s'est avérée très faible. Par ailleurs, en dépit du fort taux de participation à l'examen de dépistage, l'acceptation d'un examen

clinique parmi les femmes dépistées positives était très faible. Les raisons d'un tel paradoxe restent obscures et nécessitent une étude plus approfondie. La conclusion de cette étude tend à nous rappeler que l'efficacité d'un protocole de dépistage ne doit pas être le seul paramètre à prendre en compte lorsqu'on souhaite introduire un dépistage communautaire dans les pays en développement. Il faut également tenir compte des problèmes culturels spécifiques de croyance en matière de santé.

# Sixième Partie

## Méthodes de recherche sur le cancer

Une recherche novatrice en matière de cancer dépend en grande partie de l'emploi de méthodes et de techniques sophistiquées. De nouvelles méthodes de recherche apparaissent grâce aux progrès techniques qui permettent, par exemple, de mesurer plus précisément les expositions aux cancérigènes ou d'analyser plus rapidement les variations génétiques au sein d'une population. Parallèlement, il faut employer des méthodes normalisées dans les études épidémiologiques pour garantir que la puissance de l'étude soit suffisante pour révéler un effet et que les données soient comparables entre différents centres. L'amélioration des outils statistiques permet de s'assurer que l'on tire un maximum d'informations des données recueillies au cours de l'étude.



Graphique de séquençage d'ADN, montrant une mutation du gène TP53

## 6.1 Méthodes de mesure et de surveillance de l'exposition à des cancérogènes particuliers

Les études épidémiologiques reposaient souvent par le passé sur des informations très imprécises sur les expositions à des agents potentiellement cancérogènes, entraînant ainsi une mauvaise classification et un affaiblissement de la puissance de résolution de l'étude. Une meilleure compréhension des aspects moléculaires et cellulaires de la cancérogenèse permet aujourd'hui le développement de marqueurs biologiques de l'exposition qui améliorent la précision des mesures de ces expositions. Une meilleure précision est particulièrement critique là où le risque relatif associé à une exposition est faible. On applique à ce problème des techniques analytiques modernes, pour les projets du CIRC et plus généralement pour ceux menés par des chercheurs sur le cancer dans le monde entier.

### ADN plasmatique comme marqueur de l'exposition ou de la maladie dans des études prospectives

E. Gormally, E. Caboux-Derepierre, G. Tchoua, P. Hainaut ; avec le concours de E. Brambilla, Grenoble; P. Merle, Lyon; C. Trepo, Lyon (France) ; M. Peluso, Florence; P. Vineis, Turin (Italie) ; N. Tonisson, Tartu (Estonie)

De petites quantités d'ADN tumoral sont détectables sous la forme de fragments libres d'ADN dans le plasma de la plupart des patients cancéreux. Cet ADN comporte souvent des altérations (mutations) identiques à celles présentes dans la tumeur primitive. Nous menons des recherches afin de déterminer 1) si l'ADN plasmatique est un bon substitut dans la détection des altérations génétiques dans les tissus tumoraux et 2) la possibilité que l'ADN plasmatique soit une source de marqueurs biologiques intéressants pour la détection précoce du cancer ou pour la surveillance de l'exposition à des cancérogènes environnementaux. Nous

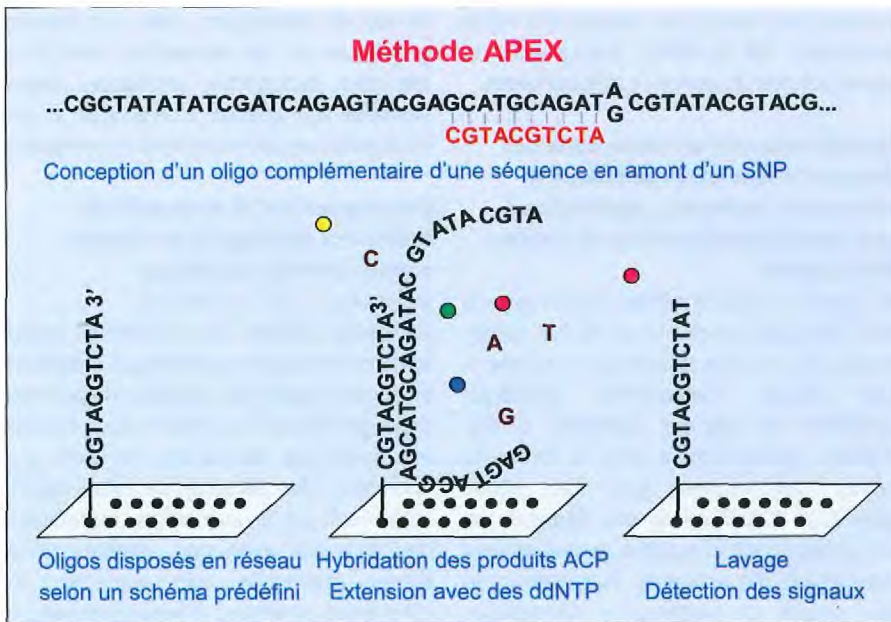
avons dans un premier temps réalisé des analyses parallèles sur des paires de spécimens d'ADN extraits du plasma et des tumeurs primitives des mêmes patients. Les altérations moléculaires analysées comprenaient des mutations du gène *TP53* et du gène *KRAS*, ainsi qu'une hyperméthylation du gène *CDKN2a*. Alors que de bonnes corrélations ont été observées entre le plasma et l'ADN des tumeurs hépatiques, aucune mutation n'a été observée dans le plasma associé aux tumeurs du poumon, indiquant ainsi que tous les cancers ne sécrètent pas d'ADN au même taux dans le plasma. Ceci montre donc que l'ADN plasmatique n'est peut être pas un substitut universel pour tous les types de cancers. Nous avons ensuite évalué l'importance de l'ADN plasmatique dans une étude prospective dans le cadre du projet EPIC, l'étude GENAIR (voir Section 2.3). L'étude GENAIR vise à clarifier le lien qui existe entre l'exposition à la pollution de l'air et au tabagisme passif et le cancer (poumon, larynx/pharynx, cancers de la bouche et de la vessie, leucémie et broncho-pneumopathie chronique obstructive) chez les non-fumeurs ou les personnes ayant arrêté de fumer depuis plus de 10 ans. Cette étude comprend une évaluation détaillée de l'exposition et l'analyse de nombreux polymorphismes au niveau des gènes de prédisposition candidats. Une étude pilote portant sur plus de 500 échantillons d'ADN plasmatique a révélé des mutations ponctuelles du gène *TP53* chez un petit nombre de patients, dont la plupart a développé un cancer au cours du suivi. En revanche, les mutations ponctuelles au codon 12 du gène *KRAS* n'ont pas été associées à une apparition ultérieure du cancer, mais ont été corrélées à la présence de niveaux élevés d'adduits volumineux dans l'ADN génomique. Ces résultats préliminaires

indiquent que si la détection de la mutation de *TP53* dans l'ADN plasmatique de personnes asymptomatiques peut être révélatrice d'un cancer, la présence d'une mutation de *KRAS* au codon 12 peut quant à elle correspondre à une détérioration de l'ADN due à une forte exposition à des cancérogènes environnementaux. D'autres études sont en cours afin d'étendre ces observations à d'autres types de cancers.

### Développement d'une biopuce à ADN pour la détection des mutations de *TP53*

F. Le Clavez, E. Caboux-Derepierre, P. Boffetta, P. Brennan, P. Hainaut ; avec le concours de A.L. Børresen-Dale, Oslo (Norvège) ; N. Tonisson, A. Metspalu, Tartu (Estonie)

La détection des mutations de *TP53* trouve des applications dans des domaines allant de l'épidémiologie moléculaire (les gammes de mutations peuvent donner des indications sur les mécanismes mutagènes) à la détection précoce du cancer et à sa prise en charge clinique. La plupart des études publiées se sont toujours limitées à l'analyse, au mieux, d'une centaine de spécimens de cancers, en raison d'un manque de méthodes haut débit sensibles et d'un prix abordable destinées à l'identification précise des mutations. Nous avons mis au point avec le concours d'une entreprise estonienne une nouvelle biopuce basée sur une technique d'extension d'amorces (APEX) pour la détection rapide et sensible des mutations sur les exons 2 et 9 de *TP53*. L'APEX comprend l'immobilisation sur un support solide d'oligonucléotides courts correspondant à des séquences de type sauvage, l'hybridation de produits ACP d'ADN tumoral, et l'incorporation de quatre terminateurs distincts à colorant fluorescent (chacun correspondant à un nucléotide différent) dans des oligonucléotides d'amorce grâce à une ADN polymérase



**Figure 56.** Schéma du mécanisme moléculaire de la méthode APEX (*arrayed primer extension*). Après l'identification d'un polymorphisme à nucléotide simple (SNP), un oligonucléotide correct est conçu et synthétisé (schéma du haut). Les oligos, chacun correspondant à un SNP différent, sont liés à la surface d'une lame de verre selon une grille prédéfinie (schéma en bas à gauche). Chaque oligo correspond ainsi à un endroit précis de la plaque, dont on connaît la position. Les produits ACP obtenus à partir d'échantillons d'ADN sont hybridés avec les oligos. Des ddNTP fluorescents et de l'ADN polymérase sont ajoutés au mélange et utilisés pour réaliser des extensions à base unique des oligos (schéma du bas au centre). Enfin, les lames sont lavées afin d'éliminer les ddNTP non incorporés et sont lues à l'aide d'un scanner en quadrichromie qui détecte les signaux fluorescents des oligos longs (schéma en bas à droite)

thermostable (Figure 56). Cette méthode s'est avérée extrêmement sensible dans la détection de tous les types de mutation de *TP53*, y compris les mutations ponctuelles, les insertions et les délétions. Par rapport à d'autres méthodes plus courantes basées sur les biopuces, cette approche ne nécessite pas le repérage des oligonucléotides mutants et permet ainsi l'utilisation de puces ADN plus petites et moins chères. Nous avons largement validé cette méthode en comparant son efficacité dans la détection de mutations dans de larges séries de spécimens de cancers du poumon, prélevés dans le cadre d'une étude épidémiologique moléculaire portant sur des non-fumeurs et des personnes ayant arrêté de fumer. Nous développons à présent une grille étendue comportant des séquences du gène *TP53* et de plusieurs autres gènes liés au cancer, comme le gène *KRAS* et le *CDKN2a*. Notre but est de produire un instrument capable de fournir un système de dépistage de routine pour la détection des mutations de *TP53* dans de larges séries de spécimens d'ADN provenant de tumeurs ou de tissus de substitution.

## 6.2 Méthodes épidémiologiques

L'extraction d'une quantité maximum d'informations solides à partir de résultats épidémiologiques nécessite l'utilisation de méthodes de collecte de données appropriées et l'application de méthodes statistiques puissantes pour l'analyse. De nouvelles méthodes sont souvent développées pour faire face aux nouveaux types de problèmes qui surgissent dans des études spécifiques ; ces travaux sont mentionnés dans la description des études elles-mêmes (voir, par exemple, la Section 2.3) et des travaux méthodologiques plus fondamentaux sont décrits ci-dessous.

### Méthodes statistiques en épidémiologie du cancer

M. Plummer, S. Franceschi ; avec le concours de V. Bagnardi, Milan (Italie)

Les travaux actuels portant sur le développement de méthodes statistiques se

concentrent sur trois domaines : données censurées par intervalles, modèles multi-états et risque absolu flottant.

Les cancers associés à des agents infectieux sont souvent associés à une série d'états précancéreux qui peuvent être identifiés grâce à l'histologie : ceci est vrai pour le cancer du col de l'utérus (voir Section 3.4 : Facteurs de risque pour l'acquisition et la persistance d'une infection à VPH chez les femmes) et le cancer de l'estomac (voir Section 5.1 : Essai de chimioprévention des lésions gastriques précancéreuses au Venezuela). La progression et la régression des états précancéreux sont surveillées grâce à des études par panel dans lesquelles les patients sont examinés lors de visites de suivi périodiques. Ces études posent deux problèmes en matière d'analyse statistique : premièrement, l'évolution de la maladie peut

comprendre plusieurs états au lieu d'être une simple dichotomie cas/témoin, et deuxièmement, les données sont censurées par intervalles car le temps de transition entre deux états de la maladie n'est pas connu de façon précise, et l'on sait seulement qu'il s'est produit entre deux visites. L'objectif de ce projet est de développer des méthodes statistiques qui permettent que ce type d'études soient correctement analysées [312].

Un autre projet concerne le risque absolu flottant, une méthode présentant des estimations de risque relatif pour des facteurs de risque polychotomiques, qui permet d'éviter les problèmes causés par le choix de catégories de référence [317]. Cette méthodologie a été établie sur une base rigoureuse de façon que de meilleurs intervalles de confiance soient maintenant calculés pour les risques

absolus flottants, et leur interprétation a été clarifiée [376].

### Logiciel statistique

M. Plummer ; avec le concours de D. Bates, Madison, WI (USA) ; B. Carstensen, Gentofte (Danemark) ; J. Chambers, D. Temple Lang, Murray Hill, NJ (USA) ; P. Dalgaard, Copenhagen (Danemark) ; R. Gentleman, Cambridge, MA (USA) ; K. Hornik, F. Leisch, Vienne (Autriche) ; S. Iacus, Milan (Italie) ; R. Ihaka, P. Murrell, Auckland (Nouvelle-Zélande) ; T. Lumley, Seattle, WA (USA) ; M. Maechler, Zürich (Suisse) ; G. Masarotto, Padoue (Italie) ; D. Murdoch, London (Canada) ; B. Ripley, Oxford (RU) ; L. Tierney, Iowa, IA (USA)

L'objectif de ce projet est de mettre en place des logiciels de méthodes statistiques avancées n'étant pas disponibles dans les logiciels standards (comme SAS et Stata). Le développement initial d'un logiciel est généralement motivé par les besoins d'un projet épidémiologique spécifique. Ceci entraîne la création de logiciels personnalisés : parmi les exemples, on trouve un logiciel pour l'analyse de données censurées par intervalles relatives à la survie [312] et pour la création de diagrammes récapitulatifs dans les méta-analyses [312, 378]. Le but ultime est de créer des logiciels réutilisables pouvant être utilisés par d'autres chercheurs.

Le projet se concentre sur le langage R pour l'analyse des données et les graphiques (<http://www.r-project.org>), une mise en place libre du langage S développé par les laboratoires AT&T Bell. R peut être personnalisé de façon unique et possède des archives importantes d'extensions auxquelles ont contribué les utilisateurs (<http://www.cran.r-project.org>). La participation au projet R implique le développement de la répartition R de base et sa dissémination. Les projets pour l'avenir comprennent un cours annuel sur la pratique statistique en épidémiologie du cancer grâce à l'utilisation de R, ce qui servira de base à un ouvrage.

JAGS est un autre programme actuellement en développement. Il s'agit d'une remise en place du langage BUGS pour l'analyse de modèles graphiques Bayésiens. Ces modèles peuvent combiner plusieurs sources de complexité

comme une erreur de mesure, les effets aléatoires, les données manquantes et les structures de données hiérarchisées.

### Modélisation hiérarchique dans des études d'association génétique à marqueurs multiples : application à une étude cas-témoins sur le cancer de la vessie

P. Brennan, R. Hung, P. Boffetta ; avec le concours de C. Malaveille, Lyon (France) ; S. Porru, F. Donato, Brescia (Italie) ; J. Witte, San Francisco, CA (USA)

Les études d'association génétique génèrent de grandes quantités d'informations, généralement sous la forme de points polymorphes pour les gènes candidats. L'analyse de ces données est un véritable défi et soulève des problèmes concernant d'éventuelles associations de faux positifs. La modélisation hiérarchique représente une alternative intéressante, ajoutant un ou deux niveaux supplémentaires dans le modèle afin de spécifier les relations entre les gènes étudiés. En utilisant les données provenant d'une étude cas-témoins sur le cancer de la vessie, menée à Brescia en Italie (voir Section 3.6), nous avons utilisé la modélisation hiérarchique pour contrôler la sur-estimation des effets et des associations de faux positifs. Les données ont d'abord été analysées avec la méthode conventionnelle d'estimation individuelle de chaque effet. Nous avons ensuite utilisé la modélisation hiérarchique en ajoutant un deuxième modèle qui tenait compte des informations relatives à la fonction éventuelle des gènes au niveau de différentes voies d'action (par exemple, la détoxification des cancérogènes, la réparation de l'ADN). Nous avons utilisé la méthode empirique de Bayes pour estimer les effets résiduels des gènes à partir des données. Lorsque ceci a été mis à zéro, nous avons utilisé une semi-méthode de Bayes, dans laquelle nous avons pré-spécifié les effets résiduels. La pré-spécification des covariances de deuxième stade a fait que les estimations se sont réduites autour de la moyenne de chaque voie d'action. La plus grande réduction a été observée sur les valeurs extrêmes mais instables. Des résultats similaires ont été observés au

niveau de l'interaction entre les facteurs génétiques et les expositions environnementales (tabagisme, exposition professionnelle aux amines aromatiques et aux hydrocarbures aromatiques polycycliques).

### Développement et évaluation de méthodes analytiques en matière d'épidémiologie génétique

D.E. Goldgar, J. Witte, D. Thompson

Ce projet explore des problèmes importants de conception analytique, statistique et expérimentale en matière d'épidémiologie génétique du cancer, pour laquelle les méthodes existantes ne sont pas optimales. Une partie de ce travail repose largement sur la simulation informatique des données avec des modèles génétiques appropriés afin d'évaluer les différentes stratégies d'échantillonnage et de détection des gènes. Une autre approche est l'analyse de groupes de données spécifiques qui existent actuellement ou qui seront produits dans notre laboratoire. Nous avons effectué des analyses de pénétrance sur une grande famille (environ 1700 membres) porteuse d'une mutation du gène *BRCA1*, en nous concentrant sur l'estimation du risque grâce à l'utilisation de différents modèles et méthodes statistiques, afin de définir la variabilité inhérente de ces estimations. Nous avons également étudié le lien qui existait entre les antécédents familiaux, la taille de la famille et la pénétrance, afin de mieux interpréter les données relatives aux antécédents familiaux provenant de cas dans la population générale, dépistés pour des mutations de gènes particuliers [450]. Ces études permettront également aux établissements spécialisés dans les cancers familiaux d'établir des directives en matière d'antécédents familiaux en décidant qui doit être admis aux tests génétiques.

Nous avons mis au point une méthode statistique destinée à évaluer la causalité des variables de séquence dans les gènes appropriés de prédisposition à un cancer grâce à l'analyse de la co-ségrégation des variables dans les familles concernées [503]. Nous avons fait des recherches sur les stratégies

optimales pour déterminer le choix optimal de SNP (polymorphismes de nucléotides simples) dans la réalisation d'études d'association génétique, en utilisant une méthode de marquage de l'haplotype [504]. Dans une étude du gain possible d'efficacité pour les études

génétiques cas-témoins, grâce à l'incorporation de données sur les antécédents familiaux relatifs à la maladie en question chez les cas et les témoins, nous avons conclu qu'un gain de puissance d'environ 20 % pouvait être obtenu en incorporant cette information dans un modèle

génétique. Nous avons mis en place un programme informatique qui devrait être largement utilisable pour l'analyse de polymorphismes génétiques dans des études cas-témoins sur le cancer ou autres maladies chroniques.

### 6.3 Méthodes statistiques et bio-informatique

L'Unité de Biostatistique et de Bioinformatique nouvellement créée mène des projets de recherche sur le cancer en se concentrant sur l'utilisation de données biomicroscopiques (cellulaires, moléculaires et autres). Le but premier de ce travail est le développement de processus pour la gestion et l'analyse des biopuces et autres données de laboratoire.

#### Analyse des données de laboratoire et de biopuces

E. Lazaridis, H. Ohgaki, H. Huang ; avec le concours de C. Sotiriou, M. Buisse, Bruxelles (Belgique) ; G. Potamias, M. Reczko, Héraklion (Grèce)

Avec le soutien de la Commission Européenne

Dans le contexte du projet du réseau d'excellence Trans-Big portant sur la génomique du cancer du sein (voir Section 3.10), le travail a commencé sur la création et le déploiement de systèmes informatiques et d'analyse pour la gestion consensuelle et l'analyse de biopuces et de données justificatives provenant d'échantillons biologiques fournis par des établissements collaborateurs dans presque 20 pays. Le travail a également commencé en matière de développement d'un logiciel destiné à l'analyse des données de biopuces, ainsi qu'au prélèvement, à l'archivage et au test d'échantillons biologiques appropriés pour le projet PROGNCHIP (voir Section 3.10). De plus, le développement et l'application d'outils d'analyse des biopuces visant à distinguer les oligodendrogliomes et les astrocytomes de bas grade sont en cours (voir Section 3.5).

#### EPICURE

E. Lazaridis, E. Cardis

EPICURE rassemble des programmes FORTRAN pour la modélisation du risque et pour la création de tableaux à plusieurs entrées souvent utilisés dans de grandes études épidémiologiques. Ce projet comprend des programmes de régression logistique, de régression de Cox et de régression de Poisson. Le logiciel a été révisé afin de pouvoir fonctionner sous Linux, ce qui permet de plus que doubler la vitesse des grandes simulations.

#### Systèmes de développement

E. Lazaridis, S. Cuber

Pour que l'intégration d'outils informatiques dans le Centre ait un impact durable et important sur l'environnement de recherche, une infrastructure informatique appropriée doit être créée pour le soutien de la recherche et des services informatiques. Le développement d'une « boîte à outils » informatique au Centre progresse. La première des étapes de son développement était de concevoir et de fabriquer une plate-forme de services Internet pour le matériel informatique et les logiciels pour les études de recherche et développement. Des systèmes de développement comprenant quatre ordinateurs solidement intégrés ont été achetés et montés en réseau. Un test de la conception du réseau a débouché sur la proposition d'établir une installation de calcul distribué au Centre, financé par le Conseil de direction en 2003.

#### Calcul distribué pour la recherche sur le cancer

E. Lazaridis, S. Cuber, G. Suchet

Certaines applications récentes de calcul distribué se sont concentrées sur la modé-

lisation des structures des protéines ou sur le pliage des protéines. Un calcul distribué a été conçu pour le Centre afin de soutenir l'exécution d'importantes tâches informatiques dans des études analytiques et bioinformatiques pouvant comprendre la modélisation des protéines, les simulations de Monte Carlo et la modélisation statistique non paramétrique. De plus, ce calcul distribué est conçu pour fournir des services Internet au personnel du Centre et aux collaborateurs extérieurs. Une conception théorique a été établie sur la base du travail décrit ci-dessus, et utilisée pour préparer les spécifications pour les fournisseurs.

#### Mise à disposition d'outils informatiques

E. Lazaridis, G. Suchet, S.V. Tavtigian ; avec le concours de A. Thomas, Salt Lake City, UT (USA)

Les outils spécialisés pour l'analyse de données qui ont été développés au sein d'Unités individuelles du CIRC pourraient être rendus plus accessibles et plus utiles grâce à une connectivité simple des bases de données et une interface Internet intuitive. En outre, les chercheurs ont de plus en plus besoin d'un accès simple aux logiciels de sources extérieures. Cette étude a pour but d'identifier ces outils et de les redéfinir afin qu'ils puissent fonctionner dans un contexte de services Internet. Le logiciel *Analytic Server* (Insightful Corp.) a été installé et testé sur des systèmes de développement, afin de soutenir l'intégration de sous-programmes d'analyses personnalisés. Un document de spécifications est actuellement en cours de rédaction afin d'appuyer le développement de sous-programmes internes sur *Analytic Server*.



Le logiciel BLAST (*Basic Local Alignment Search Tool*) est un logiciel connu destiné à comparer les différents types de séquences génomiques. Le logiciel *RepeatMasker* est un outil standard utilisé dans la génomique informatique pour identifier les éléments répétitifs et les séquences de faible complexité. *MaskerAid* est un accélérateur qui augmente la vitesse de *RepeatMasker* d'environ 30 fois, tout en maintenant sa sensibilité. Le logiciel BLAST a été intégré dans des systèmes de développement, avec les logiciels *RepeatMasker* et *MaskerAid*, et est actuellement testé en interne.

Le logiciel GDE (*Genomic Data Environment*), en soutien aux études bioinformatiques, est actuellement adapté à une interface Internet. Un chercheur invité a rédigé un programme (SnpScreen) destiné à dépister les mutations à partir du séquençage de formes d'onde. Ce programme est maintenant redirigé vers un service Internet afin qu'il puisse être largement diffusé.

#### Gestion des documents électroniques

E. Lazaridis, K. Lenormand, H. Miido, S. Grant, V.J. Cogliano

Le Centre récupère de nombreux documents papier à la fois dans les processus de recherches et au niveau administratif. Un grand nombre de documents a par exemple été rassemblé lors du programme d'évaluation des cancérigènes (voir Section 2.1). Si le texte de ces documents était disponible sous format électronique, avec possibilité de recherche grâce à une intelligence artificielle (exploration de données), des informations négligées jusqu'à présent pourraient être trouvées plus facilement. Un système basé sur un serveur de scanner et de documents a été établi, permettant ainsi de scanner des documents, de les archiver et de les gérer grâce à une base de données Internet. Ce système est actuellement testé.

Afin d'évaluer la faisabilité et l'efficacité du stockage et du maintien de l'information sous un format XML (*Extensible Markup Language*), cette étude comprend une démonstration de la transformation des enregistrements actuels de la bibliothèque

du format MARC au format XML standard maintenant utilisé par les *National Institutes of Health* des Etats-Unis. Cette étude teste aussi la faisabilité de la traduction de données scientifiques au format XML, ainsi que le stockage, la récupération et l'utilisation de ces données dans un environnement en réseau. Un logiciel a été développé afin de convertir les enregistrements MARC, *EndNotes* et *Reference Manager* au format XML. Le convertisseur *EndNotes* est maintenant en cours de vérification.

#### Migration et standardisation des données

E. Lazaridis, M. Olivier, E. Caboux-Derepierre, S. Monnier

Un système standard est actuellement développé pour la gestion des données du Centre. Le système de base de données MySQL est testé dans ce but. Ce travail comprend la conversion de nombreuses bases de données existantes, l'amélioration de la connectivité, de la fonctionnalité et de la facilité de maintenance des données du Centre. Un procédé visant à transférer les données à partir d'Access sous MySQL est actuellement en cours de test.

#### ROUTAGE ET SIGNATURE ÉLECTRONIQUE

E. Lazaridis

De nombreuses activités administratives et de recherche du Centre reposent sur la circulation de l'information qui peut provenir de n'importe où dans le Centre. Par exemple, la correspondance officielle est souvent transmise dans plusieurs Unités avant d'être envoyée par courrier. Les échantillons biologiques gérés par les archives des échantillons doivent être suivis depuis le congélateur jusqu'au laboratoire et inversement. Ce projet vise à établir des outils pour signer de façon vérifiable des enregistrements électroniques lors d'un processus de routine. Un système initial de commande de fournitures de laboratoires, dans lequel les commandes circulent au sein de plusieurs Unités et Services administratifs pour approbation, est actuellement testé.

#### Gestion des données graphiques

E. Lazaridis, S. Cuber

Cette étude a pour but de concevoir et de tester un système nouvelle génération qui vise le problème du stockage et de la gestion des images provenant d'études de biologie moléculaire, et qui fournit en plus un meilleur lien des données graphiques avec le logiciel analytique pour un test de sensibilité des algorithmes graphiques. Les méthodes destinées à extraire les données recueillies dans les études de biologie moléculaire sous forme d'images et les méthodes pour analyser les données en résultant sont souvent difficiles à intégrer. Des outils visant à gérer les images dans le contexte d'une base de données MySQL ont été conçus et sont actuellement en cours de test. Le but premier de cette étude était d'adapter et d'utiliser la technologie initialement développée pour l'analyse des images de biopuces à un grand nombre de contextes expérimentaux. Cependant, un effort important a été nécessaire pour convertir, dans un premier temps, le code existant d'un système Oracle à une base de données MySQL. Ces outils seront utilisés dans les études de recherche sur les biopuces mentionnés ci-dessus.

#### Graphiques des serveurs analytiques

E. Lazaridis, M. Olivier

La présentation des résultats analytiques est une composante très importante des activités de recherche. Cette étude vise à démontrer l'efficacité de l'application d'une interface graphique en réseau grâce à un moteur de serveur analytique. Le logiciel *Analytic Server* (Insightful Corp.) a été installé et testé sur le système de développement afin de fournir un large accès aux fonctions graphiques standardisées. Un document de spécifications portant sur la mise en place de ces graphiques est en cours de développement. Cette étude est particulièrement appropriée pour la base de données sur le TP53 (voir Section 4.6) et la gestion du système d'information du Centre pour les archives d'échantillons.

# Septième Partie

## Publications, éducation et formation

Les missions du CIRC, telles qu'elles figurent dans son statut, sont le recueil et la diffusion de l'information sur l'épidémiologie du cancer, sur la recherche cancérologique sur la prévention et les causes du cancer dans le monde entier, ainsi que l'éducation et la formation des personnels à la recherche cancérologique.

La diffusion de l'information se fait par des publications dans des articles de revues à comité de lecture et sous la forme de livres et de publications électroniques préparées et éditées par le Centre lui-même. L'internet prend une part de plus en plus grande comme médium pour diffuser l'information dans le monde entier.

L'éducation et la formation sont assurées par des bourses qui sont attribuées à de jeunes chercheurs, leur permettant de poursuivre leurs études dans un pays différent et des cours spécialisés organisés au CIRC et dans d'autres pays sur divers aspects de la recherche cancérologique, notamment l'épidémiologie.

The screenshot shows the IARC website homepage with the following elements:

- Header:** International Agency for Research on Cancer logo, WHO logo, and "WORLD HEALTH ORGANIZATION International Agency for Research on Cancer WORLD CANCER REPORT".
- Search:** "Search by Keyword:" with a search button.
- Left Navigation Menu:**
  - About IARC
  - IARC Units
  - Postdoctoral Fellowships
  - Training Courses
  - Vacancies
  - IARCPress
  - Press Releases
  - Meetings
  - Cancer Databases
    - Cancer Mondial
    - Monographs
    - TP53 Mutation
    - EPIC Project
    - Directory of Ongoing Research in Cancer Prevention
  - Contact Us
  - Related Links
- Main Content Area:**

### IARC: An International Effort to Combat Cancer

  - Cancer: A Global Burden with Regional Differences**
  - Identifying Cancer Risks**
    - Linking cause and disease
    - The IARC Monographs
  - Prevention and Early Detection of Cancer**
    - Prevention: the best cure
      - The Gambia Hepatitis Intervention Study
    - Early detection: preventing death and disability
      - The IARC Handbooks of Cancer Prevention
      - How to protect yourself against cancer
  - The Major Causes of Cancer**
    - Occupational and environmental exposures
    - Radiations
    - Tobacco
    - Nutrition
    - Chronic infections
    - Genetic susceptibility
    - Gene-environment interactions
    - Multiple exposures, risk multiplied
  - The Biology of Cancer**
    - A multistep process
    - The molecular basis of cancer
    - Etiopathogenesis of important human cancers
    - Geographic variations
  - Education and Information for Cancer Research**
    - Courses
    - Fellowships
    - Meetings
    - Publications
- Right Side Panels:**
  - Recent Publication:** World Cancer Report discover; Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginner's Manual discover
  - Recent Information:** Message to all former staff (fixed-term & short-term) who worked at IARC during 1997, 1998, 1999 & 2000. Posted on 13/01/03; Election of the new Director see more; Beta1-quad and Aroclor chewing carcinogenic to Humans see more.
- Footer:**
  - Links: About IARC | Units | Fellowships | Training Courses | Vacancies | IARCPress | Press Releases | Meetings | Related Links | Search | Contact Us | Home
  - Address: IARC, 150 Cours Albert Thomas, 69372 Lyon CEDEX 08, France. Tel: +33 (0)4 72 73 84 85 - Fax: +33 (0)4 72 73 85 75
  - Copyright: © IARC 2003 - All Rights Reserved. http://www.iarc.fr - Email: wbmastor@iarc.fr

## 7.1 Publications

S'il est très largement reconnu que toute institution importante doit employer une approche cohérente en matière de transfert d'information, il fait partie de la mission statutaire du CIRC de 'rassembler et diffuser des renseignements portant sur l'épidémiologie du cancer, la recherche cancérologique, les causes et la prévention du cancer dans le monde entier'. L'Unité de Communication gère l'ensemble des activités en rapport avec les publications, qu'elles soient imprimées ou électroniques, le service de vente et de diffusion IARCPress à Lyon et à Washington, le développement et la tenue à jour des sites internet et intranet, le bureau des relations publiques et les installations de traduction et de formation en langues. Ce Service est responsable de la présentation d'une image homogène de tous les aspects des travaux du CIRC à la communauté scientifique, en direction des médias et du grand public, ainsi que de fournir un service aux Unités scientifiques pour toutes les questions liées à l'information. L'Unité aide ainsi les Unités scientifiques à diffuser les résultats de leurs projets de recherche en leur fournissant un conseil et une aide rédactionnelle pour la publication des articles dans les revues scientifiques internationales de premier plan et par ses propres publications sous la marque IARCPress. Ces dernières publications paraissent dans la série des Publications scientifiques du CIRC et des Publications techniques du CIRC. En outre, IARCPress lance des publications qui seront produites avec une assistance scientifique externe qui sont jugées nécessaires par la communauté scientifique internationale. La plus éminente d'entre elles est la *Classification OMS des Tumeurs*, dont six volumes avaient été publiés à la fin 2003, avec un succès considérable. Ces publications constituent des descriptions richement illustrées et faisant autorité de tumeurs

pour le typage histologique et génétique des tumeurs humaines. Une version électronique est actuellement développée. Le service de vente IARCPress a continué d'accroître son chiffre d'affaires, grâce à de gros efforts de marketing par des envois en nombre de mailings directs et des stands sur le lieu de conférences scientifiques. Le bureau IARCPress de Washington (Etats-Unis) prend en charge les activités promotionnelles et les ventes en Amérique du Nord et accroît plus généralement la visibilité du CIRC sur ce continent. Le nombre de publications vendues annuellement par le service IARCPress (à Lyon et à Washington) a doublé entre 2001 et 2003. Des communiqués de presse sont publiés périodiquement et couvrent les développements les plus importants susceptibles d'intéresser le public, et le Bureau des relations publiques est également responsable de toutes les demandes d'informations extérieures sur l'un ou l'autre des aspects des travaux du Centre.

### **Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme**

Ce programme est décrit en détail à la Section 2.1. Une quantité considérable d'informations des premiers volumes de la série des Monographies est accessible sur internet et un cédérom couvrant la plupart des volumes des Monographies a été publié (voir infra).

Trois nouveaux volumes ont été publiés au cours de la période couverte par ce rapport :

- Volume 80, *Non-ionizing Radiation, Part 1: Static and Extremely Low Frequency Electric and Magnetic Fields*
- Volume 81, *Man-made Vitreous Fibres*
- Volume 82, *Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphthalene and Styrene*

### **Publications scientifiques du CIRC**

Trois nouveaux volumes ont été publiés :

- Cancer in Africa: Epidemiology and Prevention* (Publication scientifique du CIRC N° 153)
- Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VIII* (Publication scientifique du CIRC N° 155)
- Nutrition and Lifestyle: Opportunities for Cancer Prevention* (Publication scientifique du CIRC N° 156)

### **IARC Handbooks of Cancer Prevention**

Ce programme est décrit en détail à la Section 5.2. Trois nouveaux volumes ont été publiés :

- Volume 6. *Weight Control and Physical Activity*
- Volume 7. *Breast Cancer Screening*
- Volume 8. *Fruit and Vegetables*

### **Classification OMS des Tumeurs**

La troisième édition de cette série des 'Blue books' sur le typage histopathologique et génétique des tumeurs humaines a été lancée en 2000, et trois volumes ont été publiés au cours de la période couverte par ce rapport :

- Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*
- Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*
- Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*

### **Rapports du CIRC**

Les Rapports techniques du CIRC sont désormais appelés Publications techniques du CIRC. Cinq nouveaux volumes ont été publiés :

- Evaluation of Clinical Care by Cancer Registries* (Publication technique du CIRC N° 37)
- Cancer in Portugal* (Publication technique du CIRC N° 38)
- Predictive Value of Rodent Forestomach and Gastric Neuroendocrine Tumours in*

*Evaluating Carcinogenic Risks to Humans* (Publication technique du CIRC N° 39)

*Standards and Guidelines for Cancer Registration in Europe* (Publication technique du CIRC N° 40)

*A Practical Manual on Visual Screening for Cervical Neoplasia* (Publication technique du CIRC N° 41)

Un Rapport interne du CIRC a été publié :

*Report of an Ad-Hoc IARC Monographs Advisory Group on Priorities for Future Evaluations* (Rapport interne du CIRC N° 03/001)

### Publications hors-série

Publié début 2003, le *World Cancer Report* (Rapport sur le cancer dans le monde) présente de manière exhaustive l'ensemble des aspects de la recherche cancérologique et couvre la prévalence, les causes, les mécanismes, la prévention et les traitements possibles de la maladie. Une version française du Rapport est actuellement en cours d'élaboration.

Le manuel *Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginners' Manual* a été publié afin d'aider le personnel de soins de santé, notamment dans les pays en développement, à acquérir des compétences relatives à une technique essentielle pour le diagnostic des lésions précurseurs du col utérin.

### Publications sur support électronique

Un nombre toujours croissant d'informations générales sur le CIRC et de données scientifiques résultant de ses activités de recherche est disponible grâce au site internet du CIRC (<http://www.iarc.fr/>). Le site internet a été entièrement refondu et mis à jour pour améliorer son impact, sa navigabilité et son contenu informatif, étant donné l'importance toujours croissante de cette forme de communication. Un module de commande des publications a été ajouté. Les événements à venir, les bourses d'études, les vacances de postes et les nouvelles publications sont annoncés régulièrement sur le site. Les résumés et

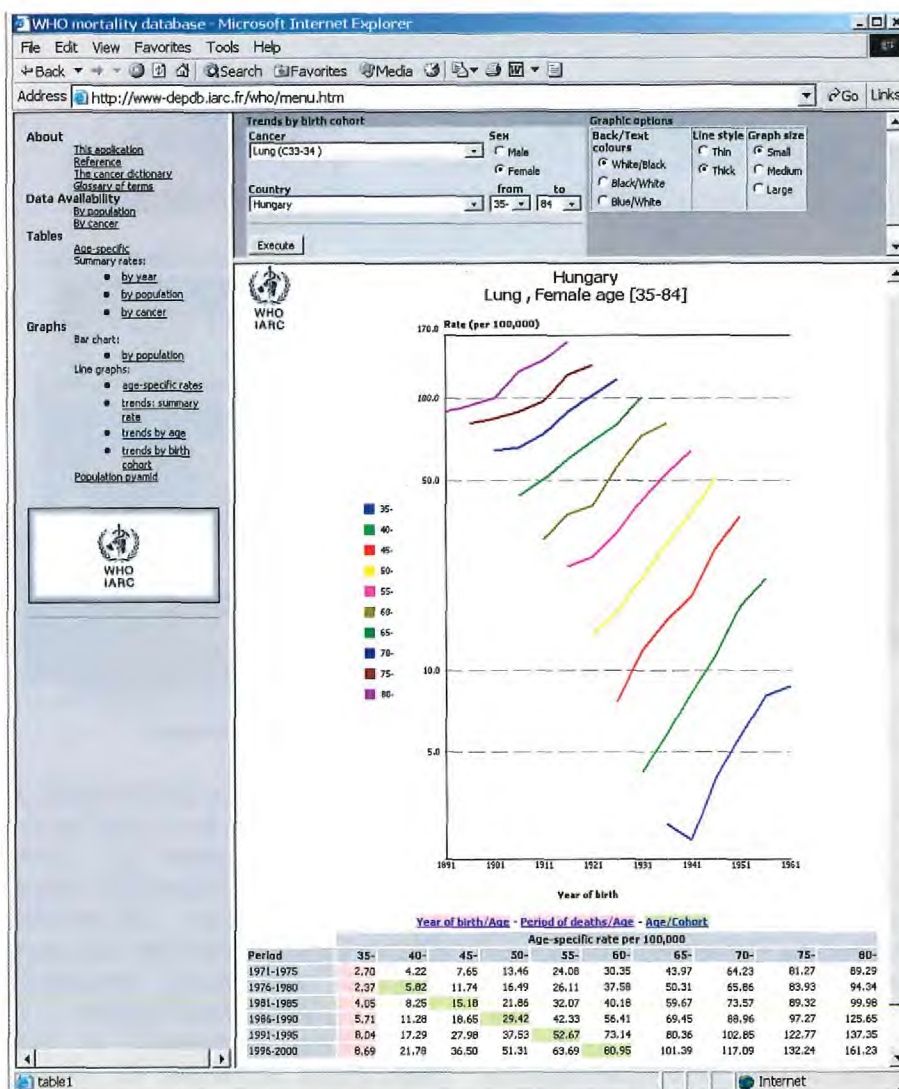


Figure 57. Graphique représentant la mortalité par cancer du poumon en Hongrie créé à partir de données extraites de la banque de données de mortalité de l'OMS

les évaluations de toutes les Monographies du CIRC sont disponibles en ligne (Section 2.1), tandis que la base de données des mutations du gène *TP53* constitue une autre source de données unique diffusée uniquement sous forme électronique (Section 4.5). Un grand nombre de données épidémiologiques peuvent être consultées par l'intermédiaire du site internet *CANCERmondial* (voir infra).

La version 2.0 d'un cédérom contenant les volumes 1 à 80, plus le Supplément 7 des Monographies du CIRC a été publiée par GMA Industries Inc. (Annapolis, Mary-

land, Etats-Unis), et le même contenu peut être obtenu sur internet à l'adresse <http://www.gmai.com>. Cette version présente le texte intégral révisé sous un format moderne et inclut des errata des volumes imprimés originaux qui remplacent le texte original là où cela est requis. Une recherche peut être effectuée sur l'intégralité du texte et les références ont été mises à jour.

### Données épidémiologiques

J. Ferlay, M.T. Valdiesco  
GLOBOCAN 2000, le cinquième volume de la série des 'Cancerbases', est un outil



Figure 58. La page d'accueil CANCERmondial et les pages des projets hébergés sur ce site internet

graphique offrant les estimations de l'incidence et de la prévalence ainsi que de la mortalité par cancer pour les 26 principaux cancers pour tous les pays du monde en 2000. Les données peuvent être extraites et présentées sous la forme de tableaux ou de graphiques et groupées selon les besoins. En outre, GLOBOCAN 2000 permet d'estimer le fardeau futur du cancer en se basant sur les tendances spécifiées par l'utilisateur et sur les projections de population incluses dans le progiciel. La base de

données originale GLOBOCAN 2000 a été mise à jour pour fournir des estimations relatives à l'année 2002. Cette nouvelle base de données ainsi que le logiciel correspondant, GLOBOCAN 2002, sont à la disposition des utilisateurs enregistrés sur internet (<http://www-dep.iarc.fr/globocan/download.html>). Les données statistiques et épidémiologiques accessibles sur internet par le biais du site CANCERmondial (<http://www-dep.iarc.fr>) viennent compléter les bases de données publiées

dans la série des 'CancerBases'. L'apparence et la structure du site internet ont été modifiées et celui-ci permet maintenant d'accéder aux versions simplifiées et mises à jour des cédéroms GLOBOCAN 2002 et EUCAN qui proposent des statistiques et des options limitées, ainsi qu'à la base de données sur la mortalité par cancer qui contient des données extraites de la banque de données de mortalité de l'OMS. Les données de cette dernière peuvent être extraites à l'aide d'une simple interface dirigée par menu présentée sous différents formats tabulaires et graphiques (Figure 57).

En outre, le site CANCERmondial héberge les pages d'accueil de l'Association internationale des Registres du Cancer (IACR, Section 1.1), du Réseau européen de registres du cancer (Section 1.1), du Programme Global de Surveillance du Cancer en Europe (CaMon, Section 1.2), du Système d'information automatisé sur les cancers pédiatriques (ACCIS, Section 1.3), du Répertoire des recherches en cours en prévention du cancer (Section 5.1) et de l'Alliance pour la prévention du cancer du col utérin (ACCP, Section 5.3) concernant la contribution du CIRC (Figure 58). Un nouveau serveur a été dédié à l'accès aux bases de données afin de fournir un service fluide et rapide. L'augmentation continue du nombre de connexions montre que ce service est toujours très apprécié à travers le monde.

## 7.2 Bourses de recherche sur le cancer

### Bourses du CIRC de formation à la recherche

D.E. Goldgar et E. El Akroud

L'objectif de ce programme est d'offrir à de jeunes chercheurs en période postdoctorale, quel que soit leur pays d'origine, une formation à divers aspects de la recherche sur le cancer, de la biostatistique et de l'épidémiologie aux mécanismes de la cancérogenèse chimique et virale, de façon qu'ils

puissent mettre en œuvre et développer des programmes de recherche ou de lutte contre le cancer dans leur pays. La majorité (64 %) des 520 bourses attribuées depuis 1966 l'a été à des candidats d'Europe de l'Ouest, du Japon, d'Amérique du Nord, d'Israël, d'Australie et de Nouvelle-Zélande, contre 18 % à des candidats de l'Europe de l'Est et 18 % à des candidats d'Afrique, d'Asie et d'Amérique du Sud (voir infra). Les

laboratoires d'accueil étaient principalement situés en Europe de l'Ouest (50 %) et en Amérique du Nord (48 %). Ce programme est l'un des rares à offrir une formation en épidémiologie, et les 108 bourses attribuées dans cette discipline jusqu'à aujourd'hui ont grandement contribué au développement de celle-ci dans de nombreux pays.

Le Comité de sélection des boursiers s'est réuni deux fois à Lyon au cours

Boursiers originaire de:		Bourse passée en:
France	58	37
CIRC, Lyon	–	58
Japon	45	3
Italie	38	4
EUA	31	253
Israël	27	–
Chine	25	1
Fédération de Russie	25	–
Royaume-Uni	25	102
Inde	21	1
Australie	18	3
Autres	207	85
<b>Total:</b>	<b>501</b>	<b>528<sup>a</sup></b>

Figure 59. Boursiers du CIRC 1966-2003. Pays d'origine et pays d'accueil

<sup>a</sup> Trente-sept boursiers comptaient deux pays d'accueil

de l'exercice 2002–2003 pour passer les candidatures en revue. Les membres du Comité étaient les suivants :

Dr M. Hollstein (*Président*, 2002)  
Centre allemand de Recherche sur le Cancer (DKFZ)  
Heidelberg (Allemagne)

Dr L. Luzzatto (2002, 2003)  
Institut National de Recherche sur le Cancer  
Gênes (Italie)

Dr K. Nilsson (2002, 2003)  
(*Représentant de l'OMS*)  
Hôpital universitaire d'Uppsala  
Uppsala (Suède)

Dr T.E. Pangestu (2002, 2003)  
(*Représentant de l'OMS*)  
Division des Bases factuelles et  
Information à l'appui des Politiques  
Organisation mondiale de la Santé  
Genève (Suisse)

Dr E. Olah (2003)  
Institut national d'Oncologie  
Budapest (Hongrie)

Dr P. Peeters (2003)  
Centre Julius pour les Sciences et les  
Soins de Santé Primaires  
Utrecht (Pays-Bas)

Dr A. Puisieux (2002, 2003)  
Centre Léon Bérard  
Lyon (France)

Dr Z. Ronai (2002, 2003)  
Mount Sinai School of Medicine  
New York (Etats-Unis)

Dr K. Sikora (2002, 2003)  
Hammersmith Hospital  
Londres (Royaume-Uni)

Dr J. Svoboda (2002)  
Institut de Génétique Moléculaire  
Prague (République tchèque)

Dr P. Swann (2002, 2003) (*Président*,  
2003)  
University College London  
Londres (Royaume-Uni)

Dr K. Wakabayashi (2002, 2003)  
Institut de Recherche du Centre national  
du Cancer  
Tokyo (Japon)

Les représentants du Centre étaient le Dr D.E. Goldgar, le Dr E. Riboli (2002) et le Dr E. Weiderpass (2003).

En 2002, sur un total de 63 candidats, 29 candidatures ont été déclarées recevables et 9 bourses ont finalement été attribuées ; en 2003, sur un total de 50 candidats, 27 candidatures ont été déclarées recevables et 10 bourses ont finalement été attribuées. La répartition des bourses attribuées par discipline est indiquée dans le Tableau 8 et la liste des boursiers dans le Tableau 9.

L'Association italienne de Recherche sur le Cancer a continué d'apporter son généreux soutien au programme des bourses de recherche, pour un total de 100 000 \$ US sur cette période de deux ans.

#### Allocation pour chercheurs extérieurs

En 2002, cette allocation a été offerte au Dr John Witte (Département d'Epidémiologie et de Biostatistique, *Case Western Reserve University*, Cleveland, Etats-Unis) qui a passé un an dans l'Unité d'Epidémiologie génétique et, en 2003, au Dr Tony Fletcher (Service d'Epidémiologie environnementale, *London School of Hygiene and Tropical Medicine*, Londres, Royaume-Uni), qui passe un an dans l'Unité d'Epidémiologie des cancers environnementaux.

#### Bourses postdoctorales du CIRC

Z.-Q. Wang, H. Ohgaki et E. El Akroud  
Depuis son lancement en 1998, le programme de bourses postdoctorales du CIRC offre des bourses aux jeunes chercheurs du monde entier et s'est révélé efficace pour attirer de jeunes chercheurs de grande qualité.

Tableau 8. Répartition des bourses de formation à la recherche, par discipline

Discipline scientifique	Nombre de bourses		
	2002	2003	1966–2003
Epidémiologie/biostatistique	2	2	110
Biologie cellulaire	3	3	105
Cancérogenèse chimique	–	–	69
Cancérogenèse virale	1	1	61
Génétique cellulaire/biologie moléculaire	1	2	79
Biochimie	–	1	37
Autres	2	1	59
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>520</b>

En 2002, sur un total de 34 candidatures recevables provenant de 15 pays, des bourses postdoctorales ont été attribuées au Dr Rutao Cui de l'Hôpital de l'Amitié de Beijing, Université des Sciences Médicales de la Capitale (Beijing, Chine)

dans l'Unité de Cancérogenèse moléculaire, au Dr Min Dai de la Faculté de Santé publique, Université Médicale Henan (Zhengzhou, Chine) dans l'Unité des Etudes de terrain et d'intervention, au Dr Paolo C. Maiorka de l'Université de

São Paulo, Faculté de médecine vétérinaire et de zootechnie (São Paulo, Brésil) dans le Service de Pathologie moléculaire, au Dr Shiho Ohnishi de l'Ecole universitaire de médecine (Mie, Japon) dans l'Unité des Facteurs

**Tableau 9.** Bourses attribuées en 2002 et 2003

Nom	Institut d'origine	Institut d'accueil
<b>2002</b>		
BUSUTTIL, V.E.M.G.	INSERM U526 Faculté de Médecine Pasteur Nice (France)	La Jolla Institute for Allergy and Immunology Division of Cell Biology San Diego, CA (Etats-Unis)
CABRITA, M.A.	University of Alberta Cross Cancer Institute Department of Oncology Edmonton (Canada)	Université de Bâle Institut de Biochimie Bâle (Suisse)
CHAVARRO, J.E.	Université nationale de Colombie Faculté de Médecine Département de la Santé publique et tropicale Bogotá (Colombie)	Harvard School of Public Health Department of Epidemiology Boston, MA (Etats-Unis)
DALLE LUCHE, D.	Université de São Paulo Institut des Sciences biomédicales – 2 São Paulo (Brésil)	University of North Carolina School of Medicine Department of Pathology and Laboratory Medicine Chapel Hill, NC (Etats-Unis)
DUGAST-DARZACQ, C.M.M-L.	Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) Laboratoire de Biologie Moléculaire Eucaryote Toulouse (France)	Albert Einstein College of Medicine Department of Molecular Genetics New York, NY (Etats-Unis)
LE CROM, S.	Ecole Normale Supérieure INSERM U368 – Laboratoire de Biologie Moléculaire du Développement Paris (France)	Université de Montréal Faculté de Médecine Département de Biochimie Montréal (Canada)
MAEDA, A.	Université de Médecine de la Préfecture de Kyoto Département de Médecine Préventive Nagoya (Japon)	City of Hope National Medical Center and Beckman Research Institute Division of Molecular Biology Duarte, CA (Etats-Unis)
MATSUO, K.	Institut de Recherche sur le Cancer de Aichi Division d'Epidémiologie et de Prévention Nagoya (Japon)	Harvard School of Public Health Department of Epidemiology Boston, MA (Etats-Unis)
SAUROJA, I.A.	Hôpital Central de l'Université de Turku Département d'Oncologie et de Radiothérapie Turku (Finlande)	Dana Farber Cancer Institute Harvard Medical School Department of Cancer Biology Boston, MA (Etats-Unis)
<b>2003</b>		
AYOUB, N.	The Hebrew University Hadassah Medical School Department of Molecular Biology Jerusalem (Israël)	Medical Research Council (MRC) Cancer Cell Unit Hutchinson/MRC Research Centre Cambridge (Royaume-Uni)
BILTON, R.L.	University of Adelaide Discipline of Biochemistry Department of Molecular Biosciences Adelaide (Australie)	Institut de Recherche CNRS-INSERM-UNSA CNRS UMR 6543 Nice (France)
CIOCE, M.	Institut Européen d'Oncologie Département d'Oncologie Expérimentale Milan (Italie)	University of Dundee School of Life Sciences Dundee, Ecosse (Royaume-Uni)
DE NICOLO, A.	Université de Padoue Département d'Oncologie et des Sciences Chirurgicales (Section Oncologie) Padoue (Italie)	Dana Farber Cancer Institute Harvard Medical School Department of Cancer Biology Boston, MA (Etats-Unis)
DHILLON, P.	Fred Hutchinson Cancer Research Center Program in Epidemiology Seattle, WA (Etats-Unis)	Indian Council of Medical Research National Cancer Registry Programme Bangalore (Inde)
DI FIORE, B.	Université de Rome "La Sapienza" Conseil National de la Recherche (CNR) Centre de Génétique Evolutive Département de Génétique et Biologie Moléculaire Rome (Italie)	The Wellcome Trust/Cancer Research UK Institute of Cancer and Developmental Biology Cambridge (Royaume-Uni)

Tableau 9 (suite)

Nom	Institut d'origine	Institut d'accueil
KUCHINSKAYA, E.	Institut de Recherche Clinique en Médecine Radiologique et Endocrinologie Minsk (Biélorus)	Université des Etudes de Pise Département d'Endocrinologie et du Métabolisme, d'Orthopédie et de Traumatologie Médecine du Travail Pise (Italie)
MILLS, K.E.	Cook (Australie)	Université de Heidelberg Centre Otto Meyerhof Département de Virologie Moléculaire Heidelberg (Allemagne)
NGOAN, L.T.	Ecole Médicale de Hanoï Faculté de Santé Publique Hanoï (Viet Nam)	Johns Hopkins University Bloomberg School of Public Health Department of Epidemiology Baltimore, MD (Etats-Unis)
ROSENQUIST, M.	Université d'Uppsala Laboratoire Rudbeck Uppsala (Suède)	Harvard Medical School Department of Pathology Boston, MA (Etats-Unis)

endogènes de risque de cancer, au Dr Srinivas Patnaik de L'Institut des Sciences de la Vie (Bhubaneswar, Orissa, Inde) dans l'Unité des Interactions gènes-environnement, au Dr Min Shen de la Faculté de Médecine Tongji (Wuhan, Chine) dans l'Unité d'Epidémiologie des cancers environnementaux et au Dr Deborah Thompson de l'Université de Cambridge (Cambridge, Royaume-Uni) dans l'Unité d'Epidémiologie génétique du cancer.

En 2003, sur un total de 52 candidatures recevables provenant de 22 pays, des bourses postdoctorales ont été attribuées au Dr Garnett P. McMillan de la *University*

*of New Mexico* (Albuquerque, NM, Etats-Unis) dans l'Unité d'Epidémiologie pour la prévention du cancer, au Dr Rebecca Cleveland de la *University of North Carolina at Chapel Hill* (Chapel Hill, NC, Etats-Unis) dans le Groupe Hormones et cancer, au Dr Anne-Sophie Gabet du Centre Léon Bérard (Lyon, France) dans l'Unité Infections et cancer, au Dr Yanhui Lu de l'Institut Cardiovasculaire de l'Hôpital Fu Wai (Beijing, Chine) dans le Groupe d'Analyse du génome et au Dr Wookke Min de la *Oxford University* (Oxford, Royaume-Uni) dans l'Unité des Interactions gènes-environnement. Ces boursiers contribuent de façon active aux

programmes de recherche du CIRC et ont, à leur tour, reçu une bonne formation et une bonne expérience, améliorant ainsi leurs perspectives de carrière scientifique à venir.

Les membres du comité de sélection des bourses postdoctorales étaient les suivants : Dr Z.-Q. Wang (Président jusqu'en mars 2002), Dr H. Ohgaki (Président à partir d'avril 2002), Dr P. Boffetta (2002, 2003), Dr P. Hainaut (2002, 2003), Dr E. Weiderpass (2002, 2003), Dr F. Canzian (2003) et Dr R. Kaaks (2003).

### 7.3 Cours de formation

En 2002 et 2003, huit cours ont eu lieu dans le cadre du programme principal. Ils ont accueilli 321 participants, dont le tiers était soutenu financièrement par le CIRC. Le nombre total de cours organisés depuis le début du programme en 1968 est ainsi porté à 116, et le nombre total de participants s'élève maintenant à 4800. En outre, l'Unité d'Epidémiologie descriptive organise plusieurs cours sur l'enregistrement du cancer et l'épidémiologie descriptive.

#### Cours internationaux en épidémiologie du cancer

Les cours internationaux en épidémiologie du cancer forment la principale série des cours organisés par le CIRC. Il s'agit

d'un outil important pour la mise en œuvre de la mission du CIRC qui consiste à offrir des formations en épidémiologie du cancer dans des régions où les possibilités de formation sont limitées. Les cours ont lieu annuellement ; au cours de la période couverte par ce rapport, ils se sont concentrés sur le Moyen-Orient et l'Asie du Sud. Ces cours sont organisés sous la forme de modules de deux semaines et sont basés depuis 1999 sur l'ouvrage *Cancer Epidemiology – Principles and Methods* par Isabel dos Santos Silva de la *London School of Hygiene and Tropical Medicine*. Cette publication est distribuée aux participants pour leur permettre de continuer leur formation une fois le cours terminé.

#### *Izmir (Turquie), 15–26 avril 2002*

Ce cours, organisé en collaboration avec le Registre du Cancer d'Izmir, a accueilli 46 participants venus de 22 pays. Le cours était dispensé par deux membres du personnel du CIRC, deux instructeurs locaux et trois recrutés au plan international. Les cours magistraux sur les concepts élémentaires de l'épidémiologie étaient complétés par des sessions pratiques en informatique menées à l'aide des ensembles de données des logiciels Stata, GLOBOCAN, EUCAN et Cancer Incidence in Five Continents. Une participation financière du National Cancer Institute des Etats-Unis et du CIRC a permis à 29 personnes d'assister au cours. Le directeur du cours était Paul Brennan du CIRC.





Figure 60. Cours en épidémiologie du cancer de septembre 2003 à Trivandrum (Inde)

*Trivandrum (Inde), 1–12 septembre 2003*  
Ce cours était organisé en collaboration avec le *Regional Cancer Centre* de Trivandrum et l'*Indian Council of Medical Research (ICMR)*. Les participants, au nombre de 50, venaient majoritairement d'Inde. La majorité d'entre eux a reçu une assistance financière de l'*ICMR*, de l'*Alliance pour la prévention du cancer du col (ACCP)*, du *NCI* et du *CIRC*. Les

cours étaient dispensés par deux membres du *CIRC*, trois instructeurs internationaux et deux instructeurs locaux. Dirigé par Isabel dos Santos Silva, le cours couvrait l'épidémiologie élémentaire du cancer et se concentrait en particulier sur le problème du cancer en Inde. Il comprenait un atelier d'enregistrement du cancer et une simulation de proposition de bourse.

### Cours avancés

Les cours avancés ont en général une durée d'une semaine et portent sur des sujets spécifiques liés à l'épidémiologie du cancer. Ils s'adressent aux chercheurs qui travaillent sur le cancer de manière active et qui souhaitent approfondir leurs connaissances ou se réorienter dans leur travail. Il s'agit de cours à caractère interdisciplinaire qui rassemblent des instructeurs et des participants venus du monde entier et s'intéressant à des aspects différents de la recherche. Parmi les sujets traités, on citera la nutrition, l'épidémiologie moléculaire et l'épidémiologie des rayonnements.

### *Cinquième cours international en épidémiologie moléculaire*

New York (Etats-Unis), 29 avril–5 mai 2002

Le cinquième cours international en épidémiologie moléculaire a accueilli 29 participants, parmi lesquels cinq étaient soutenus financièrement par le *CIRC*. Les cours étaient dispensés par 19 instructeurs venus de cinq pays. Les directeurs du cours étaient Marianne Berwick de New York, Paolo Boffetta du *CIRC* et Paulo Vineis de Turin.

### *Cours international en épidémiologie des rayonnements*

*CIRC* (Lyon), 17–21 juin 2002

Ce cours était organisé en collaboration avec l'*Institut Karolinska* (Suède) pour présenter les aspects de la recherche sur les rayonnements du point de vue de l'épidémiologiste du cancer. Les directeurs du cours, Elisabeth Cardis du *CIRC* et Per Hall de l'*Institut Karolinska*, ont été secondés par cinq instructeurs externes et un membre du *CIRC*. Le cours a été suivi par 36 participants venus de 12 pays ; cinq d'entre eux ont reçu une aide financière du *CIRC*.

### *Progrès en épidémiologie du cancer*

*CIRC* (France), 18–22 mai 2003

Ce cours portait sur quatre domaines dans lesquels un travail épidémiologique majeur est effectué : la nutrition, les infections, les facteurs génétiques et les

facteurs environnementaux. Plutôt que d'effectuer un passage en revue classique, les intervenants ont parlé des failles des connaissances actuelles, ont mis en avant les sujets controversés et ont exploré les approches alternatives de la recherche interdisciplinaire et épidémiologique. Paolo Boffetta (CIRC) était le directeur du cours ; il était secondé par cinq membres provenant de plusieurs pays et de sept membres du CIRC. Parmi les 23 participants, six étaient soutenus financièrement par le NCI.



Figure 61. Participants au cours en épidémiologie génétique de juin 2003 à Veyrier-du-Lac (France)

*Cours international en épidémiologie génétique portant en particulier sur la biostatistique et la bioinformatique*  
Veyrier-du-Lac, près d'Annecy (France), 9–13 juin 2003

Ce cours portait sur les concepts épidémiologiques émergents et les techniques statistiques. Il a réuni des chercheurs disposant d'une expérience pratique en épidémiologie ou en biostatistique. Quatre thèmes principaux ont été abordés : analyse de liaison, études d'association, génome et bioinformatique. Les directeurs du cours étaient Paul Brennan, David Goldgar, Emmanuel Lazaridis et John Witte, tous membres du CIRC. Ils étaient secondés par deux autres membres du CIRC et trois experts extérieurs. Le cours a réuni 52 participants venus de 23 pays et était accueilli par la Fondation Mérieux. Sept participants ont reçu un soutien financier du NCI pour leur participation.

*Cours international en épidémiologie moléculaire*

Singapour, 21–26 septembre 2003

Ce cours a accueilli 35 participants venus de huit pays différents. Il s'agit d'une composante d'un nouveau programme doctoral d'épidémiologie moléculaire et génétique (GAME) lancé par la *National University of Singapore* et l'Institut Karolinska (Suède) en collaboration avec le CIRC. La plupart des participants faisaient partie du programme GAME, mais le cours a également attiré un certain nombre de participants d'horizons

divers. Le CIRC a apporté un soutien financier à six de ces participants. Parmi les instructeurs, on comptait 17 membres venus de cinq pays. Les directeurs du cours étaient Kee-Seng Chia (Singapour), Paolo Boffetta (CIRC) et Paolo Vineis (Turin).

*Cours international en recherche épidémiologique en nutrition et cancer*  
CIRC (Lyon), 8–13 décembre 2003

Ce cours était organisé par le CIRC, en collaboration avec la *MRC Dunn Human Nutrition Unit de Cambridge* (Royaume-Uni). Il portait sur la planification, la conduite et l'interprétation critique d'études sur le rôle des facteurs nutritionnels dans l'étiologie du cancer. Les directeurs de ce cours étaient Elio Riboli, René Lambert (CIRC) et Sheila Bingham (Cambridge). Parmi les instructeurs, on comptait cinq experts extérieurs et quatre membres du CIRC. Le cours a accueilli 48 participants venus de 27 pays différents, parmi lesquels 12 ont reçu un soutien financier du CIRC.

**Cours en enregistrement du cancer et en épidémiologie descriptive**

*Cours d'été du CIRC sur l'enregistrement du cancer et ses applications à l'épidémiologie*

Le septième cours d'été s'est déroulé à Lyon du 6 au 24 mai 2002 ; le huitième cours s'est quant à lui tenu du 26 mai au 13 juin 2003. La structure de ces cours était similaire à celle de ceux qui les ont précédés, mais le programme était

légèrement différent. Après trois semaines de formation théorique, les participants ont passé trois jours dans un registre du cancer en Europe ou en Inde pour acquérir une expérience pratique des activités d'enregistrement. Ce cours était organisé par Jerzy Tyczynski. En 2002, il a accueilli 17 participants des pays suivants : Afrique du Sud, Argentine, Chine, Gabon, Inde, Irak, Malaisie, Mauritanie, Pérou, Tanzanie, Thaïlande et Turquie. En 2003, le cours a été suivi par 20 participants des pays suivants : Arabie Saoudite, Argentine, Bélarus, Chine, Egypte, Espagne, Honduras, Inde, Iran, Jamaïque, Kenya, République de Corée, Sénégal, Thaïlande et Viet Nam. Les participants ont reçu des bourses du *National Cancer Institute* (Etats-Unis), de l'UICC, des Bureaux régionaux de l'OMS (AFRO et EMRO), du CIRC, de l'IACR, de l'ACCP, du Réseau européen de registres du cancer et de l'AIEA.

*Cours du Réseau européen de registres du cancer*

Le Réseau organise cinq types de cours de formation qui couvrent l'enregistrement général, les méthodes statistiques, l'encodage, l'utilisation d'EUROCIM (en particulier sur le module d'analyse des tendances chronologiques) et l'automatisation de l'enregistrement du cancer.

En 2002, un cours sur l'enregistrement du cancer s'est déroulé à Lyon (France) (organisateur : Jerzy Tyczynski du CIRC) et a accueilli 28 participants venus de 15

pays. En 2003, un cours donné à Cluj (Roumanie) s'adressait principalement aux registres du cancer d'Europe centrale et a accueilli 39 participants (plus deux observateurs) venus de Bulgarie, de Chypre, de Roumanie, de Serbie-et-Monténégro et de Turquie. Ce cours était organisé par Daniela Cosa de l'Institut d'Oncologie de Cluj.

Des cours sur les méthodes d'analyse statistique sont organisés chaque année à Lyon depuis 1997. En 2002, le thème était les méthodes d'analyse géographique (directeur du cours : Eero Pukkala, Helsinki, Finlande). Ce cours a rassemblé 28 participants venus de 16 pays européens et deux observateurs venus du Canada et de Colombie. En 2003, le thème était l'analyse des tendances chronologiques (organisateur du cours : Freddie Bray du CIRC) et le cours a rassemblé 29 participants (plus cinq observateurs) venus de 18 pays.

Cinq cours sur l'encodage à l'aide de la CIM-O ont eu lieu successivement au Royaume-Uni (Londres, février 2002), en Espagne (Grenade, juillet 2002), en Allemagne (Stuttgart, avril 2003), en Italie (Naples, avril 2003) et en Norvège (Oslo, septembre 2003). Ces cours ont été donnés par April Fritz (NCI à Bethesda, Etats-Unis) et Sharon Whelan (CIRC).

Paola Pisani (CIRC) était chargée du cours donné à Naples.

Des cours sur l'utilisation du nouveau logiciel EUROCIM (version 4.0) se sont tenus en Espagne (Talavera de la Reina, avril 2002) et en Italie (Trieste, juillet 2002) et étaient tous deux organisés par Freddie Bray (CIRC). Le cours qui s'est déroulé en Espagne a accueilli 20 participants membres des registres espagnols, tandis que le cours organisé en Italie a rassemblé 16 participants dont la plupart étaient italiens, mais qui venaient également de Croatie, de Norvège, de Slovénie, de Suède et de Yougoslavie.

Le premier cours sur l'enregistrement automatisé du cancer s'est déroulé à Lyon en juillet 2003 et a rassemblé 23 participants venus de 11 pays. Ce cours était organisé par Lorenzo Simonato de l'Université de Padoue (Italie).

#### *Cours sur CanReg4/la CIM-O-3*

Des membres du personnel des registres utilisant le logiciel CanReg (voir Section 1.1) ont été formés à l'utilisation du nouveau programme CanReg4 et de la CIM-O-3. Au cours de la période 2002–2003, des cours se sont déroulés en Thaïlande (pour les registres d'Asie du Sud-Est), à Lyon (un cours à l'attention

des registres d'Afrique anglophone et un cours pour l'Afrique francophone), en Arabie Saoudite (pour le Moyen-Orient), en Equateur (pour l'Amérique du Sud), en Chine, en Tunisie (pour les registres d'Afrique du Nord), en République de Corée, en Inde et aux Philippines. Ces cours étaient financés par le *National Cancer Institute* des Etats-Unis, l'UICC, les Bureaux régionaux de l'OMS (en particulier l'AFRO), l'IACR, le CIRC et l'AIEA.

#### **Autres cours**

Le CIRC participe à l'organisation et au déroulement de cours qui sont principalement organisés par d'autres institutions.

#### *Programme de Formation européen en Epidémiologie*

Ce cours de trois semaines en résidence, qui se tient chaque année à Florence (Italie), est co-parrainé par le CIRC, qui offre un soutien logistique pour le secrétariat, ainsi que par le Centre européen de l'OMS pour l'Environnement et la Santé, la Commission européenne, l'Association internationale d'Epidémiologie, les Autorités sanitaires de Toscane et la Ville de Florence. Deux modules généraux présentent les tendances actuelles en conception d'études épidémiologiques et en analyse statistique des données épidémiologiques. Des modules spéciaux couvrent les sujets de portée clinique et de santé publique. Les sessions comprennent des cours magistraux, des analyses informatiques, des exercices et des discussions.

Le 15<sup>ème</sup> cours de cette série, qui s'est tenu du 24 juin au 12 juillet 2002, a accueilli 88 participants venus de 19 pays différents. Le 16<sup>ème</sup> cours a eu lieu du 23 juin au 11 juillet 2003 et 93 personnes venues de 11 pays différents y participaient. Le directeur du cours était Rodolfo Saracci du CIRC et du Conseil national de la Recherche à Pise (Italie).

#### *Cours en Génétique du Cancer*

Ces cours ont pour objectif d'offrir une formation en génétique s'appliquant à la



**Figure 62.** Participants au cours d'été sur l'enregistrement du cancer et ses applications à l'épidémiologie, mai 2003 à Lyon (France)

prévention du cancer, à l'aide d'une approche internationale sur la base de l'expérience des consultants génétiques du cancer. Le 7<sup>ème</sup> cours CIRC–Menarini en génétique du cancer s'est tenu à Bertinoro di Romagna (province de Forli en Italie) du 28 août au 1<sup>er</sup> septembre 2002 et a attiré 63 participants venus principalement d'Europe. Les directeurs du cours étaient Giovanni Romeo (Bologne) et Peter Devilee (Leyde). Le 8<sup>ème</sup> cours CIRC–Menarini s'est égale-

ment déroulé à Bertinoro di Romagna, du 5 au 9 septembre 2003 ; il était dirigé par Peter Devilee (Leyde), Pier-Luigi Lollini (Bologne) et Giovanni Romeo (Bologne) et a attiré 50 participants.

#### *Biostatistique et bioinformatique*

Deux cours d'une demi-journée ont été organisés par Emmanuel Lazaridis (CIRC) au cours de l'*Annual Meeting of the American Statistical Association* en août 2002. Ils portaient sur les méthodes

statistiques applicables aux études utilisant des biopuces et sur les études de biologie moléculaire et de bioinformatique pour les analystes.

#### **Bourses de Transfert technique du CIRC**

Les participants prometteurs sont sélectionnés au cours de chacun des cours du CIRC et invités à passer une période de plusieurs mois dans l'une des Unités du CIRC. Ce séjour donne souvent lieu à la création d'une collaboration à long terme entre le CIRC et les Instituts d'origine de ces participants. Deux bourses ont été attribuées en 2002 à Raika Durosoy et Vladimir Drozdovitch. Raika Durosoy, de l'Université Ege d'Izmir (Turquie), avait participé au cours en épidémiologie du cancer donné à Izmir en 2002 et a ensuite travaillé dans l'Unité d'Epidémiologie des cancers environnementaux. Quant à Vladimir Drozdovitch, il a été sélectionné au cours international sur les rayonnements et le cancer organisé à Lyon en juin 2002 et a travaillé dans l'Unité Rayonnements et cancer. Le Dr Veena Ganesh Kamath, qui avait participé au cours international en épidémiologie du cancer de Trivandum, a reçu une bourse en 2003 pour travailler dans l'Unité d'Epidémiologie descriptive d'avril à juin 2004.



**Figure 63.** Participants au cours de formation à l'utilisation de CanReg-4 et de la CIM-O-3 à Séoul (République de Corée)

# CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER

## Conseil scientifique

Président  
Dr L.K. Borysiewicz

## Conseil de Direction

Président  
Dr J. Larivière

## Directeur général, OMS

Dr G.H. Brundtland  
Dr J.-W. Lee (à partir de juillet 2003)



**Directeur**  
Dr P. Kleihues

### Unités de recherche

### Groupes de recherche

### Services de recherche

### Administration et finances

#### Biostatistique et bioinformatique



Dr E. Lazaridis

#### Cancérogénèse moléculaire



Dr P. Hainaut

#### Chimioprévention



Dr H. Vainio

#### Epidémiologie descriptive



Dr D.M. Parkin

#### Analyse du génome



Dr F. Canzian

#### Communication



Dr N. Gaudin

#### Directeur, Administration et finances



V. Hay

#### Epidémiologie des cancers environnementaux



Dr P. Boffetta

#### Epidémiologie génétique du cancer



Dr D.E. Goldgar

#### Epidémiologie pour la prévention du cancer



Dr A.J. Sasco

#### Etudes sur le terrain et d'intervention



Dr S. Franceschi

#### Hormones et cancer



Dr R. Kaaks

#### Bibliothèque



S. Grant

#### Budget et finances



R. Thomas

#### Facteurs endogènes de risque de cancer



Dr H. Ohshima

#### Identification et évaluation des cancérogènes



Dr V.J. Cogliano

#### Infections et cancer



Dr M. Tommasino

#### Interactions gènes-environnement



Dr Z.-Q. Wang

#### Réparation de l'ADN



Dr J. Hall

#### Service informatique



M. Smans

#### Personnel



R. Alloin

#### Nutrition et cancer



Dr E. Riboli

#### Pathologie moléculaire



Dr H. Ohgaki

#### Prédispositions génétiques au cancer



Dr S.V. Tavtigian

#### Rayonnements et cancer



Dr E. Cardis

#### Services intérieurs



G. Guillerminet

## Personnel et Unités

Les travaux scientifiques du CIRC se répartissent entre différentes Unités et Groupes de Recherche qui concentrent leurs activités sur des domaines particuliers de la recherche sur le cancer, tout en collaborant souvent étroitement sur des questions d'intérêt commun. Les projets sont dirigés par des membres du personnel employés à long et à court terme, ainsi que par de nombreux chercheurs extérieurs provenant d'autres

institutions, dont des post-doctorants pouvant passer un à deux ans au Centre. De nombreux étudiants effectuent une partie ou la totalité de leurs études supérieures au CIRC et contribuent de façon importante aux programmes de recherche. Un personnel de soutien extrêmement varié effectue les travaux dactylographiques, statistiques, techniques et de secrétariat

indispensables à tout projet de recherche.

Les listes suivantes indiquent l'emploi du personnel à la fin de la période biennale, au 31 décembre 2003. Tous les personnels à court terme ayant passé au moins un mois à travailler au CIRC y figurent.

*Les membres du personnel qui ne travaillaient plus au Centre à la fin de cet exercice sont mentionnés en italiques.*

### Bureau du Directeur

**Directeur du CIRC**

Dr P. Kleihues

**Conseiller spécial**

*Dr D. Evered*

**Chercheur extérieur**

Dr B.W. Stewart (Australie)

**Assistante d'Administration**

Mme E. Rivière

**Secrétaire**

*Mme C. Bassier*



P. Kleihues, P. Boyle

## Analyse du Génome

### Chef de Groupe

Dr F. Canzian

### Chercheur

Dr S. Landi

### Chercheurs extérieurs

Dr F. Gemignani, Italie

Dr S. Zienolddiny, Norvège

Dr Y. Lu, Chine

### Étudiants

M. A. Boumertit

M. D. Campa

Mme A. Llewellyn

M. R. Llewellyn

Mme V. Maggini

### Stagiaires

M. H. Lind

Mme S. Monnier

### Assistance technique

Mme C. Boillot

Mme A. Chabrier

Mme L. Gioia

### Secrétaire

Mme A. Trochard

### Description générale

Plusieurs mécanismes de prédisposition

génétique au cancer agissent par des mutations de la lignée germinale rare avec une pénétrance élevée, conférant un risque très élevé de faire un cancer et entraînant ainsi une agrégation familiale des cas. Le prochain objectif en génétique du cancer consiste à trouver des gènes ayant des allèles à haute prévalence qui confèrent une augmentation ou une diminution légère du risque de cancer. Ces variants génétiques devraient être liés à des risques imputables importants, et avoir par conséquent un fort impact en termes de santé publique.

### Objectifs

Le principal objectif de ce Groupe consiste à découvrir de nouveaux variants génétiques liés à la prédisposition aux cancers humains. Le Groupe utilise une approche pluridisciplinaire intégrant la génétique, la biologie moléculaire, la bioinformatique et l'épidémiologie. Elle a pour but de mettre sur pied un processus efficace allant de la découverte de nouveaux polymorphismes dans les gènes candidats à l'évaluation de leur rôle dans l'étiologie du cancer. A cette fin, elle réalise des études cas-témoins dans le cadre de grands projets dans la population, au premier rang desquels l'étude prospective européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC), coordonnée



D. Campa

par l'Unité d'Etudes sur la Nutrition et le Cancer. Ce Groupe met également au point un plateau technologique permettant de réaliser une analyse génétique à haut débit et fournit un service de génotypage et de recherche de mutations de l'ADN pour les autres Unités et Groupes au CIRC.

### Sélection de publications

Cox D, Boillot C, Canzian F (2001) Data mining: efficiency of using sequence databases for polymorphism discovery. *Hum. Mutat.*, **17**, 141–150

Gemignani F, Landi S, Vivant F, Zienolddiny S, Brennan P, Canzian F (2002) A catalogue of polymorphisms related to xenobiotic metabolism and cancer susceptibility. *Pharmacogenetics*, **12**, 459–463

Landi S, Moreno V, Gioia-Patricola L, Guino E, Navarro M, de Oca J, Capella G, Canzian F for the Bellvitge Colorectal Cancer Study Group (2003) Association of common polymorphisms in inflammatory genes interleukin (IL)6, IL8, tumor necrosis factor alpha, NFKB1, and peroxisome proliferator-activated receptor gamma with colorectal cancer. *Cancer Res.*, **63**, 3560–3566

Landi S, Gemignani F, Gioia-Patricola L, Chabrier A, Canzian F (2003) Evaluation of a micro-array for genotyping polymorphisms related to xenobiotic metabolism and DNA repair. *Biotechniques*, **35**, 816–827

Zienolddiny S, Ryberg D, Maggini V, Skaug V, Canzian F, Haugen A (2003) Polymorphisms of the interleukin-1 beta gene are associated with increased risk of non-small cell lung cancer. *Int. J. Cancer*, **109**, 353–356



L. Gioia, A. Chabrier

## Biostatistique et Bioinformatique

### Chef

Dr E. Lazaridis

### Stagiaire

Mme G. Suchet

### Assistance technique

M. S. Cuber

### Secrétaires

Mme L. Marnat

Mme S. Millon

### Description générale

Les avancées technologiques conjuguées à la portée croissante des programmes de recherche du CIRC dans le monde entraînent des modifications fondamentales dans la conduite des études de biologie moléculaire, de recherche épidémiologique et des programmes de lutte contre le cancer. Les laboratoires automatisés génèrent des quantités de données toujours plus importantes. L'utilisation régulière d'importantes bases de données génomiques et de programmes de modélisation moléculaire

pour la recherche biologique devient monnaie courante. L'analyse d'interactions biologie-environnement complexes requiert un recueil et un traitement des données sophistiqués, ainsi que des solutions informatiques.

### Objectifs

Cette Unité, créée en 2002, cherche à faciliter le programme de recherche du CIRC en étudiant, développant et mettant en œuvre un système informatique de pointe et visionnaire, et des méthodes et outils de communication et d'analyse. Cette Unité fournit une assistance dans les domaines des mathématiques, des statistiques et de l'informatique, en vue d'identifier et de régler les besoins courants informatiques et analytiques des scientifiques de la recherche sur le cancer. Elle effectue des études de démonstration en collaboration avec d'autres Unités dans trois domaines d'expertise majeurs : les biostatistiques, la bioinformatique incluant le biocalcul, ainsi que les services internet. Les études de démonstration prometteuses sont

ensuite affinées pour être utilisées sur des études liées ou dans diverses Unités. Cette Unité organise et participe aux programmes mobiles scientifiques et à la formation, à la fois à un niveau local et international.

### Sélection de publications

Bloom GC, Gieser P, Lazaridis EN (2002) Linking image quantitation and data analysis. *Methods in Molecular Biology: Biostatistical Methods*, **184**, 15–27

Gieser P, Bloom GC, Lazaridis EN (2002) Introduction to microarray experimentation and analysis. *Methods in Molecular Biology: Biostatistical Methods*, **184**, 29–49

Lazaridis EN, Bloom GC (2002) Statistical contributions to molecular biology. *Methods in Molecular Biology: Biostatistical Methods*, **184**, 1–14

Lazaridis EN, Sinibaldi D, Bloom G, Mane S, Jove J (2002) A simple method to improve probe set estimates from oligonucleotide arrays. *Math. Biosci.*, **176**, 53–58

Lazaridis EN, Szabo A, Yakovlev A (2002) Statistical research in molecular biology: some thoughts and recommendations. *Math. Biosci.*, **176**, i



S. Cuber, L. Marnat



## Cancérogénèse Moléculaire

### Chef d'Unité

Dr P. Hainaut

### Chercheurs

Dr E. Gormally  
Dr M. Olivier  
Dr E. Van Dyck

### Chercheurs extérieurs

Dr C. Caron de Fromentel, France  
Dr R. Cui, Chine  
Dr S. Fahimi, Iran  
Dr K. Dimas, Grèce  
Dr K. Mann, Etats-Unis  
Dr D. Peixoto Guimaraes, Brésil  
Dr P. Tanière, France  
Dr G. Yan, Chine

### Étudiants

M. D. Bourgeon  
Mme S. Courtois  
Mme E. Demoraes  
M. O. Galy  
Mme S. Hamines  
Mme F. Lecalvez  
Mme E. Leroux  
Mme A. Petitjean  
Mme A. Petré  
M. O. Pluquet  
Mme S. Seemann  
Mme H. Shi  
Mme K. Szymanska  
Mme E. Taranchon

### Stagiaires

Mme L. Bourdey  
Mme J. Cretenet  
Mme D. Dulac  
Mme M. Dupasquier  
M. J. Fizet  
M. S. Jocteur Monrozier  
Mme M. Lauwen  
M. A. Marino

### Assistance technique

Mme E. Caboux-Derepierre  
Mme A. Hautefeuille  
Mme G. Martel-Planche

### Secrétaire

Mme M. Wrisez

### Étude d'intervention contre l'Hépatite en Gambie

#### Responsable du projet

Dr P. Hainaut

#### Assistance technique

Mme M. Mendy

### Description générale

La progression vers le cancer implique de nombreux changements coordonnés dans le programme génétique qui dirige le comportement des cellules individuelles. Certains de ces changements sont prédéterminés par des prédispositions génétiques. D'autres sont acquis et sont le résultat de mutations provoquées par des facteurs de risque endogènes ou exogènes. Ces changements affectent tout d'abord non seulement la fonction des protéines encodées par les gènes altérés, mais également la totalité du circuit cellulaire qui contrôle la croissance cellulaire, le potentiel réplicatif, la survie et la réponse au stress. Un des gènes-clés intervenant dans ce processus est le gène suppresseur de tumeur *TP53*, qui est le gène muté le plus fréquemment dans le cancer chez l'homme.

### Objectifs

Ce groupe étudie le jeu entre les changements génétiques et épigénétiques au cours du développement des cancers humains. La plupart des études se concentrent sur la fonction et les mutations du gène *TP53*. Les projets actuels s'intéressent au mécanisme moléculaire de l'activation de la protéine p53 en réponse au stress et aux conséquences fonctionnelles des mutations de *TP53* dans le cancer humain. Ce groupe tient aussi à jour et développe une base de données des mutations de *TP53* dans les cancers humains dans le monde entier. Parallèlement, des approches pluridisciplinaires sont mises au point pour analyser la

séquence des événements moléculaires qui interviennent dans l'étiopathogénèse des cancers œsophagiens et des carcinomes hépatocellulaires, deux des types de cancers les plus importants dans les pays en développement.

L'Unité supervise également l'Étude d'Intervention contre l'Hépatite en Gambie (voir section 5.1). Cette étude a été conçue pour évaluer l'efficacité de la vaccination contre le VHB dans la prévention de l'infection chronique par ce virus et du carcinome hépatocellulaire.

### Sélection de publications

Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M, Tretyakova N, Hecht SS, Hainaut P (2002) Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Oncogene*, **21**, 7435–7451

Pluquet O, North S, Bhoumik A, Dimas K, Ronai Z, Hainaut P (2003) The cytoprotective aminothiol WR1065 activates p53 through a non-genotoxic signaling pathway involving c-Jun N-terminal kinase. *J. Biol. Chem.*, **278**, 11879–11887

Courtois S, Caron de Fromentel C, Hainaut P (2004) p53 protein variants: structural and functional similarities with p63 and p73 isoforms. *Oncogene*, **23**, 631–638

Olivier M, Goldgar, DE, Sodha N, Ohgaki H, Kleihues P, Hainaut P, Eeles RA (2003) Li Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure and *TP53* genotype. *Cancer Res.*, **63**, 6643–6650

Tonisson N, Zernant J, Kurg A, Pavel H, Slavin G, Roomere H, Meiel A, Hainaut P, Metspalu A. (2002) Evaluating the arrayed primer extension resequencing assay of *TP53* tumor suppressor gene. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **99**, 5503–5508



E. Taranchon, E. Demoraes, S. Seeman

## Chimio-prévention

### Chef d'Unité

Dr H. Vainio

### Chercheur

Dr F. Bianchini

### Chercheur extérieur

Dr S. Verma, Canada

### Assistance technique

Mme A. Rivoire

### Secrétaire

Mme J. Thévenoux

### Description générale

La prévention du cancer est un des objectifs clés du CIRC. Les stratégies dynamiques de prévention des cancers comprennent :

1. Des interventions chimiques, immunologiques, alimentaires et comportementales qui retardent, bloquent ou inversent les processus cancérogènes ou réduisent les facteurs de risque sous-jacents.
2. Des programmes de vaccination contre les agents infectieux qui prédisposent au cancer.
3. Des programmes de dépistage dans

des populations bien ciblées pour identifier les patients atteints de lésions précancéreuses décelables qui sont ensuite traitées.

Le terme chimio-prévention fait référence aux interventions utilisant des produits pharmaceutiques, des vitamines, des minéraux ou autres produits chimiques (naturels et synthétiques) à l'un des multiples stades de la cancérogenèse pour réduire l'incidence du cancer. La chimio-prévention est un domaine relativement nouveau et le CIRC a créé une Unité de Chimio-prévention en mai 1996. La série de publications, IARC Handbooks of Cancer Prevention, évalue les informations scientifiques portant sur les agents et les interventions qui ont pour objectif de réduire l'incidence et la mortalité par cancer.

### Objectifs

Les principaux objectifs de cette Unité sont de :

1. Réunir des groupes de travail afin de préparer les recensions critiques et les évaluations des indications cancéro-préventives et toute autre propriété pertinente d'un grand nombre d'agents et de stratégies.
2. Publier et diffuser ces évaluations le plus largement possible aux autorités nationales et internationales, aux spécialistes de santé publique et aux chercheurs en cancérologie.
3. Surveiller les évolutions scientifiques dans le domaine de la prévention du cancer, pour passer en revue les avancées mécanistiques et la disponibilité des outils scientifiques à des fins préventives.

### Sélection de publications

Vainio H, Miller AB (2003) Primary and secondary prevention in colorectal cancer. *Acta Oncologica*, **42**, 809–815

Bianchini F, Vainio H (2003) Wine and resveratrol: mechanisms of cancer prevention? *Eur. J. Cancer Prev.*, **12**, 417–425

Bianchini F, Kaaks R & Vainio H (2002) Overweight, obesity and cancer prevention. *Lancet, Oncol.*, **3**, 565–574

Vainio H (2002) The need for preventive drugs and vaccines in global cancer control: a challenge for public health and for industry. *Toxicol. Ind. Health*, **18**, 84–90

Bianchini F, Vainio H (2001) Allium vegetables and organosulfur compounds: do they help prevent cancer? *Environ. Health Perspect.*, **109**, 893–902



H. Vainio

# Épidémiologie des Cancers Environnementaux

## Chef d'Unité

Dr P. Boffetta

## Chercheur

Dr P. Brennan

## Chercheurs extérieurs

Dr A. Bardin-Mikolajczak, Pologne

Pr. R. Carel, Israël

Dr R. Dikshit, Inde

Dr R. Durusoy, Turquie

Dr M- Saadatian-Elahi, France

Dr A. Fazeltabar Malekshah, Iran

Dr T. Fletcher, Royaume-Uni

Dr M. Hashibe, Etats-Unis

Dr J. Hunt, Etats-Unis

Dr F. Islami, Iran

Dr S. Lewis, Royaume-Uni

Dr A. 't Mannetje, Pays-Bas

Dr D. Marchioni, Brésil

M. D. Maximovitch, Russie

Dr B. Reckzeh, Allemagne

Dr S. Sartor, Brésil

Dr V. Sewram, Afrique du Sud

Dr O. Shangina, Russie

Dr M. Shen, Chine

Dr W. Sobala, Pologne

Dr K. Soldan, Royaume-Uni

Dr O. Van der Hel, Pays-Bas

Dr I. Veyalkin, Bélarus

Dr A. Zelka, Etats-Unis

## Étudiants

Mme E. Arsuka

Mme V. Dauphinot

Mme S. Guilloneau

Mme R. Hung

Mme G. Scelo

Mme N. Travier

## Stagiaires

Mme J. Anchiéri

Mme N. Druguet

Mme S. Gros

## Assistance technique

M. F. Deloche

M. G. Ferro

Dr O. Kelm (cours)

Mme A. Meunier

## Secrétaires

Mme S. Fayolle

Mme M. Geesink

## Description générale

Bien que plusieurs facteurs de risque environnementaux de cancer aient été identifiés, il est difficile d'étudier les effets de nombreux cancérogènes soupçonnés, notamment lorsqu'on a affaire à de faibles niveaux d'exposition. Plusieurs solutions

ont été proposées. Les projets internationaux qui sont mis en œuvre dans plusieurs centres peuvent étudier les populations relativement importantes qui sont nécessaires pour l'étude de risques faibles. Dans les études épidémiologiques, l'utilisation de marqueurs biologiques fiables de la dose et des effets précoces donne de meilleures évaluations de l'exposition et de l'issue. En outre, les marqueurs de prédisposition génétique aux agents environnementaux permettent l'identification des individus qui courent un risque particulièrement élevé.

## Objectifs

Cette Unité étudie les facteurs environnementaux intervenant dans le cancer chez des populations humaines et leur interaction avec les facteurs génétiques, dans l'objectif de contribuer à une prévention primaire du cancer. Ces objectifs sont atteints grâce à des études épidémiologiques internationales collectives, qui intègrent la biologie moléculaire et des méthodes génétiques dans le cadre d'une approche pluridisciplinaire.

## Sélection de publications

Korte JE, Brennan P, Henley SJ, Boffetta P (2002) Dose-specific meta-analysis and sensitivity analysis of the relation between alcohol consumption and lung cancer risk. *Am. J. Epidemiol.*, **155**, 496–506

Brennan P, Lewis S, Hashibe M, Bell DA, Boffetta P, Bouchardy C, Caporaso N, Chen C, Coutelle C, Diehl SR, Hayes RB, Olshan AF, Schwartz SM, Sturgis E, Wei Q, Zavras AI, Benhamou S (2004) Pooled analysis of alcohol dehydrogenase genotypes and head and neck cancer – a HuGE review. *Am. J. Epidemiol.*, **159**, 1–16

Boffetta P, Ye W, Boman G, Nyrén, O (2002) Lung cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for asthma in Sweden. *Eur. Respir. J.*, **19**, 127–133

Znaor A, Brennan P, Gajalakshmi V, Mathew A, Shanta V, Varghese C, Boffetta P (2003) Independent and combined effects of tobacco smoking, chewing, and alcohol drinking on the risk of oral, pharyngeal and esophageal cancers in Indian men. *Int. J. Cancer*, **105**, 681–686

Kjaerheim K, Boffetta P, Hansen J, Cherie J, Chang-Claude J, Eilber U, Ferro G, Guldner K, Olsen JH, Plato N, Proud L, Saracci R, Westerholm P, Andersen A (2002) Lung cancer among rock and slag wool production workers. *Epidemiology*, **13**, 445–453



P. Brennan, R. Hung

# Épidémiologie Descriptive

## Chef d'Unité

Dr D.M. Parkin

## Chercheurs

M. F. Bray  
M. J. Ferlay  
Dr A. Loos  
Dr C. Mahé  
Dr P. Pisani  
Dr R. Sankaranarayanan  
Dr J. Tyczynski  
Dr A. Vizcaino  
Mme S. Whelan

## Chercheurs extérieurs

Dr P. Bach, Etats-Unis  
Dr M. Bohkari, Arabie Saoudite  
Dr S. Bose, Inde  
Dr L. Bravo, Colombie  
Dr C. Burkhard, Suisse  
Dr J.-G. Chen, Chine  
M. E. Chokunonga, Zimbabwe  
Dr R. Lambert, France  
Dr P. McCarron, Royaume-Uni  
Dr L. Mu, Chine  
Dr R. Swaminathan, Inde  
Dr M. Tao, Etats-Unis  
Dr G. Welch, Etats-Unis  
Dr L. Yang, Chine  
Dr H.-M. Yang, Chine

## Étudiants

Mme Y. Cui  
Mme E. de Vries  
Mme B. Kuruwilla  
Mme W. Waldroup

## Stagiaires

Mme E. Gouleret  
Mme K. Lenormand  
M. R. Muwonge  
Mme M.S. On  
Mme M. Plasse

## Assistance technique

Mme S. Arrossi  
M. A. Cooke  
Mme E. Démaret  
M. E. Lucas  
M. E. Masuyer  
M. N. Mitton  
Mlle K. Pitaksaringkarn  
M. A.V. Ramana Kumar

Mme T. Valdivieso Gonzales

## Secrétaires

Mme K. Ashton  
Mme I. Battaglia  
Mme E. Bayle  
Mlle O. Bouvy  
Mme C. Déchaux  
Mme P. Dégoulange  
Mme S. Dunderdale  
Mme I. Haeve-Emery  
Mme S. Haver-Legros  
Mme S. Sibert-Dardenne

## Description générale

L'épidémiologie descriptive utilise les systèmes d'information existants pour étudier le risque de cancer – en termes d'incidence, de mortalité ou de prévalence – et son association aux caractéristiques des individus ou de leur environnement. L'objectif consiste à accroître notre compréhension des causes du cancer et leur importance relative dans le fardeau de la maladie au sein des différentes populations. Ceci permet la planification de programmes rationnels de lutte contre le cancer, et l'évaluation de leur efficacité. L'étude de la survie des malades fournit également des informations sur les conséquences d'un diagnostic du cancer en termes de maladie et de risque de décès.



R. Sankaranarayanan et E. Bayle livrant une bouteille de protoxyde d'azote et un équipement de cryothérapie à Vientiane, RDP Lao

## Objectifs

L'Unité d'Epidémiologie descriptive a pour mission de colliger et de diffuser les informations sur la fréquence du cancer dans les populations humaines au niveau mondial. Par conséquent, l'un de ses rôles les plus importants consiste à développer et à soutenir les organisations qui enregistrent l'information sur la survenue du cancer, essentiellement les registres du cancer au sein de la population, ainsi que de mettre cette information à la disposition d'utilisateurs potentiels sous un format standard permettant la comparaison. C'est avec les registres des pays en développement que la collaboration est la plus active, là où les problèmes provoqués par le cancer sont mal définis, et cette collaboration comprend des études de terrain permettant d'élucider les causes des types de cancer importants à un niveau local. Les activités de prévention du cancer, et notamment la détection précoce et les programmes de dépistage ainsi que la chimioprévention, font également l'objet d'évaluations.

## Sélection de publications

Basu P, Sankaranarayanan R, Mandal R, Roy C, Das P, Choudhury D, Datta K, Karamakar S, Tsu V, Chakrabarti RN, Siddiqi M, Calcutta Cervical Neoplasia Early Detection Study (CEDS) Group (2000) Evaluation of downstaging in the detection of cervical neoplasia in Kolkata, India. *Int. J. Cancer*, **100**, 92–96

Parkin DM, Bray F, Devesa S (2001) Cancer burden in the year 2000: the global picture. *Eur. J. Cancer*, **37**, S4–S66

Vizcaino AP, Moreno V, Lambert R, Parkin DM (2002) Time trends incidence of both major histological types of oesophageal carcinomas in selected countries, 1973–75. *Int. J. Cancer*, **99**, 860–868

Parkin DM, Ferlay J, Hamdi-Chérif M, Sitas F, Thomas JO, Wabinga H, Whelan SL (eds) (2003) *Cancer in Africa: Epidemiology and Prevention* (IARC Scientific Publications No. 153), Lyon, IARC Press

Sankaranarayanan R, Wesley R, Thara S, Dhabad N, Chandralekha B, Sebastian P, Chithrathara K, Parkin DM, Nair MK (2003) Test characteristics of visual inspection with 4% acetic acid (VIA) and Lugol's iodine (VILI) in cervical cancer screenin in Kerala, India. *Int. J. Cancer*, **106**, 404–408

# Épidémiologie Génétique du Cancer

## Chef d'Unité

Dr D.E. Goldgar

## Chercheurs

Dr M. Corbex

Dr C. Szabo

## Chercheurs extérieurs

Dr R. Ankathil, Inde

M. B. Feng, Chine

Dr D. Hugues, Irlande

Dr O. Sinilnikova

Dr E.-L. Stattin, Suède

Dr D. Thompson, Royaume-Uni

Dr F. Vogl, Allemagne

Dr J. Witte, Etats-Unis

Dr M. Zikan, République Tchèque

## Étudiants

Mme A. Abravanel

Mme O. Anczukow

Mme S. Burlinichon

Mme C. Coutanson

M. J. Daubriac

Mme S. Ginolhac-Heintz

Mme M. Jalbout

Mme M. Leone

## Assistance technique

Mme C. Bonnardel

Mme V. Gaborieau

M. F. Odefrey

Mme H. Renard

M. O. Yaqoubi

## Secrétaire

Mme Y. Granjard

## Description générale

On reconnaît depuis longtemps que des facteurs familiaux jouent un rôle significatif dans le développement de nombreux cancers fréquents. Cette agrégation familiale constatée peut provenir de défauts héréditaires dans des gènes particuliers, d'expositions environnementales partagées par plusieurs membres de la même famille ou de l'interaction entre des gènes particuliers et certains facteurs environnementaux. Par l'identification d'une prédisposition génétique particulière à des cancers fréquents et par la découverte de la façon dont ces essais génétiques interagissent avec des facteurs de risque environnementaux connus, il devrait être possible d'identifier les individus qui courent un risque particulièrement élevé de cancer lorsqu'ils sont exposés à des cancérogènes particuliers.

## Objectifs

Les objectifs de l'Unité d'Epidémiologie génétique sont les suivants :

1. Identifier les gènes spécifiques de prédisposition aux cancers par analyse de liaison des familles à haut risque, par une association d'études cas-témoins avec des polymorphismes connus, et par l'analyse mutationnelle de gènes candidats particuliers, et examiner l'interaction des gènes avec des facteurs environnementaux spécifiques identifiés ;
2. Évaluer les risques, selon l'âge et la localisation de cancer, conférés par des mutations et/ou une variation polymorphe de ces gènes, et examiner la façon dont ces risques sont modifiés par les facteurs environnementaux connus ;
3. Développer un

modèle exhaustif pour l'évaluation de la causalité du cancer des variants de séquence ADN d'une importance clinique inconnue et recueillir l'ensemble des données pertinentes pour la mise en œuvre et le test de ce modèle ;

4. Évaluer le rôle de la variation dans des gènes de prédisposition à des cancers particuliers à l'incidence du cancer dans le monde en développement ;

5. Développer les outils statistiques et informatiques nécessaires à l'analyse génétique de traits complexes.

## Sélection de publications

Thompson D, Easton DF, Goldgar DE (2003) A full-likelihood method for the evaluation of causality of sequence variants in family data. *Am. J. Human Genet.*, **73**, 652–655

Thompson D, Szabo C, Mangion J, Oldenburg R, Odefrey F, Seal S, Barfoot R, Kroeze-Jansema K, Teare D, Renard H, KConFab Consortium, Mann G, Hopper JL, Buys S, Andrulis I, Senie R, Daly M, West D, Ostrander E, Offit K, Peretz T, Osario A, Benitez J, Nathanson K, Sinilnikova O, Oláh E, Bignon Y-J, Ruiz P, Badziach M, Vasen H, Futreal A, Phelan C, Narod S, Lynch HT, Ponder B, Eeles R, Meijers-Heijboer H, Stoppa-Lyonnet D, Couch F, Eccles D, Evans G, Chang-Claude J, Lenoir G, Weber B, Devilee P, Easton DF, Goldgar DE, Stratton MR (2002). Evaluation of linkage of breast cancer to the putative BRCA3 locus on chromosome 13q21 in 128 multiple case families from the International BRCA Linkage Consortium. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **99**, 827–831

Saxena S, Szabo CI, Chopin S, Barjhoux L, Sinilnikova O, Lenoir G, Goldgar DE, Bhatnager D (2002) BRCA1 and BRCA2 in Indian breast cancer patients. *Hum. Mutat.*, **20**, 473–474

Lesueur F, Corbex M, McKay JD, Lima J, Soares P, Griseri P, Burgess J, Ceccherini I, Landolfi S, Papotti M, Amorim A, Goldgar DE, Romeo G (2002) Specific haplotypes of the RET proto-oncogene are over-represented in patients with sporadic papillary thyroid carcinoma. *J. Med. Genet.*, **39**, 260–265

Ginolhac SM, Gad S, Corbex M, Bressac-de-Paillerets B, Chompret A, Bignon YJ, Peyrat JP, Fournier J, Lasset C, Giraud S, Muller D, Fricker JP, Hardouin A, Berthet P, Maugard C, Nogues C, Lidereau R, Longy M, Olschwang S, Toulas C, Guimbaud R, Yannoukakos D, Szabo C, Durocher F, Moisan AM, Simard J, Mazoyer S, Lynch HT, Goldgar D, Stoppa-Lyonnet D, Lenoir GM, Sinilnikova OM (2003). BRCA1 wild-type allele modifies risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 germ-line mutations. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **12**, 90–95



M. Corbex, D. Thompson, M. Jalbout

## Épidémiologie pour la Prévention du Cancer

### Chef d'Unité

Dr A.J. Sasco  
(détachée de l'INSERM)

### Chercheurs extérieurs

Mme C.I. Cann, Etats-Unis  
Dr V. Henriques-Verjat, France  
Dr E. Lacovou, Chypre  
Dr M.K. Lim, République de Corée  
Dr R. Little, Etats-Unis  
Dr G.P. McMillan, Etats-Unis  
Dr R. Merrill, Etats-Unis  
Dr P. Renaudier, France  
Dr S. Yu, Chine

### Étudiants

M. J. Bertiller  
M. H. Besson  
Mme M. Levrier  
Mme E. Martin  
Mme A. Ricci  
Mme C. Sujet

### Stagiaires

Mme P. Medina  
Mme A. Olsson  
Mme A. Pochelon

### Assistance technique

Mme V. Benhaïm-Luzon

### Secrétaire

Mme M. Renaud

### Description générale

L'épidémiologie a pour objectif d'élucider l'étiologie des maladies et d'identifier et de quantifier les facteurs qui causent ou préviennent le cancer chez l'homme. Nos connaissances actuelles nous permettent déjà de mettre en œuvre certaines stratégies préventives. Ces stratégies concernent la prévention primaire du cancer par l'évitement de cancérigènes reconnus ou l'intervention dans le pro-

cessus cancérigène, notamment par une pharmaco-prévention, et la prévention secondaire ou le dépistage.

### Objectifs

La lutte contre le tabac et les maladies liées au tabac peut réduire de façon spectaculaire le fardeau du cancer dans le monde. La plus grande priorité consiste à prévenir l'usage du tabac, chez les enfants comme des adolescents, et chez les femmes, notamment dans les pays en développement. Pour d'autres cancers comme le cancer du sein (qui tue plus de femmes que n'importe quel autre cancer) nous devons réunir davantage de connaissances sur la prévention des facteurs de risque, comme l'influence des hormones et les expositions environnementales. Cette Unité mène des études étiologiques dont l'accent principal est mis sur le rôle des déterminants hormonaux du cancer chez les femmes et les nouveau-nés, et des études d'évaluation mesurant l'impact de l'éducation sanitaire et de la législation sur le tabagisme et d'autres comportements liés à la santé.

### Sélection de publications

Sasco AJ, Merrill RM, Dari I, Benhaïm-Luzon V, Carriot F, Cann CI, Bartal M (2002) A case-control study of lung cancer in Casablanca, Morocco. *Cancer Causes Control*, **13**, 609-616

Sasco AJ, Laforest L, Benhaïm-Luzon V, Poncet M, Little RE (2002) Smoking and its correlates among pre-adolescent children in France. *Prev. Med.*, **34**, 226-234

Sasco AJ, Merrill RM, Benhaïm-Luzon V, Gérard JP, Freyer G (2003) Trends in tobacco smoking among adolescents, in Lyon, France. *Eur. J. Cancer*, **39**, 496-504

Rachet B, Abrahamowicz M, Sasco AJ, Siemiatycki J (2003) Estimating the distribution of lag in the effect of short-term exposures and interventions: adaptation of a non-parametric regression spline model. *Stat. Med.*, **22**, 2335-2363

Besson H, Renaudier P, Merrill RM, Colffier B, Sebban C, Fabry J, Trepo C, Sasco AJ (2003) Smoking and non-Hodgkin's lymphoma: a case-control study in the Rhône-Alpes region of France. *Cancer Causes Control*, **14**, 381-389



Personnel du CIRC et représentants nationaux à la réunion Worksafe au CIRC, mai 2000 (voir p. 28).  
De g. à d.: H. Wennborg (Suède), D. Vecchio (Italie), M. Renaud, A.J. Sasco, V. Benhaïm-Luzon, G. Viano (Italie), A. Desideri (Italie), (devant) A. Olsson, L. Isotalo (Italie), M. González (Espagne), I. Laamanen (Finlande)

## Études de Terrain et d'Intervention

### Chef d'Unité

Dr S. Franceschi

### Chercheurs

M. M. Plummer  
Dr J. Smith  
Dr S. Vaccarella  
Dr E. Weiderpass

### Chercheurs extérieurs

Dr A. Altieri, Italie  
Dr E. Bagnardi, Italie  
Dr G. Clifford, Royaume-Uni  
Dr M. Dai, Chine  
Dr A. Kreimer, Etats-Unis  
Dr J. Polesel, Italie  
Dr G. Randi, Italie

### Étudiants

Mme I. Dridi  
Mme A. Grand  
Mme F. Nicotra  
Mme M.-L. Soutrenon

### Assistance technique

Mme A. Arslan  
M. D. Colin  
M. Y. Guy  
Mme C. Lavé

### Secrétaires

Mme H. Lorenzen-Augros  
Mme T. Perdrix-Thoma

### Description générale

Les infections chroniques ont longtemps été soupçonnées d'être associées à certains cancers humains, mais ce n'est que récemment que des études épidémiologiques et de laboratoire ont apporté une base solide à ces associations. On estime à présent que près de 15% de l'ensemble des cancers chez l'homme sont associés aux infections chroniques. La plupart d'entre eux, comme le cancer du col utérin, de l'estomac et du foie sont hautement prévalents dans les pays en développement où les possibilités de traitement et de prévention sont médiocres. La production de vaccins sûrs, efficaces et peu onéreux offre un grand potentiel pour la prévention de ces cancers.

### Objectifs

Cette Unité a mis sur pied des études de terrain pour étudier le rôle du virus du papillome humain dans les cancers du col utérin et de la cavité buccale, d'*Helicobacter pylori* dans le cancer de l'estomac

et des virus de l'hépatite B et C dans le cancer hépatique. Elle met également en œuvre des études d'intervention permettant d'évaluer les perspectives de prévention primaire des cancers de l'estomac et du col utérin grâce à l'utilisation d'agents chimiopréventifs et de vaccins.

### Sélection de publications

Franceschi S, Castellsagué X, Dal Maso L, Smith JS, Plummer M, Ngelangel C, Chichareon S, Eluf-Neto J, Shah KV, Snijders PJF, Meijer CJLM, Bosch FX, Muñoz N (2002) Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men. *Br. J. Cancer*, **86**, 705–711

Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, Walboomers JMM, Herrero R, Franceschi S for the IARC Multicentric Cervical Cancer Study Group (2002) Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multi-centric case-control study. *Lancet*, **359**, 1085–1092

Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith J, Shah KV, Meijer CJLM, Bosch FX for the IARC Multicentric Cervical Cancer Study Group (2002) Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*, **359**, 1093–1101

Shin HR, Lee DH, Herrero R, Smith J, Vaccarella S, Hong SH, Jung KY, Kim HH, Park UD, Cha HS, Park S, Muñoz N, Snijders, PJF, Meijer CJLM, Coursaget P, Franceschi S (2003) Prevalence of human papillomavirus infection in women in Busan, South Korea. *Int. J. Cancer*, **103**, 413–421

Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S (2003) Human papillomavirus in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br. J. Cancer*, **88**, 63–73



S. Franceschi, avec les Drs Hai-Rim Shin et Keun Young Yoo et leurs collaborateurs, au cours de leur visite du comité de Haman, en République de Corée, à haut risque pour le cancer du foie



A. Kreimer, G. Randi, H. Lorenzen-Augros, M. Dai

## Facteurs Endogènes de Risque de Cancer

### Chef d'Unité

Dr H. Ohshima

### Chercheurs

Dr A. Barbin  
Dr T. Sawa

### Chercheurs extérieurs

Dr M. Saleem Bhat, Inde  
Dr K. Fukunaga, Japon  
Dr R. Fukunaga, Japon  
Pr H.F. Mower, Etats-Unis  
Dr S. Ohnishi, Japon  
Dr T. Suzuki, Japon  
Dr T. Takahashi, France  
Dr M. Tatemichi, Japon  
Dr H. Tazawa, Japon  
Dr S. Wada, Japon  
Dr R. Wang, Chine  
Dr R. Yoshida, Japon

### Étudiants

M. S. Baflast  
M. N. Baratin  
Mme S. Josserand  
Mme A. Lin

Mme M. Mounawar

Mme J. Olliver

### Assistance technique

Mme I. Gilibert

### Secrétaire

Mme P. Collard

### Description générale

Les inflammations chroniques provoquées par des facteurs biologiques, chimiques et physiques sont associées à une augmentation du risque de cancer pour plusieurs localisations. Les tissus enflammés peuvent générer des facteurs de risque endogènes susceptibles de contribuer au développement du cancer. Ces facteurs incluent la production d'espèces oxygénées, nitrées et halogénées réactives, pouvant provoquer des lésions de l'ADN, de l'ARN, des lipides et protéines entraînant une augmentation des mutations et des altérations des fonctions des enzymes et protéines, contribuant ainsi au processus multi-étapes de la cancérogenèse.

### Objectifs

Cette Unité étudie le rôle de l'inflammation chronique dans la cancérogenèse au niveau moléculaire et cellulaire, et chez des animaux de laboratoire. Elle caractérise également les modifications structurales et fonctionnelles des protéines et acides nucléiques par des espèces oxygénées, nitrées et halogénées réactives, ainsi que par des aldéhydes dérivés de la peroxydation lipidique, et évalue leur utilité en tant que biomarqueurs pour le risque de cancer sur des modèles animaux et des prélèvements humains. Les niveaux des lésions oxydantes sont corrélés au risque de cancer chez l'homme, en particulier par rapport aux polymorphismes génétiques des enzymes impliquées dans la production d'oxydants et la défense contre les lésions oxydantes. Les biomarqueurs sont également mesurés pour évaluer l'efficacité des essais de prévention avec divers agents.

### Sélection de publications

Barbin A, Ohgaki H, Nakamura J, Kurrer M, Kleihues P, Swenberg JA (2003) Endogenous deoxyribonucleic acid (DNA) damage in human tissues: a comparison of ethenobases with aldehydic DNA lesions. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, **12**, 1241–1247

Barbin A, Wang R, O'Connor PJ, Elder RH (2003) Increased formation and persistence of 1,N<sup>6</sup>-ethenoadenine in DNA is not associated with higher susceptibility to carcinogenesis in alkylpurine-DNA-N-glycosylase knockout mice treated with vinyl carbamate. *Cancer Res.*, **63**, 7699–7703

Masuda M, Nishino H, Ohshima H (2002) Formation of 8-nitroguanosine in cellular RNA as a biomarker of exposure to reactive nitrogen species. *Chem.-Biol. Interact.*, **139**, 187–197

Ohshima H, Tatemichi M, Sawa T (2003) Chemical basis of inflammation-induced carcinogenesis. *Arch. Biochem. Biophys.*, **417**, 3–11

Suzuki T, Masuda M, Friesen MD, Fenet B, Ohshima H (2002) Novel products generated from 2'-deoxyguanosine by hypochlorous acid or a myeloperoxidase-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Cl<sup>-</sup> system: identification of diimino-imidazole and amino-imidazolone nucleosides. *Nucleic Acids Res.*, **30**, 2555–2564



Debout: N. Baratin, S. Baflast, I. Gilibert, T. Takahashi, M. Tatemichi

Accroupis: P. Collard, A. Barbin, S. Wada, H. Ohshima, S. Ohnishi, T. Sawa, R. Wang, H. Tazawa



## Hormones et Cancer

### Chef de Groupe

Dr R. Kaaks

### Chercheurs

Dr A. Lukanova

Dr T. Norat

Dr S. Rinaldi

### Chercheurs extérieurs

Dr R. Cleveland, Etats-Unis

Dr T.T. Gram, Norvège

Dr P. Stattin, Suède

### Étudiante

Mme A. Mure

### Assistance technique

M. D. Achaintre

Mme C. Biessy

Mme J. Bouzac

Mme L. Dossus

### Secrétaire

Mme J. Dehedin

### Description générale

Les hormones et facteurs de croissance sont au centre de la régulation de l'apoptose, différenciation et prolifération cellulaires, et peuvent avoir un rôle clé

dans l'activation et la croissance tumorales. Des résultats épidémiologiques suggèrent que les altérations du métabolisme des stéroïdes sexuels sont susceptibles d'être associées à des risques de cancers du sein, de l'endomètre, de l'ovaire et de la prostate. Le risque peut être également lié à une hyperinsulinémie chronique et à des altérations du système du facteur de croissance insulino-mimétique de type I (IGF-I). Les liens précis entre risque de cancer et altérations du métabolisme hormonal restent toutefois à déterminer à ce jour.

### Objectifs

L'objectif principal du Groupe Hormones et cancer est la conduite d'études épidémiologiques sur les liens existants entre les taux d'hormones endogènes mesurés et le risque de cancer. Nous étudions en outre les effets d'éventuels déterminants génétiques ou liés au mode de vie (par exemple la nutrition) des taux d'hormones circulantes. Les hormones clés actuellement étudiées comprennent les stéroïdes sexuels (androgènes, œstrogènes et progestérone), l'insuline, les facteurs de croissance insulino-

mimétiques et les protéines de liaison de l'IGF. Le Groupe possède son propre laboratoire, avec un équipement semi-automatisé pour l'analyse à haut débit de ces hormones dans le sang et les urines.

### Sélection de publications

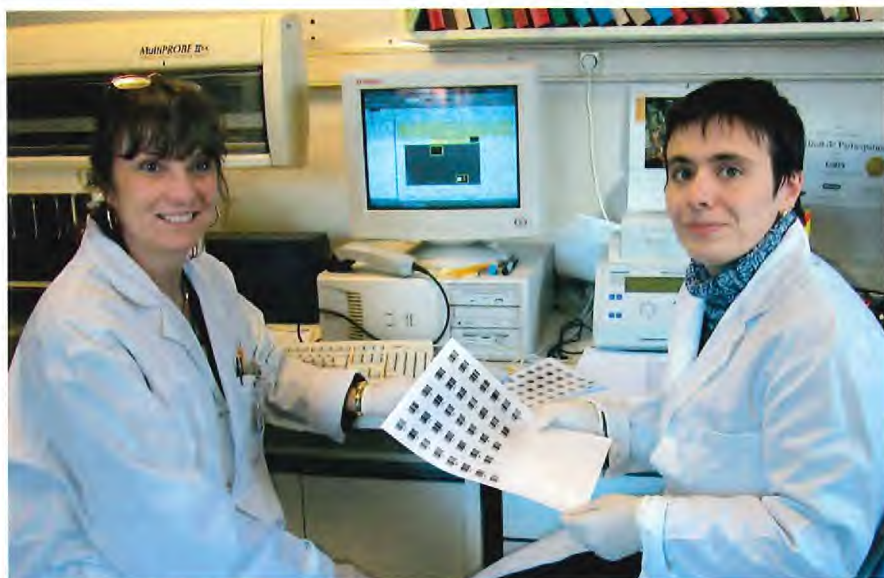
Palmqvist R, Hallmans G, Rinaldi S, Biessy C, Stenling R, Riboli E, Kaaks R (2002) Plasma insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, and risk of colorectal cancer: a prospective study in northern Sweden. *Gut*, **50**, 642–646

Le Marchand L, Donlon T, Seifried A, Kaaks R, Rinaldi S, Wilkens LR (2002) Association of a common polymorphism in the *hGH-1* gene with colorectal neoplasia. *J. Natl Cancer Inst.*, **94**, 454–460

Lukanova A, Lundin E, Toniolo P, Micheli A, Akhmedhanov A, Muti P, Lenner P, Zeleniuch-Jacquotte A, Krogh V, Rinaldi A, Biessy C, Berrino F, Hallmans G, Riboli E, Kaaks R (2002) Circulating levels of insulin-like growth factor-I and risk of ovarian cancer. *Int. J. Cancer*, **101**, 549–554

Lukanova A, Lundin E, Micheli A, Akhmedkhanov A, Ferrari P, Levitz M, Rinaldi S, Krogh V, Lenner P, Biessy C, Muti P, Riboli E, Berrino F, Hallmans G, Kaaks R, Toniolo P, Zeleniuch-Jacquotte A (2004) Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *Int. J. Cancer*, **108**, 425–432

Zeleniuch-Jacquotte A, Shore RE, Koenig KL, Akhmedkhanov A, Afanasyeva Y, Kato I, Kim MY, Rinaldi S, Kaaks R, Toniolo P (2004) Postmenopausal serum levels of estrogen, androgen, and SHBG and breast cancer: long-term results of a prospective study. *Br. J. Cancer*, **90**, 153–159



J. Bouzac, S. Rinaldi

## Identification et Evaluation des Cancérogènes

### Chef d'Unité

Dr V.J. Cogliano  
Dr J. Rice

### Chercheurs

Dr R.A. Baan  
Dr C. Cohet  
Dr F. El-Ghissassi  
Dr Y. Grosse  
Dr N. Mironov  
Mme C. Partensky  
Dr B. Secretan  
Dr K. Straif  
Dr E. Suonio

### Chercheur extérieur

Dr L. Stayner, Etats-Unis

### Assistance technique

Mme S. Egraz  
Mme M. Lézère  
Mme J. Mitchell

### Secrétaires

Mme E. Perez  
Mme M. Mainaud  
Mme Z. Schneider

### Description générale

Il est nécessaire de disposer d'informations faisant autorité sur les cancérogènes humains établis ou potentiels pour évaluer les dangers que pose l'exposition aux facteurs chimiques, physiques et biologiques. Les sources de ces expositions sont variées : par exemple le lieu de travail (amiante, solvants), l'environnement (rayonnements ultraviolets ; les infections virales, bactériennes et parasitaires) ou les modes de vie individuels (consommation d'alcool et de tabac). Les évaluations scientifiques indépendantes de la cancérogénicité de ces expositions peuvent servir de base pour l'information, la réglementation et la législation issues de la communauté scientifique, des autorités nationales et organisations internationales.

### Objectifs

Le principal travail de cette Unité consiste à produire la prestigieuse série des *Mono-graphies du CIRC sur l'Evaluation des Risques de Cancérogénicité pour l'Homme*, qui a publié des rapports faisant autorité sur les risques que posent plus de 800 agents à ce jour. L'Unité collige les données pertinentes, coordonne et

collabore à leur revue par des groupes d'experts indépendants extérieurs, et accueille les réunions où sont entérinées les conclusions définitives. Les évaluations critiques qualitatives de la cancérogénicité pour l'homme qui en émergent sont ensuite publiées sous la forme de monographies, et jouissent d'un grand respect pour leur intégrité et leur exactitude. Cette Unité prépare également un répertoire des agents faisant l'objet de tests de cancérogénicité (disponible sur le site internet), et procède à la rédaction d'une série de Publications Scientifiques du CIRC liées aux mécanismes de la cancérogénicité

### Sélection de publications

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 80, *Non-ionizing Radiation, Part 1: Static and Extremely Low Frequency Electric and Magnetic Fields*; Vol. 81, *Man-made Vitreous Fibres*; Vol. 82, *Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphthalene and Styrene*

Rice JM, Wilbourn JD (2000) Tumors of the nervous system in carcinogenic hazard identification. *Toxicol. Pathol.*, **28**, 202-214

Rice JM, Boffetta P (2001) 1,3-Butadiene, isoprene and chloroprene: reviews by the IARC monographs programme, outstanding issues, and research priorities in epidemiology. *Chem. Biol. Interact.*, **135-136**, 11-26

Sun Y, Taeger D, Weiland SK, Keil U, Straif K. (2003) Job titles and work areas as surrogate indicators of occupational exposure. *Epidemiology*, **14**, 361-377

IARC Working Group (2003), *Predictive Value of Rodent Forestomach and Gastric Neuroendocrine Tumours in Evaluating Carcinogenic Risks to Humans* (IARC Technical Publications No. 39)



B. Secretan, R.A. Baan



V.J. Cogliano, J.M. Rice

## Infections et Cancer

### Chef d'Unité

Dr M. Tommasino

### Chercheurs extérieurs

Dr R. Accardi, Italie  
Dr A.-S. Gabet, France  
Dr S. Landi, Italie  
Dr I. Malanchi, Italie  
Dr A. Malena, Italie

### Étudiants

M. D. Conti  
M. W. Dong  
Mme I. Gionfriddo  
Mme M. Mansour

### Stagiaires

Mme S. Aziz  
Mme C. Gand  
Mme C. Thomas

### Assistance technique

Mme A.M. Aguelon-Pegouries  
Mme A. Smet

### Secrétaire

Mme D. Bouchard

### Description générale

Environ 15 à 20% des cancers dans le monde sont attribués à des infections virales, qui semblent agir en activant la cancérogenèse soit a) en générant une pathologie qui facilite la transformation des cellules hôtes ; soit b) par l'encodage d'oncoprotéines qui jouent un rôle direct sur la transformation cellulaire en altérant la régulation du cycle cellulaire et de l'apoptose.

On sait désormais que plusieurs virus sont associés au développement de certains cancers spécifiques de l'homme. Des études épidémiologiques laissent cependant penser que des agents infectieux seraient impliqués dans d'autres affections malignes. L'établissement d'un lien de causalité entre la présence d'agents infectieux spécifiques et certains types de cancers de l'homme représente une étape clé pour le développement de nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques.

### Objectifs

L'Unité Infections et cancer, nouvellement établie, a deux objectifs principaux : 1) établir une association entre des types spécifiques de cancers humains et certains agents infectieux, et 2) caractériser les événements cellulaires induits par les agents infectieux ainsi que leur rôle dans la transformation néoplasique. Un intérêt particulier est apporté aux virus du papillome humain et à leur rôle potentiel dans plusieurs cancers d'origine épithéliale.

### Sélection de publications

Zehbe I, Voglino V, Wilander E, Delius H, Marongiu A, Edler L, Klimek F, Andersson S, Tommasino M (2001) p53 codon 72 polymorphism and various HPV 16 E6 genotypes are risk factors for cervical cancer development. *Cancer Res.*, **61**, 608–611

Giarrè M, Caldeira S, Malanchi I, Ciccolini F, Leão MJ, Tommasino M (2001) Induction of pRb degradation by the human papillomavirus type 16 E7 protein is essential to efficiently overcome p16INK4a-imposed G1 cell cycle arrest. *J. Virol.*, **75**, 4705–4712

Zehbe I, Tahezy R, Mytilineos J, Voglino G, Mikyskova I, Delius H, Marongiu A, Gissmann L, Wilander E, Tommasino M (2001) Human papillomavirus 16 E6 polymorphisms in cervical lesions from different European populations and their correlation with human leukocyte antigen class II haplotypes. *Int. J. Cancer*, **95**, 711–716

Malanchi I, Caldeira S, Krützfeldt M, Giarrè M, Alunni-Fabbroni M, Tommasino M (2002). Identification of a novel activity of human papillomavirus type 16 E6 protein in deregulating the G1/S transition. *Oncogene*, **21**, 5665–5672

Caldeira S, Zehbe I, Accardi R, Malanchi I, Dong W, Giarrè M, de Villiers EM, Filotico R, Boukamp P, Tommasino M (2003). The E6 and E7 proteins of the cutaneous human papillomavirus type 38 display transforming properties. *J. Virol.*, **77**, 2195–2206



C. Thomas, C. Gand

## Interactions Gènes–Environnement

### Chef d'Unité

Dr Z.-Q. Wang

### Chercheurs

Dr Z. Herceg  
Dr V. Krutovskikh  
Dr B.S. Sylla  
Dr W.-M. Tong  
Dr Y.-G. Yang

### Chercheurs extérieurs

Dr I. Bondarev, Russie  
Dr M. Finkbeiner, Allemagne  
Dr S. Lee, République de Corée  
Dr W.-K. Min, République de Corée  
Dr E. Mozgovoy, Russie  
Dr O. Ovtchinnikova, Russie  
Dr S. Patnaik, Inde  
Dr F. Roy, France  
Dr V. Shukla, Inde  
Dr Y. Xi, Chine  
Dr Y. Zhao, Chine

### Étudiants

Mme C. Barrucand  
M. J. Bertholon  
M. P. Bertolino  
M. U. Cortes  
M. P.-O. Frappart  
Mme S. Gasse  
Mme L. Haddad  
M. H. Li  
Mme P. Mercier  
M. R. Murr

Mlle V. Petrilli  
Mme X. Wang  
M. X. Zhang

### Stagiaires

Mme S. Barton-Knott  
Mme A.-L. Chantegrel  
Mme F. Corry  
M. E. Feodorov  
Mme E. Lemmens  
Mme N. Moreno  
Mme A. Thépot  
Mme A. Viller  
M. S. Yakoub

### Assistance technique

M. C. Cuenin  
Mme F. Dupeux  
Mme C. Granier  
Mme J. Michelon  
Mme C. Piccoli

### Secrétaire

Mme A.-M. Maillot

### Description générale

Le développement tumoral fait intervenir de nombreux changements génétiques et épigénétiques. La perte de points de contrôle cellulaire et de l'intégrité génomique, qui est le résultat d'anomalies génétiques et de l'exposition à des cancérogènes environnementaux, joue un rôle important. Cependant, les mécanismes par lesquels les molécules particulières qui interviennent dans les fonctions de la chromatine, la communication cellule-à-cellule et la transduction du signal sont à l'origine de ces processus pathogènes ne sont pas bien compris. L'élucidation de la fonction des gènes et

de leur relation à la prédisposition au cancer, ainsi que le rôle des cancérogènes environnementaux dans l'étiologie de changements génétiques particuliers sont d'importants domaines de recherche.

### Objectifs

1. Élucider les mécanismes moléculaires des gènes responsables de la réponse aux lésions de l'ADN, de la transduction du signal et de la communication cellule-à-cellule, dans le maintien de la stabilité génomique, le contrôle du cycle cellulaire et la transformation néoplasique.
2. Étudier la prédisposition au cancer et le rapport entre des mutations génétiques particulières et l'exposition à des agents cancérogènes ou génotoxiques.
3. Créer et appliquer des modèles de cancer humain et d'études d'épidémiologie moléculaire.

### Sélection de publications

Dubina MV, Iatckii NA, Popov DE, Vasil'ev SV, Krutovskikh VA (2002) Connexin 43, but not connexin 32, is mutated at advanced stages of human sporadic colon cancer. *Oncogene*, **21**, 4992–4996

Tong W-M, Ohgaki H, Huang H, Granier C, Kleihues P, Wang Z-Q (2003) Null mutation of DNA strand break-binding molecule poly(ADP-ribose) polymerase causes medulloblastomas in  $p53^{-/-}$  mice. *Am. J. Pathol.*, **162**, 343–352

Kanai M, Tong W-M, Sugihara E, Wang Z-Q, Fukasawa K, Miwa M (2003) Involvement of poly(ADP-ribose) polymerase 1 and poly(ADP-ribosylation) in regulation of centrosome function. *Mol. Cell. Biol.*, **23**, 2451–2462

Bertolino P, Tong W-M, Herrera PL, Casse H, Zhang C-X, Wang Z-Q (2003) Pancreatic  $\beta$ -cell-specific ablation of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene causes full penetrance of insulinoma development in mice. *Cancer Res*, **63**, 4836–4841

Dumon-Jones V, Frappart P-O, Tong W-M, Sajithal G, Hulla W, Schmid G, Herceg Z, Digweed M, Wang Z-Q (2003) *Nbn* heterozygosity renders mice susceptible to tumor formation and ionizing radiation-induced tumorigenesis. *Cancer Res.*, **63**, 7263–7269



U. Cortes, W.-K. Min, V. Petrilli, S. Patnaik

## Nutrition et Cancer

### Chef d'Unité

Dr E. Riboli

### Chercheurs

Dr W. Al-Delaimy

Mme R. Arndt-Charrondiére

Dr G. Davey

M. M. Fahey

Dr P. Ferrari

Dr M. Friesen

Mme N. Slimani

### Chercheurs extérieurs

Dr M. Jenab, Canada

Dr R. Saracci, Italie

Dr M. Van Bakel, Pays-Bas

### Étudiants

M. M. Mazuir

Mme C. Ventura

### Stagiaire

Mme G. Skeie

### Assistance technique

Mme C. Casagrande

M. S. Chanlon

M. T. Cler

Mme S. David

M. B. Hémon

M. C. Lallemand

M. J. Vignat

Mme S. Villar-Michel

Mme B. Vozar

### Secrétaire

Mme S. Somerville

### Description générale

L'alimentation et la nutrition sont importantes dans le développement de certains des cancers les plus fréquents, et notamment ceux des voies digestives et respiratoires, du sein, de l'endomètre et de la prostate. Les études épidémiologiques montrent que, si une consommation plus importante de fruits et de légumes peut réduire les risques de cancer des voies digestives et respiratoires, consommer de la viande et des aliments conservés dans la saumure peut accroître la probabilité de faire des cancers colorectaux et gastriques. D'autres facteurs liés à l'alimentation, comme la quantité d'énergie consommée et

dépensée, certaines caractéristiques anthropométriques comme la graisse, la masse corporelle et l'obésité abdominale, ainsi que le rapport aux modes hormonaux peuvent également être importantes, notamment pour les cancers du sein, de l'endomètre, de la prostate et du côlon.

### Objectifs

Cette Unité étudie le rôle des facteurs liés à l'alimentation et au mode de vie, par une approche pluridisciplinaire qui fait intervenir de grandes études prospectives menées au sein de la population dans lesquelles des échantillons biologiques sont recueillis et analysés à la recherche de marqueurs biologiques de l'alimentation, des processus métaboliques et de la prédisposition génétique.

Un réseau de grandes études prospectives a été mis sur pied. Le principal projet de cette Unité est l'étude européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC) basée sur plus d'un demi-million de volontaires dans dix pays européens. Grâce au recueil de données alimentaires, anthropométriques et liées au mode de vie ainsi que grâce à la collecte et au stockage d'échantillons sanguins, EPIC intègre les dimensions nutritionnelles, métaboliques, génétiques et de mode de vie de la recherche sur le cancer.

### Sélection de publications

Saadatian-Elahi M, Toniolo P, Ferrari P, Goudable J, Akhmedkhanov A, Zeleniuch-

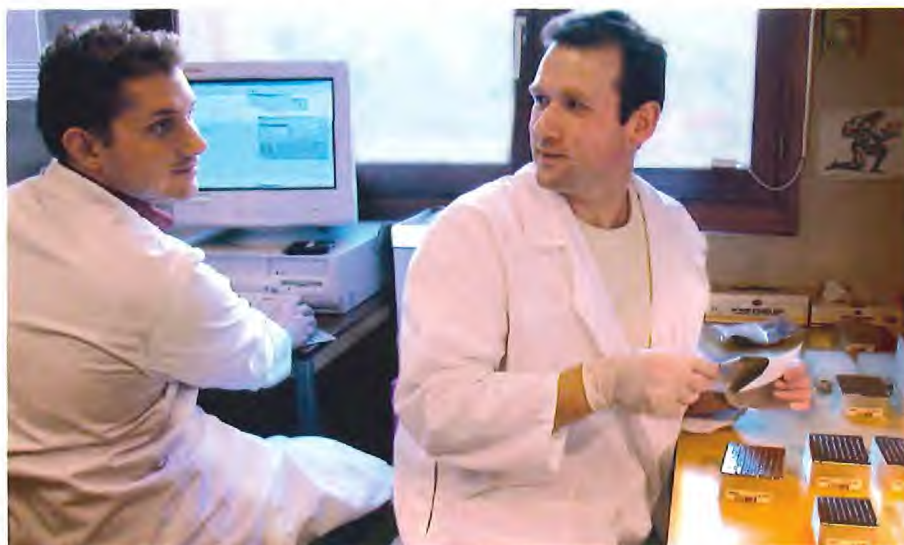
Jacquotte A, Riboli E (2002) Serum fatty acids and risk of breast cancer in a nested case-control study of the New York University Women's Health Study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **11**, 1353-1360

Riboli E, Hunt KJ, Slimani N, Ferrari P, Norat T, Fahey M, Charrondiére UR, Hémon B, Casagrande C, Vignat J, Overvad K, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F, Thiébaud A, Wahrendorf J, Boeing H, Trichopoulos D, Trichopoulou A, Vineis P, Palli D, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PHM, Lund E, Engeset D, González CA, Barricarte A, Berglund G, Hallmans G, Day NE, Key TJ, Kaaks R, Saracci R (2002) EPIC: study populations and data collection. *Publ. Health Nutr.*, **5**, 1113-1124

Slimani N, Kaaks R, Ferrari P, Casagrande C, Clavel-Chapelon F, Lotze G, Kroke A, Trichopoulos D, Trichopoulou A, Luria C, Bellegotti M, Ocké MC, Peeters PHM, Engeset D, Lund E, Agudo A, Larrañaga N, Mattisson I, Andren CJ, Johansson I, Davey G, Welch AA, Overvad K, Tjønneland A, van Staveren WA, Saracci R, Riboli E (2002) EPIC calibration study: rationale, design and population characteristics. *Publ. Health Nutr.*, **5**, 1125-1145

Norat T, Riboli E (2003) Dairy products and colorectal cancer. A review of possible mechanisms and epidemiological evidence. *Eur. J. Clin. Nutr.*, **57**, 1-17

Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, Clavel-Chapelon F, Kesse E, Nieters A, Boeing H, Tjønneland A, Overvad K, Martínez C, Dorronsoro M, González CA, Key TJ, Trichopoulou A, Naska A, Vineis P, Tumino R, Krogh V, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PHM, Berglund G, Hallmans G, Lund E, Skeie G, Kaaks R, Riboli E (2003) Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet*, **361**, 1496-1501



S. Chanlon, C. Lallemand

## Pathologie Moléculaire

### Chef d'Unité

Dr H. Ohgaki

### Chercheur

Dr H. Huang

### Chercheurs extérieurs

Dr J. Amatya, Népal

Dr N. Baeza, France

Dr Y. Edamoto, Japon

Dr S. Edmunds, Royaume-Uni

Dr S. Horstmann, Allemagne

Dr P. Maiorka, Brésil

Dr T. Nishikawa, Japon

Dr Y. Okamoto, Japon

### Stagiaires

M. P. Dessen

M. B. Jourde

### Assistance technique

Mme A.-M. Camus-Randon

### Secrétaire/Gestion de base de données

M. S. Antoni

Mme S. McLornan

Mme E. Musgrave

### Description générale

La cancérogenèse est un processus multistade qui peut inclure l'activation d'oncogènes, l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur et la surexpression de gènes codant pour des facteurs de croissance. Le type et la période durant laquelle surviennent ces altérations génétiques semblent être dépendants des tissus et du type de cellule, et les phénotypes histopathologiquement reconnus sont le reflet des génotypes.

### Objectifs

L'Unité s'intéresse tout particulièrement aux mécanismes moléculaires intervenant dans le développement des néoplasmes chez l'homme, en particulier des tumeurs cérébrales, du cancer du foie et du poumon. Les voies génétiques menant aux sous-types de glioblastomes ont été étudiées de manière intensive. Les projets actuels s'intéressent aux voies génétiques menant aux gliomes astrocytaires et oligodendrogliaux au niveau de la population.

### Sélection de publications

Nakamura M, Watanabe T, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H (2001) Promoter methylation of the DNA repair gene MGMT in astrocytomas is frequently associated with G:C→A:T mutations of the TP53 tumor suppressor gene. *Carcinogenesis*, **22**, 1715–1719

Watanabe T, Nakamura M, Kros JM, Burkhard C, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H (2002) Phenotype versus genotype correlation in oligodendrogliomas and low-grade diffuse astrocytomas. *Acta Neuropathol.*, **103**, 267–275

Baeza N, Masuoka J, Kleihues P, Ohgaki H (2003) AXIN1 mutations but not deletions in medulloblastomas. *Oncogene*, **22**, 632–636

Burkhard C, Di Patre PL, Schüller D, Schüller G, Ysargil MG, Yonekawa Y, Lütolf UM, Kleihues P, Ohgaki H (2003) A population-based study on the incidence and survival rates of patients with pilocytic astrocytoma. *J. Neurosurg.*, **98**, 1170–1174

Edamoto Y, Hara A, Biernat W, Terracciano L, Cathomas G, Riehle HM, Matsuda M, Fujii H, Scoazec JY, Ohgaki H (2003) Alterations of RB1, p53, and Wnt pathways in hepatocellular carcinomas associated with hepatitis C, hepatitis B, and alcoholic liver cirrhosis. *Int. J. Cancer*, **106**, 334–341



T. Nishikawa: préparation de micro-grilles tissulaires



S. Horstmann

## Prédispositions Génétiques au Cancer

### Chef d'Unité

Dr S. Tavtigian  
Dr G. Romeo

### Chercheurs

Dr A. De Grandi  
Dr D. de Silva  
Dr L. Yin

### Chercheurs extérieurs

Dr U. Al-Alem, Yémen  
Dr C. Beu Volpato, Brésil  
Dr P. Mehlen, France  
Dr K. Stankov, Yougoslavie  
Dr A. Thomas, Etats-Unis  
Dr M. Ware, Canada

### Étudiants

M. E. Cabuy  
Mme N. Forey  
M. A. Gardini  
Mme C. Li  
Mme S. Licciulli  
Dr M. Martinez-Alfaro  
M. J.J. Médard  
M. A. Pastore  
Mme K. Thiebault  
M. L. Toschi

Mme W. Yachaisee

### Stagiaire

Mme C. Voegelé

### Assistance technique

Mme L. Barjhoux  
Mme S. Pauly

### Secrétaire

Mme A. Trochard

### Description générale

Les antécédents familiaux représentent le facteur de risque de cancer du sein, du colon ou de la prostate le plus sérieux. Il apparaît que 20 à 40% environ du risque pour la population d'être atteinte de ces trois cancers sont génétiques, mais des mutations à haut risque de gènes de prédisposition identifiés, comme le *TP53*, *PTEN*, *APC*, *MLH1*, *MSH2*, *BRCA1* ou *BRCA2* semblent représenter seulement près de 5% des cancers du sein et du colon, et une fraction encore plus réduite des cancers de la prostate. Plus de 75% de la base génétique de ces trois cancers reste donc à élucider. Sur le long cours, on

peut espérer que, tout comme la découverte de gènes de prédisposition à haut risque a entraîné, la plupart du temps, des stratégies efficaces de réduction des risques chez les individus porteurs, la compréhension de la plus grande part du risque génétique de ces maladies aboutira à des stratégies de réduction des risques applicables à une plus grande échelle.

### Objectifs

Les projets de recherche sont montés pour établir la part de risque génétique de cancer du sein, du côlon et de la prostate expliquée par des gènes hébergeant des variants de séquence rares encore non identifiés et pourtant à haut risque, par des variants plus communs ou moins communs (voire rares) à risque modéré. L'objectif initial est le développement d'un système de laboratoire automatisé à haut débit soutenant la découverte à la fois des variants de séquence et du génotypage.

### Sélection de publications

Ferrand V, Li C, Romeo G, Yin L (2003) Absence of SLAM mutations in EBV-associated lymphoproliferative disease patients. *J. Med. Virol.*, **70**, 131–136

Yin L, Al-Alem U, Liang J, Tong W-M, Li C, Badiali M, Médard J-J, Sumegi J, Wang Z-Q, Romeo G (2003) Mice deficient in the X-linked lymphoproliferative disease gene *sap* exhibit increased susceptibility to murine gamma-herpesvirus-68 and hypo-gammaglobulinemia. *J. Med. Virol.*, **71**, 446–455

Aparicio S, Chapman J, Stupka E, Putnam N, Chia JM, Dehal P, Christoffels A, Rash S, Hoon S, Smit A, Gelpke MD, Roach J, Oh T, Ho IY, Wong M, Detter C, Verhoef F, Predki P, Tay A, Lucas S, Richardson P, Smith SF, Clark MS, Edwards YJ, Doggett N, Zharkikh A, Tavtigian SV, Pruss D, Barnstead M, Evans C, Baden H, Powell J, Glusman G, Rowen L, Hood L, Tan YH, Elgar G, Hawkins T, Venkatesh B, Rokhsar D, Brenner S. (2002) Whole-genome shotgun assembly and analysis of the genome of *Fugu rubripes*. *Science*, **297**, 1301–1310

Camp NJ, Tavtigian SV (2002) Meta-analysis of associations of the Ser217Leu and Ala541Thr variants in *ELAC2* (*HPC2*) and prostate cancer. *Am. J. Hum. Genet.*, **71**, 1475–1478

Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, Hulick M, Ward BE, Lingenfelter B, Gumpfer KL, Scholl T, Tavtigian SV, Pruss DR, Critchfield GC (2002) Clinical characteristics of individuals with germline mutations in *BRCA1* and *BRCA2*: analysis of 10,000 individuals. *J. Clin. Oncol.*, **20**, 1480–1490



C. Li, S. Pauly

## Rayonnements et Cancer

### Chef d'Unité

Dr E. Cardis

### Chercheurs

Dr I. Deltour

Dr V. Drozdovitch

Dr A. Kesminiene

Dr L. Richardson

### Chercheurs extérieurs

Dr E. Maceika, Lituanie

Dr D. McLean, Nouvelle-Zélande

Dr T. Zhunussova, Kazakhstan

### Étudiants

Mme L. Ardoino

M. M. Rouch

### Stagiaire

Mme M. Moissonnier

### Assistance technique

Mme E. Combalot

Mme N. Encrenaz

Mme J. Hua

Mme H. Tardy

Mme V. Tenet

### Secrétaire

Mme C. Chassin

### Description générale

Peu de données sont disponibles sur le risque associé à l'exposition à de faibles doses de rayonnements ionisants, sur les effets de différents types de rayonnements et, notamment, les risques associés à une exposition prolongée pour la population générale. L'influence de facteurs génétiques et environnementaux sur le risque de cancers radio-induits est également en grande partie inconnue.

Les rayonnements et les champs électromagnétiques qui n'ont pas assez d'énergie pour provoquer l'ionisation des tissus peuvent provoquer des conséquences sanitaires néfastes d'autres façons. Bien que les rayonnements ultraviolets solaires aient été établis comme cancérigènes pour l'homme, les indications concernant d'autres parties du spectre électromagnétique (et notamment les rayonne-

ments dans les radiofréquences émis par les téléphones portables et les champs de fréquences extrêmement faibles émis par les lignes électriques et les appareils électroménagers) ne permettent pas de conclure.

En raison du caractère ubiquitaire de l'exposition humaine aux champs électromagnétiques et en raison de l'inquiétude très répandue dans la population générale, il existe un besoin urgent d'études épidémiologiques ciblées sur des types particuliers d'expositions.

### Objectifs

Cette Unité étudie les effets cancérigènes des rayonnements, et notamment des faibles doses de rayonnements ionisants, par rapport au type de rayonnement, aux types d'expositions et aux facteurs environnementaux et de susceptibilité individuelle. L'objectif de ce travail est double : renforcer les bases scientifiques de la protection contre les rayonnements (ionisants et non ionisants), et améliorer

nos connaissances des mécanismes biologiques de la cancérogenèse.

### Sélection de publications

Kesminiene A, Cardis E, Tenet V, Ivanov VK, Kurtinaitis J, Malakhova I, Stengrevics A, Tekkel M (2002) Studies of cancer risk among Chernobyl liquidators: materials and methods. *J. Radiol. Prot.*, **22**, 137–141

Pearce MS, Cardis E (2001) Depleted uranium – cause for concern or just a good story? [Editorial] *Pediat. Hematol. Oncol.*, **18**, 367–370

Ahlbom A, Cardis E, Green A, Linet M, Savitz D, Swerdlow A (2001) Review of the epidemiological literature on EMF and health. *Environ. Health Perspect.*, **109**, 911–934

Cardis E, Richardson D, Kesminiene A (2001) Radiation risk estimates in the beginning of the 21st century. *Health Phys.*, **80**, 349–361

Cardis E, Amoros E, Kesminiene A, Malakhova IV, Poliakov SM, Pliptsevitch NN, Demidchik EP, Astakhova LN, Ivanov VK, Konogorov AP, Parshkov EP, Tsyb AF (1999) Observed and predicted thyroid cancer incidence following the Chernobyl accident. Evidence for factors influencing susceptibility to radiation induced thyroid cancer. In: Thomas G, Karaoglou A, Williams ED, eds, *Radiation and Thyroid Cancer*, World Scientific Publishing, pp. 395–405



Debout: H. Tardy, M. Vrijheid, T. Zhunussova, E. Combalot, V. Drozdovitch, M. Moissonnier, D. McLean, A. Kesminiene, E. Maceika, V. Tenet

Assises: L. Richardson, E. Cardis, C. Chassin, I. Deltour



## Réparation de l'ADN

### Chef de Groupe

Dr J. Hall

### Chercheur

Dr S. Angèle

### Chercheurs extérieurs

Dr M. Fernet, France

Dr S. Gutiérrez Enríquez, Equateur

### Étudiants

M. S. Borel

M. D.G. Cox

M. N. Moullan

### Stagiaires

M. J. Cotereil

Mme D. Nourrisson

### Assistance technique

Mlle B. Chapot

### Secrétaire

Mme M. Wisez

### Description générale

Les mutations des gènes codant les protéines impliquées dans la détection et la réparation des lésions de l'ADN sont associées à des maladies prédisposant au cancer, comme l'ataxie télangiectasie (AT) et le syndrome de Nimègue. La présence de variants de ces gènes influence également le risque de cancer, avec un grand nombre de points polymorphes (SNP) associés à un risque accru dans la population générale. Les analyses moléculaires de ces variants fourniront des indices précieux quant à la manière dont l'expression et les fonctions physiologiques de ces protéines sont modifiées, et notamment leur rôle dans la réponse cellulaire aux rayonnements ionisants et le risque de développer une sensibilité au rayonnement observé chez certains patients après une radiothérapie.

### Objectifs

Les principaux objectifs du Groupe sont de :

1. Déterminer les rapports génotype-phénotype à l'aide d'un éventail de critères d'évaluation biologiques chez les porteurs des variants *ATM* pour examiner l'augmentation du risque de cancer – en particulier du sein et de la prostate – décelée dans les études d'association et les familles *AT*.
2. Évaluer le rôle des variants chez d'autres protéines de détection et réparation des lésions de l'ADN dans la réponse cellulaire aux rayonnements ionisants et dans l'augmentation du risque de cancer.
3. Examiner les profils de l'expression de ces protéines dans les tumeurs du sein et de la prostate, et étudier les mécanismes moléculaires sous-jacents contrôlant les variations des profils de l'expression.

### Sélection de publications

Fernet M, Angèle S, Dörk T, Hall J (2003) Variation in radiation-induced apoptosis in ataxia telangiectasia lymphoblastoid cell lines. *Int. J. Radiat. Biol.*, **79**, 193–202

Mauget-Faysse M, Vuillaume M, Quaranta M, Moullan N, Angèle S, Friesen MD, Hall J (2003) Idiopathic and radiation induced ocular telangiectasias: the involvement of the *ATM* gene. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.*, **44**, 3257–3262

Angèle S, Treilleux I, Brémond A, Tanière P, Hall J (2003) Altered expression of DNA double-strand break detection and repair proteins in breast carcinomas. *Histopathology*, **43**, 347–353

Moullan N, Cox DG, Angèle S, Romestaing P, Gérard J-P, Hall J (2003) Polymorphisms in the DNA repair gene *XRCC1*, breast cancer risk and response to radiotherapy. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevention*, **12**, 1169–1174

Angèle S, Romestaing P, Moullan N, Vuillaume M, Chapot B, Friesen M, Jongmans W, Cox DG, Pisani P, Gérard JP, Hall J. (2003) *ATM* haplotypes and cellular response to DNA damage: association with breast cancer risk and clinical radiosensitivity. *Cancer Res.* (sous presse)



B. Chapot, M. Fernet, N. Moullan

## Service Informatique

### **Chef de Groupe**

M. M. Smans

### **Responsable du système**

M. P. Damiecki

### **Assistance technique**

M. P. Boutarin

M. C. Jack

Mme B. Kajo

### **Stagiaires**

M. M. Boniol

M. F. Vuong

Le Service informatique gère les services centraux de calcul au Centre. Il s'agit là de la fourniture de services centralisés d'analyses statistiques, de stockage et d'accès aux bases de données, de gestion de fichiers et de services de communication, ainsi que la gestion du réseau local (LAN) qui permet aux utilisateurs scientifiques et administratifs de se connecter à ces services.

Grâce à un financement majeur du Fonds Spécial du Conseil de Direction, un nouveau « Réseau de stockage » (SAN) a été installé fin 2002, et est utilisé progressivement pour transférer des données depuis une collection de serveurs installée et gérée par l'équipe les années précédentes. Les nouvelles ressources importantes permettront au Centre de répondre à la demande en constante augmentation de stockage des données, et dans le même temps

d'améliorer notre capacité à faire face à un éventuel désastre, puisque le matériel informatique se partage désormais entre le bâtiment principal et le Laterjet.

Au cours de cette période biennale, plusieurs nouvelles applications ont été mises en place ou développées pour l'Administration, et cette tendance devrait se maintenir pour quelque temps en raison de la forte pression exercée pour l'harmonisation des systèmes dans ce domaine au sein des bureaux de l'OMS.

Le réseau local (LAN) est toujours plus ou

moins en cours d'amélioration, avec plus de segments à 100 Mo/sec et l'introduction d'une « dorsale giga-octet » parallèlement à l'installation du SAN.

Le lien du CIRC à l'internet via l'université de Lyon (Institut National de Physique Nucléaire et de Physique des Particules, IN2P3) est passé de 128 ko à 2 Mo (16 fois plus) fournissant aux utilisateurs extérieurs au CIRC un accès largement amélioré à nos bases de données internet.



M. Smans, P. Damiecki



C. Jack

## Communication

### **Chef d'Unité**

Dr N. Gaudin

### **Rédacteur hors cadre**

Dr J. Cheney

### **Chercheurs extérieurs**

Dr F. Soylemezoglu, Turquie

Dr W. Biernat, Pologne

Dr H. Mattock, Royaume-Uni

Dr R. Millis, Royaume-Uni

Dr N. Napalkov, Russie

Dr L. Roth, Etats-Unis

### **Assistants (IARCPress)**

Mme S. Cotterell

Mme D. Flint (Bureau de Washington)

Mme A. Meneghel

Mme C. Mogenet

Mme S. Söring

Mme S. Thomas

### **Assistance technique**

Mlle A. Blum

M. J. Croibier

Mlle C. Goebels

Mlle L. Goldman

Mlle L. Hunter

M. F. Kroenert

M. G. Mollon

Mme P. Rousson-Dia

### **Stagiaires**

Mlle A. Asante

Mlle C. Dezutter

Mlle I. Forcier

Mlle R. Greenfield

Mme V. Meyronein

Mlle K. Müller

M. T. Odin

Mlle A. Ohara

M. S. Sivadier

### **Secrétaires**

Mlle B. Geoffre

Mme C. Zorian



R. Greenfield, à la librairie IARCPress

L'Unité de Communication est responsable de la présentation d'une image homogène de tous les aspects des travaux du CIRC auprès de la communauté scientifique, des médias et du public. Elle offre en outre un service aux Unités scientifiques pour toutes les questions liées à l'information. Ainsi, elle les épaula dans la diffusion des résultats de leurs recherches, en offrant un conseil et une aide rédactionnelle pour la publication d'articles dans des revues scientifiques internationales et grâce à ses propres publications sous la bannière IARCPress. À cet égard, IARCPress dispose de bureaux de vente et de diffusion à Lyon et à Washington (Etats-Unis). Cette Unité maintient également à jour les sites internet et intranet du Centre, et fournit un service de traduction des documents de l'anglais vers le français ainsi qu'un service photographique auquel font appel toutes les Unités de recherche.



A. Blum, L. Goldman, au cours de la mise en page du volume de la Classification OMS des tumeurs consacré aux tumeurs des voies uro-génitales

## Bibliothèque

### Bibliothécaire

Mlle S. Grant  
Mme H. Miido

### Assistance technique

Mme M. Coudert  
Mme L. Ossetian

### Stagiaire

Mlle L. Bouanzi

La bibliothèque continue de fournir des services d'information et de d'éducation au personnel du CIRC, aux chercheurs extérieurs et utilisateurs non affiliés. Les services et la technologie de la bibliothèque ont cependant fortement évolué ces deux dernières années. La bibliothèque a en effet mis en place en 2002 le service de commande de tirés-à-part pour la *British Library*, fonctionnant par courrier électronique et internet et permettant au personnel de commander des articles de revues ne figurant pas dans la collection du CIRC. Les utilisateurs reçoivent ainsi sur leur bureau la plupart de leurs articles de manière électronique en deux ou trois jours.

La coordination des ressources électroniques avec le siège de l'OMS et le Consortium des Bibliothèques des Nations Unies est devenue une priorité majeure. Cette coordination s'avère nécessaire pour le développement et l'élaboration d'une collection, à une ère de prolifération de l'information, de diminution des budgets alloués aux bibliothèques et de coûts toujours plus élevés pour accéder à une information pertinente sur la recherche. La disponibilité des sources d'information électroniques pour le personnel du CIRC a largement augmenté grâce à l'accès fourni par l'initiative GIFT (*Global Information Full Text*) du Siège de l'OMS et le Consortium des Bibliothèques des Nations Unies. Alors qu'un grand nombre d'abonnements a été supprimé à la bibliothèque du CIRC, l'initiative GIFT complète la collection en fournissant un accès à plus de 1000 revues complètes, à des bases de données stratégiques telles que *Journal Citation Report* et des ressources de référence faisant autorité, comme *Oxford Reference Online*. La disponibilité et l'utilisation des

ressources électroniques a considérablement augmenté, et il en résulte que le site internet de la bibliothèque du CIRC est devenu un service important – un moyen efficace de garder les utilisateurs au courant des nouvelles sources d'information et le moyen de dispenser les services de la bibliothèque. Le site internet a été repensé. Une quantité importante de contenus évalués a été ajouté, et l'accès à une quantité croissante de sources électroniques disponibles a été simplifié.

Parmi les autres projets de la bibliothèque figurent : le catalogue des publications IARCPress et des documents de l'OMS ; le scan des tirés-à-part d'articles édités par le personnel du CIRC et leur mise à disposition électronique ; l'optimisation de la fonctionnalité du catalogue de la *Sydney Plus Library* ; le tri de la collection ; le développement de séminaires et de matériaux de formation pour l'enseignement d'une utilisation efficace des sources d'information numériques ; et finalement le développement de pages internet plus spécifiques.



L. Bouanzi, S. Grant

## Services Communs de Laboratoire

### Animalerie

#### Chercheur Responsable

Dr Z.-Q. Wang

#### Consultant Vétérinaire

Dr L. Zenner

#### Assistance technique

Mme M. Becker

M. J. Cardia-Lima

Mme M.-P. Cros

M. R. Dray

Mme D. Galendo

M. J. Garcia

Mme O. Gaultier-Sabard

M. E. Moudilou

M. F. Zeroual

#### Stagiaire

Mme L. Desmarthon

L'animalerie du CIRC apporte un soutien technique à un grand nombre d'études sur la tumorigénèse. Le personnel technique réalise de nombreuses procédures dans le cadre de projets, comme la cancérogenèse chimique, l'implantation tumorale, l'hépatectomie, la vasectomie et l'administration de substances chimiques. Toutes les manipulations animales sont réalisées selon des directives spécifiques au CIRC.

Les animaux génétiquement modifiés permettent d'étudier les interactions de facteurs environnementaux particuliers et d'informations génétiques chez les mammifères, devenus un outil très puissant pour la compréhension des mécanismes du développement cancéreux. En outre, ces souris mutantes sont des modèles indispensables pour l'étude des fonctions de gènes nouvellement identifiés qui confèrent une prédisposition au cancer chez l'homme.

Les installations de l'animalerie ont récemment été mises à niveau pour respecter les directives de l'Union Européenne. Toutes les études expérimentales réalisées dans l'animalerie sont consignées dans des registres, notamment en coordination avec le laboratoire d'histopathologie, conformément aux bonnes pratiques de laboratoire. Les animaux sont utilisés par toutes les Unités et programmes de recherche en laboratoire au CIRC.



J. Garcia, M.-P Cros

### Laboratoire d'Histopathologie

#### Chercheur Responsable

Dr H. Ohgaki

#### Assistance technique

Mme N. Lyandrat

#### Stagiaires

Mme C. Carreira

Mme S. Tierrie

Le laboratoire d'histologie traite tous les matériels histologiques du Centre, et les biopsies humaines pour les analyses génétiques provenant de nombreuses universités et hôpitaux du monde entier. Ce laboratoire réalise également des analyses immunohistochimiques.

### Service de Laverie

#### Chercheur Responsable

Dr B. Sylla

#### Assistance technique

M. F. Batomen

Mme M. Essertel

Mme N. Farina

Mme M. Maranhao

Mme C. Tchangwo

Mme G. Tchoua

Le Service de laverie des équipements de laboratoire en verre est centralisé de façon à garantir une norme fiable de propreté et pour éviter les doubles emplois.



La sécurité est une préoccupation importante au CIRC, particulièrement dans les laboratoires où sont manipulés des produits potentiellement dangereux. Un comité présidé par le Dr Hall passe en revue tous ces aspects, et des exercices réguliers permettent de se familiariser avec l'utilisation des équipements anti-incendie.

## Administration et Finances

### Directeur

Mme V. Hay

### Assistante administrative

Mme V. Vocanson

### Budget et finances

#### Responsable Budget et Finances

M. R. Thomas

#### Responsable des Finances

Mme D. Pantua

#### Assistants administratifs

M. C. Augros

Mme W. Fèvre-Hlaholuk

Mme M. Ongaro

#### Employés

M. P. Binet

Mme F. Florentin

M. D. Hornez

Mme N. Lamandé

Mme D. Lombardo

Mme F. Roche

M. F. Rousset

Mme A. Séguret

#### Stagiaires

Mme S. Armand

M. A. de Campou

Mme C. Fontana

Les informations d'ordre financier sont fournies au personnel scientifique en temps utile pour leur permettre de soumettre des demandes de financement réalistes et exactes; ce Service donne des informations sur les coûts, évalue les

tendances et procède aux projections budgétaires. Il prépare le budget programme pour chaque exercice biennal. La mise en œuvre financière du budget programme est surveillée et fait l'objet de rapports périodiques. Les ressources du Centre sont gérées dans le cadre de risques acceptables de façon à optimiser leur potentiel. Ce Service fait appel aux conseils des vérificateurs des comptes si nécessaire et se soumet à leurs recommandations. Les dispositions liées aux voyages sont passées en revue pour permettre de faire la meilleure utilisation possible des données du Centre, et des analyses périodiques sont réalisées à cet effet.

Dans le but de fournir un meilleur service aux Unités scientifiques, le Centre a démarré plusieurs projets d'automatisation, dont l'introduction d'un système d'administration des voyages et des réunions, un système de paiement électronique ainsi qu'un système informatisé de gestion des Bourses. En septembre 2003, Le Bureau de Vérification Interne des Comptes a dispensé une formation à l'auto-évaluation de contrôle dans le but de mesurer l'efficacité des méthodes de travail tout en minimisant les risques associés.

### Ressources Humaines

#### Chef du Personnel

Mme R. Alloin

M. G. Martier

#### Assistante

Mme E. El Akroud

### Employées

Mme B. Bessenay

Mme I. Poncet

### Stagiaires

Mme A. Alenda

Mme H. Lau

### Conseiller social

M. H. Paraton

Le Service du Personnel est responsable des ressources humaines et du développement du Personnel pour permettre de répondre aux besoins des programmes du Centre, pour garantir le recrutement efficace du personnel, la gestion des indemnités et des droits du personnel ainsi que des services afférents. Plusieurs modifications d'envergure ont été effectuées en 2002-2003 :

Un nouveau système de développement et de gestion (PMDS) a été introduit pour l'ensemble du personnel.

Le Centre est passé en 2003 d'une échelle de salaires de 6 à 7 niveaux pour le personnel des Services généraux. Environ 30% de ces postes ont ainsi été réévalués au niveau supérieur. Cet exercice a été effectué parallèlement à une enquête sur les employeurs lyonnais et l'établissement d'une nouvelle grille de salaires.

Des stages individuels de formation du personnel ont été organisés sur demande, et des stages en groupe ont été organisés sur des sujets tels que les logiciels d'information bureautique, la rédaction scientifique ou l'enregistrement et la certification dans le cadre de l'expérimentation animale.



M. Ongaro, C. Augros



A. Alenda, E. El Akroud

## Services Administratifs

### Responsable des Services Administratifs

M. G. Guillerminet

### Assistante administrative

Mme S. Servat

### Personnel de soutien

M. M. Barbieux

M. M. Bazin

M. J.-P. Bonnefond

Mme O. Drutel

M. J.-F. Durand-Gratian

M. W. Goudard

Mme M. Greenland

M. M. Javin

Mme R. Kibrisliyan

Mme F. Lelong

Mme G. Lett

Mme M. Marsal

Mme L. Monnerat

M. L. Ripert

### Stagiaires

M. D. Benkhaled

Mme M. Dusenberg

M. E. Mitride

M. M. Roche-Aborine

Mme F. Wanlin



P. Barbieux, W. Goudard

Le Centre bénéficie d'une gestion des locaux, des achats, de la logistique et des communications de haute qualité. Les services administratifs fournissent des prestations telles que les services postaux, téléphoniques et de photocopie, lorsque ceci est possible, à l'aide de contrats

négociés ou grâce à des partenariats.

Les services du courrier sont fournis à toutes les Unités du Centre y compris l'expédition du courrier, mais des efforts sont faits pour passer d'un routage physique de la correspondance à une transmission électronique, ainsi qu'au suivi et au stockage électroniques de tous ces documents.

Les bâtiments et installations du Centre sont gérés, entretenus, maintenus en bon état. Les services essentiels concernant l'électricité, l'eau, la climatisation et/ou le chauffage et les services d'ascenseurs sont fournis de la façon la plus rentable grâce à des négociations avec les fournisseurs. Tous les aspects de la sécurité sont passés en revue de façon permanente.

Les développements importants de cette période biennale ont été le remplacement du monte-charge de matières dangereuses et celui de matériaux lourds, la création de laboratoires de niveau de sécurité P2 et P3, et l'installation d'une chambre froide au neuvième étage, ainsi que l'équipement des troisième et quatrième étages du bâtiment Latarjet.

Les réunions des Conseils scientifique et de Direction, ainsi que les conférences et réunions organisées par le Centre ou, à l'occasion, par d'autres organisations, bénéficient du soutien de ce Service.



M. Bazin, M. Javin, R. Kibrisliyan

## Conseils Scientifique et de Direction du CIRC

Les travaux du Centre sont supervisés par deux organes directeurs, le Conseil de Direction et le Conseil scientifique.

### Conseil de Direction

Ce Conseil est formé des délégués des 16 Etats participants qui dirigent et soutiennent le Centre. Le Directeur général de l'OMS est un membre votant *ès-qualité* du Conseil de Direction, lequel supervise le programme scientifique du Centre ainsi que sa mise en œuvre; élit le Directeur et détermine le budget biennal. Ce Conseil se réunit une fois par an à Lyon, le plus souvent la semaine précédant l'Assemblée Mondiale de la Santé à Genève. Le Président du Conseil de Direction prépare la réunion en

coordination avec le secrétariat et conseille le Directeur tout au long de l'année.

### Le Conseil scientifique

Le Conseil scientifique passe en revue les activités scientifiques du Centre et conseille le Directeur en matière de stratégies de recherche, notamment pour fixer les priorités des projets à venir. Les rapports du Conseil scientifique au Conseil de Direction forment la base scientifique des politiques suivies par le Conseil de Direction, notamment lorsqu'il considère le budget. Les membres du Conseil scientifique sont élus par le Conseil de Direction sur la base de leurs compétences scientifiques dans les

domaines touchant aux activités du Centre.

### Budget

Pour l'exercice biennal 2002-03, le Conseil de Direction du CIRC a voté un budget ordinaire de 35,8 millions de dollars des Etats-Unis d'Amérique. Près de 78% de ce budget ont été directement attribués à des programmes de recherche. Outre ce budget ordinaire, le Centre reçoit des fonds extra-budgétaires, principalement par des subventions de recherche, et dans une moindre mesure, grâce à des dons. Au cours de l'exercice 2000-01, les financements extra-budgétaires ont constitué environ 30% du budget global du Centre.

## ETATS PARTICIPANTS ET REPRESENTANTS A LA QUARANTE-TROISIEME SESSION DU CONSEIL DE DIRECTION DU CIRC

9 et 10 mai 2002

### Allemagne

M. H. Voigtländer  
Ministère Fédéral de la Santé  
Bonn

### Australie

Dr R. Smallwood  
Department of Health and Aged Care  
Canberra

M. R. Eckhart  
Department of Health and Aged Care  
Canberra

M. T. Kingdon  
Department of Health and Aged Care  
Canberra

### Belgique

Mme A.-M. Sacré-Bastin  
Ministère de la Santé Publique  
Bruxelles

### Canada

Dr J. Larivière  
Santé Canada  
Ottawa, Ontario

Dr P. Branton  
Université McGill  
Montréal, Québec

### Danemark

M. I. Knudsen  
Administration Danoise des Produits  
Alimentaires et Vétérinaires  
Soborg

### États-Unis

Dr J. Harford  
National Cancer Institute  
Bethesda, Maryland

Mme A. Blackwood  
US Department of State  
Washington DC

### Finlande

Pr. E. Vartiainen  
Institut National de Santé Publique  
Helsinki

### France

Mme C. Feuillet  
Direction des Nations Unies et des  
Organisations Internationales  
Paris

Dr A. Pinteaux  
Ministère de l'Emploi et de la Solidarité  
Paris

### Italie

Dr F. Belardelli  
Institut Supérieur de la Santé  
Rome

### Japon

Dr H. Imada  
Ministère de la Santé, du Travail et des  
Affaires Sociales  
Tokyo

Dr M. Sakoi, *Vice-président*  
Ministère de la Santé, du Travail et des  
Affaires Sociales  
Tokyo

Dr H. Chimura  
Centre National du Cancer  
Tokyo

### Norvège

Conseil Norvégien de la Santé  
Oslo

Dr B. Morland  
Centre National de la Technologie de la  
Santé  
Oslo



**Pays-Bas**

Pr. D. Kromhout  
 Institut National de la Santé Publique, de  
 l'Aide Sociale et du Sport  
 La Haye

**Royaume-Uni de Grande-Bretagne et  
Irlande du Nord**

Dr D. Dunstan, *Présidente*  
 Medical Research Council  
 Londres

Dr D. Smith  
 Medical Research Council  
 Londres

**Suède**

Dr C. Hall  
 Conseil Suédois de la Recherche –  
 Médecine  
 Stockholm

**Suisse**

Dr T. Zeltner  
 Office Fédéral de la Santé Publique  
 Berne/Liebefeld

**Organisation mondiale de la Santé**

Dr R. Bengoa  
 Directeur – Prise en charge des maladies  
 non transmissibles

M. A. Ulrich  
 Programme de lutte contre le cancer

M. G.-L. Burci  
 Conseiller juridique principal

Mme J. McKeough  
 Bureau du Conseiller juridique

**Observateurs**

Dr L. Borysiewicz  
 Président élu, Conseil scientifique

Dr M. Aguet  
 Président sortant, Conseil scientifique

Dr M. del Carmen Rodriguez Blas  
 Ministère de la Santé et de la  
 Consommation, Madrid, Espagne

Dr L. Denis  
 Représentant de l'UICC

**Commissaires aux Comptes**

M. S. Fakie,  
 Commissaire aux Comptes  
 Pretoria, Afrique du Sud

M. G. Randall  
 Office du Commissaire aux Comptes  
 Pretoria, Afrique du Sud

Mme J. Englund  
 Bureau du Commissaire aux Comptes,  
 OMS  
 Genève

**QUARANTE-QUATRIEME SESSION DU CONSEIL DE DIRECTION DU CIRC**

15 et 16 mai 2003

**Allemagne**

M. H. Voigtländer  
 Ministère Fédéral de la Santé  
 Bonn

**Australie**

M. T. Kingdon  
 Department of Health and Ageing  
 Canberra

Mme J. Quigley  
 Department of Health and Ageing  
 Canberra

**Belgique**

Mme A.-M. Sacré-Bastin  
 Ministère fédéral des Affaires Sociales,  
 de la Santé Publique et de  
 l'Environnement  
 Bruxelles

**Canada**

Dr J. Larivière, *Président*  
 Santé Canada  
 Ottawa, Ontario

Dr P. Branton  
 Université McGill  
 Montréal, Québec

**Danemark**

M. I. Knudsen  
 Administration des Produits Alimentaires  
 et Vétérinaires  
 Soborg

**Espagne**

Dr J.M. Martin-Moreno  
 Ministère de la Santé et de la  
 Consommation  
 Madrid

**États-Unis**

Dr J. Harford  
 National Cancer Institute  
 Bethesda, Maryland

Mme A. Blackwood  
 US Department of State  
 Washington DC

**Finlande**

Dr J. Huttunen  
 Institut National de Santé Publique  
 Helsinki

**France**

Dr G. Lenoir  
 Institut Gustave Roussy  
 Villejuif

Mme C. Feuillet  
 Direction des Nations Unies et des  
 Organisations Internationales  
 Paris

Mme C. Dumont  
 Ministère de la Santé, de la Famille et de  
 Personnes Handicapées  
 Direction Générale de la Santé  
 Paris

**Italie**

Dr F. Belardelli  
 Institut Supérieur de la Santé  
 Rome

**Japon**

Dr K. Tanaka  
 Ministère de la Santé, du Travail et des  
 Affaires Sociales  
 Tokyo

Dr M. Sakoi  
 Ministère de la Santé, du Travail et des  
 Affaires Sociales  
 Tokyo

**Norvège**

Dr L.E. Hanssen  
 Conseil Norvégien de la Santé  
 Oslo

Dr B. Morland  
Centre National de la Technologie de la  
Santé  
Oslo

**Pays-Bas**

Dr J.-W. Hartgerink  
Ministère de la Santé, des Affaires  
Sociales et du Sport  
La Haye

Dr D. Krombout  
Institut National de la Santé Publique et  
de l'Environnement  
Bilthoven

**Royaume-Uni de Grande-Bretagne et  
Irlande du Nord**

Dr D. Dunstan  
Medical Research Council  
Londres

Dr D. Smith  
Medical Research Council  
Londres

**Suède**

Dr H. Wallberg-Henriksson  
Conseil Suédois de la Recherche –  
Médecine  
Stockholm

**Suisse**

Dr G. Silberschmidt  
Office Fédéral de la Santé Publique  
Berne/Liebefeld

**Organisation mondiale de la Santé**

Dr G.H. Brundtland  
Directeur général

Dr R. Bengoa  
Directeur – Prise en charge des Maladies  
non transmissibles

Dr. A. Ullrich  
Programme de lutte contre le cancer

M. G.-L. Burci  
Conseiller juridique principal

Mme F. Mourain-Schut  
Bureau du Conseiller juridique

**Observateurs**

Dr L. Borysiewicz  
Président, Conseil Scientifique

**Commissaires aux comptes**

M. S. Fakie,  
Commissaire aux Comptes  
Pretoria, Afrique du Sud

M. G. Randall  
Office du Commissaire aux Comptes  
Pretoria, Afrique du Sud

## MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DU CIRC LORS DE SA TRENTE-HUITIEME SESSION

Du 4 au 6 février 2002

Dr M. Aguet (*Président*)  
Institut Suisse de Recherches  
Expérimentales sur le Cancer  
Epalinges-sur-Lausanne  
Suisse

Dr J. Benichou  
CHU de Rouen  
Rouen  
France

Dr. F. Berrino  
Institut National des Tumeurs  
Milan  
Italie

Dr D. Bootsma  
Université Erasmus de Rotterdam  
Rotterdam  
Pays-Bas

Dr A.-L. Børresen-Dale  
Institut de Recherche sur le Cancer  
Hôpital norvégien du Radium  
Montebello  
Norvège

Pr L.K. Borysiewicz (*Vice-Président*)  
Imperial College School of Medicine  
Londres  
Royaume-Uni

Pr G.G. Giles  
Cancer Control Research Institute  
Carlton South, Victoria  
Australie

Dr K. Hemminki  
Centre pour la Nutrition et la Toxicologie  
(CNT)  
Institut Karolinska  
Huddinge  
Suède

Dr S. Narod  
Women's College Hospital  
Toronto, Ontario  
Canada

Dr J. Olsen  
Université d'Aarhus  
Aarhus  
Danemark

Pr. J.D. Potter  
Fred Hutchinson Cancer Research  
Center  
Seattle, Washington  
Etats-Unis

Dr H. Rabes  
Université de Munich  
Munich  
Allemagne

Pr. H. Van Oyen  
Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie  
Bruxelles  
Belgique

Dr K. Yamaguchi  
Institut de Recherche du Centre National  
du Cancer  
Tokyo  
Japon

**Expert extérieur**

Dr D. Phillips  
Institute of Cancer Research  
Sutton, Surrey  
Royaume-Uni

**Conseil de Direction**

Dr D. Dunstan  
Medical Research Council  
Londres  
Royaume-Uni

M. I. Knudsen  
Administration des Produits Alimentaires  
et Vétérinaires  
Soborg  
Danemark

**Organisation mondiale de la Santé**  
Dr R. Bengoa  
Prise en charge des Maladies non  
transmissibles  
Dr M.C. Sepulveda Bermedo  
Programme de lutte contre le cancer

**UICC**  
Dr L. Denis  
Centre oncologique d'Anvers  
Anvers  
Belgique

**Observateur**  
Dr T. Philip  
Centre Léon Bérard  
Lyon  
France

## MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DU CIRC LORS DE SA TRENTE-NEUVIEME SESSION

Du 3 au 5 février 2003

Dr H. Autrup  
University of Aarhus  
Aarhus  
Danemark

Dr J. Benichou  
CHU de Rouen  
Rouen  
France

Dr. F. Berrino  
Institut National des Tumeurs  
Milan  
Italie

Dr A.-L. Børresen-Dale  
(*Vice-présidente*)  
Institut de Recherche sur le Cancer  
Hôpital norvégien du Radium  
Montebello  
Norvège

Pr L.K. Borysiewicz (*Vice-président*)  
Imperial College School of Medicine  
Londres  
Royaume-Uni

Pr G.G. Giles  
Cancer Control Research Institute  
Carlton South, Victoria  
Australie

Dr K. Hemminki  
Centre pour la Nutrition et la Toxicologie  
(CNT)  
Institut Karolinska  
Huddinge  
Suède

Dr J. Jiricny  
Université de Zurich  
Zurich  
Suisse

Dr S. Narod  
Breast Cancer Research  
Women's College Hospital  
Toronto, Ontario  
Canada

Dr P. Pietinen  
Institut National de Santé Publique  
Helsinki  
Finlande

Pr. J.D. Potter  
Fred Hutchinson Cancer Research  
Center  
Seattle, Washington  
Etats-Unis

Dr H. Rabes  
Université de Munich  
Munich  
Allemagne

Dr F. van Leeuwen  
Institut du Cancer des Pays-Bas  
Amsterdam  
Pays-Bas

Pr. H. Van Oyen  
Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie  
Bruxelles  
Belgique

Dr K. Yamaguchi  
Institut de Recherche du Centre National  
du Cancer  
Tokyo  
Japon

**Expert extérieur**  
Dr D. Phillips  
Institute of Cancer Research  
Sutton, Surrey  
Royaume-Uni

**Conseil de Direction**  
Dr J. Larivière  
Santé Canada  
Ottawa, Ontario  
Canada

Dr M. Sakoi  
Ministère de la Santé, du Travail et des  
Affaires Sociales  
Tokyo  
Japon

**Organisation mondiale de la Santé**  
Dr R. Bengoa  
Prise en charge des Maladies non  
transmissibles

Dr M.C. Sepulveda Bermedo  
Programme de lutte contre le cancer

Dr A. Ullrich  
Programme de lutte contre le cancer

**UICC**  
Dr H. zur Hausen  
DKFZ  
Heidelberg  
Allemagne

**Observateur**  
Dr T. Philip  
Centre Léon Bérard  
Lyon  
France

## Réunions et ateliers organisés par le CIRC

### Ambillikai, Inde

2–3 mai 2002

Training course in cervical cancer screening methods using visual inspection with acetic acid and Lugol's iodine, and treatment of lesions with cryotherapy and LEEP

### Athènes, Grèce

15–16 mars 2002

EPIC working group on colorectal cancer

### Bangalore, Inde

3–7 mars 2003

Workshop on CanReg-4 and ICD-O-3

### Bertinoro di Romagna, Italie

28 août–1 septembre 2002

7th course in cancer genetics

5–9 septembre 2003

8th course in cancer genetics

### Bhaktapur, Népal

12–14 mars 2002

Training course in cervical cancer screening methods using visual inspection with acetic acid and Lugol's iodine, and treatment of lesions with cryotherapy and LEEP

### Bridgetown, La Barbade

10–14 février 2003

Workshop on CanReg-4 and ICD-O-3

### Calcutta, Inde

11–12 février 2002

Meeting of investigators in IARC studies of lung, laryngeal, hypopharyngeal and breast cancer in South Asia

### Chennai, Inde

3–4 mars 2003

Meeting of investigators in IARC studies of lung, laryngeal, hypopharyngeal and breast cancer in South Asia

### Cluj, Roumanie

25–29 août 2003

ENCR course on population-based cancer registration and CanReg-4

### Conakry, Guinée

28 septembre–1 octobre 2002

Cours sur le dépistage du cancer du col utérin par inspection visuelle après application d'acide acétique et de soluté de Lugol, et sur les traitements par cryothérapie et résection à l'anse

diathermique (RAD). Contrôle de qualité en histopathologie. Techniques de laboratoire

### Dakar, Sénégal

5–8 août 2003

Cours sur le dépistage du cancer du col utérin par inspection visuelle avec soluté de Lugol, acide acétique et colposcopie. Traitement des lésions par cryothérapie et résection à l'anse diathermique (RAD)

### Dar es Salaam, Tanzanie

20–24 novembre 2002

Training course in cervical cancer screening methods using visual inspection with acetic acid and Lugol's iodine, and treatment of lesions with cryotherapy and LEEP

### Grenade, Espagne

2–3 juillet 2002

ICD-O-3 training course

### Hat Yai, Thaïlande

3–5 avril 2002

Workshop on CanReg-4 and ICD-O-3

### Heidelberg, Allemagne

15–16 juin 2003

EpiLymph-Europe coders workshop

### Honolulu, HI, Etats-Unis

13–20 juin 2003

IACR annual meeting

### Hyderabad, Inde

2–5 avril 2002

Training course in cervical cancer screening methods using visual inspection with acetic acid and Lugol's iodine

### Kannur, Inde

26–28 mai 2003

Course on loop electrosurgical excision treatment for cervical precancers

### La Havane, Cuba

24 mars 2003

GRELL steering committee meeting

### Lausanne, Suisse

15 janvier 2003

Meeting on the Swiss HIV/cancer record linkage study

### Londres, Royaume-Uni

5–6 février 2002

ICD-O-3 training course

### Luanda, Angola

5–9 novembre 2002

Training course in cervical cancer screening methods using visual inspection with acetic acid and Lugol's iodine, and treatment of lesions with cryotherapy and LEEP

### Lyon, France

11 janvier 2002

5ème Journée de Montchat

15–18 janvier 2002

ENCR course on geographical analyses

28–29 janvier 2002

Dosimetry subcommittee – nuclear workers

12–19 février 2002

Monographs working group. Volume 82: some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene

4 mars 2002

Cancer mortality atlas of Europe scientific steering committee meeting

5 mars 2002

GEN-AIR project meeting

5–12 mars 2002

IARC Handbooks of Cancer Prevention working group on breast cancer screening

16–20 mars 2002

WHO Classification of Tumours – pathology and genetics of tumours of the female genital organs

18–19 mars 2002

ACCIS scientific committee meeting

19 mars 2002

Evaluation procedures in food composition

20–22 mars 2002

European nutrient database workshop

22–23 mars 2002

First meeting of study group on alcohol-related cancers and genetic susceptibility in Europe (Arcage)

8–12 avril 2002 ENCR course on population-based cancer registration	3 juillet 2002 International BRCA1/2 carrier cohort study	21–23 novembre 2002 Joint IARC, FAO and WHO planning meeting on management of mycotoxins in foods and feeds for improving public health
18–19 avril 2002 International BRCA1/2 carrier cohort study	23 août 2002 Meeting on the Swiss HIV/cancer record linkage study	2 décembre 2002 Dosimetry meeting – case–control study on cancer risk among Chernobyl liquidators
24–28 avril 2002 WHO Classification of Tumours – pathology and genetics of soft tissues and bone	17–27 septembre 2002 CanReg 4/ICD-O-3 workshop	3–4 décembre 2002 Full study group – case–control study on cancer risk among Chernobyl liquidators
25–26 avril 2002 IARC Fellowships Selection Committee	18–20 septembre 2002 Workshop on CanReg-4 and ICD-O-3 for English-speaking African countries	5–6 décembre 2002 Epidemiology subcommittee – case–control study on cancer risk among Chernobyl liquidators
6–24 mai 2002 Course on cancer registration methods and applications in epidemiology	19–20 septembre 2002 RNAi: principles and applications to functional genomics in cancer research	14–18 décembre 2002 WHO Classification of Tumours – pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital tract
27–28 mai 2002 Worksafe Meeting	23–24 septembre 2002 EpiLymph-Europe coders workshop	6 janvier 2003 Working Group for the preparation of the application to the EU 6th Framework Programme (FP6)
3–4 juin 2002 Meeting of the study group on environmental exposures and lymphoid neoplasms (EpiLymph)	25–27 septembre 2002 Workshop on CanReg-4 and ICD-O-3 for French-speaking African countries	6–7 janvier 2003 ENCR EUROCARE-EUROPREVAL workshop
3–5 juin 2002 EPIC steering committee	26–27 septembre 2002 EPIC working group on fish consumption	10 janvier 2003 Meeting with ACIES (consulting company) for possible collaboration in the preparation of the FP6 application to EU
5–6 juin 2002 EPIC working group on breast cancer	29 septembre 2002 Meeting of the study group on environmental exposures and lymphoid neoplasms (EpiLymph)	13–14 janvier 2003 Exposure assessment subcommittee – INTERPHONE study
10 juin 2002 Meeting of investigators in Epihealth-Russia study	30 septembre–2 octobre 2002 Workshop on perspectives of epidemiological research on non-Hodgkin's Lymphoma: the InterLymph collaborative project	14–15 janvier 2003 Epidemiology subcommittee – INTERPHONE study
11 juin 2002 Working group meeting on occupational exposure in INTERPHONE project	15–16 octobre 2002 25th ENCR steering committee	14–17 janvier 2003 ENCR course on statistical analysis methods – time trends
11 juin 2002–18 juin 2002 Monographs working group, Volume 83: Tobacco smoke and involuntary smoking	15–22 octobre 2002 Monographs working group. Volume 84: Some drinking water disinfectants and contaminants, including arsenic	27 janvier 2003 Meeting on DDRC-NCI-IARC studies of oesophageal cancer in north-eastern Iran
12 juin 2002 Exposure assessment subcommittee – INTERPHONE study	21 octobre 2002 Meeting on lung cancer among workers exposed to titanium dioxide	6–7 février 2003 International BRCA1/2 carrier cohort study
12 juin 2002 Field Work Coordination – INTERPHONE Study	24 octobre 2002 Exposure gradient task force – INTERPHONE study	6–7 février 2003 Dosimetry subcommittee – Gene-Rad-Interact (breast cancer)
13–14 juin 2002 Full Study Group meeting – INTERPHONE Study	4 novembre 2002 Analyses task group – INTERPHONE study	
17–21 juin 2002 International course on radiation epidemiology	18–19 novembre 2002 Time trends workshop	
1–2 juillet 2002 Full study group – nuclear workers		

- 10 février 2003  
Measurement issues for IGF-related analytes in epidemiology research
- 10–12 février 2003  
ENCR steering committee meeting
- 17 février 2003  
Exploratory meeting on a comparative breast cancer study in Lyon and Tunis
- 11 février 2003  
Joint ENCR/EUROCARE-PREVAL working group
- 11–12 février 2003  
ENCR automated cancer registration working group meeting
- 11–14 février 2003  
IARC Monographs advisory group meeting
- 17 février 2003  
Informal meeting on a comparative breast cancer study in Lyon and Tunis
- 18–19 février 2003  
ENCR Meeting combined with working group for the preparation of the FP6 application to EU
- 24–25 février 2003  
EPIC working group on breast cancer
- 25–27 février 2003  
EPIC steering committee
- 27–28 février 2003  
Epidemiology subcommittee – Gene-Rad-Interact (breast cancer)
- 4–12 mars 2003  
Handbooks of Cancer Prevention working group on fruit and vegetables
- 7 mars 2003  
Working group for the preparation of the FP6 application to EU
- 12–16 mars 2003  
WHO Classification of Tumours – pathology and genetics of tumours of the lung, thymus and heart
- 17–18 mars 2003  
Fourth Working Group for the preparation of the FP6 application to EU
- 18–19 mars 2003  
ACCIS scientific committee
- 4 avril 2003  
Ethical Review Committee meeting
- 4 avril 2003  
Meeting of the section on applied functional genomics of the European Federation of Biotechnology
- 7–11 avril 2003  
Course on pathology of the uterine cervix cytology, histopathology, quality control
- 22 avril 2003  
Meeting with industry representatives on proposed case-control study of lung cancer among European asphalt workers
- 22–23 avril 2003  
Cancer Incidence in Five Continents – Vols.1–8
- 23–26 avril 2003  
WHO Classification of Tumours - pathology and genetics of tumours of endocrine organs
- 5–6 mai 2003  
IARC fellowships selection committee
- 19 mai 2003  
Candidate genes in the NPC study
- 20–21 mai 2003  
Consultation on behavioural and social sciences relevant to cancer
- 26–27 mai 2003  
Exposure assessment subcommittee – INTERPHONE study
- 26 mai–13 juin 2003  
Course on methods of cancer registration and their applications to epidemiology
- 27–28 mai 2003  
Analyses task group – INTERPHONE study
- 5–6 juin 2003  
Combined analyses meeting – Child-Thyr (thyroid cancer)
- 11–18 juin 2003  
Monographs working group on betel-quid and areca-nut chewing and some related nitrosamines
- 12–13 juin 2003  
Dosimetry subcommittee – Gene-Rad-Interact (breast cancer)
- 24 juin 2003  
ACCIS scientific committee
- 30 juin–3 juillet 2003  
Functional consequences of TP53 mutations: characterization of common and rare p53 mutants and relevance to human cancer
- 7–10 juillet 2003  
ENCR Automated Cancer Registration Course
- 16–19 juillet 2003  
WHO Classification of Tumours – pathology and genetics of head and neck tumours
- 18–19 août 2003  
Analyses task group – INTERPHONE study
- 1–2 septembre 2003  
Iodine deficiency subcommittee – environmental and host factors in the risk of thyroid cancer
- 1–2 septembre 2003  
Thyr-Risk meeting
- 17–19 septembre 2003  
Occupational exposure subcommittee – INTERPHONE Study
- 18–19 septembre 2003  
Monitoring incidence and mortality of cervical cancer in Europe and the impact of cervical cancer screening policies
- 22–23 septembre 2003  
Dosimetry subcommittee – Gene-Rad-Interact (breast cancer)
- 22–25 septembre 2003  
WHO Classification of Tumours – pathology and genetics of tumours of the skin
- 29–30 septembre 2003  
Planning meeting for network for epidemiology of human genome and cancer
- 7–14 octobre 2003  
Monographs working group meeting, Volume 86, Some metals used in the hard metal and semiconductor industry
- 13 octobre 2003  
EPIC working group on breast cancer
- 14–16 octobre 2003  
EPIC steering committee
- 16 octobre 2003  
EPIC working group on biomarkers

24 octobre 2003  
Ethical Review Committee Meeting

27 octobre 2003  
Région Rhône-Alpes - cervical cancer network meeting

30–31 octobre 2003  
Full study group – nuclear workers

7–8 novembre 2003  
Overview of hormonal and other factors in cervical cancer

13–15 novembre 2003  
Editorial board meeting on management of mycotoxins in foods and feeds for improving public health

18–25 novembre 2003  
Handbooks of Cancer Prevention working group on cruciferous vegetables, isothiocyanates, and indoles

28–29 novembre 2003  
Meeting of the study group on environmental exposures and lymphoid neoplasms (Epiymph)

11–12 décembre 2003  
Full study group – INTERPHONE study

**Moscou, Fédération de Russie**  
13–14 mai 2002  
Seventh meeting of investigators in the study of occupation, environment and cancer in central and eastern Europe

19–20 décembre 2002  
Meeting of investigators in Epihealth-Russia study

**Moscou, Barnaul, Biysk et Novgorod, Fédération de Russie**  
1–6 octobre 2003  
Meetings of investigators and/or interviewers in Epihealth-Russia study

**Nouakchott, Mauritanie**  
17–20 avril 2002  
Cours sur le dépistage du col utérin par inspection visuelle après application d'acide acétique et de soluté de Lugol et sur les traitements par cryothérapie et résection à l'anse diathermique (RAD)

**Oslo, Norvège**  
15–16 septembre 2003  
ENCR course on ICD-O-3 coding for cancer registry staff

**Paris, France**  
21–22 octobre 2002  
EPIC working group on breast cancer

3–6 décembre 2003  
North–south workshop on EBV-associated nasopharyngeal carcinomas

**Prague, République tchèque**  
17–18 mars 2003  
Sixth meeting of coders in the study of occupation, environment and lung cancer in central and eastern Europe

20–21 mars 2003  
Eighth meeting of investigators in the study of occupation, environment and cancer in central and eastern Europe

**Quito, Equateur**  
5–8 novembre 2002  
Workshop on CanReg-4 and ICD-O-3

**Riyadh, Arabie saoudite**  
9–13 octobre 2002  
Workshop on CanReg-4 and ICD-O-3

**São Paulo, Brésil**  
9–10 mai 2003  
Sixth meeting of investigators in the study of larynx and oral cavity cancer in South America

**Séoul, République de Corée**  
3–6 décembre 2002  
Workshop on CanReg-4 and ICD-O-3

**Sfax, Tunisie**  
17–20 décembre 2002  
Workshop on CanReg-4 and ICD-O-3

**Talavera de la Reina, Espagne**  
22–24 avril 2002  
ENCR course for EUROCIM users on advanced statistical analysis of cancer registry data

**Tampere, Finlande**  
24 juin 2002  
First meeting of study group on second primary neoplasms - a systematic analysis of cancer registries

25–27 juin 2002  
IACR annual meeting

**Trieste, Italie**  
17–19 juillet 2002  
ENCR course for EUROCIM users on advanced statistical analysis of cancer registry data

**Trivandrum, Inde**  
1–12 septembre 2003  
International course on cancer epidemiology – principles and methods

**Venise, Italie**  
24–25 janvier 2003  
Second meeting of study group on alcohol-related cancers and genetic susceptibility in Europe (Arcage)

## Séminaires présentés au CIRC

- Dr A. Altieri, Italie  
Epidemiology and etiology of gestational trophoblastic diseases
- Dr K. Andersson, Norvège  
Structure and spectroscopical studies of the possible oncoprotein mammalian R2 proteins from ribonucleotide reductase
- Dr B. Armstrong, Australie  
Contribution of solar radiation to human lymphomas
- Dr H. Autrup, Danemark  
Mutagenesis in colon and liver of big blue rat: diet-environment interaction
- Dr P. Bach, Etats-Unis  
A model for assessing changes in lung cancer mortality rates in screening and prevention studies
- Dr J.A. Baron, Etats-Unis  
Colorectal cancer prevention: real possibilities by Ca<sup>2+</sup> and aspirin
- Dr I. Bondarev, Etats-Unis  
Human LINE-1 retrotransposon mediated maintenance of telomeres in cancer. New potential for treatment and prevention
- Dr A.C. Casson, Canada  
Molecular alterations in oesophageal cancer
- Dr S. Chanock, Etats-Unis  
SNPIng away at innate immunity
- Dr G. Chenevix-Trench, Australie  
High-penetrance ATM mutations in familial breast cancer
- Dr D. Conti, Etats-Unis  
Hierarchical models in genetic association studies
- Dr S. Cuzzocrea, Italie  
Role of free radican in inflammation, shock and ischemia and reperfusion
- Dr W. Deppert, Allemagne  
Selection of p53 responses to genotoxic stress
- Dr S. Devesa, Etats-Unis  
Lymphoma incidence patterns in the United States by histologic type
- Mme E. de Vries, Pays-Bas  
Trends in melanoma incidence and mortality in Europe
- Dr P. Dhillon, Etats-Unis  
Bias due to misclassification and rising screening trials: PSA screening and prostate cancer mortality
- M. V. Dubus, France  
A new and innovative mouse transgenesis technology with SpeedyMouse Technology
- Dr R. Elder, Royaume-Uni  
Biological and biochemical consequences of murine *N*-glycosylase deletion
- Dr B. Figueiredo, Brésil  
Childhood adrenocortical tumour: survival rate, surveillance protocol and molecular findings
- Dr M. Finkbeiner, Allemagne  
Building new cells within old ones: the morphogenetic pathway at the end of meiosis in yeast
- Dr G. Fronza, Italie  
Multiple applications of a yeast assay for the functional characterization of p53 mutant proteins
- Dr A. Giuliano, Etats-Unis  
HPV infection among US men
- Dr M. Glatzel, Suisse  
Prions: host-pathogen interaction at the molecular level
- Dr B. Griffin, Royaume-Uni  
Burkitt's lymphoma in Africa yesterday and today
- Dr M.P. Hande, Etats-Unis  
Telomere-chromosome integrity bu DNA repair factors: a molecular cytogenetic approach
- Dr J. Hulin, Italie  
Antibody engineering: characterisation of protein and DNA binding specificity of human VH homodimers(homo-VHDs)
- Dr R. Iori, Italie  
The chemistry of the myrosinase-glucosinolate system of Brassicaceae in cancer research
- Dr V. Kipnis et Dr D. Midthune, Etats-Unis  
Effect of dietary measurement error on energy adjustment in nutritional epidemiology: results of the OPEN biomarker study
- Dr R.W. Kriwacki, Etats-Unis  
p53 Mutation and adrenal cortical carcinoma; new insights from structural studies
- Dr O. Laerum, Norvège  
Bio-banks and use of archival material for molecular pathology in Norvège
- Dr T. Lindahl, Royaume-Uni  
Endogenous DNA damage: the enemy within
- Mme J. Loizou, Royaume-Uni  
Mammalian DNA single strand break repair
- Dr I. Magrath, Belgique  
Clues to lymphomagenesis from observations in various world regions
- Dr G. Margison, Royaume-Uni  
DNA alkylation: from carcinogenesis to cancer chemotherapy (a tale of three cities?)
- Dr M. Masucci, Suède  
Modulation of proteolysis in virus-infected and malignant cells
- Dr J. McKay, Australie  
Genetics in Tasmania, focusing on large prostate cancer pedigrees
- Dr M. Miwa, Japon  
Role of poly(ADP-ribosyl)ation in centrosome duplication
- Dr H. Møller, Royaume-Uni  
Impact of organised mammographic screening on breast cancer incidence and mortality
- Dr M. Mori, Japon  
Nitric oxide- and endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis
- Dr B. Moscicki, Etats-Unis  
The natural history of HPV and HIV among female adolescents
- Dr A. Nagler, Israël  
Lymphomagenesis, role of modest-to-moderate immune dysfunction in stem cell transplantation
- Dr N. Olea, Espagne  
Biomarkers of exposure to environmental oestrogens: their utility in epidemiology



Dr C. Piyathilake, Etats-Unis  
Gene-nutrient interactions and risk of cervical cancer

Dr Q. Rahman, Allemagne  
Risk assessment in asbestos exposed population

Dr I. Romieu, Mexique  
Carbohydrates and the risk for breast cancer among Mexican women

Dr D. Roth, Etats-Unis  
Genetic and biochemical analysis of V(D)J recombination

Dr D. Saranath, Inde  
Molecular pathogenesis of chewing-tobacco induced oral cancers in India

Dr M. Serafini, Italie  
Total antioxidant capacity as a tool to investigate the association between diet and oxidative stress-related diseases: advantage, limits and novel applications

Dr K. Strong, OMS  
SURF1 Report 1 – surveillance of risk factors related to NCDs: current status of global data

Dr H. Suzuki, Italie  
Camomile, a new anti-tumour drug?

Dr J. Torres, Mexique  
Differences in *H. pylori* infection between children and adults

Dr B. Tudek, Pologne  
Endogenous DNA damage induced by lipid peroxidation: mutagenesis, stability and repair

Dr V. Vasilyev, Fédération de Russie  
A step towards modelling human mitochondrial disorders

Dr H. Vesper, Etats-Unis  
Assessment of human exposure to acrylamide – a new project within CDC's Biomonitoring Program

Dr H. zur Hausen, Allemagne  
New perspectives for the role of viruses in human lymphomas

## Publications du personnel du CIRC

1. Agudo A, Slimani N, Ocké MC, Naska A, Miller AB, Kroke A, Bamia C, Karalis D, Vineis P, Palli D, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PHM, Engeset D, Hjärtåker A, Navarro C, Martínez García C, Wallström P, Zhang JX, Welch AA, Spencer E, Stripp C, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Casagrande C, Riboli E (2002) Consumption of vegetable, fruit and other plant foods in the EPIC cohorts from 10 European countries. *Public Health Nutr.*, **5**, 1179–1196
2. Akaïke T, Okamoto S, Sawa T, Yoshitake J, Tamura F, Ichimori K, Miyazaki K, Sasamoto K, Maeda H (2003) 8-Nitroguanosine formation in viral pneumonia and its implication for pathogenesis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **100**, 685–690
3. Akhmedkhanov A, Zeleniuch-Jacquotte A, Lundin E, Micheli A, Lukanova A, Afanasyeva Y, Lenner P, Krogh V, Muti P, Rinaldi S, Kaaks R, Berrino F, Hallmans G, Toniolo P (2003) Serum follicle-stimulating hormone and risk of epithelial ovarian cancer in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* (sous presse)
4. Allen NE, Appleby PN, Davey GK, Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ (2002) The associations of diet with serum insulin-like growth factor-I and its main binding proteins in 292 women meat-eaters, vegetarians, and vegans. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, **11**, 1441–1448
5. Allen NE, Appleby PN, Davey GK, Key TJ, Rinaldi S, Kaaks R (2002) The effect of diet on serum insulin-like growth-factor-I and its main binding proteins. In: Riboli E, Lambert R, eds, *Nutrition and Lifestyle: Opportunities for Cancer Prevention* (IARC Scientific Publications, Vol. 156), pp. 295–296, Lyon, IARC Press
6. Allen NE, Appleby PN, Kaaks R, Rinaldi S, Davey GK, Key TJ (2003) Lifestyle determinants of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I), C-peptide and hormone binding protein levels in British women. *Cancer Causes Control*, **14**, 65–74
7. Altieri A, Bosetti C, Talamini R, Gallus S, Franceschi S, Levi F, Dal Maso L, Negri E, La Vecchia C (2002) Cessation of smoking and drinking and the risk of laryngeal cancer. *Br. J. Cancer*, **87**, 1227–1229
8. Altieri A, Franceschi S, Ferley J, Smith J, La Vecchia C (2003) Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol.*, **4**, 670–678
9. Angèle S, Falconer CS, Foster P, Tanière P, Eeles RA, Hall J (2003) ATM protein over-expression in prostate tumors: possible role in telomere maintenance. *Am. J. Clin. Pathol.* (sous presse)
10. Angèle S, Lauge A, Fernet M, Moullan N, Beauvais P, Couturier J, Stoppa-Lyonnet D, Hall J (2003) Phenotypic cellular characterization of an ataxia telangiectasia patient carrying a causal homozygous missense mutation. *Human Mutation*, **21**, 169–170
11. Angèle S, Romestaing P, Moullan N, Vuillaume M, Chapot B, Friesen M, Jongmans W, Cox DG, Pisani P, Gérard JP, Hall J (2003) ATM haplotypes and cellular response to DNA damage: association with breast cancer risk and clinical radiosensitivity. *Cancer Res.*, **63**, 8717–8725
12. Angèle S, Treilleux I, Brémond A, Tanière P, Hall J (2003) Altered expression of DNA double-strand break detection and repair proteins in breast carcinomas. *Histopathology*, **43**, 347–353
13. Anh PTH, Hieu NT, Herrero R, Vaccarella S, Smith JS, Thuy NT, Nga NH, Duc NB, Ashley R, Snijders PJF, Meijer CJLM, Muñoz N, Parkin DM, Franceschi S (2003) Human papillomavirus infection among women in South and North Vietnam. *Int. J. Cancer*, **104**, 213–220
14. Aparicio S, Chapman J, Stupka E, Putnam N, Chia JM, Dehal P, Christoffels A, Rash S, Hoon S, Smit A, Gelpke MD, Roach J, Oh T, Ho IY, Wong M, Detter C, Verhoef F, Predki P, Tay A, Lucas S, Richardson P, Smith SF, Clark MS, Edwards YJ, Doggett N, Zharkikh A, Tavtigian SV, Pruss D, Barnstead M, Evans C, Baden H, Powell J, Glusman G, Rowen L, Hood L, Tan YH, Elgar G, Hawkins T, Venkatesh B, Rokhsar D, Brenner S (2002) Whole-genome shotgun assembly and analysis of the genome of *Fugu rubripes*. *Science*, **297**, 1301–1310
15. Arrossi S, Sankaranarayanan R, Parkin DM (2003) Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America. *Rev. Salud Pub. Mexico* (sous presse)
16. Arslan AA, Zeleniuch-Jacquotte A, Lukanova A, Rinaldi S, Kaaks R, Toniolo P (2003) Reliability of follicle-stimulating hormone measurements in serum. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, **1**, 49
17. Augustin LS, Franceschi S, Kendall CWC, Jenkins DJA, La Vecchia C (2002) The glycaemic index in chronic disease. *Eur. J. Clin. Nutr.*, **56**, 1049–1071
18. Augustin LSA, Gallus S, Bosetti C, Levi F, Negri E, Franceschi S, Dal Maso L, Jenkins DJA, Kendall CWC, La Vecchia C (2003) Glycaemic index and glycaemic load in endometrial cancer. *Int. J. Cancer*, **105**, 404–407
19. Augustin LSA, Gallus S, Franceschi S, Negri E, Jenkins DJA, Kendall CWC, Dal Maso L, Talamini R, La Vecchia C (2003) Glycaemic index and load and risk of upper aero-digestive tract neoplasms (Italy). *Cancer Causes Control*, **14**, 657–662
20. Augustin LSA, Polesel J, Bosetti C, Kendall CWC, La Vecchia C, Parpinel M, Conti E, Montella M, Franceschi S, Jenkins DJA, Dal Maso L (2003) Dietary glycaemic index, glycaemic load and ovarian cancer risk: a case-control study in Italy. *Ann. Oncol.*, **14**, 78–84
21. Baeza N, Masuoka J, Kleihues P, Ohgaki H (2003) *AXIN1* mutations but not deletions in medulloblastomas. *Oncogene*, **22**, 632–636
22. Baeza N, Weller M, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H (2003) PTEN methylation and expression in glioblastomas. *Acta Neuropathol.*, **106**, 479–485
23. Balam P, Sridhar H, Rajkumar T, Vaccarella S, Herrero R, Nandakumar A, Ravichandran K, Ramdas K, Sankaranarayanan R, Gajalakshmi V, Muñoz N, Franceschi S (2002) Oral cancer in Southern India: the influence of smoking, drinking, paan-chewing and oral hygiene. *Int. J. Cancer*, **98**, 440–445
24. Barbin A, Ohgaki H, Nakamura J, Kurrer M, Kleihues P, Swenberg JA (2003) Endogenous deoxyribonucleic acid (DNA) damage in human tissues: a comparison of ethenobases with aldehydic DNA lesions. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, **12**, 1241–1247
25. Barbin A, Wang R, O'Connor PJ, Elder RH (2003) Increased formation and persistence of 1,N<sup>6</sup>-ethenoadenine in DNA is not associated with higher susceptibility to carcinogenesis in alkylpurine-DNA-N-glycosylase knockout mice treated with vinyl carbamate. *Cancer Res.*, **63**, 7699–7703
26. Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Mellemkjaer L, Ekblom A, Olsen JH, Baron JA, Fraumeni JF, Jr (2002) Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control*, **13**, 395–400
27. Bartolucci GB, Boffetta P, Mantovani A, Chiesara E (2002) Valutazione degli effetti conseguenti a basse dosi di mercurio inorganico da esposizioni ambientali ed occupazionali. Considerazioni degli "osservatori esterni". *Med. Lav.*, **93**, 290–298
28. Basu P, Sankaranarayanan R, Mandal R, Roy C, Das P, Choudhury D, Datta K, Karamakar S, Tsu V, Chakrabarti RN, Siddiqi M, Calcutta Cervical Neoplasia Early Detection Study (CEDS) Group (2002) Evaluation of down-staging in the detection of cervical neoplasia in Kolkata, India. *Int. J. Cancer*, **100**, 92–96
29. Basu PS, Sankaranarayanan R, Mandal C, Roy C, Das D, Choudhury D, Bhattacharya D, Chatterjee R, Dutta K, Barik S, Tsu V, Chakrabarti RN, Siddiqi M, the Calcutta cervical cancer early detection group (2003) Visual inspection with acetic acid and cytology in the early detection of cervical neoplasia in Kolkata, India. *Int. J. Gynaecol.*, **13**, 626–632
30. Benhamou S, Lee WJ, Alexandrie A-K, Boffetta P, Bouchardy C, Butkiewicz D, Brockmüller J, Clapper ML, Daly A, Dolzan V, Ford J, Gaspari L, Haugen A, Hirvonen A, Husgafvel-Pursiainen K, Ingelman-Sundberg M, Kalina I, Kihara M, Kremers P, Le Marchand L, London SJ, Nazar-Stewart V, Ono-Kihara M, Rannug A, Romkes M, Ryberg D, Seidegard J, Shields P, Strange RC, Stücker I, To-Figueras J, Brennan P, Taioli E (2002) Meta- and pooled

analyses of the effects of glutathione S-transferase M1 polymorphisms and smoking on lung cancer risk. *Carcinogenesis*, **23**, 1343–1350

31. Berke G, Krutovskikh V, Yamasaki H (2003) Connexin 37 gene is not mutated in lung carcinomas 3LL and CMT. *Cancer Lett.*, **195**, 67–72

32. Berrino F, Richiardi L, Boffetta P, Estève J, Belletti I, Raymond L, Troschel L, Pisani P, Zubiri L, Ascunce N, Gubéran E, Tuyns A, Terracini B, Merletti F, the Milan JEM Working Group (2003) Occupation and larynx and hypopharynx cancer: a job-exposure matrix approach in an international case-control study in France, Italy, Spain and Switzerland. *Cancer Causes Control*, **14**, 213–223

33. Bertolino P, Radovanovic I, Casse H, Aguzzi A, Wang ZQ, Zhang CX (2003) Genetic ablation of the tumor suppressor menin causes lethality at mid-gestation with defects in multiple organs. *Mechan. Develop.*, **120**, 549–560

34. Bertolino P, Tong W-M, Galendo D, Wang Z-Q, Zhang C-X (2003) Heterozygous *Men1* mutant mice develop a range of endocrine tumors mimicking multiple endocrine neoplasia type 1. *Mol. Endocrinol.*, **17**, 1880–1892

35. Bertolino P, Tong W-M, Herrera PL, Casse H, Zhang C-X, Wang Z-Q (2003) Pancreatic beta-cell-specific ablation of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene causes full penetrance of insulinoma development in mice. *Cancer Res.*, **63**, 4836–4841

36. Besson H, Renaudier P, Merrill RM, Coiffier B, Sebban C, Fabry J, Trepo C, Sasco AJ (2003) Smoking and non-Hodgkin's lymphoma: a case-control study in the Rhône-Alpes region of France. *Cancer Causes Control*, **14**, 381–389

37. Betancur C, Corbex M, Spieleywoy C, Philippe A, Laplanche JL, Launay JM, Gillberg C, Mouren-Simeoni MC, Hamon M, Giros B, Nosten-Bertrand M, Leboyer M (2002) Serotonin transporter gene polymorphisms and hyper-serotonemia in autistic disorder. *Mol. Psychiat.*, **7**, 67–71

38. Bhurgri Y, Decullier E, Bhurgri A, Nassar S, Usman A, Brennan P, Boffetta P (2002) A case-control study of lung cancer in Karachi, Pakistan. *Int. J. Cancer*, **98**, 952–955

39. Bianchini F, Boeing H, Vineis P, Elmstahl S, Martinez-Garcia C, van Kappel A-L, Ohshima H, Riboli E, Kaaks R (2002) Alcohol consumption and oxidative damage. In: Riboli E, Lambert R, eds, *Nutrition and Lifestyle: Opportunities for Cancer Prevention* (IARC Scientific Publications, Vol. 156), pp. 163–164, Lyon, IARC Press

40. Bianchini F, Kaaks R, Vainio H (2002) Overweight, obesity and cancer risk. *Lancet Oncol.*, **3**, 565–574

41. Bianchini F, Kaaks R, Vainio H (2002) Weight control and physical activity in cancer prevention. *Obesity Rev.*, **3**, 5–8

42. Bianchini F, Vainio H (2003) Wine and resveratrol: mechanisms of cancer prevention? *Eur. J. Cancer Prev.*, **12**, 417–425

43. Bidoli E, Bosetti C, La Vecchia C, Levi F, Parpinel M, Talamini R, Negri E, Dal Maso L, Franceschi S (2003) Micronutrients and

laryngeal cancer risk in Italy and Switzerland: a case-control study. *Cancer Causes Control*, **14**, 477–484

44. Bidoli E, La Vecchia C, Montella M, Dal Maso L, Conti E, Negri E, Scarabelli C, Carbone A, Decarli A, Franceschi S (2002) Nutrient intake and ovarian cancer: an Italian case-control study. *Cancer Causes Control*, **13**, 255–261

45. Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, Clavel-Chapelon F, Kesse E, Nieters A, Boeing H, Tjønneland A, Overvad K, Martínez C, Dorronsoro M, González CA, Key TJ, Trichopoulou A, Naska A, Vineis P, Tumino R, Krogh V, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PHM, Berglund G, Hallmans G, Lund E, Skeie G, Kaaks R, Riboli E (2003) Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet*, **361**, 1496–1501

46. Bloom GC, Gieser P, Lazaridis EN (2002) Linking image quantitation and data analysis. *Methods in Molecular Biology: Biostatistical Methods*, **184**, 15–27

47. Boffetta P (2002) Involuntary smoking and lung cancer. *Scand. J. Work Environ. Health*, **28** suppl. 2, 30–40

48. Boffetta P (2002) Molecular epidemiology: a tool for understanding mechanisms of disease. *Eur. J. Surg., Suppl.* **587**, 62–69

49. Boffetta P, Brennan P (2002) Proper controls for SNP studies? *Carcinogenesis*, **23**, 2139

50. Boffetta P, Brennan P, Saracci R (2002) Neoplasms. In: Detels R, McEwen J, Beaglehole R, Tanaka H, eds, *Oxford Textbook of Public Health*, Vol. 3, pp. 1155–1192, Oxford, Oxford University Press

51. Boffetta P., Burstyn I., eds (2003) *Cancer Mortality among European Asphalt Workers: Selected Papers from a Study of Cancer Risk in the European Asphalt Industry Coordinated by the International Agency for Research on Cancer* (Am. J. Indust. Med., Vol. 43)

52. Boffetta P, Burstyn I (2003) Introduction: studies of carcinogenicity of bitumen fume in humans. *Am. J. Ind. Med.*, **43**, 1–2

53. Boffetta P, Burstyn I, Partanen T, Kromhout H, Svane O, Langard S, Järholm B, Frentzel-Beyme R, Kauppinen T, Stücker I, Shaham J, Heederik D, Ahrens W, Bergdahl IA, Cené S, Ferro G, Heikkilä P, Hooiveld M, Johansen C, Randem BG, Schill W (2003) Cancer mortality among European asphalt workers: an international epidemiological study. I. Results of the analysis based on job titles. *Am. J. Ind. Med.*, **43**, 18–27

54. Boffetta P, Burstyn I, Partanen T, Kromhout H, Svane O, Langard S, Järholm B, Frentzel-Beyme R, Kauppinen T, Stücker I, Shaham J, Heederik D, Ahrens W, Bergdahl IA, Cené S, Ferro G, Heikkilä P, Hooiveld M, Johansen C, Randem BG, Schill W (2003) Cancer mortality among European asphalt workers: an international epidemiological study. II. Exposure to bitumen fume and other agents. *Am. J. Ind. Med.*, **43**, 28–39

55. Boffetta P, Kjaerheim K, Hansen J, Cherrie J, Chang-Claude J, Olsen JH, Saracci R, Westerholm P, Andersen A (2003) Study of lung cancer in MMVF workers. *Int. J. Occup. Environ. Health*, **9**, 169–170

56. Boffetta P, Matisane L, Mundt KA, Dell LD (2003) Meta-analysis of studies of occupational exposure to vinyl chloride in relation to cancer mortality. *Scand. J. Work Environ. Health*, **29**, 220–229

57. Boffetta P, Nyberg F (2003) Contribution of environmental factors to cancer risk. *Br. Med. Bull.* (sous presse)

58. Boffetta P, Nyberg F, Mukeria A, Benhamou S, Constantinescu V, Batura-Gabryel H, Brüske-Hohfeld I, Schmid G, Simonato L, Pelkonen P, Hall J (2002) O<sup>6</sup>-alkylguanine-DNA-alkyltransferase activity in peripheral leukocytes, smoking and risk of lung cancer. *Cancer Lett.*, **180**, 33–39

59. Boffetta P, Richiardi L, Berrino F, Estève J, Pisani P, Crosignani P, Raymond L, Zubiri L, del Moral A, Lehmann W, Donato F, Terracini B, Tuyns A, Merletti F (2003) Occupation and larynx and hypopharynx cancer: an international case-control study in France, Italy, Spain, and Switzerland. *Cancer Causes Control*, **14**, 203–212

60. Boffetta P, Trichopoulos D (2002) Biomarkers in cancer epidemiology. In: Adami H-O, Hunter D, Trichopoulos D, eds, *Textbook of Cancer Epidemiology*, pp. 73–86, Oxford, Oxford University Press

61. Boffetta P, Trichopoulos D (2002) Cancer of the lung, larynx, and pleura. In: Adami H-O, Hunter D, Trichopoulos D, eds, *Textbook of Cancer Epidemiology*, pp. 248–280, Oxford, Oxford University Press

62. Boffetta P, Ye W, Boman G, Nyrén O (2002) Lung cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for asthma in Sweden. *Eur. Respir. J.*, **19**, 127–133

63. Bonadona V, Saltel P, Desseigne F, Mignotte H, Saurin J-C, Wang Q, Sinilnikova OM, Giraud S, Freyer G, Plauchu H, Puisieux A, Lasset C (2002) Cancer patients who experienced diagnostic genetic testing for cancer susceptibility: reactions and behaviour after the disclosure of a positive test result. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, **11**, 97–104

64. Bonadona V, Sinilnikova OM, Lenoir GM, Lasset C (2002) Re: Pretest prediction of BRCA1 or BRCA2 mutation by risk counselors and the computer model BRCAPRO. *J. Natl Cancer Inst.*, **94**, 1582–1583

65. Bosetti C, Franceschi S, Talamini R, La Vecchia C (2002) Epithelial ovarian carcinoma and fertility of parents. *Epidemiology*, **13**, 608–609

66. Bosetti C, Gallus S, Franceschi S, Levi F, Bertuzzi M, Negri E, Talamini R, La Vecchia C (2002) Cancer of the larynx in non-smoking alcohol drinkers and in non-drinking tobacco smokers. *Br. J. Cancer*, **87**, 516–518

67. Bosetti C, Gallus S, Trichopoulou A, Talamini R, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C (2003) Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive

tract. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, **12**, 1091–1094

68. Bosetti C, La Vecchia C, Talamini R, Negri E, Levi F, Dal Maso L, Franceschi S (2002) Food groups and laryngeal cancer risk: a case-control study from Italy and Switzerland. *Int. J. Cancer*, **100**, 355–360

69. Bosetti C, La Vecchia C, Talamini R, Negri E, Levi F, Fryzek J, McLaughlin JK, Franceschi S (2003) Energy, macronutrients and laryngeal cancer risk. *Ann. Oncol.*, **14**, 907–912

70. Bosetti C, Negri E, Franceschi S, Talamini R, Montella M, Conti E, Lagiou P, Parazzini F, La Vecchia C (2002) Olive oil, seed oils and other added fats in relation to ovarian cancer (Italy). *Cancer Causes Control*, **13**, 465–470

71. Bosetti C, Negri E, Kolonel L, Ron E, Franceschi S, Preston-Martin S, McTiernan A, Dal Maso L, Mark SD, Mabuchi K, Land C, Jin F, Wingren G, Galanti MR, Hallquist A, Glatte E, Lund E, Levi F, Linos D, La Vecchia C (2002) A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. VII. Cruciferous and other vegetables (International). *Cancer Causes Control*, **13**, 765–775

72. Bosetti C, Negri E, Trichopoulos D, Franceschi S, Beral V, Tzonou A, Parazzini F, Greggi S, La Vecchia C (2002) Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. *Int. J. Cancer*, **102**, 262–265

73. Bosetti C, Talamini R, Franceschi S, Negri E, Garavello W, La Vecchia C (2003) Aspirin use and cancers of the upper aerodigestive tract. *Br. J. Cancer*, **88**, 672–674

74. Bosetti C, Talamini R, Levi F, Negri E, Franceschi S, Airoldi L, La Vecchia C (2002) Fried foods: a risk factor for laryngeal cancer? *Br. J. Cancer*, **87**, 1230–1233

75. Botha JL, Bray F, Sankila R, Parkin DM (2003) Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. *Eur. J. Cancer*, **39**, 1718–1729

76. Boyle P, Autier P, Bartelink H, Baselga J, Boffetta P, Burn J, Burns HJG, Christensen L, Denis L, Dicato M, Diehl V, Doll R, Franceschi S, Gillis CR, Gray N, Grciute L, Hackshaw A, Kasler M, Kogevinas M, Kvinnsland S, La Vecchia C, Levi F, McVie JG, Maisonneuve P, Martin-Moreno JM, Newton Bishop J, Oleari F, Perin P, Quinn M, Richards M, Ringborg U, Scully C, Siracka E, Storm H, Tubiana M, Tursz T, Veronesi U, Wald N, Weber W, Zaridze DG, Zatonski W, zur Hausen H (2003) European Code Against Cancer and scientific justification: third version (2003). *Ann. Oncol.*, **14**, 973–1005

77. Braaten T, Weiderpass E, Kumle M, Adami H-O, Lund E (2003) Education and risk of breast cancer in the Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health cohort study. *Int. J. Cancer* (sous presse)

78. Bray F, Guerra Yi M, Parkin DM (2003) The Comprehensive Cancer Monitoring Programme in Europe. *Eur. J. Public Health* (sous presse)

79. Bray F, Guilloux A, Sankila R, Parkin DM (2002) Practical implications of imposing a new world standard population. *Cancer Causes Control*, **13**, 175–182

80. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM (2002) Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur. J. Cancer*, **38**, 99–166

81. Bray F, Tyczynski JE, Parkin DM (2003) Going up or coming down? The changing phases of the lung cancer epidemic in the 15 European Union countries 1967–1999. *Eur. J. Cancer* (sous presse)

82. Brennan P (2002) Gene-environment interaction and aetiology of cancer: what does it mean and how can we measure it? *Carcinogenesis*, **23**, 381–387

83. Brennan P (2003) Commentary: Mendelian randomization and gene-environment interaction. *Int. J. Epidemiol.* (sous presse)

84. Brennan P, Boffetta P (2002) Proper controls for SNP studies? *Carcinogenesis*, **23**, 2135

85. Brennan P, Bray I (2002) Recent trends and future directions for lung cancer mortality in Europe. *Br. J. Cancer*, **87**, 43–48

86. Brennan P, Buffler PA, Reynolds P, Wu AH, Wichmann H-E, Agudo A, Pershagen G, Jöckel KH, Benhamou S, Greenberg RS, Merletti F, Winck C, Fontham ETH, Kreuzer M, Darby SC, Forastiere F, Simonato L, Boffetta P (2003) Secondhand smoke exposure in adulthood and risk of lung cancer among never-smokers. A pooled analysis of two large studies. *Int. J. Cancer* (sous presse)

87. Brennan P, Lewis S, Hashibe M, Bell DA, Boffetta P, Bouchardy C, Caporaso N, Chen C, Coutelle C, Diehl SR, Hayes RB, Olshan AF, Schwartz SM, Sturgis E, Wei Q, Zavras AI, Benhamou S (2003) Pooled analysis of alcohol dehydrogenase genotypes and head and neck cancer – a HuGE review. *Am. J. Epidemiol.* (sous presse)

88. Brustad M, Skeie G, Braaten T, Slimani N, Lund E (2003) Comparison of telephone vs face-to-face interviews in the assessment of dietary intake by the 24 h recall EPIC SOFT program – the Norwegian calibration study. *Eur. J. Clin. Nutr.*, **57**, 107–113

89. Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, Riboli E (2003) Plant foods and the risk of colorectal cancer in Europe: preliminary findings. In: Riboli E, Lambert R, eds, *Nutrition and Lifestyle: Opportunities for Cancer Prevention* (IARC Scientific Publications, No. 156), pp. 89–95, Lyon, IARC Press

90. Burkhard C, Di Patre PL, Schüler D, Schüler G, Ysargil MG, Yonekawa Y, Lütolf UM, Kleihues P, Ohgaki H (2003) A population-based study on the incidence and survival rates of patients with pilocytic astrocytoma. *J. Neurosurg.*, **98**, 1170–1174

91. Burstyn I, Boffetta P, Burr GA, Cenni A, Knecht U, Sciarra G, Kromhout H (2002) Validity of empirical models of exposure in asphalt paving. *Occup. Environ. Med.*, **59**, 620–624

92. Burstyn I, Boffetta P, Heederik D, Partanen T, Kromhout H, Svane O, Långard S, Frentzel-Beyme R, Kauppinen T, Stücker I, Shaham J, Ahrens W, Cené S, Ferro G, Heikkilä P, Hooiveld M, Johansen C, Randem BG, Schill W (2003) Mortality from obstructive lung diseases and exposure to polycyclic aromatic hydro-

carbons among asphalt workers. *Am. J. Epidemiol.*, **158**, 468–478

93. Burstyn I, Boffetta P, Järnholm B, Partanen T, Svane O, Langård S, Kauppinen T, Stücker I, Shaham J, Heederik D, Ahrens W, Bergdahl I, Cené S, Hooiveld M, Randem BG, Johansen C, Ferro G, Kromhout H (2003) Risk of fatal industrial accidents and death from other external causes among asphalt workers. *Occup. Environ. Med.* (sous presse)

94. Burstyn I, Boffetta P, Kauppinen T, Heikkilä P, Svane O, Partanen T, Stücker I, Frentzel-Beyme R, Ahrens W, Merzenich H, Heederik D, Hooiveld M, Brunekreef B, Langard S, Randem BG, Järnholm B, Bergdahl IA, Shaham J, Ferro G, Kromhout H (2003) Performance of different exposure assessment approaches in a study of bitumen fume exposure and lung cancer mortality. *Am. J. Ind. Med.*, **43**, 40–48

95. Burstyn I, Boffetta P, Kauppinen T, Heikkilä P, Svane O, Partanen T, Stücker I, Frentzel-Beyme R, Ahrens W, Merzenich H, Heederik D, Hooiveld M, Langard S, Randem BG, Järnholm B, Bergdahl I, Shaham J, Ribak J, Kromhout H (2003) Estimating exposures in the asphalt industry for an international epidemiological cohort study of cancer risk. *Am. J. Ind. Med.*, **43**, 3–17

96. Burstyn I, Ferrari P, Wegh H, Heederik D, Kromhout H (2003) Characterizing worker exposure to bitumen during hot mix paving and asphalt mixing operations. *AIHA J.*, **63**, 293–299

97. Byland A, Lundin E, Zhang J, Nordin A, Kaaks R, Stenman UH, Aman P, Adlercreutz H, Nilsson T, Hallmans G, Bergh A, Stattin P (2003) Randomised controlled short-term intervention study on rye bran bread in prostate cancer. *Eur. J. Cancer Prev.* (sous presse)

98. Caldeira S, Dong W, Tomakidi P, Paradiso A, Tommasino M (2002) Human papillomavirus type 32 does not display in vitro transforming properties. *Virology*, **301**, 157–164

99. Caldeira S, Filotico R, Accardi R, Zehbe I, Franceschi S, Tommasino M (2003) p53 mutations are common in human papillomavirus type 38-positive non-melanoma skin cancers. *Cancer Lett.* (sous presse)

100. Caldeira S, Zehbe I, Accardi R, Malanchi I, Dong W, Giarrè M, de Villiers EM, Filotico R, Boukamp P, Tommasino M (2003) The E6 and E7 proteins of the cutaneous human papillomavirus type 38 display transforming properties. *J. Virol.*, **77**, 2195–2206

101. Camp NJ, Tavtigian SV (2002) Meta-analysis of associations of the Ser217Leu and Ala541Thr variants in *ELAC2* (*HPC2*) and prostate cancer. *Am. J. Hum. Genet.*, **71**, 1475–1478

102. Campa D, Zienoldiny S, Maggini V, Skaug V, Haugen A, Canzian F (2003) Association of a common polymorphism in the cyclooxygenase 2 gene with risk of non-small cell lung cancer. *Carcinogenesis* (sous presse)

103. Campos B, Diez O, Odefrey F, Domenech M, Moncoutier V, Martinez-Ferrandis JI, Osorio A, Balmana J, Barroso A, Armengod ME, Benitez J, Alonso C, Stoppa-Lyonnet D, Goldgar D, Baiget M (2003) Haplotype analysis of the *BRCA2* 9254delATCAT recurrent mutation in

- breast/ovarian cancer families originated from Spain. *Hum. Mutat.*, **21**, 452
104. Cardis E (2002) Données épidémiologiques et estimations de risques radio-induits. *Rev. Epidémiol. Santé Publ.*, **50**, 27–39
105. Carel R, Boffetta P, Kauppinen T, Teschke K, Andersen A, Jäppinen P, Pearce N, Andreassen Rix B, Bergeret A, Coggon D, Persson B, Szadkowska-Stanczyk I, Kielkowski D, Henneberger P, Kishi R, Facchini LA, Sala M, Colin D, Kogevinas M (2002) Exposure to asbestos and lung and pleural cancer mortality among pulp and paper industry workers. *J. Occup. Environ. Med.*, **44**, 579–584
106. Casson AG, Evans SC, Gillis A, Porter GA, Veugelers P, Darnton SJ, Guemsey DL, Hainaut P (2003) Clinical implications of p53 tumor suppressor gene mutation and protein expression in esophageal adenocarcinomas: results of a ten-year prospective study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **125**, 1121–1131
107. Castellano-Sanchez AA, Ohgaki H, Yokoo H, Scheithauer BW, Burger PC, Hamilton RL, Finkelstein SD, Brat DJ (2003) Granular cell astrocytomas show a high frequency of allelic loss but are not a genetically defined subset. *Brain Pathol.*, **13**, 185–194
108. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, de Sanjosé S, Eluf-Neto J, Ngangel C, Chichareon S, Smith JS, Herrero R, Moreno V, Franceschi S (2002) Male circumcision, penile human papillomavirus infection and cervical cancer in female partners. *New Engl. J. Med.*, **346**, 1105–1112
109. Castellsagué X, Quintana J, Martínez C, Nieto A, Sanchez J, Juan A, Monner A, Carrera M, Agudo A, Quer M, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, Bosch X (2003) The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int. J. Cancer* (sous presse)
110. Charrondière UR, Vignat J, Møller A, Ireland J, Becker W, Church S, Farran A, Holden J, Klemm C, Linardou A, Mueller D, Salvini S, Serra-Majem L, Skeie G, van Staveren W, Unwin I, Westenbrink S, Silmani N, Riboli E (2002) The European Nutrient Database (ENDB) for Nutritional Epidemiology. *J. Food Compos. Anal.*, **15**, 435–451
111. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S (2003) Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br. J. Cancer*, **89**, 101–105
112. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S (2003) Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br. J. Cancer*, **88**, 63–73
113. Cohet C, Borel S, Nyberg F, Mukeria A, Brüske-Hohlfeld I, Constantinescu V, Benhamou S, Brennan P, Hall J, Boffetta P (2003) Exon 5 polymorphisms in the O<sup>6</sup>-alkylguanine-DNA alkyltransferase gene and lung cancer risk in non-smokers exposed to second-hand smoke. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* (sous presse)
114. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2002) Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *Br. J. Cancer*, **87**, 1234–1245
115. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2002) Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without disease. *Lancet*, **360**, 187–195
116. Corvi R, Martínez-Alfaro M, Harach HR, Zini M, Papotti M, Romeo G (2002) Frequent RET rearrangements in thyroid papillary microcarcinoma detected by interphase fluorescence in situ hybridization. *Lab. Invest.*, **81**, 1639–1645
117. Courtois S, Caron de Fromentel C, Hainaut P (2003) p53 protein variants: structural and functional similarities with p63 and p73 isoforms. *Oncogene* (sous presse)
118. Courtois S, Verhaegh G, North S, Luciani M-G, Lassus P, Hibner U, Oren M, Hainaut P (2002) DeltaN-p53, a natural isoform of p53 lacking the first transactivation domain, counteracts growth suppression by wild-type p53. *Oncogene*, **21**, 6722–6728
119. Dagli MLZ, Yamasaki H, Krutovskikh V, Omori Y (2003) Delayed liver regeneration and increased susceptibility to chemical hepatocarcinogenesis in transgenic mice expressing a dominant-negative mutant of connexin32 only in the liver. *Carcinogenesis* (sous presse)
120. Dai M, Clifford GM, Le Calvez F, Castellsagué X, Srijders P, Pawlita M, Herrero R, Hainaut P, Franceschi S, IARC Multi-center Oral Cancer Study Group (2003) Human papillomavirus type 16 and TP53 mutation in oral cancer: matched analysis of the IARC multicentric study. *Cancer Res.* (sous presse)
121. Dal Maso L, Franceschi S (2003) Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas and other haemolymphopoietic neoplasms in people with AIDS. *Lancet Oncol.*, **4**, 110–119
122. Dal Maso L, Franceschi S, Negri E, Conti E, Montella M, Vaccarella S, Canzonieri V, Parazzini F, La Vecchia C (2002) Body size indices at different ages and epithelial ovarian cancer risk. *Eur. J. Cancer*, **38**, 1769–1774
123. Dal Maso L, Franceschi S, Polesel J, Braga C, Piselli P, Crocetti E, Falcini F, Guzzinati S, Zanetti R, Vercelli M, Rezza G, for the Cancer and AIDS Registry Linkage Study (2003) Risk of cancer in persons with AIDS in Italy, 1985–1998. *Br. J. Cancer*, **89**, 94–100
124. Dal Maso L, La Vecchia C, Polesel J, Talamini R, Levi F, Franceschi S (2002) Alcohol drinking outside meals and cancers of the upper aero-digestive tract. *Int. J. Cancer*, **102**, 435–437
125. Dal Maso L, Polesel J, Serraino D, Franceschi S (2003) Lung cancer in persons with AIDS in Italy, 1985–1998. *AIDS*, **17**, 2117–2119
126. Davey GK, Spencer EA, Appleby PN, Allen NE, Knox KH, Key TJ (2003) EPIC-Oxford: lifestyle characteristics and nutrient intakes in a cohort of 33 883 meat-eaters and 31 546 non meat-eaters in the UK. *Public Health Nutr.*, **6**, 259–268
127. Day NE, Ferrari P (2002) Some methodological issues in nutritional epidemiology. In: Riboli E, Lambert R, eds, *Nutrition and Lifestyle: Opportunities for Cancer Prevention* (IARC Scientific Publications, No. 156), pp. 5–10, Lyon, IARC Press
128. de Sanjosé S, Almirall R, Lloveras B, Font R, Diaz M, Muñoz N, Catala I, Meijer CJ, Snijders PJ, Herrero R, Bosch FX (2003) Cervical human papillomavirus infection in the female population in Barcelona, Spain. *Sex Transm. Dis.*, **30**, 788–793
129. de Sanjosé S, Leóné M, Bérez V, Izquierdo A, Font R, Brunet JM, Louat T, Vilardell L, Borras J, Viladiu P, Bosch FX, Lenoir GM, Sinilnikova OM (2003) Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in young breast cancer patients: a population based study. *Int. J. Cancer*, **106**, 588–593
130. De Stefani E, Brennan P, Boffetta P, Mendilaharsu M, Deneo-Pellegrini H, Ronco A, Olivera L, Kascorf H (2002) Diet and adenocarcinoma of the lung: a case-control study in Uruguay. *Lung Cancer*, **35**, 43–51
131. De Stefani E, Brennan P, Ronco A, Fierro L, Correa P, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Barrios E (2002) Food groups and risk of lung cancer in Uruguay. *Lung Cancer*, **38**, 1–7
132. De Stefani E, Correa P, Deneo-Pellegrini H, Boffetta P, Piñeyro Gutiérrez L, Ronco A, Brennan P, Mendilaharsu M (2002) Alcohol intake and risk of adenocarcinoma of the lung. A case-control study in Uruguay. *Lung Cancer*, **38**, 9–14
133. De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, Boffetta P, Brennan P, Muñoz N, Castellsagué X, Correa P, Mendilaharsu M (2003) Food groups and risk of squamous cell carcinoma of the oesophagus: a case-control study in Uruguay. *Br. J. Cancer*, **89**, 1209–1214
134. de Vries E, Bray F, Coebergh JW, Parkin DM (2003) Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953–97: rising trends in incidence and mortality, but recent stabilizations in Western Europe and decreases in Scandinavia. *Int. J. Cancer*, **107**, 119–126
135. Deneo-Pellegrini H, Boffetta P, De Stefani E, Ronco A, Brennan P, Mendilaharsu M (2002) Plant foods and differences between colon and rectal cancers. *Eur. J. Cancer Prev.*, **11**, 369–375
136. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, Decarli A, Trevisi P, Ribero ML, Martelli C, Porru S, Nardi G (2002) Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am. J. Epidemiol.*, **155**, 323–331
137. Du WB, Chia KS, Sankaranarayanan R, Sankila R, Seow A, Lee HP (2002) Population-based survival analysis of colorectal cancer patients in Singapore, 1968–1992. *Int. J. Cancer*, **99**, 460–465
138. Dubina MV, Iatckii NA, Popov DE, Vasiliev SV, Krutovskikh VA (2002) Connexin 43, but not connexin 32, is mutated at advanced stages of human sporadic colon cancer. *Oncogene*, **21**, 4992–4996

139. Dubois G, Bellingard-Deybach, F, Borgne, A., Dautzenberg, B., Dousset, J., Got, C., Hill, C., Hirsch, A., Husset, M., Lefèvre, P., Le Houezec, J., Martinet, Y., Mélihan-Cheinin, P., Oddoux, C., Peschang, C., Sasco, A., Slama, K., Tessier, J., Tostain, J. (2002) *La réduction du risque tabagique*, Paris, La documentation française
140. Durmon-Jones V, Frappart PO, Tong WM, Sajithlal G, Hulla W, Schmid G, Hecceg Z, Digweed M, Wang Z-Q (2003) Nbn heterozygosity renders mice susceptible to tumor formation and ionizing radiation-induced tumorigenesis. *Cancer Res.*, **63**, 7263–7269
141. Edamoto Y, Hara A, Biernat W, Terracciano L, Cathomas G, Riehle H-M, Matsuda M, Fujii H, Scoazec JY, Ohgaki H (2003) Alterations of RB1, p53, and Wnt pathways in hepatocellular carcinomas associated with hepatitis C, hepatitis B, and alcoholic liver cirrhosis. *Int. J. Cancer*, **106**, 334–341
142. Elias S, Peeters PH, Van Gils CH, Kaaks R, Grobbee DE, van Noord PA (2003) Long term consequences of the 1944–1945 Dutch famine on the insulin-like growth factor axis. *Int. J. Cancer* (sous presse)
143. Engel LS, Taioli E, Pfeiffer R, Garcia-Closas M, Marcus PM, Lan Q, Boffetta P, Vineis P, Autrup H, Bell DA, Branch RA, Brockmoller J, Daly AK, Heckbert SR, Kalina I, Kang D, Katoh T, Lafuente A, Lin HJ, Romkes M, Taylor JA, Rothman N (2002) Pooled analysis and meta-analysis of glutathione S-transferase M1 and bladder cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol*, **156**, 95–109
144. Fahey MT, Sasaki S, Kobayashi M, Akabane M, Tsugane S (2003) Seasonal misclassification error and magnitude of true between-person variation in dietary nutrient intake: a random coefficients analysis and implications for the Japan Public Health Center (JPHC) Cohort Study. *Public Health Nutr.*, **6**, 385–391
145. Fang J, Sawa T, Akaike T, Akuta T, Sahoo SK, Khaled G, Hamada A, Maeda H (2003) In vivo antitumor activity of pegylated zinc protoporphyrin: targeted inhibition of heme oxygenase in solid tumor. *Cancer Res.*, **63**, 3567–3574
146. Fang J, Sawa T, Maeda H (2003) Factors and mechanism of "EPR" effect and the enhanced antitumor effects of macromolecular drugs including SMANCS. In: Maeda H, Kabanov A, Kataoka K, Okano T, eds, *Polymer Drugs in the Clinical Stage* (Advances in Experimental Medicine and Biology, Vol. 519), pp. 29–49, New York, Kluwer Academic/Plenum
147. Falley CP, Pignatelli B, Van Melle GD, Crabtree JE, Stolte M, Diezi J, Corthesy-Theulaz I, Michetti P, Bancel B, Patricot LM, Ohshima H, Felley-Bosco E (2002) Oxidative stress in gastric mucosa of asymptomatic humans infected with *Helicobacter pylori*: effect of bacterial eradication. *Helicobacter*, **7**, 342–348
148. Fernandez E, Gallus S, Bosetti C, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C (2003) Hormone replacement therapy and cancer risk: a systematic analysis from a network of case-control studies. *Int. J. Cancer*, **105**, 408–412
149. Fernandez E, La Vecchia C, Franceschi S, Negri E (2003) Family history and environmental risk factors for colon cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* (sous presse)
150. Fernandez L, Serraino D, Rezza G, Lence J, Ortiz RM, Cruz T, Vaccarella S, Sarmati L, Andreoni M, Franceschi S (2002) Infection with human herpesvirus type 8 and human T-cell leukaemia virus type 1 among individuals participating in a case-control study in Havana City, Cuba. *Br. J. Cancer*, **87**, 1253–1256
151. Fernet M, Angèle S, Dork T, Hall J (2003) Variation in radiation-induced apoptosis in ataxia telangiectasia lymphoblastoid cell lines. *Int. J. Radiat. Biol.*, **79**, 193–202
152. Fernet M, Moullan N, Lauge A, Stoppa-Lyonnet D, Hall J (2003) Cellular responses to ionising radiation of AT heterozygotes: differences between missense and truncating mutation carriers. *Br. J. Cancer* (sous presse)
153. Ferrand V, Li C, Romeo G, Yin L (2003) Absence of *SLAM* mutations in EBV-associated lymphoproliferative disease patients. *J. Med. Virol.*, **70**, 131–136
154. Ferrari P, Slimani N, Ciampi A, Trichopoulou A, Naska A, Lauria C, Veglia F, Bueno-de-Mesquita HB, Ocké MC, Brustad M, Braaten T, Törnö MJ, Armano P, Mattisson I, Johansson G, Welch AA, Davey G, Overvad K, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F, Thiébaud A, Linselsen J, Boeing H, Héron B, Riboli E (2002) Evaluation of under- and overreporting of energy intake in the 24-hour diet recalls in EPIC. *Public Health Nutr.*, **5**, 1329–1345
155. Ferraroni M, Tavani A, Decarli A, Franceschi S, Parnipin M, Negri E, La Vecchia C (2003) Reproducibility and validity of coffee consumption in Italy. *J. Clin. Epidemiol.* (sous presse)
156. Fogelholm M, Vainio H (2002) Weight control, physical activity and cancer—strong links. *Obesity Rev.*, **3**, 1–3
157. Franceschi S (2003) Cereal consumption and cancer in the Mediterranean diet. *Am. J. Clin. Nutr.* (sous presse)
158. Franceschi S, Castellsagué X, Dal Maso L, Smith JS, Plummer M, Ngelangel C, Chichareon S, Eluf-Neto J, Shah KV, Snijders PJF, Meijer CJLM, Bosch FX, Muñoz N (2002) Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men. *Br. J. Cancer*, **86**, 705–711
159. Franceschi S, Clifford G, Plummer M (2003) Prospects for primary prevention of cervical cancer in developing countries. *Pub. Hlth J. Mex.* (sous presse)
160. Franceschi S, Clifford GM, Vaccarella S, Shin HR, Sukvirach S, Anh PTH, Matos E, Molano M, Thomas J, Herrero R (2003) Geographic variation in HPV infection. In: Monsonog J, ed., *5th International multidisciplinary congress, Eurogin 2003, Paris, France*, pp. 35–40, Bologna, Monduzzi Editore
161. Franceschi S, Dal Maso L, Pezzotti P, Polesel J, Braga C, Piselli P, Serraino D, Tagliabue G, Federico M, Ferretti S, De Lisi V, La Rosa F, Conti E, Budroni M, Vicario G, Piffer S, Pannelli F, Giacomini A, Bellu F, Tumino R, Fusco N, Rezza G, the Cancer and AIDS Registry Linkage Study (2003) Incidence of AIDS-defining cancers after AIDS diagnosis among people with AIDS in Italy, 1986–1998. *J. Acquir. Immun. Defic. Syndr.*, **34**, 84–90
162. Franceschi S, Rajkumar A, Vaccarella S, Gajalakshmi V, Sharmila A, Snijders PJF, Muñoz N, Meijer CJLM, Herrero R (2003) Human papillomavirus and risk factors for cervical cancer in Chennai, India: a case-control study. *Int. J. Cancer*, **107**, 127–133
163. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, Hulick M, Ward BE, Lingenfelter B, Gumpfer KL, Scholl T, Tavtigian SV, Pruss DR, Critchfield GC (2002) Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. *J. Clin. Oncol.*, **20**, 1480–1490
164. Fujikawa K, Yakushiji H, Nakabeppu Y, Suzuki T, Masuda M, Ohshima H, Kasai H (2002) 8-Chloro-dGTP, a hypochlorous acid-modified nucleotide, is hydrolyzed by hMTH1, the human MutT homologue. *FEBS Lett.*, **512**, 149–151
165. Fujiwara H, Emi M, Nagai H, Nishimura T, Konishi N, Kubota Y, Ichikawa T, Takahashi S, Shuin T, Habuchi T, Ogawa O, Inoue K, Skolnick MH, Swensen J, Camp NJ, Tavtigian SV (2002) Association of common missense changes in ELAC2 (HPC2) with prostate cancer in a Japanese case-control series. *Hum. Genet.*, **47**, 641–648
166. Fukunaga-Takenaka R, Fukunaga K, Tatemichi M, Ohshima H (2003) Nitric oxide prevents UV-induced phosphorylation of the p53 tumor-suppressor protein at serine 46: a possible role in inhibition of apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **308**, 966–974
167. Fulci G, Ishil N, Maurici D, Gernert KM, Hainaut P, Kaur B, van Meir EG (2002) Initiation of human astrocytoma by clonal evolution of cells with progressive loss of p53 functions in a patient with a 283H TP53 germ-line mutation: evidence for a precursor lesion. *Cancer Res.*, **62**, 2897–2905
168. Gajalakshmi V, Hung RJ, Mathew A, Varghese C, Brennan P, Boffetta P (2003) Tobacco smoking and chewing, alcohol drinking, and lung cancer risk among men in southern India. *Int. J. Cancer*, **107**, 441–447
169. Gallus S, Altieri A, Bosetti C, Franceschi S, Levi F, Negri E, Dal Maso L, Conti E, Zambon P, La Vecchia C (2003) Cigarette tar yield and risk of upper digestive tract cancers: a case-control study from Italy and Switzerland. *Ann. Oncol.*, **14**, 209–213
170. Gallus S, Bosetti C, Franceschi S, Levi F, Negri E, La Vecchia C (2003) Laryngeal cancer in women: tobacco, alcohol, nutritional, and hormonal factors. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, **12**, 514–517
171. Gallus S, Bosetti C, Negri E, Talamini R, Montella M, Conti E, Franceschi S, La Vecchia C (2003) Does pizza protect against cancer? [letter]. *Int. J. Cancer*, **107**, 283–284
172. Gallus S, Franceschi S, La Vecchia C (2003) Alcohol, postmenopausal hormones, and breast cancer. *Ann. Intern. Med.*, **139**, 601–602

173. Gallus S, Negri E, Chatenoud L, Bosetti C, Franceschi S, La Vecchia C (2002) Postmenopausal hormonal therapy and gallbladder cancer risk. *Int. J. Cancer*, **99**, 762–763
174. Garigues-Naserzadeh N, Sasco AJ, Lang F, Vergnon J-M (2002) Le médecin généraliste face à un patient fumeur. *Rev. Prat. Méd. Gén.*, **16**, 600–604
175. Gemignani F, Landi S, Vivant F, Zienolddiny S, Brennan P, Canzian F (2002) A catalogue of polymorphisms related to xenobiotic metabolism and cancer susceptibility. *Pharmacogenetics*, **12**, 459–463
176. Gerber M, Boutron-Ruault MC, Hercberg S, Riboli E, Scalbert A, Siess M-H (2002) Actualités en cancérologie: Fruits, légumes, et cancers: Une synthèse du réseau Nacre. *Bull. Cancer*, **89**, 293–312
177. Ghabreau L, Roux JP, Frappart P-O, Mathevet P, Patricot LM, Mokni M, Wang Z-Q, Tong W-M, Frappart L (2003) Poly(ADP-ribose) polymerase-1, a novel partner of progesterone receptors in endometrial cancer and its precursors. *Int. J. Cancer* (sous presse)
178. Giacosa A, Frascio F, Crespi M, Del Piano M, Gaggiotti G, Caperte M, Franceschi S, Pallini P, Sukkar SG (2003) Malnutrition in gastro-intestinal hospitalized patients. *Gastroenterology Int.* (sous presse)
179. Gieser P, Bloom GC, Lazaridis EN (2002) Introduction to microarray experimentation and analysis. *Methods in Molecular Biology: Biostatistical Methods*, **184**, 29–49
180. Ginolhac SM, Gad S, Corbex M, Bressade-Paillerets B, Chompret A, Bignon YJ, Peyrat JP, Fournier J, Lasset C, Giraud S, Muller D, Fricker JP, Hardouin A, Berthet P, Maugard C, Nogues C, Lidereau R, Longy M, Olschwang S, Toulas C, Guimbaud R, Yannoukakos D, Szabo C, Durocher F, Moisan AM, Simard J, Mazoyer S, Lynch HT, Goldgar D, Stoppa-Lyonnet D, Lenoir GM, Siniinikova OM (2003) BRCA1 wild-type allele modifies risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 germ-line mutations. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, **12**, 90–95
181. Giovannelli L, Saieva C, Masala G, Testa G, Salvini S, Pitozzi V, Riboli E, Dolara P, Palli D (2002) Nutritional and lifestyle determinants of DNA oxidative damage: a study in a Mediterranean population. *Carcinogenesis*, **23**, 1483–1489
182. Gloghini A, Gaidano G, Larocca LM, Pierconti F, Cingolani A, Dal Maso L, Capello D, Franceschi S, Tirelli U, Libra M, Niu H, Dalla-Favera R, Carbone A (2002) Expression of cyclin-dependent kinase inhibitor p27<sup>kip1</sup> in AIDS-related diffuse large-cell lymphomas is associated with Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 1. *Am. J. Pathol.*, **161**, 163–171
183. Glynn AW, Granath F, Aune M, Atuma S, Darnerud PO, Bjerselius R, Vainio H, Weiderpass E (2003) Organochlorines in Swedish women: determinants of serum concentrations. *Environ. Health Perspect.*, **111**, 349–356
184. Goff SA, Ricke D, Lan TH, Presting G, Wang R, Dunn M, Glazebrook J, Sessions A, Oeller P, Varma H, Hadley D, Hutchison D, Martin C, Katagiri F, Lange BM, Moughamer T, Xia Y, Budworth P, Zhong J, Miguel T, Paszkowski U, Zhang S, Colbert M, Sun WL, Chen L, Cooper B, Park S, Wood TC, Mao L, Quail P, Wing R, Dean R, Yu Y, Zharkikh A, Shen R, Sahasrabudhe S, Thomas A, Cannings R, Gutin A, Pruss D, Reid J, Tavtigian S, Mitchell J, Eldredge G, Scholl T, Miller RM, Bhatnagar S, Adey N, Rubano T, Tusneem N, Robinson R, Feldhaus J, Macalma T, Oliphant A, Briggs S (2002) A draft sequence of the rice genome (*Oryza sativa* L. ssp. *japonica*). *Science*, **296**, 92–100
185. Goldgar DE (2002) Population aspects of cancer genetics. *Biochimie*, **84**, 19–25
186. Gormally E, Hainaut P (2003) TP53 in carcinogenesis and cancer prevention. In: Vainio HU, Hietanen EK, eds. *Mechanisms in Carcinogenesis and Cancer Prevention* (Handbook of Experimental Pharmacology, No. 156), pp. 57–81, Berlin, Springer-Verlag
187. Green J, Berrington de Gonzalez A, Smith JS, Franceschi S, Appleby P, Plummer M, Beral V (2003) Human papillomavirus infection and use of oral contraceptives. *Br. J. Cancer*, **88**, 1713–1720
188. Grémy I., Haïfen, S., Sasco, A., Stama, K. (2002) *Les connaissances, attitudes et perceptions des Franciliens à l'égard du tabac* Paris, Observatoire régional de santé d'Ile-de-France
189. Guimaraes DP, Hainaut P (2002) TP53: a key gene in human cancer. *Biochimie*, **84**, 83–93
190. Gutiérrez-Enríquez S, Hall J (2003) Use of the cytokinesis-block micronucleus assay to measure radiation-induced chromosome damage in lymphoblastoid cell lines. *Mutat. Res.*, **535**, 1–13
191. Haftenberger M, Lahmann PH, Panico S, González CA, Seidell J, Boeing H, Giurdanella MC, Krogh V, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PHM, Skeie G, Hjartaker A, Rodrigues M, Quirós JR, Berglund G, Janlert U, Khaw KT, Spencer EA, Overvad K, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F, Tehard B, Miller AB, Klipstein-Grobusch K, Benetou V, Kiriazi G, Riboli E, Slimani N (2002) Overweight, obesity and fat distribution in 50- to 60-year-old participants in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Public Health Nutr.*, **5**, 1147–1162
192. Haftenberger M, Schuit AJ, Tormo MJ, Boeing H, Wareham N, Bueno-de-Mesquita HB, Kumle M, Hjartaker A, Chirlaque MD, Ardanaz E, Andren C, Lindahl B, Peeters PHM, Allen NE, Overvad K, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F, Linselsen J, Bergmann MM, Trichopoulou A, Lagiou P, Salvini S, Panico S, Riboli E, Ferrari P, Slimani N (2002) Physical activity of subjects aged 50–60 years involved in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Public Health Nutr.*, **5**, 1163–1177
193. Hainaut P (2002) TP53 (p53) is a p53 tumor suppressor gene. In: Schwab M, ed., *Encyclopedic Reference of Cancer*, Heidelberg, Springer-Verlag
194. Hainaut P (2002) Tumor-specific mutations in p53: the acid test. *Nature Med.*, **8**, 21–23
195. Hashibe M, Brennan P, Strange R, Bhisey R, Cascorbi I, Lazarus P, Oude Ophuis MB, Benhamou S, Foulkes WD, Katoh T, Coutelle C, Romkes M, Gaspari L, Taioli E, Boffetta P (2003) Meta- and pooled analyses of GSTM1, GSTT1, GSTP1, CYP1A1 genotypes and the risk of head and neck cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, **12**, 1509–1517
196. Hashibe M, Gao T, Li G, Dalbagni G, Zhang Z-F (2003) Comparison of bladder cancer survival among Japanese, Chinese, Filipino, Hawaiian and Caucasian populations in the United States. *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, **4**, 267–273
197. Hashibe M, Jacob BJ, Thomas G, Ramadas K, Mathew B, Sankaranarayanan R, Zhang ZF (2003) Socioeconomic status, lifestyle factors and oral premalignant lesions. *Oral Oncol.*, **39**, 664–671
198. Hashibe M, Sankaranarayanan R, Thomas G, Kuruvilla B, Mathew B, Somanathan T, Parkin DM, Zhang ZF (2002) Body mass index, tobacco chewing, alcohol drinking and the risk of oral submucous fibrosis in Kerala, India. *Cancer Causes Control*, **13**, 55–64
199. Herceg Z, Li H, Cuenin C, Shukla V, Radolf M, Steinlein P, Wang Z-Q (2003) Genome-wide analysis of gene expression regulated by the HAT cofactor Trapp in conditional knockout cells. *Nucleic Acids Res.*, **31**, 7011–7023
200. Herceg Z, Pétrilli V, Wutz A, Auer B, Cros M-P, Wang Z-Q (2002) Functional testing of human PARP in proliferation, endotoxic shock and radiosensitivity: a genetic rescue study. In: Zhang J, ed., *PARP as a Therapeutic Target*, pp. 67–81, Boca Raton, FL, CRC Press
201. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, Rajkumar T, Sridhar H, Rose B, Pintos J, Fernandez L, Idris A, Sanchez MJ, Nieto A, Talamini R, Tavani A, Bosch X, Reidel U, Meijer CJLM, Viscidi R, Muñoz N, Franceschi S, IARC Multi-centric Oral Cancer Study Group (2003) Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J. Natl Cancer Inst.*, **95**, 1772–1783
202. Hjartaker A, Lagiou A, Slimani N, Lund E, Chirlaque MD, Vasilopoulou E, Zavitsanos X, Berrino F, Sacerdote C, Ocké MC, Peeters PHM, Engeset D, Skeie G, Aller A, Amiano P, Berglund G, Nilsson S, McTaggart A, Spencer EA, Overvad K, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F, Linselsen J, Schulz M, Héron B, Riboli E (2002) Consumption of dairy products in the EPIC cohort. Data from 35 955 24-hour dietary recalls in 10 European countries. *Public Health Nutr.*, **5**, 1259–1271
203. Huang H, Ushijima T, Nagao M, Sugimura T, Ohgaki H (2003)  $\beta$ -Catenin mutations in liver tumors induced by 2-amino-3,4-dimethylimidazo[4,5-f]quinoline (MeIQ) in mice. *Cancer Lett.*, **198**, 29–35
204. Hung RJ, Boffetta P, Brockmüller J, Butkiewicz D, Cascorbi I, Clapper ML, Garte S, Haugen A, Hirvonen A, Anttila S, Kalina I, Le Marchand L, London SJ, Rannug A, Romkes M, Salagovic J, Schoket B, Gaspari L, Taioli E (2003) CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms and lung cancer risk in Caucasian

- non-smokers: a pooled analysis. *Carcinogenesis*, **24**, 875–882
205. Hunt KJ, Lukanova A, Rinaldi S, Lundin E, Palmqvist R, Stattin P, Riboli E, Hallmans G, Kaaks R (2003) An inverse association between IGF-I and hypertension in a cross sectional study. *Ann. Epidemiol.* (sous presse)
206. Hunt KJ, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Lukanova A, Dechaud H, Rinaldi S, Zeleniuch-Jacquotte A, Shore RE, Riboli E, Kaaks R (2002) Insulin-like growth factor-II and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, **11**, 901–905
207. Huscagfel-Pursiainen K, Vainio H (2003) Editorial: From molecular targets to public health. *People and Work* (sous presse)
208. IARC Working Group (2002) *Non-ionizing Radiation, Part 1: Static and Extremely Low-frequency (ELF) Electric and Magnetic Fields* (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 80), Lyon, IARC Press
209. IARC Working Group (2002) *Man-made Vitreous Fibres* (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 81), Lyon, IARC Press
210. IARC Working Group (2002) *Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphthalene and Styrene* (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 82), Lyon, IARC Press
211. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Agents (2002) *Weight Control and Physical Activity* (IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 6), Lyon, IARC Press
212. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Agents (2002) *Breast Cancer Screening* (IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 7), Lyon, IARC Press
213. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Agents (2003) *Fruit and Vegetables* (IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 8), Lyon, IARC Press
214. Ireland J, Van Erp-Baart AM, Charrondière UR, Møller A, Smithers G, Trichopoulou A, For the EFCOSUM Group (2002) Selection of a food classification system and a food composition database for future food consumption surveys. *Eur. J. Clin. Nutr.*, **56** suppl. 2, S33–45
215. Iscovich J, Abdulrazik M, Cour C, Fishbein A, Pe'er J, Goldgar DE (2002) Prevalence of the BRCA2 6174 del T mutation in Israeli uveal melanoma patients. *Int. J. Cancer*, **98**, 42–44
216. Jakubowska A, Narod S, Goldgar DE, Mierzejewski M, Masojæ B, Nej K, Huzarska J, Byrski T, Górski B, Lubiński J (2003) Breast cancer risk reduction associated with the RAD51 polymorphism among carriers of the BRCA1 5382insC mutation in Poland. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, **12**, 457–459
217. Jenab M, Ferrari P, Casagrande C, Slimani N, Riboli E (2003) Gender and site specific colorectal cancer protective effects of nut and seed intake in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **44**, 3984
218. Jenkins DJA, Kendall CWC, Augustin LSA, Franceschi S, Hamidi M, Marchie A, Jenkins AL, Axelsen M (2002) Glycemic index: overview of implications in health and disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, **76**, 266S–273S
219. Jenkinson MD, Bosma JJD, Du Plessis D, Ohgaki H, Kleihues P, Warnke P, Rainov NG (2003) Cerebellar liponeurocytoma with an unusually aggressive clinical course: case report. *Neurosurgery*, **53**, 1425–1427
220. Johansson I, Hallmans G, Wikman A, Riboli E, Kaaks R (2002) Validation and calibration of food frequency questionnaire measurements in the Northern Sweden EPIC cohort. *Public Health Nutr.*, **5**, 487–497
221. Kaaks R (2002) Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I) and cancer (Editorial). *Biotech. Méd.*, **23**, 1–3
222. Kaaks R (2002) Nutrition, energy balance and colon cancer risk: the role of insulin and insulin-like growth factor-1. In: Riboli E, Lambert R, eds, *Nutrition and Lifestyle: Opportunities for Cancer Prevention* (IARC Scientific Publications, No. 156), pp. 289–293, Lyon, IARC Press
223. Kaaks R (2003) Hormonal carcinogenesis. In: Vainio HU, Hietanen EK, eds, *Mechanisms in Carcinogenesis and Cancer Prevention* (Handbook of Experimental Pharmacology, No. 156), pp. 141–167, Heidelberg, Springer-Verlag
224. Kaaks R, Bellati C, Venturelli E, Rinaldi S, Secreto G, Biessy C, Pala V, Sieri S, Berrino F (2003) Effects of dietary intervention on IGF-I and IGF-binding proteins, and related changes in sex steroid metabolism: the Diet and Androgens (DIANA) Randomized Trial. *Eur. J. Clin. Nutr.*, **57**, 1079–1088
225. Kaaks R, Ferrari P, Ciampi A, Plummer M, Riboli E (2002) Uses and limitations of statistical accounting for random error correlations, in the validation of dietary questionnaire assessments. *Public Health Nutr.*, **5**(6A), 969–976
226. Kaaks R, Lukanova A (2002) Effects of weight control and physical activity in cancer prevention: role of endogenous hormonal metabolism. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **963**, 268–281
227. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS (2002) Obesity, endogenous hormones and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, **11**, 1531–1543
228. Kaaks R, Lukanova A, Rinaldi S, Biessy C, Soderberg S, Olsson T, Stenman UH, Riboli E, Hallmans G, Stattin P (2003) Interrelationships between plasma testosterone, SHBG, IGF-I, insulin and leptin in prostate cancer cases and controls. *Eur. J. Cancer Prev.*, **12**, 309–315
229. Kaaks R, Lundin E, Manjer J, Rinaldi S, Biessy C, Soderberg S, Lenner P, Janzon L, Riboli E, Berglund G, Hallmans G (2002) Prospective study of IGF-I, IGF-binding proteins, and breast cancer risk, in northern and southern Sweden. *Cancer Causes Control*, **13**, 307–316
230. Kanai M, Tong W-M, Sugihara E, Wang Z-Q, Fukasawa K, Miwa M (2003) Involvement of poly(ADP-ribose) polymerase 1 and poly(ADP-ribose)ylation in regulation of centrosome function. *Mol. Cell. Biol.*, **23**, 2451–2462
231. Kauppinen T, Heikkilä P, Partanen T, Virtanen SV, Pukkala E, Ylöstalo P, Burstyn I, Ferro G, Boffetta P (2003) Mortality and cancer incidence of workers in Finnish road paving companies. *Am. J. Ind. Med.*, **43**, 49–57
232. Kauppinen T, Pukkala E, Saalo A, Sasco AJ (2003) Exposure to chemical carcinogens and risk of cancer among Finnish laboratory workers. *Am. J. Ind. Med.*, **44**, 343–350
233. Kauppinen T, Teschke K, Astrakianakis G, Boffetta P, Colin D, Keefe A, Korhonen K, Liukkonen T, Nicol AM, Pannett B, Westberg H (2002) Assessment of exposure in an international study on cancer risks among pulp, paper and paper product workers. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **63**, 254–261
234. Keinan-Boker L, Bueno de Mesquita HB, Kaaks R, Van Gils CH, van Noord PAH, Rinaldi S, Riboli E, Seidell JC, Grobbee DE, Peeters PHM (2003) Circulating levels of insulin-like growth factor I, its binding proteins -1, -2, -3, C-peptide and risk of postmenopausal breast cancer. *Int. J. Cancer*, **106**, 90–95
235. Keinan Boker L, Peeters PHM, Mulligan AA, Navarro C, Slimani N, Mattisson I, Lundin E, McTaggart A, Allen NE, Overvad K, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F, Linseisen J, Haftenberger M, Lagiou P, Kalapothaki V, Evangelista A, Frasca G, Bueno-de-Mesquita HB, van der Schouw YT, Engeset D, Skeie G, Tormo MJ, Ardanaz E, Charrondière UR, Riboli E (2002) Soy product consumption in 10 European countries: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Public Health Nutr.*, **5**, 1217–1226
236. Kesminiene A, Cardis E, Tenet V, Ivanov VK, Kurtinaitis J, Malakhova I, Stengrevics A, Tekkel M (2002) Studies of cancer risk among Chernobyl liquidators: materials and methods. *J. Radiol. Prot.*, **22**, 137–141
237. Kirk GD, Lesi OA, Mendy M, Akano AO, Sam O, Goedert JJ, Hainaut P, Hall AJ, Whittle H, Montesano R (2003) The Gambia Liver Cancer Study: Hepatitis B and C infection in the etiology of hepatocellular carcinoma in West Africa. *Hepatology* (sous presse)
238. Kjaerheim K, Boffetta P, Hansen J, Cherie J, Chang-Claude J, Eilber U, Ferro G, Guldner K, Olsen JH, Plato N, Proud L, Saracci R, Westerholm P, Andersen A (2002) Lung cancer among rock and slag wool production workers. *Epidemiology*, **13**, 445–453
239. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, Cavenee WK (2002) The WHO classification of tumors of the nervous system. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **61**, 215–225
240. Klipstein-Grobusch K, Slimani N, Krogh V, Keil U, Boeing H, Overvad K, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F, Thibaut A, Linseisen J, Schulze MB, Lagiou P, Papadimitrou A, Saieva C, Veglia F, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PHM, Kumle M, Brustad M, Martínez García C, Barricarte A, Berglund G, Weinehall L, Mulligan A, Allen N, Ferrari P, Riboli E (2002) Trends in self-reported past alcoholic beverage consumption and ethanol intake from 1950 to 1995 observed in eight European countries participating in the European Investigation into Cancer



- and Nutrition (EPIC). *Public Health Nutr.*, **5**, 1297–1310
241. Kogevinas M, Mannetje A, Cordier S, Ranft U, González CA, Vineis P, Chang-Claude J, Lyng E, Wahrendorf J, Tzonou A, Jöckel K-H, Serra C, Porru S, Hours M, Greiser E, Boffetta P (2003) Occupation and bladder cancer among men in western Europe. *Cancer Causes Control*, **14**, 907–914
242. Korte JE, Brennan P, Henley SJ, Boffetta P (2002) Dose-specific meta-analysis and sensitivity analysis of the relation between alcohol consumption and lung cancer risk. *Am. J. Epidemiol.*, **155**, 496–506
243. Krutovskikh V (2002) Implication of direct host-tumor intercellular interactions in non-immune host resistance to neoplastic growth. *Semin. Cancer Biol.*, **12**, 267–276
244. Krutovskikh VA, Piccoli C, Yamasaki H (2002) Gap junction intercellular communication propagates cell death in cancerous cells. *Oncogene*, **21**, 1989–1999
245. Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Persson I, Adami H-O, Lund E (2002) Use of oral contraceptives and breast cancer risk. The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, **11**, 1375–1381
246. Kuper H, Adami H-O, Boffetta P (2002) Tobacco use, cancer causation and public health impact. *J. Intern. Med.*, **251**, 455–466
247. Kuper H, Boffetta P, Adami H-O (2002) Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. *J. Intern. Med.*, **252**, 206–224
248. La Vecchia C, Chatenoud L, Negri E, Franceschi S (2003) Session: Whole cereal grains, fibre and human cancer: wholegrain cereals and cancer in Italy. *Proc. Nut. Soc.*, **62**, 45–49
249. La Vecchia C, Franceschi S (2002) Progestogen-only contraceptives and cancer risk. *Eur. J. Cancer Prev.*, **11**, 113–115
250. La Vecchia C, Franceschi S (2002) Third generation oral contraceptives and vascular risks. *Eur. J. Public Health*, **12**, 81–82
251. La Vecchia C, Franceschi S (2003) Hormone replacement therapy and cancer: an update. *Eur. J. Cancer Prev.*, **12**, 3–4
252. La Vecchia C, Franceschi S, Levi F (2003) Biochemical and therapeutic effects of antioxidants in the treatment of Alzheimer's disease, Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disorders*, **2**, 95–107
253. La Vecchia C, Franceschi S, Levi F (2003) Epidemiological research on cancer with a focus on Europe. *Eur. J. Cancer Prev.*, **12**, 5–14
254. La Vecchia C, Negri E, Pelucchi C, Franceschi S (2002) Dietary folate and colorectal cancer. *Int. J. Cancer*, **102**, 545–547
255. Lai JP, Tong CL, Hong C, Xiao JY, Tao ZD, Zhang Z, Tong W-M, Betz CS (2002) Association between high initial tissue levels of cyclin d1 and recurrence of nasopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope*, **112**, 402–408
256. Lambert R, Guilloux A, Oshima A, Pompe-Kim V, Bray F, Parkin M, Ajiki W, Tsukuma H (2002) Incidence and mortality from stomach cancer in Japan, Slovenia and the USA. *Int. J. Cancer*, **97**, 811–818
257. Lambert R, Hainaut P, Parkin DM (2003) Premalignant lesions in the upper GI tract. *Semin. Oncol.* (sous presse)
258. Lambert R, Parkin DM (2002) Gastric cancer: screening, surveillance and prevention. In: Kelsen DP, Daly JM, Levin B, Kern SE, Tepper JE, eds, *Gastrointestinal Oncology: Principles and Practice*, pp. 341–354, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins
259. Lambert R, Rey JF, Sankaranarayanan R (2003) Magnification and chromoscopy with the acetic acid test. *Endoscopy*, **35**, 437–445
260. Landi S, Gemignani F, Gioia-Patricola L, Chabrier A, Canzian F (2003) Evaluation of a microarray for genotyping polymorphisms related to xenobiotic metabolism and DNA repair. *BioTechniques*, **35**, 2–9
261. Landi S, Moreno V, Gioia-Patricola L, Guino E, Navarro M, de Oca J, Capella G, Canzian F, Bellvitge Colorectal Cancer Study Group (2003) Association of common polymorphisms in inflammatory genes interleukin (IL)6, IL8, tumor necrosis factor alpha, NFkB1, and peroxisome proliferator-activated receptor gamma with colorectal cancer. *Cancer Res.*, **63**, 3560–3566
262. Lazaridis EN, Bloom GC (2002) Statistical contributions to molecular biology. *Methods in Molecular Biology: Biostatistical Methods*, **184**, 1–14
263. Lazaridis EN, Sinibaldi D, Bloom G, Mane S, Jove J (2002) A simple method to improve probe set estimates from oligonucleotide arrays. *Math. Biosci.*, **176**, 53–58
264. Lazaridis EN, Szabo A, Yakovlev A (2002) Statistical research in molecular biology: some thoughts and recommendations. *Math. Biosci.*, **176**, i
265. Le Marchand L, Boffetta P (2002) Lung, larynx, oral cavity, and pharynx. In: Bertino JR, ed., *Encyclopedia of Cancer*, 2nd ed., pp. 51–58, San Diego, CA, Academic Press
266. Le Marchand L, Donlon T, Seifried A, Kaaks R, Rinaldi S, Wilkens LR (2002) Association of a common polymorphism in the human GH1 gene with colorectal neoplasia. *J. Natl Cancer Inst.*, **94**, 454–460
267. Lee S, Roy F, Galmarini CM, Accardi R, Michelon J, Viller A, Cros E, Dumontet C, Sylla BS (2003) Frameshift mutation in the Dok1 gene in chronic lymphocytic leukemia. *Oncogene* (sous presse)
268. Lee WJ, Brennan P, Boffetta P, London SJ, Benhamou S, Rannug A, To-Figueras J, Ingelman-Sundberg M, Shields P, Gaspari L, Taioli E (2002) Microsomal epoxide hydrolase polymorphisms and lung cancer risk: a quantitative review. *Biomarkers*, **7**, 230–241
269. Lee WJ, Teschke K, Kauppinen T, Andersen A, Jäppinen P, Szadkowska-Stanczyk I, Pearce N, Persson B, Bergeret A, Facchini LA, Kishi R, Kielkowski D, Andreassen Rix B, Henneberger P, Sunyer J, Colin D, Kogevinas M, Boffetta P (2002) Mortality from lung cancer in workers exposed to sulfur dioxide in the pulp and paper industry. *Environ. Health Perspect.*, **110**, 991–995
270. Lesueur F, Corbex M, McKay JD, Lima J, Soares P, Griseri P, Burgess J, Ceccherini I, Landolfi S, Papotti M, Amorim A, Goldgar DE, Romeo G (2002) Specific haplotypes of the RET proto-oncogene are over-represented in patients with sporadic papillary thyroid carcinoma. *J. Med. Genet.*, **39**, 260–265
271. Lewis S, Brennan P, Nyberg F, Ahrens W, Constantinescu V, Mukeria A, Benhamou S, Batura-Gabryel H, Bruske-Hohfeld I, Simonato L, Menezes A, Boffetta P (2002) Cruciferous vegetable intake, GSTM1 genotype and lung cancer risk in a non-smoking population. In: Riboli E, Lambert R, eds, *Nutrition and Lifestyle: Opportunities for Cancer Prevention* (IARC Scientific Publications, No. 156), pp. 507–508, Lyon, IARC Press
272. Linseisen J, Bergström E, Gafá L, González CA, Thiébaud A, Trichopoulos A, Tumino R, Navarro C, Martínez García C, Mattisson I, Nilsson S, Welch AA, Spencer EA, Overvad K, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F, Kesse E, Miller AB, Schulz M, Botsi K, Naska A, Sieri S, Sacerdote C, Ocké MC, Peeters PHM, Skeie G, Engeset D, Charrondière UR, Slimani N (2002) Consumption of added fats and oils in EPIC centres across 10 European countries as assessed by 24-hour dietary recalls. *Public Health Nutr.*, **5**, 1227–1242
273. Linseisen J, Kesse E, Slimani N, Bueno-de-Mesquita HB, Ocké MC, Skeie G, Kumle M, Dorronsoro Iraeta M, Morote Gómez P, Janzon L, Stattin P, Welch AA, Spencer EA, Overvad K, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F, Miller AB, Klipstein-Grobusch K, Lagiou P, Kalapothaki V, Masala G, Giurdanella MC, Norat T, Riboli E (2002) Meat consumption in the EPIC cohorts: results from the 24-hour food recalls. *Public Health Nutr.*, **5**, 1243–1258
274. Lissowska J, Pilarska A, Pilarski P, Samolczyk-Wanyura D, Piekarczyk J, Bardin-Mikolajczak A, Zatonski W, Herrero R, Muñoz N, Franceschi S (2003) Smoking, alcohol, diet, dentition and sexual practices in the epidemiology of oral cancer in Poland. *Eur. J. Cancer Prev.*, **12**, 25–33
275. Little J, Bradley L, Bray MS, Clyne M, Dorman J, Ellsworth DL, Hanson J, Khoury M, Lau J, O'Brien TR, Rothman N, Stroup D, Taioli E, Thomas DC, Vainio H, Wacholder S, Weinberg CR (2002) Reporting, appraising, and integrating data on genotype prevalence and gene-disease associations. *Am. J. Epidemiol.*, **156**, 300–310
276. Lorch S, Lightfoot R, Ohshima H, Virag L, Chen Q, Hertkorn C, Weiss M, Souza J, Ischiropoulos H, Yermilov V, Pignatelli B, Masuda M, Szabó C (2002) Detection of peroxynitrite-induced protein and DNA modifications. In: Armstrong D, ed., *Ultrastructural and Molecular Biology Protocols* (Methods in Molecular Biology, Vol. 196), pp. 247–275, Totowa, NJ, Humana Press

277. Los M, Mozoiuk M, Ferrari D, Stepczynska A, Stroh C, Renz A, Herceg Z, Wang ZQ, Schulze-Osthoff K (2002) Activation of caspase-mediated inhibition of PARP: a molecular switch between fibroblast necrosis and apoptosis in death receptor signaling. *Mol. Biol. Cell*, **13**, 978–988
278. Luce D, Leclerc A, Bégin D, Demers PA, Gérin M, Orłowski E, Kogevinas M, Belli S, Bugel I, Bolm-Audorf U, Brinton LA, Comba P, Hardell L, Hayes RB, Magnani C, Merler E, Preston-Martin S, Vaughan TL, Zheng W, Boffetta P (2002) Sinonasal cancer and occupational exposures: a pooled analysis of 12 case-control studies. *Cancer Causes Control*, **13**, 147–157
279. Lukanova A, Lundin E, Akhmedkhanov A, Micheli A, Rinaldi S, Zeleniuch-Jacquotte A, Lenner P, Muti P, Biessy C, Krogh V, Berrino F, Hallmans G, Riboli E, Kaaks R, Toniolo P (2003) Circulating levels of sex steroid hormones and risk of ovarian cancer. *Int. J. Cancer*, **104**, 636–642
280. Lukanova A, Lundin E, Micheli A, Akhmedkhanov A, Ferrari P, Levitz M, Rinaldi S, Krogh V, Lenner P, Biessy C, Muti P, Riboli E, Hallmans G, Kaaks R, Toniolo P, Zeleniuch-Jacquotte A (2003) Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *Int. J. Cancer* (sous presse)
281. Lukanova A, Lundin E, Micheli A, Akhmedkhanov A, Rinaldi S, Muti P, Lenner P, Biessy C, Krogh V, Riboli E, Hallmans G, Berrino F, Zeleniuch-Jacquotte A, Toniolo P, Kaaks R (2003) Risk of ovarian cancer in relation to prediagnostic levels of C-peptide, insulin-like growth factor binding proteins-1 and -2 (USA, Sweden, Italy). *Cancer Causes Control*, **14**, 285–292
282. Lukanova A, Lundin E, Toniolo P, Micheli A, Akhmedkhanov A, Rinaldi S, Muti P, Biessy C, Krogh V, Zeleniuch-Jacquotte A, Berrino F, Hallmans G, Riboli E, Kaaks R (2003) Circulating C-peptide, IGF-I, IGF-binding proteins and endometrial cancer: a pooled prospective cohort study. *Int. J. Cancer* (sous presse)
283. Lukanova A, Lundin E, Toniolo P, Micheli A, Akhmedkhanov A, Rinaldi S, Muti P, Lenner P, Biessy C, Krogh V, Zeleniuch-Jacquotte A, Berrino F, Hallmans G, Riboli E, Kaaks R (2002) Circulating levels of insulin-like growth factor-I and risk of ovarian cancer. *Int. J. Cancer*, **101**, 549–554
284. Lukanova A, Söderberg S, Stattin P, Palmqvist R, Lundin E, Biessy C, Rinaldi S, Riboli E, Hallmans G, Kaaks R (2002) Non-linear relationship of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-I/IGF-binding protein-3 ratio with indices of adiposity and plasma insulin concentrations. *Cancer Causes Control*, **13**, 509–516
285. Lukanova A, Toniolo P, Lundin E, Micheli A, Akhmedkhanov A, Muti P, Zeleniuch-Jacquotte A, Biessy C, Lenner P, Krogh V, Berrino F, Hallmans G, Riboli E, Kaaks R (2002) Body mass index in relation to ovarian cancer: a multi-centre nested case-control study. *Int. J. Cancer*, **99**, 603–608
286. Lukanova A, Zeleniuch-Jacquotte A, Lundin E, Micheli A, Arslan R, Rinaldi S, Muti P, Lenner P, Koenig K, Biessy C, Krogh V, Riboli E, Shore R, Stattin P, Berrino F, Hallmans G, Toniolo P, Kaaks R (2003) Prediagnostic levels of C-peptide, IGF-I, IGFBP-1, -2, and -3 and risk of endometrial cancer. *Int. J. Cancer* (sous presse)
287. Mack W, Preston-Martin S, Dal Maso L, Galanti R, Xiang M, Franceschi S, Hallquist A, Jin F, Kolonel L, La Vecchia C, Levi F, Linos A, Lund E, McTiernan A, Mabuchi K, Negri E, Wingren G, Ron E (2003) A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer: cigarette smoking and consumption of alcohol, coffee, and tea. *Cancer Causes Control*, **14**, 773–785
288. Malanchi I, Caldeira S, Krützfeldt M, Giarre M, Alunni-Fabbroni M, Tommasino M (2002) Identification of a novel activity of human papillomavirus type 16 E6 protein in deregulating the G1/S transition. *Oncogene*, **22**, 5665–5672
289. Manjer J, Johansson R, Berglund G, Janzon L, Kaaks R, Agren A, Lenner P (2003) Postmenopausal breast cancer risk in relation to sex steroid hormones, prolactin and SHBG. *Cancer Causes Control*, **14**, 599–607
290. Mannelte 't A, Fevotte J, Fletcher T, Brennan P, Legosa J, Szeremi M, Paldy A, Brzezniacki S, Gromiec J, Ruxanda-Artenie C, Stanescu-Dumitru R, Ivanov N, Shterengorz R, Hettychova L, Krizanov D, Cassidy A, van Tongeren M, Boffetta P (2003) Assessing exposure misclassification by expert assessment in multicenter occupational studies. *Epidemiology*, **14**, 585–592
291. Mannelte 't A, Kromhout H (2003) The use of occupation and industry classifications in general population studies. *Int. J. Epidemiol.*, **32**, 419–428
292. Mannelte 't A, Steenland K, Attfield M, Boffetta P, Checkoway H, DeKlerk N, Koskela R-S (2002) Exposure-response analysis and risk assessment for silica and silicosis mortality in a pooled analysis of six cohorts. *Occup. Environ. Med.*, **59**, 723–728
293. Mannelte 't A, Steenland K, Checkoway H, Koskela R-S, Koponen M, Attfield M, Chen J, Hnizdo E, DeKlerk N, Dosemeci M (2002) Development of quantitative exposure data for a pooled exposure-response analysis of 10 silica cohorts. *Am. J. Ind. Med.*, **42**, 73–86
294. Marchini A, Accardi R, Malanchi I, Schyr E, Oxelmark E, De Pinto V, Jauniaux JC, Maundrell K, Tommasino M (2002) Schizosaccharomyces pombe Pmf1p is a mitochondrial protein and is structurally and functionally related to Mmf1p of *Saccharomyces cerevisiae*. *Yeast*, **19**, 703–711
295. Martín AC, Facchiano AM, Cuff AL, Hernandez-Boussard T, Olivier M, Hainaut P, Thornton JM (2002) Integrating mutation data and structural analysis of the TP53 tumor-suppressor protein. *Hum. Mutat.*, **19**, 149–164
296. Maskarinec G, Williams AE, Kaaks R (2003) A cross-sectional investigation of breast density and insulin-like growth factor-I. *Int. J. Cancer*, **107**, 996
297. Masuda M, Nishino H, Ohshima H (2002) Formation of 8-nitroguanosine in cellular RNA as a biomarker of exposure to reactive nitrogen species. *Chemico-Biol. Interact.*, **139**, 187–197
298. Matos E, Loria D, Amestoy GM, Herrera L, Prince MA, Moreno J, Krunfly C, van den Brule AJ, Meijer CJ, Muñoz N, Herrero R, Proyecto Concordia Collaborative Group (2003) Prevalence of human papillomavirus infection among women in Concordia, Argentina: a population-based study. *Sex Transm. Dis.*, **30**, 593–599
299. Mauget-Fayssse M, Vuillaume M, Quaranta M, Moullan N, Angèle S, Friesen MD, Hall J (2003) Idiopathic and radiation-induced ocular telangiectasia: the involvement of the ATM gene. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **44**, 3257–3262
300. Mayr M, Hu Y, Hainaut P, Xu Q (2002) Mechanical stress-induced DNA damage and rac-p38MAPK signal pathways mediate p53-dependent apoptosis in vascular smooth muscle cells. *FASEB J.*, **16**, 1423–1425
301. McLean D, Boffetta P, Berry R, Pearce N (2003) Occupational cancer. In: Pearce N, McLean D, Berry R, eds. *Priorities in Occupational Safety and Health*, pp. 33–49, Wellington, New Zealand, Centre for Public Health Research
302. McLean D, Colin D, Boffetta P, Pearce N (2002) Mortality and cancer incidence in New Zealand pulp and paper mill workers. *N. Z. Med. J.*, **115**, 186–190
303. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, Wasielewski M, de Snoo A, Oldenburg AR, Hollestelle A, Houben M, Crepin E, van Veghel-Plandsoen M, Elstrodt F, van Duijn C, Bartels C, Meijers C, Schutte M, McGuffog L, Thompson D, Easton DF, Sodha N, Seal S, Barfoot R, Mangion J, Chang-Claude J, Eccles D, Eccles R, Evans DG, Houston R, Munday V, Narod S, Peretz T, Peto J, Phelan C, Zhang HX, Szabo C, Devilee P, Goldgar D, Futreal PA, Nathanson KL, Weber BL, Rahman N, Stratton MR (2002) Low penetrance breast cancer susceptibility due to CHK2 1100delC in non-carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nature Genet.*, **31**, 55–59
304. Mele A, Pulsoni A, Bianco E, Musto P, Szklo A, Sampaolo G, Iannitto E, De Renzo A, Martino B, Liso V, Andrizzi C, Pusterla S, Dore F, Maresca M, Rapicetta M, Marcucci F, Mandelli F, Franceschi S (2003) Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an Italian multi-centre case-control study. *Blood*, **102**, 996–999
305. Men T, Brennan P, Boffetta P, Zaridze D (2003) Russian mortality trends for 1991–2001, an analysis by cause and by region. *BMJ*, **327**, 964–966
306. Miller AB, Altenburg H-P, Bueno-de-Mesquita B, Boshuizen HC, Agudo A, Berrino F, Gram IT, Janson L, Linseisen J, Overvad K, Rasmussen T, Vineis P, Lukanova A, Allen N, Armano P, Barricade A, Berglund G, Boeing H, Clavel-Chapelon F, Day NE, Hallmans G, Lund E, Martinez C, Navarro C, Palli D, Panico S, Peeters PHM, Quirós JR, Tjønneland A, Tumino R, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Slimani N, Riboli E (2003) Fruits and vegetables and lung cancer: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int. J. Cancer* (sous presse)

307. Miller AB, Vainio H (2003) Primary and secondary prevention in colorectal cancer. *Acta Oncol.*, **42**, 809–815
308. Mitrunen K, Kataja V, Eskelinen M, Kosma V-M, Benhamou S, Vainio H, Uusitupa M, Hirvonen A (2002) Combined COMT and GST genotypes and breast cancer risk among users of hormone replacement therapy. *Pharmacogenetics*, **12**, 67–72
309. Molano M, Posso H, Weiderpass E, van den Brule AJC, Ronderos M, Franceschi S, Meijer CJLM, Arslan A, Muñoz N (2002) Prevalence and determinants of HPV infection among Colombian women with normal cytology. *Br. J. Cancer*, **87**, 324–333
310. Molano M, van den Brule AJC, Posso H, Weiderpass E, Ronderos M, Franceschi S, Meijer CJLM, Arslan A, Muñoz N, HPV Study Group (2002) Low-grade squamous intra-epithelial lesions and human papillomavirus infection in Colombian women. *Br. J. Cancer*, **87**, 1417–1421
311. Molano M, Weiderpass E, Posso H, Morrè SA, Ronderos M, Franceschi S, Arslan A, Meijer CJLM, Muñoz N, van den Brule AJC, the HPV Study Group (2003) Prevalence and determinants of *Chlamydia trachomatis* infections in women from Bogota, Colombia. *Sex. Transm. Infect.*, **79**, 474–478
312. Molano M, van den Brule A, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Arslan A, Meijer CJLM, Muñoz N, Franceschi S, the HPV Study Group (2003) Determinants of clearance of HPV infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. *Am. J. Epidemiol.*, **158**, 486–494
313. Monge P, Wesseling C, Rodrigues AC, Cantor K, Weiderpass E, Parkin DM, Ahlbom A (2002) Trends of childhood leukemia in Costa Rica, 1981–1996. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.*, **16**, 210–218
314. Montanaro F, Bray F, Gennaro V, Merler E, Tyczynski JE, Parkin DM, ENCR Working Group (2003) Pleural mesothelioma incidence in Europe: evidence of some deceleration in the increasing trends. *Cancer Causes Control*, **14**, 791–803
315. Montella M, Crispo A, Serraino D, Rezza G, Franceschi S (2003) Is the spread of HCV in southern Italy attributable to iatrogenic transmission through unsterile injections? *Eur. J. Cancer Prev.*, **12**, 85–86
316. Moore SW, Satgé D, Sasco AJ, Zimmermann A, Plaschkes J (2003) The epidemiology of neonatal tumours. Report of an international working group. *Pediatr. Surg. Int.*, **19**, 509–519
317. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, Walboomers JMM, Herrero R, Franceschi S, IARC Multicentric Cervical Cancer Study Group (2002) Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multi-centric case-control study. *Lancet*, **359**, 1085–1092
318. Morgan G, Vainio H (2002) Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer prevention: a review of the recent evidence. *Curr. Topics Pharmacol.*, **6**, 25–39
319. Moullan N, Cox DG, Angèle S, Romestaing P, Gérard JP, Hall J (2003) Polymorphisms in the DNA repair gene *XRC1*, breast cancer risk and response to radiotherapy. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* (sous presse)
320. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJF, Meijer CJLM (2003) Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New Engl. J. Med.*, **348**, 518–527
321. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Shah KV, Smith J, Shah KV, Meijer CJLM, Bosch FX (2002) Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: The IARC multi-centric case-control study. *Lancet*, **359**, 1093–1101
322. Nackaerts K, Axelson O, Brambilla E, Bromen K, Hirsh FR, Nemery B, Petit MR, Sasco AJ, van Meerbeeck J, van Zandwijk N, the other co-workers of working group 1 (2002) Epidemiology of lung cancer: a general update. *Eur. Resp. Rev.*, **12**, 112–121
323. Nackaerts K, Brambilla E, van Zandwijk N, Bromen K, Diederich S, Hirsh FR, Huber RM, Nivane V, Leo F, Thiberville L, the other co-workers of Working Group 1 (Axelson O, Demedts M, Nemery B, Petit MR, Spiro S, Sasco AJ, van Meerbeeck J) (2002) Early detection and prevention of lung cancer. *Eur. Resp. Rev.*, **12**, 122–130
324. Nathanson KL, Shugart YY, Omaruddin R, Szabo C, Goldgar D, Rebbeck TR, Weber BL (2002) CGH-targeted linkage analysis reveals a possible BRCA1 modifier locus on chromosome 5q. *Hum. Mol. Genet.*, **11**, 1327–1332
325. Negri E, La Vecchia C, Franceschi S (2002) Relations between vegetable, fruit and micro-nutrient intake. Implications for odds ratios in a case-control study. *Eur. J. Clin. Nutr.*, **56**, 166–170
326. Negri E, Pelucchi C, Franceschi S, Montella M, Conti E, Dal Maso L, Parazzini F, Tavani A, Carbone A, La Vecchia C (2003) Family history of cancer and risk of ovarian cancer. *Eur. J. Cancer*, **39**, 505–510
327. Negri E, Ron E, Franceschi S, La Vecchia C, Preston-Martin S, Kolonel L, Kleinerman RA, Mabuchi K, Jin F, Wingren G, Hallquist A, Levi F, Linos A, Fraumeni JF, Jr (2002) Risk factors for medullary thyroid carcinoma: a pooled analysis. *Cancer Causes Control*, **13**, 365–372
328. Neuhausen S, Dunning A, Steele L, Yakumo K, Hoffman M, Tee L, Baines C, Pharoah C, Goldgar D, Easton D (2003) Role of CHEK2\*1100delC in unselected series of non-BRCA1/2 male breast cancers. *Int. J. Cancer* (sous presse)
329. Newton R, Ziegler J, Ateenyi-Agaba C, Bousarghin L, Casabonne D, Beral V, Mbide E, Carpenter L, Reeves G, Parkin DM, Wabinga H, Mbulaiteye S, Jaffe H, Bourboullia D, Boshoff C, Touze A, Coursaget P (2002) The epidemiology of conjunctival squamous cell carcinoma in Uganda. *Br. J. Cancer*, **87**, 301–308
330. Newton R, Ziegler J, Bourboullia D, Casabonne D, Beral V, Mbide E, Carpenter L, Parkin DM, Wabinga H, Mbulaiteye S, Jaffe H, Weiss R, Boshoff C (2003) Infection with Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) and human immunodeficiency virus (HIV) in relation to the risk and clinical presentation of Kaposi's sarcoma in Uganda. *Br. J. Cancer*, **89**, 502–504
331. Newton R, Ziegler J, Bourboullia D, Casabonne D, Beral V, Mbide E, Carpenter L, Reeves G, Parkin DM, Wabinga H, Mbulaiteye S, Jaffe H, The Uganda Kaposi's Sarcoma Study Group, Weiss R, Boshoff C (2002) The sero-epidemiology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV/HHV8) in adults with cancer, in Uganda. *Int. J. Cancer*, **103**, 226–232
332. Nieto A, Sánchez MJ, Martínez C, Castellsagué X, Quintana E, Bosch X, Conde M, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S (2003) Lifetime body mass index and risk of oral cavity and oropharyngeal cancer by smoking and drinking habits. *Br. J. Cancer*, **89**, 1667–1671
333. Norat T, Bingham S, Lund E, Riboli E (2003) Meat and fish consumption and colorectal cancer risk: Results from EPIC. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **44**, 3983
334. Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E (2002) Meat consumption and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Int. J. Cancer*, **98**, 241–256
335. Norat T, Riboli E (2002) Fruits et légumes, des antidotes au risque de cancer. *Concours Med.*, **124–26/27**, 1739–1745
336. Norat T, Riboli E (2003) Dairy products and colorectal cancer. A review of possible mechanisms and epidemiological evidence. *Eur. J. Clin. Nutr.*, **57**, 1–17
337. North S, Pluquet O, Maurici D, El Ghissassi F, Hainaut P (2002) Restoration of wild-type conformation and activity of a temperature-sensitive mutant of p53 (p53<sup>272M</sup>) by the cytoprotective aminothiol WR1065 in the esophageal cancer cell line TE-1. *Mol. Carcinog.*, **33**, 181–188
338. Ochaion T, Gal I, Gershoni-Baruch R, Szabo C, Friedman E (2003) CHEK2\*1100delC and male breast cancer risk in Israel. *Int. J. Cancer* (sous presse)
339. Ohgaki H, Kleihues P (2002) Molecular pathology of human gliomas. In: Tabuchi K, Shiraishi T, eds, *Brain Tumor Research and Therapy in the Postsequence Era*, pp. 13–19, Fukuoka, Kyushu University Press
340. Ohgaki H, Kleihues P (2003) Genetic basis of glioma progression. *Proc. Jap. Acad.*, **79 Ser. B**, 78–85
341. Ohgaki H, Kros JM, Okamoto Y, Gaspert A, Huang H, Kurrer MO (2003) APC mutations in human lung cancer. *Cancer Lett.* (sous presse)
342. Ohgaki H, Yasui W, Yokota J (2003) Genetic pathways to human cancer. In: Vainio H, Hietanen E, eds, *Mechanisms in Carcinogenesis and Cancer Prevention* (Handbook of Experimental Pharmacology, No. 156), pp. 25–39, Berlin, Springer-Verlag
343. Ohshima H (2003) Genetic and epigenetic damage induced by reactive nitrogen species: implications in carcinogenesis. *Toxicol. Lett.*, **140–141**, 99–104

344. Ohshima H, Pignatelli B, Li C-Q, Bafast S, Gillbert I, Boffetta P (2002) Analysis of oxidized and nitrated proteins in plasma and tissues as biomarkers for exposure to reactive oxygen and nitrogen species. In: Riboli E, Lambert R, eds, *Nutrition and Lifestyle: Opportunities for Cancer Prevention* (IARC Scientific Publications, No. 156), pp. 393–394, Lyon, IARC Press
345. Ohshima H, Tatemichi M (2003) Infections, inflammation and cancer: roles of reactive oxygen and nitrogen species. In: Vainio HU, Hietanen EK, eds, *Mechanisms in Carcinogenesis and Cancer Prevention* (Handbook of Experimental Pharmacology, No. 156), pp. 211–227, Heidelberg, Springer Verlag
346. Ohshima H, Tatemichi M, Sawa T (2003) Chemical basis of inflammation-induced carcinogenesis. *Arch. Biochem. Biophys.*, **417**, 3–11
347. Ohshima H, Virág L, Souza J, Yermilov V, Pignatelli B, Masuda M, Szabó C (2002) Detection of certain peroxynitrite-induced DNA modifications. In: Armstrong D, ed., *Oxidative Stress Biomarkers and Antioxidant Protocols* (Methods in Molecular Biology, Vol. 186), pp. 77–88, Totowa, NJ, Humana Press
348. Olivier M, Eeles R, Hollstein M, Khan MA, Harris CC, Hainaut P (2002) The IARC TP53 database: new online mutation analysis and recommendations to users. *Hum. Mutat.*, **19**, 607–614
349. Olivier M, Goldgar DE, Sodha N, Ohgaki H, Kleihues P, Hainaut P, Eeles R (2003) Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure and TP53 genotype. *Cancer Res.*, **63**, 6643–6650
350. Onland-Moret NC, Kaaks R, van Noord PAH, Rinaldi S, Key T, Grobbee DE, Peeters PHM (2003) Urinary endogenous sex hormone levels and the risk of postmenopausal breast cancer. *Br. J. Cancer*, **88**, 1394–1399
351. Palmqvist R, Hallmans G, Rinaldi S, Biessy C, Stenling R, Riboli E, Kaaks R (2002) Plasma insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein 3, and risk of colorectal cancer: a prospective study in northern Sweden. *Gut*, **50**, 642–646
352. Palmqvist R, Stattin P, Rinaldi S, Biessy C, Stenling R, Riboli E, Hallmans G, Kaaks R (2003) Plasma insulin, IGF-binding proteins-1 and -2 and risk of colorectal cancer: a prospective study in northern Sweden. *Int. J. Cancer*, **107**, 89–93
353. Parikh S, Brennan P, Boffetta P (2003) Meta-analysis of social inequality and the risk of cervical cancer. *Int. J. Cancer*, **105**, 687–691
354. Parkin D., Ferlay J., Hamdi-Chérif, M., Sitas, F., Thomas, J., Wabinga, H., Whelan, S. (2003) *Cancer in Africa – Epidemiology and Prevention* (IARC Scientific Publications, No. 153), Lyon, IARC Press
355. Parkin D., Whelan, S., Ferlay, J., Teppo, L., Thomas, D. (2002) *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. VIII (IARC Scientific Publications, No. 155), Lyon, IARC
356. Partanen T, Johansson M, Ahrens W, Sala M, Wesseling C, Boffetta P, Brenes F, Font C, Frenzel-Beyme R, Garau I, Janer G, Kallastarpila T, Kogevinas M, Løpönen M, Østergren L, Peltomäki P, Solér MD, Svanström L, Tempel J, Neuvonen K (2002) Assessment of feasibility of workplace health promotion. *Prev. Med.*, **35**, 232–240
357. Patmasirwat P, Bhothisuwan K, Sinilnikova O, Chopin S, Methakijvaroon S, Badzioch M, Padungsuitt P, Vattanaviboon P, Vattanasapt V, Szabo C, Saunders GF, Goldgar D, Lenoir G (2002) Analysis of breast cancer susceptibility genes *BRCA1* and *BRCA2* in Thai familial and isolated early-onset breast and ovarian cancer. *Hum. Mutat.*, **20**, 230
358. Pelucchi C, Franceschi S, Levi F, Trichopoulos D, Bosetti C, Negri E, La Vecchia C (2003) Fried potatoes and human cancer. *Int. J. Cancer*, **105**, 558–560
359. Pelucchi C, La Vecchia C, Negri E, Dal Maso L, Franceschi S (2002) Smoking and other risk factors for bladder cancer in women. *Prev. Med.*, **35**, 114–120
360. Pelucchi C, La Vecchia C, Negri E, Talamini R, Franceschi S (2002) Alcohol drinking and renal cell carcinoma in women and men. *Eur. J. Cancer Prev.*, **11**, 543–545
361. Pelucchi C, Negri E, Franceschi S, Talamini R, La Vecchia C (2002) Alcohol drinking and bladder cancer. *J. Clin. Epidemiol.*, **55**, 637–641
362. Pelucchi C, Talamini R, Galeone C, Negri E, Franceschi S, Dal Maso L, Montella M, Conti E, La Vecchia C (2003) Fibre intake and prostate cancer risk. *Int. J. Cancer* (sous presse)
363. Pelucchi C, Talamini R, Levi F, Bosetti C, La Vecchia C, Negri E, Parpinel M, Franceschi S (2003) Fibre intake and laryngeal cancer risk. *Ann. Oncol.*, **14**, 162–167
364. Pelucchi C, Talamini R, Negri E, Levi F, Conti E, Franceschi S, La Vecchia C (2003) Folate intake and risk of oral and pharyngeal cancer. *Ann. Oncol.*, **14**, 1677–1681
365. Pelucchi C, Tavani A, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C (2002) Tobacco smoking and bladder cancer in coffee non-drinkers. *J. Epidemiol. Commun. Health*, **56**, 78–79
366. Peraud A, Kreth FW, Wiestler OD, Kleihues P, Reulen HJ (2002) Prognostic impact of TP53 mutations and p53 protein overexpression in supratentorial WHO grade II astrocytomas and oligoastrocytomas. *Clin. Cancer Res.*, **8**, 1117–1124
367. Perrin-Vidoz L, Sinilnikova OM, Stoppa-Lyonnet D, Lenoir GM, Mazoyer S (2002) The nonsense-mediated mRNA decay pathway triggers degradation of most *BRCA1* mRNAs bearing premature termination codons. *Hum. Mol. Genet.*, **11**, 2805–2814
368. Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M, Tretyakova N, Hecht SS, Hainaut P (2002) Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Oncogene*, **21**, 7435–7451
369. Pfeifer GP, Hainaut P (2003) On the origin of G→T transversions in lung cancer. *Mutat. Res.*, **526**, 39–43
370. Pfeifer GP, Hainaut P (2003) The origin of G to T transversions in lung cancer: cell lines. Reply to Rodin & Rodin. *Mutat. Res.* (sous presse)
371. Pignatelli B (2002) Nitrosamines et autres composés N-nitrosés dans les aliments. In: Moll M, Moll N, eds, *Sécurité Alimentaire du Consommateur* (Collection Sciences & Techniques Agroalimentaires), pp. 257–289, Paris, TEC & DOC
372. Pinheiro P, Tyczynski J., Bray, F., Amado, J., Matos, E., Miranda, A., Limbert, E. (2003) *Cancer in Portugal* (IARC Technical Publication, Vol. 38), Lyon, IARC Press
373. Pinheiro PS, Tyczynski JE, Bray F, Amado J, Matos E, Parkin DM (2003) Cancer incidence and mortality in Portugal. *Eur. J. Cancer*, **39**, 2507–2520
374. Pisani P, Mitton N (2002) Cooking methods, metabolic polymorphisms and colorectal cancer. *Eur. J. Cancer Prev.*, **11**, 75–84
375. Plummer M (2003) Discussion of Spiegelhalter D, Best N, Carlin BP and van der Linde A, Bayesian measures of complexity and fit. *J. R. Statist. Soc. B*, **64**, 620–621
376. Plummer M (2003) Improved estimates of floating absolute risk. *Stat. Med.* (sous presse)
377. Plummer M, Franceschi S (2002) Strategies for HPV prevention. *Virus Res.*, **89**, 285–293
378. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJLM, Snijders P, Bosch FX, de Sanjosé S, Muñoz N, IARC Multi-Centre Cervical Cancer Study Group (2003) Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *Cancer Causes Control*, **14**, 805–814
379. Plummer M, Kaaks R (2003) An OPEN assessment of dietary measurement errors. *Int. J. Epidemiol.*, **32**, 1062–1063
380. Pluquet O, North S, Bhoumik A, Dimas K, Ronai Z, Hainaut P (2003) The cytoprotective aminothiol WR1065 activates p53 through a non-genotoxic signalling pathway involving c-Jun N-terminal kinase. *J. Biol. Chem.*, **278**, 11879–11887
381. Pluquet O, North S, Richard M-J, Hainaut P (2003) Activation of p53 by the cytoprotective aminothiol WR1065: DNA-damage-independent pathway and redox-dependent modulation of p53 DNA-binding activity. *Biochem. Pharmacol.*, **65**, 1129–1137
382. Preston-Martin S, Franceschi S, Ron E, Negri E (2003) Thyroid cancer pooled analysis from 14 case-control studies: what have we learned? *Cancer Causes Control* (sous presse)
383. Puget N, Gad S, Perrin-Vidoz L, Sinilnikova OM, Stoppa-Lyonnet D, Lenoir GM, Mazoyer S (2002) Distinct *BRCA1* rearrangements involving the *BRCA1* pseudogene suggest the existence of a recombination hot spot. *Am. J. Hum. Genet.*, **70**, 858–865
384. Pukkala E, Weiderpass E (2002) Socio-economic differences in incidence rates of cancers of the male genital organs in Finland, 1971–95. *Int. J. Cancer*, **102**, 643–648
385. Rachet B, Abrahamowicz M, Sasco AJ, Siemiatycki J (2003) Estimating the distribution of lag in the effect of short-term exposures and interventions: adaptation of a non-parametric regression spline model. *Stat. Med.*, **22**, 2335–2363

386. Rajkumar T, Franceschi S, Vaccarella S, Gajalakshmi V, Sharmila A, Snijders PJF, Muñoz N, Meijer CJLM, Herrero R (2003) The role of paan chewing and dietary habits in cervical carcinoma in Chennai, India. *Br. J. Cancer*, **88**, 1388–1393
387. Rajkumar T, Sridhar H, Balaram P, Vaccarella S, Gajalakshmi V, Nandakumar A, Ramdas K, Jayshree R, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, Weiderpass E (2003) Oral cancer in southern India: the influence of body size, diet, infections, and sexual practices. *Eur. J. Cancer Prev.*, **12**, 135–143
388. Ramadas K, Sankaranarayanan R, Jacob BJ, Thomas G, Somanathan T, Mahé C, Pandey M, Abraham E, Najeeb S, Mathew B, Parkin DM, Nair MK (2003) Interim results from a cluster randomized controlled oral cancer screening trial in Kerala, India. *Oral Oncol.*, **39**, 580–588
389. Randi G, Altieri A, Gallus S, Chatenoud L, Montella M, Franceschi S, Negri E, Talamini R, La Vecchia C (2003) Marital status and cancer risk in Italy. *Prev. Med.* (sous presse)
390. Real FX, Malats N, Lesca G, Porta M, Chopin S, Lenoir GM, Sinilnikova OM (2002) Family history of cancer and germline BRCA2 mutations in sporadic exocrine pancreas cancer. *Gut*, **50**, 653–657
391. Renaudier P, Brunie J, Vial J, Campargue L, Augey L, Amuti B, Gay V, Garin L, Pleyber M, Guinard S, Benetaieb B, Adeleine P, Sasco AJ (2003) Evaluation de la conformité à la réglementation des déclarations d'incidents transfusionnels pour frissons-hyperthermie dans des établissements de santé du sud-est de la France (groupe AIRSEH). *Transfus. Clin. Biol.*, **10**, 324–330
392. Reutfors J, Kramarova E, Weiderpass E, Monge P, Wesseling C, Ahlbom A (2002) Central nervous system tumours in children in Costa Rica, 1981–1996. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.*, **16**, 219–225
393. Riboli E, Hunt KJ, Silmani N, Ferrari P, Norat T, Fahey M, Charronière UR, Héron B, Casagrande C, Vignat J, Overvad K, Tjønneland A, Clavel F, Wahrendorf J, Boeing H, Trichopoulos D, Trichopolou A, Vineis P, Palli D, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PHM, Lund E, Engeset D, Gonzales C, Barricatte A, Berglund G, Hallmans G, Day N, Key T, Kaaks R, Saracci R (2002) European Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public Health Nutr.*, **5**, 1113–1124
394. Riboli E, Lambert R. (2002) *Nutrition and Lifestyle: Opportunities for Cancer Prevention* (IARC Scientific Publications, No. 156), Lyon, IARC Press
395. Riboli E, Norat T (2003) Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am. J. Clin. Nutr.*, **78**, 559S–569S
396. Richiardi L, Boffetta P, Merletti F (2002) Analysis of nonresponse bias in a population-based case-control study on lung cancer. *J. Clin. Epidemiol.*, **55**, 1033–1040
397. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM, Weiderpass E, Persson IR (2002) Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Sweden. *J. Natl. Cancer Inst.*, **94**, 497–504
398. Rinaldi S, Dechaud H, Toniolo P, Kaaks R (2002) Reliability and validity of direct radioimmunoassays for measurement of postmenopausal serum androgens and estrogens. In: Riboli E, Lambert R, eds, *Nutrition and Lifestyle: Opportunities for Cancer Prevention* (IARC Scientific Publications, No. 156), pp. 323–325, Lyon, IARC Press
399. Rinaldi S, Geay A, Déchaud H, Biessy C, Zeleniuch-Jacquotte A, Akhmedkhanov A, Shore R, Riboli E, Toniolo P, Kaaks R (2002) Validity of free testosterone and free estradiol determinations in serum samples from postmenopausal women by theoretical calculations. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, **11**, 1065–1071
400. Rinaldi S, Moret CN, Kaaks R, Biessy C, Kurzer MS, Dechaud H, Peeters PH, van Noord PA (2003) Reproducibility over time of measurements of androgens, estrogens and hydroxy estrogens in urine samples from postmenopausal women. *Eur. J. Epidemiol.*, **18**, 417–424
401. Rosso S, Minarro R, Schraub S, Tumino R, Franceschi S, Zanetti R (2002) Reproducibility of skin characteristic measurements and reported sun exposure history. *Int. J. Epidemiol.*, **31**, 439–446
402. Ruiz-Flores P, Sinilnikova OM, Badzioch M, Calderon-Garcidueñas AL, Chopin S, Odefrey F, Gonzales-Guerrero C, Lenoir G, Goldgar D, Barrera-Saldaña HA (2002) BRCA1 and BRCA2 mutation analysis of early-onset and familial breast cancer cases in Mexico. *Hum. Mutat.*, **20**, 474–475
403. Rylander-Rudqvist TR, Wedrón S, Granath F, Humphreys K, Ahlberg S, Weiderpass E, Oscarson M, Ingelman-Sundberg M, Persson I (2003) Cytochrome P450 1B1 gene polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk. *Carcinogenesis* (sous presse)
404. Saadatian-Elahi M, Toniolo P, Ferrari P, Goudable J, Akhmedkhanov A, Zeleniuch-Jacquotte A, Riboli E (2002) Serum fatty acids and risk of breast cancer in a nested case-control study of the New York University Women's Health Study. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, **11**, 1353–1360
405. Sanchez MJ, Martinez C, Nieto A, Castellsagué X, Quintana MJ, Bosch X, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S (2003) Oral and oropharyngeal cancer in Spain: influence of dietary patterns. *Eur. J. Cancer Prev.*, **12**, 49–56
406. Sankaranarayanan R (2002) Cervical cancer in developing countries. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **96**, 580–585
407. Sankaranarayanan R, Fernandez-Garrotte L, Lence-Ante JJ, Pisani P, Rodriguez Salva A (2002) Visual inspection in oral cancer screening in Cuba: a case-control study. *Oral Oncol.*, **38**, 131–136
408. Sankaranarayanan R, Ramanakumar AV, Yeole BB (2003) Survival from glottic and supraglottic laryngeal carcinoma in Mumbai (Bombay), India. *Oral Oncol.*, **39**, 656–663
409. Sankaranarayanan R, Somanathan T (2002) Upper aerodigestive tract. In: Franco EL, Rohan TE, eds, *Cancer Precursors*, pp. 77–95, New York, Springer Verlag
410. Sankaranarayanan R, Wesley R, Thara S, Dhakad N, Chandralekha B, Sebastian P, Chithrathara K, Parkin DM, Nair MK (2003) Test characteristics of visual inspection with 4% acetic acid (VIA) and Lugol's iodine (VILI) in cervical cancer screening for Kerala, India. *Int. J. Cancer*, **106**, 404–408
411. Sankaranarayanan R, Wesley R. (2003) *A Practical Manual on Visual Screening for Cervical Neoplasia* (IARC Technical Publication, Vol. 41), Lyon, IARC Press
412. Sasco A (2002) Aspects évolutifs de l'épidémiologie du tabagisme en France. *AER*, **5**, 15–16
413. Sasco A (2002) Tabagisme des femmes dans le monde et en Europe: quel est le fardeau des pathologies liées au tabac? *Méd. Féminin*, **3**, 6–9
414. Sasco A (2003) Epidémiologie des cancers broncho-pulmonaires primitifs. *Rev. Prat.*, **53**, 721–726
415. Sasco A, Lochouam M (2002) Mammographie de dépistage: bénéfique confirmé. *Conc. Méd.*, **124**, 1050–1053
416. Sasco AJ (2002) Epidémiologie du cancer du col de l'utérus. In: *Gynécologie. Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, pp. 1–5, Paris, Editions Scientifiques et Médicales Elsevier
417. Sasco AJ (2002) L'incidence et l'histoire naturelle des cancers du sein sont-elles modifiées par les traitements hormonaux au cours de la vie? *Oncologie*, **4**, 2–4
418. Sasco AJ (2002) New concepts in epidemiology of cervical carcinoma. In: Body G, ed., *Invasive Carcinoma of the Cervix*, pp. 15–26, Paris, Elsevier
419. Sasco AJ (2002) Rappel épidémiologique: les pathologies liées au tabac. *Revue Toxibase*, **No. 5**, 2–3
420. Sasco AJ (2002) Tabagisme passif: plus qu'une simple nuisance. *Rés. Resp.*, **5**, 16–17
421. Sasco AJ (2003) Epidémiologie du cancer du col de l'utérus. *Réal. Gynécol. Obst.*, **77**, 8–11
422. Sasco AJ, Besson H, Bianchini F (2002) Où en est-on en chimioprévention? *Oncologie*, **4**, 488–492
423. Sasco AJ, Besson H, Little RE (2003) Dietary habits during childhood and adolescence and breast cancer risk. In: Bruni V, Dei M, eds, *Pediatric and Adolescent Gynecology*, pp. 178–185, Rome, CIC Edizioni Internazionali
424. Sasco AJ, Besson H, Renaudier P (2003) Cannabis et cancer du poumon. *Croissance*, **25**, 39–44
425. Sasco AJ, Kaaks R, Little RE (2003) Breast cancer: occurrence, risk factors and hormone metabolism. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, **3**, 546–562
426. Sasco AJ, Laforest L, Benhaim-Luzon V, Poncet M, Little RE (2002) Smoking and its

correlates among preadolescent children in France. *Prev. Med.*, **34**, 226–234

427. Sasco AJ, Merrill RM, Benhaïm-Luzon V, Gérard JP, Freyer G (2003) Trends in tobacco smoking among adolescents, in Lyon, France. *Eur. J. Cancer*, **39**, 496–504

428. Sasco AJ, Merrill RM, Dari I, Benhaïm-Luzon V, Carriot F, Cann CI, Bartal M (2002) A case-control study of lung cancer in Casablanca, Morocco. *Cancer Causes Control*, **13**, 609–616

429. Sasco AJ, Mélihan-Cheinin P, D'Harcourt D (2003) Legislación sobre el consumo de tabaco en el ámbito laboral y en los espacios públicos de la Unión europea. *Rev. Esp. Salud Públ.*, **77**, 37–73

430. Satgé D, Jaubert F, Sasco AJ, Vekemans MJ (2003) Are fetus-in-fetu highly differentiated teratomas? Practical implications. *Pediatr. Int.*, **45**, 369

431. Satgé D, Sasco AJ (2002) Breast screening guidelines should be adapted in Down's syndrome. *Br. Med. J.*, **324**, 1155

432. Satgé D, Sasco AJ, Chompret A, Orbach D, Méchinaud F, Lacour B, Roulet B, Martelli H, Bergeron C, Bertrand Y, Lacombe D, Pérel Y, Monteil P, Nelken B, Bertozzi A-I, Munzer M, Kanold J, Bernard F, Vekemans MJ, Sommelet D (2003) A 22-year French experience with solid tumors in children with Down syndrome. *Ped. Hematol. Oncol.*, **20**, 517–529

433. Satgé D, Sasco AJ, Lacour B (2003) Are solid tumours different in children with Down's syndrome? *Int. J. Cancer*, **106**, 297–298

434. Satgé D, Sasco AJ, Vekemans M, Goldgar D, Réthoré M-O (2003) A 23-year-old woman with Down syndrome, type I neurofibromatosis and breast carcinoma. *Am. J. Med. Genet.* (sous presse)

435. Sawa T, Akaïke T, Ichimori K, Akuta T, Kaneko K, Nakayama H, Stuehr DJ, Maeda H (2003) Superoxide generation mediated by 8-nitroguanosine, a highly redox-active nucleic acid derivative. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **311**, 300–306

436. Saxena S, Szabo C, Barjhoux L, Chopin S, Sinilnikova O, Lenoir G, Goldgar DE, Bhattacharjee D (2002) BRCA1 and BRCA2 in Indian breast cancer patients. *Hum. Mutat.*, **20**, 473–474

437. Schneider-Yin X, Hergersberg M, Goldgar DE, Rufenacht UB, Schuurmans MM, Puy H, Deybach JC, Minder EI (2002) Ancestral founder of mutation W283X in the porphobilinogen deaminase gene among acute intermittent porphyria patients. *Hum. Hered.*, **54**, 69–81

438. Schwartz L, Balasso J, Baillet F, Brun B, Amman JP, Sasco AJ (2002) Cancer: the role of extra-cellular disease. *Med. Hypotheses*, **58**, 340–346

439. Sellors JW, Jeronimo J, Sankaranarayanan R, Wright TC, Howard M, Blumenthal PD (2002) Assessment of the cervix after acetic acid wash: inter-rater agreement using photographs. *Obstet. Gynecol.*, **99**, 635–640

440. Sellors J., Sankaranarayanan, R. (2003) *Colposcopy and Treatment of Cervical Intra-*

*epithelial Neoplasia: A Beginners' Manual*, Lyon, IARC Press

441. Sen U, Sankaranarayanan R, Mandal S, Ramanakumar AV, Parkin DM, Siddiqi M (2002) Cancer patterns in eastern India: the first report of the Kolkata Cancer Registry. *Int. J. Cancer*, **100**, 86–91

442. Serraino D, Dal Maso L, La Vecchia C, Franceschi S (2002) Invasive cervical cancer as AIDS defining illness in Europe. *AIDS*, **16**, 781–786

443. Sewram V, De Stefani E, Brennan P, Boffetta P (2003) Maté consumption and the risk of squamous cell esophageal cancer in Uruguay. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, **12**, 508–513

444. Shaham J, Knecht Y, Burstyn I, Kromhout H, Ferro G, Partanen T, Boffetta P (2003) Epidemiologic study of cancer mortality among Israeli asphalt workers. *Am. J. Ind. Med.*, **43**, 69–78

445. Shao Q, Tohma Y, Ohgaki H, Ohshima H (2002) Altered expression of Fas (APO-1, CD95) and Fas ligand in the liver of mice infected with *Schistosoma japonicum* and *Schistosoma mansoni*: implications for liver carcinogenesis. *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, **3**, 361–366

446. Shen M, Hung RJ, Brennan P, Malaveille C, Donato F, Placidi D, Carta A, Hautefeuille A, Boffetta P, Porru S (2003) Polymorphisms of the DNA repair genes XRCC1, XRCC3, XPD, interaction with environmental exposures, and bladder cancer risk in a case-control study in northern Italy. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, **12**, 1234–1240

447. Shiao YH, Ramakrishna G, Anderson LM, Perantoni AO, Rice JM, Diwan BA (2002) Down-regulation of von Hippel-Lindau protein in N-nitroso compound-induced rat non-clear cell renal tumors. *Cancer Lett.*, **179**, 33–38

448. Shin HR, Kim JY, Lee DH, Yoo KY, Lee DS, Franceschi S (2002) Hepatitis B and C virus prevalence in a rural area of South Korea: The role of acupuncture. *Br. J. Cancer*, **87**, 314–318

449. Shin HR, Lee DH, Herrero R, Smith J, Vaccarella S, Hong SH, Jung KY, Kim HH, Park UD, Cha HS, Park S, Muñoz N, Sniijders PJF, Meijer CJLM, Coursaget P, Franceschi S (2003) Prevalence of human papillomavirus infection in women in Busan, South Korea. *Int. J. Cancer*, **103**, 413–421

450. Sibert A, Goldgar DE (2003) The effect of disease penetrance, family size, and age of onset on family history with application to setting eligibility criteria for genetic testing. *Familial Cancer*, **2**, 35–42

451. Sieri S, Agudo A, Kesse E, Klipstein-Grobusch K, San-José B, Welch AA, Krogh V, Luben R, Allen N, Overvad K, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F, Thiébaud A, Miller AB, Boeing H, Kolyva M, Saieva C, Celentano E, Ocké MC, Peeters PHM, Brustad M, Kumle M, Dorransoro M, Fernandez Feito A, Mattisson I, Weinhall L, Riboli E, Slimani N (2002) Patterns of alcohol consumption in 10 European countries participating in the EPIC project. *Public Health Nutr.*, **5**, 1287–1296

452. Simard J, Dumont M, Labuda D, Sinnott D, Meloche C, El-Alfy M, Berger L, Lees E, Labrie F, Tavtigian SV (2003) Prostate cancer susceptibility genes: lessons learned and challenges posed. *Endocr. Relat. Cancer*, **10**, 225–259

453. Slattery ML, Levin TR, Edwards S, Goldgar DE, Holubkov R (2003) Family history and colorectal cancer: predictors of risk. *Cancer Causes Control*, **14**, 879–887

454. Slimani N, Bingham S, Runswick S, Ferrari P, Day NE, Welch AA, Key TJ, Miller AB, Boeing H, Sieri S, Veglia F, Palli D, Panico S, Tumino R, Bueno-de-Mesquita B, Ocke MC, Clavel-Chapelon F, Trichopoulou A, van Staveren WA, Riboli E (2003) Group level validation of protein intakes estimated by 24-hour diet recall and dietary questionnaires against 24-hour urinary nitrogen in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) calibration study. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, **12**, 784–795

455. Slimani N, Fahey M, Welch AA, Wirfält E, Stripp C, Bergström E, Linseisen J, Schulze MB, Bamia C, Chloutsiakos Y, Veglia F, Panico S, Bueno-de-Mesquita HB, Ocke MC, Brustad M, Lund E, González CA, Barcos A, Berglund G, Winkvist A, Mulligan A, Appleby P, Overvad K, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F, Kesse E, Ferrari P, van Staveren W, Riboli E (2002) Diversity of dietary patterns observed in the EPIC project. *Public Health Nutr.*, **5**, 1311–1328

456. Slimani N, Kaaks R, Ferrari P, Casagrande C, Clavel F, Lotze G, Kroke A, Trichopoulos D, Trichopolou A, Lauria C, Bellegotti M, Ocké MC, Peeters PHM, Engeset D, Lund E, Agudo A, Larranaga N, Mattison I, Andren C, Johansson I, Davey G, Welch A, Overvad K, Tjønneland A, van Staveren WA, Saracci R, Riboli E (2002) EPIC calibration study: Rationale, design and population characteristics. *Public Health Nutr.*, **5**, 1125–1145

457. Slimani N, Valsta L, For the EFCOSUM Group (2002) Perspectives of using the EPIC-SOFT programme in the context of pan-European nutritional monitoring surveys: methodological and practical implications. *Eur. J. Clin. Nutr.*, **56 Suppl. 2**, S63–74

458. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, Franceschi S, Beral V (2003) Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet*, **361**, 1159–1167

459. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Muñoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, Castellsagué X, Meijer CJLM, van den Brule AJC, Franceschi S, Ashley R (2002) Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J. Natl Cancer Inst.*, **94**, 1604–1613

460. Smith JS, Muñoz N, Herrero R, Eluf-Neto J, Ngelangel C, Franceschi S, Bosch FX, Walboomers JMM, Peeling RW (2002) Evidence for *Chlamydia trachomatis* as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines. *J. Infect. Dis.*, **185**, 324–331

461. Smith JS, Robinson NJ (2002) Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus

types 1 and 2: a global review. *J. Infect. Dis.*, **186** (Suppl. 1), S3-S28

462. Smits KM, Benhamou S, Garte S, Wejlenberg MP, Alamanos Y, Ambrosone C, Autrup H, Autrup JL, Baranova H, Bathum L, Boffetta P, Bouchardy C, Brockmoller J, Bulkiewicz D, Cascorbi I, Clapper ML, Coutelle C, Daly A, Muzi G, Dolzan V, Duzhak TG, Farker K, Golka K, Haugen A, Hein DW, Hildesheim A, Hirvonen A, Hsieh L, Ingelman-Sundberg M, Kalina I, Kang D, Katoh T, Kihara M, Kim H, Kiyohara C, Kremers P, Lazarus P, Le Marchand L, Lechner MC, London S, Manni JJ, Maudard CM, Morgan GJ, Morita S, Nazar-Stewart V, Nedelcheva Kristensen V, Oda Y, Parl FF, Peters WHM, Rannug A, Rebbeck T, Ribeiro Pinto LF, Risch A, Romkes M, Salagovic J, Schoket B, Seidegard J, Shields PG, Sim E, Sinnett D, Strange RC, Stucker I, Sugimura H, To-Figuera J, Vineis P, Yu MC, Zheng W, Pedotti P, Taioli E (2003) Association of metabolic gene polymorphisms with tobacco consumption in healthy controls. *Int. J. Cancer* (sous presse)

463. Sobol H, Benziane A, Kerangueven F, Yin L, Noguchi T, Pauly S, Eisinger F, Longy M, Romeo G, Lenoir G, Bimbaum D (2002) Genome-wide search for loss of heterozygosity in Burkitt lymphoma cell lines. *Genes Chromosom. Cancer*, **33**, 217-224

464. Soliman AS, Wang X, DiGiovanni J, Eissa S, Morad M, Vulimiri S, Mahgoub KG, Johnston DA, Do KA, Seifeldin IA, Boffetta P, Bondy ML (2003) Serum organochlorine levels and history of lactation in Egypt. *Environ. Res.*, **92**, 110-117

465. Southgate D., van Staveren, W., Slimani, N., Riboli, E., eds (2003) *Food Consumption, Anthropometrics and Physical Activity in the EPIC cohorts from 10 European Countries* (Public Health Nutrition, Vol. 5 (6B))

466. Speina E, Ziolkowska M, Barbin A, Gackowski D, Kowalewski J, Graziewicz MA, Siedlecki JA, Olinski R, Tudek B (2003) Decreased repair activities of 1,N<sup>6</sup>-etheno-adenine and 3,N<sup>6</sup>-ethenocytosine in lung adenocarcinoma patients. *Cancer Res.*, **63**, 4351-4357

467. Sriamporn S, Pengsaa P, Hakama M, Suwanrungruang K, Parkin DM (2003) Cervix cancer in Khon Kaen, northeast Thailand, 1985-1999. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* (sous presse)

468. Sriamporn S, Setiawan V, Pisani P, Suwanrungruang K, Sirijaichingkul S, Mairiang P, Parkin DM (2002) Gastric cancer: the roles of diet, alcohol drinking, smoking and *Helicobacter pylori* in northeastern Thailand. *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, **3**, 345-352

469. Stattin P, Biessy C, Lukanova A, Soderberg S, Palmqvist R, Kaaks R, Olsson T, Jellum E (2003) Obesity and colon cancer: does leptin provide a link? *Int. J. Cancer* (sous presse)

470. Stattin P, Kaaks R (2003) Prostate cancer, insulin, and androgen deprivation therapy. *Br. J. Cancer*, **89**, 1814-1815

471. Stattin P, Kaaks R (2003) Re: Insulin resistance and prostate cancer risk. *J. Natl Cancer Inst.*, **95**, 1086-1087. *J. Natl Cancer Inst.*, **95**, 1086-1087

472. Stattin P, Kaaks R, Johansson R, Gislefoss R, Soderberg S, Alfthan H, Stenman UH, Jellum E, Olsson T (2003) Plasma leptin is not associated with prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, **12**, 474-475

473. Stattin P, Palmqvist R, Söderberg S, Biessy C, Ardnor B, Hallmans G, Kaaks R, Olsson T (2003) Plasma leptin and colorectal cancer risk: a prospective study in Northern Sweden. *Oncol. Rep.*, **10**, 2015-2021

474. Stattin P, Soderberg S, Biessy C, Lenner P, Hallmans G, Kaaks R, Olsson T (2003) Leptin and breast cancer risk; a prospective study in Northern Sweden. *Breast Cancer Res. Treat.* (sous presse)

475. Stattin P, Stenman UH, Riboli E, Hallmans G, Kaaks R (2002) Ratios of IGF-I, IGF binding protein-3, and prostate-specific antigen in prostate cancer detection. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **86**, 5745-5748

476. Stewart B., Kleihues, P., eds (2003) *World Cancer Report*, Lyon, IARC Press

477. Strickland PT, Qian Z, Friesen MD, Rothman N, Sinha R (2002) Metabolites of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo(4,5-b)pyridine (PhIP) in human urine after consumption of charbroiled or fried beef. *Mutat. Res.*, **506-507**, 163-173

478. Stücker I, Meguellati D, Boffetta P, Cené S, Margelin D, Hémon D (2003) Cohort mortality study among French asphalt workers. *Am. J. Ind. Med.*, **43**, 58-68

479. Sukvirach S, Smith JS, Tunsakul S, Muñoz N, Kesarat W, Opasatian O, Chichareon S, Kaenploy V, Ashley R, Meijer CJLM, Srijders PJF, Coursaget P, Franceschi S, Herrero R (2003) Population-based human papillomavirus prevalence in Lampang and Songkla, Thailand. *J. Infect. Dis.*, **187**, 1246-1256

480. Sumegi J, Seemayer TA, Huang D, Davis JR, Morra M, Gross TG, Yin L, Romeo G, Klein E, Terhorst C, Lanzy A (2002) A spectrum of mutations in SH2D1A that causes X-linked lymphoproliferative disease and other Epstein-Barr virus-associated illnesses. *Leuk. Lymphoma*, **43**, 1189-1201

481. Suzuki T, Friesen MD, Ohshima H (2003) Formation of diimino-imidazole nucleoside from 2'-deoxyguanosine by singlet oxygen generated by methylene blue photooxidation. *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 2157-2162

482. Suzuki T, Friesen MD, Ohshima H (2003) Identification of products formed by reaction of 3,5-di-O-acetyl-2'-deoxyguanosine with hypochlorous acid or a myeloperoxidase-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Cl<sup>-</sup> system. *Chem. Res. Toxicol.*, **16**, 389

483. Suzuki T, Masuda M, Friesen MD, Fenet B, Ohshima H (2002) Novel products generated from 2'-deoxyguanosine by hypochlorous acid or a myeloperoxidase-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Cl<sup>-</sup> system: identification of diimino-imidazole and amino-imidazolone nucleosides. *Nucleic Acids Res.*, **30**, 2555-2564

484. Suzuki T, Ohshima H (2002) Nicotine-modulated formation of spiroiminodihydroantoin nucleoside via 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine in 2'-deoxyguanosine-hypochlorous acid reaction. *FEBS Lett.*, **516**, 67-70

485. Suzuki T, Ohshima H (2003) Modification by fluoride, bromide, iodide, thiocyanate and nitrite anions of reaction of a myeloperoxidase-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Cl<sup>-</sup> system with nucleosides. *Acta Cardiol.*, **51**, 301-304

486. Szabo C, Schutte M, Broeks A, Houwing-Duistermaat JJ, Thorstenson YR, Durocher F, Oldenburg RA, Wasielewski M, Odeyrey F, Thompson D, Floore AN, Kraan J, Klijn JGM, van den Ouweland AMW, the BRCA-X Consortium, CFRBCS, INHERIT BRCAs, Wagner TMU, Devilee P, Simard J, van't Veer LJ, Goldgar DE, Meijers-Heijboer H (2003) Are ATM mutations 7271TG and IVS10-6TG really high-risk breast cancer-susceptibility alleles? *Cancer Res.* (sous presse)

487. Szymańska K, Hainaut P (2003) TP53 and mutations in human cancer. *Acta Biochim. Pol.*, **50**, 231-238

488. Szymańska K, Lesi F, Kirk GD, Sam O, Tanière P, Scoazec JY, Mendy M, Friesen MD, Montesano R, Hainaut P (2003) Ser-249 TP53 mutation in tumour and plasma DNA of hepatocellular carcinoma patients from a high incidence area in The Gambia, West Africa. *Int. J. Cancer* (sous presse)

489. Taioli E, Gaspari L, Benhamou S, Boffetta P, Brockmoller J, Bulkiewicz D, Cascorbi I, Clapper ML, Dolzan V, Haugen A, Hirvonen A, Husgafvel-Pursiainen K, Kalina I, Kremers P, Le Marchand L, London S, Rannug A, Romkes M, Schoket B, Seidegard J, Strange RC, Stücker I, To-Figuera J, Garte S (2003) Polymorphisms in CYP1A1, GSTM1, GSTT1 and lung cancer below the age of 45 years. *Int. J. Epidemiol.*, **32**, 60-63

490. Tanaka S, Akaike T, Wu J, Fang J, Sawa T, Ogawa M, Beppu T, Maeda H (2003) Modulation of tumor-selective vascular blood flow and extravasation by the stable prostaglandin I<sub>2</sub> analogue beraprost sodium. *J. Drug Target.*, **11**, 45-52

491. Tanière P, Borghi-Scoazec G, Saurin JC, Lombard-Bohas C, Boulez J, Berger F, Hainaut P, Scoazec JY (2002) Cytokeratin expression in adenocarcinomas of the esophagogastric junction: a comparative study of adenocarcinomas of the distal esophagus and of the proximal stomach. *Am. J. Surg. Pathol.*, **26**, 1213-1221

492. Tanière P, Castren K, Hainaut P (2002) Patterns of TP53 mutations in cancers of the esophagus and esophago-gastric junction: correlations with risk factors and functional implications. In: Imamura M, ed., *Superficial Esophageal Neoplasm. Pathology, Diagnosis and Therapy*, pp. 159-168, Tokyo, Springer Verlag

493. Tavani A, Bertuzzi M, Talamini R, Gallus S, Parpinel M, Franceschi S, Levi F, La Vecchia C (2003) Coffee and tea intake and risk of oral, pharyngeal and esophageal cancer. *Oral Oncol.*, **39**, 695-700

494. Tavani A, Pelucchi C, Parpinel M, Negri E, Franceschi S, Levi F, La Vecchia C (2003) n-3 polyunsaturated fatty acid intake and cancer risk in Italy and Switzerland. *Int. J. Cancer*, **105**, 113-116

495. Terry P, Vainio H, Wolk A, Weiderpass E (2002) Dietary factors in relation to endometrial

- cancer: a nationwide case-control study in Sweden. *Nutr. Cancer*, **42**, 25–32
496. Terry P, Weiderpass E, Östensson CG, Cnattingius S (2003) Cigarette smoking and the risk of gestational and pregestational diabetes in two consecutive births. *Diabetes Care*, **26**, 2994–2998
497. Terry P, Wolk A, Vainio H, Weiderpass E (2002) Fatty fish consumption lowers the risk of endometrial cancer: a nationwide case-control study in Sweden. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, **11**, 143–145
498. Terry PD, Rohan TE, Franceschi S, Weiderpass E (2002) Cigarette smoking and endometrial cancer risk. *Lancet Oncol.*, **3**, 470–480
499. Thierry-Chef I, Pernicka F, Marshall M, Cardis E, Andreo P (2002) Study of a selection of 10 historical types of dosimeter: variation of the response to  $H_p(10)$  with photon energy and geometry of exposure. *Radiat. Protect. Dosim.*, **102**, 101–113
500. Thiffault I, Hamel N, Pal T, Marcus VA, Farber D, Deschenes J, Odefrey F, Goldgar DE, Narod S, Meschino W, Watters AK, MacNamra E, Chong G, Foulkes WD (2003) Germline truncating mutations in both MSH2 and BRCA2 in a single kindred. *Br. J. Cancer* (sous presse)
501. Thomas G, Hashibe M, Jacob BJ, Ramadas K, Mathew B, Sankaranarayanan R, Zhang Z-F (2003) Risk factors for multiple oral premalignant lesions. *Int. J. Cancer*, **107**, 285–291
502. Thomas JO, Herrero R, Omigbodun AA, Ojemakinde K, Ajayi IO, Fawole A, Oladepo O, Smith JS, Arslan A, Muñoz N, Snijders PJF, Meijer CJLM, Franceschi S (2003) Prevalence of papillomavirus infection in women in Ibadan, Nigeria: a population-based study. *Br. J. Cancer* (sous presse)
503. Thompson D, Easton DF, Goldgar DE (2003) A full-likelihood method for the evaluation of causality of sequence variants in family data. *Am. J. Hum. Genet.*, **73**, 652–655
504. Thompson D, Stram D, Goldgar DE, Witte JS (2003) Haplotype tagging single nucleotide polymorphisms and association studies. *Hum. Hered.*, **56**, 48–55
505. Thompson D, Szabo C, Mangion J, Odenburg R, Odefrey F, Seal S, Barfoot R, Kroeze-Jansema K, Teare D, Renard H, KConfab Consortium, Mann G, Hopper JL, Buy S, Andrulis I, Senie R, Daly M, West D, Ostlander E, Offit K, Peretz T, Osario A, Benitez J, Nathanson K, Sinilnikova O, Olah E, Bignon Y-J, Ruiz P, Badzioch M, Vasen H, Futreal A, Phelan C, Narod S, Lynch HT, Ponder B, Eeles R, Meijers-Heijboer H, Stoppa-Lyonnet D, Couch F, Eccles D, Evans G, Chang-Claude J, Lenoir G, Weber B, Devilee P, Easton DF, Goldgar DE, Stratton MR (2002) Evaluation of linkage of breast cancer to the putative BRCA3 locus on chromosome 13q21 in 128 multiple case families from the Breast Cancer Linkage Consortium. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **99**, 827–831
506. Tommasino M, Accardi R, Caldeira S, Dong W, Malanchi I, Smet A, Zehbe I (2003) The role of TP53 in cervical carcinogenesis. *Hum. Mutat.*, **21**, 307–312
507. Tong W-M, Cortes U, Hande MP, Ohgaki H, Cavalli LR, Lansdorp PM, Haddad BR, Wang Z-Q (2002) Synergistic role of Ku80 and poly(ADP-ribose) polymerase in suppressing chromosomal aberrations and liver cancer formation. *Cancer Res.*, **62**, 6990–6996
508. Tong W-M, Ohgaki H, Huang H, Granier C, Kleihues P, Wang Z-Q (2003) Null mutation of DNA strand break-binding molecule poly(ADP-ribose) polymerase causes medulloblastomas in  $p53^{+/-}$  mice. *Am. J. Pathol.*, **162**, 343–352
509. Tonnison N, Zernant J, Krug A, Pavel H, Slavin G, Roomere H, Meiel A, Hainaut P, Metspalu A (2002) Evaluating the arrayed primer extension resequencing assay of TP53 tumor suppressor gene. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **99**, 5503–5508
510. Toraason M, Anderson M, Bogdanffy M, Dankovic D, Faustman E, Foster P, Frederick C, Haber L, Kimmel CA, Lewis C, McClellan R, Melnick R, Mirer F, Morgan K, Schaefer V, Silbergeld E, Slikker W, Swenberg J, Vainio H (2002) Improving risk assessment: toxicological research needs. *Hum. Ecol. Risk Assess.*, **8**, 1405–1419
511. Travier N, Gridley G, Blair A, Dosemeci M, Boffetta P (2003) Cancer incidence among male Swedish veterinarians and other workers of the veterinary industry: a record-linkage study. *Cancer Causes Control*, **14**, 587–593
512. Travier N, Gridley G, De Roos AJ, Plato N, Moradi T, Boffetta P (2002) Cancer incidence of dry cleaning, laundry and ironing workers in Sweden. *Scand. J. Work Environ. Health*, **28**, 341–348
513. Turano LM, Laudico AV, Esteban DB, Pisani P, Parkin DM (2002) Reduction of death certificate only (DCO) registrations by active follow back. *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, **3**, 133–135
514. Tyczynski JE (2003) A plateau of breast cancer mortality in Poland - an impact of time periods or birth generations? A jointpoint regression and APC analysis of recent time trends. *Nowotwory J. Oncol.*, **53**, 398–404
515. Tyczynski JE (2003) Czy w Polsce mozna ograniczyc umieralnosc na nowotwory zlosliwe piersi poprzez zorganizowany screening [in Polish]. *Nowotwory J. Oncol.*, **52**, 523–526
516. Tyczynski JE (2003) Epidemiologia nowotworów zlosliwych w Polsce [in Polish]. In: Kulakowskiego A, Skowronskiej-Gardas A, eds, *Onkologia*, pp. 17–20, Varsovie, Wydawnictwo Lekarskie PZWL
517. Tyczynski JE (2003) Srodowiskowe przyczyny chrob nowotworowych i mozliwosci zapobiegania (profilaktyka pierwotna) [in Polish]. In: Kulakowskiego A, Skowronskiej-Gardas A, eds, pp. 21–27, Varsovie, Wydawnictwo Lekarskie PZWL
518. Tyczynski J., Démaret, E., Parkin, D. (2003) *Standards and Guidelines for Cancer Registration in Europe* (IARC Technical Publication No. 40), Lyon, IARCPress
519. Upham BL, Suzuki J, Chen G, Wang Y, McCabe LR, Chang CC, Krutovskikh VA, Yamasaki H, Trosko JE (2003) Reduced gap junctional intercellular communication and altered biological effects in mouse osteoblast and rat liver oval cell lines transfected with dominant-negative connexin 43. *Mol. Carcinog.*, **37**, 192–201
520. Vainio H (2002) Social responsibility in cancer prevention research: IARC as a 'global science force'. *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, **3**, 267–272
521. Vainio H (2002) The need for preventive drugs and vaccines in global cancer control: a challenge for public health and for industry. *Toxicol. Indust. Health*, **18**, 84–90
522. Vainio H (2003) Acrylamide in heat-processed foods – a carcinogen looking for human cancer? *Eur. J. Epidemiol.* (sous presse)
523. Vainio H (2003) Developments and challenges in cancer prevention research – the role of the pharmaceutical industry. In: *Business Briefing: European Pharmacotherapy*, pp. 50–56, Londres, WMRC
524. Vainio H (2003) Obituary on Dr Eino Hietanen. *Toxicol. Lett.*, **136**, 161–162
525. Vainio H (2003) Targeting angiogenesis - a novel mode in cancer chemoprevention. *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, **4**, 83–86
526. Vainio H, Fletcher T, Boffetta P (2002) Occupational causes of cancer. In: Alison M, ed., *The Cancer Handbook* Vol. 1), pp. 413–419, Londres, Nature Publishing Group
527. Vainio H, Hietanen E (2003) Causes of cancer and opportunities for prevention. In: Vainio HU, Hietanen EK, eds, *Mechanisms in Carcinogenesis and Cancer Prevention* (Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 156), pp. 1–11, Heidelberg, Springer Verlag
528. Vainio H, Kaaks R, Bianchini F (2002) Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. *Eur. J. Cancer Prev.*, **11** (Suppl. 2), S94-S100
529. Vainio H, Luoma R (2003) In memoriam: Eino Kalervo Hietanen. *Suomen Laakarilehti*, **39**, 3912
530. Vainio H, Morgan G, Elwood P (2002) The public health potential of aspirin. *Pharmacol. Toxicol.*, **91**, 49–50
531. Vainio H, Stayner L (2002) Can health promotion at the workplace help prevent cancer? *Scand. J. Work Environ. Health*, **28**, 137–139
532. Vainio H, Weiderpass E (2003) Hormone replacement therapy for symptoms but not for chemoprevention of chronic diseases. *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, **4**, 275–276
533. Vainio H, Weiderpass E (2003) Smokeless tobacco and Swedish snus: issues of science, public health and ethics. *People and Work* (sous presse)
534. Vainio H, Weiderpass E (2003) Smokeless tobacco: harm reduction or nicotine overload? *Eur. J. Cancer Prev.*, **12**, 89–92



535. Vecchio D, Sasco AJ, Cann CI (2003) Occupational risk in health care and research. *Am. J. Ind. Med.*, **43**, 369–397
536. Veierød MB, Weiderpass E, Thom M, Hansson J, Lund E, Armstrong B, Adami HO (2003) A prospective study of pigmentation characteristics, sun exposure, and risk of cutaneous malignant melanoma. *J. Natl Cancer Inst.*, **95**, 1530–1538
537. Verkooijen HM, Fioretta G, Pache JC, Franceschi S, Raymond L, Schubert H, Bouchardy C (2003) Diagnostic changes as a reason for the increase in papillary thyroid cancer incidence in Geneva Switzerland. *Cancer Causes Control*, **14**, 13–17
538. Vicario G, French S, Little D, Forgiarini O, Bidoli E, Zanier L, Franceschi S (2002) Cervical cancer epidemiology in Friuli Venezia Giulia. *Tumori*, **88**, 457–460
539. Vineis P, Alavanja M, Buffler P, Fontham E, Franceschi S, Gao YT, Gupta PC, Hackshaw A, Matos E, Samet J, Sitas F, Straif K, Thun MJ, Wichmann HE, Wu AH, Zaridze D, Peto R, Doll R (2003) Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J. Natl Cancer Inst.* (sous presse)
540. Vizzaino AP, Moreno V, Lambert R, Parkin DM (2002) Time trends incidence of both major histologic types of esophageal carcinomas in selected countries, 1973–95. *Int. J. Cancer*, **99**, 860–868
541. Vulliet J, Hemery F, Sasco AJ, Le Maître B, Chivot M, Beaulieu F, Lepage E, Schmutz JL, Le Maître M (2002) Tabac et pathologie des glandes sébacées. *Nouv. Dermatol.*, **21**, 280
542. Wabinga H, Ramanakumar AV, Banura C, Luwaga A, Namboze S, Parkin DM (2003) Survival from cervix cancer patients in Kampala, Uganda, 1995–1997. *Br. J. Cancer*, **89**, 65–69
543. Wang H, Chia KS, Du WB, Lee J, Sankaranarayanan R, Sankila R, Sng I, Seow A, Lee HP (2003) Population-based survival for cervical cancer in Singapore, 1968–1992. *Am. J. Obst. Gynecol.*, **188**, 324–329
544. Wang Z-Q (2003) Animal models for mechanistic cancer research. In: Vainio HU, Hietanen EK, eds, *Mechanisms in Carcinogenesis and Cancer Prevention* (Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 156), pp. 271–288, Heidelberg, Springer Verlag
545. Wangai P, Monk J, Sasco AJ (2003) Attitudes of randomly selected urban women on cigarette smoking during pregnancy. *Health Line*, **7**, 25–28
546. Wangai P, Mwangi G, Sasco AJ (2003) Reasons for tobacco use among African university students in Nairobi, Kenya. *Health Line*, **7**, 29–31
547. Watanabe T, Huang H, Nakamura M, Wischhusen J, Weller M, Kleihues P, Ohgaki H (2002) Methylation of the p73 gene in gliomas. *Acta Neuropathol.*, **104**, 357–362
548. Watanabe T, Nakamura M, Kros JM, Burkhard C, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H (2002) Phenotype versus genotype correlation in oligodendrogliomas and low-grade diffuse astrocytomas. *Acta Neuropathol.*, **103**, 267–275
549. Wedrén S, Rylander T, Granath F, Weiderpass E, Ingelman-Sundberg M, Persson I, Magnusson C (2003) Catechol-O-methyl transferase gene polymorphism and postmenopausal breast cancer risk. *Carcinogenesis*, **24**, 681–687
550. Weiderpass E, Brismar K, Bellocco R, Vainio H, Kaaks R (2003) Serum levels of insulin-like growth factor-I, IGF-binding protein 1 and 3, and insulin and endometrial cancer risk. *Br. J. Cancer*, **89**, 1697–1704
551. Weiderpass E, Vainio H, Kauppinen T, Vasama-Neuvonen K, Partanen T, Pukkala E (2003) Occupational exposures and gastrointestinal cancers among Finnish women. *J. Occup. Env. Med.*, **45**, 305–315
552. Weiderpass E, Ye W, Vainio H, Kaaks R, Adami H-O (2002) Diabetes mellitus and ovarian cancer (Sweden). *Cancer Causes Control*, **13**, 759–764
553. Weiderpass E, Ye W, Vainio H, Kaaks R, Adami H-O (2002) Reduced risk of prostate cancer among patients with diabetes mellitus. *Int. J. Cancer*, **102**, 258–261
554. Welch AA, Lund E, Amiano P, Dorronsoro M, Brustad M, Kumle M, Rodriguez M, Lasheras C, Janzon L, Jansson J, Luben R, Spencer EA, Overvad K, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F, Linseisen J, Klipstein-Grobusch K, Benetou V, Zavitsanos X, Tumino R, Galasso R, Bueno-de-Mesquita HB, Ocké MC, Charrondière UR, Slimani N (2002) Variability of fish consumption within the 10 European countries participating in the EPIC study. *Public Health Nutr.*, **5**, 1273–1285
555. Wesseling C, Pukkala E, Neuvonen K, Kauppinen T, Boffetta P, Partanen T (2002) Cancer of the brain and nervous system and occupational exposures in Finnish women. *J. Occup. Env. Med.*, **44**, 663–668
556. Wikman H, Piirila P, Rosenberg C, Luukkonen R, Kaaria K, Nordman H, Norppa H, Vainio H, Hirvonen A (2002) N-Acetyltransferase genotypes as modifiers of diisocyanate exposure-associated asthma risk. *Pharmacogenetics*, **12**, 227–233
557. Wirfält E, McTaggart A, Pala V, Gullberg B, Frasca G, Panico S, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PHM, Engeset D, Skeie G, Chirlaque MD, Amiano P, Lundin E, Mulligan A, Spencer EA, Overvad K, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F, Linseisen J, Nöthlings U, Polychronopoulos E, Georga K, Charrondière UR, Slimani N (2002) Food sources of carbohydrates in a European cohort of adults. *Public Health Nutr.*, **5**, 1197–1215
558. Wischhusen J, Jung G, Radovanovic I, Beier C, Steinbach JP, Rimmer A, Huang H, Schulz JB, Ohgaki H, Aguzzi A, Rammensee HG, Weller M (2002) Identification of CD70-mediated apoptosis of immune effector cells as a novel immune escape pathway of human glioblastoma. *Cancer Res.*, **62**, 2592–2599
559. Wischhusen J, Naumann U, Ohgaki H, Rastinejad F, Weller M (2003) CP-31398, a novel p53-stabilizing agent, induces p53-dependent and p53-independent glioma cell death. *Oncogene*, **22**, 8233–8245
560. Wünsch-Filho V, Boffetta P, Colin D, Moncau JE (2002) Familial cancer aggregation and the risk of lung cancer. *São Paulo Med. J.*, **120**, 38–44
561. Yang L, Parkin DM, Li L, Chen Y (2003) Estimation and projection of the national profile of cancer mortality in China: 1991–2005. *J. Natl Cancer Inst.* (sous presse)
562. Yang L, Parkin DM, Li L, Chen Y (2003) Sources of information on the burden of cancer in China. *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, **4**, 23–30
563. Yang L, Parkin DM, Li L, Chen Y (2003) Time trends in cancer mortality in China: 1987–1999. *Int. J. Cancer*, **106**, 771–783
564. Ye W, Lagergren J, Weiderpass E, Nyren O, Adami H-O, Ekblom A (2002) Alcohol abuse and the risk of pancreatic cancer. *Gut*, **51**, 236–239
565. Yin L, Al-Alem JJ, Liang J, Tong WM, Li C, Badiali M, Medard JJ, Sumegi J, Wang Z-Q, Romeo G (2003) Mice deficient in the X-linked lymphoproliferative disease gene *sap* exhibit increased susceptibility to murine gamma-herpesvirus-68 and hypo-gammaglobulinemia. *J. Med. Virol.*, **71**, 446–455
566. Zeleniuch-Jacquotte A, Shore RE, Koenig KL, Akhmedkhanov A, Afanasyeva Y, Kato I, Kim MY, Rinaldi S, Kaaks R, Toniolo P (2003) Postmenopausal serum levels of estrogen, androgen, and SHBG and breast cancer: long-term results of a prospective study. *Br. J. Cancer* (sous presse)
567. Zhi X, Szabo C, Chopin S, Suter N, Wang Q-S, Ostrand EA, Sinilnikova OM, Lenoir GM, Goldgar D, Shi Y-R (2002) BRCA1 and BRCA2 sequence variants in Chinese breast cancer families. *Hum. Mutat.*, **20**, 474
568. Ziegler J, Newton R, Bourbouliou D, Casabonne D, Beral V, Mbidde E, Carpenter L, Reeves G, Parkin DM, Wabinga H, Mbulaiteye S, Jaffe H, Weiss R, Boshoff C, Uganda Kaposi's Sarcoma Study Group (2003) Risk factors for Kaposi's sarcoma: a case-control study of HIV-seronegative people in Uganda. *Int. J. Cancer*, **103**, 233–240
569. Zienolddiny S, Ryberg D, Maggini V, Skaug V, Canzian F, Haugen A (2003) Polymorphisms of the interleukin-1 beta gene are associated with increased risk of non-small cell lung cancer. *Int. J. Cancer* (sous presse)
570. Znaor A, Brennan P, Gajalakshmi V, Mathew A, Shanta V, Varghese C, Boffetta P (2003) Independent and combined effects of tobacco smoking, chewing, and alcohol drinking on the risk of oral, pharyngeal and esophageal cancers in Indian men. *Int. J. Cancer*, **105**, 681–686

## Index des auteurs

Les nombres correspondent à ceux de la liste des publications du personnel du CIRC, pages 173–188

- Abdulrazik M, 215  
 Abraham E, 388  
 Abrahamowicz M, 385  
 Accardi R, 99, 100, 267, 294, 506  
 Adami H-O, 77, 245–247, 536, 552, 553, 564  
 Adeleine P, 391  
 Adey N, 184  
 Adlercreutz H, 97  
 Afanasyeva Y, 3, 566  
 Agren A, 289  
 Aguado T, 111  
 Agudo A, 1, 86, 109, 306, 451, 456  
 Aguzzi A, 33, 558  
 Ahlberg S, 403  
 Ahibom A, 313, 392  
 Ahrens W, 53, 54, 92–95, 271, 356  
 Airoidi L, 74  
 Ajayi IO, 502  
 Ajiki W, 256  
 Akabane M, 144  
 Akaike T, 2, 145, 435, 490  
 Akano AO, 237  
 Akhmedkhanov A, 3, 206, 279–283, 285, 399, 404, 566  
 Akuta T, 145, 435  
 Al-Alem U, 565  
 Alamanos Y, 462  
 Alavanja M, 539  
 Albertini A, 136  
 Alexandrie A-K, 30  
 Alfthan H, 472  
 Allen N, 240, 306, 451  
 Allen NE, 4–6, 126, 192, 235  
 Aller A, 202  
 Almirall R, 128  
 Alonso C, 103  
 Altenburg H-P, 306  
 Altieri A, 7, 8, 169, 389  
 Alunni-Fabbroni M, 288  
 Amado J, 372, 373  
 Aman P, 97  
 Ambrosone C, 462  
 Amestoy GM, 298  
 Amiano P, 154, 202, 306, 554, 557  
 Amman JP, 438  
 Amorim A, 270  
 Andersen A, 55, 105, 238, 269  
 Anderson LM, 447  
 Anderson M, 510  
 Andreassen Rix B, 105, 269  
 Andren C, 192, 456  
 Andreo P, 499  
 Andreoni M, 150  
 Andrizzi C, 304  
 Andrusis I, 505  
 Angèle S, 9–12, 151, 299, 319  
 Anh PTH, 13, 160  
 Antilia S, 204  
 Aparicio S, 14  
 Appleby P, 187, 455, 458  
 Appleby PN, 4–6, 126  
 Ardanaz E, 192, 235  
 Ardnor B, 473  
 Armengod ME, 103  
 Armstrong B, 536  
 Arnuti B, 391  
 Arrossi S, 15  
 Arslan A, 309–312, 502  
 Arslan AA, 16  
 Arslan R, 286  
 Ascunce N, 32  
 Ashley R, 13, 459, 479  
 Astrakianakis G, 233  
 Ateenyi-Agaba C, 329  
 Attfield M, 292  
 Attfield M, 293  
 Atuma S, 183  
 Auer B, 200  
 Augey L, 391  
 Augustin LS, 17  
 Augustin LSA, 18–20, 218  
 Aune M, 183  
 Autier P, 76  
 Autrup H, 143, 462  
 Autrup JL, 462  
 Axelsen M, 218  
 Axelson O, 322, 323  
 Baden H, 14  
 Badiali M, 565  
 Badzioch M, 357, 402, 505  
 Baeza N, 21, 22  
 Baffast S, 344  
 Baiget M, 103  
 Baillet F, 438  
 Baines C, 328  
 Balaram P, 23, 201, 387  
 Balasso J, 438  
 Balmana J, 103  
 Bamia C, 1, 455  
 Bancel B, 147  
 Banura C, 542  
 Baranova H, 462  
 Barbin A, 24, 25, 466  
 Barcos A, 455  
 Bardin-Mikolajczak A, 274  
 Barfoot R, 303, 505  
 Barik S, 29  
 Baris D, 26  
 Barjhoux L, 436  
 Bamstead M, 14  
 Baron JA, 26  
 Barrera-Saldaña HA, 402  
 Barricate A, 240, 306, 393  
 Barrios E, 131  
 Barroso A, 103  
 Bartal M, 428  
 Bartelink H, 76  
 Bartels C, 303  
 Bartolucci GB, 27  
 Baselga J, 76  
 Basu P, 28  
 Basu PS, 29  
 Bathum L, 462  
 Batura-Gabryel H, 58, 271  
 Beaulieu F, 541  
 Beauvais P, 10  
 Becker W, 110  
 Bégin D, 278  
 Beier C, 558  
 Bell DA, 87, 143  
 Bellati C, 224  
 Bellegotti M, 456  
 Belletti I, 32  
 Belli S, 278  
 Bellingard-Deybach F, 139  
 Bellocco R, 550  
 Bellu F, 161  
 Bellvitge Colorectal Cancer Study Group, 261  
 Benetaieb B, 391  
 Benetou V, 191, 554  
 Benhaïm-Luzon V, 426–428  
 Benhamou S, 30, 58, 86, 87, 113, 195, 268, 271, 308, 462, 489  
 Benitez J, 103, 505  
 Benziane A, 463  
 Beppu T, 490  
 Beral V, 72, 187, 329–331, 458, 568  
 Bérez V, 129  
 Bergdahl I, 93, 95  
 Bergdahl IA, 53, 54, 94  
 Berger F, 491  
 Berger L, 452  
 Bergeret A, 105, 269  
 Bergeron C, 432  
 Bergh A, 97  
 Berglund G, 45, 191, 202, 229, 240, 289, 306, 393, 455  
 Bergmann MM, 192  
 Bergström E, 272, 455  
 Berke G, 31  
 Bernard F, 432  
 Berrington de Gonzalez A, 187, 458  
 Bemino F, 3  
 Berrino F, 32, 59, 202, 224, 279, 281–283, 285, 286, 306  
 Berry R, 301  
 Berthet P, 180  
 Bertolino P, 33–35  
 Bertozzi A-I, 432  
 Bertrand Y, 432  
 Bertuzzi M, 66, 493  
 Besson H, 36, 422–424  
 Betancur C, 37  
 Betz CS, 255  
 Bhatnager D, 436  
 Bhatnagar S, 184  
 Bhattacharya D, 29  
 Bhisey R, 195  
 Bhothisuwan K, 357  
 Bhoumik A, 380  
 Bhurgri A, 38  
 Bhurgri Y, 38  
 Bianchini F, 39–42, 422, 528  
 Bianco E, 304  
 Bidoli E, 43, 44, 538  
 Biemat W, 141  
 Biessy C, 224, 228, 229, 279–286, 351, 352, 399, 400, 469, 473, 474  
 Bignon YJ, 180, 505  
 Bingham S, 333, 454  
 Bingham SA, 45  
 Birnbaum D, 463  
 Bjerselius R, 183  
 Blair A, 511  
 Bloom G, 263  
 Bloom GC, 46, 179, 262  
 Blumenthal PD, 439  
 Boeing H, 39, 45, 154, 191, 192, 240, 306, 393, 451, 454  
 Boffetta P, 27, 30, 32, 38, 47–62, 76, 84, 86, 87, 91–95, 105, 113, 130–133, 135, 136, 143, 168, 195, 204, 231, 233, 238, 241, 242, 246, 247, 265, 268, 269, 271, 278, 290, 292, 301, 302, 305, 344, 353, 356, 396, 443, 444, 446, 462, 464, 478, 489, 511, 512, 526, 555, 560, 570  
 Bogdanffy M, 510  
 Bolm-Audorff U, 278  
 Boman G, 62  
 Bonadona V, 63, 64  
 Bondy ML, 464  
 Borel S, 113  
 Borghi-Scoazec G, 491  
 Borgne A, 139  
 Borrás J, 129  
 Bosch FX, 108  
 Bosch FX, 128, 129, 158, 317, 320, 321, 378, 459, 460  
 Bosch X, 109, 201, 332, 405  
 Bosetti C, 7, 18, 20, 43, 65–74, 148, 169–171, 173, 321, 358, 363, 459  
 Boshoff C, 329–331, 568  
 Boshuizen HC, 306  
 Bosma JJD, 219  
 Botha JL, 75  
 Botsi K, 272  
 Bouchardy C, 30, 87, 462, 537  
 Boukamp P, 100  
 Boulez J, 491  
 Bourboufia D, 329–331, 568  
 Bousarghin L, 329  
 Boutron-Ruault MC, 176  
 Boyle P, 76  
 Braaten T, 77, 88, 154, 245  
 Bradley L, 275  
 Braga C, 123, 161  
 Brambilla E, 322, 323  
 Branch RA, 143  
 Brat DJ, 107  
 Bray F, 75, 78–81, 134, 256, 314, 372, 373  
 Bray I, 85  
 Bray MS, 275  
 BRCA-X Consortium, 486  
 Brémond A, 12  
 Brenes F, 356  
 Brennan P, 30, 38, 49, 50, 82–87, 113, 130–133, 135, 168, 175, 195, 242, 268, 271, 290, 305, 353, 443, 446, 570  
 Brenner S, 14  
 Bressac-de-Paillerets B, 180  
 Briggs S, 184  
 Brinton LA, 278  
 Brismar K, 550  
 Brockmoller J, 143, 462, 489  
 Brockmüller J, 30, 204

Broeks A, 486  
 Bromen K, 322, 323  
 Brun B, 438  
 Brunekreef B, 94  
 Brunet JM, 129  
 Brunie J, 391  
 Brüske-Hohlfeld I, 58, 113, 271  
 Brustad M, 88, 154, 240, 451, 455, 554  
 Brzezniński S, 290  
 Budroni M, 161  
 Budworth P, 184  
 Bueno-de-Mesquita B, 306, 454  
 Bueno-de-Mesquita HB, 1  
 Bueno-de-Mesquita HB, 45, 89, 154, 191, 192, 234, 235, 240, 273, 393, 455, 554, 557  
 Buffler P, 539  
 Buffler PA, 86  
 Bugel I, 278  
 Burger PC, 107, 239  
 Burgess J, 270  
 Burkhard C, 90, 548  
 Burn J, 76  
 Burns HJG, 76  
 Burr GA, 91  
 Burstyn I, 51–54, 91–96, 231, 444  
 Butkiewicz D, 30, 204, 462, 489  
 Buy S, 505  
 Byland A, 97  
 Byrski T, 216  
 Calcutta Cervical Neoplasia Early Detection Study (CEDS) Group, 28  
 Calcutta Cervical Cancer Early Detection Group, 29  
 Caldeira S, 98–100, 288, 506  
 Calderon-Garcidueñas AL, 402  
 Camp NJ, 101, 165  
 Campa D, 102  
 Campergue L, 391  
 Campos B, 103  
 Cancer and AIDS Registry Linkage Study, 161  
 Cann CI, 428, 535  
 Cannings R, 184  
 Cantor K, 313  
 Canzian F, 102, 175, 260, 261, 569  
 Canzonieri V, 122  
 Capella G, 261  
 Capello D, 182  
 Caperte M, 178  
 Caporaso N, 87  
 Carbone A, 44, 182, 326  
 Cardis E, 104, 236, 499  
 Carel R, 105  
 Caron de Fromentel C, 117  
 Carpenter L, 329–331, 568  
 Carrera M, 109  
 Carriot F, 428  
 Carta A, 446  
 Casabonne D, 329–331, 568  
 Casagrande C, 1, 217, 393, 456  
 Cascorbi I, 195, 204, 462, 489  
 Casse H, 33, 35  
 Cassidy A, 290  
 Casson AG, 106  
 Castellano-Sanchez AA, 107  
 Castellsagué X, 108, 109, 120, 133, 158, 201, 320, 332, 405, 459  
 Castrén K, 492  
 Catala I, 128  
 Cathomas G, 141  
 Cavalli LR, 507  
 Cavenee WK, 239  
 Ceccherini I, 270  
 Celentano E, 451  
 Cenée S, 53, 54, 92, 93, 478  
 Cenni A, 91  
 CFRBCS, 486  
 Cha HS, 449  
 Chabrier A, 260  
 Chakrabarti RN, 28, 29  
 Chandrakha B, 410  
 Chang CC, 519  
 Chang-Claude J, 55, 238, 241, 303, 505  
 Chapman J, 14  
 Chapot B, 11  
 Charrondiére UR, 110, 214, 235, 272, 393, 554, 557  
 Chatenoud L, 173, 248, 389  
 Chatterjee R, 29  
 Checkoway H, 292, 293  
 Chen C, 87  
 Chen G, 519  
 Chen J, 293  
 Chen L, 184  
 Chen Q, 276  
 Chen Y, 561–563  
 Cherrie J, 55, 238  
 Chia JM, 14  
 Chia KS, 137, 543  
 Chichareon S, 108, 158, 479  
 Chiesara E, 27  
 Chirlaque MD, 192, 202, 557  
 Chithrathara K, 410  
 Chivot M, 541  
 Chloutsios Y, 455  
 Chompret A, 180, 432  
 Chong G, 500  
 Chopin S, 357, 390, 402, 436, 567  
 Choudhury D, 28, 29  
 Christensen L, 76  
 Christoffels A, 14  
 Church S, 110  
 Ciampi A, 154, 225  
 Cingolani A, 182  
 Clapper ML, 30, 204, 462, 489  
 Clark MS, 14  
 Clavel F, 393, 456  
 Clavel-Chapelon F, 1, 45, 154, 191, 192, 202, 235, 240, 272, 273, 306, 451, 454, 455, 554, 557  
 Clifford G, 159  
 Clifford GM, 111, 112, 120, 160  
 Clyne M, 275  
 Cnattingius S, 496  
 Coebergh JW, 134  
 Coggon D, 105  
 Cohet C, 113  
 Coiffier B, 36  
 Colbert M, 184  
 Colin D, 105, 233, 269, 302, 560  
 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 114, 115  
 Comba P, 278  
 Conde M, 332  
 Constantinescu V, 58, 113, 271  
 Conti E, 20, 44, 70, 122, 161, 169, 171, 326, 362, 364  
 Cooper B, 184  
 Corbex M, 37, 180, 270  
 Cordier S, 241  
 Correa P, 131–133  
 Correia N, 397  
 Cortes U, 507  
 Corthesy-Theulaz I, 147  
 Corvi R, 116  
 Couch F, 505  
 Cour C, 215  
 Coursaget P, 329, 449, 479  
 Courtois S, 117, 118  
 Coutelle C, 87, 195, 462  
 Couturier J, 10  
 Cox DG, 11, 319  
 Crabtree JE, 147  
 Crepin E, 303  
 Crespi M, 178  
 Crispo A, 315  
 Critchfield GC, 163  
 Crocetti E, 123  
 Cros E, 267  
 Cros M-P, 200  
 Crosignani P, 59  
 Cruz T, 150  
 Cuenin C, 199  
 Cuff AL, 295  
 Dagli MLZ, 119  
 Dai M, 120  
 Dal Maso L, 7, 18–20, 43, 44, 68, 71, 121–125, 158, 161, 169, 182, 287, 326, 359, 362, 442  
 Dalbagni G, 196  
 Dalla-Favera R, 182  
 Daly A, 30, 462  
 Daly AK, 143  
 Daly M, 505  
 Dankovic D, 510  
 Darby SC, 86  
 Dari I, 428  
 Darnerud PO, 183  
 Darnton SJ, 106  
 Das D, 29  
 Das P, 28  
 Datta K, 28  
 Dautzenberg B, 139  
 Davey G, 154, 456  
 Davey GK, 4–6, 126  
 Davis JR, 480  
 Day N, 393  
 Day NE, 45, 127, 306, 454  
 De Lisi V, 161  
 de Oca J, 261  
 De Pinto V, 294  
 De Renzo A, 304  
 De Roos AJ, 512  
 de Sanjosé S, 108, 128, 129, 320, 378  
 de Snoo A, 303  
 De Stefani E, 130–133, 135, 443  
 de Villiers EM, 100  
 de Vries E, 134  
 Dean R, 184  
 Decarli A, 44, 136, 155  
 Déchaud H, 206, 398–400  
 Decullier E, 38  
 Deffenbaugh AM, 163  
 Dehal P, 14  
 DeKlerk N, 292, 293  
 del Moral A, 59  
 Del Piano M, 178  
 Dell LD, 56  
 Démaret E, 518  
 Demedts M, 323  
 Demers PA, 278  
 Deneo-Pellegrini H, 130–133, 135  
 Denis L, 76  
 Denissenko MF, 368  
 Deschenes J, 500  
 Desseigne F, 63  
 Dettler C, 14  
 Devilee P, 303, 486, 505  
 Daybach JC, 437  
 Dhakad N, 410  
 D'Harcourt D, 429  
 Di Patre PL, 90  
 Diaz M, 128  
 Dicato M, 76  
 Dickman PW, 397  
 Diederich S, 323  
 Diehl SR, 87  
 Diehl V, 76  
 Diez O, 103  
 Diezi J, 147  
 DiGiovanni J, 464  
 Crosignani P, 59  
 Dimas K, 380  
 Diwan BA, 447  
 Do KA, 464  
 Doggett N, 14  
 Dolara P, 181  
 Doll R, 76, 539  
 Dolzan V, 30, 462, 489  
 Domenech M, 103  
 Donato F, 59, 136, 446  
 Dong W, 98, 100, 506  
 Donlon T, 266  
 Dore F, 304  
 Dork T, 151  
 Dorman J, 275  
 Dorransoro Iraeta M, 273  
 Dorransoro M, 45, 451, 554  
 Dosemeci M, 293, 511  
 Dousse J, 139  
 Du Plessis D, 219  
 Du WB, 137, 543  
 Dubina MV, 138  
 Dubois G, 139  
 Duc NB, 13  
 Dumon-Jones V, 140  
 Dumont M, 452  
 Dumontet C, 267  
 Dunn M, 184  
 Dunning A, 328  
 Durocher F, 180, 486  
 Dutta K, 29  
 Duzhak TG, 462  
 Easton D, 328  
 Easton DF, 303, 503, 505  
 Eccles D, 303, 505  
 Edamoto Y, 141  
 Edwards S, 453  
 Edwards YJ, 14  
 Eeles R, 303, 348, 349, 505  
 Eeles RA, 9  
 EFCOSUM Group, 214, 457  
 Eilber U, 238  
 Eisinger F, 463  
 Eissa S, 464  
 Ekblom A, 26, 564  
 El Ghissassi F, 337  
 El-Alfy M, 452  
 Elder RH, 25  
 Eldredge G, 184  
 Elgar G, 14  
 Elias S, 142  
 Ellsworth DL, 275  
 Elmstahl S, 39

Elstrodt F, 303  
 Eluf-Neto J, 108, 158, 459, 460  
 Elwood P, 530  
 Emi M, 165  
 ENCR Working Group, 314  
 Engel LS, 143  
 Engeset D, 1, 202, 235, 272, 393, 456, 557  
 Eskelinen M, 308  
 Esteban DB, 513  
 Estève J, 32, 59  
 Evangelista A, 235  
 Evans C, 14  
 Evans DG, 303  
 Evans G, 505  
 Evans SC, 106  
 Fabry J, 36  
 Facchiano AM, 295  
 Facchini LA, 105, 269  
 Fahey M, 393, 455  
 Fahey MT, 144  
 Falcini F, 123  
 Falconer CS, 9  
 Fang J, 145, 146, 490  
 Farber D, 500  
 Farker K, 462  
 Farran A, 110  
 Faustman E, 510  
 Fawole A, 502  
 Federico M, 161  
 Feldhaus J, 184  
 Felley CP, 147  
 Felley-Bosco E, 147  
 Fenet B, 483  
 Ferlay J, 80, 354, 355  
 Ferley J, 8  
 Fernandez Feito A, 451  
 Fernandez E, 148, 149  
 Fernandez L, 150, 201  
 Fernandez-Garrotte L, 407  
 Femet M, 10, 151, 152  
 Ferrand V, 153  
 Ferrari D, 277  
 Ferrari P, 45, 89, 96, 127, 154, 192, 217, 225, 240, 280, 334, 393, 404, 454–456  
 Ferraroni M, 155  
 Ferretti S, 161  
 Ferro G, 53, 54, 92–94, 231, 238, 444  
 Fevotte J, 290  
 Fierro L, 131  
 Filotico R, 99, 100  
 Finkelstein SD, 107  
 Fiorella G, 537  
 Fishbein A, 215  
 Fletcher T, 290, 526  
 Floore AN, 486  
 Fogelholm M, 156  
 Font C, 356  
 Font R, 128, 129  
 Fontham E, 539  
 Fontham ETH, 86  
 Forastiere F, 86  
 Ford J, 30  
 Forgiarini O, 538  
 Foster P, 9  
 Foster P, 510  
 Foulkes WD, 195, 500  
 Fournier J, 180  
 Franceschi S, 7, 8, 13, 17–20, 23, 43, 44, 65–74, 76, 99, 108, 109, 111, 112, 120–125, 148, 149, 150, 155, 157–162, 169–173, 178, 182, 187, 201, 218, 248–254, 274, 287, 304, 309–312, 315, 317, 321, 325–327, 332, 358–365, 377, 378, 382, 386, 387, 389, 401, 405, 442, 448, 449, 458–460, 479, 493, 494, 498, 502, 537–539  
 Frank TS, 163  
 Frappart L, 177  
 Frappart P-O, 140, 177  
 Frasca G, 235, 557  
 Frascio F, 178  
 Fraumeni JF Jr, 26, 327  
 Frederick C, 510  
 French S, 538  
 Frenzel-Beyme R, 53, 54, 92–95, 356  
 Freyer G, 63, 427  
 Fricker JP, 180  
 Friedman E, 338  
 Friesen M, 11  
 Friesen MD, 299, 477, 481–483, 488  
 Fryzek J, 69  
 Fujii H, 141  
 Fujikawa K, 164  
 Fujiwara H, 165  
 Fukasawa K, 230  
 Fukunaga K, 166  
 Fukunaga-Takenaka R, 166  
 Fulci G, 167  
 Fusco M, 161  
 Futreal A, 505  
 Futreal PA, 303  
 Gackowski D, 466  
 Gad S, 180, 383  
 Gafá L, 272  
 Gaggiotti G, 178  
 Gaidano G, 182  
 Gajalakshmi V, 23, 162, 168, 386, 387, 570  
 Gal I, 338  
 Galanti MR, 71  
 Galanti R, 287  
 Galasso R, 554  
 Galendo D, 34  
 Galeone C, 362  
 Gallus S, 7, 18, 19, 66, 67, 148, 169–173, 389, 493  
 Galmarini CM, 267  
 Gao T, 196  
 Gao YT, 539  
 Garau I, 356  
 Garavello W, 73  
 Garcia-Closas M, 143  
 Garin L, 391  
 Garrigues-Naserzadeh N, 174  
 Garte S, 204, 462, 489  
 Gaspari L, 30, 195, 204, 268, 489  
 Gaspert A, 341  
 Gay V, 391  
 Geay A, 399  
 Gelatti U, 136  
 Gelpke MD, 14  
 Gemignani F, 175, 260  
 Gennaro V, 314  
 Georga K, 557  
 Gérard JP, 11, 319, 427  
 Gerber M, 176  
 Gérin M, 278  
 Gemert KM, 167  
 Gershoni-Baruch R, 338  
 Ghabreau L, 177  
 Giacomini A, 161  
 Giacosa A, 178  
 Giarre M, 100, 288  
 Gieser P, 46, 179  
 Gilbert I, 344  
 Gillberg C, 37  
 Gillis A, 106  
 Gillis CR, 76  
 Ginolhac SM, 180  
 Gioia-Patricola L, 260, 261  
 Giovannelli L, 181  
 Giraud S, 63, 180  
 Giros B, 37  
 Gislefoss R, 472  
 Giurdanella MC, 191, 273  
 Glatte E, 71  
 Glazebrook J, 184  
 Gloghini A, 182  
 Glusman G, 14  
 Glynn AW, 183  
 Goedert JJ, 237  
 Goff SA, 184  
 Goldgar D, 103, 180, 303, 324, 328, 357, 402, 434, 567  
 Goldgar DE, 185, 215, 216, 270, 349, 436, 437, 450, 453, 486, 500, 503–505  
 Golka K, 462  
 Gonzales C, 393  
 Gonzales-Guerrero C, 402  
 González CA, 45, 191, 241, 272, 455  
 Gormally E, 186  
 Górski B, 216  
 Got C, 139  
 Goudable J, 404  
 Gram IT, 306  
 Granath F, 183, 403, 549  
 Granier C, 508  
 Gray N, 76  
 Graziewicz MA, 466  
 Green J, 187, 458  
 Greenberg RS, 86  
 Gregg S, 72  
 Greiser E, 241  
 Grémy I, 188  
 Griciute L, 76  
 Gridley G, 26, 511, 512  
 Griseri P, 270  
 Grobbee DE, 142, 234, 350  
 Gromiec J, 290  
 Gross TG, 480  
 Gubéran E, 32  
 Guemsey DL, 106  
 Guerra Yi M, 78  
 Guilloux A, 79, 256  
 Guimaraes DP, 189  
 Guimbaud R, 180  
 Guinard S, 391  
 Guino E, 261  
 Guldner K, 238  
 Gullberg B, 557  
 Gumpfer KL, 163  
 Gupta PC, 539  
 Gutiérrez-Enriquez S, 190  
 Gutin A, 184  
 Guzzinati S, 123  
 Haber L, 510  
 Habuchi T, 165  
 Hackshaw A, 76, 539  
 Haddad BR, 507  
 Hadley D, 184  
 Haftenberger M, 191, 192, 235  
 Hainaut P, 106, 117, 118, 120, 167, 186, 189, 193, 194, 237, 257, 295, 300, 337, 348, 349, 368–370, 380, 381, 487, 488, 491, 492, 509  
 Hakama M, 467  
 Halfen S, 188  
 Hall AJ, 237  
 Hall J, 9–12, 58, 113, 151, 152, 190, 299, 319  
 Hallmans G, 3, 45, 97, 205, 220, 228, 229, 279–286, 306, 351, 352, 393, 473–475  
 Hallquist A, 71, 287, 327  
 Hamada A, 145  
 Hamdi-Chérif M, 354  
 Glazebrook J, 500  
 Hamidi M, 218  
 Hamilton RL, 107  
 Hamon M, 37  
 Hande MP, 507  
 Hansen J, 55, 238  
 Hanson J, 275  
 Hansson J, 536  
 Hara A, 141  
 Harach HR, 116  
 Hardell L, 278  
 Hardouin A, 180  
 Harris CC, 348  
 Hashibe M, 87, 195–198, 501  
 Haugen A, 30, 102, 204, 462, 489, 569  
 Hautefeuille A, 446  
 Hawkins T, 14  
 Hayes RB, 87, 278  
 Hecht SS, 368  
 Heckbert SR, 143  
 Heederik D, 53, 54, 92–96  
 Heikkilä P, 53, 54, 92, 94, 95, 231  
 Hein DW, 462  
 Hemery F, 541  
 Hémon B, 154, 202, 393  
 Hémon D, 478  
 Henley SJ, 242  
 Henneberger P, 105, 269  
 Herberg S, 176  
 Herceg Z, 140, 199, 200, 277  
 Hergersberg M, 437  
 Hernandez-Boussard T, 295  
 Herrera L, 298  
 Herrera PL, 35  
 Herrero R, 13, 23, 108, 109, 120, 128, 160, 162, 201, 274, 298, 317, 320, 321, 332, 378, 386, 387, 405, 449, 459, 460, 479, 502  
 Hertkom C, 276  
 Hettychova L, 290  
 Hibner U, 118  
 Hietanen E, 527  
 Hieu NT, 13  
 Hildesheim A, 462  
 Hill C, 139  
 Hirsch A, 139  
 Hirsh FR, 322, 323  
 Hirvonen A, 30, 204, 308, 462, 489, 556  
 Hjartåker A, 1, 191, 192, 202  
 Hnizdo E, 293  
 Ho IY, 14  
 Hoffman M, 328

- Holden J, 110  
Hollestelle A, 303  
Hollstein M, 348  
Holubkov R, 453  
Hong C, 255  
Hong SH, 449  
Hood L, 14  
Hooiveld M, 53, 54, 92–95  
Hoon S, 14  
Hopper JL, 505  
Houben M, 303  
Houlston R, 303  
Hours M, 241  
Houwing-Duistermaat JJ, 486  
Howard M, 439  
HPV Study Group, 310–312  
Hsieh L, 462  
Hu Y, 300  
Huang D, 480  
Huang H, 203, 341, 508, 547, 558  
Huber RM, 323  
Hulick M, 163  
Hulla W, 140  
Humphreys K, 403  
Hung RJ, 168, 204, 446  
Hunt KJ, 205, 206, 393  
Husgafvel-Pursiainen K, 30, 207, 489  
Husset MJ, 139  
Hutchison D, 184  
Huzarska J, 216  
Iannitto E, 304  
IARC Multi-center Oral Cancer Study Group, 120  
IARC Multicentric Cervical Cancer Study Group, 201, 317, 378  
IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Agents, 211–213  
IARC Working Group, 208–210  
Iatckii NA, 138  
Ichikawa T, 165  
Ichimori K, 2, 435  
Idris A, 201  
Ingelman-Sundberg M, 30, 268, 403, 462, 549  
INHERIT BRCA5, 486  
Inoue K, 165  
Ireland J, 110, 214  
Ischiropoulos H, 276  
Iscovich J, 215  
Ishii N, 167  
Ivanov N, 290  
Ivanov VK, 236  
Izquierdo A, 129  
Jacob BJ, 197, 388, 501  
Jaffe H, 329–331, 568  
Jakubowska A, 216  
Janer G, 356  
Janlert U, 191  
Janson L, 306  
Jansson J, 554  
Janzon L, 229, 273, 289, 554  
Jäppinen P, 105, 269  
Järholm B, 53, 54, 93–95  
Jaubert F, 430  
Jauniaux JC, 294  
Jayshree R, 387  
Jellum E, 469, 472  
Jenab M, 217  
Jenkins AL, 218  
Jenkins DAJ, 19  
Jenkins DJA, 17, 18, 20, 218  
Jenkinson MD, 219  
Jeronimo J, 439  
Jin F, 71, 287, 327  
Jöckel K-H, 86, 241  
Johansen C, 53, 54, 92, 93  
Johansson G, 154  
Johansson I, 220, 456  
Johansson M, 356  
Johansson R, 289, 472  
Johnston DA, 464  
Jongmans W, 11  
Jove J, 263  
Juan A, 109  
Jung G, 558  
Jung KY, 449  
Kaaks R, 3–6, 16, 39–41, 45, 97, 142, 205, 206, 220–229, 234, 266, 279–286, 289, 296, 350–352, 379, 393, 398–400, 425, 456, 469–475, 528, 550, 552, 553, 566  
Kaaria K, 556  
Kaenpöy V, 479  
Kalapothaki V, 235, 273  
Kallina I, 30, 143, 204, 462, 489  
Kallas-Tarpila T, 356  
Kanai M, 230  
Kaneko K, 435  
Kang D, 143, 462  
Kanold J, 432  
Karalis D, 1  
Karamakar S, 28  
Kasai H, 164  
Kasdorf H, 130  
Kasler M, 76  
Katagiri F, 184  
Kataja V, 308  
Kato I, 566  
Katoh T, 143, 195, 462  
Kauppinen T, 53, 54, 92–95, 105, 231–233, 269, 551, 555  
Kaur B, 167  
KConfab Consortium, 505  
Kee F, 201  
Keefe A, 233  
Keil U, 240  
Keinan-Boker L, 234, 235  
Kendall CWC, 17–20, 218  
Kerangueven F, 463  
Kesararat W, 479  
Kesmlilene A, 236  
Kesse E, 45, 272, 273, 451, 455  
Key T, 350, 393  
Key TJ, 4–6, 45, 126, 454  
Khaled G, 145  
Khan MA, 348  
Khaw KT, 191  
Khouri M, 275  
Kleilkowski D, 105, 269  
Kihara M, 30, 462  
Kim H, 462  
Kim HH, 449  
Kim JY, 448  
Kim MY, 566  
Kimmel CA, 510  
Kiriazzi G, 191  
Kirk GD, 237, 488  
Kishi R, 105, 269  
Kiyohara C, 462  
Kjaerheim K, 55, 238  
Kleihues P, 21, 22, 24, 90, 219, 239, 339, 340, 349, 366, 476, 508, 547, 548  
Klein E, 480  
Kleinerman RA, 327  
Klemm C, 110  
Klijn J, 303  
Klijn JGM, 486  
Klipsteln-Grobusch K, 191, 240, 273, 451, 554  
Knecht U, 91  
Knecht Y, 444  
Knox KH, 126  
Kobayashi M, 144  
Koenig K, 286  
Koenig KL, 566  
Kogevinas M, 76, 105, 241, 269, 278, 356  
Kolonel L, 71, 287, 327  
Kolyva M, 451  
Konishi N, 165  
Koponen M, 293  
Korhonen K, 233  
Korte JE, 242  
Koskela R-S, 292, 293  
Kosma V-M, 308  
Kowalewski J, 466  
Kraan J, 486  
Kramarova E, 392  
Kremers P, 30, 462, 489  
Kreth FW, 366  
Kreuzer M, 86  
Krizanova D, 290  
Kroeze-Jansema K, 505  
Krogh V, 3, 45, 191, 240, 279–283, 285, 286, 451  
Kroke A, 1, 456  
Kromhout H, 53, 54, 91–96, 291, 444  
Kros JM, 341, 548  
Kuroki M, 509  
Krunfily C, 298  
Krutovskikh V, 31, 119, 243, 138, 244  
Krutovskikh VA, 519  
Krützfeldt M, 288  
Kubota Y, 165  
Kumle M, 77, 192, 240, 245, 273, 451, 554  
Kuper H, 246, 247  
Kurrer M, 24  
Kurrer MO, 341  
Kurtinaitis J, 236  
Kuruvilla B, 198  
Kurzer MS, 227, 400  
Kvinnslund S, 76  
La Rosa F, 161  
La Vecchia C, 7, 8, 17–20, 43, 44, 65–74, 76, 122, 124, 148, 149, 155, 169–173, 248–254, 287, 325–327, 358–365, 389, 442, 493, 494  
Labrie F, 452  
Labuda D, 452  
Lacombe D, 432  
Lacour B, 432, 433  
Laforest L, 426  
Lafuente A, 143  
Lagergren J, 564  
Lagiou A, 202  
Lagiou P, 70, 192, 235, 240, 273  
Lahmann PH, 191  
Lai JP, 255  
Lambert R, 256–259, 394, 540  
Lan Q, 143  
Lan TH, 184  
Land C, 71  
Landi S, 175, 260, 261  
Landolfi S, 270  
Lang F, 174  
Langård S, 53, 54, 92–95  
Lange BM, 184  
Lansdorp PM, 507  
Lanyi A, 480  
Laplanche JL, 37  
Larocca LM, 182  
Larranaga N, 456  
Lasheras C, 564  
Lasset C, 63, 64, 180  
Lassus P, 118  
Lau J, 275  
Laudico AV, 513  
Lauge A, 10, 152  
Launay JM, 37  
Lauria C, 154, 456  
Lazaridis EN, 46, 179, 262–264  
Lazarus P, 195, 462  
Le Calvez F, 120  
Le Houezec J, 139  
Le Maître B, 541  
Le Maître M, 541  
Le Marchand L, 30, 204, 265, 266, 462, 489  
Leboyer M, 37  
Lechner MC, 462  
Leclerc A, 278  
Lee DH, 448, 449  
Lee DS, 448  
Lee HP, 137, 543  
Lee J, 543  
Lee S, 267  
Lee WJ, 30, 268, 269  
Lees E, 452  
Lefèvre P, 139  
Legoza J, 290  
Lehmann W, 59  
Lence J, 150  
Lence-Ante JJ, 407  
Lenner P, 3, 229, 279–281, 283, 285, 286, 289, 474  
Lenoir G, 357, 402, 436, 463, 505  
Lenoir GM, 64, 129, 180, 367, 383, 390, 567  
Leo F, 323  
Léoné M, 129  
Lepage E, 541  
Lesca G, 390  
Lesi F, 488  
Lesi OA, 237  
Lesueur F, 270  
Levi F, 7, 18, 43, 66, 68, 69, 71, 74, 76, 124, 169, 170, 252, 253, 287, 327, 358, 363, 364, 493, 494  
Levin TR, 453  
Levitz M, 280  
Lewis C, 510  
Lewis S, 87, 271  
Li C, 153, 565  
Li C-Q, 344  
Li G, 196  
Li H, 199  
Li L, 561–563  
Liang J, 565  
Libra M, 182  
Lidereau R, 180

Lightfoot R, 276  
 Lima J, 270  
 Limbert E, 372  
 Lin HJ, 143  
 Linardou A, 110  
 Lindahl B, 192  
 Lingenfelter B, 163  
 Linos A, 287, 327  
 Linos D, 71  
 Linseisen J, 154, 192, 202, 235, 240, 272, 273, 306, 455, 554, 557  
 Liso V, 304  
 Lissowska J, 201, 274  
 Little D, 538  
 Little J, 275  
 Little RE, 423, 425, 426  
 Liukkonen T, 233  
 Lloveras B, 128  
 Lochouam M, 415  
 Lombard-Bohas C, 491  
 London S, 462, 489  
 London SJ, 30, 204, 268  
 Longy M, 180, 463  
 Loponen M, 356  
 Lorch S, 276  
 Loria D, 298  
 Los M, 277  
 Lotze G, 456  
 Louat T, 129  
 Louis DN, 239  
 Luben R, 45, 451, 554  
 Lubiriski J, 216  
 Lucas S, 14  
 Luce D, 278  
 Luciani M-G, 118  
 Lukanova A, 3, 16, 205, 206, 226–228, 279–286, 306, 334, 469  
 Lund E, 45, 71, 77, 88, 202, 245, 287, 306, 333, 393, 455, 456, 536, 554  
 Lundin E, 3, 97, 205, 229, 235, 279, 280–286, 557  
 Luoma R, 529  
 Lütolf UM, 90  
 Luukkonen R, 556  
 Luwaga A, 542  
 Lynch HT, 180, 505  
 Lynge E, 241  
 Mabuchi K, 71, 287, 327  
 Macalma T, 184  
 Mack W, 287  
 MacNamra E, 500  
 Maeda H, 2, 145, 146, 435, 490  
 Maggini V, 102, 569  
 Magnani C, 278  
 Magnusson C, 549  
 Magnusson CM, 397  
 Mahé C, 388  
 Mahgoub KG, 464  
 Mairiang P, 468  
 Maisonneuve P, 76  
 Malakhova I, 236  
 Malanchi I, 100, 288, 294, 506  
 Malats N, 390  
 Malaveille C, 446  
 Mandal C, 29  
 Mandal R, 28  
 Mandal S, 441  
 Mandelli F, 304  
 Mane S, 263  
 Mangion J, 303, 505  
 Manjer J, 229, 289  
 Mann G, 505  
 Mannetje t A, 241, 290–293  
 Manni JJ, 462  
 Mantovani A, 27  
 Mao L, 184  
 Marchie A, 218  
 Marchini A, 294  
 Marcucci F, 304  
 Marcus PM, 143  
 Marcus VA, 500  
 Maresca M, 304  
 Margelin D, 478  
 Mark SD, 71  
 Marshall M, 499  
 Martelli C, 136  
 Martelli H, 432  
 Martin AC, 295  
 Martin C, 184  
 Martinet Y, 139  
 Martínez García C, 1, 39, 240, 272  
 Martínez C, 45, 109, 306, 332, 405  
 Martínez-Alfaro M, 116  
 Martínez-Ferrandis JI, 103  
 Martin-Moreno JM, 76  
 Martino B, 304  
 Masala G, 181, 273  
 Maskarinec G, 296  
 Masojæ B, 216  
 Masuda M, 164, 276, 297, 347, 483  
 Masuoka J, 21  
 Mathevet P, 177  
 Mathew A, 168, 570  
 Mathew B, 197, 198, 388, 501  
 Matisane L, 56  
 Matos E, 160, 298, 372, 373, 539  
 Matsuda M, 141  
 Mattison I, 456  
 Mattisson I, 154, 235, 272, 451  
 Maugard C, 180  
 Maugard CM, 462  
 Mauget-Faÿsse M, 299  
 Maundrell K, 294  
 Maurici D, 167, 337  
 Mayr M, 300  
 Mazoyer S, 180, 367, 383  
 Mbidde E, 329–331, 568  
 Mbulaiteye S, 329–331, 568  
 McCabe LR, 519  
 McClellan R, 510  
 McGuffog L, 303  
 McKay JD, 270  
 McLaughlin JK, 69  
 McLean D, 301, 302  
 McTaggart A, 202, 235, 557  
 McTiernan A, 71, 287  
 McVie JG, 76  
 Méchinaud F, 432  
 Medard JJ, 565  
 Meguellati D, 478  
 Meiel A, 509  
 Meijer CJ, 128, 298  
 Meijer CJLM, 13, 108, 158, 162, 201, 309–312, 317, 320, 321, 378, 386, 449, 459, 479, 502  
 Meijers C, 303  
 Meijers-Heijboer H, 303, 486, 505  
 Mele A, 304  
 Mélihan-Cheinin P, 139, 429  
 Mellekjaer L, 26  
 Mejnck R, 510  
 Meloche C, 452  
 Men T, 305  
 Mendilaharsu M, 130, 132, 133, 135  
 Mendy M, 237, 488  
 Menezes A, 271  
 Merler E, 278, 314  
 Merletti F, 32, 59, 86, 396  
 Merrill RM, 36, 427, 428  
 Merzenich H, 94, 95  
 Meschino W, 500  
 Methakijvaroon S, 357  
 Metspalu A, 509  
 Micheli A, 3, 279–283, 285, 286  
 Michelon J, 267  
 Michetti P, 147  
 Mierzejewski M, 216  
 Mignotte H, 63  
 Miguel T, 184  
 Milan JEM Working Group, 32  
 Miller AB, 1, 191, 272, 273, 306, 307, 451, 454  
 Miller RM, 184  
 Minarro R, 401  
 Minder EI, 437  
 Miranda AC, 372  
 Mirer F, 510  
 Mitchell J, 184  
 Mitrunen K, 308  
 Milton N, 374  
 Miwa M, 230  
 Miyazaki K, 2  
 Moisan AM, 180  
 Mokni M, 177  
 Molano M, 160, 309–311  
 Molano ML, 312  
 Møller A, 110, 214  
 Moncau JE, 560  
 Moncoutier V, 103  
 Monge P, 313, 392  
 Monk J, 545  
 Monner A, 109  
 Montanaro F, 314  
 Montell P, 432  
 Montella M, 20, 44, 70, 122, 171, 315, 326, 362, 389  
 Montesano R, 237, 488  
 Moore SW, 316  
 Morad M, 464  
 Moradi T, 512  
 Moreno J, 298  
 Moreno V, 108, 261, 317, 321, 540  
 Moret CN, 400  
 Morgan G, 318, 530  
 Morgan GJ, 462  
 Morgan K, 510  
 Morita S, 462  
 Morote Gómez P, 273  
 Morra M, 480  
 Morré SA, 311  
 Moughamer T, 184  
 Moullan N, 10, 11, 152, 299, 319  
 Mouren-Simeoni MC, 37  
 Mozoluk M, 277  
 Mueller D, 110  
 Mukeria A, 58, 113, 271  
 Muller D, 180  
 Mulligan A, 240, 455, 557  
 Mulligan AA, 235  
 Mundt KA, 56  
 Muñoz N, 13, 23, 108, 109, 112, 128, 133, 158, 162, 201, 274, 298, 309–312, 317, 320, 321, 332, 378, 386, 387, 405, 449, 459, 460, 479, 502  
 Munzer M, 432  
 Murday V, 303  
 Musto P, 304  
 Muti P, 3, 279–283, 285, 286  
 Muzi G, 462  
 Mwangi G, 546  
 Nackaerts K, 322, 323  
 Nagai H, 165  
 Nagao M, 203  
 Nair MK, 388, 410  
 Najeeb S, 388  
 Nakabeppu Y, 164  
 Nakamura J, 24  
 Nakamura M, 547, 548  
 Nakayama H, 435  
 Namboozee S, 542  
 Nandakumar A, 23, 387  
 Nardi G, 136  
 Narod S, 216, 303, 500, 505  
 Naska A, 1, 45, 154, 272  
 Nassar S, 38  
 Nathanson K, 505  
 Nathanson KL, 303, 324  
 Naumann U, 559  
 Navarro C, 1, 235, 272, 306  
 Navarro M, 261  
 Nazar-Stewart V, 30, 462  
 Nedelcheva Kristensen V, 462  
 Negri E, 7, 18, 19, 43, 44, 66–74, 122, 148, 149, 155, 169–171, 173, 248, 254, 287, 325, 326, 327, 358–365, 382, 389, 494  
 Nej K, 216  
 Nelken B, 432  
 Nemery B, 322, 323  
 Neuhausen S, 328  
 Neuvonen K, 356, 555  
 Newton Bishop J, 76  
 Newton R, 329–331, 568  
 Nga NH, 13  
 Ngelangel C, 108, 158, 460  
 Nicol AM, 233  
 Nieters A, 45, 109, 201, 332, 405  
 Nilsson S, 202, 272, 397  
 Nilsson T, 97  
 Nishimura T, 165  
 Nishino H, 297  
 Niu H, 182  
 Nivane V, 323  
 Noguchi T, 463  
 Nogues C, 180  
 Norat T, 45, 273, 333–336, 393, 395  
 Nordin A, 97  
 Nordlinder H, 397  
 Nordman H, 556  
 Norppa H, 556  
 North S, 118, 337, 380, 381  
 Nosten-Bertrand M, 37  
 Nöthlings U, 557  
 Nyberg F, 57, 58, 113, 271  
 Nyrén O, 62, 564  
 O'Brien TR, 275  
 Ochaion T, 338  
 Ocké MC, 1, 154, 202, 272, 273, 451, 454–456, 554  
 O'Connor PJ, 25  
 Oda Y, 462  
 Oddoux C, 139  
 Odefrey F, 103, 402, 486, 500, 505  
 Oeller P, 184  
 Offit K, 505

Ogawa M, 490  
 Ogawa O, 165  
 Oh T, 14  
 Ohgaki H, 21, 22, 24, 90, 107, 141, 203, 219, 339–342, 349, 445, 507, 508, 547, 548, 558, 559  
 Ohshima H, 39, 147, 164, 166, 276, 297, 343–347, 445, 481–485  
 Ojemakinde K, 502  
 Okamoto S, 2  
 Okamoto Y, 341  
 Oladepo O, 502  
 Olah E, 505  
 Oldenburg AR, 303  
 Oldenburg R, 505  
 Oldenburg RA, 486  
 Olsari F, 76  
 Oliński R, 466  
 Oliphant A, 184  
 Olivera L, 130  
 Olivier M, 295, 348, 349, 368  
 Olschwang S, 180  
 Olsen JH, 26, 55, 238  
 Olshan AF, 87  
 Olsson T, 228, 469, 472–474  
 Omaruddin R, 324  
 Omigbodun AA, 502  
 Omori Y, 119  
 Onland-Moret NC, 350  
 Ono-Kihara M, 30  
 Opasatian O, 479  
 Orbach D, 432  
 Oren M, 118  
 Orłowski E, 278  
 Ortiz RM, 150  
 Osario A, 505  
 O'scarson M, 403  
 Oshima A, 256  
 Osorio A, 103  
 Östensson CG, 496  
 Østergren L, 356  
 Ostrander E, 505  
 Ostrander EA, 567  
 Oude Ophuis MB, 195  
 Overvad K, 1, 45, 154, 191, 192, 202, 235, 240, 272, 273, 306, 393, 451, 455, 456, 554, 557  
 Oxelmark E, 294  
 Pache JC, 537  
 Padungsutt P, 357  
 Pal T, 500  
 Pala V, 224, 557  
 Paldy A, 290  
 Palli D, 1, 181, 306, 393, 454  
 Pallini P, 178  
 Palmqvist R, 205, 284, 351, 352, 469, 473  
 Pandey M, 388  
 Panico S, 191, 192, 306, 454, 455, 557  
 Pannelli F, 161  
 Pannett B, 233  
 Papadimitrou A, 240  
 Papotti M, 116, 270  
 Paradiso A, 98  
 Parazzini F, 70, 72, 122, 326  
 Parikh S, 353  
 Park S, 184, 449  
 Park UD, 449  
 Parkin DM, 13, 15, 75, 78–81, 134, 198, 257, 258, 314, 329–331, 354, 355, 373, 388, 410, 441, 467, 468, 513, 518, 540, 542, 561–563, 568  
 Parkin M, 256  
 Parkin MD, 313  
 Parl FF, 462  
 Parpinel M, 20, 43, 155, 363, 493, 494  
 Parrinello G, 136  
 Partanen T, 53, 54, 92–95, 231, 356, 444, 551, 555  
 Paszkowski U, 184  
 Patmasiriwat P, 357  
 Patricot LM, 147, 177  
 Pauly S, 483  
 Pavel H, 509  
 Pawlita M, 120, 201  
 Pearce N, 105, 269, 301, 302  
 Pedotti P, 462  
 Peeling RW, 460  
 Pe'er J, 215  
 Peeters PH, 142, 400  
 Peeters PHM, 1, 45, 191, 192, 202, 234, 235, 240, 272, 306, 350, 393, 451, 456, 557  
 Pelkonen P, 58  
 Peltomäki P, 356  
 Pelucchi C, 254, 326, 358–365, 494  
 Pongsaa P, 467  
 Perantoni AO, 447  
 Peraud A, 366  
 Pérel Y, 432  
 Peretz T, 303, 505  
 Pernicka F, 499  
 Perrin P, 76  
 Perrin-Vidoz L, 367, 383  
 Pershagen G, 86  
 Persson B, 105, 269  
 Persson I, 245, 403, 549  
 Persson IR, 397  
 Peschang C, 139  
 Peters WHM, 462  
 Petit MR, 322, 323  
 Peto J, 303, 458  
 Peto R, 539  
 Pétrilli V, 200  
 Peyrat JP, 180  
 Pezzotti P, 161  
 Pfeifer GP, 368–370  
 Pfeiffer R, 143  
 Pharoah C, 328  
 Phelan C, 303, 505  
 Philippe A, 37  
 Piccoli C, 244  
 Piekarczyk J, 274  
 Pierconti F, 182  
 Piffier S, 161  
 Pignatelli B, 147, 276, 344, 347, 371  
 Piirila P, 556  
 Pilarska A, 274  
 Pilarski P, 274  
 Piñeyro Gutiérrez L, 132  
 Pinheiro PS, 372, 373  
 Pintos J, 201  
 Pisani P, 11, 32, 59, 374, 407, 468, 513  
 Piselli P, 123, 161  
 Pitozzi V, 181  
 Placidi D, 446  
 Plaschkes J, 316  
 Plato N, 238, 512  
 Plauchu H, 63  
 Pleyber M, 391  
 Plummer M, 112, 158, 159, 187, 225, 312, 375–379, 458  
 Pluquet O, 337, 380, 381  
 Polesel J, 20, 123–125, 161  
 Polychronopoulos E, 557  
 Pompe-Kim V, 256  
 Poncet M, 426  
 Ponder B, 505  
 Popov DE, 138  
 Porru S, 136, 241, 446  
 Porta M, 390  
 Porter GA, 106  
 Posso H, 309–312  
 Powell J, 14  
 Predki P, 14  
 Presting G, 184  
 Preston-Martin S, 71, 278, 287, 327, 382  
 Prince MA, 298  
 Proud L, 238  
 Proyecto Concordia Collaborative Group, 298  
 Pruss D, 14, 184  
 Pruss DR, 163  
 Puget N, 383  
 Puisieux A, 63  
 Pukkala E, 231, 232, 384, 551, 555  
 Pulsoni A, 304  
 Pusterla S, 304  
 Putnam N, 14  
 Puy H, 437  
 Qian Z, 477  
 Quail P, 184  
 Quaranta M, 299  
 Quer M, 109  
 Quinn M, 76  
 Quintana E, 332  
 Quintana J, 109  
 Quintana MJ, 405  
 Quirós JR, 191, 306  
 Rachet B, 385  
 Radolf M, 199  
 Radovanovic I, 33, 558  
 Rahman N, 303  
 Rainov NG, 219  
 Rajkumar T, 23, 162, 201, 386, 387  
 Ramadas K, 197, 388, 501  
 Ramakrishna G, 447  
 Ramanakumar AV, 408, 441, 542  
 Ramdas K, 23, 387  
 Rammensee HG, 558  
 Randem BG, 53, 54, 92–95  
 Randi G, 389  
 Ranft U, 241  
 Rannug A, 30, 204, 268, 462, 489  
 Rapicetta M, 304  
 Rash S, 14  
 Rasmuson T, 306  
 Rastinejad F, 559  
 Ravichandran K, 23  
 Raymond L, 32, 59, 537  
 Real FX, 390  
 Rebbeck T, 462  
 Rebbeck TR, 324  
 Reeves G, 329, 331, 568  
 Reid J, 184  
 Reid JE, 163  
 Reidel U, 201  
 Reifénberger G, 239  
 Renard H, 505  
 Renaudier P, 36  
 Renaudier P, 424  
 Renz A, 277  
 Réthoré M-O, 434  
 Reulen HJ, 366  
 Reutfors J, 392  
 Rey JF, 259  
 Reynolds P, 86  
 Rezza G, 123, 150, 161, 315  
 Ribak J, 95  
 Ribeiro Pinto LF, 462  
 Ribero ML, 136  
 Riboli E, 1, 39, 45, 89, 110, 154, 176, 181, 191, 192, 202, 205, 206, 217, 220, 225, 228, 229, 234, 235, 240, 273, 279–286, 306, 333–336, 351, 352, 393–395, 399, 404, 451, 454–456, 465, 475  
 Rice JM, 447  
 Richard M-J, 381  
 Richards M, 76  
 Richardson P, 14  
 Richiardi L, 32, 59, 396  
 Ricke D, 184  
 Riehle H-M, 141  
 Rimani T, 397  
 Rimner A, 558  
 Rinaldi S, 3–6, 16, 205, 206, 224, 228, 229, 234, 266, 279–284, 286, 350–352, 398–400, 566  
 Ringborg U, 76  
 Risch A, 462  
 Roach J, 14  
 Robinson NJ, 461  
 Robinson R, 184  
 Rodrigues AC, 313  
 Rodrigues M, 191  
 Rodriguez Salva A, 407  
 Rodriguez M, 554  
 Rohan TE, 498  
 Rokhsar D, 14  
 Romeo G, 116, 153, 270, 463, 480, 565  
 Romestaing P, 11, 319  
 Romkes M, 30, 143, 195, 204, 462, 489  
 Ron E, 26, 71, 287, 327, 382  
 Ronai Z, 380  
 Ronca A, 130–132, 135  
 Ronco AL, 133  
 Ronderos M, 309–311  
 Roomere H, 509  
 Rorke LB, 239  
 Rose B, 201  
 Rosenberg C, 556  
 Rosso S, 401  
 Rothman N, 143, 275, 477  
 Rouillet B, 432  
 Roux JP, 177  
 Rowen L, 14  
 Roy C, 28, 29  
 Roy F, 267  
 Rubano T, 184  
 Rufenacht UB, 437  
 Ruiz P, 505  
 Ruiz-Flores P, 402  
 Runswick S, 454  
 Ruxanda-Artenie C, 290  
 Ryberg D, 30, 569  
 Rylander T, 549  
 Rylander-Rudqvist TR, 403  
 Saadian-Elahi M, 404  
 Saalo A, 232

Sacerdote C, 202, 272  
 Sahasrabudhe S, 184  
 Sahoo SK, 145  
 Saieva C, 181, 240, 451  
 Sajithlal G, 140  
 Sala M, 105, 356  
 Salagovic J, 204, 462  
 Saltel P, 63  
 Salvini S, 110, 181, 192  
 Sam O, 237, 488  
 Samet J, 539  
 Samolczyk-Wanyura D, 274  
 Sampaolo G, 304  
 Sanchez J, 109  
 Sanchez MJ, 201, 332, 405  
 San-José B, 451  
 Sankaranarayanan R, 15, 23, 28, 29, 137, 197, 198, 259, 388, 406–411, 439–441, 501, 543  
 Sankila R, 75, 79, 80, 137, 543  
 Saracci R, 50, 55, 238, 393, 456  
 Sarmati L, 150  
 Sasaki S, 144  
 Sasamoto K, 2  
 Sasco A, 139, 188, 412–415  
 Sasco AJ, 36, 174, 232, 316, 322, 323, 385, 391, 416–434, 438, 535, 541, 545, 546  
 Satgé D, 316, 430–434  
 Saunders GF, 357  
 Saurin JC, 63, 491  
 Sawa T, 2, 145, 146, 346, 435, 490  
 Saxena S, 436  
 Scalbert A, 176  
 Scarabelli C, 44  
 Schaeffer V, 510  
 Scheithauer BW, 107, 239  
 Schill W, 53, 54, 92  
 Schmid G, 58, 140  
 Schmutz JL, 541  
 Schneider-Yin X, 437  
 Schoket B, 204, 462, 489  
 Scholl T, 163, 184  
 Schraub S, 401  
 Schubert H, 537  
 Schuit AJ, 192  
 Schüler D, 90  
 Schüler G, 90  
 Schulz JB, 558  
 Schulz M, 202, 272  
 Schulze MB, 240, 455  
 Schulze-Osthoff K, 277  
 Schutte M, 303, 486  
 Schuurmans MM, 437  
 Schwartz L, 438  
 Schwartz SM, 87  
 Schyr E, 294  
 Sciarra G, 91  
 Scoazec JY, 141, 488, 491  
 Scully C, 76  
 Seal S, 303, 505  
 Sebastian P, 410  
 Sebban C, 36  
 Secreto G, 224  
 Seemayer TA, 480  
 Seidegard J, 30, 462, 489  
 Seidell J, 191  
 Seidell JC, 234  
 Seifeldin IA, 464  
 Seifried A, 266  
 Sellors JW, 439, 440  
 Sen U, 441  
 Senie R, 505  
 Seow A, 137, 543  
 Serra C, 241  
 Serraino D, 125, 150, 161, 315, 442  
 Serra-Majem L, 110  
 Sessions A, 184  
 Setiawan V, 468  
 Sewram V, 443  
 Shah KV, 108, 158, 317, 320, 321  
 Shaham J, 53, 54, 92–95, 444  
 Shanta V, 570  
 Shao Q, 445  
 Shamila A, 162, 386  
 Shen M, 446  
 Shen R, 184  
 Shi Y-R, 567  
 Shiao YH, 447  
 Shields P, 30, 268  
 Shields PG, 462  
 Shin HR, 160, 448, 449  
 Shore R, 286, 399  
 Shore RE, 206, 566  
 Shterengorz R, 290  
 Shugart YY, 324  
 Shuin T, 165  
 Shukla V, 199  
 Sibert A, 450  
 Siddiqi M, 28, 29, 441  
 Siedlecki JA, 466  
 Siemiatycki J, 385  
 Sieri S, 224, 272, 451, 454  
 Siess M-H, 176  
 Silbergeld E, 510  
 Sim E, 462  
 Simard J, 180, 452, 486  
 Simonato L, 58, 86, 271  
 Sinha R, 477  
 Sinibaldi D, 263  
 Sinilnikova O, 357, 436, 505  
 Sinilnikova OM, 63, 64, 129, 180, 367, 383, 390, 402, 567  
 Sinnott D, 452, 462  
 Siracka E, 76  
 Sirijaichingkul S, 468  
 Sitas F, 354, 539  
 Skaug V, 102, 569  
 Skeie G, 45, 88, 110, 191, 202, 235, 272, 273, 557  
 Skolnick MH, 165  
 Slama K, 139, 188  
 Slattery ML, 453  
 Slavín G, 509  
 Slikker W, 510  
 Slimani N, 1, 45, 88, 110, 154, 191, 192, 202, 217, 235, 240, 272, 273, 306, 393, 451, 454–457, 465, 554, 557  
 Smet A, 506  
 Smit A, 14  
 Smith J, 8, 321, 449  
 Smith JS, 13, 108, 111, 112, 158, 187, 458–461, 479, 502  
 Smith SF, 14  
 Smithers G, 214  
 Smits KM, 462  
 Sng I, 543  
 Snijders P, 120, 378  
 Snijders PJ, 128  
 Snijders PJF, 13, 158, 162, 320, 386, 449, 479, 502  
 Soares P, 270  
 Sobol H, 463  
 Soderberg S, 228, 229, 469, 472, 474  
 Söderberg S, 284, 473  
 Sodha N, 303, 349  
 Solér MD, 356  
 Soliman AS, 464  
 Somanathan T, 198, 388, 409  
 Sommelet D, 432  
 Southgate DAT, 465  
 Souza J, 276, 347  
 Speina E, 466  
 Spencer E, 1  
 Spencer EA, 126, 191, 202, 272, 273, 554, 557  
 Spieleswoy C, 37  
 Spiro S, 323  
 Sriamporn S, 467, 468  
 Sridhar H, 23, 201, 387  
 Stanescu-Dumitru R, 290  
 Stattin P, 97, 205, 228, 273, 284, 286, 352, 469, 470–475  
 Stayner L, 531  
 Steele L, 326  
 Steenland K, 292, 293  
 Steinbach JP, 558  
 Steinlein P, 199  
 Stengrevics A, 236  
 Stenfling R, 351, 352  
 Stenman UH, 97, 228, 472, 475  
 Stepczynska A, 277  
 Stewart BW, 476  
 Stolte M, 147  
 Stoppa-Lyonnet D, 10, 103, 152, 180, 367, 383, 505  
 Storm H, 76  
 Straif K, 539  
 Stram D, 504  
 Strange R, 195  
 Strange RC, 30, 462, 489  
 Stratton MR, 303, 505  
 Strickland PT, 477  
 Stripp C, 1, 455  
 Stroh C, 277  
 Stroup D, 275  
 Stucker I, 462  
 Stücker I, 30, 53, 54, 92–95, 478, 489  
 Stuehr DJ, 435  
 Stupka E, 14  
 Sturgis E, 87  
 Sugihara E, 230  
 Sugimura H, 462  
 Sugimura T, 203  
 Sukkar SG, 178  
 Sukvirach S, 160, 479  
 Sumegi J, 480, 565  
 Sun WL, 184  
 Sunyer J, 269  
 Suter N, 567  
 Suwanrungruang K, 467, 468  
 Suzuki J, 519  
 Suzuki T, 164, 481–485  
 Svane O, 53, 54, 92–95  
 Svanström L, 356  
 Swenberg J, 510  
 Swenberg JA, 24  
 Swensen J, 165  
 Sylla BS, 267  
 Szabo A, 264  
 Szabo C, 180, 303, 324, 338, 357, 436, 486, 505, 567  
 Szabó C, 276, 347  
 Szadkowska-Stanczyk I, 105, 269  
 Szeremi M, 290  
 Szklo A, 304  
 Szymańska K, 487, 488  
 Tagger A, 136  
 Tagliabue G, 161  
 Talioli E, 30, 143, 195, 204, 268, 275, 462, 489  
 Takahashi S, 165  
 Talamini R, 7, 19, 43, 65–70, 73, 74, 124, 171, 201, 360–364, 389, 493  
 Tamura F, 2  
 Tan YH, 14  
 Tanaka S, 490  
 Tanière P, 9, 12, 488, 491, 492  
 Tao ZD, 255  
 Tatemichi M, 166, 345, 346  
 Tavani A, 155, 201, 326, 365, 493, 494  
 Tavtigan S, 184  
 Tavtigan SV, 14, 101, 163, 165, 452  
 Tay A, 14  
 Taylor JA, 143  
 Teare D, 505  
 Tee L, 328  
 Tehard B, 191  
 Tekkel M, 236  
 Tempel J, 356  
 Tenet V, 236  
 Teppo L, 355  
 Terhorst C, 480  
 Terracciano L, 141  
 Terracini B, 32, 59  
 Terry P, 495–497  
 Terry PD, 498  
 Teschke K, 105, 233, 269  
 Tessier JF, 139  
 Testa G, 181  
 Thara S, 410  
 Thiberville L, 323  
 Thiébaud A, 154, 240, 272, 451  
 Thierry-Chef I, 499  
 Thiffault I, 500  
 Thomas A, 184  
 Thomas DB, 355  
 Thomas DC, 275  
 Thomas G, 197, 198, 388, 501  
 Thomas J, 160  
 Thomas JO, 354, 502  
 Thompson D, 303, 486, 503–505  
 Thom M, 536  
 Thornton JM, 295  
 Thorstenson YR, 486  
 Thun MJ, 539  
 Thuy NT, 13  
 Tirelli U, 182  
 Tjønneland A, 45, 154, 191, 192, 202, 235, 240, 272, 273, 306, 393, 451, 455, 456, 554, 557  
 To-Figueroas J, 30, 268, 462, 489  
 Tohma Y, 445  
 Tomakidi P, 98  
 Tommasino M, 98–100, 288, 294, 506  
 Tong CL, 255  
 Tong WM, 140, 565  
 Tong W-M, 34, 35, 177, 230, 255, 507, 508  
 Toniolo P, 3, 16, 206, 279–283, 285, 286, 398, 399, 404, 566



Tonnison N, 509  
 Toraason M, 510  
 Tormo MJ, 154, 192, 235  
 Tostain J, 139  
 Toulas C, 180  
 Touze A, 329  
 Travier N, 511, 512  
 Treilleux I, 12  
 Trepo C, 36  
 Tretyakova N, 368  
 Trevisi P, 136  
 Trichopolou A, 393, 456  
 Trichopoulos D, 60, 61, 72, 306, 358, 393, 456  
 Trichopoulou A, 45, 67, 154, 192, 214, 272, 306, 454  
 Troschel L, 32  
 Trosko JE, 519  
 Tsu V, 28, 29  
 Tsugane S, 144  
 Tsukuma H, 256  
 Tubiana M, 76  
 Tudek B, 466  
 Tumino R, 45, 161, 272, 306, 401, 454, 554  
 Tunsakul S, 479  
 Turano LM, 513  
 Tursz T, 76  
 Tusneem N, 184  
 Tuyns A, 32, 59  
 Tyczynski JE, 81, 314, 372, 373, 514–518  
 Tzonou A, 72, 241  
 Uganda Kaposi's Sarcoma Study Group, 331, 568  
 Unwin I, 110  
 Upham BL, 519  
 Ushijima T, 203  
 Usman A, 38  
 Uusitupa M, 308  
 Vaccarella S, 13, 23, 122, 150, 160, 162, 386, 387, 449  
 Vainio H, 40–42, 156, 183, 207, 275, 307, 308, 318, 495, 497, 510, 520–534, 550–553, 556  
 Valsta L, 457  
 van den Brule AJ, 298  
 van den Brule AJC, 309–312, 459  
 van den Ouweland A, 303  
 van den Ouweland AMW, 486  
 van der Schouw YT, 235  
 van Duijn C, 303  
 Van Erp-Baart AM, 214  
 Van Gils CH, 142, 234  
 van Kappel A-L, 39  
 van Meerbeek J, 322, 323  
 van Meir EG, 167  
 Van Melle GD, 147  
 van Noord PA, 142, 400  
 van Noord PAH, 234, 350  
 van Staveren W, 110, 455  
 van Staveren WA, 454, 456, 465  
 van Tongeren M, 290  
 van Veghel-Plandsoen M, 303  
 van Zandwijk N, 322, 323  
 van't Veer LJ, 486  
 Varghese C, 168, 570  
 Varma H, 184  
 Vasama-Neuvonen K, 551  
 Vasen H, 505  
 Vasil'ev SV, 138  
 Vasilopoulou E, 202  
 Vattanasapt V, 357  
 Vattanaivoon P, 357  
 Vaughan TL, 278  
 Vecchio D, 535  
 Veglia F, 154, 240, 454, 455  
 Veierød MB, 536  
 Vekemans M, 434  
 Vekemans MJ, 430, 432  
 Venkatesh B, 14  
 Venturelli E, 224  
 Vercelli M, 123  
 Vergnon J-M, 174  
 Verhaegh G, 118  
 Verhoef F, 14  
 Verkooijen HM, 537  
 Veronesi U, 76  
 Veugelers P, 106  
 Vial J, 391  
 Vicario G, 161, 538  
 Vignat J, 110, 393  
 Viladiu P, 129  
 Vilardell L, 129  
 Viller A, 267  
 Vineis P, 1, 39, 45, 143, 241, 306, 393, 462, 539  
 Virag L, 276, 347  
 Virtanen SV, 231  
 Viscidi R, 201  
 Vivant F, 175  
 Vrzaino AP, 540  
 Vuillaume M, 11, 299  
 Vulimiri S, 464  
 Vulliet J, 541  
 Wabinga H, 329, 330, 331, 354, 542, 568  
 Wacholder S, 275  
 Wagner TMU, 486  
 Wahrendorf J, 241, 393  
 Walboomers JMM, 317, 460  
 Wald N, 76  
 Wallström P, 1  
 Wang H, 543  
 Wang Q, 63  
 Wang Q-S, 567  
 Wang R, 25, 184  
 Wang X, 464  
 Wang Y, 519  
 Wang ZQ, 33, 277  
 Wang Z-Q, 34, 35, 140, 177, 199, 200, 230, 507, 508, 544, 565  
 Wangai P, 545, 546  
 Ward BE, 163  
 Wareham N, 192  
 Warnke P, 219  
 Wasielewski M, 303, 486  
 Watanabe T, 547, 548  
 Watters AK, 500  
 Weber B, 505  
 Weber BL, 303, 324  
 Weber W, 76  
 Wedrén S, 403  
 Wedrén S, 549  
 Wegh H, 96  
 Wei Q, 87  
 Weiderpass E, 26, 77, 183, 245, 309–313, 384, 387, 392, 397, 403, 495–498, 532–534, 536, 549–553, 564  
 Weijnenberg MP, 462  
 Weinberg CR, 275  
 Weinehall L, 240, 451  
 Weiss M, 276  
 Weiss R, 330, 331, 568  
 Welch A, 272, 456  
 Welch AA, 1, 154, 273, 451, 454, 455, 554  
 Weller M, 22, 547, 558, 559  
 Wesley R, 410  
 Wesley RS, 411  
 Wesseling C, 313, 356, 392, 555  
 West D, 505  
 Westberg H, 233  
 Westenbrink S, 110  
 Westerholm P, 55, 238  
 Whelan SL, 354, 355  
 Whittle H, 237  
 Wichmann HE, 86, 539  
 Wiestler OD, 366  
 Wikman A, 220  
 Wikman H, 556  
 Wilkens LR, 266  
 Williams AE, 296  
 Winck C, 86  
 Wing R, 184  
 Wingren G, 71, 287, 327  
 Winkvist A, 455  
 Wirfält E, 455, 557  
 Wischhusen J, 547, 558, 559  
 Witte JS, 504  
 Wolk A, 495, 497  
 Wong M, 14  
 Wood TC, 184  
 Wright TC, 439  
 Wu AH, 86, 539  
 Wu J, 490  
 Wünsch-Filho V, 560  
 Wutz A, 200  
 Xia Y, 184  
 Xiang M, 287  
 Xiao JY, 255  
 Xu Q, 300  
 Yakovlev A, 264  
 Yakumo K, 328  
 Yakushiji H, 164  
 Yamasaki H, 31, 119, 244, 519  
 Yang L, 561–563  
 Yannoukakos D, 180  
 Yasui W, 342  
 Ye W, 62, 552, 553, 564  
 Yeole BB, 408  
 Yermilov V, 276, 347  
 Yin L, 153, 463, 480, 565  
 Ylöstalo P, 231  
 Yokoo H, 107  
 Yokota J, 342  
 Yonekawa Y, 22, 90, 548  
 Yoo KY, 448  
 Yoshitake J, 2  
 Ysargil MG, 90  
 Yu MC, 462  
 Yu Y, 184  
 Zambon P, 169  
 Zanetti R, 123, 401  
 Zanier L, 538  
 Zaridze D, 305, 539  
 Zaridze DG, 76  
 Zatonski W, 76, 274  
 Zavitsanos X, 202, 554  
 Zavras AI, 87  
 Zehbe I, 99, 100, 506  
 Zeleniuch-Jacquette A, 3, 16, 206, 279–283, 285, 286, 399, 404, 566  
 Zernant J, 509  
 Zhang CX, 33–35  
 Zhang HX, 303  
 Zhang J, 97  
 Zhang JX, 1  
 Zhang S, 184  
 Zhang Z, 255  
 Zhang ZF, 196–198, 501  
 Zharkikh A, 14, 184  
 Zheng W, 278, 462  
 Zhi X, 567  
 Zhong J, 184  
 Ziegler J, 329–331, 568  
 Zielinska M, 466  
 Zienolddiny S, 102, 175, 569  
 Zimmermann A, 316  
 Zini M, 116  
 Znaor A, 570  
 Zubiri L, 32, 59  
 zur Hausen H, 76

## Index thématique

### -A-

**ACCIS**, 13-14  
**Acide ascorbique** (voir **Vitamine C**)  
**Acide**  
  aristolochique, 19  
  gras, 33  
  dichloroacétique, 21  
  trichloroacétique, 21  
**Acrylonitrile**, 66  
**Activité physique**, 32  
**Adduits à l'ADN** (voir **ADN**)  
**Administration et Finances, Division de l'**, 160  
**ADN**  
  adduits à l'  
    et tabagisme, 21  
    éthéno-adduits, 85-88  
    Thaïlande, 28  
  lésions, 79-81, 84, 85, 96, 98, 100  
    voir aussi **Mutations**  
  plasmatisque, 118  
  réparation de, 78-88 (voir aussi **Groupe**)  
  variations de séquence, 88  
**Aflatoxines**, 19, 24, 53, 54, 109  
**Afrique**  
  cancers de l'enfant, 13  
  cancers liés au VIH, 45  
  incidence du cancer, 12  
  registres du cancer, 5-7  
  (voir aussi *les différents pays*)  
**Afrique du Sud**, 5, 25  
**Agent Orange**, 71  
**Air, pollution de l'**, 32, 118  
**Alcool**  
  cancers imputables à l'alcool, 12  
  et cancer du foie, 52, 54  
  et cancer de l'œsophage, 51  
  et cancer du larynx, 69  
  et cancer du poumon, 67  
  et cancers des voies aérodigestives supérieures, 70  
**Algérie**, 5, 38, 46, 67  
**Alimentation** (voir **Facteurs alimentaires**)  
**Allemagne**  
  cancer du poumon, 65  
  études des cancers professionnels, 26  
  étude sur les téléphones portables, 43  
  nutrition et cancer, 29  
**Alliance pour la Prévention et la Lutte contre le Cancer du Col Utérin**, 5, 113  
**Allocation pour chercheurs extérieurs**, 127  
**Amérique du Sud** (voir *les différents pays*)  
**Amiante**, 25  
**Amifostine**, 54, 103  
**2-Amino-3,4-diméthylimidazo[4,5-f]quinoline (MeIQ)**, 55  
**Analyse**  
  de l'ADN, 68, 93, 118  
  par spectrométrie de masse, 34, 97  
**Androgènes**, 34, 35  
**Angiome néonatal**, 14  
**Animalerie**, 159  
**Angola**, 113  
**Anthraquinone**, 19

**Anti-oxydants**, 109  
**Apoptose**, 87, 88, 98  
**Arabie Saoudite**, 5  
**Argentine**, 5, 58, 69  
**Aristolochia**, 19  
**Arec, noix d'**, 22  
**Arsenic**, 21, 23  
**Arsenide de gallium**, 23  
**Ascorbique, acide** (voir **Vitamine C**)  
**Asie** (voir *les différents pays*)  
**Asphalte**, 25  
**Association internationale des registres du cancer**, 2  
**Asthme**, 47  
**Astrocytomes**, 61-63  
**Ataxie téléangiectasie**, 78  
**ATM** (voir **Gène ATM**)  
**Australie**, 40, 43, 68  
**Autriche**, 91

### -B-

**Bactéries** (voir *Helicobacter pylori*)  
**Bahréin**, 5  
**Barrett, œsophage de**, 51  
**Base de données**  
  ACCIS, 13-14  
  EUCAN, 3, 9  
  EUROCIM, 3, 9  
  mutations du TP53, 104  
  nutritionnelle, 30  
**β-Carotène**, 100, 109 (voir aussi **Caroténoïdes**)  
**Bélarus**, 41, 43, 44  
**Belgique**, 10, 18, 30, 40, 74, 121  
**Bétel (chique de -)**, 22  
**Bibliothèque**, 158  
**Bidis**, 20, 39, 66  
**Biologie, personnels des laboratoires de recherche en**, 28  
**Biostatistique et Bioinformatique, Unité de**, 138  
**Bitume** (voir **Asphalte**)  
**Bourses de formation à la recherche**, 126-129 (voir aussi **Formation**)  
**Bésil**,  
  cancer de l'estomac, 52  
  cancer du larynx, 69  
  cancer du poumon, 65  
  étude des cancers professionnels, 25  
  prévalence de *H. pylori*, 52  
**Burkina Faso**, 5,  
**Burkitt, lymphome de**, (voir **Lymphome**)

### -C-

**Cadhérine**, 55, 83, 96  
**Cambodge**, 5  
**Canada**, 40, 43, 68  
**Cancer** (voir aussi *les différentes localisations*)  
  de l'enfant, 4, 13-15  
  dépistage précoce (voir **Dépistage**)  
  deuxième, 47, 69, 73  
  d'étiologie connue, 12  
  du nouveau-né, 14

  fardeau mondial, 12  
  incidence (voir **Incidence du cancer**)  
  mortalité (voir **Mortalité par cancer**)  
  prévention, 108-116  
  registre (voir **Registres du cancer**)  
  survie, 8, 9, 12, 14, 15-16, 63  
**Cancer cérébral**, 53-59  
  astrocytome, 61-63  
  chez l'enfant, 14  
  et expositions professionnelles, 27  
  et téléphones portables, 43  
  glioblastome, 61, 62  
  médulloblastome, 64, 83  
  oligodendrogliome, 63  
  survie, 63  
**Cancer cutané**, 10, 74  
**Cancer de l'endomètre**, 34, 73, 84  
**Cancer de l'œsophage**, 50-51  
  incidence, 11  
  et tabagisme, 20  
  mutations du gène TP53, 50  
**Cancer de l'ovaire**,  
  après un cancer du sein, 73  
  facteurs hormonaux, 35  
  prédispositions génétiques, 89, 91  
**Cancer de la cavité buccale**, 68-70  
  (Voir aussi **Cancer de la tête et du cou**, **Cancer du larynx**)  
  dépistage, 115  
  et tabagisme, 20, 68  
  et virus du papillome humain, 68  
  génotype ADH, 93  
  lésions précancéreuses, 115  
**Cancer de la conjonctive**, 45, 46  
**Cancer de la peau** (voir **Cancer cutané**)  
**Cancer de la prostate**, 30, 32, 35, 37  
**Cancer de la tête et du cou**, 68-70, 93 (voir aussi **Cancer du larynx**, **Cancer de la cavité buccale**)  
**Cancer de la thyroïde**, 41, 43, 44, 84, 96  
**Cancer de la vessie**,  
  et enzymes cancérogène-métabolisantes, 64, 93  
  et tabac, 20  
  professionnel, 64  
**Cancer de l'estomac**, 51-52  
  chimio-prévention, 109  
  et alimentation, 31  
  et connexines, 102  
  et *Helicobacter pylori*, 51-52, 96  
  incidence, 11  
  lésions précancéreuses, 109  
  stress oxydatif, 96  
  tendances, 11  
**Cancer des voies urinaires**, 64-65 (voir aussi **Cancer de la vessie**)  
**Cancer du col utérin**, 55-60  
  dépistage, 113-115  
  et tabagisme, 20  
  lié au VIH, 45  
  lié au VPH, 56-60  
  survie, 14  
  tendances, 10, 11  
  vaccin anti-VPH, 57, 110

- Cancer du côlon-rectum**  
 et alimentation, 31  
 et facteurs hormonaux, 36  
 et connexines, 101  
 polymorphismes génétiques, 92  
 survie, 15
- Cancer du foie**, 52-55  
 analyses moléculaires, 54, 55  
 carcinome hépatocellulaire, 52-55  
 cholangiocarcinome, 53, 97  
 et aflatoxines, 53, 54  
 et alcool, 52, 54  
 et connexines, 101  
 et douve du foie (*voir Opisthorchis viverrini*)  
 et virus de l'hépatite, 53, 54, 108  
 mutations du *TP53*, 54, 109  
 prévention, 108-109
- Cancer du larynx**, 20, 27, 69, 70, 93  
 (*voir aussi Cancer de la tête et du cou, Cancer de la cavité buccale*)
- Cancer du poulmon**, 65-68  
 chez les non-fumeurs, 12, 20, 32, 65  
 chimioprévention, 112  
 dans l'industrie bouchère, 27  
 en Inde, 66  
 et adduits éthéno-, 86  
 et alimentation, 30, 32, 112  
 et asthme, 47  
 et enzymes cancérogène-métabolisantes, 93  
 et fibres minérales artificielles, 25  
 et polymorphismes CYP, 93  
 et tabagisme passif, 12, 20, 32, 65  
 et tabagisme, 20, 65-68  
 mutations du gène *TP53*, 104  
 professionnel, 25-27  
 tendances, 11
- Cancer du rein**, 20, 65
- Cancer du rhinopharynx**, 13, 46
- Cancer du sein**, 73-74  
 dépistage, 73, 110-112, 115  
 et acides gras, 33  
 et alimentation, 30, 32  
 et facteurs hormonaux, 34, 37  
 et PARP-1, 83  
 et radiosensibilité, 44, 78, 79  
 études génétiques, 37, 74, 89-91  
 gène *ATM*, 78, 79  
 gènes *BRCA*, 89-91  
 masculin, 91  
 mutations de *TP53*, 104  
 survie, 12  
 tendances, 10, 12
- Cancer Incidence in Five Continents*, 7
- CANCERmondial**, 12, 126
- Cancérogènes**  
 évaluation du risque, 18-23  
 identification et évaluation des -, Unité, 152  
 métabolisme (*voir Polymorphisme génétique*)
- Cancérogénicité** (*voir aussi Monographies*)  
 mécanismes de la, 24, 78-105
- Cannabis**, 67
- CANREG**, logiciel, 4
- Carcinome hépatocellulaire (CHC)** (*voir Cancer du foie*)
- Caroténoïdes**, 33, 67
- Cavité buccale** (*voir Cancer de la cavité buccale*)
- Cédéroms**, 5, 12, 124, 125
- Cellulaire**  
 communication, 101-102  
 cycle, 84, 88, 102
- Champs électromagnétiques**, 42-43
- Chili**, 58
- Chimioprévention**, 109  
 Unité de, 140
- Chimiothérapie**, 47
- Chine**  
 cancer du foie, 53  
 cancer rhinopharyngé, 46  
 registres du cancer, 5  
 survie des cancéreux, 16
- Chlamydia*, 56
- Chloramine**, 21
- Cholangiocarcinome** (*voir Cancer du foie*)
- Chromosome**  
 altérations, 61-63, 78, 82-85  
 et cycle cellulaire, 87  
 instabilité, 82  
 télomères, 80
- Cigarette** (*voir Tabac*)
- Cisplatine**, 80
- Classification**  
 des cancers de l'enfant, 4  
 OMS des tumeurs, 124  
 internationale des Maladies (CIM), 4
- Cobalt**, 22
- Colombie**, 11, 12, 16, 58
- Communication, Unité de**, 161
- Communication intercellulaire**, 101-102
- Congo**, 5, 113
- Conjonctive** (*voir Cancer de la*)
- Connexines**, 101-102
- Conseil de Direction du CIRC**, 163
- Conseil scientifique du CIRC**, 163, 165
- Contraceptifs**, 56
- Corée** (*voir République de Corée*)
- Costa Rica**, 14, 16, 52
- Côte d'Ivoire**, 5
- Cours** (*voir Formation*)
- Cuba**, 6, 16, 68, 69
- Cytochrome P450 (CYP)**, 93
- D-
- Danemark**,  
 étude sur les téléphones portables, 43  
 nutrition et cancer, 29, 30  
 études des cancers professionnels, 25
- Dépistage**, 113-116  
 du cancer buccal, 115  
 du cancer du col utérin, 113-115  
 du cancer du sein, 110, 115
- Détection précoce** (*voir Dépistage*)
- Deuxièmes cancers**, 47, 69, 73
- Développement, pays en -,**  
 cancers imputables à des causes précises, 12  
 enregistrement du cancer, 5-7  
 études de la survie, 15  
 études du dépistage, 113-116
- Dioxines**, 71  
*Directory of On-going Research in Cancer Prevention*, 108
- Down, syndrome de** (*voir Trisomie*)
- E-
- EGFR**, gène (*voir Gène EGFR*)
- Electromagnétiques, champs**, 42-43
- Endocriniens, facteurs** (*voir Hormones*)
- Endomètre** (*voir Cancer de l'endomètre*)
- Enfant**  
 cancer de la thyroïde, 43, 44  
 cancers de l'-, 4, 13-15  
 leucémie, 14, 15, 41  
 lymphome, 41  
 tabagisme, 38  
 tumeurs néonatales, 13
- Enzymes** (*voir aussi Glutathion S-transférase, Myéloperoxydase, Poly(ADP-ribose) polymérase, Synthétase du monoxyde d'azote*)  
 cancérogène-métabolisantes, 64, 68, 109  
 réparation de l'ADN, 64, 68, 79, 101, 109
- EPIC (Etude prospective européenne sur le cancer et la Nutrition)** (*voir Etude prospective*)
- Epidémiologie des cancers**  
 environnementaux, Unité d', 141
- Epidémiologie descriptive**, Unité d', 142
- Epidémiologie du cancer**  
 cours en, 129-132
- Epidémiologie génétique du cancer**, Unité d', 143
- Epidémiologie moléculaire**, 24
- Epidémiologie pour la prévention du cancer**, Unité d', 144
- Epstein-Barr, virus d'(VEB)**, 46, 71, 94
- Espagne**  
 cancer du larynx, 68, 69  
 études des cancers professionnels, 25, 27  
 nutrition et cancer, 29, 30  
 prévalence du VPH, 58  
 synthétase des prostaglandines, 92  
 travailleurs du nucléaire, 40
- Estomac** (*voir Cancer de l'estomac*)
- Etats-Unis d'Amérique**  
 exposition à l'iode-131, 44  
 études des cancers professionnels, 25  
 hormones et cancer, 34-37  
 migrants aux, 13  
 nutrition et cancer, 33  
 travailleurs du nucléaire, 40
- Ethanol** (*voir Alcool*)
- Ethéno-adults**, 85-88
- Etude prospective européenne sur le cancer et la Nutrition (EPIC)**, 28-33, 34-37, 92
- Etudes familiales** (*voir Prédispositions génétiques*)
- Etudes sur le terrain et d'Intervention**, Unité des, 145
- EUCAN**, 3, 9
- EUROCIM**, 3, 9
- Europe** (*voir aussi les différents pays*)  
 base de données d'incidence et de mortalité, 5  
 cancer de l'œsophage, 50  
 cancers des voies aérodigestives supérieures, 70  
 cancer du poulmon, 25, 66  
 cancer du rein, 65  
 cancers de l'enfant, 13, 41  
 cancers imputables à une cause connue, 12  
 leucémie, 41  
 lymphomes, 41, 71  
 nutrition et cancer, 28-32  
 réseau de registres du cancer, 2-4, 9  
 sûreté au travail, 28  
 tabagisme, 38  
 tendances, 10

**Expositions professionnelles**, 25-28, 40  
 asphalte, 25  
 dioxyde de titane, 26  
 en Amérique latine, 69  
 et cancer de la vessie, 64  
 et cancer du larynx, 69  
 et cancer du poumon, 25-27, 66  
 et lymphomes, 71  
 fibres minérales artificielles, 25  
 industrie bouchère, 27  
 industrie du papier et de la pâte à papier, 25  
 industrie nucléaire, 40  
 personnel des laboratoires de recherche, 28

**-F-**

**Facteurs alimentaires**, 28-33  
 aflatoxines, 19, 24, 53, 54, 109  
 cancer de la prostate, 30, 32  
 cancer du côlon-rectum, 31  
 et cancer de l'estomac, 31, 51  
 et cancer du sein, 30, 32  
 étude EPIC, 28-33, 34-37, 92  
 études prospectives, 28, 33  
 questionnaire, 30  
 remémoration, 30  
 (voir aussi Viande, Fruits, Légumes, Vitamines)

**Facteurs endocriniens (voir Hormones)**

**Facteurs endogènes de risque de cancer, Unité des**, 146

**Fédération de Russie**  
 accident de Tchernobyl, 41, 43, 44  
 cancer de la cavité buccale, 69  
 cancer du larynx, 69  
 cancer du poumon, 66  
 cancer du rein, 65  
 mortalité, 39

**Fibres**, 25, 31

**Finlande**  
 étude ATBC, 100  
 étude sur les téléphones portables, 43  
 études professionnelles, 25, 26, 27, 28  
 hormones et cancer, 36  
 tendances, 10  
 travailleurs du nucléaire, 40

**Foie (voir Cancer du foie)**  
 douve du - (voir *Opisthorchis viverrini*)

**Folate**, 32

**Formaldéhyde**, 27

**Formation (voir aussi Bourses)**  
 cours, 129-133  
 enregistrement du cancer, 3, 4, 5, 131  
 transfert technique, 133

**France**  
 ataxie télangiectasie, 78  
 cancer du larynx, 69  
 cancer du poumon, 65  
 cancer du sein, 73  
 étude sur le tamoxifène, 65  
 étude sur les téléphones portables, 43  
 études des cancers professionnels, 25, 26, 27, 28  
 lymphomes, 72  
 nutrition et cancer, 29, 30  
 tabagisme, 38, 39  
 travailleurs du nucléaire, 40  
 variants du VPH, 60

**Fruits, consommation de**, 31, 32, 33, 67, 111  
 (voir aussi Facteurs alimentaires)

**Fumées d'asphalte (voir Asphalte)**  
**Fumées de bitume (voir Bitume)**  
**Fumée de tabac dans l'environnement**, 12, 20, 32, 65  
 (voir aussi Tabac, Tabagisme passif)

**Fumonisines**, 19, 24

**-G-**

**Gabon**, 6

**Gallium, arsenide de**, 23

**Gambie**, 6, 16, 108

**Garance des teinturiers, racine**, 19

**Gastrite**, 51, 92, 96 (voir aussi Cancer de l'estomac)

**Gastro-intestinal, appareil (voir Cancers de l'œsophage, de l'estomac, du côlon-rectum)**

**Gène ATM**, 78-79

**Gène EGFR**, 62

**Gène TP53**  
 fonction, 102  
 interactions avec la PARP, 82-83  
 interactions avec le NO, 98  
 mutations du -, 104, 118  
 base de données, 104  
 dans les tumeurs cérébrales, 63  
 dans les tumeurs de l'œsophage, 50  
 dans les tumeurs de la cavité buccale, 69  
 dans les tumeurs du foie, 53-55, 109  
 dans les tumeurs du poumon, 104  
 dans les tumeurs du sein, 104  
 polymorphismes, 93  
 protéine, 54, 102  
 souris nullizygotés, 83, 98

**Gène TP63**, 51, 54

**Gène TP73**, 51, 54, 61

**Gène PTEN**, 61

**Gène SAP**, 94

**Gènes tumoro-suppresseurs (voir les différents gènes)**

**Génomique, instabilité (voir Instabilité)**

**Glioblastome (voir Cancer cérébral)**

**GLOBOCAN 2000**, 12, 125

**Glutathion S-transférase**, 53, 64, 93

**Gras, acides**, 33

**Grèce**, 29, 30

**Groupe Analyse du génome**, 137

**Groupe Hormones et cancer**, 147

**Groupe Réparation de l'ADN**, 155

**Guam**, 6

**Guinée**, 6, 38, 113

**-H-**

*Helicobacter pylori*, 51-52, 92, 96, 110

**Hépatite B, virus de l' (VHB)**  
 et aflatoxines, 53, 109  
 et cancer du foie, 52-54, 108  
 et lymphomes, 72  
 étude de vaccination, 108

**Hépatite C, virus de l' (VHC)**, 53-55, 72

**Hépatocarcinome (voir Cancer du foie)**

**Herbicides**, 71

**Herpèsvirus (voir Virus herpès simplex)**

**Hodgkin, maladie de**, 26, 46, 47  
 (voir aussi Lymphome)

**Hongrie**, 40, 66, 69

**Hormone(s)**, 34-37  
 contraception et risque de cancer, 56  
 de stimulation folliculaire, 35  
 et cancer colorectal, 36  
 et cancer de la prostate, 35  
 et cancer de l'endomètre, 34  
 et cancer de l'ovaire, 35  
 et cancer du sein, 32, 34  
 et cancer testiculaire, 36  
 et tumeurs endocrines, 96  
 luteinisante, 35

**Hydrate de chloral**, 21

**Hydrocarbure polycycliques aromatiques**, 21, 64, 104

**1-Hydroxyanthraquinone**, 19

**Hypopharynx**, 69 (voir aussi Cancer du larynx)

**-I-**

**IARC Handbooks of Cancer Prevention**, 110-112, 124

**IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans**, 18-23, 124, 125

**IARC Press**, 124

**IARCcrgTools, logiciel**, 5

**IGF-I**, 34-37

**Immunodéficience acquise, Syndrome d' (voir Virus de l'immunodéficience humaine)**

**Incidence du cancer**, 7-12  
 Afrique, 12  
 cancers de l'enfant, 13-15  
 Europe, 8-10  
 fardeau mondial, 12  
 projections, 10, 11  
 tendances, 10-11  
 (voir aussi les différentes localisations)

**Inde**  
 cancer de la cavité buccale, 70, 115  
 cancer du col utérin, 56, 113  
 cancer du larynx, 70  
 cancer du poumon, 66  
 cancer du sein, 73  
 consommation de tabac, 39  
 cours, 130  
 dépistage du cancer, 113, 115  
 incidence du cancer, 11  
 prévalence du VPH, 58  
 registres du cancer, 6  
 survie des cancéreux, 15-16

**Indium, phosphore d'**, 22

**Indoles**, 112

**Industrie (voir Expositions professionnelles)**

**Infections (voir les différents agents infectieux)**  
 pourcentage des cancers imputables aux infections, 12

**Inflammations**, 51, 68, 87, 91, 98

**Informatique**  
 bio-, 107-107  
 et registres du cancer, 4-5  
 Service -, 156

**Instabilité génomique**, 81, 84

**Insuline**, 34, 96

**Interactions gènes-virus**, 46

**Intercellulaire, communication (voir Communication)**

**Interleukine**, 91, 96

*International Association of Cancer Registries*, 2

- Internet**, 125, 126  
sites sur la Toile  
ACCIS, 13  
base de données des mutations de *TP53*, 104  
CANCERmondial, 12, 125, 126  
*Directory of On-going Research in Cancer Prevention*, 108  
enregistrement automatisé du cancer, 3, 9  
IACR, 2  
monographies du CIRC, 18, 125  
Réseau européen des registres du cancer, 3
- Intervention, études d'**  
cancer du col utérin, 113  
chimio-prévention, 109  
hépatite B et cancer du foie, 108
- Intestin, gros (voir Cancer du Côlon-rectum)**
- Iode, Isotopes de I<sup>131</sup>**, 44
- Ionisants, rayonnements (voir Rayonnements)**
- Irak**, 42
- Iran**, 6, 50
- Irlande**, 28
- Islande**, 36
- Isothiocyanates**, 112
- Israël**, 26, 43, 71
- Italie**  
cancer de la cavité buccale, 68  
cancer de la vessie, 64  
cancer du poumon, 65  
cancer du larynx, 69  
infection à VIH, 46  
hormones et cancers, 35  
lymphomes, 72  
prévalence du VPH, 58, 60  
cancer du foie, 50, 53  
cours, 132, 133  
étude sur les téléphones portables, 43  
études des cancers professionnels, 25, 26, 27, 28  
nutrition et cancer, 29, 30, 33
- J-
- Japon**, 25, 34, 40, 43
- K-
- Kaposi, sarcome de**, 45, 46
- Kenya**, 6, 38
- L-
- Laboratoires biologiques, travailleurs**, 28, 72
- Laos**, 6, 113, 142
- Larynx (voir Cancer du larynx)**
- Légumes, consommation de**, 31, 32, 33, 111, 112 (voir aussi **Facteurs alimentaires**)
- Lésions précancéreuses (voir Cancer de l'estomac et Cancer de la cavité buccale)**
- Leucémie**  
après l'accident de Tchernobyl, 41  
chez l'enfant, 14, 41  
et mutation *Dok1*, 95  
et rayonnements, 41  
survie, 15
- Li-Fraumeni, syndrome de**, 104
- Lipides, peroxydation des (voir Peroxydation)**
- Lituanie**, 40
- Logiciels**  
ACCISPass, 13  
Canreg, 4  
EPIC-SOFT, 30  
EUCAN, 3, 9  
EUROCIM, 3, 9  
IARCtools, 5  
statistique, 120, 121
- Lymphome (voir aussi, Hodgkin, maladie de)**  
après l'accident de Tchernobyl, 41  
de Burkitt, 45, 72  
en Europe, 41, 71  
chez les sidéens, 45-46  
syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X, 94  
non hodgkinien,  
et virus d'Epstein-Barr, 72  
et herbicides, 71  
et VHC, 72-73
- M-
- Malaisie**, 11
- Malawi**, 6, 45
- Mali**, 6, 113
- Mammographie**, 110-111
- Manufacture de papier**, 25
- Maroc**, 46, 67
- Marqueurs biologiques**,  
analyse mutationnelle, 118  
de l'alimentation, 32  
stress oxydatif, 99, 100
- Maté**, 50
- Mauritanie**, 6, 113
- Mécanismes de la cancérogénicité**, 24, 78-105
- Médicaments (voir les différents produits)**
- Médulloblastome**, 64, 83
- MelQ**, 55
- Mélanome**, 10 (voir aussi **Cancer cutané**)
- Mésappariements, réparation**, 87
- Mésothéliome**, 10
- Mesure de l'exposition (voir Analyse)**
- 3-(Méthylnitrosamino)propionitrile**, 22
- 3-(Méthylnitrosamino)propionaldéhyde**, 22
- Méthylation promoteur**, 55, 61, 78
- Mexique**, 52
- Migrants**, 13
- Mitotique, point de contrôle**, 84
- Monographies du CIRC (voir IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans)**
- Monoxyde d'azote**, 51, 98, 99  
synthétase du, 96-99
- Mortalité liée au cancer**  
en Europe, 8, 9  
fardeau dans le monde, 12  
imputable au tabagisme, en Inde, 39  
tendances, 10-11
- Moyen-orient, Consortium du Cancer du**, 5
- Mozambique**, 6
- Mutations**  
 $\beta$ -caténine, 55, 64, 83  
connexines, 101  
gène *ATM*, 78, 90  
gènes du cancer du sein, 89-91, 104  
gène *PTEN*, 61  
gène *TP53*  
base de données, 104  
dans les tumeurs buccales, 68  
dans les tumeurs du sein, 104  
dans les tumeurs cérébrales, 63, 104  
dans les tumeurs de l'œsophage, 50  
dans les tumeurs du foie, 54-55  
dans les tumeurs du poumon, 104  
XLP, 94
- MX**, 21
- Mycotoxines**, 19, 24 (voir aussi **Aflatoxines**)
- Myéloperoxydase**, 97
- N-
- Naphtalène**, 19
- Nasopharynx (voir Cancer du Rhinopharynx)**
- Néoplasie endocrinienne multiple**, 95
- Népal**, 113
- Nettoyage à sec**, 26
- Neurinome de l'acoustique**, 43
- Nibrine**, 84
- Niger**, 6, 113
- Nigeria**, 6, 58, 60, 72
- Nimègue, syndrome de**, 84
- Nitration**, 98, 99
- N-Nitrosoguvacine**, 22
- 3-Nitrotyrosine**, 100
- NO (voir Monoxyde d'azote)**
- Norvège**,  
cancer du poumon, 65, 68  
hormones et cancers, 34  
étude sur les téléphones portables, 43  
études des cancers professionnels, 25, 26, 28  
nutrition et cancer, 29, 30
- Nouvelle-Zélande**, 25, 27, 43
- Nucléaire, industrie (voir Expositions professionnelles)**
- Nucléosides chlorés**, 100
- Nullizygotés, sourils (voir Souris)**
- Nutrition (voir Facteurs alimentaires, Alimentation)**
- Nutrition et Cancer, Unité**, 151
- O-
- Obésité**, 32
- Ochratoxines**, 24
- Œsophage (voir Cancer de l'œsophage)**
- Œstrogènes**, 34, 35
- Oman**, 6
- Opisthorchis viverrini (douve du foie)**, 53, 97, 99
- Ouganda**  
cancer de la conjonctive, 46  
enregistrement du cancer, 6  
survie des cancéreux, 16  
prévalence du VPH, 58  
VIH et cancer, 45
- Ozone**, 101
- P-
- p53 (voir Gène TP53)**
- p63**, 51, 54
- p73**, 51, 54, 61
- Pakistan**, 7, 16
- Pancréas**, 96
- Papier et pâte à papier, Industrie**, 25
- Papillome humain, virus du (voir Virus)**
- Paraguay**, 52
- Pathologie moléculaire, Unité de**, 152

**Pays-Bas**

- cancer du sein, 91
- études des cancers professionnels, 26, 28
- hormones et cancer, 34
- nutrition et cancer, 29, 30
- synthétase des prostaglandines, 92

**Peau, cancer de la (voir Cancer cutané)****Peroxydation lipidique**, 85, 88, 97**Peroxydation nitrite**, 99, 100**Personnel du CIRC**, 136**Pesticides (voir Herbicides)****Pharynx**, 20, 70, 93**Philippines**, 7, 12, 16, 74, 115**Phosphore d'indium**, 22**Physique, activité**, 32**Plantes médicinales traditionnelles**, 18**Pologne**

- cancer du poumon, 65, 66
- cancer du rein, 65
- cancers de la tête et du cou, 68, 69
- études professionnelles, 25

**Poly(ADP-ribose) polymérase (PARP)**, 81-84**Polymorphisme génétique**, 88, 120**ATM**, 80

- et cancer de la prostate, 36
- enzymes de réparation de l'ADN, 64, 66, 68, 109
- et *H. pylori*, 110
- et inflammation, 91, 97
- métabolisme de l'alcool, 70, 93
- métabolisme hormonal, 36, 37
- métabolisme xenobiotique, 64, 68, 92, 109
- myéloperoxydase, 100
- p53, 93
- synthétase des prostaglandines, 91
- synthétase du monoxyde d'azote, 97
- VPH, 60

**Polyphénols du thé**, 101**Portugal**, 4, 92**Poumon (voir Cancer du poumon)****Prédispositions génétiques**, 32, 88-96

- cancer de l'ovaire, 90, 91
- cancer de la prostate, 80
- cancer de la tête et du cou, 70
- cancer de la thyroïde, 96
- cancer de la vessie, 64
- cancer du poumon, 68
- cancer du sein, 44, 78, 79, 88-91
- carcinome nasopharyngé, 46
- et étude EPIC, 32
- syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X, 94
- Unité des -, 153

**Prévalence**

- cancer, 8, 12
- Helicobacter pylori*, 52
- virus du papillome humain, 57-60

**Prévention du cancer**, 107-116**Programme de détection précoce (voir Dépistage)****Prostate, cancer de la (voir Cancer de la prostate)****Prostaglandines**, 91**Protecteurs, agents (voir Anti-oxydants, Chimio-prévention, Vitamines)****Publications**

- du personnel du CIRC, 173
- Programme des - du CIRC, 124-126
- sur support électronique, 125-126
- Publications scientifiques, Série des, 124

**-R-****Racine de garance des teinturiers**, 19**Radiofréquences (voir Rayonnements)****Rapports Internes**, 125**Rayons  $\gamma$** , 41-42, 84**Rayonnements**

- accident de Tchernobyl, 41, 43, 44
- cancer de la thyroïde, 41, 43, 44
- champs électromagnétiques, 42, 43
- exposition chronique à de faibles niveaux de dose, 40-42
- ionisants, 40
- sensibilité, 78, 79, 84
- ultraviolets, 71, 98

**Rayonnements et cancer, Unité**, 154**Registres du cancer**, 2-7

- Association internationale des, 2
- automatisation, 3
- dans la Communauté européenne, 2-4, 131
- et ordinateurs, 4-5
- formation, 2-3, 131-132
- soutien aux registres dans les pays en développement, 5-7, 108

**Rein, tumeurs du (voir Cancer du rein)****Rétinol**, 28**Réunions et ateliers**, 167-170**République de Corée**, 40, 58, 132**Riddelliine**, 19**Roumanie**, 7, 65, 66, 69**Royaume-Uni**

- cancer du poumon, 66
- cancer du prostate, 80
- étude sur les téléphones portables, 43
- études des cancers professionnels, 26, 28
- nutrition et cancer, 29, 30
- travailleurs du nucléaire, 40

**Russie, Fédération de (voir Fédération)****-S-****Sarcome des tissus mous**, 71**Sein, cancer du (voir Cancer du Sein)****Sénégal**, 7, 38**Sexuellement transmissibles, infections, (voir****Virus du papillome humain, Virus de l'immunodéficience humaine)****SH2D1A (voir Gène SAP)****SIDA (voir Virus de l'immunodéficience humaine)****Silice**, 27**Singapour**, 16, 131**Slovaquie**, 40, 66, 69**Somatomédine**, 34 (voir aussi IGF-I)**Souris nullizygotes**

- APNG, 87
- conditionnel, 85, 96
- iNOS, 98, 99
- Men1, 96
- MSH2, 87
- nibrine, 84
- PARP-1, 82-83
- sap, 94
- TP53, 83
- Ttrap, 85
- XLP, 94

**Spectrométrie de masse**, 34, 97**Stress oxydatif**, 86, 96-102**Styrène**, 19, 66**Suède**

- cancer du poumon, 65
- étude sur les téléphones portables, 43
- études des cancers professionnels, 25, 26, 28
- hormones et cancer, 34-37
- nutrition et cancer, 29
- travailleurs du nucléaire, 40
- variants du VPH, 60

**Suisse**, 27, 40, 45, 69, 73**Superoxyde-dismutase**, 96**Survie des cancéreux**, 8, 9, 11, 14, 15-16, 51, 70**Swaziland**, 7**Syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X (XLP)**, 94, 95**Synthétase du monoxyde d'azote**, 96-99**Système informatique pour les registres du cancer (voir CANREG)****-T-****Tabac**, 19-21, 38-39

- cancers imputables au tabac, 12
- chez les adolescents, 38
- cigares, 20
- composition des cigarettes, 11
- consommation en France, 38
- consommation en Inde, 39
- et cancer de la cavité buccale, 20, 68-70
- et cancer de la tête et du cou, 68-70
- et cancer de la vessie, 20
- et cancer du larynx, 69-70
- et cancer du poumon, 19-21, 65-68
- et cancer du rein, 20, 65
- et mutations de TP53, 104
- législation anti-tabac, 38-39
- mesures anti-tabac, 38, 39
- non fumé, 39
- pipe, 20
- tabagisme passif, 12, 19-20, 32, 65

**Tabagisme passif (voir Tabac)****Tamoxifène**, 73**Tanzanie**, 7, 113**TCDD**, 71 (voir Dioxine)**Tchèque, République**, 10, 60, 65, 66, 69**Tchernobyl, accident de**, 40-42, 43, 44**Télomères**, 80**Tendances du cancer**, 3, 4, 8, 9, 10**Chine**, 11**Colombie**, 11**Europe**, 10**Inde**, 11**Tête et du cou, cancer de la -, 68-70 (voir Cancer)****Thaïlande**

- cancer de l'estomac, 51
- cancer du col utérin, 55-56
- cancer du foie, 53
- cancer du sein, 73
- cancers professionnels, 28
- enregistrement du cancer, 7
- prévalence du VPH, 56
- survie des cancéreux, 16
- VIH et cancer, 45

**Thyroïde, cancer de la (voir Cancer de la thyroïde)****Tissus mous (voir Sarcome des tissus mous)****Titane, dioxyde de**, 26**Tocophérols**, 67, 109**Toile (voir Internet)**

**TP53** (voir Gène TP53)  
**Transgéniques, souris** (voir Souris)  
**Travailleurs** (voir Expositions professionnelles)  
**Trisomie 21**, 93-94  
**Tunisie**, 38, 46, 67  
**Turquie**, 7, 129

**-U-**

**Ukraine**, 44  
**Ultraviolets, rayonnements**, 71, 98  
**Uranium appauvri**, 42  
**Uruguay**, 50, 67

**-V-**

**Vaccins**  
anti-hépatite B, 108  
anti-VPH, 57, 110  
**Vanadium, pentoxyde de -**, 22-23  
**Venezuela**, 92, 109-110  
**Vessie, Cancer de la** (voir Cancer de la vessie et Cancer des voies urinaires)  
**Vétérinaires**, 26

**Viande, industrie bouchère**, 27  
(voir aussi Facteurs alimentaires et Expositions professionnelles)

**Viet Nam**, 7, 16, 58, 71

**Vinyle, chlorure de**, 66

**Virus**, 45-47 (voir aussi les différents virus)  
fraction imputable aux -, 12  
Herpèsvirus humain N°8, 45, 46, 71

**Virus de l'hépatite B**, 45

et aflatoxine, 54, 109

et alcool, 20

et cancer du foie, 53, 54, 108

étude de la vaccination, 108-109

**Virus de l'hépatite C**, 53, 55, 71

**Virus de l'immunodéficience humaine**, 12, 45, 46, 72

**Virus du papillome humain**

et cancer cutané, 74-75

et cancer de la cavité buccale, 68, 69

et cancer de la conjonctive, 46

et cancer du col utérin, 20, 55-60

et VIH, 45

prévalence, 56-60

types, 57, 59, 60

vaccination, 57, 110

**Virus et lymphomes**, 71

**Virus herpès simplex**, 46, 56

**Vitamines**, 109

B, 32

C (acide ascorbique), 109

E (α-tocophérol), 67, 109

**Voies aérodigestives supérieures**, 70

**Voies urinaires** (voir Cancer des voies urinaires)

**-X-**

**X, syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome** (XLP), 94

**Xénobiotiques** (voir Polymorphismes)

**-Y-**

**Yemen**, 6

**-Z-**

**Zimbabwe**, 7, 14, 16, 45