



SC/51/2

GC/57/2

10 décembre 2014

Rapport annuel intérimaire du CIRC 2014

Sommaire

Avant-propos.....	3
Section Surveillance du cancer (CSU).....	4
Section Monographies du CIRC (IMO).....	10
Section Mécanismes de la cancérogenèse (MCA)	15
Groupe Epigénétique (EGE)	15
Groupe Mécanismes moléculaires et biomarqueurs (MMB).....	17
Section Pathologie moléculaire (MPA)	21
Section Infections (INF)	25
Groupe Biologie des infections et cancer (ICB)	25
Groupe Epidémiologie des infections et cancer (ICE)	26
Section Environnement et rayonnements (ENV).....	30
Section Nutrition et métabolisme (NME).....	35
Groupe Biomarqueurs (BMA)	35
Groupe Evaluation des expositions alimentaires (DEX)	36
Groupe Epidémiologie nutritionnelle (NEP)	38
Section Génétique (GEN)	44
Groupe Epidémiologie génétique (GEP)	44
Groupe Prédispositions génétiques au cancer (GCS)	45
Groupe Biostatistique (BST).....	46
Section Détection précoce et prévention (EDP).....	48
Groupe Prévention et mise en œuvre (PRI).....	48
Groupe Assurance-qualité (QAS)	49
Groupe Dépistage (SCR)	52
Bureau du Directeur	55
Section Soutien à la recherche (SSR)	57
Groupe Communication (COM).....	58
Groupe Education et formation (ETR)	60
Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie (GHIS)	62
Groupe Services de laboratoire et biobanque (LSB).....	63
Conseil de Direction et Conseil scientifique.....	65
Publications du CIRC 2014.....	74

Avant-propos

Ce rapport annuel intérimaire que j'ai le plaisir de présenter résume les activités du CIRC au cours de l'année écoulée. Ce bref compte-rendu est historique en un sens, car il marque les cinquante ans du Centre, dont les activités de recherche prirent forme dans les deux années qui suivirent sa création en 1965, avec l'adoption des budgets, le recrutement du personnel et la mise à disposition de locaux. Parallèlement à l'examen de ses besoins en ressources, le CIRC se mit à structurer ses travaux autour des priorités définies dans son Statut. C'est ainsi qu'il commença à développer les modes de collaboration qui ont caractérisé son approche au cours des décennies suivantes.

Le CIRC est aujourd'hui un centre d'excellence de renommée internationale, respecté et apprécié pour sa mission, ses recherches, son indépendance, son leadership et sa coopération. Tout en continuant à respecter certains engagements fondamentaux, ainsi qu'en témoignent par exemple les centaines de chercheurs qui ont à ce jour bénéficié de la longue expérience du CIRC en matière de formation, le Centre s'est adapté en permanence au développement des connaissances sur le cancer et à l'évolution du cadre de la recherche internationale dans ce domaine. Ce dynamisme au niveau organisationnel est en grande partie lié à la créativité et au dévouement du personnel, clés de la réussite du CIRC, également illustrés par les descriptions de projet qui suivent.

Ce rapport présente un éventail de recherches contribuant d'une manière ou d'une autre à lutter contre le cancer – depuis la description de sa survenue, en passant par l'identification des causes, jusqu'à l'évaluation et la mise en œuvre de mesures de prévention et de détection précoce de la maladie. Il s'agit d'un programme ambitieux, mais le fardeau croissant du cancer dans le monde n'en exige pas moins de nous. Par ailleurs, la profondeur et l'ampleur des activités montrent de quelle façon le CIRC est capable de réaliser autant avec si peu – en favorisant les collaborations et en s'unissant à la communauté internationale de la recherche sur le cancer pour réaliser des objectifs communs. Ce rapport donne un instantané de la situation. Les projets qui y sont décrits prouvent l'étendue de l'influence du Centre et la forte volonté des partenaires du monde entier de travailler avec lui, dans le cadre d'une collaboration d'égal à égal. C'est un formidable modèle de réussite, qui s'appuie sur la coopération plutôt que sur la compétition et privilégie le groupe plutôt que l'individu.

Je félicite tout le personnel du CIRC pour son travail et ne doute pas que le contenu de ce rapport illustre parfaitement la valeur des recherches menées par le Centre pour remplir sa mission visant à réduire le fardeau du cancer dans le monde.

Dr Christopher Wild
Directeur du CIRC

Section Surveillance du cancer (CSU)

La Section Surveillance du cancer (CSU) concentre ses activités sur la surveillance du cancer dans le monde, avec la recherche permanente et systématique des données et des statistiques mondiales du cancer pour lutter contre la maladie. A cette fin, CSU recueille, analyse, interprète et diffuse des indicateurs traduisant les changements d'échelle et de profil de la maladie, *via* trois principaux domaines d'activité complémentaires :

- **Développement et soutien aux registres du cancer.** La collaboration de longue date de CSU avec les registres du cancer du monde entier et les membres de l'Association internationale des Registres du Cancer (IACR pour *International Association of Cancer Registries*) demeure essentielle afin d'améliorer la disponibilité, la fiabilité et la rapidité d'obtention des données sur le cancer, tant au niveau national que régional ou mondial. Dans le cadre de l'Initiative mondiale pour le développement des registres du cancer (GICR pour *Global Initiative for Cancer Registry Development*), CSU s'attache à améliorer radicalement la qualité et la disponibilité des données relatives à l'incidence du cancer dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI). Encourageant le rôle central des registres du cancer dans les programmes nationaux de lutte contre la maladie, des centres de référence (pôles régionaux du CIRC) opèrent dans six régions du monde pour fournir un soutien ciblé aux pays désireux de planifier et de développer leurs propres programmes de registres du cancer.
- **Indicateurs mondiaux du cancer : développement et diffusion.** CSU compile des données, réalise des estimations et diffuse les statistiques du cancer dans le cadre de ses projets phares, grâce aux bases de données *Cancer Incidence in Five Continents* et GLOBOCAN. Ces dernières recueillent respectivement, les données communiquées par des registres de haute qualité et les estimations nationales relatives à l'incidence, la mortalité et la prévalence des cancers. L'accent est désormais mis sur le développement d'outils interactifs en ligne conviviaux, destinés à améliorer l'accès à l'information en matière de recherche et de lutte contre le cancer.
- **Epidémiologie descriptive du cancer : principales activités et innovation.** Une série de plus en plus complète et variée d'études collaboratives s'attachent à décrire et à interpréter les changements d'amplitude et la nature transitoire des profils de cancer, à travers l'observation de leurs variations géographiques et chronologiques. Un nouveau domaine de recherche vise à développer des indicateurs soulignant l'importance du cancer comme cause principale de décès prématuré, obstacle au vieillissement et maladie chronique liée au développement socioéconomique.

Développement et soutien aux registres du cancer

L'incidence mondiale du cancer devrait passer de 14,1 millions de nouveaux cas en 2012 à 21,6 millions d'ici 2030, avec des augmentations de 60 à 70% prévues en Amérique latine, en Asie et en Afrique. Par conséquent, il est impératif de développer et d'établir dans chaque pays des plans nationaux de lutte contre le cancer. Toutefois, une telle planification est impossible sans avoir d'abord identifié l'ampleur et le profil du cancer dans la population. Aussi est-il extrêmement préoccupant de constater qu'à ce jour, seuls 68 pays (essentiellement des pays à revenu élevé) sont dotés de registres du cancer de haute qualité, tandis que 62 pays (essentiellement des PRFI) sont dans l'incapacité de fournir des données fiables.

Stimulé par les efforts importants engagés dans le combat contre les maladies non transmissibles (MNT) et par le consentement des pays à collecter les données relatives à l'incidence du cancer comme marqueur de progrès, le partenariat GICR sous l'égide du CIRC (<http://gicr.iarc.fr>) vise à modifier le paysage de la surveillance, en facilitant et en accélérant l'implantation de registres du cancer dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre le cancer. La création de six pôles régionaux coordonnés par le CIRC pour l'enregistrement du cancer constitue l'élément clé permettant de réaliser ces ambitions. Ces pôles offrent localement

aux pays ciblés de régions bien définies, des programmes de formation, d'assistance et de sensibilisation.

En 2014, l'infrastructure et la gouvernance du GICR ont évolué de façon à englober les activités de surveillance spécifiques des organismes internationaux participants (Groupe des partenaires de GICR) pour donner des conseils stratégiques concernant l'intégration de ces activités dans des pôles régionaux parfaitement opérationnels. Les membres du Groupe des partenaires de GICR incluent l'*American Cancer Society* (ACS), l'IACR, le programme d'Action en faveur de la cancérothérapie (PACT) de l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA), l'Agence de santé publique du Canada, l'Union internationale contre le cancer (UICC), le *National Cancer Institute* (NCI) des Etats-Unis, les Centres fédéraux américains de contrôle et de prévention des maladies (CDC), et l'OMS.

Le Pôle est établi sur le modèle d'un réseau, maillé de façon à établir le lien entre les besoins à l'échelle nationale et les mécanismes d'assistance régionaux. Quatre pôles sont d'ores et déjà opérationnels : un pôle régional pour l'Asie du Sud, de l'Est et du Sud-Est, à Bombay, en Inde (basé au *Tata Memorial Centre*) ; un pôle régional pour l'Afrique sub-saharienne (en collaboration avec le Réseau africain des registres du cancer [AFCRN]) ; un pôle régional pour l'Afrique du Nord, l'Asie occidentale et centrale, à Izmir, en Turquie (basé au registre du cancer d'Izmir) ; et un pôle régional pour l'Amérique latine, à Buenos Aires (coordonné par l'Institut national du cancer, Argentine). Deux pôles supplémentaires sont actuellement en cours d'installation pour les pays des Iles pacifiques et dans les Caraïbes. La coordination mondiale et le développement des capacités techniques entre les pôles est assurée par le Groupe exécutif des pôles du GICR, constitué de membres du CIRC et des principaux chercheurs des différents pôles.

Une étape importante a été franchie, en 2014, avec la définition d'un but et d'objectifs clairs qui permettront d'améliorer concrètement les registres du cancer dans 50 pays, de 2014 à 2018. La sélection des pays est un processus dynamique nécessitant des choix stratégiques réguliers de la part du Groupe des partenaires de GICR et l'évaluation systématique des besoins techniques de chaque pôle par le Groupe exécutif. Enfin, l'élaboration de plans opérationnels triennaux, spécifiques à chaque pôle, touche à sa fin, avec l'identification notamment des pays prioritaires. Parallèlement, le GICR mène un important travail de sensibilisation et de collecte de fonds pour constituer un fonds mondial, durable, destiné à renforcer les pôles et à soutenir les activités nationales.

Les visites sur site, le conseil et le suivi sont des éléments clés du GICR. Huit consultations ont déjà été effectuées en 2014, et neuf autres sont prévues. Plusieurs accords entre le CIRC et des pays sont en cours d'établissement. En Asie, des registres cibles travaillent avec le CIRC et le pôle régional de Bombay pour produire les premiers rapports sur le fardeau du cancer en Indonésie, en Mongolie et au Sri Lanka. Intégrés au programme de formation du GICR qui demeure un volet essentiel, 11 cours régionaux assurés par le GICR ou les pôles régionaux ont eu lieu en 2014. A noter, le premier cours en langue russe rassemblant les participants de 10 pays d'Asie centrale et d'Europe, qui s'est tenu à Astana, au Kazakhstan. Suite à l'identification des régions prioritaires dans le plan d'action établi avec le Bureau OMS de Méditerranée orientale, un atelier de formation à l'enregistrement du cancer a eu lieu au Caire. Cet atelier comportait également une évaluation des futurs besoins de 17 pays de Méditerranée orientale. Par ailleurs, des ateliers exploratoires menés conjointement avec le NCI américain en Chine, avec la conférence IACR 2014 à Ottawa au Canada et au Salvador ont été organisés pour les employés des registres afin d'améliorer l'enregistrement du cancer dans différentes régions.

Une formation en ligne et le développement de modules d'apprentissage numérique sont à l'étude pour une possible diffusion en 2015. Le CIRC a également produit une publication

technique, disponible en ligne aux formats PDF et e-Pub (Bray et coll., 2014), pour compléter la formation et fournir une source de référence aux planificateurs des services de santé. Enfin, compte tenu de ses objectifs communs avec IACR, le CIRC est en pourparlers avec le Président et le Comité directeur de l'IACR pour développer un programme mutuel d'activités.

Indicateurs mondiaux du cancer : développement et diffusion

CSU entend préserver sa compétence en tant que principale source de référence et diffuseur de statistiques mondiales du cancer chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent. Suite au lancement du site internet GLOBOCAN en 2012, la Section a produit un document complémentaire présentant les raisons, les sources de données et les méthodes d'estimation du fardeau mondial du cancer. Ce document introduit également un système de notation alphanumérique qui indique la solidité des estimations nationales (Ferlay et coll., 2014b). Un aperçu mondial des profils de certains types de cancer a mis en évidence les priorités régionales et nationales en matière de lutte contre la maladie, ainsi que la nécessité de systèmes de surveillance plus performants dans de nombreux PRFI. Un cadre de modélisation plus formel des estimations, incluant notamment l'estimation des incertitudes, est à l'étude, en collaboration avec l'Université de Washington et la Section Infections (INF).

Grâce à la publication en ligne du Volume X de *Cancer Incidence in Five Continents* (CI5, <http://ci5.iarc.fr>) – en collaboration avec IACR – les résultats des 10 volumes publiés ont été diffusés sur deux sites internet et bases de données supplémentaires, accessibles au public : CI5 I–X et CI5*plus*. L'application CI5 I–X contient les données originales publiées dans chaque volume. Quant à la base de données CI5*plus* (Ferlay et coll., 2014a), elle permet d'établir des comparaisons chronologiques, car elle rassemble les données annuelles à long terme sur 118 populations, communiquées par 102 registres du cancer et publiées dans CI5 pour 28 principaux sites de cancer.

La préparation du troisième volume de *l'International Incidence of Childhood Cancer* (<http://iicc.iarc.fr>) touche à sa fin. Il rassemble les données relatives à l'incidence du cancer chez les enfants et les adolescents (de 0 à 19 ans), communiquées par plus de 350 registres du cancer dans le monde entier. L'Observatoire européen du cancer (<http://eco.iarc.fr>) donne des estimations par pays, à partir des données nationales d'incidence, de mortalité et de prévalence dans 40 pays européens (EUCAN). Ces estimations sont complétées par les données d'incidence, de mortalité et de survie, communiquées par 130 registres du cancer (EUREG). La communication de telles données, grâce à la collaboration avec le Réseau européen des registres du cancer (ENCR), permet d'établir des profils géographiques et temporels et d'orienter ainsi les politiques de lutte contre le cancer en Europe (Steliarova-Foucher et coll., 2014).

La base de données mondiales de l'OMS sur la mortalité et la base de données NORDCAN (<http://www-dep.iarc.fr>) ont été mises à jour en 2012. La dernière version de NORDCAN, co-développée avec l'Association nordique des registres du cancer (ANCR, <http://ancr.nu>), inclut désormais les statistiques de survie au cancer de 2009 à 2011. En réponse à la demande croissante, un nouveau dictionnaire des cancers, basé sur une classification tumeur–nodule–métastase (TNM), est en cours de préparation pour la prochaine version de NORDCAN. Il remplace la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10^{ème} révision [ICD-10], et pourra être adapté aux futurs projets de CSU.

Les sites mentionnés précédemment seront remplacés par le futur Observatoire mondial du cancer – base de données des statistiques mondiales et nationales du cancer et série d'outils interactifs conviviaux pour communiquer des informations instructives, en temps voulu, sur un large éventail d'indicateurs.

Epidémiologie descriptive du cancer : principales activités et innovation

L'épidémiologie descriptive reste une composante majeure des recherches de CSU. Elle axe ses activités autour deux domaines principaux. De nombreuses études descriptives des principaux profils et des tendances en fonction du type de cancer, de la région, etc., sont entreprises très souvent dans le cadre de travaux collaboratifs ponctuels avec des collègues extérieurs ou en interne ; bon nombre d'entre elles exploitent directement les données de GLOBOCAN et CI5. Les tendances et les profils mondiaux des cancers urologiques ont ainsi été publiés dans le cadre des séries *Platinum Priority* dans *European Urology*, en partenariat avec l'*American Cancer Society*. Des rapports mondiaux sur les tendances et les profils d'incidence et de mortalité des cancers du testicule (Znaor et coll., 2014a), de la vessie (Chavan et coll., 2014) et du rein (Znaor et coll., 2014c) ont été également publiés, ainsi qu'une série d'articles concernant l'incidence du cancer du testicule, quantifiant le fardeau à venir en Europe (Le Cornet et coll., 2014), les tendances générationnelles dans 38 pays du monde entier (Znaor et coll., 2014b) et les variations internationales pour les séminomes et les tumeurs non séminomateuses (Trabert et coll., 2014). Une étude internationale sur l'incidence du cancer des os a examiné des données d'épidémiologie descriptive relatives à l'ostéosarcome, au sarcome d'Ewing et au chondrosarcome, tandis qu'une autre étude s'intéressait aux tendances du cancer du poumon et aux taux actuels de cancer de l'œsophage en fonction des sous-types histologiques (Lortet-Tieulent et coll., 2014 ; Arnold et coll., 2014c). Cette dernière étude a dénombré 398 000 carcinomes épidermoïdes et 52 000 adénocarcinomes de l'œsophage en 2012, avec une proportion relativement élevée d'adénocarcinomes dans les pays à revenu élevé et un excès de risque chez les hommes, liés aux évolutions du tabagisme et de l'épidémie d'obésité.

Au niveau régional, une étude a été réalisée dans le cadre d'une Bourse de transfert des compétences accordée à Esther de Vries de 2013 à 2014, pour évaluer la mortalité associée au cancer en fonction du statut socioéconomique, en Colombie. Par ailleurs, en collaboration avec le *Tata Memorial Centre*, une étude sur les tendances d'incidence du cancer, à partir des données communiquées par six registres indiens, a montré une transition claire du cancer du col utérin vers le cancer du sein en zone urbaine, mais pas en zone rurale (Badwe et coll., 2014). D'autres études s'intéressent aux profils du cancer dans différentes sous-populations, associant les transitions au changement de statut socioéconomique. Ainsi, un travail considérable est en cours pour mettre en évidence les disparités en matière de cancer, parmi des peuples autochtones dans le monde entier (Arnold et coll., 2014a ; Moore et coll., 2014a ; Moore et coll., 2014b ; Moore et coll., 2014c ; Valery et coll., 2014). Enfin, une publication fait le point sur la situation du cancer en Afrique en 2012, avec une comparaison des profils d'incidence et de mortalité en Afrique du Nord et sub-saharienne, et les perspectives en matière de lutte contre le cancer sur ce continent (Parkin et coll., 2014).

CSU s'attache également à fournir des preuves de l'efficacité des programmes de lutte contre le cancer en exploitant les données recueillies au sein des populations. En collaboration avec INF, CSU a ainsi évalué l'impact du dépistage du cancer du col utérin dans 4 pays nordiques et démontré que près de 49% des cas attendus ont pu être évités grâce au dépistage introduit à la fin des années 1960s (Vaccarella et coll., 2014). Par ailleurs, une nouvelle étude en collaboration avec le *New South Wales Cancer Council*, s'est intéressée à l'impact à long terme de l'interdiction de la phénacétine sur les taux de cancers des voies urinaires supérieures en Australie. Les résultats indiquent une diminution considérable de l'incidence de cancer du bassinot (surtout chez les femmes) après que cet analgésique d'usage courant a été interdit en 1979 (Antoni et coll., 2014).

En 2014, CSU a publié plusieurs ouvrages et chapitres. Citons le Volume X de CI5 (Forman et coll., 2014), la préparation conjointe avec ACS (*American Cancer Society*) de la deuxième édition de *The Cancer Atlas* (Jemal et coll., 2014), les chapitres d'introduction pour le *World Cancer Report 2014*, et la rédaction d'un chapitre traitant de l'impact des transitions de développement

sur la lutte contre le cancer pour la troisième édition de *Disease Control Priorities* (Bray et Soerjomataram, 2014).

Le second thème de recherche novateur qui commence à se dégager consiste à étudier la relation du cancer avec d'autres MNT et les actions de lutte contre ce fardeau croissant. Plusieurs études s'attachent ainsi à évaluer du point de vue sociétal, l'utilité en santé publique des mesures prises. C'est le cas par exemple d'une étude européenne portant sur les coûts liés à la mortalité prématurée par cancer (Hanly et coll., 2014). Les résultats indiquent un coût total élevé (près de 0,6% du produit intérieur brut européen en 2008), avec des pertes encore plus importantes dans les pays européens les plus pauvres. Un autre projet d'envergure consiste à quantifier le fardeau du cancer en fonction des principaux facteurs de risque. Selon les estimations d'un récent rapport, 3,6% des cancers dans le monde seraient liés au surpoids. Ce pourcentage est plus important dans les pays à IDH (indice de développement humain) élevé que dans les pays à faible IDH (5,3% contre 1,0%) (Arnold et coll., 2014b). L'impact du tabagisme sur le développement des cancers et autres MNT, au cours des 30 dernières années, indique qu'environ 20% de la mortalité totale chez l'adulte est liée à la consommation de tabac (étude en cours) ; les maladies cardiovasculaires viennent en tête, suivies par le cancer du poumon. Concernant l'ensemble des décès associés au tabagisme, la charge représentée par les maladies cardiovasculaires a diminué au cours des 30 dernières années, tandis que le pourcentage de décès par cancer du poumon a augmenté.

Références

- Antoni S, Soerjomataram I, Moore S, Ferlay J, Sitas F, Smith DP, et coll. (2014). The ban on phenacetin is associated with changes in the incidence trends of upper-urinary tract cancers in Australia. *Aust N Z J Public Health*. 38(5):455–8. <http://dx.doi.org/10.1111/1753-6405.12252> PMID:25169832
- Arnold M, Moore SP, Hassler S, Ellison-Loschmann L, Forman D, Bray F (2014a). The burden of stomach cancer in indigenous populations: a systematic review and global assessment. *Gut*. 63(1):64–71. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305033> PMID:24153248
- Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan AG, Stevens GA, Ezzati M, et coll. (2014b). Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol*. [Epub ahead of print] [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71123-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71123-4)
- Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D (2014c). Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut*. [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308124> PMID:25320104
- Badwe RA, Dikshit R, Laversanne M, Bray F (2014). Cancer incidence trends in India. *Jpn J Clin Oncol*. 44(5):401–7. <http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyu040> PMID:24755545
- Bray F, Soerjomataram I (2014). The changing global burden of cancer: transitions in human development and implications for cancer prevention and control. In: Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, Horton S, editors. *Disease Control Priorities*, 3rd ed., Vol. 6: Cancer.
- Bray F, Znaor A, Cueva P, Korir A, Swaminathan R, Ullrich A, et coll. (2014). *Planning and Developing Population-Based Cancer Registration in Low- and Middle-Income Settings*. Lyon, France: IARC (IARC Technical Publication No. 43). Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/treport-pub/treport-pub43/index.php>
- Chavan S, Bray F, Lortet-Tieulent J, Goodman M, Jemal A (2014). International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol*. 66(1):59–73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.10.001> PMID:24451595
- Ferlay J, Bray F, Steliarova-Foucher E, Forman D (2014a). *Cancer Incidence in Five Continents, CI5plus: IARC CancerBase No. 9* [Internet]. Lyon, France: IARC. Available from: <http://ci5.iarc.fr>
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et coll. (2014b). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.29210> PMID:25220842
- Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, et coll., editors (2013). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X* [electronic version]. Lyon, France: IARC. Available from: <http://ci5.iarc.fr>

- Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, et coll., editors (2014). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X*. Lyon, France: IARC (IARC Scientific Publication No. 164).
- Hanly P, Soerjomataram I, Sharp L (2014). Measuring the societal burden of cancer: the cost of lost productivity due to premature cancer-related mortality in Europe. *Int J Cancer*. [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.29105> PMID:25066804
- Jemal A, Vineis P, Bray F, Torre L, Forman D, editors (2014). *The Cancer Atlas, 2nd ed.* Atlanta, GA: American Cancer Society. Available from: <http://www.cancer.org>
- Le Cornet C, Lortet-Tieulent J, Forman D, Béranger R, Flechon A, Fervers B, et coll. (2014). Testicular cancer incidence to rise by 25% by 2025 in Europe? Model-based predictions in 40 countries using population-based registry data. *Eur J Cancer*. 50(4):831–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.11.035> PMID:24369860
- Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, Rutherford M, Weiderpass E, Bray F (2014). International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer*. 84(1):13–22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.01.009> PMID:24524818
- Moore SP, Forman D, Piñeros M, Fernández SM, de Oliveira Santos M, Bray F (2014a). Cancer in indigenous people in Latin America and the Caribbean: a review. *Cancer Med*. 3(1):70–80. <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.134> PMID:24403278
- Moore SP, Green AC, Bray F, Coory M, Garvey G, Sabesan S, et coll. (2014b). Colorectal cancer among Indigenous and non-Indigenous people in Queensland, Australia: toward survival equality. *Asia Pac J Clin Oncol*. [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1111/ajco.12164>
- Moore SP, Green AC, Bray F, Garvey G, Coory M, Martin J, et coll. (2014c). Survival disparities in Australia: an analysis of patterns of care and comorbidities among indigenous and non-indigenous cancer patients. *BMC Cancer*. 14(1):517. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-14-517> PMID:25037075
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Jemal A (2014). Cancer in Africa 2012. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 23(6):953–66. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0281> PMID:24700176
- Steliarova-Foucher E, O'Callaghan M, Ferlay J, Masuyer E, Forman D, Bray F, et coll. (2014). The European Cancer Observatory: a new data resource. *Eur J Cancer*. [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.01.027> PMID:24569102
- Trabert B, Chen J, Devesa SS, Bray F, McGlynn KA (2014). International patterns and trends in testicular cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1973–2007. *Andrology*. [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1111/andr.293>
- Vaccarella S, Franceschi S, Engholm G, Lönnberg S, Khan S, Bray F (2014). 50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence. *Br J Cancer*. 111(5):965–9. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2014.362> PMID:24992581
- Valery PC, Moore SP, Meiklejohn J, Bray F (2014). International variations in childhood cancer in indigenous populations: a systematic review. *Lancet Oncol*. 15(2):e90–103. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70553-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70553-9) PMID:24480559
- Znaor A, Lortet-Tieulent J, Jemal A, Bray F (2014a). International variations and trends in testicular cancer incidence and mortality. *Eur Urol*. 65(6):1095–106. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.004> PMID:24268506
- Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F (2014b). International testicular cancer incidence trends: generational transitions in 38 countries 1900–1990. *Cancer Causes Control*. [Epub ahead of print] PMID:25388800
- Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F (2014c). International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol*. [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.002>

Section Monographies du CIRC (IMO)

Identifier les causes du cancer chez l'homme constitue la première étape de la prévention. Le Programme des Monographies du CIRC est une approche internationale, interdisciplinaire, visant à identifier les risques cancérigènes. Sa principale activité consiste à produire les *Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérigénicité chez l'homme*, une publication périodique, lancée en 1971, conformément à l'une des missions fondamentales du Centre : préparer et diffuser des informations officielles sur le cancer chez l'homme, en particulier concernant ses causes et sa prévention.

Chaque Monographie consiste en une revue et une synthèse exhaustives et critiques de la littérature scientifique publiée sur le sujet, et se conclut, depuis 1987, par une évaluation de l'ensemble des preuves de cancérigénicité pour l'homme. Les Monographies du CIRC représentent un effort mondial auquel ont déjà participé plus de 1300 chercheurs originaires de plus de 50 pays. Des groupes de travail composés d'experts invités à participer sur la base de leurs compétences dans le domaine correspondant, passent en revue et évaluent des agents et des expositions désignés. Depuis 1971, plus de 950 produits chimiques, mélanges complexes, expositions professionnelles, agents physiques et biologiques, styles de vie et expositions domestiques, ont ainsi été passés en revue, plusieurs fois pour certains, dès que de nouvelles informations apparaissaient dans la littérature scientifique. Plus de 100 de ces agents ont été identifiés comme cancérigènes chez l'homme (Groupe 1), et plus de 300 comme probablement cancérigènes ou peut-être cancérigènes chez l'homme (Groupes 2A et 2B).

Les Monographies du CIRC sont devenues l'encyclopédie OMS du rôle des agents environnementaux dans l'étiologie du cancer chez l'homme. Les organismes de santé nationaux et internationaux les utilisent à la fois comme source d'information et support scientifique aux mesures prises pour prévenir l'exposition à ces agents. Parmi des exemples récents, on peut citer la référence aux Monographies pour la préparation de la quatrième édition du Code européen contre le cancer. Les particuliers utilisent également les conclusions des Monographies pour faire des choix leur permettant de réduire l'exposition à des cancérigènes potentiels. De cette façon, les Monographies du CIRC contribuent à la prévention du cancer et à améliorer la santé publique.

En 1995, la série des *IARC Handbooks of Cancer Prevention* est venue compléter la série des Monographies en fournissant des évaluations sur les approches de prévention. Leur préparation s'appuie sur les mêmes procédures rigoureuses d'examen critique et d'évaluation que celles employées pour les Monographies. Les *Handbooks of Cancer Prevention* contiennent également des recommandations en matière de recherche et de santé publique, facilitant ainsi la traduction de faits scientifiques en politiques de santé. Ces évaluations portent sur les agents chimiopréventifs, les mesures préventives, l'efficacité du dépistage et de la lutte contre le tabac. Le programme des *IARC Handbooks of Cancer Prevention* est à présent relancé, en mettant l'accent sur la prévention primaire et secondaire.

Comité consultatif chargé de recommander les priorités pour les Monographies du CIRC de 2015 à 2019 (7–9 avril 2014)

En avril 2014, un Comité consultatif, composé de 21 scientifiques originaires de 13 pays, s'est réuni au CIRC pour proposer des sujets à évaluer entre 2015 et 2019, et discuter de la stratégie du Programme des Monographies. Suite à un appel à candidats lancé sur le site internet du Centre, le Comité consultatif a examiné les réponses obtenues et conseillé un large éventail d'agents et d'expositions en leur attribuant une priorité moyenne ou élevée. Le CIRC s'appuiera sur ces recommandations pour décider des agents qui feront l'objet des prochaines évaluations.

Par ailleurs, le Comité consultatif a : i) validé le processus d'évaluation par des experts avec une gestion stricte des conflits d'intérêts ; ii) incité le secrétariat à explorer l'utilisation d'outils d'analyse systématique afin d'améliorer la transparence et l'efficacité des évaluations ; iii) appuyé les récentes recommandations d'un autre Comité consultatif sur la caractérisation quantitative du risque, selon lesquelles les Monographies pourraient progressivement introduire des analyses de la relation exposition-réponse (notamment à partir des données d'études épidémiologiques), exploitables par le CIRC pour estimer le fardeau mondial du cancer ; iv) reconnu la nécessité d'une identification systématique des données mécanistiques, avec une sélection transparente des publications et l'intégration des flux de données « haut débit » et de « contenu élevé », pour mettre l'accent sur l'élucidation des processus mécanistiques ; et v) conseillé l'examen d'opportunités supplémentaires pour évaluer les risques dans les PRFI, en améliorant notamment la recherche de données pertinentes sur l'exposition pour les Monographies et la diffusion d'évaluations appropriées (Straif et coll., 2014).

Agents recommandés pour évaluation par le Comité consultatif du CIRC avec une priorité élevée

Acrylamide, Furan, 5-Hydroxyméthyl-2-furfural
 2-Amino-4-chlorophénol, 2-Chloronitrobenzène, 4-Chloronitrobenzène, 1,4-Dichloro-2-nitrobenzène, 2,4-Dichloro-1-nitrobenzène
 Aspartame et sucralose
 Bisphénol A
 1-Bromopropane
 Nanotubes de carbone multi-parois
 Bêta-Carotène
 3-Chloro-2-methylpropène
 Café
 Fer alimentaire et fer utilisé en compléments ou à des fins médicales
 Diméthylformamide
N,N-Diméthyl-*p*-toluidine
 Eau désinfectée utilisée pour la boisson, la douche, le bain ou les piscines
 Cigarettes électroniques et nicotine
 Acrylate d'éthyle
 Ethyl tertio-butyle éther (ETBE), Méthyl tertio-butyle éther (MTBE), alcool butylique tertiaire
 Maté consommé chaud
 Cytomégalovirus humain (CMVH)
 Oxyde d'étain-indium
 Nitrite d'isobutyle
 2-Mercaptobenzothiazole
 Obésité et surpoids
 Opium
 Pesticides (notamment Carbaryl, Diazinon, Lindane, Malathion, Pendiméthaline, Permethrine)
 Composés phénoliques et de n-octyl étain
 Dichlorhydrate *d'ortho*-phénylènediamine
 Inactivité physique et travail sédentaire
 Viandes rouges et transformées
 Travail posté
 Styrène
 Tétrabromobisphénol A (TBBPA)
 Tungstène
 Soudures et fumées de soudage

Volume 110 : acide perfluoro-octanoïque, tétrafluoroéthylène, dichlorométhane, 1,2-dichloropropane et 1,3-propane sultone (3 au 10 juin 2014)

En juin 2014, 20 experts originaires de 9 pays se sont réunis au CIRC pour évaluer la cancérogénicité de l'acide perfluoro-octanoïque (APFO), du tétrafluoroéthylène (TFE), du dichlorométhane (DCM), du 1,2-dichloropropane (1,2-DCP) et du 1,3-propane sultone (1,3-PS). Le 1,2-DCP a été classé *cancérogène pour l'homme* (Groupe 1) sur la base de *preuves suffisantes* chez l'homme indiquant que l'exposition au 1,2-DCP est à l'origine de cancer des voies biliaires chez les travailleurs concernés, et sur la base de *preuves suffisantes* chez l'animal de laboratoire. Les indications de cancérogénicité les plus importantes chez l'homme sont issues d'études sur les employés d'une petite imprimerie d'Osaka (Japon), chez lesquels on a rapporté un risque très élevé de cholangiocarcinome. Le Groupe de travail a classé le DCM *probablement cancérogène pour l'homme* (Groupe 2A) sur la base de *preuves limitées* chez l'homme indiquant un lien entre son utilisation et le cancer des voies biliaires ou le lymphome non-hodgkinien, ainsi que sur la base de *preuves suffisantes* chez l'animal de laboratoire. Le TFE a été reclassifié de peut-être cancérogène pour l'homme (Groupe 2B) à *probablement cancérogène pour l'homme* (Groupe 2A). Le Groupe de travail s'est appuyé sur la base de *preuves inadéquates* chez l'homme et des *preuves suffisantes* chez l'animal de laboratoire, avec des résultats inhabituels [tumeurs en plusieurs sites avec une incidence très élevée pour certains sites chez les rongeurs mâles et femelles exposés au TFE : angiosarcome hépatique, carcinome hépatocellulaire et sarcome histiocytaire chez les souris ; adénome à cellules rénales ou carcinome (combiné), carcinome hépatocellulaire, leucémie des cellules mononucléaires et angiosarcome hépatique (tumeur rare) chez les rats femelles]. Le 1,3-PS a été classé *probablement cancérogène pour l'homme* (Groupe 2A) sur la base de *preuves inadéquates* chez l'homme et de *preuves suffisantes* chez l'animal de laboratoire, avec des données mécanistiques indiquant clairement une génotoxicité. L'APFO a été classé *peut-être cancérogène pour l'homme* (Groupe 2B) sur la base de *preuves limitées* chez l'homme selon lesquelles l'exposition à l'APFO est associée aux cancers du testicule et du rein, et sur la base de *preuves limitées* chez l'animal de laboratoire (Benbrahim-Tallaa et coll., 2014).

Volume 111 : Fluoro-édénite, trichites et fibres de carbure de silicium, et nanotubes de carbone (30 septembre au 7 octobre 2014)

En octobre 2014, 21 experts originaires de 10 pays se sont réunis au CIRC pour évaluer la cancérogénicité de la fluoro-édénite, des trichites et fibres de carbure de silicium (CS), et des nanotubes de carbone (NTC) de types monoparoï et multiparoï. La fluoro-édénite, amphibole fibreuse, a été classée *cancérogène pour l'homme* (Groupe 1) sur la base de *preuves suffisantes* chez l'homme selon lesquelles l'exposition environnementale à la fluoro-édénite induit des mésothéliomes, et sur la base de *preuves suffisantes* chez l'animal de laboratoire. Les indications chez l'homme sont issues d'études de surveillance rapportant une incidence de mésothéliome associée à une mortalité élevée, dans la population de la région italienne de Biancavilla. Les fibres de CS sont des sous-produits indésirables du procédé de fabrication Acheson des particules de CS. Les trichites de CS sont produites intentionnellement par d'autres procédés. Deux études de cohorte conduites chez des travailleurs utilisant le procédé Acheson, ont mis en évidence une hausse de l'incidence du cancer du poumon et de la mortalité associée. Les expositions professionnelles associées au procédé Acheson ont donc été classées *cancérogènes pour l'homme* (Groupe 1) sur la base de *preuves suffisantes* chez l'homme. Les fibres de CS ont été classées *peut-être cancérogènes pour l'homme* (Groupe 2B) sur la base de *preuves limitées* chez l'homme selon lesquelles elles induisent le cancer du poumon, et de *preuves inadéquates* chez l'animal de laboratoire. Les trichites de CS ont été reclassifiées de peut-être cancérogènes pour l'homme (Groupe 2B) à *probablement cancérogènes pour l'homme* (Groupe 2A) sur la base de *preuves inadéquates* chez l'homme, de *preuves suffisantes* chez l'animal de laboratoire (mésothéliomes observés chez des rats exposés) et de la prise en considération de leurs propriétés physiques similaires à celles de l'amiante et de l'ériionite.

Il n'existe pas d'études épidémiologiques concernant l'exposition de l'homme aux NTC. Compte tenu des résultats des essais de cancérogénicité chez l'animal de laboratoire, il y a des *preuves suffisantes* pour les NTC multiparois-7 (MWCNT-7), des *preuves limitées* pour deux types de NTC multiparois de dimensions similaires à MWCNT-7, et des *preuves inadéquates* pour les NTC monoparoi. MWCNT-7 induit des mésothéliomes péritonéaux chez le rat et les souris *p53^{+/-}* après expositions par voies non-inhalatoires, et favorise le développement du carcinome bronchiolo-alvéolaire chez la souris. Les deux types de NTC multiparois de dimensions similaires à MWCNT-7 ont induit des mésothéliomes chez le rat après exposition intrapéritonéale. MWCNT-7 a donc été classé *peut-être cancérogène pour l'homme* (Groupe 2B), tandis que les NTC monoparoi et multiparois, à l'exception de MWCNT-7, ont été reconnus *non classifiables concernant leur cancérogénicité pour l'homme* (Groupe 3) (Grosse et coll., 2014).

Handbook Volume 15 : dépistage du cancer du sein (11 au 18 novembre 2014)

Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme, à la fois dans les pays développés et les pays en voie de développement. Le rôle potentiel de la prévention primaire est limité car la plupart des facteurs de risque pour ce cancer sont directement liés aux taux d'hormones endogènes et au choix d'avoir ou non des enfants. Par conséquent, la prévention secondaire, englobant toutes les formes de dépistage du cancer du sein, constitue une priorité.

Le *IARC Handbook Volume 7* sur le dépistage du cancer du sein avait été préparé par un Groupe de travail du CIRC, en 2002. Depuis, compte tenu de l'amélioration des résultats du traitement des cancers du sein de stade avancé et des préoccupations concernant les faux positifs, un réexamen du sujet s'imposait. Pour cette raison, il était urgent de réaliser une évaluation actualisée, objective et indépendante des avantages et des inconvénients de la mammographie de dépistage dans différentes tranches d'âge. Par ailleurs, de nouvelles études concernant l'examen clinique et l'auto-examen des seins justifiaient une ré-évaluation de l'efficacité et de l'efficience de ces programmes de dépistage.

Enfin, de nouveaux moyens sont disponibles aujourd'hui et nécessitent une évaluation scientifique rigoureuse. Il s'agit de l'imagerie par résonance magnétique (avec ou sans contraste), la tomosynthèse du sein (ou mammographie numérique 3D), la tomographie par émission de positrons, l'échographie combinée à la mammographie pour les seins de forte densité, et le diagnostic assisté par ordinateur combiné à la mammographie numérique.

On a ainsi évalué l'efficacité du dépistage chez les femmes à risque élevé de cancer du sein, en tenant compte des nouvelles données disponibles concernant les différentes modalités de dépistage. Ce risque accru peut être imputable à la présence d'une prédisposition familiale au cancer du sein, avec ou sans mutation génétique, à des antécédents personnels de cancer du sein invasif ou de carcinome canalaire *in situ*, ou à la présence d'hyperplasies lobulaires atypiques.

Références

- Benbrahim-Tallaa L, Lauby-Secretan B, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, El Ghissassi F, et coll.; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group (2014). Carcinogenicity of perfluorooctanoic acid, tetrafluoroethylene, dichloromethane, 1,2-dichloropropane, and 1,3-propane sultone. *Lancet Oncol.* 15(9):924–5. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70316-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70316-X)
[PMID:25225686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25225686/)
- Grosse Y, Loomis D, Guyton KZ, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et coll.; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group (2014). Carcinogenicity of fluoro-edenite, silicon carbide fibres and whiskers, and carbon nanotubes. *Lancet Oncol.* 15(13):1427–8. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71109-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71109-X)

Straif K, Loomis D, Guyton K, Grosse Y, Lauby-Secretan, El Ghissassi F, et coll.; International Agency for Research on Cancer Monographs Advisory Group (2014). Future priorities for the IARC Monographs. *Lancet Oncol.* 15(7): 683–4. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70168-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70168-8)

Section Mécanismes de la cancérogenèse (MCA)

La Section Mécanismes de la cancérogenèse (MCA) conduit des études visant à élucider les mécanismes moléculaires par lesquels les expositions environnementales et liées au mode de vie induisent des altérations génétiques et épigénétiques, et dérèglent des voies moléculaires cruciales au développement d'un cancer et à son évolution, renforçant ainsi les connaissances en lien direct avec l'étude des causes de la maladie et de sa prévention. MCA s'intéresse plus particulièrement aux événements importants qui précèdent ou pilotent l'initiation de la tumeur et son évolution. Ses principales stratégies s'appuient sur une recherche innovante et la mise au point de méthodes génomiques/épigénétiques et de dépistage, ainsi que sur le développement de ressources bioinformatiques, applicables aux modèles expérimentaux et aux biobanques associées aux études épidémiologiques et en population. MCA participe également à des études translationnelles, à travers l'identification de biomarqueurs mécanistiques d'exposition, de détection précoce et de stratification du risque. MCA mène des études interdisciplinaires ; les collaborations synergistiques avec d'autres chercheurs de laboratoire et des épidémiologistes, tant au sein du CIRC qu'à l'extérieur, permettent de faire progresser d'importants programmes. La Section comporte deux groupes, le Groupe Epigénétique (EGE) et le Groupe Mécanismes moléculaires et biomarqueurs (MMB). Tous deux travaillent en étroite collaboration afin de créer des synergies pour mieux exploiter et enrichir des outils de recherche et une expertise uniques.

Groupe Epigénétique (EGE)

Les progrès réalisés en épigénomique ont considérablement accéléré les travaux concernant les mécanismes de la cancérogenèse et l'identification de biomarqueurs, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives dans le domaine de la recherche sur le cancer (Herceg et coll., 2013 ; Nogueira da Costa et Herceg, 2012 ; Umer et Herceg, 2013 ; Wild et coll., 2013). EGE conduit des études visant à parfaire notre compréhension des mécanismes épigénétiques impliqués dans la cancérogenèse, grâce à l'identification d'altérations dans l'épigénome et de voies moléculaires dérégulées par les expositions environnementales. EGE concentre également ses efforts sur la recherche de biomarqueurs épigénétiques d'exposition et de risque, et sur la caractérisation des principaux éléments de l'exposome. A cette fin, EGE réalise des études mécanistiques concernant des gènes "*driver*" fonctionnellement importants et des voies moléculaires altérées par des cancérogènes particuliers. Par ailleurs, EGE applique des techniques de pointe en épigénomique sur des échantillons biologiques uniques, provenant de cohortes de population. EGE développe également des méthodes épigénomiques, des stratégies de profilage et des outils bioinformatiques, applicables aux études de cohortes et d'épidémiologie moléculaire coordonnées par les chercheurs du CIRC et des collaborateurs extérieurs.

Accélération de l'horloge épigénétique comme prédicteur du cancer du sein dans une étude prospective

De récentes études réalisées sur les prélèvements sanguins de patientes ayant un cancer du sein, ont montré l'importance du profilage épigénétique (profils de méthylation de l'ADN) dans le sang périphérique des patients cancéreux. Ces études ont également apporté de nouvelles indications sur la pathophysiologie de la maladie. Le sang périphérique constitue un biofluide prometteur non-invasif de choix pour la détection de cancers. Toutefois, il est indispensable de conduire des études prospectives longitudinales sur la totalité de l'épigénome, afin d'identifier d'éventuelles altérations épigénétiques et des marqueurs de risque. EGE prépare une étude destinée à tester l'hypothèse selon laquelle il est possible d'identifier dans les cellules sanguines des modifications du méthylome associées au risque de cancer du sein et aux facteurs alimentaires/mode de vie, susceptibles de servir de biomarqueurs sensibles dans le cadre de la prévention primaire et secondaire du cancer du sein. On a ainsi examiné le potentiel du taux de méthylation de l'ADN dans le sang périphérique comme marqueur du risque de cancer du sein, sur les échantillons d'une cohorte cas-témoins faisant partie de l'Etude prospective européenne

sur le cancer et l'alimentation (EPIC) (en collaboration avec NEP). Cette cohorte rassemblait 480 cas incidents de cancers du sein et 480 témoins appariés en fonction du centre médical, de l'âge, de la date du prélèvement sanguin et du statut ménopausal. Les taux d'ADN méthylé ont été mesurés sur 485 777 sites CpG au moyen du kit Illumina 450K BeadChip. Ces taux ont ensuite été comparés pour toutes les sondes entre les cas et les témoins appariés, en utilisant l'analyse de régression logistique avec ajustement sur des facteurs de confusion potentiels. On a observé une méthylation différentielle pour 185 sondes ($P < 0,0005$). Celles-ci pourraient servir de marqueurs de substitution potentiellement utiles pour identifier les personnes à risque élevé de cancer du sein. De plus, EGE a utilisé un biomarqueur du vieillissement récemment développé (« l'horloge épigénétique »), basé sur les taux d'ADN méthylé (Horvath, 2013), utilisé comme indicateur de l'âge épigénétique des tissus. La forte relation linéaire observée entre l'âge épigénétique des tissus (taux d'ADN méthylé) et l'âge chronologique, nous a permis de définir l'accélération du vieillissement des tissus comme le résiduel résultant d'un modèle de régression linéaire de l'âge épigénétique (ADN méthylé) en fonction de l'âge chronologique. Par définition, cette mesure de l'accélération de l'horloge épigénétique n'est pas corrélée avec l'âge chronologique. Ces résultats suggèrent donc qu'une perturbation de l'équilibre épigénétique pourrait signaler une accélération du vieillissement tissulaire augmentant le risque de cancer du sein.

Exposition à l'aflatoxine B₁ *in utero* associée aux modifications de méthylation de l'ADN dans les globules blancs des nourrissons, en Gambie

L'exposition aux toxines environnementales pendant le développement embryonnaire peut induire des changements épigénétiques qui influencent le risque de maladie dans l'enfance et à l'âge adulte. L'aflatoxine est un contaminant des denrées de base en Afrique sub-saharienne. Cancérogène reconnu pour le foie chez l'homme, l'exposition à l'aflatoxine est associée à des retards de croissance et de développement, ainsi qu'à une prédisposition à certaines maladies et au cancer. EGE a étudié les effets de cette exposition sur l'épigénome (ADN méthylé) lorsqu'elle a lieu tôt dans la vie. L'étude a été menée en Gambie sur 115 femmes enceintes et leurs nourrissons. On a utilisé la technique ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) pour déterminer les taux d'adduits aflatoxine-albumine dans les échantillons de plasma prélevés entre la 1^{ère} et la 16^{ème} semaine de grossesse et mesurer ainsi l'exposition à l'aflatoxine chez les femmes enceintes. Les taux d'ADN méthylé dans les globules blancs de leurs nourrissons âgés de 2 à 8 mois (moyenne : $3,6 \pm 0,9$ mois) ont été mesurés par Illumina Infinium HumanMethylation450 BeadChip. Cette étude a montré une nette corrélation entre l'exposition à l'aflatoxine des mères et les taux de méthylation de l'ADN des nourrissons sur certains sites CpG. Cette méthylation différentielle associée à l'aflatoxine concernait des gènes de facteur de croissance (*FGF12* et *IGF1*), des gènes du système immunitaire (*CCL28*, *TLR2* et *TGFB1*) et un gène impliqué dans la détoxification de l'aflatoxine (*AKR7A3*). Par ailleurs, cette méthylation différentielle était fonction du sexe de l'enfant, avec deux régions méthylées différemment (*HOOK2* et *FOSB*) uniquement chez les bébés de sexe masculin. Cette étude montre que l'exposition maternelle à l'aflatoxine au tout début de la grossesse est associée à des modifications des profils épigénomiques chez les nourrissons. Ces observations viennent renforcer la nécessité d'interventions pour réduire l'exposition à l'aflatoxine, surtout pendant les périodes critiques du développement foetal et de la petite enfance.

Développement de méthodologies épigénomiques et d'outils bioinformatiques applicables aux études de cohortes et d'épidémiologie moléculaire

EGE a exploité les améliorations apportées en termes de rendement et de coût des techniques d'analyse des profils de méthylation, des modifications d'histones et du séquençage des microARN, ainsi qu'en témoignent les récentes installations au CIRC et chez des collaborateurs extérieurs, d'une plate-forme dédiée au profilage du méthylome et du transcriptome (plate-forme Illumina Infinium) et de plate-formes de séquençage nouvelle génération (Illumina MiSeq, Illumina Genome Analyzer et IonTorrent). Ces nouvelles technologies ont permis à EGE de

passer d'une approche ciblée à une approche pangénomique et de développer de nouveaux thèmes de recherche originaux en épigénétique du cancer (Aury-Landas et coll., 2013 ; Ghantous et coll., 2014 ; Martin et coll., 2014 ; Xu et coll., 2012 ; Aushev et coll., 2013). Par ailleurs, les activités visant à comprendre les mécanismes de cancérogenèse et leur lien avec les expositions environnementales, ou à définir les signatures épigénétiques du risque de cancer, dépendent toutes de plus en plus de notre capacité à traiter et à exploiter de tels ensembles de données multidimensionnelles. Les données produites par les techniques pangénomiques doivent en effet être traitées et intégrées aux séries de données issues d'autres études ou de ressources disponibles en ligne. EGE (en collaboration avec MMB) se charge donc d'intégrer les différentes couches de données pangénomiques, telles que le méthylome de l'ADN, l'expression de gènes, les mutations et variants génomiques, et les « marques épigénétiques » liées aux histones. A cette fin, EGE a participé à l'adaptation de progiciels et de protocoles personnalisés pour le développement de pipelines bioinformatiques dédiés à cette intégration, tenant compte de points importants tels que la taille de l'échantillon, les techniques de réduction de cette taille, la standardisation entre les sets de données, l'élimination des effets de lot et la modélisation statistique. Il a ainsi développé des pipelines Galaxy pour les analyses de méthylation de l'ADN (*Illumina Infinium bead arrays et NGS-based reduced representation bisulfite sequencing* [RRBS]), le séquençage d'exome, le séquençage d'ARN et la méthode ChIP-seq (immunoprécipitation de la chromatine couplée au séquençage haut débit). Enfin, pour permettre aux utilisateurs non-développeurs d'analyser les données omics, des pipelines sont en cours de développement au sein de la plate-forme Galaxy en libre accès sur internet et/ou dans d'autres environnements appropriés. En complément à l'intégration des données, des modules seront introduits dans les pipelines pour permettre aux utilisateurs individuels de choisir les modules d'analyse appropriés selon les caractéristiques de leur ensemble de données.

Groupe Mécanismes moléculaires et biomarqueurs (MMB)

L'objectif premier du Groupe MMB consiste à établir une base scientifiquement fondée pour la prévention du cancer en élucidant les mécanismes moléculaires et en identifiant des biomarqueurs de la cancérogenèse associés à des facteurs de risque environnementaux et de mode de vie spécifiques. MMB caractérise de nouveaux biomarqueurs d'exposition et de tumorigenèse en établissant un « écran » des signatures mutationnelles dans des modèles expérimentaux de cancérogénicité *in vitro*, ainsi que dans des tissus tumoraux et l'ADN libre circulant (ADNlc) du plasma. Pour cela, il tire parti des données d'études épidémiologiques existantes et participe à de nouveaux projets. Par ailleurs, MMB développe et valide de nouvelles méthodes de dépistage des cancérogènes, mais aussi des méthodes de profilage et des outils bioinformatiques applicables aux études en population et aux études mécanistiques. Ensemble, les projets de MMB visent à améliorer notre compréhension générale des mécanismes de cancérogenèse, ainsi qu'à favoriser et à renforcer des stratégies de prévention du cancer scientifiquement fondées.

Modélisation des signatures mutationnelles de cancérogènes pour l'homme *in vitro*

MMB conçoit des modèles expérimentaux récapitulant les profils de mutations somatiques chez l'homme établis à partir des bases de données génomiques. Dans des lignées cellulaires immortalisées, dérivées de cultures primaires de fibroblastes embryonnaires murins, exposées *in vitro* à des cancérogènes mutagènes ou exprimant une activité mutagène endogène, les profils mutationnels observés présentent les principales caractéristiques des signatures mutationnelles observées dans les cancers chez l'homme, avec une concordance pangénomique élevée entre les données chez l'homme et les données *in vitro* (Olivier et coll., 2014). L'immortalisation de cellules primaires constitue donc une stratégie simple et performante pour modéliser des signatures mutationnelles qui facilitent l'interprétation des données issues du séquençage pangénomique des cancers chez l'homme. Ce système est appliqué dans le cadre du programme du CIRC concernant l'évaluation et la classification des produits chimiques en fonction de leurs effets cancérogènes.

Signature mutationnelle de l'acide aristolochique identifiée dans les carcinomes des cellules rénales de patients souffrant d'insuffisance rénale chronique

L'acide aristolochique (AA) est un agent cancérigène, reconnu responsable de graves néphropathies et associé aux carcinomes urothéliaux des voies urinaires supérieures. Des études pangénomiques ont permis d'identifier sa signature mutationnelle, caractérisée de façon prédominante par des transversions A:T > T:A, dans des carcinomes urothéliaux des voies urinaires supérieures et dans des systèmes expérimentaux (Olivier et coll., 2014). MMB a réalisé un séquençage pangénomique sur l'ADN de tissus de carcinome de cellules rénales (CCR) fixés au formol, inclus dans la paraffine, provenant de patients souffrant d'insuffisance rénale chronique, originaires de régions de Bosnie et de Croatie où la néphropathie est endémique, à cause de la consommation de pain préparé avec des farines contaminées par des graines d'*Aristolochia clematitis* contenant de l'AA. Dans 5 des 8 CCR analysés (soit (62%), on a observé une signature mutationnelle cohérente avec une exposition à l'AA (Jelaković et coll., 2014). Par ailleurs, MMB a participé à une étude de séquençage pangénomique de CCR à cellules claires (Consortium CAGEKID) chez des patients roumains, qui a permis d'identifier des tumeurs rénales contenant la signature mutationnelle de l'AA (Scelo et coll., 2014). L'identification d'un nouveau type de tumeur associé au processus mutagène de l'AA a des conséquences en matière d'épidémiologie et de santé publique concernant l'incidence du CCR dans le monde. Il faut notamment explorer de façon générale la responsabilité éventuelle de l'AA dans la cancérogenèse du cortex rénal de patients originaires de régions à haut risque pour le CCR, se caractérisant par l'exposition accidentelle à l'AA ou l'usage répandu de remèdes à base de plantes contenant de l'AA.

Diagnostic non invasif de mutations cliniquement pertinentes par séquençage profond de l'ADNlc de patients n'ayant jamais fumé atteints d'un cancer du poumon

L'analyse des mutations somatiques fait partie du protocole standard de prise en charge des cancers du poumon avec métastases, afin d'identifier les mutations et permettre des thérapies géniques ciblées. Les biopsies fournissent des quantités limitées d'ADN pour les analyses et ne sont pas forcément représentatives de toute la masse tumorale. Dans ce contexte, l'ADNlc du plasma est apparu comme un tissu de substitution prometteur pour accéder de façon non invasive au génome de la tumeur. A l'aide du séquenceur IonTorrent Personal Genome Machine (PGM), MMB a utilisé la technique du séquençage profond pour détecter la présence en faibles quantités de mutations spécifiques aux tumeurs pulmonaires, dans l'ADNlc chez des patients non-fumeurs atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). Ces patients ont été sélectionnés parce qu'on s'attendait à ce que leurs tumeurs soient riches en mutations cliniquement pertinentes. MMB a ainsi effectué des analyses par Multiplex PCR couvrant des points chauds de mutation dans les gènes *EGFR*, *KRAS*, *BRAF*, *HER2/ERBB2* et *PIK3CA*, sur des échantillons d'ADNlc extraits de plasmas recueillis lors de l'étude BioCAST/IFCT-1002 sur le cancer du poumon (cohorte d'individus n'ayant jamais fumé). Une série de 68 échantillons d'ADNlc et d'ADN tumoral apparié (ADNt) ont ainsi été séquencés avec une grande profondeur de couverture. Les mutations ont été identifiées grâce à un pipeline bioinformatique en interne. La sensibilité de détection atteignait 58% avec une spécificité estimée à 87%, en prenant pour référence les mutations détectées dans l'ADNlc et en utilisant une stratégie modifiée d'appel des variants (Couraud et coll., 2014). Le séquençage nouvelle génération constitue donc une méthode sensible et spécifique pour la recherche de mutations dans l'ADNlc. Il s'agit d'une approche prometteuse non seulement pour le diagnostic et le suivi des patients souffrant d'un cancer du poumon, mais aussi comme outil de diagnostic moléculaire dans le cadre d'études épidémiologiques pour lesquelles on dispose uniquement de prélèvements sanguins.

Etiologie et biologie du cancer du sein préménopausal chez les femmes d'Amérique latine

En Amérique latine, on observe un grand nombre de cas incidents de cancer du sein chez les femmes en préménopause. Ce taux d'incidence élevé s'explique en partie seulement par la pyramide des âges de la population. En revanche, on constate que les facteurs de risque comportementaux, génésiques et de mode de vie, typiques des populations des pays industrialisés, deviennent de plus en plus courants en Amérique latine, mais on ne connaît pas leur rôle dans cette augmentation d'incidence du cancer du sein. Le manque de connaissance approfondie des caractéristiques moléculaires et pathologiques du cancer du sein préménopausal n'est pas non plus sans conséquences sur l'étiologie de la maladie, son traitement et la survie. Le CIRC a donc entrepris l'étude épidémiologique PRECAMA pour examiner les profils moléculaires et pathologiques du cancer du sein préménopausal en Amérique latine, ainsi que le profil de différents facteurs de risque. Il s'agit d'une étude cas-témoins multicentrique qui prévoit de recruter plus de 800 femmes sur les deux prochaines années. Les participantes rempliront des questionnaires concernant leur mode de vie, leur alimentation et les facteurs environnementaux ; des échantillons de sang, d'urine et des biopsies de tumeurs seront également prélevés. MMB a déjà réalisé une étude de faisabilité sur 41 biopsies fixées dans le formol/inclues dans la paraffine et sur les échantillons sanguins appariés. Les mutations somatiques dans des gènes fréquemment mutés lors d'un cancer du sein ont été dépistées par re-séquençage ciblé à l'aide du séquenceur Ion Proton. Les taux de mutations détectés dans les gènes cibles (*TP53*, *PIK3CA*, *CDH1*, *RB1* et *ERBB2*) correspondent à ceux décrits dans d'autres populations. Ces résultats montrent qu'il est possible de réaliser des analyses génomiques de pointe sur ces échantillons. Déterminer les caractéristiques pathologiques et moléculaires du cancer du sein préménopausal, en Amérique latine, et leur lien avec des facteurs de risque permettra d'en améliorer la prévention et la prise en charge dans cette région du monde.

Références

- Aury-Landas J, Bougeard G, Castel H, Hernandez-Vargas H, Drouet A, Latouche JB, et coll. (2013). Germline copy number variation of genes involved in chromatin remodelling in families suggestive of Li-Fraumeni syndrome with brain tumours. *Eur J Hum Genet.* 21(12):1369–76. <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2013.68> PMID:23612572
- Aushev VN, Zborovskaya IB, Laktionov KK, Girard N, Cros MP, Herceg Z, et coll. (2013). Comparisons of microRNA patterns in plasma before and after tumor removal reveal new biomarkers of lung squamous cell carcinoma. *PLoS One.* 8(10):e78649. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0078649> PMID:24130905
- Couraud S, Vaca-Paniagua F, Villar S, Oliver J, Schuster T, Blanché H, et coll.; BioCAST/IFCT-1002 investigators (2014). Noninvasive diagnosis of actionable mutations by deep sequencing of circulating free DNA in lung cancer from never-smokers: a proof-of-concept study from BioCAST/IFCT-1002. *Clin Cancer Res.* 20(17):4613–24. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-3063> PMID:25013125
- Ghantous A, Saffery R, Cros MP, Ponsonby AL, Hirschfeld S, Kasten C, et coll. (2014). Optimized DNA extraction from neonatal dried blood spots: application in methylome profiling. *BMC Biotechnol.* 14(1):60. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6750-14-60> PMID:24980254
- Herceg Z, Lambert MP, van Veldhoven K, Demetriou C, Vineis P, Smith MT, et coll. (2013). Towards incorporating epigenetic mechanisms into carcinogen identification and evaluation. *Carcinogenesis.* 34(9):1955–67. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgt212> PMID:23749751
- Horvath S (2013). DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol.* 14(10):R115. <http://dx.doi.org/10.1186/gb-2013-14-10-r115> PMID:24138928
- Jelaković B, Castells X, Tomić K, Ardin M, Karanović S, Zavadil J (2014). Renal cell carcinomas of chronic kidney disease patients harbor the mutational signature of carcinogenic aristolochic acid. *Int J Cancer.* [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.29338> PMID:25403517
- Martin M, Ancey PB, Cros MP, Durand G, Le Calvez-Kelm F, Hernandez-Vargas H, et coll. (2014). Dynamic imbalance between cancer cell subpopulations induced by transforming growth factor beta (TGF- β) is associated with a DNA methylome switch. *BMC Genomics.* 15(1):435. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2164-15-435> PMID:24898317

- Nogueira da Costa A, Herceg Z (2012). Detection of cancer-specific epigenomic changes in biofluids: powerful tools in biomarker discovery and application. *Mol Oncol.* 6(6):704–15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molonc.2012.07.005> PMID:22925902
- Olivier M, Weninger A, Ardin M, Huskova H, Castells X, Vallée MP, et coll. (2014). Modelling mutational landscapes of human cancers in vitro. *Sci Rep.* 4:4482. <http://dx.doi.org/10.1038/srep04482> PMID:24670820
- Scelo G, Riazalhosseini Y, Greger L, Letourneau L, González-Porta M, Wozniak MB, et coll. (2014). Variation in genomic landscape of clear cell renal cell carcinoma across Europe. *Nat Commun.* 5:5135. <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms6135> PMID:25351205
- Umer M, Herceg Z (2013). Deciphering the epigenetic code: an overview of DNA methylation analysis methods. *Antioxid Redox Signal.* 18(15):1972–86. <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2012.4923> PMID:23121567
- Wild CP, Scalbert A, Herceg Z (2013). Measuring the exposome: a powerful basis for evaluating environmental exposures and cancer risk. *Environ Mol Mutagen.* 54(7):480–99. <http://dx.doi.org/10.1002/em.21777> PMID:23681765
- Xu X, Gammon MD, Hernandez-Vargas H, Herceg Z, Wetmur JG, Teitelbaum SL, et coll. (2012). DNA methylation in peripheral blood measured by LUMA is associated with breast cancer in a population-based study. *FASEB J.* 26(6):2657–66. <http://dx.doi.org/10.1096/fj.11-197251> PMID:22371529

Section Pathologie moléculaire (MPA)

La Section Pathologie moléculaire (MPA) conduit des recherches originales destinées à élucider les bases moléculaires et les voies génétiques intervenant dans la formation de tumeurs chez l'homme. Les objectifs plus spécifiques de MPA consistent à i) produire des informations génétiques permettant le diagnostic moléculaire et la classification des tumeurs cérébrales, ii) identifier des marqueurs génétiques de pronostic et de sensibilité aux nouvelles stratégies thérapeutiques et iii) utiliser les données génétiques pour identifier de nouveaux indices permettant de comprendre l'étiologie des cancers humains (Ohgaki et coll., 2014 ; Kim et coll., 2014 ; Louis et coll., 2014). MPA a ainsi réalisé des études à partir de biopsies de tumeurs humaines, afin d'obtenir un ensemble de données uniques combinant caractéristiques pathologiques, génétiques, cliniques et épidémiologiques des tumeurs. Le programme de recherche de MPA constitue un élément clé des objectifs du CIRC qui consistent à élucider les mécanismes de cancérogenèse et à comprendre l'étiologie du cancer. MPA assure également la préparation de la série Classification OMS des Tumeurs (*WHO Blue Books*). A cette fin, MPA collabore avec des pathologistes de renommée internationale du monde entier pour parvenir à un consensus concernant cette classification. Jusqu'à tout récemment, le diagnostic et la classification de la plupart des tumeurs humaines s'appuyaient presque exclusivement sur des caractéristiques histologiques. Mais de nos jours, on utilise de plus en plus fréquemment des marqueurs moléculaires pour définir certaines maladies, grâce aux rapides progrès réalisés en matière de compréhension des mécanismes génétiques intervenant dans le développement des tumeurs humaines.

Mutations germinales de *TP53*, *MSH4* et *LATS1* dans une famille regroupant des cas de tumeurs du système nerveux

Le séquençage d'exome sur les prélèvements sanguins des membres d'une famille présentant un syndrome de Li-Fraumeni, caractérisé par une mutation germinale de *TP53* et de multiples tumeurs du système nerveux, a permis de détecter d'autres mutations germinales. Il s'agit notamment de mutations non-sens détectées dans le gène de réparation *MSH4* (c.2480T > A ; p.I827N) chez trois des membres atteints de gliomes. Deux autres ne présentant pas de mutation germinale de *TP53*, ayant cependant développé un schwannome périphérique, étaient également porteurs d'une mutation germinale de *MSH4* et d'une mutation germinale supplémentaire dans *LATS1* (c.286C > T ; p.R96W). *LATS1*, un médiateur en aval de NF2, n'avait encore jamais été impliqué dans le développement de schwannomes. Le criblage de la séquence codante complète de *LATS1* dans des schwannomes sporadiques a permis de détecter la délétion d'une seule base au codon 827 dans un schwannome de la racine spinale. La perte de fonction *LATS1* par mutation pourrait donc jouer un rôle dans le développement de certains schwannomes héréditaires, mais serait exceptionnelle dans les cas de schwannome sporadique. Concernant *MSH4*, c'est la première fois qu'une étude rapporte une mutation germinale dans ce gène. Dans la mesure où tous les patients étaient porteurs de cette mutation, il est possible qu'elle ait contribué à l'acquisition ultérieure des mutations germinales de *TP53* et *LATS1* (Kim et coll., 2014).

Altérations des gènes *RRAS* et *ERCC1* sur 19q13 dans les astrocytomes gémistocytiques

L'astrocytome gémistocytique (OMS grade II), variante rare de l'astrocytome diffus, se caractérise par la présence de gémistocytes néoplasiques et un mauvais pronostic. En dehors de mutations fréquentes de *TP53* (> 80%), on en sait peu sur son profil moléculaire. On a donc réalisé un séquençage d'exome qui a permis d'identifier des délétions homozygotes sur 19q13, c'est dire les gènes *RRAS* et *ERCC1*. Des analyses complémentaires ont montré la délétion homozygote de *RRAS* dans 7 des 42 (17%) astrocytomes gémistocytiques et dans 3 des 24 (13%) glioblastomes secondaires porteurs d'une mutation *IDH1*. La survie des patients souffrant d'astrocytome gémistocytique et de glioblastome secondaire, porteurs d'une délétion de *RRAS*,

avait tendance à être plus courte que celle des non-porteurs. Par ailleurs, on a détecté une délétion homozygote du gène *ERCC1* ou la méthylation de son promoteur dans 10 des 42 (24%) d'astrocytomes gémitocytiques et 8 des 24 (33%) glioblastomes secondaires. Il n'y avait pas de délétion homozygote de *RRAS* et *ERCC1* dans les gliomes diffus de bas grade ou les glioblastomes primaires (*de novo*) (Ohta et coll., 2014).

Perte d'expression de FUBP1 dans les gliomes, prédictive d'une mutation *FUBP1* et associée à la différenciation oligodendrogliale, aux mutations *IDH1* et à la perte de 1p/19q

FUBP1, protéine de liaison 1 à FUSE (Far UpStream Element), régule plusieurs gènes cibles tels que *MYC* et *p21*. Surexprimée dans un certain nombre de tumeurs, FUBP1 agit comme une oncoprotéine en stimulant la prolifération cellulaire et en inhibant l'apoptose. L'étude de ses profils d'expression dans les gliomes par immunohistochimie et immunofluorescence a montré une surexpression dans tous les sous-types de gliomes par rapport au tissu cérébral normal. Cette surexpression de FUBP1 était associée à une prolifération cellulaire plus importante. La perte d'expression de FUBP1 est prédictive d'une mutation *FUBP1* avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 90% ; elle est associée à la différenciation oligodendrogliale, aux mutations *IDH1* et à la perte de 1p/19q. Par conséquent, la recherche de FUBP1 par immunohistochimie est utile au diagnostic des gliomes (Baumgarten et coll., 2014).

Corrélation de l'index de marquage Olig2 avec les classifications histologique et moléculaire des gliomes diffus de bas grade

Le diagnostic des gliomes diffus de bas grade, reposant uniquement sur l'examen histologique, est extrêmement subjectif, compte tenu d'une forte variabilité inter-observateurs. On a utilisé des techniques d'immunohistochimie pour étudier l'expression d'Olig2 dans les astrocytomes diffus, les oligoastrocytomes et les oligodendrogliomes de grade II de la Classification OMS. L'index moyen de marquage Olig2 atteignait 44% dans les astrocytomes diffus, 59% dans les oligoastrocytomes et 76% dans les oligodendrogliomes. Cet index était nettement plus élevé dans les gliomes présentant une perte 1p/19q avec ou sans mutation *IDH1/2*, que dans les gliomes porteurs d'une mutation *TP53* avec ou sans mutation *IDH1/2* ou porteurs uniquement d'une mutation *IDH1/2* (Suzuki et coll., 2014).

Rôle des microARN dans la pathogenèse et l'évolution des médulloblastomes

Le médulloblastome est la tumeur maligne du système nerveux central la plus fréquente chez l'enfant. Les microARN (miARN) sont de petits ARN non codants qui interagissent avec leurs ARN cibles, codants ou non codants, et interviennent dans différents processus cellulaires en régulant de nombreuses cibles.

MPA étudie l'expression de miR-22 et ses effets sur la prolifération cellulaire et l'apoptose dans les médulloblastomes. La RT-PCR (*reverse transcription polymerase chain reaction*) quantitative révèle une nette diminution d'expression de miR-22 dans 19 des 27 (70%) médulloblastomes et 3 lignées cellulaires de médulloblastome, par rapport au niveau d'expression observé dans les tissus cérébraux normaux. L'expression forcée de miR-22 dans les lignées cellulaires de médulloblastome DAOY et ONS-76, par transfection lentivirale, diminue la prolifération cellulaire et induit l'apoptose, tandis que sa répression augmente l'activité prolifératrice. L'analyse de micro échantillons dans les cellules DAOY transfectées (expression forcée de miR-22) a révélé des modifications importantes des profils d'expression ; *PAPST1* étant le gène le plus réprimé (10 fois). La RT-PCR quantitative a montré une activation de l'ARNm de *PAPST1* dans 18 des 27 médulloblastomes (soit 67%). Par ailleurs, les résultats du test du gène rapporteur luciférase suggéraient une interaction directe de miR-22 avec le gène *PAPST1*. Enfin, la répression de *PAPST1* dans les cellules de médulloblastome DAOY et ONS-76 transfectées par lentivirus supprimait la prolifération cellulaire. D'après ces résultats, la répression fréquente de l'expression de miR-22 serait associée à la prolifération cellulaire observée dans les

médulloblastomes, en partie peut-être par l'intermédiaire de *PAPST1*, nouveau gène cible de miR-22 (Xu et coll., 2014).

L'expression de miR-9, régulateur clé du développement neuronal, est aberrante dans les tumeurs cérébrales. MPA a montré que cette expression est souvent réprimée dans les médulloblastomes, et que c'est en partie dû à la méthylation du promoteur. Il existe une nette corrélation entre une faible expression de miR-9 est le diagnostic de variants histopathologiques défavorables et un mauvais pronostic. Par ailleurs, HES1 a été identifiée comme cible directe de miR-9 dans le médulloblastome. Il a également été démontré que la restauration de miR-9 déclenche l'arrêt du cycle cellulaire, inhibe la croissance des cellules clonales et promeut la différenciation cellulaire. La ré-expression de miR-9 constitue peut-être une nouvelle stratégie de régulation épigénétique contre les médulloblastomes (Fiaschetti et coll., 2014).

Classification OMS des Tumeurs

L'objectif de ce projet consiste à établir un système de classification histopathologique et moléculaire et de stadification des tumeurs humaines, qui soit accepté et utilisé dans le monde entier. Il est difficile de mener des études épidémiologiques et des essais cliniques en l'absence de critères diagnostiques histopathologiques et cliniques clairement définis, et plus récemment en l'absence de profils d'expression et de profils génétiques. Par conséquent, ce projet est d'un grand intérêt, pas seulement pour la communauté des pathologistes, mais aussi pour l'enregistrement des cancers, les études épidémiologiques, les essais cliniques et la recherche sur le cancer en général. Le CIRC est chargé de ce projet depuis la 3^{ème} édition (2000–2005 ; 10 volumes). La préparation en cours de la 4^{ème} édition a débuté en 2006, avec quatre nouveaux éditeurs (Dr Fred Bosman, Université de Lausanne, Suisse ; Dr Elaine Jaffe, *National Institutes of Health*, Bethesda, Etats-Unis ; Dr Sunil Lakhani, *University of Queensland*, Brisbane, Australie ; et Dr Hiroko Ohgaki, CIRC). A ce jour, six volumes ont été publiés, avec pour chacun, entre 20 000 et 50 000 exemplaires imprimés et diffusés dans le monde.

Le sixième volume, *Tumours of Female Reproductive Organs*, a été publié en avril 2014, avec pour éditeurs : Dr Robert J. Kurman, *Johns Hopkins University*, Baltimore, Etats-Unis ; Dr Maria Luisa Carcangiu, *Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori*, Milan, Italie ; Dr Simon Herrington, *Centre for Oncology and Molecular Medicine, Ninewells Hospital and Medical School*, Dundee, Royaume-Uni ; et Dr Robert H. Young, *Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School*, Boston, Etats-Unis. Les Editions OMS en ont vendu plus de 6000 exemplaires dans le monde.

Le septième volume, *Tumours of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart*, est en cours de préparation avec pour éditeurs : Dr William D. Travis, *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, New York, Etats-Unis ; Dr Elisabeth Brambilla, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Grenoble, France ; Dr Allen Burke, *University of Maryland*, Baltimore, Etats-Unis ; Dr Alexander Marx, *University Medical Centre Mannheim, University of Heidelberg*, Mannheim, Allemagne ; et Dr Andrew Nicholson, *Royal Brompton Hospital*, Londres, Royaume-Uni. La réunion éditoriale et de consensus a eu lieu au CIRC du 24 au 26 avril 2014, et la publication de l'ouvrage est programmée au printemps 2015.

Le huitième volume, *Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*, est en cours de préparation avec pour éditeurs : Dr Holger Moch, *University Hospital Zurich*, Zurich, Suisse ; Dr Peter Humphrey, *Yale University School of Medicine*, New Haven, Etats-Unis ; Dr Thomas Ulbright, *IU Health Pathology Laboratory*, Indianapolis, Etats-Unis ; et Dr Victor Reuter, *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, New York, Etats-Unis. La réunion éditoriale et de consensus aura lieu au CIRC en mars 2015, et la publication de l'ouvrage est programmée au printemps 2016.

Références

- Baumgarten P, Harter PN, Tönjes M, Capper D, Blank AE, Sahm F, et coll. (2014). Loss of FUBP1 expression in gliomas predicts *FUBP1* mutation and is associated with oligodendroglial differentiation, *IDH1* mutation and 1p/19q loss of heterozygosity. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 40(2):205–16. <http://dx.doi.org/10.1111/nan.12088> PMID:24117486
- Fiaschetti G, Abela L, Nonoguchi N, Dubuc AM, Remke M, Boro A, et coll. (2014). Epigenetic silencing of miRNA-9 is associated with HES1 oncogenic activity and poor prognosis of medulloblastoma. *Br J Cancer.* 110(3):636–47. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.764> PMID:24346283
- Kim YH, Ohta T, Oh JE, Le Calvez-Kelm F, McKay J, Voegelé C, et coll. (2014). *TP53*, *MSH4*, and *LATS1* germline mutations in a family with clustering of nervous system tumors. *Am J Pathol.* 184(9):2374–81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.05.017> PMID:25041856
- Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, et coll. (2014). International Society of Neuropathology-Haarlem Consensus Guidelines for Nervous System Tumor Classification and Grading. *Brain Pathol.* 24(5):429–35. <http://dx.doi.org/10.1111/bpa.12171> PMID:24990071
- Ohgaki H, Burger P, Kleihues P (2014). Definition of primary and secondary glioblastoma–response. *Clin Cancer Res.* 20(7):2013. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0238> PMID:24557936
- Ohta T, Kim YH, Oh JE, Satomi K, Nonoguchi N, Keyvani K, et coll. (2014). Alterations of the *RRAS* and *ERCC1* genes at 19q13 in gemistocytic astrocytomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 73(10):908–15. <http://dx.doi.org/10.1097/NEN.0000000000000110> PMID:25192052
- Suzuki A, Nobusawa S, Natsume A, Suzuki H, Kim YH, Yokoo H, et coll. (2014). Olig2 labeling index is correlated with histological and molecular classifications in low-grade diffuse gliomas. *J Neurooncol.* 120(2):283–91. <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-014-1568-1> PMID:25085214
- Xu QF, Pan YW, Li LC, Zhou Z, Huang QL, Pang JC, et coll. (2014). MiR-22 is frequently downregulated in medulloblastomas and inhibits cell proliferation via the novel target *PAPST1*. *Brain Pathol.* 24(6):586–83. <http://dx.doi.org/10.1111/bpa.12136> PMID:24576181

Section Infections (INF)

La Section Infections (INF) rassemble les Groupes Biologie des infections et cancer (ICB) et Epidémiologie des infections et cancer (ICE). Ces deux groupes s'intéressent plus particulièrement au rôle des agents infectieux dans la cancérogenèse chez l'homme en étudiant notamment : i) le spectre des tumeurs associées aux infections et l'importance de cette association ; ii) le suivi de la vaccination contre le virus du papillome humain (VPH) et du dépistage du cancer du col utérin dans certains pays ; iii) les propriétés biologiques de différents virus dans des modèles expérimentaux *in vivo* et *in vitro* ; iv) la signification biologique de variants viraux ; v) le rôle de l'immunité innée et de l'immunité acquise ; et vi) les tests diagnostiques virologiques et bactériologiques pour les études épidémiologiques. Plusieurs agents infectieux sont à l'étude : VPH de types cutané et muqueux, VIH en combinaison avec d'autres virus associés au cancer, espèces d'*Helicobacter*, virus de l'hépatite B et C, virus d'Epstein-Barr (EBV) et polyomavirus des cellules de Merkel. Certains aspects sont l'exclusivité du Groupe ICB (propriétés biologiques des différents virus), d'autres du Groupe ICE (tendances de la répartition mondiale). Les deux groupes collaborent à de nombreux programmes de recherche. En 2014, INF a publié 60 articles.

Groupe Biologie des infections et cancer (ICB)

ICB consacre ses recherches à établir le rôle de certains agents infectieux dans le développement de cancers chez l'homme. Il suit pour cela deux stratégies complémentaires : i) caractérisation des propriétés biologiques de virus reconnus oncogènes ou potentiellement oncogènes ; ii) mise au point et validation de tests de détection d'agents infectieux, applicables aux échantillons biologiques humains des études épidémiologiques. Les études fonctionnelles d'ICB visent surtout à caractériser l'impact des protéines virales sur les principaux événements cellulaires de la cancérogenèse, tels que la régulation et l'inactivation des suppresseurs de tumeur et les mécanismes d'échappatoire à la surveillance immunitaire. ICB a mis au point des tests diagnostiques permettant de détecter plus de 100 agents infectieux. Ces tests ont été utilisés dans le cadre de nombreuses études épidémiologiques collaboratives pour évaluer le rôle de certains types de VPH et autres agents infectieux dans différents types de cancer.

Etudes biologiques

En 2014, ICB a achevé trois études collaboratives sur VPH16 et EBV (Leitz et coll., 2014 ; Siouda et coll., 2014 ; Bazot et coll., 2014) avec, notamment, la dissection récente en deux étapes d'un mécanisme de répression par EBV de l'expression de DOK1 (suppresseur de tumeur) dans des lymphocytes B humains. La première étape est médiée par LMP1, qui induit le recrutement de deux complexes indépendants, inhibiteurs du promoteur de DOK1, l'un contenant E2F1/pRB/DNMT1 et l'autre contenant au moins EZH2. Ces événements induisent à leur tour la triméthylation de la lysine 27 de l'histone H3 (H3K27me3) du promoteur de DOK1 et la répression de l'expression génique. Dans une seconde étape, une ou des protéine(s) supplémentaires d'EBV, non identifiées, répriment encore davantage l'expression de DOK1 en induisant une hyperméthylation du site promoteur de DOK1 (Siouda et coll., 2014).

Etudes épidémiologiques

ICB participe également à des études épidémiologiques, en collaboration avec ses collègues du CIRC et des chercheurs extérieurs, afin d'établir de nouvelles associations entre la présence d'agents infectieux et le développement de cancers, par exemple entre VPH et cancer cutané non mélanome (CCNM). Les rayons ultraviolets constituent un important facteur de risque de CCNM. Toutefois, le risque plus élevé de CCNM observé chez des patients immunodéprimés, comme les bénéficiaires d'une greffe d'organe, suggère l'implication d'un agent infectieux dans la cancérogenèse cutanée. D'après des données biologiques et épidémiologiques, les types de VPH cutanés β seraient les plus susceptibles de contribuer à cette pathologie. Lors d'une étude clinique cas-témoins, on a donc étudié l'association entre présence d'ADN du VPH β dans les

sourcils et développement d'un carcinome épidermoïde (CE). Pour ce faire, on a recherché la présence d'ADN de VPH β dans les sourcils de 168 cas de CE et 290 témoins. La prévalence de cet ADN était plus élevée dans les sourcils des cas (87%) que dans ceux des témoins (73%) ($P < 0,05$). L'association avec le CE était d'autant plus forte que le nombre de types de VPH présents était élevé (≥ 4 types vs VPH-négatif : odds ratio [OR]=2,02 ; intervalle de confiance [IC] à 95%=1,07–3,80 ; $P_{\text{tendance}}=0,02$). On a également observé des associations spécifiques du type pour VPH23 (OR=1,90 ; IC 95%=1,10–3,30) et VPH38 (OR=1,84 ; IC 95%=1,04–3,24). La probabilité de détecter dans les sourcils la présence d'ADN d'un seul ou de plusieurs types de VPH β était plus élevée chez les cas de CE que chez les témoins, renforçant l'hypothèse d'un rôle potentiel de ces VPH cutanés dans le développement d'un CE (Iannacone et coll., 2014). D'autres études suggèrent également un rôle de l'infection à VPH β dans les premiers stades de la cancérogenèse (revue bibliographique dans Tommasino, 2014). Pour étudier cette hypothèse de façon plus approfondie, on a recherché la présence d'ADN du VPH β dans les CE primaires et leurs métastases ganglionnaires correspondantes chez plusieurs patients. Aucun CE primaire, ni aucune métastase ganglionnaire ne partageaient le même ADN viral. Ces résultats indiquent que les types de VPH β n'ont aucun rôle étiopathogénique dans les stades tardifs du CE (Toll et coll., 2014).

Groupe Epidémiologie des infections et cancer (ICE)

Les objectifs du Groupe ICE consistent à élucider le rôle de certains agents infectieux, notamment le VPH et le VIH, dans l'étiologie du cancer, et à identifier les stratégies les plus durables pour prévenir les cancers liés aux infections.

VPH et prévention du cancer du col utérin

Promouvoir des programmes de vaccination anti-VPH et de dépistage pour prévenir le cancer du col utérin constituait une priorité du Groupe ICE, en 2014. ICE a ainsi mis l'accent sur un projet à long terme, démarré au Bhoutan en 2012 et au Rwanda en 2013. Ce projet vise à montrer les premiers effets de la vaccination anti-VPH dans deux pays à revenu faible, pionniers de la mise en œuvre de cette intervention. Les premières données publiées sur la prévalence du VPH et ses facteurs de risque au Bhoutan (Tshomo et coll., 2014) établissent une ligne de référence pour évaluer de façon fiable l'efficacité future du programme de vaccination anti-VPH. Dans ce même pays, on dispose également d'une estimation du taux de couverture du dépistage du cancer du col utérin (Baussano et coll., 2014c). Anticipant l'évaluation des effets de la vaccination anti-VPH chez les adolescentes, ICE a mené un nouveau type d'étude basé sur le prélèvement d'échantillons d'urine chez des étudiantes âgées de 18 à 19 ans, au Bhoutan et au Rwanda.

VPH et cancers de la tête et du cou

Le rôle des infections à VPH dans le développement de cancers de la tête et du cou reste mal défini. Non seulement, il varie beaucoup en fonction du site de cancer et de la région géographique, mais il dépend aussi de facteurs de risque concurrents, tels que le tabagisme et la mastication de tabac (Combes et Franceschi, 2014). ICE a également découvert que la prévalence du VPH dans les cancers oropharyngés était plus élevée chez les hommes que chez les femmes, en Amérique du Nord et en Australie, mais que c'était l'inverse en Asie et dans certains pays européens, comme la France. Le rapport homme/femme de la prévalence du VPH était inversement corrélé au rapport homme/femme du risque cumulé de cancer du poumon (approximation pour le tabagisme) (Combes et coll., 2014). Enfin, ICE coordonne une étude multicentrique, conduite en France, concernant le VPH et les lésions précancéreuses sur les amygdales (SPLIT pour *Study on HPV and Precancerous lesions in the Tonsil*), pour mieux comprendre la prévalence et les caractéristiques de ces lésions en fonction de la présence de marqueurs du VPH et du tabagisme. L'étude RACKAm en France (étude cas-témoins en milieu hospitalier) et en Suède (couplage des dossiers) a démarré en 2014. Elle devrait permettre de répondre plus facilement aux questions concernant l'influence de l'amygdalectomie, souvent réalisée dans l'enfance, sur le risque de cancer oropharyngé.

Proportion de cancers imputables aux infections dans le monde

Selon les estimations d'ICE, les agents infectieux seraient responsables de 2,2 millions de tous les cas de cancer dans le monde (soit 17,1% du fardeau mondial du cancer), dont environ 610 000 cas imputables au VPH (proportion imputable [PI]=4,8%) avec 570 000 nouveaux cas de cancer diagnostiqués chez les femmes (PI=9,4%) et 39 000 chez les hommes (PI=0,6%) (Giuliano et coll., 2014). La proportion imputable au VPH chez les femmes allait de 2,5% en Amérique du Nord et en Australie à environ 25% en Afrique sub-saharienne et en Inde. En 2014, ICE a poursuivi la mise à jour des estimations de PI et fait des progrès concernant de nouveaux agents infectieux (espèces d'*Helicobacter* autres qu'*Helicobacter pylori*, par exemple). Enfin, une méta-analyse réalisée par ICE a montré qu'en exploitant les données obtenues par immunoblot (détection améliorée), la proportion de cancer gastrique imputable à *H. pylori* dans le monde passait de 74,7% à 89,0%. L'infection par *H. pylori*, serait donc à l'origine d'environ 120 000 cas supplémentaires pour atteindre un total d'environ 780 000 cas (6,2% au lieu de 5,2% de la totalité des cancers dans le monde) (Plummer et coll., 2014).

VIH/SIDA

Maintenant que la thérapie antirétrovirale combinée (cART) a amélioré la survie des personnes séropositives atteintes du SIDA et que, par conséquent, le fardeau du cancer est amené à augmenter en raison de leur vieillissement, le risque de cancer chez les personnes séropositives est devenu un sujet de première importance pour ICE. Il a ainsi montré en Italie une diminution de la différence de survie tous cancers confondus entre la population générale et les personnes ayant le SIDA, avant la cART (taux de survie des séropositifs 5 fois moins élevé) et après la cART (taux de survie des séropositifs 3 fois moins élevé) (Maso et coll., 2014).

Les femmes séropositives (VIH+) ont un risque accru d'infection VPH et de maladies associées, notamment des néoplasies cervicales intraépithéliales de grades 2/3 (CIN2/3) et le cancer invasif du col utérin. Les effets de la cART sur ces pathologies restent à élucider, ICE a réalisé une étude transversale concernant le VPH au sein d'une cohorte de 498 femmes VIH+ ayant bénéficié d'un dépistage du cancer du col utérin, à Nairobi, au Kenya. La prévalence du VPH a été étudiée dans des biopsies et des cellules exfoliées du col utérin. Six mois après la cryothérapie, les CIN2/3 avaient disparu chez 77% des femmes (De Vuyst et coll., 2014). Cette étude a également été l'occasion de comparer pour la première fois la performance des marqueurs de méthylation avec celle du frottis ou de l'inspection visuelle à l'acide acétique pour trier les femmes VIH+ à risque élevé de cancer du col utérin.

Méthodes statistiques novatrices pour l'épidémiologie

Dans le domaine de la recherche sur le cancer, les modèles statistiques se heurtent à des sources de complexité telles que les répétitions de mesure, la censure par intervalle et la structure hiérarchique. Pour ce qui est des analyses statistiques concernant les cancers liés aux infections, ICE a choisi de résoudre les problèmes les plus complexes en utilisant les modèles bayésiens hiérarchisés (Plummer, 2014). Pour faciliter cette approche, ICE a également développé le logiciel statistique JAGS (<http://mcmc-jags.sourceforge.net>).

Modélisation appliquée au rôle de l'infection VPH dans le développement du cancer

Les modèles de transmission de l'infection font désormais partie des approches employées en épidémiologie des cancers d'origine infectieuse. Combinés aux modèles de cancérogenèse et aux données empiriques, ces modèles permettent de comprendre les profils de transmission et d'évolution des infections cancérogènes (Baussano et coll., 2014b). En 2014, ICE a développé un modèle dynamique de transmission du VPH, structuré selon l'âge, et l'a validé lors de comparaisons entre pays. Il l'a utilisé pour estimer les paramètres qui régulent l'histoire naturelle des types de VPH les plus fréquents (Baussano et coll., 2014a ; Baussano et coll., 2014b ; Franceschi et Baussano, 2014) et pour comparer différentes stratégies de vaccination

anti-VPH (inclusion de filles de différentes tranches d'âge et de garçons) (Baussano et coll., 2014b).

Références

- Baussano I, Dillner J, Lazzarato F, Ronco G, Franceschi S (2014a). Upscaling human papillomavirus vaccination in high-income countries: impact assessment based on transmission model. *Infect Agent Cancer*. 9(1):4. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-9378-9-4> PMID:24438317
- Baussano I, Franceschi S, Plummer M (2014b). Infection transmission and chronic disease models in the study of infection-associated cancers. *Br J Cancer*. 110(1):7–11. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.740> PMID:24300979
- Baussano I, Tshomo U, Clifford GM, Tenet V, Tshokey T, Franceschi S (2014c). Cervical cancer screening program in Thimphu, Bhutan: population coverage and characteristics associated with screening attendance. *BMC Womens Health*. 14(1):147. <http://dx.doi.org/10.1186/s12905-014-0147-0> PMID:25433538
- Bazot O, Deschamps T, Tafforeau L, Siouda M, Leblanc P, Harth-Hertle ML, et coll. (2014). Epstein-Barr virus nuclear antigen 3A protein regulates CDKN2B transcription via interaction with MIZ-1. *Nucleic Acids Res*. 42(15):9700–16. <http://dx.doi.org/10.1093/nar/gku697> PMID:25092922
- Combes JD, Chen AA, Franceschi S (2014). Prevalence of human papillomavirus in cancer of the oropharynx by gender. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 23(12):2954–8. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0580> PMID:25205515
- Combes JD, Franceschi S (2014). Role of human papillomavirus in non-oropharyngeal head and neck cancers. *Oral Oncol*. 50(5):370–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.11.004> PMID:24331868
- De Vuyst H, Mugo NR, Franceschi S, McKenzie K, Tenet V, Njoroge J, et coll. (2014). Residual disease and HPV persistence after cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 in HIV-positive women in Kenya. *PLoS One*. 9(10):e111037. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0111037> PMID:25343563
- Franceschi S, Baussano I (2014). Naturally acquired immunity against human papillomavirus (HPV): why it matters in the HPV vaccine era. *J Infect Dis*. 210(4):507–9. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiu143> PMID:24610878
- Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, Pierce Campbell CM, Goodman MT, Sudenga SL, et coll. (2014). EUROGIN 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer*. [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.29082> PMID:25043222
- Iannaccone MR, Gheit T, Pfister H, Giuliano AR, Messina JL, Fenske NA, et coll. (2014). Case-control study of genus-beta human papillomaviruses in plucked eyebrow hairs and cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*. 134(9):2231–44. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28552> PMID:24136717
- Leitz J, Reuschenbach M, Lohrey C, Honegger A, Accardi R, Tommasino M, et coll. (2014). Oncogenic human papillomaviruses activate the tumor-associated lens epithelial-derived growth factor (*LEDGF*) gene. *PLoS Pathog*. 10(3):e1003957. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1003957> PMID:24604027
- Maso LD, Suligoi B, Franceschi S, Braga C, Buzzoni C, Polesel J, et coll.; Cancer and AIDS Registries Linkage Study (2014). Survival after cancer in Italian persons with AIDS, 1986–2005: a population-based estimation. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 66(4):428–35. <http://dx.doi.org/10.1097/QAI.000000000000184> PMID:24798769
- Plummer M (2014). Cuts in Bayesian graphical models. *Stat Comput*. [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1007/s11222-014-9503-z>
- Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C (2014). Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer*. 136(2):487–90. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28999> PMID:24889903
- Siouda M, Frecha C, Accardi R, Yue J, Cuenin C, Gruffat H, et coll. (2014). Epstein-Barr virus down-regulates tumor suppressor DOK1 expression. *PLoS Pathog*. 10(5):e1004125. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1004125> PMID:24809689
- Toll A, Lloveras B, Masferrer E, Ferrándiz-Pulido C, García-Patos V, Gheit T, et coll. (2014). Human beta papillomavirus DNA study in primary cutaneous squamous cell carcinomas and their corresponding metastases. *Arch Dermatol Res*. 306(1):93–5. <http://dx.doi.org/10.1007/s00403-013-1424-8> PMID:24173126

- Tommasino M (2014). The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol.* 26:13–21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcancer.2013.11.002> PMID:24316445
- Tshomo U, Franceschi S, Dorji D, Baussano I, Tenet V, Snijders PJ, et coll. (2014). Human papillomavirus infection in Bhutan at the moment of implementation of a national HPV vaccination programme. *BMC Infect Dis.* 14(1):408. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-408> PMID:25047665

Section Environnement et rayonnements (ENV)

Les objectifs généraux de la Section Environnement et rayonnements (ENV) consistent à étudier les causes du cancer chez l'homme liées à l'environnement, au mode de vie, aux expositions professionnelles et aux rayonnements. ENV étudie ces facteurs exogènes pour contribuer à la prévention primaire du cancer, améliorer nos connaissances sur les mécanismes biologiques de la cancérogenèse, analyser l'impact des facteurs environnementaux sur le pronostic et l'évolution de la maladie, et évaluer les modalités optimales de mise en œuvre de la prévention. Pour atteindre ces objectifs, ENV conduit soit des études épidémiologiques collaboratives internationales s'appuyant sur une approche multidisciplinaire, soit des études épidémiologiques analytiques individuelles. ENV coordonne également des consortiums internationaux d'études épidémiologiques.

Avec des études portant sur les expositions environnementales, professionnelles ou aux rayonnements, le champ d'activités de la Section est vaste. Ses principaux thèmes de recherche incluent : les pesticides et le cancer (notamment cancer du testicule, cancer du sein et leucémies) ; les cancérogènes en milieu professionnel et le cancer du poumon ; l'amiante et le cancer ; les facteurs de risque environnementaux et liés au mode de vie pour le cancer de l'œsophage ; la survenue du cancer du sein et la survie liées au mode de vie en Afrique ; les facteurs de risque pour les leucémies chez l'enfant. Pour ce qui est de l'exposition aux rayonnements, ENV participe à des projets concernant les effets d'une exposition externe, prolongée aux faibles doses de rayonnements ionisants émis lors d'exams médicaux diagnostiques et d'activités professionnelles. ENV participe également aux études sur les populations exposées aux retombées nucléaires de Tchernobyl et aux contaminations radioactives dans le sud de l'Oural et dans les territoires voisins de l'ancien site d'essais nucléaires militaires de Semipalatinsk, au Kazakhstan. Pour ce qui est des rayonnements non ionisants, les recherches se poursuivent sur les risques éventuels de cancer associés à l'utilisation du téléphone portable. À ce sujet, en 2014, ENV a commencé à préparer le lancement de la sous-cohorte française d'une vaste étude prospective européenne de cohorte (Cosmos) des usagers du téléphone portable.

Les principaux résultats publiés l'an dernier sont détaillés ci-dessous.

Cancérogènes en milieu professionnel et risque de cancer du poumon

Le consortium SYNERGY rassemble les données issues de 16 études cas-témoins sur le cancer du poumon en Europe et au Canada, contenant des renseignements sur les antécédents professionnels et les habitudes tabagiques de près de 20 000 cas de cancer du poumon et plus de 23 000 témoins. Les activités professionnelles soupçonnées d'être associées à un risque accru de cancer du poumon sont étudiées dans le cadre de ce consortium. Ainsi, l'examen de 473 cas et 501 témoins ayant occupé un emploi dans la boulangerie, n'a pas mis en évidence de risque accru de cancer du poumon chez les hommes, ni de tendances linéaires pour la durée d'emploi. Certains résultats suggéraient une augmentation du risque de cancer du poumon chez les femmes – celles qui avaient travaillé plus de 30 ans dans les métiers de la boulangerie et qui n'avaient jamais fumé – mais après exclusion d'une des études, cette augmentation disparaissait. Au final, les résultats de cette étude indiquent qu'il n'existe pas de risque accru de cancer du poumon dans les métiers de la boulangerie (Behrens et coll., 2013). De la même façon, on a examiné 568 cas et 427 témoins ayant travaillé comme soudeurs. Là, le risque relatif rapproché (odds ratio) de développer un cancer du poumon était de 1,44 (Intervalle de confiance à 95%=1,25–1,67). Ce risque relatif rapproché augmentait avec la durée de l'emploi comme soudeur. Chez les petits fumeurs et les non-fumeurs, il atteignait 1,96 (IC 95%=1,37–2,79). Ces résultats renforcent l'hypothèse selon laquelle le métier de soudeur expose à un risque accru de cancer du poumon (Kendzia et coll., 2013). On a aussi examiné 695 cas et 469 témoins ayant travaillé dans la maçonnerie (odds ratio=1,47 ; IC à 95%=1,28–1,68). Cette

étude montre clairement un risque accru de cancer du poumon chez les maçons. Bien qu'on ne puisse totalement exclure des explications non causales, l'association est plausible compte tenu du potentiel d'exposition des maçons à plusieurs cancérogènes, notamment à la silice cristalline et, dans une moindre mesure, à l'amiante (Consonni et coll., 2014). Les résultats d'une autre étude réalisée dans le cadre de SYNERGY indiquent qu'après prise en compte des maladies respiratoires co-occurentes, la bronchite chronique et l'emphysème sont positivement associés au cancer du poumon (Denholm et coll., 2014).

Cancer du sein en Afrique sub-saharienne

L'étude "Cancer du sein en Afrique-Disparités des perspectives" (CSA-DP) consiste à identifier les facteurs qui affectent l'issue du cancer du sein chez les patientes des hôpitaux publics dans différents contextes sub-sahariens. Dans 4 hôpitaux publics de Namibie, du Nigeria, d'Afrique du Sud et d'Ouganda, CSA-DP suivra l'itinéraire clinique complet de patientes atteintes d'un cancer du sein, depuis le pré-diagnostic jusqu'à la période de traitement post-diagnostic sur trois ans. Cette étude s'intéressera à la fois aux facteurs biologiques immédiats (facteurs pronostiques, biologie de la tumeur et traitement reçu) et aux facteurs distaux constituant des freins au diagnostic précoce et à la mise en œuvre d'un traitement approprié en temps utile. Indépendamment de cette étude, dans certains de ces pays, l'exploitation des données des registres du cancer a déjà fourni des résultats surprenants sur la survenue du cancer du sein et ses manifestations. Ainsi, chez 1218 femmes (noires à 91%) consécutivement diagnostiquées avec un cancer du sein invasif, entre 2006 et 2012, dans un hôpital public sud-africain de Soweto, bien qu'on ait observé un pourcentage plus élevé de cancer du sein dénué de récepteurs aux œstrogènes (ER-négatif) ou triple négatif chez les noires que dans les autres groupes raciaux, la grande majorité des cancers du sein étaient ER-positifs quelle que soit l'appartenance raciale. Par ailleurs, ils étaient diagnostiqués à des stades de plus en plus précoces au fil du temps. Ces résultats apportent une première série d'indications laissant à penser que les cancers du sein agressifs de stade avancé ne sont peut-être pas une caractéristique inhérente au fardeau de ce cancer en Afrique (McCormack et coll., 2013). Les données concernant 12 361 femmes, en provenance du registre national sud-africain du cancer (cas de cancer du sein histologiquement confirmés entre 2009 et 2011) et du seul centre anticancéreux de Namibie (cas de cancer du sein diagnostiqués entre 2011 et 2013), ont montré que les types ER-positifs étaient prédominants chez les femmes sud-africaines de toutes races, mais que les noires présentaient un faible excès de sous-types agressifs. D'après la prévalence des sous-types de cancer du sein spécifiques du récepteur, on devrait réussir à améliorer la survie à ce fardeau croissant en Afrique du Sud, grâce au diagnostic précoce et à un traitement approprié (Dickens et coll., 2014a). Enfin, on sait que l'éloignement du lieu d'habitation des services de santé retarde la consultation. Dans une zone sud-africaine péri-urbaine, sur 1071 patientes du secteur hospitalier public ayant un cancer du sein diagnostiqué entre 2006 et 2012, on a étudié l'effet de la distance entre leur domicile et l'hôpital sur le stade auquel avait été diagnostiqué le cancer. Le risque de stade avancé au moment du diagnostic était 1,25 fois plus élevé (IC à 95%=1,09–1,42) par 30 km. Les effets étaient encore plus prononcés dans le groupe sous-représenté des patientes de plus de 70 ans. Il est donc nécessaire d'étudier l'influence du niveau des soins de santé et du statut sociétal sur ces retards de diagnostic et la répartition des stades avancés de cancer au moment du diagnostic, afin de documenter les interventions visant à améliorer le diagnostic précoce et la survie au cancer du sein dans ce contexte et ceux qui lui sont similaires (Dickens et coll., 2014b).

Fardeau du cancer lié à l'exposition à l'amiante

Le travail sur le terrain a débuté avec l'étude rétrospective d'une cohorte d'employés de la plus grande mine d'amiante chrysotile au monde et de ses usines de traitement, dans la ville d'Asbest (Fédération de Russie). Le principal objectif de cette étude consiste à caractériser et à quantifier plus précisément le risque de mortalité par cancer en termes de : relation « dose d'exposition-réponse » ; sites du cancer, notamment les cancers féminins ; effet de la durée

d'exposition et des périodes de latence. Ces informations nous permettront de mieux connaître l'ampleur du fardeau imminent du cancer lié à l'amiante chrysotile, même si l'utilisation de celle-ci dans le monde cessait immédiatement (Schüz et coll., 2013). De fait, l'exposition à l'amiante demeure un problème de santé. Sachant que le mésothéliome survient plus d'une trentaine d'années après l'exposition, les taux d'aujourd'hui reflètent vraisemblablement les expositions à l'amiante ayant eu lieu dans les années 1960 et 1970. Pendant cette période, la division politique entre l'Allemagne de l'Ouest et l'Allemagne de l'Est a entraîné des différences en matière d'importation et de consommation d'amiante entre ces deux régions. On a donc analysé les variations des taux de mortalité par mésothéliome en fonction de la région, de l'année et du sexe, entre 2000 et 2010. Les résultats ont montré des taux plus élevés en Allemagne de l'Ouest qu'en Allemagne de l'Est. Dans ces deux régions, les taux de mortalité avaient augmenté pour les cohortes de naissance jusque dans le milieu des années 1940, puis décliné. Il est prévu que le fardeau du mésothéliome en Allemagne atteigne un pic d'ici 2020 (Schonfeld et coll., 2014).

Risque de cancer lié aux examens par tomodensitométrie dans l'enfance

L'utilisation croissante de la tomodensitométrie suscite des inquiétudes en matière de radioprotection, notamment chez les enfants et adolescents. En effet, ces derniers sont généralement plus sensibles aux effets cancérogènes des rayonnements ionisants que les adultes. De plus, lors d'une tomodensitométrie, ils peuvent parfois recevoir des doses de rayons plus élevées que celles délivrées aux adultes. Toutefois, il n'existe pas d'estimations précises concernant l'impact de la tomodensitométrie sur la santé. Il est donc nécessaire de réaliser des études épidémiologiques à grande échelle avec une dosimétrie plus précise, accompagnée d'une évaluation approfondie des biais et des incertitudes potentielles. Pour l'étude de cohorte EPI-CT qui rassemble plus d'1 million d'enfants ayant subi des examens par tomodensitométrie en Europe, il est essentiel de disposer d'estimations précises des doses reçues par les organes. A cette fin, ENV développe une nouvelle stratégie d'estimation de la dose individuelle à partir des données propres à l'examen tomodensitométrique et au patient, extraites des archives des services de radiologie, tout en tenant compte de l'incertitude des estimations (Thierry-Chef et coll., 2013).

Promotion de nouvelles études sur les risques de cancer liés aux accidents nucléaires

Le CIRC a précédemment dirigé un projet financé par l'Union européenne, Agenda pour la recherche sur les conséquences sanitaires de Tchernobyl (ARCH), dont l'objectif consistait à conseiller un agenda stratégique de recherche après l'accident de Tchernobyl. Il faut à présent passer aux étapes de sa mise en œuvre. C'est l'objectif de la nouvelle initiative CO-CHER, lancée en 2014. Elle insiste sur la nécessité de créer des partenariats avec les trois principaux pays touchés par l'accident, ainsi qu'avec le Japon, les Etats-Unis et les pays européens. Le projet CO-CHER crée un mécanisme de coordination pour assurer un programme de recherche durable sur les conséquences sanitaires de l'accident de Tchernobyl, qui permettra non seulement de mieux comprendre les effets des rayonnements et d'orienter les mesures de radioprotection, mais aussi de faciliter la planification des actions sanitaires pour la prise en charge des personnes exposées lors d'un accident nucléaire.

Fin 2013, en collaboration avec la Faculté de Médecine de Fukushima, ENV a organisé un atelier de travail à Fukushima pour discuter avec ses collègues japonais des étapes nécessaires à l'étude des conséquences à long terme de l'accident nucléaire de Fukushima Daiichi. La nécessité de mettre en place un registre du cancer dans la préfecture a notamment été soulignée, ainsi que la nécessité d'établir des procédures permettant le croisement des données des différentes études en cours (e.g. enquête sanitaire ou dépistage des problèmes thyroïdiens) et leur exploitation ultérieure pour le suivi des participants.

Facteurs de risque et survie au cancer chez l'enfant

Il semble que l'exposition professionnelle aux pesticides des mères pendant la grossesse et/ou des pères avant la conception augmente le risque de leucémie dans la descendance. La compilation des données de 13 études cas-témoins réalisées dans le cadre du Consortium international sur les leucémies de l'enfant (CLIC), rassemblant plus de 8000 cas et plus de 14 000 témoins, a montré un risque accru de leucémie myéloïde aigüe (LMA) dans la descendance des mères exposées aux pesticides et un risque légèrement accru de leucémie lymphoblastique aigüe (LLA) en cas d'exposition paternelle avant la conception (Bailey et coll., 2014a). Pour ce qui est de l'exposition professionnelle des parents aux peintures, les résultats négatifs obtenus à partir de cette base de données CLIC, concernant l'exposition paternelle à la fois pour les risques de LMA et LLA, confirment ceux de précédents rapports. Il faudrait disposer de données supplémentaires relatives à l'exposition aux peintures domestiques (Bailey et coll., 2014b). On soupçonne également un lien entre les expositions parentales aux pesticides et autres produits chimiques et un risque accru de cancer du testicule dans la descendance. Les données actuelles, issues d'une revue de la littérature sur le sujet, sont contradictoires. Les limites de ces études pourraient expliquer en partie les contradictions observées (Béranger et coll., 2013). L'analyse doit en effet tenir compte de la hausse d'incidence du cancer du testicule, car en dépit de l'importante hétérogénéité de ses taux d'incidence, la plupart des pays européens connaîtront une augmentation du fardeau dans les deux prochaines décennies. Selon les estimations, il y aura 23 000 nouveaux cas de cancer du testicule par an, en Europe, d'ici 2025, soit une augmentation de 24% par rapport à 2005 (Le Cornet et coll., 2014). Enfin, des facteurs sociaux, familiaux et environnementaux peuvent influencer la survie au cancer chez l'enfant. Toutefois, une étude réalisée en Allemagne de l'Ouest sur plus de 600 cas de LLA diagnostiqués entre 1992 et 1994, a montré que les déterminants socioéconomiques n'affectaient pas le taux de survie. Même s'il est rassurant de constater que la survie aux LLA pédiatriques n'est pas affectée par les inégalités sociales, il est indispensable de poursuivre la surveillance, afin d'évaluer l'impact potentiel de l'évolution constante des options thérapeutiques et des soins pédiatriques (Erdmann et coll., 2014).

Références

- Bailey HD, Fritschi L, Infante-Rivard C, Glass DC, Miligi L, Dockerty JD, et coll. (2014a). Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: findings from the Childhood Leukemia International Consortium. *Int J Cancer*. 135(9):2157–72.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28854> PMID:24700406
- Bailey HD, Fritschi L, Metayer C, Infante-Rivard C, Magnani C, Petridou E, et coll. (2014b). Parental occupational paint exposure and risk of childhood leukemia in the offspring: findings from the Childhood Leukemia International Consortium. *Cancer Causes Control*. 25(10):1351–67.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10552-014-0441-z> PMID:25088805
- Behrens T, Kendzia B, Treppmann T, Olsson A, Jöckel KH, Gustavsson P, et coll. (2013). Lung cancer risk among bakers, pastry cooks and confectionary makers: the SYNERGY study. *Occup Environ Med*. 70(11):810–4. <http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2013-101469> PMID:23911873
- Béranger R, Le Cornet C, Schüz J, Fervers B (2013). Occupational and environmental exposures associated with testicular germ cell tumours: systematic review of prenatal and life-long exposures. *PLoS One*. 8(10):e77130. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0077130> PMID:24155923
- Consonni D, Matteis SD, Pesatori AC, Bertazzi PA, Olsson AC, Kromhout H, et coll. (2014). Lung cancer risk among bricklayers in a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer*. 136(2):360–71.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28986> PMID:24861979
- Denholm R, Schüz J, Straif K, Stücker I, Jöckel KH, Brenner DR, et coll. (2014). Is previous respiratory disease a risk factor for lung cancer? *Am J Respir Crit Care Med*. 190(5):549–59.
<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201402-0338OC> PMID:25054566
- Dickens C, Duarte R, Zietsman A, Cubasch H, Kellett P, Schüz J, et coll. (2014a). Racial comparison of receptor-defined breast cancer in Southern African women: subtype prevalence and age-incidence analysis of nationwide cancer registry data. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 23(11):2311–21.
<http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0603> PMID:25143359

- Dickens C, Joffe M, Jacobson J, Venter F, Schüz J, Cubasch H, et coll. (2014b). Stage at breast cancer diagnosis and distance from diagnostic hospital in a periurban setting: a South African public hospital case series of over 1,000 women. *Int J Cancer*. 135(9):2173–82. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28861> PMID:24658866
- Erdmann F, Kaatsch P, Zeeb H, Roman E, Lightfoot T, Schüz J (2014). Survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia in West Germany: does socio-demographic background matter? *Eur J Cancer*. 50(7):1345–53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.01.028> PMID:24582913
- Kendzia B, Behrens T, Jöckel KH, Siemiatycki J, Kromhout H, Vermeulen R, et coll. (2013). Welding and lung cancer in a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol*. 178(10):1513–25. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwt201> PMID:24052544
- Le Cornet C, Lortet-Tieulent J, Forman D, Béranger R, Flechon A, Fervers B, et coll. (2014). Testicular cancer incidence to rise by 25% by 2025 in Europe? Model-based predictions in 40 countries using population-based registry data. *Eur J Cancer*. 50(4):831–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.11.035> PMID:24369860
- McCormack VA, Joffe M, van den Berg E, Broeze N, Silva I dos S, Romieu I, et coll. (2013). Breast cancer receptor status and stage at diagnosis in over 1,200 consecutive public hospital patients in Soweto, South Africa: a case series. *Breast Cancer Res*. 15(5):R84. <http://dx.doi.org/10.1186/bcr3478> PMID:24041225
- Schonfeld SJ, McCormack V, Rutherford MJ, Schüz J (2014). Regional variations in German mesothelioma mortality rates: 2000–2010. *Cancer Causes Control*. 25(5):615–24. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-014-0368-4> PMID:24658968
- Schüz J, Schonfeld SJ, Kromhout H, Straif K, Kashanskiy SV, Kovalevskiy EV, et coll. (2013). A retrospective cohort study of cancer mortality in employees of a Russian chrysotile asbestos mine and mills: study rationale and key features. *Cancer Epidemiol*. 37(4):440–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2013.03.001> PMID:23608525
- Thierry-Chef I, Dabin J, Friberg EG, Hermen J, Istad TS, Jahnen A, et coll. (2013). Assessing organ doses from paediatric CT scans—a novel approach for an epidemiology study (the EPI-CT study). *Int J Environ Res Public Health*. 10(2):717–28. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph10020717> PMID:23429160

Section Nutrition et métabolisme (NME)

On pense que l'alimentation, la nutrition, les déséquilibres métaboliques et hormonaux, un apport excessif en calories, l'obésité et l'inactivité physique contribuent fortement à l'augmentation des taux d'incidence du cancer dans le monde. Toutefois, on ne comprend pas encore très bien les mécanismes d'action de ces facteurs. Par ailleurs, il existe peu d'études sur l'influence du passage de régimes alimentaires du type traditionnel au type occidental, dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI) (Amérique latine, par exemple), ainsi que sur l'influence des expositions *in utero* et dans la petite enfance.

C'est la raison pour laquelle le principal objectif de la Section Nutrition et métabolisme (NME) consiste à aborder ces questions en étudiant l'association de l'alimentation (notamment les profils alimentaires), de la nutrition, de l'activité physique et du déséquilibre énergétique, avec le risque de cancer dans les PRFI, au moyen d'études cas-témoins et de cohorte ou par le biais d'études d'intervention chez l'homme. L'accent est mis sur i) l'amélioration des méthodes d'évaluation des expositions alimentaires, ii) l'application des biomarqueurs et de la métabolomique à l'étude des changements biochimiques, et iii) la prise en compte des interactions gène-environnement. Enfin, NME considère qu'il est très important que les résultats obtenus se traduisent par des recommandations de santé publique pour la prévention du cancer. La Section rassemble trois groupes : le Groupe Biomarqueurs (BMA), le Groupe Evaluation des expositions alimentaires (DEX) et le Groupe Epidémiologie nutritionnelle (NEP).

Groupe Biomarqueurs (BMA)

Le principal objectif de BMA consiste à se servir de biomarqueurs d'exposition lors d'études en population, afin d'améliorer notre compréhension du rôle joué par les facteurs liés à l'environnement et au mode de vie dans la cancérogenèse. A cette fin, BMA développe des techniques analytiques de pointe (spectrométrie de masse, chromatographie gazeuse, tests immunologiques) et des approches métabolomiques pour mesurer l'exposome et ses fractions sur les échantillons recueillis lors d'études épidémiologiques et/ou d'intervention dans les pays à revenu élevé et les PRFI. Ces techniques permettent de découvrir de nouveaux biomarqueurs d'exposition aux facteurs alimentaires, environnementaux et métaboliques ; d'identifier de nouveaux facteurs de risque de cancer ; et d'élucider les mécanismes reliant les expositions au risque de cancer.

Etudes d'association entre exposome et risque de cancer

Une procédure d'acquisition et de traitement des données métabolomiques non ciblées, obtenues par spectrométrie de masse haute résolution, a été entièrement validée et mise en œuvre pour analyser l'exposome sur des lots pouvant contenir jusqu'à 600 échantillons de plasma ou d'urine (Edmands et coll., 2014a). Un logiciel en langage R a été développé pour corriger la dérive du signal sur les lots de grande taille et identifier des signaux inconnus, potentiellement intéressants d'après leur spectre de fragments de masse (Edmands et coll., 2014b). Appliquée aux données issues de la cohorte européenne participant à EPIC (Etude prospective européenne sur l'alimentation et le cancer), cette procédure permet d'explorer l'étiologie du cancer du foie et d'identifier des profils de biomarqueurs pré-diagnostiques, susceptibles de permettre un diagnostic précoce (étude réalisée en collaboration avec NEP). Cette procédure permet également d'identifier de nouveaux biomarqueurs d'exposition à la pollution environnementale (projet européen EXPOsOMICS) et des biomarqueurs de consommation alimentaire (en collaboration avec DEX ; projet européen NutriTech) (Scalbert et coll., 2014). On a ainsi pu identifier plus de 80 biomarqueurs pour six aliments riches en polyphénols, dans les échantillons d'urine de l'étude d'étalonnage d'EPIC. Par ailleurs, des données détaillées sur plus de 400 biomarqueurs d'exposition alimentaire et environnementale ont été recueillies à partir de la littérature scientifique et incorporées à la nouvelle base de

données en ligne Exposome-Explorer. Ces données serviront à sélectionner des séries de biomarqueurs pour les prochaines études d'association sur l'exposome.

Plusieurs études épidémiologiques ont adopté des approches métabolomiques ciblées pour évaluer la fiabilité des profils métaboliques dans le temps et étudier l'influence de différents types d'alimentation sur les phénotypes métaboliques (en collaboration avec l'Université d'Oxford, Royaume-Uni). Une étude cas-témoins emboîtée dans EPIC s'appuie sur des analyses métaboliques ciblées, similaires, pour évaluer l'association de certains profils métaboliques avec le cancer du foie (en collaboration avec NEP). Les premiers résultats indiquent une association positive du risque de cancer du foie avec les taux sanguins d'acides aminés aromatiques, de glutamate et de citrate, et une association négative avec les taux de sphingomyéline, de lysophosphatidylcholine, d'acides aminés à chaîne ramifiée, de glutamine, de choline et d'acides gras polyinsaturés.

Hormones et risque de cancer

BMA a testé de nouvelles méthodes de dosage des stéroïdes et des facteurs inflammatoires (chromatographie liquide-spectrométrie de masse, tests immunoenzymatiques hautement sensibles, lecteurs de plaques multimarques) pour améliorer la validité des dosages et réduire les volumes d'échantillon requis pour les analyses. Dans le cadre de la cohorte EPIC, BMA a ainsi pu réaliser une étude sur la relation entre facteurs menstruels et reproductifs et le risque de cancer thyroïdien différencié chez les femmes (en collaboration avec ICE). Les résultats ne suggèrent pas un rôle important de ces facteurs dans le développement de la maladie (Zamora-Ros et coll., 2014a). Plusieurs études transversales ont été également réalisées sur un sous-échantillonnage de la cohorte mexicaine ESMAestras (600 femmes préménopausées), afin d'étudier la relation entre densité mammographique et taux circulants de peptide-C, de leptine et d'adiponectine (en collaboration with NEP). Les analyses statistiques sont en cours.

Polyphénols et risque de cancer

L'absence de preuves épidémiologiques convaincantes concernant le rôle des polyphénols dans la prévention des cancers pourrait s'expliquer par les difficultés rencontrées pour mesurer l'exposition à cette famille très complexe de constituants alimentaires (Zamora-Ros et coll., 2014b). Une nouvelle table de composition des aliments incluant 502 polyphénols connus a donc été créée pour les cohortes EPIC et EsMaestras (en collaboration avec DEX et NEP). Les données concernant les pertes en polyphénols pendant la préparation et la cuisson des aliments ont été rassemblées à partir de la littérature scientifique (Rothwell et coll., 2013) et intégrées aux tables de composition des aliments. Une méthode de détection par spectrométrie de masse a été développée pour doser 40 polyphénols différents dans les échantillons d'urine. Elle est à présent utilisée dans le cadre de l'étude transversale EPIC pour valider la nouvelle table de composition des aliments.

Acides gras et risque de cancer

On a utilisé le dosage des acides gras des phospholipides plasmatiques, en tant que biomarqueurs validés de la consommation alimentaire et du métabolisme, dans deux études cas-témoins sur le cancer du sein (l'une emboîtée dans EPIC, l'autre dans l'étude mexicaine CAMA), ainsi que dans une étude pilote, conduite en Espagne par l'Institut catalan d'Oncologie, chez des patientes ayant un cancer du sein. Ces études visent à analyser les effets d'une intervention en matière d'alimentation et d'activité physique sur le métabolisme des acides gras et la perte de poids. NEP procède actuellement aux analyses statistiques.

Groupe Evaluation des expositions alimentaires (DEX)

L'objectif général de DEX consiste à améliorer la précision, la compréhension et l'interprétation des expositions alimentaires (et de leurs changements) lors des études sur l'alimentation et le cancer et autres maladies intermédiaires. DEX joue un rôle moteur dans le développement, la

validation et la mise en œuvre de méthodologies standardisées d'évaluation des expositions alimentaires, notamment dans des contextes internationaux d'étude de surveillance alimentaire et épidémiologique.

Mise en œuvre de la surveillance mondiale de l'alimentation

Une initiative CIRC-OMS pour la Surveillance mondiale de l'alimentation a été lancée afin de recueillir des données alimentaires standardisées du monde entier (25 pays), grâce aux méthodologies mises au point par DEX, et faciliter ainsi la surveillance alimentaire, les recherches et la prévention du cancer et autres maladies non transmissibles. S'appuyant sur sa mise en œuvre réussie en Europe et sur de solides réseaux internationaux, cette initiative vise à s'étendre dans 2 à 4 pays des autres régions OMS.

La création du consortium européen GloboDiet, incluant 7 pays (Allemagne, Autriche, Belgique, France, Malte, Pays-Bas et Suisse), a été initiée en tant que branche européenne de cette initiative pour la Surveillance mondiale de l'alimentation. Le principal objectif de ce consortium consiste à établir un cadre juridique et organisationnel, pour exploiter, fournir et analyser les premières données comparables, disponibles sur la consommation d'aliments dans le monde, comme démonstration des principes du projet de Surveillance mondiale de l'alimentation.

La mise en œuvre du projet est en cours en Amérique latine (Brésil et Mexique) et en Asie (République de Corée). En Afrique, il a d'abord fallu réaliser un inventaire approfondi de la situation méthodologique et logistique (projet ASPADAM dans 22 pays), condition préalable à l'élaboration de la feuille de route pour la branche africaine de la Surveillance mondiale de l'alimentation : African-GloboDiet.

Développement de méthodologies internationales d'évaluation alimentaire et d'infrastructures internet

Dans le cadre de différents projets européens (EuroDISH, PANCAKE, JPI-DEDIPAC, BBMRI-LPC), DEX poursuit le développement et la mise en œuvre d'une infrastructure de recherche en ligne pour faciliter la diffusion, la mise à jour, la disponibilité (accès), le partage et les analyses (combinées) des données de GloboDiet entre les pays participants. Un solide réseau de technologie de l'information, auquel participent des universitaires, des centres d'excellence et des acteurs clés, soutient le développement et l'implantation de cette infrastructure, ainsi que son intégration à d'autres infrastructures de recherche complémentaires comme le réseau EuroFIR eSearch, base de données européennes sur les produits alimentaires. Par ailleurs, des outils d'apprentissage en ligne ont été testés avec succès comme alternative aux traditionnelles formations face à face. Utilisés dans la pratique dans plusieurs pays européens et PRFI, ils sont complétés aujourd'hui par l'élaboration de nouvelles procédures opérationnelles standardisées (POS) qui sont ensuite testées et appliquées.

Pour répondre aux exigences méthodologiques spécifiques de la collecte des données de consommation alimentaire chez les enfants, DEX a développé une version de saisie des données de GloboDiet s'appuyant sur des journaux de consommation alimentaire, mais compatible avec le logiciel Globodiet de rappel de consommation alimentaire sur 24 heures. Cette nouvelle version a été testée avec succès en Belgique et en République tchèque (Freisling et coll., 2014 ; Ocké et coll., 2014).

Pour développer de nouveaux domaines de recherche nutritionnelle, DEX a enrichi sa Base de données européenne standardisée sur les nutriments (ENDB pour *European Nutrient Database*) avec de nouveaux nutriments et/ou des composés biologiques (folates, polyphénols, stérols végétaux, donneurs de groupes méthyle et vitamine K), conformément aux POS (Nicolas et coll., 2014).

DEX a également participé à des publications traitant de nouvelles méthodologies, notamment des chapitres d'ouvrage et des éditoriaux (Slimani et coll., 2014 ; Illner et coll., 2014 ; Freisling et coll., 2013b ; Huybrechts et coll., 2013 ; Huybrechts et coll., 2014).

Recherche ciblée pour mieux évaluer et comprendre les expositions alimentaires (et leurs changements), ainsi que leur association avec le cancer et d'autres maladies intermédiaires, notamment l'obésité

DEX participe également à des projets visant à étudier des biomarqueurs nutritionnels et le rôle de l'alimentation dans le développement du cancer (projet EPIC) et d'autres maladies chroniques, telles que l'obésité et le diabète (projets EPIC-PANACEA, INTERACT). Ainsi, dans le cadre des études sur le cancer colorectal, le cancer du sein et le changement de poids, DEX a appliqué de nouvelles mesures holistiques des expositions alimentaires faisant appel à l'utilisation d'un plus grand nombre de biomarqueurs de l'alimentation intégrés et à l'utilisation d'approches multivariées, en particulier des profils de nutriments grâce à l'analyse des principaux constituants (Moskal et coll., 2014) et à la transformation d'arbre (*treelet transform*) – méthode alternative de dérivation des profils alimentaires qui produisent très peu de facteurs, combinée à un « *cluster tree* » pour visualiser des groupes correspondants d'aliments/nutriments. Dans le cadre d'EPIC, des analyses descriptives de l'exposition alimentaire à l'acrylamide ont montré que son ingestion par voie alimentaire variait du simple au triple entre les régions européennes, avec d'importantes variations géographiques (Freisling et coll., 2013a). De plus, la comparaison des estimations de son ingestion avec les taux d'adduits acrylamide-hémoglobine a révélé des valeurs de corrélation nettement inférieures à 0,20 (Ferrari et coll., 2013b). On a également évalué l'exposition au cadmium, en Europe, au moyen de modèles probabilistes et déterministes, dans lesquels les estimations déterministes étaient presque toujours inférieures aux estimations probabilistes correspondantes qui doivent donc être appliquées de préférence (Ferrari et coll., 2013a). Enfin, des projets ciblés ont démarré concernant les effets potentiels sur la santé de la consommation d'aliments hautement transformés et leurs risques sur la santé de groupes de population particulièrement vulnérables, comme les personnes obèses (dans ce groupe, l'obésité était associée à un risque légèrement plus élevé de cancer de la vessie chez les hommes, mais pas chez les femmes ; Roswall et coll., 2014), les enfants et adolescents, les personnes âgées (dans ce groupe, plus de 40 facteurs dans différents domaines, tels que mode de vie, état de santé et environnement, ont été examinés et reliés à l'aspect qualitatif de l'alimentation à un âge avancé ; Freisling et coll., 2013b), et les personnes de faible statut socio-économique. Ce travail est réalisé en collaboration avec d'autres chercheurs de NME.

Groupe Epidémiologie nutritionnelle (NEP)

L'objectif principal du Groupe NEP, en étroite collaboration avec les Groupes DEX et BMA, consiste à déterminer les rôles de l'alimentation, de la nutrition (malnutrition ou surnutrition), des facteurs hormonaux, de l'activité physique et de l'équilibre énergétique, dans le risque de cancer et son développement, en étudiant notamment des biomarqueurs d'exposition alimentaire, des facteurs métaboliques, l'épigénétique et les interactions gène-alimentation/nutriment/environnement.

Etudes dans les pays à revenu élevé

NEP participe de façon importante au projet EPIC tant au plan scientifique que de la coordination, avec un intérêt plus particulier pour les cancers du sein, du côlon-rectum et du foie. NEP a ainsi examiné la relation entre nutrition et cancer du sein (Chajès et Romieu, 2014) et constaté que le risque de cancer du sein diminue avec des apports alimentaires plus élevés en fibres (Ferrari et coll., 2013c) et en folates (chez les plus gros consommateurs d'alcool), et avec un mode de vie sain (McKenzie et coll., 2014). Par ailleurs, dans le cadre d'une approche de lutte contre le cancer, NEP dirige un important projet en épigénétique pour évaluer le rôle des vitamines B et des facteurs de mode de vie dans les profils de méthylation et les relations

avec le risque de cancer du sein. Des analyses concernant l'interaction des acides gras circulants et des vitamines antioxydantes avec le risque de cancer du sein sont également en cours dans le cadre du projet EPIC, comme cela a été fait dans la cohorte SUVIMAX (Pouchieu et coll., 2014), de même que l'exploration des interactions alimentation-épigénétique. En ce qui concerne le cancer colorectal (CCR), nos résultats indiquent : i) les taux sériques de cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité, d'adipopectine de faible poids moléculaire et du récepteur soluble à la leptine exercent l'impact le plus important sur la relation du CCR avec l'adiposité (Aleksandrova et coll., 2014b) ; et ii) les profils de biomarqueurs associés au syndrome métabolique, à l'inflammation et au stress oxydatif, représentent chacun d'importantes voies pour le développement de ces tumeurs (Aleksandrova et coll., 2014c). Par ailleurs, on a observé une relation négative du risque de CCR avec le sélénium et sa protéine porteuse (Hughes et coll., 2014), ainsi qu'avec une consommation plus importante de produits laitiers (Murphy et coll., 2013). En revanche, les résultats indiquent une relation positive avec le surpoids chez l'adulte (Aleksandrova et coll., 2013) et une survie plus faible à ce cancer chez les personnes de poids plus élevé avant le diagnostic (Fedirko et coll., 2014b). Enfin, on a observé une relation négative entre les acides gras polyinsaturés à longue chaîne du groupe des oméga-3 et le risque d'adénomes colorectaux de stade avancé (Cottet et coll., 2013). Pour ce qui est des cancers du foie, le risque est inversement associé aux taux de vitamine D circulants (Fedirko et coll., 2014a) et à une plus forte consommation de café (Bamia et coll., 2014). En revanche, l'association était positive avec une inflammation accrue (Aleksandrova et coll., 2014a), des concentrations plus élevées de globuline liée aux hormones sexuelles (Lukanova et coll., 2014) et une consommation plus importante de produits laitiers (Duarte-Salles et coll., 2014). Dans une autre étude, les marqueurs circulants des acides gras *trans* industriels indiquaient un risque accru de prise de poids au cours d'un suivi sur 5 ans. Enfin, NEP a dirigé l'examen des recommandations pour la quatrième édition du Code européen contre le cancer concernant l'alimentation, l'obésité, l'activité physique, la consommation d'alcool et l'allaitement.

Études dans les pays à revenu faible et intermédiaire

NEP collabore à l'étude de cohorte d'enseignantes recrutées dans 12 états mexicains (EsMaestras), afin d'évaluer les déterminants des principaux cancers féminins dans une population traversant une période de transitions alimentaires. A ce jour, les déterminants prédits par la densité mammographique ont été étudiés (Rice et coll., 2013a ; Rice et coll., 2013b ; Rinaldi et coll., 2014). Dans le cadre du projet CAMA, une étude cas-témoins sur le cancer du sein au Mexique, NEP a également étudié le rôle joué par plusieurs facteurs alimentaires, l'anthropométrie et l'utilisation d'hormones (Amadou et coll., 2013 ; Amadou et coll., 2014 ; Chajès et coll., 2012 ; Fedirko et coll., 2012).

NEP conduit aussi l'étude multicentrique cas-témoins PRECAMA (au Chili, en Colombie, au Costa Rica et au Mexique ; en collaboration avec le *Fred Hutchinson Cancer Research Center* et la Section MCA) pour identifier les principaux prédicteurs des différents phénotypes de cancer du sein chez les femmes en préménopause. Un projet similaire s'est déroulé dans la population de Soweto, à Johannesburg, Afrique du Sud (Etude *South Africa Breast Cancer* [SABC] ; en collaboration avec l'Université de Witwatersrand et la Section ENV). Le recrutement des cas et des témoins est en cours dans ces deux études.

Pour suivre l'évolution de l'environnement alimentaire et déterminer son impact sur l'obésité, la tendance des concentrations sériques en acides gras sur 20 ans est à l'étude dans une cohorte ougandaise.

Alcool et cancer

NEP a récemment examiné le rôle joué par l'alcool dans le développement des cancers du sein (Scoccianti et coll., 2014), du côlon-rectum (Ferrari et coll., 2012) et la mortalité

totale/spécifique (Bergmann et coll., 2013). Un modèle des risques concurrents a également été appliqué (Ferrari et coll., 2014).

Déterminants du cancer dans les populations âgées

NEP étudie la relation entre différentes expositions et les risques de cancer pour les populations âgées, dans le cadre du projet CHANCES qui rassemble et harmonise les données détaillées provenant de 14 études prospectives de cohorte européennes et internationales, ce qui en fait l'une des plus grandes ressources pour étudier l'impact des facteurs sociaux et de mode de vie sur le développement de la maladie et la multimorbidité associée, chez les personnes âgées.

Métabolomique nutritionnelle

NEP a publié une méthode d'étude des sources de variabilité des données métabolomiques (Fages et coll., 2014). Il s'agit d'une importante contribution à ce domaine. NEP poursuit par ailleurs son travail de détermination des profils métabolomiques ciblés et non ciblés dans les cancers du foie (en collaboration avec BMA).

Premières années de vie et troubles métaboliques

NEP exploite les données de la cohorte mexicaine de naissances POSGRAD pour étudier l'impact du statut nutritionnel de la mère et des premières années de vie sur les modifications épigénétiques dans les cellules du sang de cordon (Lee et coll., 2013 ; Lee et coll., 2014). Ce travail est réalisé en collaboration avec le *National Institute of Public Health of Mexico* (INSP) et *Emory University* (Etats-Unis).

Etudes d'intervention

NEP participe à un essai interventionnel contrôlé randomisé, conduit dans des centres anticancéreux français. L'intervention comporte un volet expérimental et un volet témoin. Le volet expérimental consiste en un programme d'activité physique associé à des conseils nutritionnels pendant les 27 semaines de traitement adjuvant, tandis que le volet témoin comporte les soins classiques proposés dans ces centres anticancéreux. Dans un premier temps, l'essai recrutera 180 femmes par volet. NEP étudiera l'effet de l'intervention sur la perte de poids et la répartition des graisses, ainsi que sur le métabolisme des acides gras. Le dosage des acides gras des phospholipides plasmatiques, extraits des échantillons de sang, avant et après l'intervention, sera réalisé au CIRC par chromatographie gazeuse. On quantifiera et on comparera également les taux d'acides gras synthétisés de façon endogène, avant et après intervention.

Travail méthodologique

NEP effectue des recherches méthodologiques sur les procédures correctrices des erreurs de mesure d'exposition, l'utilisation de statistiques multivariées pour analyser de grandes séries de données, et sur les techniques multi-niveaux pour la modélisation des risques. NEP coordonne aussi le Groupe de travail en statistique d'EPIC, qui fournit une expertise statistique au sein de réseau EPIC. A cette fin, des collaborations sont établies avec des experts en statistique du monde entier.

Références

- Aleksandrova K, Boeing H, Nöthlings U, Jenab M, Fedirko V, Kaaks R, et coll. (2014a). Inflammatory and metabolic biomarkers and risk of liver and biliary tract cancer. *Hepatology*. 60(3):858–71. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27016> PMID:24443059
- Aleksandrova K, Drogan D, Boeing H, Jenab M, Bas Bueno-de-Mesquita H, Jansen E, et coll. (2014b). Adiposity, mediating biomarkers and risk of colon cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Int J Cancer*. 134(3):612–21. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28368> PMID:23824948

- Aleksandrova K, Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Fedirko V, Kaaks R, Lukanova A, et coll. (2014c). Biomarker patterns of inflammatory and metabolic pathways are associated with risk of colorectal cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Eur J Epidemiol.* 29(4):261–75. <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-014-9901-8> PMID:24791703
- Aleksandrova K, Pischon T, Buijsse B, May AM, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, et coll. (2013). Adult weight change and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Cancer.* 49(16):3526–36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.06.021> PMID:23867126
- Amadou A, Fabre A, Torres-Mejía G, Ortega-Olvera C, Angeles-Llerenas A, McKenzie F, et coll. (2013). Hormonal therapy and risk of breast cancer in Mexican women. *PLoS One.* 8(11):e79695. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0079695> PMID:24260282
- Amadou A, Torres Mejía G, Fagherazzi G, Ortega C, Angeles-Llerenas A, Chajes V, et coll. (2014). Anthropometry, silhouette trajectory, and risk of breast cancer in Mexican women. *Am J Prev Med.* 46(3) Suppl 1:S52–64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2013.10.024> PMID:24512931
- Bamia C, Lagiou P, Jenab M, Trichopoulou A, Fedirko V, Aleksandrova K, et coll. (2014). Coffee, tea and decaffeinated coffee in relation to hepatocellular carcinoma in a European population: multicentre, prospective cohort study. *Int J Cancer.* [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.29214> PMID:25219573
- Bergmann MM, Rehm J, Klipstein-Grobusch K, Boeing H, Schütze M, Drogan D, et coll. (2013). The association of pattern of lifetime alcohol use and cause of death in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Int J Epidemiol.* 42(6):1772–90. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyt154> PMID:24415611
- Chajès V, Romieu I (2014). Nutrition and breast cancer. *Maturitas.* 77(1):7–11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.10.004> PMID:24215727
- Chajès V, Torres-Mejía G, Biessy C, Ortega-Olvera C, Angeles-Llerenas A, Ferrari P, et coll. (2012). ω -3 and ω -6 Polyunsaturated fatty acid intakes and the risk of breast cancer in Mexican women: impact of obesity status. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 21(2):319–26. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0896> PMID:22194528
- Cottet V, Collin M, Gross AS, Boutron-Ruault MC, Morois S, Clavel-Chapelon F, et coll. (2013). Erythrocyte membrane phospholipid fatty acid concentrations and risk of colorectal adenomas: a case-control nested in the French E3N-EPIC cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 22(8):1417–27. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0168> PMID:23704475
- Duarte-Salles T, Fedirko V, Stepien M, Trichopoulou A, Bamia C, Lagiou P, et coll. (2014). Dairy products and risk of hepatocellular carcinoma: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 135(7):1662–72. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28812> PMID:24615266
- Edmands WM, Ferrari P, Scalbert A (2014a). Normalization to specific gravity prior to analysis improves information recovery from high resolution mass spectrometry metabolomic profiles of human urine. *Anal Chem.* 86(21):10925–31. <http://dx.doi.org/10.1021/ac503190m> PMID:25285402
- Edmands WMB, Barupal DK, Scalbert A (2014b). MetMSLine: an automated and fully integrated pipeline for rapid processing of high-resolution LC-MS metabolomic datasets. *Bioinformatics.* [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1093/bioinformatics/btu705>
- Fages A, Ferrari P, Monni S, Dossus L, Floegel A, Mode N, et coll. (2014). Investigating sources of variability in metabolomic data in the EPIC study: the Principal Component Partial *R*-square (PC-PR2) method. *Metabolomics.* 10(6):1074–83. <http://dx.doi.org/10.1007/s11306-014-0647-9>
- Fedirko V, Duarte-Salles T, Bamia C, Trichopoulou A, Aleksandrova K, Trichopoulos D, et coll. (2014a). Prediagnostic circulating vitamin D levels and risk of hepatocellular carcinoma in European populations: a nested case-control study. *Hepatology.* 60(4):1222–30. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27079> PMID:24644045
- Fedirko V, Romieu I, Aleksandrova K, Pischon T, Trichopoulos D, Peeters PH, et coll. (2014b). Pre-diagnostic anthropometry and survival after colorectal cancer diagnosis in Western European populations. *Int J Cancer.* 135(8):1949–60. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28841> PMID:24623514
- Fedirko V, Torres-Mejía G, Ortega-Olvera C, Biessy C, Angeles-Llerenas A, Lazcano-Ponce E, et coll. (2012). Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of breast cancer: results of a large population-based case-control study in Mexican women. *Cancer Causes Control.* 23(7):1149–62. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-012-9984-z> PMID:22622862
- Ferrari P, Arcella D, Heraud F, Cappé S, Fabiansson S (2013a). Impact of refining the assessment of dietary exposure to cadmium in the European adult population. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 30(4):687–97. <http://dx.doi.org/10.1080/19440049.2013.777161> PMID:23514357

- Ferrari P, Freisling H, Duell EJ, Kaaks R, Lujan-Barroso L, Clavel-Chapelon F, et coll. (2013b). Challenges in estimating the validity of dietary acrylamide measurements. *Eur J Nutr.* 52(5):1503–12. <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-012-0457-7> PMID:23114503
- Ferrari P, Licaj I, Muller DC, Kragh Andersen P, Johansson M, Boeing H, et coll. (2014). Lifetime alcohol use and overall and cause-specific mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *BMJ Open.* 4(7):e005245. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005245> PMID:24993766
- Ferrari P, McKay JD, Jenab M, Brennan P, Canzian F, Vogel U, et coll. (2012). Alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase gene polymorphisms, alcohol intake and the risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Eur J Clin Nutr.* 66(12):1303–8. <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2012.173> PMID:23149980
- Ferrari P, Rinaldi S, Jenab M, Lukanova A, Olsen A, Tjønneland A, et coll. (2013c). Dietary fiber intake and risk of hormonal receptor-defined breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Am J Clin Nutr.* 97(2):344–53. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.112.034025> PMID:23269820
- Freisling H, Moskal A, Ferrari P, Nicolas G, Knaze V, Clavel-Chapelon F, et coll. (2013a). Dietary acrylamide intake of adults in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition differs greatly according to geographical region. *Eur J Nutr.* 52(4):1369–80. <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-012-0446-x> PMID:23238529
- Freisling H, Knaze V, Slimani N (2013b). A systematic review of peer-reviewed studies on diet quality indexes applied to old age: a multitude of predictors of diet quality. In: Preedy VR, Hunter LA, Patel VB, editors. *Diet Quality: An Evidence-Based Approach, Vol. 2, Nutrition and Health.* New York: Springer Science+Business Media; pp. 365–81. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4614-7315-2_26
- Freisling H, Ocké MC, Casagrande C, Nicolas G, Crispim SP, Niekerk M, et coll. (2014). Comparison of two food record-based dietary assessment methods for a pan-European food consumption survey among infants, toddlers, and children using data quality indicators. *Eur J Nutr.* [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-014-0727-7> PMID:24916012
- Hughes DJ, Fedirko V, Jenab M, Schomburg L, Méplan C, Freisling H, et coll. (2014). Selenium status is associated with colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Int J Cancer.* [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.29071> PMID:25042282
- Huybrechts I, Beirlaen C, De Vriendt T, Slimani N, Pisa PT, Schouppe E, et coll. (2014). Validity of instruction leaflets for parents to measure their child's weight and height at home: results obtained from a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 4(2):e003768. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003768> PMID:24508849
- Huybrechts I, Vereecken C, Vyncke K, Maes L, Slimani N, De Henauw S (2013). The 'diet quality index' and its applications. In: Preedy VR, Hunter LA, Patel VB, editors. *Diet Quality: An Evidence-Based Approach, Vol. 2, Nutrition and Health.* New York: Springer Science+Business Media; pp. 301–14. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4614-7315-2_21
- Illner AK, Lachat C, Slimani N (2014). Assessing food intake through a chest-worn camera device. *Public Health Nutr.* 17(8):1669–70. <http://dx.doi.org/10.1017/S136898001400130X> PMID:24983427
- Lee HS, Barraza-Villarreal A, Biessy C, Duarte-Salles T, Sly PD, Ramakrishnan U, et coll. (2014). Dietary supplementation with polyunsaturated fatty acid during pregnancy modulates DNA methylation at *IGF2/H19* imprinted genes and growth of infants. *Physiol Genomics.* 46(23):851–7. <http://dx.doi.org/10.1152/physiolgenomics.00061.2014> PMID:25293351
- Lee HS, Barraza-Villarreal A, Hernandez-Vargas H, Sly PD, Biessy C, Ramakrishnan U, et coll. (2013). Modulation of DNA methylation states and infant immune system by dietary supplementation with ω -3 PUFA during pregnancy in an intervention study. *Am J Clin Nutr.* 98(2):480–7. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.112.052241> PMID:23761484
- Lukanova A, Becker S, Hüsing A, Schock H, Fedirko V, Trepo E, et coll. (2014). Prediagnostic plasma testosterone, sex hormone-binding globulin, IGF-I and hepatocellular carcinoma: etiological factors or risk markers? *Int J Cancer.* 134(1):164–73. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28342> PMID:23801371
- McKenzie F, Ferrari P, Freisling H, Chajès V, Rinaldi S, de Batlle J, et coll. (2014). Healthy lifestyle and risk of breast cancer among postmenopausal women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort study. *Int J Cancer.* [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.29315> PMID:25379993
- Moskal A, Pisa PT, Ferrari P, Byrnes G, Freisling H, Boutron-Ruault MC, et coll. (2014). Nutrient patterns and their food sources in an international study setting: report from the EPIC study. *PLoS One.* 9(6):e98647. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0098647> PMID:24901309

- Murphy N, Norat T, Ferrari P, Jenab M, Bueno-de-Mesquita B, Skeie G, et coll. (2013). Consumption of dairy products and colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLoS One*. 8(9):e72715. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0072715> PMID:24023767
- Nicolas G, Witthöft CM, Vignat J, Knaze V, Huybrechts I, Roe M, et coll. (2014). Compilation of a standardized international folate database for EPIC. *Food Chem*. [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.11.044>
- Ocké M, Brants H, Dofkova M, Freisling H, van Rossum C, Ruprich J, et coll. (2014). Feasibility of dietary assessment methods, other tools and procedures for a pan-European food consumption survey among infants, toddlers and children. *Eur J Nutr*. [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-014-0750-8> PMID:25108656
- Pouchieu C, Chajès V, Laporte F, Kesse-Guyot E, Galan P, Hercberg S, et coll. (2014). Prospective associations between plasma saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids and overall and breast cancer risk – modulation by antioxidants: a nested case-control study. *PLoS One*. 9(2):e90442. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0090442> PMID:24587366
- Rice MS, Bertrand KA, Lajous M, Tamimi RM, Torres-Mejía G, Biessy C, et coll. (2013a). Body size throughout the life course and mammographic density in Mexican women. *Breast Cancer Res Treat*. 138(2):601–10. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-013-2463-8> PMID:23460247
- Rice MS, Biessy C, Lajous M, Bertrand KA, Tamimi RM, Torres-Mejía G, et coll. (2013b). Metabolic syndrome and mammographic density in Mexican women. *Cancer Prev Res (Phila)*. 6(7):701–10. <http://dx.doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-12-0475> PMID:23682074
- Rinaldi S, Biessy C, Hernandez M, Lesueur F, dos-Santos-Silva I, Rice MS, et coll. (2014). Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-binding protein-3, genetic polymorphisms and mammographic density in premenopausal Mexican women: results from the ESMAestras cohort. *Int J Cancer*. 134(6):1436–44. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28469> PMID:24037648
- Roswall N, Freisling H, Bueno-de-Mesquita HB, Ros M, Christensen J, Overvad K, et coll. (2014). Anthropometric measures and bladder cancer risk: a prospective study in the EPIC cohort. *Int J Cancer*. 135(12):2918–29. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28936> PMID:24771290
- Rothwell JA, Perez-Jimenez J, Neveu V, Medina-Remón A, M'hiri N, García-Lobato P, et coll. (2013). Phenol-Explorer 3.0: a major update of the Phenol-Explorer database to incorporate data on the effects of food processing on polyphenol content. *Database (Oxford)*. 2013:bat070. <http://dx.doi.org/10.1093/database/bat070> PMID:24103452
- Scalbert A, Brennan L, Manach C, Andres-Lacueva C, Dragsted LO, Draper J, et coll. (2014). The food metabolome: a window over dietary exposure. *Am J Clin Nutr*. 99(6):1286–308. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.113.076133> PMID:24760973
- Scoccianti C, Lauby-Secretan B, Bello PY, Chajes V, Romieu I (2014). Female breast cancer and alcohol consumption: a review of the literature. *Am J Prev Med*. 46(3) Suppl 1:S16–25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2013.10.031> PMID:24512927
- Slimani N, Freisling H, Illner AK, Huybrechts I (2014). Methods to determine dietary intake. In: Lovegrove JA, Hodson L, Sharma S, Lanham-New SA, editors. *Nutrition Research Methodologies*. Nutrition Society Textbook Series. London: The Nutrition Society.
- Zamora-Ros R, Rinaldi S, Biessy C, Tjønneland A, Halkjaer J, Fournier A, et coll. (2014a). Reproductive and menstrual factors and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study. [Epub ahead of print] *Int J Cancer*. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.29067> PMID:25041790
- Zamora-Ros R, Touillaud M, Rothwell JA, Romieu I, Scalbert A (2014b). Measuring exposure to the polyphenol metabolome in observational epidemiologic studies: current tools and applications and their limits. *Am J Clin Nutr*. 100(1):11–26. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.113.077743> PMID:24787490

Section Génétique (GEN)

La Section Génétique (GEN) réunit trois groupes ayant pour mission générale d'identifier des gènes impliqués dans le cancer, de caractériser le spectre des variants de séquence pathogènes qu'ils contiennent et d'élucider leurs modes d'interaction avec des facteurs non génétiques. Il s'agit des Groupes Epidémiologie génétique (GEP), Prédispositions génétiques au cancer (GCS) et Biostatistique (BST). Les activités de GEP consistent surtout à coordonner de vastes études épidémiologiques au sein de la population et à analyser des variants génétiques fréquents pour identifier de nouveaux locus de prédisposition. GEP s'intéresse tout particulièrement aux cancers du poumon et des voies aérodigestives supérieures (notamment les tumeurs du rhinopharynx) ainsi qu'au cancer du rein. Le Groupe GCS héberge la plate-forme des services génétiques et s'appuie sur un ensemble d'approches bioinformatiques et de séquençage pour faciliter l'identification de mutations ou de variants de prédisposition. Quant au Groupe BST, il apporte une assistance statistique et bioinformatique générale aux Groupes GEP et GCS. Enfin, GEP est également responsable de la gestion de deux grandes cohortes établies par le CIRC au Golestan (République islamique d'Iran) et en Russie, comptant respectivement 50 000 et 150 000 personnes.

Groupe Epidémiologie génétique (GEP)

Compte tenu des récents progrès, les prochaines années seront déterminantes en matière d'épidémiologie génétique pour identifier les gènes impliqués dans l'étiologie de maladies complexes et étudier la façon dont ils interagissent avec les facteurs environnementaux. Ces progrès offrent en effet la possibilité de réaliser des études pangénomiques et de vastes études au sein de la population. GEP poursuit le développement d'infrastructures pour de futures études, tout en réalisant d'importantes études pangénomiques et de séquençage. En 2014, il a obtenu les résultats suivants.

Séquençage et études pangénomiques des cancers du rein

Deux importants projets de GEP visent à étudier les caractéristiques génétiques et génomiques des cancers du rein. Le projet KIDRISK, financé par le *National Cancer Institute* (NCI) des Etats-Unis, rassemble les données du génotypage pangénomique de plus de 10 000 cas et 15 000 témoins. Il s'agit de la plus vaste étude d'association pangénomique (GWA) des cancers du rein réalisée à ce jour, avec des résultats attendus fin 2014 concernant le risque et la survie à cette maladie. Les données relatives au niveau d'expression pangénomique dans les tissus rénaux tumoraux et non tumoraux d'une série de cas viendront compléter ces résultats, soit en déduisant les effets fonctionnels potentiels de certain polymorphismes, soit en augmentant la puissance statistique pour détecter des polymorphismes associés au risque de cancer du rein et à sa survie. Parallèlement, le projet CAGEKID, financé par la Commission européenne, étudiait les mutations somatiques (tumoraux) présentes dans les cancers du rein. Alors que la plupart des efforts étaient axés sur des projets nationaux et la recherche de cibles thérapeutiques, CAGEKID a joué un rôle clé concernant l'étude des signatures mutationnelles somatiques dans quatre pays européens (Scelo et coll., 2014). Les publications précédentes s'appuyaient toutes sur le séquençage de l'exome (i.e. domaines fonctionnels connus du génome, représentant environ 1% de l'ADN total), tandis que GEP a entrepris le séquençage du génome entier, révélant ainsi un profil génomique spécifique aux tumeurs rénales de patients roumains, dont on pense qu'elles seraient liées à l'exposition à l'acide aristolochique. GEP élargit à présent ses recherches à d'autres régions géographiques, ainsi qu'à l'étude de profils mutationnels peut-être un peu moins fréquents et de leur interaction avec des facteurs modifiables.

Cancer du rein et marqueurs métaboliques du risque et de la survie

Parallèlement à ses recherches sur la génomique du cancer du rein, GEP étudie également une relation éventuelle de ce cancer avec les taux circulants de vitamines lipo- et hydrosolubles. Une première analyse (Johansson et coll., 2014) concernant les vitamines B impliquées dans le

métabolisme du carbone a été réalisée chez 550 cas de cancer du rein et témoins appariés, recrutés par l'Etude prospective européenne sur le cancer et l'alimentation (EPIC). Cette analyse montre clairement chez les participants présentant des taux plasmatiques élevés de vitamine B6, une diminution du risque de cancer du rein proportionnel au taux ($P_{\text{tendance}} = 4 \times 10^{-6}$) ; l'*odds ratio* (risque relatif rapproché) lorsqu'on compare le quatrième et le premier quartile des taux de vitamine B6 (OR_{4vs1}) était de 0,40 (Intervalle de confiance à 95%=0,28–0,57), un résultat similaire à celui observé lors d'une étude indépendante réalisé dans le cadre de l'Etude collaborative de cohorte de Melbourne (MCCS : $OR_{4vs1}=0,47$; IC 95%=0,23–0,99). Il convient par ailleurs de signaler que la survie au cancer du rein était bien meilleure chez les patients présentant des taux élevés de vitamine B6 ; le risque relatif toutes causes de mortalité confondues chez les cas de carcinome des cellules rénales, lorsqu'on compare le quatrième et le premier quartiles des taux de vitamine B6 (RR_{4vs1}) était de 0,57 dans la cohorte EPIC (IC 95%=0,37–0,87 ; $P_{\text{tendance}} < 0,001$) et de 0,56 dans la cohorte de Melbourne (IC 95%=0,27–1,17). Des analyses supplémentaires sur des cas nouvellement diagnostiqués de la série K2 ont montré que le taux de vitamine B6, mesuré au moment du diagnostic, était un prédicteur indépendant de la survie au cancer du rein, avec des taux de survie allant du simple au triple, entre le quatrième et le premier quartiles des taux de vitamine B6 ($RR=0,33$; IC 95%=0,11–0,66), après ajustement sur le stade de la maladie. D'après ces résultats, la vitamine B6 jouerait un rôle important dans la survenue du cancer du rein et son issue. GEP démarre à présent une série d'études s'appuyant sur la métabolomique et la randomisation mendélienne pour étudier de façon plus approfondie l'importance de la vitamine B6 dans l'étiologie de ce cancer.

Analyses pangénomiques pour les cancers du poumon et de la bouche

En collaboration avec le NCI et dans le cadre du consortium TRICL (*Transdisciplinary Research in Cancer of the Lung*), la plus grande étude GWA (étude d'association pangénomique) des cancers du poumon est en cours, avec plus de 25 000 cas de cancer du poumon et autant de témoins comparables. Les premiers résultats sont attendus fin 2014. Cette étude ne se contente pas d'apporter des preuves supplémentaires de l'existence de nouveaux loci génétiques spécifiques du cancer du poumon, elle devrait aussi permettre de mettre en évidence le rôle de facteurs non génétiques, grâce à des analyses ciblées de randomisation mendélienne. Les chercheurs de GEP ont organisé parallèlement une grande étude GWA des cancers de la bouche et du pharynx comportant plus de 7000 cas et témoins comparables.

Vaste infrastructure de cohorte conduite par GEP

En tant qu'un des principaux partenaires du consortium BBMRI-LPC (Pour *Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure – Large Prospective Cohorts* : infrastructure pour les biobanques et la recherche biomoléculaire – grandes cohortes prospectives), GEP a lancé le premier appel à propositions scientifiques pour sélectionner les chercheurs qui auront accès aux échantillons biologiques et aux données du réseau des cohortes européennes. Cet appel a eu lieu entre avril et juillet 2014 ; un comité scientifique international a été constitué pour examiner les projets proposés.

Outre la coordination de la cohorte EPIC, GEP assure également la gestion de deux autres cohortes, établies par le CIRC en République islamique d'Iran et en Russie. La première publication importante concernant la cohorte russe, comptant plus de 150 000 adultes, mettait clairement en évidence le rôle majeur de la consommation de vodka dans les décès prématurés (Zaridze et coll., 2014).

Groupe Prédispositions génétiques au cancer (GCS)

Les travaux du Groupe GCS au sein du CIRC visent deux objectifs : i) étudier la contribution des variations génétiques, notamment de variants génétiques rares, à la prédisposition au cancer ; ii) développer et entretenir une bonne partie des capacités du Centre en génomique (notamment en bioinformatique). Dans le cadre de ce dernier objectif, GCS poursuit le

déploiement et l'optimisation du séquençage nouvelle génération au Centre. En 2014, un séquenceur Proton de Ion Torrent a été installé pour remplacer le système SOLiD5500 et compléter le séquenceur moyen débit « *personal genome machine* » (PGM) de Ion Torrent. GCS a installé des processus robotisés semi-automatiques pour la préparation de bibliothèques, permettant l'analyse simultanée de 384 échantillons en un seul passage sur séquenceur Proton. De plus, GCS s'est intéressé aux méthodes de détection des mutations rares à partir de très petites quantités d'ADN, comme celles d'ADN libre circulant. En collaboration avec le Service des Technologies de l'information (ITS), GCS a triplé les capacités de calcul et de mémoire du système de calcul haute performance du Centre pour assurer l'infrastructure appropriée à l'analyse de ces grandes séries de données génomiques complexes. GCS a également participé à la formation d'un Comité directeur de bioinformatique du CIRC, chargé de superviser les activités bioinformatiques du Centre et de conseiller le Directeur sur leurs futures orientations.

En matière de recherche génétique, GCS collabore avec l'*Institute of Cancer Research* (Royaume-Uni), le *Dartmouth College* (Etats-Unis) et le NCI (Etats-Unis) à la coordination d'une vaste étude GWA des cancers du poumon basée sur un protocole d'imputation, comptant 11 348 cas de cancer du poumon et 15 861 témoins, suivie d'une validation sur 10 246 cas et 38 295 témoins supplémentaires. Cette étude a permis d'identifier deux variants rares associés à des risques de cancer particulièrement élevés (2,5 fois) : un variant faux sens dans le gène *CHEK2* (rs17879961, I157T), validant nos précédents résultats (Brennan et coll., 2007), et un second variant dans *BRCA2* (rs11571833, K3326X). Ces observations sont particulièrement intéressantes en raison de leur nature inattendue. En effet, le variant de *CHEK2* était inversement associé au cancer du poumon, mais sa présence était associée à un risque plus élevé d'autres cancers. Quant à la variation génétique dans *BRCA2*, elle n'avait encore jamais été associée à une prédisposition au cancer du poumon. De tels résultats soulignent le potentiel d'approches génétiques agnostiques pour fournir de nouveaux indices sur la prédisposition au cancer et l'étiologie de la maladie en général. Cette étude démontre également qu'il est possible d'utiliser des protocoles coordonnés d'imputation pour identifier des variants génétiques supplémentaires à partir de données d'études GWA préexistantes (Wang et coll., 2014). Dans le cadre d'un effort international ayant permis d'identifier par séquençage d'exome trois mutations probablement pathogènes sur *RINT1*, dans des familles comptant plusieurs cas de cancer du sein, on a réalisé un criblage mutationnel de *RINT1* chez 1313 cas de cancer du sein survenu très tôt et 1123 témoins appariés par fréquence. Il en a été conclu que la présence de variants génétiques rares du gène *RINT1* prédispose au cancer du sein (Park et coll., 2014).

Par ailleurs, GCS a coordonné une méta-analyse GWA du lymphome de Hodgkin qui a permis d'identifier des variants génétiques sur 19p13.3, un locus contenant le gène *TCF3* indispensable au développement des lymphocytes B. L'analyse bioinformatique de ce locus a montré que les variants perturbaient les sites présumés de liaison au facteur de transcription à l'intérieur du promoteur de *TCF3*, et semblaient influencer ainsi l'expression de *TCF3*. L'étude a également démontré un enrichissement des locus de caractère quantitatif (eQTLs) dans les variants associés au lymphome de Hodgkin, impliquant l'existence probable de nombreux allèles de risque supplémentaires (Cozen et coll., 2014). Enfin, GCS a participé à d'autres projets GWA associés, dont une importante étude GWA du lymphome diffus à grandes cellules B (Cerhan et coll., 2014).

Groupe Biostatistique (BST)

Le Groupe BST travaille sur les questions statistiques spécifiques aux objectifs de la Section GEN. Dans certains cas, il s'agit d'appliquer des techniques statistiques standard, mais d'autres domaines d'étude nécessitent une intervention et des capacités d'innovation plus importantes.

La détection de signatures mutationnelles dans les séquences d'ADN des cellules somatiques représente précisément l'un de ces domaines d'étude. Ces signatures mutationnelles peuvent en

effet signaler l'action de toxines particulières ou révéler un spectre plus fin que prévu de phénotypes du cancer. La technique de factorisation matricielle non négative est la plus employée. Toutefois, le choix des techniques n'est pas toujours évident et il n'existe aucune garantie théorique que la décomposition en signatures mutationnelles qui en résulte soit unique. Par conséquent, il reste encore de nombreuses opportunités de développements méthodologiques dans ce domaine.

Autre domaine d'étude complexe, la détection d'ADN tumoral circulant, susceptible de permettre le diagnostic précoce de cancers difficiles à déceler par les techniques actuelles. En effet, les concentrations plasmatiques d'ADN tumoral sont généralement inférieures à 1% et considérées comme bruit de fond par les algorithmes standard utilisés pour la lecture de séquence. L'enjeu pour BST consiste à développer, en collaboration avec les bioinformaticiens de GCS, des méthodes suffisamment spécifiques, permettant de séparer l'ADN tumoral circulant des différentes sources de bruit de fond générées par les processus de séquençage.

Références

- Brennan P, McKay J, Moore L, Zaridze D, Mukeria A, Szeszenia-Dabrowska N, et coll. (2007). Uncommon *CHEK2* mis-sense variant and reduced risk of tobacco-related cancers: case control study. *Hum Mol Genet.* 16(15):1794–801. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddm127> PMID:17517688
- Cerhan JR, Berndt SI, Vijai J, Ghesquières H, McKay J, Wang SS, et coll. (2014). Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for diffuse large B cell lymphoma. *Nat Genet.* 46(11):1233–8. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.3105> PMID:25261932
- Cozen W, Timofeeva MN, Li D, Diepstra A, Hazelett D, Delahaye-Sourdeix M, et coll. (2014). A meta-analysis of Hodgkin lymphoma reveals 19p13.3 *TCF3* as a novel susceptibility locus. *Nat Commun.* 5:3856. <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms4856> PMID:24920014
- Johansson M, Fanidi A, Muller DC, Bassett JK, Midttun Ø, Vollset SE, et coll. (2014). Circulating biomarkers of one-carbon metabolism in relation to renal cell carcinoma incidence and survival. *J Natl Cancer Inst.* 106(12):dju327. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dju327>
- Park DJ, Tao K, Le Calvez-Kelm F, Nguyen-Dumont T, Robinot N, Hammet F, et coll. (2014). Rare mutations in *RINT1* predispose carriers to breast and Lynch syndrome-spectrum cancers. *Cancer Discov.* 4(7):804–15. <http://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0212> PMID:25050558
- Scelo G, Riazalhosseini Y, Greger L, Letourneau L, González-Porta M, Wozniak MB, et coll. (2014). Variation in genomic landscape of clear cell renal cell carcinoma across Europe. *Nat Commun.* 5:5135. <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms6135> PMID:25351205
- Wang Y, McKay JD, Rafnar T, Wang Z, Timofeeva MN, Broderick P, et coll. (2014). Rare variants of large effect in *BRCA2* and *CHEK2* affect risk of lung cancer. *Nat Genet.* 46(7):736–41. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.3002> PMID:24880342
- Zaridze D, Lewington S, Boroda A, Scélo G, Karpov R, Lazarev A, et coll. (2014). Alcohol and mortality in Russia: prospective observational study of 151,000 adults. *Lancet.* 383(9927):1465–73. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62247-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62247-3) PMID:24486187

Section Détection précoce et prévention (EDP)

Prévention et détection précoce constituent des moyens efficaces pour réduire le fardeau du cancer. La Section Détection précoce et prévention (EDP) réunit trois Groupes : le Groupe Prévention et mise en œuvre (PRI), le Groupe Assurance-qualité (QAS) et le Groupe Dépistage (SCR). Ensemble, ils contribuent à l'évaluation d'interventions en adéquation avec les ressources, ainsi qu'à l'évaluation de l'assurance-qualité des programmes de lutte contre les cancers du sein, du col de l'utérus, du côlon-rectum, de la bouche et de l'estomac, partout dans le monde, avec une priorité particulière accordée aux pays moins développés. Pour remplir cet objectif, EDP étudie des approches innovantes de détection précoce et de prévention et travaille à l'élaboration de directives d'assurance-qualité et à l'intégration des différentes stratégies de détection précoce et de prévention dans le cadre des soins de santé courants. Par ailleurs, la préparation, la mise à jour et l'augmentation des ressources liées à la formation font l'objet d'efforts permanents, afin de renforcer les ressources humaines dédiées aux actions de prévention et de détection précoce du cancer. Enfin, la Section œuvre également en permanence à l'expansion des services de détection précoce et de prévention, en contribuant au développement des systèmes de santé locaux dans le cadre de ses études.

Groupe Prévention et mise en œuvre (PRI)

Les études conduites par le Groupe PRI visent à étudier l'efficacité, l'impact sur la population et la faisabilité d'interventions pour prévenir les cancers du col utérin, de l'anus, de la bouche et de l'estomac. Parallèlement, PRI collabore avec les autorités de santé publique pour mettre en œuvre et évaluer ces actions de prévention.

Etudes vaccinales sur le cancer du col utérin en Amérique latine

L'Essai vaccinal du Costa Rica est un essai clinique concernant environ 7500 femmes, destiné à évaluer l'efficacité et la sûreté du vaccin bivalent contre le virus du papillome humain (VPH) pour prévenir les infections et les lésions en différents sites anatomiques. Au cours de l'année 2014, PRI a publié les résultats définitifs d'efficacité de cet essai contre les néoplasies intraépithéliales de grade 2 ou plus avancé (CIN2+) (90% d'efficacité contre les CIN associées aux VPH 16/18 ; 60% contre les CIN associées aux autres types de VPH) (Hildesheim et coll., 2014). Ce fut également la première démonstration d'efficacité contre les infections VPH de la vulve (54% d'efficacité contre les infections à VPH 16/18, intention de traiter) (Lang Kuhs et coll., 2014a). Plusieurs études comparant les différentes méthodes sérologiques de détection du VPH (Robbins et coll., 2014a ; Robbins et coll., 2014b) et leur impact sur les résultats d'efficacité (Lang Kuhs et coll., 2014b) ont également été publiées. Dans un autre essai clinique, au Mexique, comptant 2000 femmes (Lazcano-Ponce et coll., 2014), la réponse à deux doses de vaccins bivalent chez les filles de 9 à 10 ans n'étaient pas moins élevée que celle obtenue avec trois doses dans la même tranche d'âge et dans celle de 18 à 24 ans. Ces résultats, de même que ceux d'autres études, ont conduit l'OMS à conseiller le schéma à deux doses pour les jeunes filles.

Principaux paramètres pour les essais de vaccination prophylactique contre le VPH

En septembre 2013, en collaboration avec le *National Cancer Institute* des Etats-Unis, PRI a réuni des experts internationaux pour formuler des recommandations concernant les paramètres d'évaluation des prochains essais vaccinaux anti-VPH. L'utilisation de paramètres virologiques ou immunologiques a été jugée suffisante dans la plupart des applications (www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk7/).

Etude multicentrique des méthodes de triage et de dépistage des femmes positives pour le VPH (ESTAMPA)

PRI conduit une étude multicentrique sur le dépistage en Amérique latine pour évaluer la performance des techniques de triage visuelles, cytologiques et moléculaires des femmes

positives pour le VPH. Plus de 50 000 femmes, âgées de 30 à 64 ans, seront recrutées dans des centres collaborateurs d'Amérique latine. Toutes les femmes positives pour le VPH seront orientées vers une coloscopie, une biopsie et un diagnostic final, avec suivi sur 18 mois. Le recrutement a démarré sur deux sites en Colombie, un site au Paraguay et un autre au Honduras, avec plus de 3500 femmes recrutées à ce jour. Les centres collaborateurs du Mexique, du Costa Rica et d'Uruguay lanceront bientôt le recrutement. L'un des principaux objectifs de cette étude consiste à étudier les stratégies de mise en œuvre du dépistage organisé du cancer du col utérin, ainsi qu'à offrir une formation aux différents aspects du programme et à assurer le transfert de nouvelles technologies.

Epidémiologie de l'infection à *Helicobacter pylori* et de son éradication pour la prévention du cancer gastrique

L'étude ENIGMA vise à déterminer la prévalence d'*H. pylori* et de cofacteurs de risque dans des régions à forte et faible incidence de cancer gastrique. A cette fin, des échantillons aléatoires d'individus stratifiés sur l'âge, de 1 à 69 ans, sont recrutés avec entretien et prélèvements de sang, d'urine et de selles pour : i) analyser la prévalence de l'infection à *H. pylori* en fonction de l'âge et de cofacteurs environnementaux liés à l'hôte et intrinsèques à la bactérie ; et ii) prédire les futurs taux d'incidence de cancer gastrique et évaluer l'antibiorésistance dans chaque région. En collaboration avec l'Université de Lettonie, PRI a débuté la phase pilote d'un essai clinique (l'étude GISTAR) destiné à évaluer l'impact de l'éradication d'*H. pylori* sur l'incidence du cancer gastrique et la mortalité associée, chez 30 000 individus environ, originaires de plusieurs pays d'Europe orientale. Cette étude est également l'occasion d'évaluer des biomarqueurs de gastrite chronique (pepsinogènes). L'étude comporte deux volets : 1) dépistage de l'infection à *H. pylori*, dosage des pepsinogènes, orientation sur une gastroscopie des individus avec un diagnostic sérologique de gastrite chronique, et traitement des personnes positives pour *H. pylori* ; ou 2) pas d'intervention. Le suivi sera assuré sur 15 ans. Une étude pilote est en cours en Lettonie. PRI a également démarré un essai clinique aléatoire (HELPER) pour étudier l'impact de l'éradication d'*H. pylori* sur l'incidence du cancer gastrique dans le cadre du Programme national de dépistage de la République de Corée. On recherchera la présence d'*H. pylori* chez 13 000 personnes environ, âgées de 40 à 64 ans. Les personnes positives seront orientées de façon aléatoire vers un traitement ou un placebo, accompagné d'un suivi passif dans le cadre du programme de dépistage (endoscopie tous les 2 ans) pendant 10 ans.

En décembre 2013, PRI a réuni des experts internationaux pour discuter du rôle de l'éradication d'*Helicobacter pylori* dans la prévention du cancer gastrique. Le groupe d'experts a appelé à prêter plus d'attention au fardeau représenté par ce cancer et conseillé son introduction dans les programmes de lutte contre le cancer, avec notamment la réalisation de projets pilotes d'éradication de *H. pylori* afin d'évaluer progressivement la faisabilité d'une telle intervention, son impact sur l'incidence du cancer gastrique et ses effets potentiellement négatifs (Herrero et coll., 2014; www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/).

Soutien aux programmes de dépistage du VPH et de vaccination anti-VPH en Amérique latine

Dans le cadre du programme national argentin de dépistage, un protocole destiné à évaluer l'acceptabilité et la performance des échantillons auto-prélevés s'est récemment achevé avec d'excellents résultats. L'élargissement du programme de dépistage à de nouvelles régions commence. Le matériel ainsi développé et l'expérience acquise devraient être utiles à la mise en place d'autres programmes dans la région.

Groupe Assurance-qualité (QAS)

Le Groupe Assurance-qualité (QAS) a pour tâche de veiller à ce qu'un objectif donné conduise au résultat escompté. C'est particulièrement important dans des systèmes complexes, tels que les programmes de dépistage et de prévention primaire, conçus pour réduire le fardeau du

cancer dans la population. Les activités de QAS visent donc à élargir et à diffuser efficacement les connaissances essentielles à la mise en œuvre réussie des programmes de prévention primaire et secondaire, en tant qu'outils complets de lutte contre le cancer. L'accent est mis sur les programmes et les interventions éprouvées, concernant de larges pans de population dans lesquels surviennent la majorité des cas de cancer et des décès associés qui pourraient être évités. Les travaux de QAS sont particulièrement importants pour améliorer sans cesse l'ensemble des actions de lutte contre le cancer. En effet, ils couvrent non seulement la prévention primaire et secondaire, mais aussi la prévention tertiaire, car le processus de dépistage implique également le diagnostic, le traitement et les soins nécessaires à prodiguer aux patients identifiés.

Les principes qui régissent l'assurance-qualité et l'implantation réussie des programmes de prévention du cancer sont les mêmes, quels que soient les milieux culturels et économiques. A travers la coordination de réseaux internationaux, QAS encourage l'échange d'expérience et la collaboration en matière d'assurance-qualité et d'implantation de programmes tant en Europe que dans d'autres régions du monde.

IARC Handbook of Cancer Prevention sur le dépistage du cancer du sein

Le personnel de QAS et des chercheurs extérieurs ont participé à la préparation du Volume 15 des *IARC Handbooks of Cancer Prevention* sur le dépistage du cancer du sein. Il s'agit d'une mise à jour du Volume 7 publié en 2002.

Directives pour le dépistage du cancer

En 2014, le Sous-Directeur général de l'OMS en charge des Maladies non transmissibles et de la santé mentale a terminé l'élaboration d'un document de politique sur la mammographie de dépistage. Les directives ont deux objectifs principaux : i) donner aux responsables politiques, aux gestionnaires et aux prestataires des soins de santé, une orientation claire, objective et indépendante concernant l'équilibre bénéfices-risques de la mammographie de dépistage chez les femmes, dans différentes tranches d'âge ; et ii) en fonction de cette orientation, diffuser des recommandations auprès non seulement des responsables politiques, gestionnaires et prestataires des soins de santé, mais aussi auprès des femmes et du grand public, pour encourager une prise de décision éclairée à ce sujet. Le Chef du Groupe QAS a participé au Groupe d'élaboration des directives, chargé de rédiger les recommandations pour le document de politique.

L'Union européenne (UE) a publié la deuxième édition des Directives européennes d'assurance-qualité pour le dépistage du cancer du col utérin, en 2008. Des suppléments à cette édition ont été préparés dans le cadre d'un projet coordonné par QAS, cofinancé par le Programme Santé de l'UE. Ces suppléments concernent des aspects pour lesquels les éditeurs ont jugé nécessaires une mise à jour (dépistage primaire par test VPH, organisation du dépistage) ou l'introduction de nouvelles directives (mise en œuvre de la vaccination anti-VPH), avant la préparation de la troisième édition. Ces suppléments seront publiés en 2014.

Collaboration avec l'OMS à la mise en œuvre des directives pour le dépistage du cancer

En 2014, QAS a poursuivi ses collaborations avec le siège de l'OMS à Genève (DG HQ/CPM *Chronic Diseases Prevention and Management* et HQ/NMH/MND/CPM *Noncommunicable Diseases and Mental Health*), son Bureau régional pour l'Europe et son Bureau de Pays en Biélorussie, ainsi qu'avec le Ministère de la Santé biélorusse, pour planifier des études pilotes et de faisabilité, et déployer au plan national des programmes de dépistage des cancers du sein et du col utérin dans la population, répondant aux normes de qualité internationales et européennes. QAS a également aidé, au plan technique et scientifique, les Bureaux régionaux et de Pays de l'OMS, ainsi que le Ministère de la Santé biélorusse, à rédiger des demandes de

subventions auprès de la Fédération de Russie et de l'UE pour mettre en œuvre des programmes de dépistage des cancers du sein et du col utérin, en Biélorussie, dans le respect des normes de qualité. Le Bureau régional de l'OMS pour l'Europe a accordé son appui financier à ces projets qui débiteront dès le second semestre 2014.

Poursuite de la diffusion des connaissances sur l'implantation réussie des programmes de dépistage du cancer

Outre les activités précédemment mentionnées, réalisées en collaboration avec l'OMS et le Ministère de la Santé biélorusse, QAS a poursuivi la diffusion des connaissances sur l'implantation réussie de programmes de dépistage du cancer, à travers des publications et des conférences données par ses membres et des chercheurs extérieurs. En 2014, en collaboration avec le *Petrov Oncology Research Institute* de Saint-Pétersbourg et la *Finnish Cancer Society*, le personnel de QAS et des chercheurs extérieurs ont ainsi participé à la coordination scientifique du *Baltic International Oncology Forum*, qui s'est tenu à Saint-Pétersbourg, en juin 2014. Ces deux journées de réunion ont attiré un large éventail de représentants des parties concernées et de spécialistes, notamment des responsables de la santé, des médecins généralistes, des oncologues, des chirurgiens, des pathologistes, des épidémiologistes et des prestataires de services, originaires de différentes régions de Russie (notamment la Région Nord-Ouest) et de pays voisins. Des experts hautement qualifiés en matière de planification, de mise en œuvre, d'assurance-qualité et d'évaluation des programmes de dépistage du cancer dans la population, ont ainsi pu partager leur expérience sur les nouvelles approches de mise en œuvre de ces programmes et les futures perspectives d'implantation de tels programmes en Russie et dans les pays voisins, notamment les anciennes républiques socialistes soviétiques. Un atelier conjoint de suivi, le *Siberian Screening Forum*, aura lieu le 27 novembre 2014, à Khanty-Mansiysk.

Révision du Code européen contre le Cancer

La préparation de la quatrième édition du Code européen contre le Cancer s'est achevée en 2014. Cofinancé par le Programme Santé de l'UE, ce projet consistait à évaluer, réviser et élargir si nécessaire, les précédentes recommandations concernant les principales interventions en matière de mode de vie et de santé publique qui, si elles sont adoptées par des catégories de population à risque moyen, peuvent entraîner une diminution de l'incidence du cancer et de la mortalité associée. Outre les 12 recommandations principales du Code lui-même, le site internet du CIRC donne des explications sur ces recommandations et précise la façon dont chacun peut les suivre. Il contient également des liens vers les publications scientifiques qui apportent des précisions sur les éléments de preuve pour chacune des recommandations. Les Groupes QAS et ENV coordonnent ce projet auquel participent plusieurs autres Sections et Groupes du CIRC (CSU, COM, IMO, INF, NME, PRI et SCR). Le lancement du nouveau Code a eu lieu le 14 octobre 2014 lors d'une conférence de presse virtuelle, coordonnée par le CIRC et la Commission européenne. Des conférences de presse supplémentaires et des activités médiatiques auront lieu dans les Etats Membres de l'UE et les Etats participants du CIRC, sous la coordination du Groupe Communication du CIRC.

Rapport sur la mise en œuvre du dépistage dans l'UE

En 2008, la Commission européenne a publié le premier rapport concernant la mise en œuvre des Recommandations du Conseil en matière de dépistage du cancer. En 2014, les travaux de préparation du deuxième rapport se sont poursuivis dans le cadre d'un projet coordonné par QAS et cofinancé par l'UE. Des outils ont été conçus, testés et révisés pour la collecte des données qui a ainsi pu débuter.

Plate-forme Eurocan

Dans le cadre du projet EurocanPlatform, cofinancé par le Septième Programme-cadre de recherche de l'UE, QAS a réuni un groupe de travail international, chargé de préparer un rapport contenant des recommandations éprouvées en matière de dépistage du cancer du sein. Ces

recommandations visent à améliorer la prise en charge pluridisciplinaire des lésions mammaires grâce à la caractérisation plus fine et au signalement des cancers du sein diffus et de petite taille (1–14 mm).

Action européenne commune de Lutte contre le Cancer

En collaboration avec la *Finnish Cancer Society*, QAS a apporté une assistance scientifique et technique à l'action commune du Partenariat européen de lutte contre le cancer (EPAAC) en assurant le secrétariat du programme de travail sur le dépistage du cancer. Dans le cadre de la nouvelle Action commune de lutte globale contre le cancer (CanCon), qui fait suite à l'action commune d'EPAAC, QAS apporte son assistance scientifique et technique au secrétariat du programme de travail sur le dépistage du cancer, assuré cette fois par la *Finnish Cancer Society*. Ce soutien sera financé par une subvention de l'UE accordée au projet CanCon. Cette nouvelle action commune établira des lignes directrices à l'intention des Etats Membres de l'UE, concernant l'élaboration de plans complets de lutte contre le cancer. Le programme de travail sur le dépistage permettra d'établir des directives applicables, tenant compte des directives européennes d'assurance-qualité.

Groupe Dépistage (SCR)

Le Groupe SCR étudie sur le terrain les critères de performance, l'efficacité et différents aspects de la prestation de services, lors des interventions de détection précoce des cancers du sein, du col utérin, du côlon-rectum et de la bouche, dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI). Ces études s'intéressent également aux moyens d'améliorer les services de dépistage à travers les systèmes de santé publique et le développement de divers outils d'apprentissage, pour produire et renforcer des ressources humaines suffisamment formées, tout ceci en étroite collaboration avec les institutions nationales et les services de santé gouvernementaux des pays qui accueillent les études (Bosch et coll., 2013 ; Denny et coll., 2013 ; Sankaranarayanan et coll., 2013a). Grâce à son programme de recherche, SCR entend contribuer aux connaissances scientifiques pour permettre le développement de politiques de détection précoce et de systèmes de santé appropriés aux ressources, et offrir ainsi des services de détection précoce efficaces (Sankaranarayanan et coll., 2014 ; Khuhaprema et coll., 2014). Il apporte également une assistance technique aux programmes nationaux de détection précoce dans certains PRFI.

Prévention et dépistage du cancer du col utérin

Dans le cadre des recherches visant à accélérer l'introduction de la vaccination contre le VPH dans les pays à revenu faible, SCR conduit une étude observationnelle multicentrique en Inde, sur 17 729 femmes et jeunes filles, afin de comparer l'efficacité d'une dose de vaccin anti-VPH par rapport à deux et trois doses pour prévenir les néoplasies cervicales. Les premiers résultats indiquent que la vaccination est sans danger, qu'une seule dose de vaccin est immunogène et que l'immunogénicité obtenue avec deux doses n'est pas moins élevée que celle obtenue avec trois doses. Ces résultats montrent également une fréquence similaire de nouvelles infections (incidence) et d'infections persistantes à VPH16/18 dans tous les groupes d'étude. Le suivi des cohortes permettra d'évaluer la protection à long terme contre l'infection à VPH et les néoplasies du col utérin, en fonction des différents schémas vaccinaux.

SCR étudie l'impact à long terme d'un dépistage unique par test VPH, cytologie ou inspection visuelle à l'acide acétique (IVA) sur l'incidence du cancer du col utérin et la mortalité associée, en assurant le suivi d'environ 230 000 femmes participant aux essais de dépistage dans les districts indiens d'Osmanabad et de Dindigul. D'autres études sur le terrain, en Inde, examinent l'utilité de la cytologie conventionnelle et de l'IVA comme méthodes de triage des femmes positives pour le VPH (Muwonge et coll., 2014). Toujours en Inde, une étude de cohorte analyse l'efficacité de différentes approches de dépistage pour prévenir le développement de néoplasies cervicales chez les femmes positives pour le VIH (Joshi et coll., 2014). SCR apporte également une assistance technique aux programmes de dépistage par IVA ou test VPH, qui

sont en cours au Bangladesh, en Guinée, en Inde, au Maroc, en République du Congo et en Thaïlande. Enfin, SCR a terminé une méta-analyse de l'efficacité de la cryothérapie et de la coagulation à froid dans le traitement des néoplasies cervicales intraépithéliales (Sauvaget et coll., 2013 ; Dolman et coll., 2014).

Dépistage du cancer du sein

Dans le cadre d'un essai contrôlé aléatoire auquel participent 116 000 femmes du district indien de Trivandrum, la deuxième campagne de dépistage par examen clinique des seins (ECS) s'est achevée et une troisième campagne a débuté. SCR a publié une étude qualitative sur les facteurs influençant la participation aux différents niveaux de cet essai de dépistage (Grosse Frie et coll., 2013). Une étude a été entreprise à Bombay pour évaluer le rôle de la sensibilisation au cancer du sein dans l'amélioration de sa détection précoce et de la survie des patientes. Enfin, SCR étudie les performances de l'imagerie proche infra-rouge et de l'imagerie tactile en Inde, en Chine et en Thaïlande.

Dépistage du cancer de la bouche

Après 15 années de suivi des participants à l'essai randomisé de dépistage visuel du cancer de la bouche, qui s'est déroulé dans la province indienne du Kerala, les résultats indiquent une diminution de la mortalité de 25% chez les consommateurs de tabac et/ou d'alcool et de plus de 80% chez ceux qui ont participé aux 4 campagnes de dépistage (Sankaranarayanan et coll., 2013b). Au Sri Lanka, SCR étudie les apports et les résultats du "marketing social" pour améliorer la sensibilisation à la détection précoce. Un guide pratique traitant du dépistage visuel du cancer de la bouche a été publié (Ramadas et coll., 2013).

Dépistage du cancer colorectal

Un programme pilote de dépistage du cancer colorectal par test immunochimique de recherche de sang occulte dans les selles (iFOBT) et triage par coloscopie a pu être mené à bien, au sein des services de santé de la province thaïlandaise de Lampang (Khuhaprema et coll., 2014). Le rapport coût-efficacité du dépistage du cancer colorectal en Thaïlande est en cours d'évaluation. Une assistance technique est actuellement apportée pour son intégration et son renforcement dans cinq provinces.

Références

- Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et coll. (2013). Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 31 Suppl 6:G1–31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.002> PMID:24331817
- Denny LA, Sankaranarayanan R, De Vuyst H, Kim JJ, Adefuye PO, Alemany L, et coll. (2013). Recommendations for cervical cancer prevention in sub-Saharan Africa. *Vaccine*. 31 Suppl 5:F73–4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.11.077> PMID:24331750
- Dolman L, Sauvaget C, Muwonge R, Sankaranarayanan R (2014). Meta-analysis of the efficacy of cold coagulation as a treatment method for cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *BJOG*. 121(8):929–42. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12655> PMID:24597779
- Grosse Frie K, Ramadas K, Anju GA, Mathew BS, Muwonge R, Sauvaget CS, et coll. (2013). Determinants of participation in a breast cancer screening trial in Trivandrum District, India. *Asian Pac J Cancer Prev*. 14(12):7301–7. <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.12.7301> PMID:24460292
- Herrero R, Parsonnet J, Greenberg ER (2014). Prevention of gastric cancer. *JAMA*. 312(12):1197–8. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.10498> PMID: 25247512
- Hildesheim A, Wacholder S, Catteau G, Struyf F, Dubin G, Herrero R; CVT Group (2014). Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial. *Vaccine*. 32(39):5087–97. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.06.038> PMID:25018097
- Joshi S, Babu JM, Jayalakshmi D, Kulkarni V, Divate U, Muwonge R, et coll. (2014). Human papillomavirus infection among human immunodeficiency virus-infected women in Maharashtra, India. *Vaccine*. 32(9):1079–85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.12.060> PMID:24397900

- Khuhaprema T, Sangrajrang S, Lalitwongsa S, Chokvanitphong V, Raunroadroong T, Ratanachu-Ek T, et coll. (2014). Organised colorectal cancer screening in Lampang Province, Thailand: preliminary results from a pilot implementation programme. *BMJ Open*. 4(1):e003671. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003671> PMID:24435889
- Lang Kuhs KA, Gonzalez P, Rodriguez AC, van Doorn LJ, Schiffman M, Struijk L, et coll. (2014a). Reduced prevalence of vulvar HPV16/18 infection among women who received the HPV16/18 bivalent vaccine: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *J Infect Dis*. 210(12):1890–9. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiu357> PMID:24958910
- Lang Kuhs KA, Porras C, Schiller JT, Rodriguez AC, Schiffman M, Gonzalez P, et coll.; Costa Rica Vaccine Trial Group (2014b). Effect of different human papillomavirus serological and DNA criteria on vaccine efficacy estimates. *Am J Epidemiol*. 180(6):599–607. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwu168> PMID:25139208
- Lazcano-Ponce E, Stanley M, Muñoz N, Torres L, Cruz-Valdez A, Salmerón J, et coll. (2014). Overcoming barriers to HPV vaccination: non-inferiority of antibody response to human papillomavirus 16/18 vaccine in adolescents vaccinated with a two-dose vs. a three-dose schedule at 21 months. *Vaccine*. 32(6):725–32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.11.059> PMID:24355090
- Muwonge R, Wesley RS, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Malvi SG, et coll. (2014). Evaluation of cytology and visual triage of human papillomavirus-positive women in cervical cancer prevention in India. *Int J Cancer*. 134(12):2902–9. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28627> PMID:24272364
- Ramadas K, Thomas G, Mathew B, Balan A, Thara S, Sankaranarayanan R (2013). A manual for the early diagnosis of oral neoplasia. Lyon, France: IARC.
- Robbins HA, Kemp TJ, Porras C, Rodriguez AC, Schiffman M, Wacholder S, et coll. (2014a). Comparison of antibody responses to human papillomavirus vaccination as measured by three assays. *Front Oncol*. 3:328. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2013.00328> PMID:24455487
- Robbins HA, Li Y, Porras C, Pawlita M, Ghosh A, Rodriguez AC, et coll. (2014b). Glutathione S-transferase L1 multiplex serology as a measure of cumulative infection with human papillomavirus. *BMC Infect Dis*. 14(1):120. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-120> PMID:24588945
- Sankaranarayanan R, Anorlu R, Sangwa-Lugoma G, Denny LA (2013a). Infrastructure requirements for human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in sub-Saharan Africa. *Vaccine*. 31 Suppl 5:F47–52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.066> PMID:24331747
- Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thara S, Muwonge R, Thomas G, Anju G, et coll. (2013b). Long term effect of visual screening on oral cancer incidence and mortality in a randomized trial in Kerala, India. *Oral Oncol*. 49(4):314–21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.11.004> PMID:23265945
- Sankaranarayanan R, Ramadas K, Qiao YL (2014). Managing the changing burden of cancer in Asia. *BMC Med*. 12(1):3. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-12-3> PMID:24400922
- Sauvagat C, Muwonge R, Sankaranarayanan R (2013). Meta-analysis of the effectiveness of cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 120(3):218–23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.10.014> PMID:23265830

Bureau du Directeur

Le Bureau du Directeur se compose d'une petite équipe qui aide le Directeur à mettre en œuvre la stratégie et le programme scientifiques du Centre, ainsi qu'à coordonner les relations avec les réseaux de collaborateurs scientifiques et les partenaires institutionnels du CIRC participant à la recherche et au développement des politiques de prévention et de lutte contre le cancer. Cette équipe est également chargée d'assister le Directeur et la Section Soutien à la recherche dans ses relations avec les structures de gouvernance du Centre (Conseils scientifique et de Direction) et avec les Etats participants actuels et potentiels. Enfin, l'équipe soutient les activités de plusieurs groupes et comités consultatifs internes, plus particulièrement le Comité directeur (*Senior Leadership Team*) et le Comité d'éthique du CIRC. Elle facilite également la coordination d'études scientifiques transversales auxquelles participent plusieurs Groupes de recherche.

Au cours de l'année écoulée, le Bureau du Directeur a coordonné plusieurs activités stratégiques dans la mise en œuvre du programme mondial de prévention et de lutte contre les maladies non transmissibles, en collaboration avec le siège de l'OMS, les Bureaux régionaux OMS et d'autres organisations des Nations Unies. Il a ainsi participé au Groupe de coordination CIRC-NMH (Groupe Maladies non transmissibles et santé mentale) et coordonné les contributions du CIRC à la mise à jour du *Rapport OMS 2014 sur la situation mondiale des maladies non transmissibles*. Sur ce même sujet, en octobre, il a également accueilli une réunion avec l'OMS et l'IAEA-PACT (Programme d'Action en faveur de la cancérothérapie de l'Agence internationale de l'énergie atomique) pour discuter et établir un programme conjoint IAEA-CIRC-OMS de lutte contre le cancer, une initiative intégrée à l'Equipe spéciale interorganisations des Nations Unies pour la Prévention et la Lutte contre les Maladies non transmissibles.

Le Dr Rengaswamy Sankaranarayanan a été nommé au nouveau poste de Conseiller spécial du Directeur pour les sujets relatifs à la lutte contre le cancer. Le Bureau du Directeur a soutenu le développement des activités dans ce domaine en coordonnant la participation du CIRC au Partenariat international de la lutte contre le cancer (ICCP) et ses activités collaboratives avec l'Union internationale contre le cancer (UICC).

Concernant le développement de relations avec d'éventuels nouveaux Etats participants et partenaires internationaux, le Directeur a effectué plusieurs visites officielles. Il est notamment allé au Maroc, une première fois, en janvier, pour des discussions avec des représentants du Ministère de la Santé et les dirigeants de la Fondation Lalla Salma (LSF), et une deuxième fois, en mai, à l'occasion de l'assemblée générale de la LSF, au cours de laquelle a été signé un Protocole d'accord sur le développement d'un programme de collaboration pour la recherche sur le cancer et la prévention. En mars, le Directeur s'est rendu à Séoul (République de Corée), pour assister à une réunion de l'*Asian national Cancer Centers Alliance* (Alliance des centres du cancer d'Asie – l'ANCCA), au cours de laquelle il a eu des entretiens avec les responsables de plusieurs pays de la région. Enfin, au mois de juin, il a visité le Centre de lutte contre le cancer du Koweït et discuté avec des représentants du Ministère de la Santé du Koweït, avant d'assister, en octobre, à la Conférence sur le fardeau du cancer dans la Région du Golfe, qui s'est déroulée à Riyad, en Arabie saoudite.

En janvier 2014, le Bureau du Directeur a reçu le lauréat de la Médaille d'honneur du CIRC, le Dr Harold Varmus, Directeur du National Cancer Institute, Etats-Unis, qui a donné la 21^{ème} conférence Roger Sohier « *Promoting the discovery and application of knowledge about cancer* ». Par ailleurs, lors de la Journée mondiale contre le cancer (4 février), le Professeur Sir Michael Marmot, Directeur du *University College London Institute of Health Equity*, Royaume-Uni, a donné la deuxième Conférence CIRC « *Cancer et Société* », intitulée « *Fair society, healthy lives* ».

Enfin, la réunion de Groupes de Travail avec le soutien du Bureau du Directeur a donné lieu à la publication de plusieurs rapports importants, en 2014, notamment *Primary End-points for Prophylactic HPV Vaccine Trials*, *Helicobacter pylori Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer* et *Aflatoxin Control Measures : A Basis for Improved Health in Developing Countries*.

Section Soutien à la recherche (SSR)

La Section Soutien à la recherche (SSR) contribue à la réalisation des objectifs scientifiques du CIRC grâce à une gestion efficiente et efficace des ressources du Centre et aux services administratifs qu'elle fournit, tout en veillant à limiter les risques comptables et en mettant en place des stratégies pour renforcer les capacités du CIRC.

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

En 2014, les équipes de SSR ont débuté la mise en place d'un plan de travail couvrant 2014–2015, comme convenu avec le Directeur et le Comité directeur au début de l'année. Ce plan de travail sur deux ans vise à : étudier de nouveaux mécanismes pour augmenter le soutien financier extrabudgétaire apporté au programme scientifique du CIRC ; renforcer et simplifier les outils, systèmes et procédés financiers existants ; développer une plate-forme durable de perfectionnement du personnel ; et mettre en place des outils facilitant le partage des connaissances et la gestion de projet. Tous ces volets ont fait l'objet de progrès notables, en 2014

- Un soutien a été apporté au Directeur pour la refonte totale de la présentation et de la gestion des budgets du CIRC. La nouvelle présentation des projets sous forme d'arborescence (*Project Tree*) et ses répercussions sur la présentation des budgets ont offert au Centre de nouveaux outils permettant de toucher un plus large éventail de bailleurs de fonds potentiels, autres que les traditionnels organismes émetteurs de subventions. Cette nouvelle présentation des budgets améliorera également la transparence à l'égard du Conseil de Direction, en ce qui concerne l'allocation par le CIRC des ressources aux domaines prioritaires.
- La modernisation du système de planification des ressources de l'entreprise (ERP : *Enterprise Resource Planning*) pour la gestion des données financières assurera la conformité aux normes en vigueur et simplifiera la présentation des rapports financiers du Centre, tant pour ses propres besoins que pour les parties prenantes. La refonte des politiques et des procédures administratives du CIRC se poursuit avec d'importants progrès en matière de rationalisation et de simplification, notamment l'automatisation de plusieurs procédures.
- Dans une première étape vers la mise en place d'une plate-forme d'apprentissage personnalisé, des efforts ont été déployés afin d'aider les superviseurs à acquérir les compétences managériales essentielles pour assurer une culture de la performance au sein du Centre. Ces efforts font suite à l'analyse des réactions à l'évaluation à 360 degrés des supérieurs hiérarchiques et à l'introduction d'un nouveau système électronique d'évaluation de la performance du personnel (e-PMDS pour *Performance Management and Development System*).
- En 2014, le CIRC a débuté l'installation de la plate-forme SharePoint pour améliorer les échanges d'informations dans le Centre, ainsi que la gestion des projets avec les collaborateurs externes. Dans cette optique, un portail a été mis en place sur lequel les personnels du CIRC peuvent obtenir des renseignements clairs concernant les procédures nécessaires à la mise en œuvre de leurs activités scientifiques.

Groupe Communication (COM)

Le Groupe Communication (COM) se compose de plusieurs équipes : le Centre de gestion des connaissances, chargé à la fois du programme des publications du CIRC et des services bibliothécaires ; l'équipe des services internet ; l'équipe des services d'édition et de traduction ; et l'équipe média. Quelques-unes des principales activités de COM, en 2014, sont détaillées ci-dessous.

COM a renégocié son contrat avec les Editions OMS, distributeur des publications du CIRC. La diffusion commerciale comporte à présent deux volets : Les Editions OMS poursuivront la vente des produits imprimés, tandis que le CIRC se chargera de la diffusion de tous les produits numériques, confirmant ainsi sa décision stratégique de privilégier les produits d'information numérique. Cette option permettra une diffusion plus rapide et meilleur marché des résultats de la recherche sur le cancer. La promotion de la diffusion numérique nécessite non seulement le développement de plate-formes internet propres au CIRC donnant accès aux publications, mais aussi des initiatives en matière de libre accès, telles que le dépôt des Monographies du CIRC dans la *National Library of Medicine's PubMed Bookshelf* (pour laquelle un contrat de dépôt est établi). Le CIRC s'est également joint au programme HINARI, grâce auquel les pays à revenu faible et intermédiaire peuvent avoir accès à ses produits gratuitement ou pour un coût minime. Avec l'aide d'un consultant pendant plusieurs mois, COM et le CIRC ont défini les priorités pour la prochaine diffusion et commercialisation des publications, ce qui a débouché sur toute une série de recommandations actuellement mises en œuvre.

En 2014, avec l'arrivée du nouveau Responsable de la gestion des connaissances et suite à la restructuration du Groupe COM, le **Centre de gestion des connaissances** a concentré ses efforts sur le développement d'une politique de libre accès pour le Centre, tout en poursuivant la coordination des activités de publication à travers le Centre. Il a également pris en charge les processus de simplification, l'examen et la sélection d'un système de soumission des manuscrits et d'un outil de gestion éditoriale, ainsi que la rationalisation et la planification des activités. Le CIRC sortira les volumes de la Classification OMS des Tumeurs sous format numérique pour la première fois, en 2015, une étape importante du développement des ressources numériques dans ce domaine, qui coïncidera avec la publication du dernier volume de la quatrième édition des *Blue Books* en version imprimée.

L'équipe des services internet poursuit le développement de toute une série de nouveaux sites internet dédiés aux différents projets du CIRC : [Low- and Middle-Income Countries \(LMICs\) Biobank and Cohort Building Network \(BCNet\)](#) ; [IARC Handbooks of Cancer Prevention](#) ; [EPIC](#) ; [PRECAMA study](#) ; [The African Breast Cancer - Disparities in Outcomes study](#) ; et [Education and Training Programme](#). L'équipe internet a également orchestré un certain nombre d'événements, notamment la Journée mondiale contre le Cancer et le lancement du *World Cancer Report 2014*, en février, ainsi que le lancement du nouveau Code européen contre le Cancer, en octobre. Elle continue aussi à assurer la diffusion quotidienne d'informations de haute qualité, optimisée pour une connexion à basse vitesse et bande étroite, et actualise en permanence les informations sur le cancer. Enfin, pour permettre le libre accès en ligne aux publications du CIRC, les publications suivantes ont été mises au format PDF, en 2014 : [IARC Scientific Publication No. 154: Biomarkers in Cancer Chemoprevention](#) ; [IARC Handbook of Cancer Prevention Volume 3: Vitamin A](#) ; [IARC Handbook of Cancer Prevention Volume 7: Breast Cancer Screening](#) ; et [IARC Handbook of Cancer Prevention Volume 14: Effectiveness of Tax and Price Policies for Tobacco Control](#). L'équipe a également participé à la refonte de l'intranet du CIRC, lancé avec succès par l'administration, fin octobre.

L'équipe des services d'édition et de traduction a édité des douzaines d'articles, de chapitres d'ouvrage, de rapports, de demandes de subventions, et traduit des documents

officiels de l'anglais vers le français et l'espagnol. Elle a également donné des cours de rédaction scientifique aux participants de l'Université d'Été, ainsi qu'au personnel du CIRC.

L'équipe média a publié 55 nouveaux articles du CIRC sur internet et diffusé 9 communiqués de presse internationaux. Elle a coordonné les opérations médiatiques de la Journée mondiale contre le Cancer, aux côtés de l'OMS et de l'UICC, avec une importante conférence de presse donnée à Londres pour le lancement du *World Cancer Report 2014*. Elle a également organisé le lancement du nouveau Code européen contre le Cancer, en octobre, avec une conférence de presse virtuelle mondiale. Elle a aussi participé au lancement de la deuxième édition de *The Cancer Atlas* de l'*American Cancer Society*, à Melbourne, début décembre, et médiatisé les conclusions de la première réunion après la relance des *IARC Handbooks of Cancer Prevention* (sur le dépistage du cancer du sein), mi-décembre.

Par ailleurs, COM a développé et produit une série de brochures institutionnelles à usages multiples, en anglais, en français et en espagnol, qui peuvent être utilisées comme carte de visite du CIRC dans différents contextes, ou servir de support à des présentations plus spécifiques, visant notamment la recherche de parrainages et de financements.

Après avoir testé et présenté un nouveau format, ainsi qu'un nouveau design pour les séries du CIRC, **l'équipe publications du CIRC** a participé à la préparation des volumes suivants.

Monographies du CIRC en ligne au format PDF :

- Volume 105 (2013) *Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes*
- Volume 106 (2014) *Trichloroethylene, Tetrachloroethylene and Some Other Chlorinated Agents*.

Monographies du CIRC version imprimée :

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

Autres publications :

- *World Cancer Report 2014*
- *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*, 4^{ème} édition
- *Planning and Developing Population-based Cancer Registration in Low- and Middle-income Settings*, IARC Technical Publication No. 43
- *Primary End-points for Prophylactic HPV Vaccine Trials*, IARC Working Group Report No. 7
- *Helicobacter pylori Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer*, IARC Working Group Report No. 8.

Site internet :

Code européen contre le Cancer, 4^{ème} édition (<http://cancer-code-europe.iarc.fr/>)

Ressource électronique :

International Classification of Diseases for Oncology: ICD-O-3 online (<http://codes.iarc.fr/>)

Groupe Education et formation (ETR)

L'éducation et la formation à la recherche sur le cancer constituent l'une des fonctions statutaires du CIRC, depuis sa création. Elles viennent compléter et étayer ses activités de recherche. Priorité est donnée aux chercheurs originaires des pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI) ou dont les travaux de recherche présentent un intérêt direct pour ces pays.

Il convient de souligner que si le Groupe Education et formation (ETR) supervise les activités du Centre en matière d'éducation et de formation, nombre d'entre elles sont menées par les Groupes de recherche du CIRC.

Programme de Formation et des bourses d'études du CIRC

En 2014, le Centre a accueilli plus d'une centaine de jeunes chercheurs et chercheurs extérieurs, financés par des bourses d'études du CIRC ou des fonds alloués aux projets des différents Groupes de recherche.

En 2014, onze nouvelles bourses d'études ont été attribuées et sept ont été prolongées pour une deuxième année. Les boursiers étaient originaires de 15 pays différents, dont 10 PRFI. Trois Bourses d'aide au retour ont également été accordées à des boursiers originaires des PRFI. Si un nombre aussi élevé de bourses ont pu être accordées, c'est grâce à l'obtention par ETR d'une deuxième subvention compétitive du 7^{ème} Programme-Cadre de recherche et développement de l'UE (EC-FP7 Marie Curie Actions-People-COFUND) qui couvre 40% des coûts liés aux bourses postdoctorales sur la période 2014–2018.

En vertu de l'accord bilatéral conclu avec le *Cancer Council Australia*, une bourse CIRC-Australie a été accordée en 2014 et une autre a été prolongée pour un an. De la même façon, aux termes de l'accord bilatéral conclu avec l'*Irish Cancer Society*, la première bourse postdoctorale CIRC-Irlande a été octroyée. D'autres partenariats similaires sont en cours de négociation avec plusieurs organismes.

Dans le cadre de la "Charte des Bourses postdoctorales du CIRC", sept cours génériques ont été organisés au CIRC, en 2014, pour donner aux chercheurs postdoctoraux les compétences pluridisciplinaires indispensables à leur carrière. Le dialogue permanent avec l'Association des jeunes chercheurs du CIRC a permis à ETR de préciser les besoins pour les prochains cours et d'apporter également son soutien à certaines activités de l'Association.

En 2014, les Professeurs Walter Prendiville (Irlande), Michael Leitzmann (Allemagne) et Kyle Steenland (Etats-Unis) ont bénéficié de l'Allocation pour chercheur extérieur.

Lancée en 2012, la Bourse de Perfectionnement « *Union for International Cancer Control (UICC)-CIRC* » qui permet à un des participants de l'Université d'été du CIRC de revenir au Centre pendant 3 mois pour parfaire sa formation et ses collaborations, a été accordée à un professionnel du registre du cancer, originaire du Sri Lanka. Une proposition conjointe avec l'UICC a été préparée pour lever des fonds et permettre ainsi de pérenniser et d'étendre cette initiative.

Cours du CIRC

L'Université d'été du CIRC en Epidémiologie du cancer est organisée chaque année à Lyon, en juin et juillet. En 2014, elle a reçu plus de 280 demandes, dont 64 ont été acceptées, avec 80% environ des participants originaires de PRFI. L'Université d'été a bénéficié du soutien financier supplémentaire du *National Cancer Institute (NCI)*, de la *Nordic Cancer Union (NCU)* et de la *Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Martin Luther University, Halle, Allemagne*.

Des cours spécialisés ont également été organisés par les groupes de recherche du CIRC, parfois avec l'aide d'ETR. Ainsi, 10 cours sur l'enregistrement des données du cancer ont eu lieu en partenariat avec les Pôles régionaux du CIRC de l'Initiative mondiale pour le développement des registres du cancer.

Un partenariat a été établi en Espagne avec l'Institut catalan d'Oncologie (ICO) pour organiser un cours en ligne conjoint CIRC/ICO en épidémiologie du cancer, destiné aux pays d'Amérique latine. Pour compléter le soutien initial apporté par le NCI des Etats-Unis, d'autres fonds sont recueillis pour lancer cette activité. Un nouveau site internet dédié au Programme d'Education et de Formation (<http://training.iarc.fr/>) a été lancé début 2014. Il s'agit de la première étape d'une future plate-forme d'apprentissage en ligne du CIRC à l'intention des publics cibles.

Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie (GHIS)

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

Le Dr Ramou Njie, médecin hépatologue, chef du projet, aidée d'une équipe d'agents chargés de l'enregistrement des cas de cancer, assure une surveillance étroite des maladies hépatiques chroniques et des cancers du foie dans les hôpitaux et les centres de santé à travers tout le pays. Elle est assistée par de jeunes médecins du Centre hospitalo-universitaire régional Edward Francis Small qu'elle a formés aux techniques d'échographie et de prélèvement de biopsies hépatiques. Les cas suspectés de cancer du foie sont en effet analysés par échographie, tomodensitométrie et dosage des taux d' α -fœtoprotéines, puis confirmés pour certains par examen histologique de biopsies hépatiques. Ce dernier examen est réalisé par deux pathologistes indépendants : le Professeur O. Khalil du CHU Edward Francis Small en Gambie, et le Professeur Rob Goldin de l'*Imperial College* à Londres. Tous les cas confirmés de cancer et de cirrhose hépatiques sont consignés dans le registre national du cancer.

Un projet collaboratif multicentrique, financé par l'Union européenne, PROLIFICA (Prévention de la fibrose hépatique et du cancer du foie en Afrique), visant à prévenir le cancer du foie grâce au dépistage et au traitement des personnes souffrant d'une infection chronique par le VHB, est à présent entré dans sa troisième année. Ce projet bénéficie d'un soutien supplémentaire en histopathologie, à travers la collaboration avec l'*Imperial College* à Londres, qui en est le centre coordinateur.

Situation actuelle

- Nous avons commencé à procéder au croisement des dossiers avec la base initiale des données vaccinales de GHIS. L'analyse est réalisée par le Dr Sir Andrew J. Hall, ancien Chef de GHIS, avec M. Morten Ervik au CIRC, à Lyon.
- Pour renforcer les diagnostics histologiques, les lames ont été envoyées à l'équipe d'histopathologie du CIRC pour validation.
- Le recrutement et la formation de deux agents supplémentaires, chargés de l'enregistrement des cancers, ont été entrepris l'année dernière pour renforcer le registre national du cancer et assurer la couverture de tout le pays.

Groupe Services de laboratoire et biobanque (LSB)

Le Groupe Services de laboratoire et biobanque (LSB) s'occupe des questions opérationnelles et de contrôle qualité, d'une grande importance pour forger l'avenir des laboratoires et de la biobanque du Centre, ainsi que pour soutenir la création et la modernisation des biobanques dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI).

Depuis sa création en 2010, les attentes du Groupe LSB ont changé, compte tenu non seulement, du nombre croissant de services fournis aux Groupes de recherche du CIRC et aux collaborateurs externes, mais aussi de l'assistance technique qu'il commence à apporter aux PRFI comme prévu. LSB doit notamment jouer un rôle plus actif dans le processus de gestion des services fournis et renforcer sa capacité de gestion des données, pour pouvoir s'adapter à l'évolution des biobanques et faire face à la demande croissante de services de base. Pour répondre à ces besoins, le Groupe a été restructuré. La nouvelle structure en place, depuis octobre 2014, répond aux nouvelles attentes et permet d'harmoniser en conséquence les ressources et les capacités du Groupe.

Services de laboratoire

Santé et sécurité

Les questions liées à la santé et à la sécurité sont traitées en étroite collaboration avec le Comité de santé et de sécurité au travail (CSST). Ainsi plusieurs propositions ont été portées à l'attention de ce Comité pour améliorer les conditions de travail dans les salles cryogéniques et offrir un environnement de travail plus sûr, avec notamment l'installation de caméras de surveillance quand le personnel travaille seul et l'installation d'un bouton d'urgence pour stopper l'arrivée d'azote liquide en cas de nécessité.

Une nouvelle autorisation pour la manipulation de produits radioactifs a été accordée pour les cinq prochaines années. Concernant l'utilisation d'organismes génétiquement modifiés (OGM), la demande de renouvellement est en cours. LSB organise régulièrement des sessions de formation pour informer le personnel de laboratoire et rappeler des points de sécurité.

Biobanque du CIRC

Infrastructure

Extension des installations de stockage : En réponse à la demande croissante d'installations pour stocker les échantillons recueillis lors des études du CIRC et offrir des conditions de conservation sûres, requises par les collaborateurs des PRFI, des fonds ont été débloqués pour sécuriser deux nouvelles cuves d'azote liquide et plusieurs congélateurs à -80 C. En collaboration avec les Services intérieurs (ASO), LSB a aménagé de la place pour accueillir 20 congélateurs supplémentaires. Le nouveau système de contrôle de température, SIRIUS, permet de gérer efficacement les conditions de stockage.

Gestion des échantillons : Le système interne de gestion de l'information (SAMI) est actuellement mis à jour et amélioré pour répondre aux nouvelles caractéristiques de la biobanque. Notamment, le programme peut désormais enregistrer des données relatives à la qualité des échantillons reçus et stockés au CIRC. L'inventaire et le catalogage des échantillons du CIRC progressent ; plus d'un million (en dehors de ceux de l'Etude prospective européenne sur alimentation et cancer [EPIC]) ont déjà été entrés dans SAMI. Il est également envisagé d'y transférer la base de données d'EPIC.

Centralisation des échantillons biologiques du CIRC : LSB établit des procédures standard pour la réception, l'archivage, le stockage et la répartition des échantillons biologiques. Il s'agit notamment d'enregistrer en ligne les nouveaux projets et échantillons, accompagnés de leurs données et documents respectifs, pour assurer un archivage centralisé. LSB élabore des Procédures opérationnelles standard (POS) et des Instructions de travail pour le transfert d'échantillons (entrants et sortants).

Collaborations internationales

BBMRI-ERIC : Le Centre a été admis au sein du Consortium pour une infrastructure paneuropéenne de recherche, BBMRI-ERIC (*pan-European Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure-European Research Infrastructure Consortium*) comme observateur dans la catégorie des organisations internationales. Le CIRC partagera avec le consortium son expérience des réseaux internationaux et des questions d'interopérabilité, pour veiller à ce que les structures compatibles, créées en Europe, soient accessibles à l'ensemble de la communauté internationale.

Soutien aux biobanques dans les PRFI : En 2013, en collaboration avec plusieurs organisations internationales et sociétés de biobanques, notamment avec le soutien du *National Cancer Institute* (NCI) des Etats-Unis, le CIRC a établi le Réseau de constitution de cohortes et de biobanques dans les PRFI (BCNet). Pour accroître la visibilité de BCNet et faciliter le partage des ressources et de l'information entre ses membres, le site internet du réseau (<http://bcnet.iarc.fr/>) a été lancé en septembre 2014. LSB apporte une assistance bilatérale à la constitution des biobanques, notamment celle de la biobanque nationale en Inde, hébergée par le *Tata Memorial Centre*, à Bombay. Des programmes de formation sont prévus sur site à l'intention des collègues de Pologne et de Lituanie. Cette initiative sera étendue à d'autres pays en ayant fait la demande.

Catalogue de la biobanque : Le programme de centralisation de la biobanque a abouti à la création d'un catalogue des échantillons biologiques du CIRC mis à disposition de la communauté internationale. Ce catalogue est disponible sur le site internet dédié à la biobanque (<http://ibb.iarc.fr/>), accompagné du Règlement d'accès aux échantillons biologiques du Centre. En 2014, en collaboration avec la BBMRI (*BioBanking and Molecular Resource Infrastructure*) de Suède, BCNet a commencé la mise au point d'un programme informatique pour établir un catalogue des ressources du réseau et faciliter ainsi le partage des ressources entre les membres du réseau et avec la communauté internationale. Une enquête d'évaluation des besoins a été réalisée en 2014, afin d'identifier les régions sur lesquelles doivent être ciblés les programmes de développement, notamment la formation et le transfert de technologie pour les membres des PRFI.

Conseil de Direction et Conseil scientifique

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) est né en mai 1965. Créé par une résolution de la XVIII^{ème} Assemblée mondiale de la Santé, à l'initiative de la France, il forme une extension de l'Organisation mondiale de la Santé. Il est gouverné par ses propres instances dirigeantes : le Conseil de Direction et le Conseil scientifique du CIRC.

Conseil de Direction

La politique générale du CIRC est supervisée par un Conseil de Direction, composé des représentants des Etats participants et du Directeur général de l'Organisation mondiale de la Santé. Il se réunit chaque année à Lyon en session ordinaire, généralement au cours de la semaine précédant l'Assemblée mondiale de la Santé de l'OMS. C'est le Conseil de Direction qui élit le Directeur du CIRC pour cinq ans. En mai 2013, le Dr Christopher Wild a été réélu pour un second mandat de cinq ans à dater du 1^{er} janvier 2014. Le Président du Conseil de Direction a pour mission de préparer les réunions avec le Secrétariat et de conseiller le Directeur tout au long de l'année.

Conseil scientifique

Le Conseil scientifique est composé de personnalités scientifiques hautement qualifiées, choisies au regard de leurs compétences techniques en matière de recherche sur le cancer et dans des domaines associés. Les membres du Conseil scientifique sont nommés en qualité d'experts et non de représentants des Etats participants. Lorsqu'une place se libère au Conseil scientifique, l'Etat participant qui a désigné le membre sortant peut proposer au maximum deux experts pour le remplacer. Les membres du Conseil scientifique sont nommés pour quatre ans par le Conseil de Direction. Le Conseil scientifique examine les activités scientifiques du Centre et formule des recommandations concernant son programme d'activités permanentes et ses priorités. Il se réunit chaque année en session ordinaire, fin janvier ou début février.

Budget

Pour l'exercice biennal 2014–2015, le Conseil de Direction du CIRC a voté un budget ordinaire de 40 424 491€. Un certain nombre de projets reçoivent également des fonds extrabudgétaires nationaux et internationaux. En 2013, environ 31% des dépenses totales du CIRC ont été financées sur des fonds extrabudgétaires.

Etats participants et Représentants au Conseil de Direction du CIRC Cinquante-sixième session, 15–16 mai 2014

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

Dr Mark Palmer, *Président*
Directeur, *International Strategy, Medical Research Council*
Londres

Dr Nathan Richardson
Chef, *Molecular and Cellular Medicine, Medical Research Council*
Londres

France

Professeur Agnès Buzyn, *Vice-présidente*
Présidente, Institut national du cancer (INCa)
Boulogne-Billancourt

M. Armel T'Kint De Roodenbeke
Ministère des Affaires étrangères
Paris

Suisse

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

Allemagne

Dr Chariklia Balas
Conseillère, *Division of Global Health, Federal Ministry of Health*
Bonn

Australie

Professeur Chris Baggoley
Médecin chef, *Department of Health*
Canberra

Autriche

Dr Hemma Bauer
Austrian Federal Ministry of Science, Research and Economy
Vienne

Belgique

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

Brésil

Dr Luiz Antonio Santini (*excusé*)
Directeur général, *Brazilian National Cancer Institute (INCA)*
Rio de Janeiro

Dr Marisa Dreyer Breitenbach
Coordinatrice de la recherche, *Brazilian National Cancer Institute (INCA)*
Rio de Janeiro

Canada

Dr Stephen M. Robbins
Directeur scientifique, *Institute of Cancer Research*
Canadian Institutes of Health Research, University of Calgary
Calgary, Alberta

Mme Lucero Hernandez
Conseillère principale, Division des relations multilatérales
Direction des Affaires internationales pour la Santé
Ottawa, Ontario

Danemark

Professeur Herman Autrup
University of Aarhus School of Public Health
Aarhus

Espagne

Dr Rafael de Andrés Medina
Chef, *Doc. and Technical Studies Department, Instituto de Salud Carlos III*
Madrid

Etats-Unis d'Amérique

Dr Lisa Stevens
Directrice adjointe, *Planning and Operations, Center for Global Health*
National Cancer Institute, Department of Health and Human Services
Rockville, Maryland

Dr Charlie Darr
Analyste santé internationale, *Multilateral Office*
Office of Global Affairs, Department of Health and Human Services
Washington, DC

Dr Pamela Protzel-Berman
Directrice adjointe, *Division of Cancer Prevention and Control*
Centers for Disease Control and Prevention, Department of Health and Human Services
Atlanta, Géorgie

Fédération de Russie

Dr Svetlana Axelrod
Directrice adjointe, *Department of International Cooperation and Public Relations*
Ministry of Health
Moscou

Mme Lidia Gabuniya
Spécialiste, *Department of International Cooperation and Public Relations*
Ministry of Health
Moscou

Professeur Boris Alexeev
Directeur adjoint, *P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology*
Moscou

Finlande

Professeur Juhani Eskola
Directeur général, *National Institute for Health and Welfare (THL)*
Helsinki

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

Inde

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

Irlande

M. Keith Comiskey
Department of Health
Dublin

Italie

Pas de représentant

Japon

Dr Yousuke Takasaki
Directeur adjoint, Division des affaires internationales
Ministry of Health, Labour and Welfare
Tokyo

M. Kenji Okada
Ministry of Health, Labour and Welfare
Tokyo

Norvège

Dr Edgar Rivedal
Coordinateur scientifique, *Norwegian Scientific Committee for Food Safety*
Oslo

Dr Karianne Solaas
Conseillère principale, *The Research Council of Norway*
Oslo

Pays-Bas

Dr Jack Hutten
Chef, *Division of Public Health Care*
Ministry of Health, Welfare and Sport
La Hague

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

Qatar

Dr Faleh Mohamed Hussain Ali
Secrétaire général adjoint aux Affaires politiques, *The Supreme Council of Health*
Doha

République de Corée

Dr Duk-Hyoung Lee
Directeur, *National Cancer Control Institute, National Cancer Center*
Gyeonggi-do

Suède

Professeur Mats Ulfendahl
Secrétaire général, *Swedish Research Council – Medicine*
Stockholm

Turquie

Professeur Murat Tuncer (*excusé*)
Recteur, *Hacettepe University*
Ankara

Organisation mondiale de la Santé

Dr Oleg Chestnov
Sous-directeur général, Maladies non transmissibles et Santé mentale (NMH)
Siège de l'OMS, Genève

Mme Joanne McKeough
Bureau du Conseiller juridique
Siège de l'OMS, Genève

Dr Andreas Ullrich
Médecin, Prévention des Maladies non transmissibles (PND)
Siège de l'OMS, Genève

Observateurs

Conseil scientifique

Président sortant, Conseil scientifique

Professeur Mads Melbye (*excusé*)

Présidente entrante, Conseil scientifique

Professeur Cornelia (Neli) Ulrich

Union internationale contre le cancer (UICC)

M. Juerg Boller

Directeur exécutif, Union international contre le cancer (UICC)

Genève, Suisse

Afrique du Sud

Mme Sandhya Singh

Directrice – Maladies non transmissibles

National Department of Health

Prétoria

Commissaire aux comptes

M. Lito Q. Martin (*excusé*)

Directeur, *International Audit and Relations Office, Commission de vérification des comptes*

Quezon City, Philippines

Membres du Conseil scientifique (2014)

Professeur Mads Melbye (**Président**)

Vice-président exécutif, *Statens Serum Institut*
Copenhague, Danemark

Professeur Dr Cornelia (Neli) Ulrich (**Vice-présidente**)

National Center for Tumor Diseases (NCT) Heidelberg
Division of Preventive Oncology
German Cancer Research Center
Heidelberg, Allemagne

Professeur Paul W. Dickman (**Rapporteur**)

Department of Medical Epidemiology and Biostatistics (MEB)
Karolinska Institutet
Stockholm, Suède

Dr Al-Hareth M. Al-Khater

Acting Medical Director, National Center for Cancer Care & Research
Hamad Medical Corporation Office
Doha, Qatar

Dr Ahti Anttila

Mass Screening Registry/Finnish Cancer Registry
Helsinki, Finlande

Dr Nuria Aragonés

Environmental and Cancer Epidemiology
National Center of Epidemiology
Instituto de Salud Carlos III
Madrid, Espagne

Professeur James F. Bishop

Directeur exécutif
Victorian Comprehensive Cancer Centre
Royal Melbourne Hospital
Victoria, Australie

Professeur Bettina Borisch

Institute of Social and Preventive Medicine
University of Geneva Medical School
Genève, Suisse

Professeur Françoise Clavel-Chapelon

Directrice, Nutrition, hormones et santé des femmes
INSERM U1018
Villejuif, France

Dr Luca Gianni

Directrice, *Department of Medical Oncology*
Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor
Milan, Italie

Dr Inger Torhild Gram
Institute for Community Medicine
University of Tromsø
Tromsø, Norvège

Dr Murat Gültekin
Cancer Control Department
Ministry of Health of Turkey
Ankara, Turquie

Professeur Lukas A. Huber
Directeur, *Biocenter and Cell Biology Division*
Medical University Innsbruck
Innsbruck, Autriche

Professeur Nicholas C. Jones
Paterson Institute for Cancer Research
Christie Hospital NHS Trust
Manchester, Royaume-Uni

Dr In-Hoo Kim
Directeur, *Research Institute*
National Cancer Center
Goyang, République de Corée

Dr Deirdre Murray
National Cancer Control Programme Office
Department of Public Health, HSE South (Cork & Kerry)
Cork, Irlande

Dr Luis Felipe Ribeiro Pinto
Chef, *Molecular Carcinogenesis Program*
Chef, *Education, Brazilian National Cancer Institute (INCA)*
Rio de Janeiro, Brésil

Professeur Thangarajan Rajkumar
Department of Molecular Oncology
Cancer Institute (WIA)
Madras, Inde

Professeur Martyn Smith
Division of Environmental Health Sciences, School of Public Health
University of California
Berkeley, Californie, Etats-Unis

Professeur Christos Sotiriou
Institut Jules Bordet
Bruxelles, Belgique

Professeur John J. Spinelli
Chef, *Cancer Control Research*
British Columbia Cancer Agency
Vancouver, Colombie britannique, Canada

Dr Sergei Tjulandin
Cancer Research Center (CRC)
Moscou, Fédération de Russie

Professeur Piet A. van den Brandt
Department of Epidemiology
Maastricht University
Maastricht, Pays-Bas

Dr Teruhiko Yoshida
Chef, *Division of Genetics*
National Cancer Center Research Institute (NCCRI)
Tokyo, Japon

Publications du CIRC 2014

- Abbas S, Linseisen J, Rohrmann S, Beulens JW, Buijsse B, Amiano P, et coll. (2014). Dietary vitamin D intake and risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: the EPIC-InterAct study. *Eur J Clin Nutr.* 68(2):196–202. <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2013.235> PMID:24253760
- Adewole I, Martin DN, Williams MJ, Adebamowo C, Bhatia K, Berling C, et coll. (2014). Building capacity for sustainable research programmes for cancer in Africa. *Nat Rev Clin Oncol.* 11(5):251–9. <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.37> PMID:24614139
- Agarwal D, Pineda S, Michailidou K, Herranz J, Pita G, Moreno LT, et coll.; kConFab Investigators; Australian Ovarian Cancer Study Group; GENICA Network; TNBCC (2014). FGF receptor genes and breast cancer susceptibility: results from the Breast Cancer Association Consortium. *Br J Cancer.* 110(4):1088–100. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.769> PMID:24548884
- Ahrens W, Pohlabein H, Foraita R, Nelis M, Lagiou P, Lagiou A, et coll. (2014). Oral health, dental care and mouthwash associated with upper aerodigestive tract cancer risk in Europe: the ARCAGE study. *Oral Oncol.* 50(6):616–25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.03.001> PMID:24680035
- Aleksandrova K, Boeing H, Nöthlings U, Jenab M, Fedirko V, Kaaks R, et coll. (2014). Inflammatory and metabolic biomarkers and risk of liver and biliary tract cancer. *Hepatology.* 60(3):858–71. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27016> PMID:24443059
- Aleksandrova K, Drogan D, Boeing H, Jenab M, Bas Bueno-de-Mesquita H, Jansen E, et coll. (2014). Adiposity, mediating biomarkers and risk of colon cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Int J Cancer.* 134(3):612–21. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28368> PMID:23824948
- Aleksandrova K, Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Fedirko V, Kaaks R, Lukanova A, et coll. (2014). Biomarker patterns of inflammatory and metabolic pathways are associated with risk of colorectal cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Eur J Epidemiol.* 29(4):261–75. <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-014-9901-8> PMID:24791703
- Aleksandrova K, Pischon T, Jenab M, Bueno-de-Mesquita H, Fedirko V, Norat T, et coll. (2014). Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study. *BMC Med.* 12(1):168. <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-014-0168-4> PMID:25319089
- Amadou A, Torres Mejia G, Fagherazzi G, Ortega C, Angeles-Llerenas A, Chajes V, et coll. (2014). Anthropometry, silhouette trajectory, and risk of breast cancer in Mexican women. *Am J Prev Med.* 46(3) Suppl 1:S52–64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2013.10.024> PMID:24512931
- Anantharaman D, Chabrier A, Gaborieau V, Franceschi S, Herrero R, Rajkumar T, et coll. (2014). Genetic variants in nicotine addiction and alcohol metabolism genes, oral cancer risk and the propensity to smoke and drink alcohol: a replication study in India. *PLoS One.* 9(2):e88240. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0088240> PMID:24505444
- Anantharaman D, Gheit T, Waterboer T, Halec G, Carreira C, Abedi-Ardekani B, et coll. (2014). No causal association identified for human papillomavirus infections in lung cancer. *Cancer Res.* 74(13):3525–34. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-3548> PMID:24760422
- Antoni S, Soerjomataram I, Moore S, Ferlay J, Sitas F, Smith DP, et coll. (2014). The ban on phenacetin is associated with changes in the incidence trends of upper-urinary tract cancers in Australia. *Aust N Z J Public Health.* 38(5):455–8. <http://dx.doi.org/10.1111/1753-6405.12252> PMID:25169832
- Arbyn M, Verdoort F, Snijders PJ, Verhoef VM, Suonio E, Dillner L, et coll. (2014). Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 15(2):172–83. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70570-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70570-9) PMID:24433684
- Arnold M, Liu L, Kenter GG, Creutzberg CL, Coebergh JW, Soerjomataram I (2014). Second primary cancers in survivors of cervical cancer in The Netherlands: implications for prevention and surveillance. *Radiother Oncol.* 111(3):374–81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2014.04.011> PMID:24833558
- Arnold M, Moore SP, Hassler S, Ellison-Loschmann L, Forman D, Bray F (2014). The burden of stomach cancer in indigenous populations: a systematic review and global assessment. *Gut.* 63(1):64–71. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305033> PMID:24153248
- Asiki G, Seeley J, Srey C, Baisley K, Lightfoot T, Archileo K, et coll. (2014). A pilot study to evaluate aflatoxin exposure in a rural Ugandan population. *Trop Med Int Health.* 19(5):592–9. <http://dx.doi.org/10.1111/tmi.12283> PMID:24612197

- Asztalos M, Huybrechts I, Temme E, Van Oyen H, Vandevijvere S (2014). Association of physical activity, waist circumference and body mass index with subjective health among Belgian adults. *Eur J Public Health*. 24(2):205–9. <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckt069> PMID:23756647
- Auvinen A, Seppä K, Pasanen K, Kurttio P, Patama T, Pukkala E, et coll. (2014). Chernobyl fallout and cancer incidence in Finland. *Int J Cancer*. 134(9):2253–63. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28554> PMID:24135935
- Babron MC, Kazma R, Gaborieau V, McKay J, Brennan P, Sarasin A, et coll. (2014). Genetic variants in DNA repair pathways and risk of upper aerodigestive tract cancers: combined analysis of data from two genome-wide association studies in European populations. *Carcinogenesis*. 35(7):1523–7. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgu075> PMID:24658182
- Badwe RA, Dikshit R, Laversanne M, Bray F (2014). Cancer incidence trends in India. *Jpn J Clin Oncol*. 44(5):401–7. <http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyu040> PMID:24755545
- Bailey HD, Fritschi L, Infante-Rivard C, Glass DC, Miligi L, Dockerty JD, et coll. (2014). Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: findings from the childhood leukemia international consortium. *Int J Cancer*. 135(9):2157–72. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28854> PMID:24700406
- Bailey HD, Fritschi L, Metayer C, Infante-Rivard C, Magnani C, Petridou E, et coll. (2014). Parental occupational paint exposure and risk of childhood leukemia in the offspring: findings from the Childhood Leukemia International Consortium. *Cancer Causes Control*. 25(10):1351–67. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-014-0441-z> PMID:25088805
- Barraza-Villarreal A, Escamilla-Nuñez MC, Schilman A, Hernandez-Cadena L, Li Z, Romanoff L, et coll. (2014). Lung function, airway inflammation, and polycyclic aromatic hydrocarbons exposure in mexican schoolchildren: a pilot study. *J Occup Environ Med*. 56(4):415–9. <http://dx.doi.org/10.1097/JOM.000000000000111> PMID:24500378
- Baumgarten P, Harter PN, Tönjes M, Capper D, Blank AE, Sahm F, et coll. (2014). Loss of FUBP1 expression in gliomas predicts *FUBP1* mutation and is associated with oligodendroglial differentiation, *IDH1* mutation and 1p/19q loss of heterozygosity. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 40(2):205–16. <http://dx.doi.org/10.1111/nan.12088> PMID:24117486
- Baussano I, Dillner J, Lazzarato F, Ronco G, Franceschi S (2014). Upscaling human papillomavirus vaccination in high-income countries: impact assessment based on transmission model. *Infect Agent Cancer*. 9(1):4. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-9378-9-4> PMID:24438317
- Baussano I, Franceschi S, Plummer M (2014). Infection transmission and chronic disease models in the study of infection-associated cancers. *Br J Cancer*. 110(1):7–11. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.740> PMID:24300979
- Bazot Q, Deschamps T, Tafforeau L, Siouda M, Leblanc P, Harth-Hertle ML, et coll. (2014). Epstein-Barr virus nuclear antigen 3A protein regulates CDKN2B transcription via interaction with MIZ-1. *Nucleic Acids Res*. 42(15):9700–16. <http://dx.doi.org/10.1093/nar/gku697> PMID:25092922
- Bedoya AM, Tate DJ, Baena A, Córdoba CM, Borrero M, Pareja R, et coll. (2014). Immunosuppression in cervical cancer with special reference to arginase activity. *Gynecol Oncol*. 135(1):74–80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.07.096> PMID:25084511
- Béghin L, Dauchet L, De Vriendt T, Cuenca-García M, Manios Y, Toti E, et coll.; HELENA Study Group (2014). Influence of parental socio-economic status on diet quality of European adolescents: results from the HELENA study. *Br J Nutr*. 111(7):1303–12. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114513003796> PMID:24330831
- Bel-Serrat S, Mouratidou T, Huybrechts I, Cuenca-García M, Manios Y, Gómez-Martínez S, et coll. (2014). The role of dietary fat on the association between dietary amino acids and serum lipid profile in European adolescents participating in the HELENA Study. *Eur J Clin Nutr*. 68(4):464–73. <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2013.284> PMID:24495993
- Bel-Serrat S, Mouratidou T, Jiménez-Pavón D, Huybrechts I, Cuenca-García M, Mistura L, et coll.; HELENA Study Group (2014). Is dairy consumption associated with low cardiovascular disease risk in European adolescents? Results from the HELENA Study. *Pediatr Obes*. 9(5):401–10. <http://dx.doi.org/10.1111/j.2047-6310.2013.00187.x> PMID:23852857
- Bellaminutti S, Seraceni S, De Seta F, Gheit T, Tommasino M, Comar M (2014). HPV and *Chlamydia trachomatis* co-detection in young asymptomatic women from high incidence area for cervical cancer. *J Med Virol*. 86(11):1920–5. PMID:25132162

- Benbrahim-Tallaa L, Lauby-Secretan B, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, El Ghissassi F, et coll.; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group (2014). Carcinogenicity of perfluorooctanoic acid, tetrafluoroethylene, dichloromethane, 1,2-dichloropropane, and 1,3-propane sultone. *Lancet Oncol.* 15(9):924–5. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70316-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70316-X) PMID:25225686
- Benson VS, Pirie K, Schüz J, Reeves GK, Beral V, Green J (2014). Authors' response to: the case of acoustic neuroma: comment on mobile phone use and risk of brain neoplasms and other cancers. *Int J Epidemiol.* 43(1):275. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyt186> PMID:24078152
- Béranger R, Blain J, Baudinet C, Faure E, Fléchon A, Boyle H, et coll. (2014). Testicular germ cell tumours and early exposures to pesticides: the TESTEPERA pilot study. [Article in French] *Bull Cancer.* 101(3):225–35. <http://dx.doi.org/10.1684/bdc.2014.1901> PMID:24691186
- Béranger R, Pérol O, Bujan L, Faure E, Blain J, Le Cornet C, et coll. (2014). Studying the impact of early life exposures to pesticides on the risk of testicular germ cell tumors during adulthood (TESTIS project): study protocol. *BMC Cancer.* 14:563. PMID:25095793
- Berwick M, MacArthur J, Orlow I, Kanetsky P, Begg CB, Luo L, et coll.; GEM Study Group (2014). *MITF* E318K's effect on melanoma risk independent of, but modified by, other risk factors. *Pigment Cell Melanoma Res.* 27(3):485–8. <http://dx.doi.org/10.1111/pcmr.12215> PMID:24406078
- Bijlsma M, Rendering A, Chin-On N, Debska A, von Karsa L, Knöpnadel J, et coll. (2014). Quality criteria for health checks: development of a European consensus agreement. *Prev Med.* 67:238–41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2014.08.005> PMID:25117528
- Bonora E, Rizzato C, Diquigiovanni C, Oudot-Mellakh T, Campa D, Vargiolu M, et coll.; NMTC Consortium (2014). The *FOXE1* locus is a major genetic determinant for familial nonmedullary thyroid carcinoma. *Int J Cancer.* 134(9):2098–107. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28543> PMID:24127282
- Boraska V, Franklin CS, Floyd JA, Thornton LM, Huckins LM, Southam L, et coll.; Wellcome Trust Case Control Consortium 3 (2014). A genome-wide association study of anorexia nervosa. *Mol Psychiatry.* 19(10):1085–94. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2013.187> PMID:24514567
- Börnhorst C, Bel-Serrat S, Huybrechts I, Moreno LA, Pigeot I (2014). Reply to "Letter to the editor: Issues to consider in children's dietary assessment" by T. Burrows and Erratum. *Clin Nutr.* 33(4):727. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2014.04.006> PMID:24814380
- Börnhorst C, Bel-Serrat S, Pigeot I, Huybrechts I, Ottavaere C, Sioen I, et coll.; IDEFICS consortium (2014). Validity of 24-h recalls in (pre-)school aged children: comparison of proxy-reported energy intakes with measured energy expenditure. *Clin Nutr.* 33(1):79–84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2013.03.018> PMID:23622780
- Borraccino A, Migliore E, Piccioni P, Baussano I, Carosso A, Bugiani M (2014). Yield of tuberculosis contact investigation in a low-incidence country. *J Infect.* 68(5):448–54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2013.12.005> PMID:24418415
- Bosetti C, Rosato V, Li D, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, et coll. (2014). Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol.* 25(10):2065–72. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu276> PMID:25057164
- Boto-Ordóñez M, Rothwell JA, Andres-Lacueva C, Manach C, Scalbert A, Urpi-Sarda M (2014). Prediction of the wine polyphenol metabolic space: an application of the Phenol-Explorer database. *Mol Nutr Food Res.* 58(3):466–77. <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201300411> PMID:24123832
- Braganza MZ, de González AB, Schonfeld SJ, Wentzensen N, Brenner AV, Kitahara CM (2014). Benign breast and gynecologic conditions, reproductive and hormonal factors, and risk of thyroid cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* 7(4):418–25. <http://dx.doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-13-0367> PMID:24449056
- Brenner DR, Wozniak MB, Feyt C, Holcatova I, Janout V, Foretova L, et coll. (2014). Physical activity and risk of pancreatic cancer in a central European multicenter case-control study. *Cancer Causes Control.* 25(6):669–81. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-014-0370-x> PMID:24695987
- Brinton LA, Cook MB, McCormack V, Johnson KC, Olsson H, Casagrande JT, et coll.; European Rare Cancer Study Group (2014). Anthropometric and hormonal risk factors for male breast cancer: male breast cancer pooling project results. *J Natl Cancer Inst.* 106(3):djt465. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djt465> PMID:24552677
- Buckland G, Ros MM, Roswall N, Bueno-de-Mesquita HB, Travier N, Tjonneland A, et coll. (2014). Adherence to the Mediterranean diet and risk of bladder cancer in the EPIC cohort study. *Int J Cancer.* 134(10):2504–11. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28573> PMID:24226765

- Bunyavanich S, Schadt EE, Himes BE, Lasky-Su J, Qiu W, Lazarus R, et coll. (2014). Integrated genome-wide association, coexpression network, and expression single nucleotide polymorphism analysis identifies novel pathway in allergic rhinitis. *BMC Med Genomics*. 7(1):48. <http://dx.doi.org/10.1186/1755-8794-7-48> PMID:25085501
- Bussu F, Sali M, Gallus R, Petrone G, Zannoni GF, Autorino R, et coll. (2014). Human papillomavirus (HPV) infection in squamous cell carcinomas arising from the oropharynx: detection of HPV DNA and p16 immunohistochemistry as diagnostic and prognostic indicators—a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 89(5):1115–20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.04.044> PMID:25035216
- Campos NG, Burger EA, Sy S, Sharma M, Schiffman M, Rodriguez AC, et coll. (2014). An updated natural history model of cervical cancer: derivation of model parameters. *Am J Epidemiol*. 180(5):545–55. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwu159> PMID:25081182
- Cao Y, Lindström S, Schumacher F, Stevens VL, Albanes D, Berndt S, et coll. (2014). Insulin-like growth factor pathway genetic polymorphisms, circulating IGF1 and IGFBP3, and prostate cancer survival. *J Natl Cancer Inst*. 106(6):dju085. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dju218> PMID:24824313
- Cao Y, Lindström S, Schumacher F, Stevens VL, Albanes D, Berndt S, et coll. (2014). Insulin-like growth factor pathway genetic polymorphisms, circulating IGF1 and IGFBP3, and prostate cancer survival. *J Natl Cancer Inst*. 106(6):dju085. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dju085> PMID:24824313
- Carbone A, Vaccher E, Gloghini A, Pantanowitz L, Abayomi A, de Paoli P, et coll. (2014). Diagnosis and management of lymphomas and other cancers in HIV-infected patients. *Nat Rev Clin Oncol*. 11(4):223–38. <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.31> PMID:24614140
- Castelino JM, Dominguez-Salas P, Routledge MN, Prentice AM, Moore SE, Hennig BJ, et coll. (2014). Seasonal and gestation stage associated differences in aflatoxin exposure in pregnant Gambian women. *Trop Med Int Health*. 19(3):348–54. <http://dx.doi.org/10.1111/tmi.12250> PMID:24372685
- Castellsagué X, Pawlita M, Roura E, Margall N, Waterboer T, Bosch FX, et coll. (2014). Prospective seroepidemiologic study on the role of human papillomavirus and other infections in cervical carcinogenesis: evidence from the EPIC cohort. *Int J Cancer*. 135(2):440–52. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28665> PMID:24338606
- Castro FA, Dominguez A, Puschel K, Van De Wyngard V, Snijders PJF, Franceschi S, et coll. (2014). Serological prevalence and persistence of high-risk human papillomavirus infection among women in Santiago, Chile. *BMC Infect Dis*. 14(1):361. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-361> PMID:24990706
- Caygill CP, Gatenby PA, Herceg Z, Lima SC, Pinto LF, Watson A, et coll. (2014). Comparative genomic analysis of esophageal cancers. *Ann N Y Acad Sci*. 1325(1):69–76. <http://dx.doi.org/10.1111/nyas.12524> PMID:25266016
- Cerhan JR, Berndt SI, Vijai J, Ghesquières H, McKay J, Wang SS, et coll. (2014). Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for diffuse large B cell lymphoma. *Nat Genet*. 46(11):1233–8. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.3105> PMID:25261932
- Chajès V, Romieu I (2014). Nutrition and breast cancer. *Maturitas*. 77(1):7–11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.10.004> PMID:24215727
- Chavan S, Bray F, Lortet-Tieulent J, Goodman M, Jemal A (2014). International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol*. 66(1):59–73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.10.001> PMID:24451595
- Chen AA, Heideman DA, Boon D, Chen Z, Burk RD, De Vuyst H, et coll. (2014). Human papillomavirus 33 worldwide genetic variation and associated risk of cervical cancer. *Virology*. 448:356–62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2013.10.033> PMID:24314666
- Chen AA, Heideman DA, Boon D, Gheit T, Snijders PJ, Tommasino M, et coll.; IARC HPV Variant Study Group (2014). Human papillomavirus 45 genetic variation and cervical cancer risk worldwide. *J Virol*. 88(8):4514–21. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.03534-13> PMID:24501412
- Chuang SC, Fanidi A, Ueland PM, Relton C, Middtun O, Vollset SE, et coll. (2014). Circulating biomarkers of tryptophan and the kynurenine pathway and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 23(3):461–8. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0770> PMID:24357106
- Clarys P, Delliens T, Huybrechts I, Deriemaeker P, Vanaelst B, De Keyzer W, et coll. (2014). Comparison of nutritional quality of the vegan, vegetarian, semi-vegetarian, pesco-vegetarian and omnivorous diet. *Nutrients*. 6(3):1318–32. <http://dx.doi.org/10.3390/nu6031318> PMID:24667136
- Combes JD, Franceschi S (2014). Role of human papillomavirus in non-oropharyngeal head and neck cancers. *Oral Oncol*. 50(5):370–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.11.004> PMID:24331868

- Combes JD, Pawlita M, Waterboer T, Hammouda D, Rajkumar T, Vanhems P, et coll. (2014). Antibodies against high-risk human papillomavirus proteins as markers for invasive cervical cancer. *Int J Cancer*. 135(10):2453–61. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28888> PMID:24729277
- Companiononi O, Bonet C, Muñoz X, Weiderpass E, Panico S, Tumino R, et coll. (2014). Polymorphisms of *Helicobacter pylori* signaling pathway genes and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer-Eurgast cohort. *Int J Cancer*. 134(1):92–101. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28357> PMID:23824692
- Cortot AB, Younes M, Martel-Planche G, Guibert B, Isaac S, Souquet PJ, et coll. (2014). Mutation of *TP53* and alteration of p14(arf) expression in *EGFR*- and *KRAS*-mutated lung adenocarcinomas. *Clin Lung Cancer*. 15(2):124–30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2013.08.003> PMID:24169260
- Couraud S, Vaca-Paniagua F, Villar S, Oliver J, Schuster T, Blanché H, et coll.; BioCAST/IFCT-1002 investigators (2014). Noninvasive diagnosis of actionable mutations by deep sequencing of circulating free DNA in lung cancer from never-smokers: a proof-of-concept study from BioCAST/IFCT-1002. *Clin Cancer Res*. 20(17):4613–24. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-3063> PMID:25013125
- Cozen W, Timofeeva MN, Li D, Diepstra A, Hazelett D, Delahaye-Sourdeix M, et coll. (2014). A meta-analysis of Hodgkin lymphoma reveals 19p13.3 *TCF3* as a novel susceptibility locus. *Nat Commun*. 5:3856. <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms4856> PMID:24920014
- Crispim SP, Nicolas G, Casagrande C, Knaze V, Illner AK, Huybrechts I, et coll. (2014). Quality assurance of the international computerised 24 h dietary recall method (EPIC-Soft). *Br J Nutr*. 111(3):506–15. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114513002766> PMID:24001201
- Crowe FL, Appleby PN, Travis RC, Barnett M, Brasky TM, Bueno-de-Mesquita HB, et coll.; Endogenous Hormones, Nutritional Biomarkers and Prostate Cancer Collaborative Group (2014). Circulating fatty acids and prostate cancer risk: individual participant meta-analysis of prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 106(9):dju240. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dju240> PMID:25210201
- Cuenca-García M, Ortega FB, Ruiz JR, Labayen I, Moreno LA, Patterson E, et coll.; HELENA Study Group (2014). More physically active and leaner adolescents have higher energy intake. *J Pediatr*. 164(1):159–66, e2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.08.034> PMID:24094763
- Currier JM, Ishida MC, González-Horta C, Sánchez-Ramírez B, Ballinas-Casarrubias L, Gutiérrez-Torres DS, et coll. (2014). Associations between arsenic species in exfoliated urothelial cells and prevalence of diabetes among residents of Chihuahua, Mexico. *Environ Health Perspect*. 122(10):1088–94. PMID:25000461
- Dadvand P, Nieuwenhuijsen MJ, Agustí À, de Batlle J, Benet M, Beelen R, et coll. (2014). Air pollution and biomarkers of systemic inflammation and tissue repair in COPD patients. *Eur Respir J*. 44(3):603–13. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00168813> PMID:24558180
- Dai Y, Cros MP, Pontoizeau C, Elena-Hermann B, Bonn GK, Hainaut P (2014). Downregulation of transcription factor E4F1 in hepatocarcinoma cells: HBV-dependent effects on autophagy, proliferation and metabolism. *Carcinogenesis*. 35(3):635–50. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgt353> PMID:24163401
- Dallat MA, Soerjomataram I, Hunter RF, Tully MA, Cairns KJ, Kee F (2014). Urban greenways have the potential to increase physical activity levels cost-effectively. *Eur J Public Health*. 24(2):190–5. <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckt035> PMID:23531527
- Damiola F, Byrnes G, Moissonnier M, Pertesi M, Deltour I, Fillon A, et coll. (2014). Contribution of *ATM* and *FOXO1* (*TTF2*) to risk of papillary thyroid carcinoma in Belarusian children exposed to radiation. *Int J Cancer*. 134(7):1659–68. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28483> PMID:24105688
- Damiola F, Pertesi M, Oliver J, Le Calvez-Kelm F, Voegelé C, Young EL, et coll. (2014). Rare key functional domain missense substitutions in *MRE11A*, *RAD50*, and *NBN* contribute to breast cancer susceptibility: results from a Breast Cancer Family Registry case-control mutation-screening study. *Breast Cancer Res*. 16(3):R58. <http://dx.doi.org/10.1186/bcr3669> PMID:24894818
- de Martel C, Plummer M, Franceschi S (2014). Infections causing cancers: world burden and potential for prevention. *Public Health Forum*, 22:12.e1–12.e4.
- De Vuyst H, Mugo NR, Franceschi S, McKenzie K, Tenet V, Njoroge J, et coll. (2014). Residual disease and HPV persistence after cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 in HIV-positive women in Kenya. *PLoS One*. 9(10):e111037. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0111037> PMID:25343563
- Denholm R, Schüz J, Straif K, Stücker I, Jöckel KH, Brenner DR, et coll. (2014). Is previous respiratory disease a risk factor for lung cancer? *Am J Respir Crit Care Med*. 190(5):549–59. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201402-0338OC> PMID:25054566

- Dickens C, Joffe M, Jacobson J, Venter F, Schüz J, Cubasch H, et coll. (2014). Stage at breast cancer diagnosis and distance from diagnostic hospital in a periurban setting: a South African public hospital case series of over 1,000 women. *Int J Cancer*. 135(9):2173–82. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28861> PMID:24658866
- Dik VK, Bueno-de-Mesquita HB, Van Oijen MG, Siersema PD, Uiterwaal CS, Van Gils CH, et coll. (2014). Coffee and tea consumption, genotype-based *CYP1A2* and *NAT2* activity and colorectal cancer risk—results from the EPIC cohort study. *Int J Cancer*. 135(2):401–12. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28655> PMID:24318358
- Dik VK, Murphy N, Siersema PD, Fedirko V, Jenab M, Kong SY, et coll. (2014). Prediagnostic intake of dairy products and dietary calcium and colorectal cancer survival—results from the EPIC cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 23(9):1813–23. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0172> PMID:24917183
- Dolman L, Sauvaget C, Muwonge R, Sankaranarayanan R (2014). Meta-analysis of the efficacy of cold coagulation as a treatment method for cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *BJOG*. 121(8):929–42. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12655> PMID:24597779
- Dossus L, Boutron-Ruault MC, Kaaks R, Gram IT, Vilier A, Fervers B, et coll. (2014). Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer*. 134(8):1871–88. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28508> PMID:24590452
- Dossus L, Jimenez-Corona A, Romieu I, Boutron-Ruault MC, Boutten A, Dupré T, et coll. (2014). C-reactive protein and postmenopausal breast cancer risk: results from the E3N cohort study. *Cancer Causes Control*. 25(4):533–9. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-014-0355-9> PMID:24504436
- Duarte-Salles T, Fedirko V, Stepien M, Trichopoulou A, Bamia C, Lagiou P, et coll. (2014). Dairy products and risk of hepatocellular carcinoma: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 135(7):1662–72. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28812> PMID:24615266
- Durães C, Muñoz X, Bonet C, García N, Venceslá A, Carneiro F, et coll. (2014). Genetic variants in the *IL1A* gene region contribute to intestinal-type gastric carcinoma susceptibility in European populations. *Int J Cancer*. 135(6):1343–55. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28776> PMID:24615437
- Ecsedi S, Hernandez-Vargas H, Lima SC, Vizkeleti L, Toth R, Lazar V, et coll. (2014). DNA methylation characteristics of primary melanomas with distinct biological behaviour. *PLoS One*. 9(5):e96612. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0096612> PMID:24832207
- El-Zaemey S, Heyworth J, Fritschi L (2014). Qat consumption among women living in Yemen. *Int J Occup Environ Med*. 5(2):109–11. PMID:24748003
- Emaus MJ, van Gils CH, Bakker MF, Bisschop CN, Monninkhof EM, Bueno-de-Mesquita HB, et coll. (2014). Weight change in middle adulthood and breast cancer risk in the EPIC-PANACEA study. *Int J Cancer*. 135(12):2887–99. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28926> PMID:24771551
- Eng A, Gallant Z, Shepherd J, McCormack V, Li J, Dowsett M, et coll. (2014). Digital mammographic density and breast cancer risk: a case–control study of six alternative density assessment methods. *Breast Cancer Res*. 16(5):439. <http://dx.doi.org/10.1186/s13058-014-0439-1> PMID:25239205
- Eng A, McCormack V, dos-Santos-Silva I (2014). Receptor-defined subtypes of breast cancer in indigenous populations in Africa: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 11(9):e1001720. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001720> PMID:25202974
- Erdmann F, Kaatsch P, Zeeb H, Roman E, Lightfoot T, Schüz J (2014). Survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia in West Germany: does socio-demographic background matter? *Eur J Cancer*. 50(7):1345–53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.01.028> PMID:24582913
- Escamilla-Núñez MC, Barraza-Villarreal A, Hernández-Cadena L, Navarro-Olivos E, Sly PD, Romieu I (2014). Omega-3 fatty acid supplementation during pregnancy and respiratory symptoms in children. *Chest*. 146(2):373–82. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.13-1432> PMID:24626819
- Espinosa-Parrilla Y, Muñoz X, Bonet C, Garcia N, Venceslá A, Yiannakouris N, et coll. (2014). Genetic association of gastric cancer with miRNA clusters including the cancer-related genes *MIR29*, *MIR25*, *MIR93* and *MIR106*: results from the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer*. 135(9):2065–76. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28850> PMID:24643999
- Etemadi A, Abnet CC, Kamangar F, Islami F, Khademi H, Pourshams A, et coll. (2014). Impact of body size and physical activity during adolescence and adult life on overall and cause-specific mortality in a large cohort study from Iran. *Eur J Epidemiol*. 29(2):95–109. <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-014-9883-6> PMID:24557643
- Fedirko V, Duarte-Salles T, Bamia C, Trichopoulou A, Aleksandrova K, Trichopoulos D, et coll. (2014). Prediagnostic circulating vitamin D levels and risk of hepatocellular carcinoma in European populations: a nested case-control study. *Hepatology*. 60(4):1222–30. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27079> PMID:24644045

- Fedirko V, Romieu I, Aleksandrova K, Pischon T, Trichopoulos D, Peeters PH, et coll. (2014). Pre-diagnostic anthropometry and survival after colorectal cancer diagnosis in Western European populations. *Int J Cancer*. 135(8):1949–60. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28841> PMID:24623514
- Fernández-Alvira JM, Bammann K, Pala V, Krogh V, Barba G, Eiben G, et coll. (2014). Country-specific dietary patterns and associations with socioeconomic status in European children: the IDEFICS study. *Eur J Clin Nutr*. 68(7):811–21. <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2014.78> PMID:24824009
- Ferrari P, Licaj I, Muller DC, Kragh Andersen P, Johansson M, Boeing H, et coll. (2014). Lifetime alcohol use and overall and cause-specific mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *BMJ Open*. 4(7):e005245. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005245> PMID:24993766
- Fiaschetti G, Abela L, Nonoguchi N, Dubuc AM, Remke M, Boro A, et coll. (2014). Epigenetic silencing of miRNA-9 is associated with HES1 oncogenic activity and poor prognosis of medulloblastoma. *Br J Cancer*. 110(3):636–47. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.764> PMID:24346283
- Figueroa JD, Han SS, Garcia-Closas M, Baris D, Jacobs EJ, Kogevinas M, et coll. (2014). Genome-wide interaction study of smoking and bladder cancer risk. *Carcinogenesis*. 35(8):1737–44. PMID:24662972
- Figueroa JD, Ye Y, Siddiq A, Garcia-Closas M, Chatterjee N, Prokunina-Olsson L, et coll. (2014). Genome-wide association study identifies multiple loci associated with bladder cancer risk. *Hum Mol Genet*. 23(5):1387–98. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddt519> PMID:24163127
- Flanagan L, Schmid J, Ebert M, Soucek P, Kunicka T, Liska V, et coll. (2014). *Fusobacterium nucleatum* associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 33(8):1381–90. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-014-2081-3> PMID:24599709
- Foliaki S, Brewer N, Pearce N, Snijders PJ, Meijer CJ, Waqatakirewa L, et coll. (2014). Prevalence of HPV infection and other risk factors in a Fijian population. *Infect Agent Cancer*. 9(1):14. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-9378-9-14> PMID:24891876
- Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P (2014). *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 348:g3174. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g3174> PMID:24846275
- Forouhi NG, Koulman A, Sharp SJ, Imamura F, Kröger J, Schulze MB, et coll. (2014). Differences in the prospective association between individual plasma phospholipid saturated fatty acids and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct case-cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2(10):810–8. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70146-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70146-9) PMID:25107467
- Franceschi S (2014). Intervention trials. In: Ahrens W, Pigeot I, editors. *Handbook of Epidemiology*, 2nd ed. Berlin, Germany: Springer-Verlag; pp. 365–388.
- Franceschi S (2014). HPV and cancer: a unique opportunity for cancer prevention. *Bull Suisse Cancer*. 34(3):191–2.
- Franceschi S, Baussano I (2014). Naturally acquired immunity against human papillomavirus (HPV): why it matters in the HPV vaccine era. *J Infect Dis*. 210(4):507–9. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiu143> PMID:24610878
- Franceschi S, Bray F (2014). Chronic conditions rising in low- and middle-income countries: the case of cancer control. In: *Cancer Control 2014: Cancer Care in Emerging Health Systems*. Woodbridge, United Kingdom: Global Health Dynamics; pp. 17–23.
- Fu YP, Kohaar I, Moore LE, Lenz P, Figueroa JD, Tang W, et coll. (2014). The 19q12 bladder cancer GWAS signal: association with cyclin E function and aggressive disease. *Cancer Res*. 74(20):5808–18. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1531> PMID:25320178
- Galanter JM, Gignoux CR, Torgerson DG, Roth LA, Eng C, Oh SS, et coll. (2014). Genome-wide association study and admixture mapping identify different asthma-associated loci in Latinos: the Genes-environments & Admixture in Latino Americans study. *J Allergy Clin Immunol*. 134(2):295–305. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.055> PMID:24406073
- Gallus S, Lugo A, Fernandez E, Gilmore AB, Leon ME, Clancy L, et coll. (2014). Support for a tobacco endgame strategy in 18 European countries. *Prev Med*. 67:255–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2014.08.001> PMID:25117519
- Gallus S, Lugo A, La Vecchia C, Boffetta P, Chaloupka FJ, Colombo P, et coll. (2014). Pricing Policies And Control of Tobacco in Europe (PPACTE) project: cross-national comparison of smoking prevalence in 18 European countries. *Eur J Cancer Prev*. 23(3):177–85. <http://dx.doi.org/10.1097/CEJ.000000000000009> PMID:24441832

- Ghantous A, Saffery R, Cros MP, Ponsonby AL, Hirschfeld S, Kasten C, et coll. (2014). Optimized DNA extraction from neonatal dried blood spots: application in methylome profiling. *BMC Biotechnol.* 14(1):60. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6750-14-60> PMID:24980254
- Gheit T, Abedi-Ardekani B, Carreira C, Missad CG, Tommasino M, Torrente MC (2014). Comprehensive analysis of HPV expression in laryngeal squamous cell carcinoma. *J Med Virol.* 86(4):642–6. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.23866> PMID:24374907
- Ghoussaini M, Edwards SL, Michailidou K, Nord S, Cowper-Sal.lari R, Desai K, et coll.; Australian Ovarian Cancer Management Group (2014). Evidence that breast cancer risk at the 2q35 locus is mediated through *IGFBP5* regulation. *Nat Commun.* 4:4999. <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms5999> PMID:25248036
- Giacomazzi J, Graudenz MS, Osorio CA, Koehler-Santos P, Palmero EI, Zagonel-Oliveira M, et coll. (2014). Prevalence of the *TP53* p.R337H mutation in breast cancer patients in Brazil. *PLoS One.* 9(6):e99893. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0099893> PMID:24936644
- Gillison ML, Castellsagué X, Chaturvedi A, Goodman MT, Snijders P, Tommasino M, et coll. (2014). Eurogin Roadmap: comparative epidemiology of HPV infection and associated cancers of the head and neck and cervix. *Int J Cancer.* 134(3):497–507. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28201> PMID:23568556
- Gimeno-Santos E, Frei A, Steurer-Stey C, de Batlle J, Rabinovich RA, Raste Y, et coll.; PROactive consortium (2014). Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Thorax.* 69(8):731–9. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204763> PMID:24558112
- Greenop KR, Peters S, Fritschi L, Glass DC, Ashton LJ, Bailey HD, et coll. (2014). Exposure to household painting and floor treatments, and parental occupational paint exposure and risk of childhood brain tumors: results from an Australian case-control study. *Cancer Causes Control.* 25(3):283–91. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-013-0330-x> PMID:24337771
- Greenop KR, Peters S, Fritschi L, Glass DC, Ashton LJ, Bailey HD, et coll. (2014). Erratum to: Exposure to household painting and floor treatments, and parental occupational paint exposure and risk of childhood brain tumors: results from an Australian case-control study. *Cancer Causes Control.* 25(9):1241–2. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-014-0419-x>
- Guevara E, Baena A, Almonte M, Salaza JE, Gaviria A, Sánchez GI (2014). Reproducibilidad en la lectura de un set de placas de citología cérvico-uterinas en cuatro centros especializados de Medellín, Antioquia. *Rev Fac Nac Salud Pública.* 32(2):54–60.
- Guha N, Baan RA, Straif K (2014). Electromagnetic fields. In: Landrigan PJ, Etzel RA, editors. *Textbook of Children's Environmental Health.* Oxford University Press USA; pp. 383–96.
- Guha N, Warnakulasuriya S, Vlaanderen J, Straif K (2014). Betel quid chewing and the risk of oral and oropharyngeal cancers: a meta-analysis with implications for cancer control. *Int J Cancer.* 135(6):1433–43. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28643> PMID:24302487
- Guillot C, Favaudon V, Herceg Z, Sagne C, Sauvaigo S, Merle P, et coll. (2014). PARP inhibition and the radiosensitizing effects of the PARP inhibitor ABT-888 in *in vitro* hepatocellular carcinoma models. *BMC Cancer.* 14(1):603. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-14-603> PMID:25139788
- Guillot C, Hall J, Herceg Z, Merle P, Chemin I (2014). Update on hepatocellular carcinoma breakthroughs: poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors as a promising therapeutic strategy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 38(2):137–42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2013.07.006> PMID:23953496
- Hampras SS, Giuliano AR, Lin HY, Fisher KJ, Abrahamsen ME, Sirak BA, et coll. (2014). Natural history of cutaneous human papillomavirus (HPV) infection in men: the HIM study. *PLoS One.* 9(9):e104843. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0104843> PMID:25198694
- Hamra GB, Guha N, Cohen A, Laden F, Raaschou-Nielsen O, Samet JM, et coll. (2014). Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 122(9):906–11. PMID:24911630
- Hamra GB, Loomis D, Dement J (2014). Examining the association of lung cancer and highly correlated fibre size-specific asbestos exposures with a hierarchical Bayesian model. *Occup Environ Med.* 71(5):353–7. <http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2013-101965> PMID:24569623
- Hamra GB, MacLehose R, Richardson D, Bertke S, Daniels RD (2014). Modelling complex mixtures in epidemiologic analysis: additive versus relative measures for differential effectiveness. *Occup Environ Med.* 71(2):141–6. <http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2013-101665> PMID:24213566
- Hamra GB, Semelka RC, Burke LM, Pate V, Brookhart MA (2014). Trends in diagnostic CT among fee-for-service enrollees, 2000–2011. *J Am Coll Radiol.* 11(2):125–30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2013.07.014> PMID:24035504

- Hanisch RA, Cherne SL, Sow PS, Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et coll.; University of Washington-Dakar HIV and Cervical Cancer Study Group (2014). Human papillomavirus type 16 viral load in relation to HIV infection, cervical neoplasia and cancer in Senegal. *Cancer Epidemiol.* 38(4):369–75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2014.04.005> PMID:24852136
- Hebestreit A, Börnhorst C, Barba G, Siani A, Huybrechts I, Tognon G, et coll. (2014). Associations between energy intake, daily food intake and energy density of foods and BMI z-score in 2–9-year-old European children. *Eur J Nutr.* 53(2):673–81. <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-013-0575-x> PMID:24061347
- Hebestreit A, Börnhorst C, Barba G, Siani A, Huybrechts I, Tognon G, et coll. (2014). Associations between energy intake, daily food intake and energy density of foods and BMI z-score in 2–9-year-old European children. *Eur J Nutr.* 53(2):673–81. <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-014-0712-1> PMID:24061347
- Hedley C, Sriraksa R, Showell R, Van Noorden S, El-Bahrawy M (2014). The frequency and significance of WT-1 expression in serous endometrial carcinoma. *Hum Pathol.* 45(9):1879–84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2014.05.009> PMID:25033726
- Herceg Z (2014). Cancer prevention potential of diet and dietary supplements in epigenome modulation. In: Mahabir S, Pathak YV, editors. *Nutraceuticals and Health: Review of Human Evidence*. Boca Raton: CRC Press; pp. 43–70.
- Herrero R, Parsonnet J, Greenberg ER (2014). Prevention of gastric cancer. *JAMA.* 312(12):1197–8. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.10498> PMID:25247512
- Hosnijeh FS, Lan Q, Rothman N, San Liu C, Cheng WL, Nieters A, et coll. (2014). Mitochondrial DNA copy number and future risk of B-cell lymphoma in a nested case-control study in the prospective EPIC cohort. *Blood.* 124(4):530–5. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-10-532085> PMID:24899624
- Hosnijeh FS, Matullo G, Russo A, Guarrera S, Modica F, Nieters A, et coll. (2014). Prediagnostic telomere length and risk of B-cell lymphoma—results from the EPIC cohort study. *Int J Cancer.* 135(12):2910–7. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28934> PMID:24771230
- Huybrechts I, Beirlaen C, De Vriendt T, Slimani N, Pisa PT, Schoupe E, et coll. (2014). Validity of instruction leaflets for parents to measure their child's weight and height at home: results obtained from a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 4(2):e003768. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003768> PMID:24508849
- Huybrechts I, De Vriendt T, Breidenassel C, Rogiers J, Vanaelst B, Cuenca-García M, et coll.; HELENA Study Group (2014). Mechanisms of stress, energy homeostasis and insulin resistance in European adolescents—the HELENA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 24(10):1082–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2014.04.014> PMID:24907850
- Iannacone MR, Gheit T, Pfister H, Giuliano AR, Messina JL, Fenske NA, et coll. (2014). Case-control study of genus-beta human papillomaviruses in plucked eyebrow hairs and cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 134(9):2231–44. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28552> PMID:24136717
- Ichim G, Mola M, Finkbeiner MG, Cros MP, Herceg Z, Hernandez-Vargas H (2014). The histone acetyltransferase component TRRAP is targeted for destruction during the cell cycle. *Oncogene.* 33(2):181–92. <http://dx.doi.org/10.1038/onc.2012.570> PMID:23318449
- Iglesia I, Mouratidou T, González-Gross M, Novakovic R, Breidenassel C, Jiménez-Pavón D, et coll.; HELENA study group (2014). Socioeconomic factors are associated with folate and vitamin B12 intakes and related biomarkers concentrations in European adolescents: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. *Nutr Res.* 34(3):199–209. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2014.01.006> PMID:24655486
- Illner AK, Lachat C, Slimani N (2014). Assessing food intake through a chest-worn camera device. *Public Health Nutr.* 17(8):1669–70. <http://dx.doi.org/10.1017/S136898001400130X> PMID:24983427
- InterAct Consortium (2014). Adherence to predefined dietary patterns and incident type 2 diabetes in European populations: EPIC-InterAct Study. *Diabetologia.* 57(2):321–33. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-013-3092-9> PMID:24196190
- Islami F, Nasser-Moghaddam S, Pourshams A, Poustchi H, Semnani S, Kamangar F, et coll. (2014). Determinants of gastroesophageal reflux disease, including hookah smoking and opium use—a cross-sectional analysis of 50,000 individuals. *PLoS One.* 9(2):e89256. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0089256> PMID:24586635
- Islami F, Pourshams A, Nasser-Moghaddam S, Khademi H, Poustchi H, Khoshnia M, et coll. (2014). Gastroesophageal reflux disease and overall and cause-specific mortality: a prospective study of 50000 individuals. *Middle East J Dig Dis.* 6(2):65–80. PMID:24872865

- Jemal A, Lortet-Tieulent J, Bray F (2014). Reply from authors re: Lambertus A. Kiemeneij. The global risk of bladder cancer: let's just do something about it! *Eur Urol* 2014;66:74–5. *Eur Urol.* 66(1):76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.12.028> PMID:24411280
- Jiron J, Sethi S, Ali-Fehmi R, Franceschi S, Struijk L, van Doorn LJ, et coll. (2014). Racial disparities in Human Papillomavirus (HPV) associated head and neck cancer. *Am J Otolaryngol.* 35(2):147–53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjoto.2013.09.004> PMID:24209992
- Joshi S, Babu JM, Jayalakshmi D, Kulkarni V, Divate U, Muwonge R, et coll. (2014). Human papillomavirus infection among human immunodeficiency virus-infected women in Maharashtra, India. *Vaccine.* 32(9):1079–85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.12.060> PMID:24397900
- Kaaks R, Johnson T, Tikk K, Sookthai D, Tjønneland A, Roswall N, et coll. (2014). Insulin-like growth factor I and risk of breast cancer by age and hormone receptor status—a prospective study within the EPIC cohort. *Int J Cancer.* 134(11):2683–90. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28589> PMID:24248481
- Kaaks R, Sookthai D, Hemminki K, Krämer A, Boeing H, Wirfält E, et coll. (2014). Risk factors for cancers of unknown primary site: results from the prospective EPIC cohort. *Int J Cancer.* 135(10):2475–81. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28874> PMID:24692151
- Kaaks R, Tikk K, Sookthai D, Schock H, Johnson T, Tjønneland A, et coll. (2014). Premenopausal serum sex hormone levels in relation to breast cancer risk, overall and by hormone receptor status – results from the EPIC cohort. *Int J Cancer.* 134(8):1947–57. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28528> PMID:24155248
- Karanović S, Tomić K, Dittrich D, Borovečki F, Zavadil J, Vuković-Lela I, et coll. (2014). Endemic (Balkan) nephropathy is aristolochic acid nephropathy. *Prilozi.* 35(1):43–6. PMID:24798595
- Kengne AP, Beulens JW, Peelen LM, Moons KG, van der Schouw YT, Schulze MB, et coll. (2014). Non-invasive risk scores for prediction of type 2 diabetes (EPIC-InterAct): a validation of existing models. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2(1):19–29. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70103-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70103-7) PMID:24622666
- Khuhaprema T, Sangrajang S, Lalitwongsa S, Chokvanitphong V, Raunroadroong T, Ratanachu-Ek T, et coll. (2014). Organised colorectal cancer screening in Lampang Province, Thailand: preliminary results from a pilot implementation programme. *BMJ Open.* 4(1):e003671. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003671> PMID:24435889
- Kim CH, Lee YC, Hung RJ, McNallan SR, Cote ML, Lim WY, et coll. (2014). Exposure to secondhand tobacco smoke and lung cancer by histological type: a pooled analysis of the International Lung Cancer Consortium (ILCCO). *Int J Cancer.* 135(8):1918–30. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28835> PMID:24615328
- Kim YH, Ohta T, Oh JE, Le Calvez-Kelm F, McKay J, Voegelé C, et coll. (2014). *TP53*, *MSH4*, and *LATS1* germline mutations in a family with clustering of nervous system tumors. *Am J Pathol.* 184(9):2374–81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.05.017> PMID:25041856
- Koester-Weber T, Valtueña J, Breidenassel C, Beghin L, Plada M, Moreno S, et coll. (2014). Reference values for leptin, cortisol, insulin and glucose, among European adolescents and their association with adiposity: the HELENA Study. *Nutr Hosp.* 30(05):1181–90. PMID:25365025
- Krais AM, Mühlbauer KR, Kucab JE, Chinbuah H, Cornelius MG, Wei QX, et coll. (2014). Comparison of the metabolic activation of environmental carcinogens in mouse embryonic stem cells and mouse embryonic fibroblasts. *Toxicol In Vitro.* 29(1):34–43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2014.09.004> PMID:25230394
- Kreimer AR, Johansson M, Hildesheim A, Pawlita M, Brennan P (2014). Reply to P.E. Castle. *J Clin Oncol.* 32(4):361–2. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.53.2697> PMID:24366940
- Kyrø C, Olsen A, Bueno-de-Mesquita HB, Skeie G, Loft S, Åman P, et coll. (2014). Plasma alkylresorcinol concentrations, biomarkers of whole-grain wheat and rye intake, in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Br J Nutr.* 111(10):1881–90. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114513004388> PMID:24521535
- Kyrø C, Olsen A, Landberg R, Skeie G, Loft S, Åman P, et coll. (2014). Plasma alkylresorcinols, biomarkers of whole-grain wheat and rye intake, and incidence of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 106(1):djt352. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djt352> PMID:24317181
- Labayen I, Ruiz JR, Ortega FB, Huybrechts I, Rodríguez G, Jiménez-Pavón D, et coll. (2014). High fat diets are associated with higher abdominal adiposity regardless of physical activity in adolescents; the HELENA study. *Clin Nutr.* 33(5):859–66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2013.10.008> PMID:24182766
- Langenberg C, Sharp SJ, Franks PW, Scott RA, Deloukas P, Forouhi NG, et coll. (2014). Gene-lifestyle interaction and type 2 diabetes: the EPIC interact case-cohort study. *PLoS Med.* 11(5):e1001647. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001647> PMID:24845081

- Lazcano-Ponce E, Stanley M, Muñoz N, Torres L, Cruz-Valdez A, Salmerón J, et coll. (2014). Overcoming barriers to HPV vaccination: non-inferiority of antibody response to human papillomavirus 16/18 vaccine in adolescents vaccinated with a two-dose vs. a three-dose schedule at 21 months. *Vaccine*. 32(6):725–32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.11.059> PMID:24355090
- Le Cornet C, Lortet-Tieulent J, Forman D, Béranger R, Flechon A, Fervers B, et coll. (2014). Testicular cancer incidence to rise by 25% by 2025 in Europe? Model-based predictions in 40 countries using population-based registry data. *Eur J Cancer*. 50(4):831–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.11.035> PMID:24369860
- Leduc C, Chemin G, Puget N, Sawan C, Moutahir M, Herceg Z, et coll. (2014). Tissue-specific inactivation of HAT cofactor TRRAP reveals its essential role in B cells. *Cell Cycle*. 13(10):1583–9. <http://dx.doi.org/10.4161/cc.28560> PMID:24675885
- Lee HS, Herceg Z (2014). The epigenome and cancer prevention: a complex story of dietary supplementation. *Cancer Lett*. 342(2):275–84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2012.01.021> PMID:22266189
- Leenders M, Boshuizen HC, Ferrari P, Siersema PD, Overvad K, Tjønneland A, et coll. (2014). Fruit and vegetable intake and cause-specific mortality in the EPIC study. *Eur J Epidemiol*. 29(9):639–52. <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-014-9945-9> PMID:25154553
- Leenders M, Leufkens AM, Siersema PD, van Duijnhoven FJ, Vrieling A, Hulshof PJ, et coll. (2014). Plasma and dietary carotenoids and vitamins A, C and E and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 135(12):2930–9. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28938> PMID:24771392
- Leitz J, Reuschenbach M, Lohrey C, Honegger A, Accardi R, Tommasino M, et coll. (2014). Oncogenic human papillomaviruses activate the tumor-associated lens epithelial-derived growth factor (*LEDGF*) gene. *PLoS Pathog*. 10(3):e1003957. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1003957> PMID:24604027
- Leoncini E, Ricciardi W, Cadoni G, Arzani D, Petrelli L, Paludetti G, et coll. (2014). Adult height and head and neck cancer: a pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Eur J Epidemiol*. 29(1):35–48. <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-013-9863-2> PMID:24271556
- Loomis D, Huang W, Chen G (2014). The International Agency for Research on Cancer (IARC) evaluation of the carcinogenicity of outdoor air pollution: focus on China. *Chin J Cancer*. 33(4):189–96. <http://dx.doi.org/10.5732/cjc.014.10028> PMID:24694836
- López RV, Levi JE, Eluf-Neto J, Koifman RJ, Koifman S, Curado MP, et coll. (2014). Human papillomavirus (HPV) 16 and the prognosis of head and neck cancer in a geographical region with a low prevalence of HPV infection. *Cancer Causes Control*. 25(4):461–71. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-014-0348-8> PMID:24474236
- Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, Rutherford M, Weiderpass E, Bray F (2014). International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer*. 84(1):13–22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.01.009> PMID:24524818
- Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, et coll. (2014). International Society of Neuropathology-Haarlem Consensus Guidelines for Nervous System Tumor Classification and Grading. *Brain Pathol*. 24(5):429–35. <http://dx.doi.org/10.1111/bpa.12171> PMID:24990071
- Lubin JH, De Stefani E, Abnet CC, Acosta G, Boffetta P, Victora C, et coll. (2014). Maté drinking and esophageal squamous cell carcinoma in South America: pooled results from two large multicenter case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 23(1):107–16. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0796> PMID:24130226
- Lujan-Barroso L, González CA, Slimani N, Obón-Santacana M, Ferrari P, Freisling H, et coll. (2014). Dietary intake of acrylamide and esophageal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Cancer Causes Control*. 25(5):639–46. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-014-0359-5> PMID:24532026
- Lukanova A, Becker S, Hüsing A, Schock H, Fedirko V, Trepo E, et coll. (2014). Prediagnostic plasma testosterone, sex hormone-binding globulin, IGF-I and hepatocellular carcinoma: etiological factors or risk markers? *Int J Cancer*. 134(1):164–73. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28342> PMID:23801371
- Ma X, Rousseau V, Sun H, Lantuejoul S, Filipits M, Pirker R, et coll.; IALT-Bio working group (2014). Significance of *TP53* mutations as predictive markers of adjuvant cisplatin-based chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer. *Mol Oncol*. 8(3):555–64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molonc.2013.12.015> PMID:24495481
- Malekzadeh MM, Khademi H, Malekzadeh R, Kamangar F (2014). Response to Lankarani. *Am J Gastroenterol*. 109(4):600–1. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2014.16> PMID:24698869

- Marks MA, Chaturvedi AK, Kelsey K, Straif K, Berthiller J, Schwartz SM, et coll. (2014). Association of marijuana smoking with oropharyngeal and oral tongue cancers: pooled analysis from the INHANCE consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 23(1):160–71. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0181> PMID:24351902
- Martin M, Ancey PB, Cros MP, Durand G, Le Calvez-Kelm F, Hernandez-Vargas H, et coll. (2014). Dynamic imbalance between cancer cell subpopulations induced by transforming growth factor beta (TGF- β) is associated with a DNA methylome switch. *BMC Genomics.* 15(1):435. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2164-15-435> PMID:24898317
- Maso LD, Suligoi B, Franceschi S, Braga C, Buzzoni C, Polesel J, et coll.; Cancer and AIDS Registries Linkage Study (2014). Survival after cancer in Italian persons with AIDS, 1986–2005: a population-based estimation. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 66(4):428–35. <http://dx.doi.org/10.1097/QAI.000000000000184> PMID:24798769
- Mbaye eHS, Gheit T, Dem A, McKay-Chopin S, Toure-Kane NC, Mboup S, Tommasino M, Sylla BS, Boye CS (2014). Human papillomavirus infection in women in four regions of Senegal. *J Med Virol.* 86:248–256.
- McCloskey K, Sun C, Pezic A, Cochrane J, Morley R, Vuillermin P, et coll. (2014). The effect of known cardiovascular risk factors on carotid-femoral pulse wave velocity in school-aged children: a population based twin study. *J Dev Orig Health Dis.* 5(4):307–13. <http://dx.doi.org/10.1017/S2040174414000282> PMID:24965137
- McKenzie F, Ellison-Loschmann L, Jeffreys M, Firestone R, Pearce N, Romieu I (2014). Healthy lifestyle and risk of breast cancer for indigenous and non-indigenous women in New Zealand: a case control study. *BMC Cancer.* 14(1):12. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-14-12> PMID:24410858
- Mena M, Wiafe-Addai B, Sauvaget C, Ali IA, Wiafe SA, Dabis F, et coll. (2014). Evaluation of the impact of a breast cancer awareness program in rural Ghana: a cross-sectional survey. *Int J Cancer.* 134(4):913–24. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28412> PMID:23913595
- Merritt MA, Riboli E, Weiderpass E, Tsilidis KK, Overvad K, Tjønneland A, et coll. (2014). Dietary fat intake and risk of epithelial ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol.* 38(5):528–37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2014.07.011> PMID:25155210
- Mertens E, Mullie P, Deforche B, Lefevre J, Charlier R, Huybrechts I, et coll. (2014). Cross-sectional study on the relationship between the Mediterranean Diet Score and blood lipids. *Nutr J.* 13(1):88. <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2891-13-88> PMID:25189183
- Metayer C, Milne E, Dockerty JD, Clavel J, Pombo-de-Oliveira MS, Wesseling C, et coll. (2014). Maternal supplementation with folic acid and other vitamins and risk of leukemia in offspring: a childhood leukemia international consortium study. *Epidemiology.* 25(6):811–22. <http://dx.doi.org/10.1097/EDE.000000000000141> PMID:25207954
- Midttun O, Townsend MK, Nygård O, Tworoger SS, Brennan P, Johansson M, et coll. (2014). Most blood biomarkers related to vitamin status, one-carbon metabolism, and the kynurenine pathway show adequate preanalytical stability and within-person reproducibility to allow assessment of exposure or nutritional status in healthy women and cardiovascular patients. *J Nutr.* 144(5):784–90. <http://dx.doi.org/10.3945/jn.113.189738> PMID:24647388
- Milne E, Greenop KR, Fritschi L, Attia J, Bailey HD, Scott RJ, et coll. (2014). Childhood and parental diagnostic radiological procedures and risk of childhood brain tumors. *Cancer Causes Control.* 25(3):375–83. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-014-0338-x> PMID:24445596
- Milne RL, Burwinkel B, Michailidou K, Arias-Perez JI, Zamora MP, Menéndez-Rodríguez P, et coll.; GENICA Network; kConFab Investigators; Australian Ovarian Cancer Study Group; TNBCC; GENICA Network (2014). Common non-synonymous SNPs associated with breast cancer susceptibility: findings from the Breast Cancer Association Consortium. *Hum Mol Genet.* 23(22):6096–111. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddu311> PMID:24943594
- Moore SP, Green AC, Bray F, Garvey G, Coory M, Martin J, et coll. (2014). Survival disparities in Australia: an analysis of patterns of care and comorbidities among indigenous and non-indigenous cancer patients. *BMC Cancer.* 14(1):517. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-14-517> PMID:25037075
- Moreno-Estrada A, Gignoux CR, Fernández-López JC, Zakharia F, Sikora M, Contreras AV, et coll. (2014). The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. *Science.* 344(6189):1280–5. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1251688> PMID:24926019
- Moreno-Macias H, Romieu I (2014). Reply. *J Allergy Clin Immunol.* 134(3):763–4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.06.012> PMID:25065722

- Moreno-Macias H, Romieu I (2014). Effects of antioxidant supplements and nutrients on patients with asthma and allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 133(5):1237–44, quiz 1245. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.03.020> PMID:24766873
- Morton LM, Sampson JN, Cerhan JR, Turner JJ, Vajdic CM, Wang SS, et coll. (2014). Rationale and design of the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph) Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014(48):1–14. <http://dx.doi.org/10.1093/jncimonographs/lgu005> PMID:25174022
- Morton LM, Slager SL, Cerhan JR, Wang SS, Vajdic CM, Skibola CF, et coll. (2014). Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014(48):130–44. <http://dx.doi.org/10.1093/jncimonographs/lgu013> PMID:25174034
- Moskal A, Pisa PT, Ferrari P, Byrnes G, Freisling H, Boutron-Ruault MC, et coll. (2014). Nutrient patterns and their food sources in an international study setting: report from the EPIC study. *PLoS One.* 9(6):e98647. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0098647> PMID:24901309
- Mühleisen TW, Leber M, Schulze TG, Strohmaier J, Degenhardt F, Treutlein J, et coll. (2014). Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder. *Nat Commun.* 5:3339. <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms4339> PMID:24618891
- Muller DC, Fanidi A, Midttun O, Steffen A, Dossus L, Boutron-Ruault MC, et coll. (2014). Circulating 25-hydroxyvitamin D3 in relation to renal cell carcinoma incidence and survival in the EPIC cohort. *Am J Epidemiol.* 180(8):810–20. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwu204> PMID:25205830
- Murugan N, Dickens C, McCormack V, Joffe M, Jacobson J, Cubasch H (2014). Down-staging of breast cancer in the pre-screening era: experiences from Chris Hani Baragwanath Academic Hospital, Soweto, South Africa. *S Afr Med J.* 104(5):380. <http://dx.doi.org/10.7196/samj.8243> PMID:25295329
- Muwonge R, Wesley RS, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Malvi SG, et coll. (2014). Evaluation of cytology and visual triage of human papillomavirus-positive women in cervical cancer prevention in India. *Int J Cancer.* 134(12):2902–9. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28627> PMID:24272364
- Myers RA, Scott NM, Gauderman WJ, Qiu W, Mathias RA, Romieu I, et coll.; GRAAD (2014). Genome-wide interaction studies reveal sex-specific asthma risk alleles. *Hum Mol Genet.* 23(19):5251–9. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddu222> PMID:24824216
- Newton R, Wakeham K, Bray F (2014). Cancer in the tropics. In: Farrar J, Hotez P, Junghanss T, Kang G, Lalloo D, White NJ, editors. *Manson's Tropical Infectious Diseases*, 23th ed. Elsevier; pp. 879–893.e1.
- Nitter M, Norgård B, de Vogel S, Eussen SJPM, Meyer K, Ulvik A, et coll. (2014). Plasma methionine, choline, betaine, and dimethylglycine in relation to colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Ann Oncol.* 25(8):1609–15. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu185> PMID:24827130
- Obón-Santacana M, Kaaks R, Slimani N, Lujan-Barroso L, Freisling H, Ferrari P, et coll. (2014). Dietary intake of acrylamide and endometrial cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Br J Cancer.* 111(5):987–97. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2014.328> PMID:24937665
- Ohgaki H, Burger P, Kleihues P (2014). Definition of primary and secondary glioblastoma–response. *Clin Cancer Res.* 20(7):2013. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0238> PMID:24557936
- Ohta T, Kim YH, Oh JE, Satomi K, Nonoguchi N, Keyvani K, et coll. (2014). Alterations of the *RRAS* and *ERCC1* genes at 19q13 in gemistocytic astrocytomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 73(10):908–15. <http://dx.doi.org/10.1097/NEN.0000000000000110> PMID:25192052
- Olivier M, Weninger A, Ardin M, Huskova H, Castells X, Vallée MP, et coll. (2014). Modelling mutational landscapes of human cancers in vitro. *Sci Rep.* 4:4482. <http://dx.doi.org/10.1038/srep04482> PMID:24670820
- Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et coll. (2014). The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro Oncol.* 16(7):896–913. <http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/nou087> PMID:24842956
- Park DJ, Tao K, Le Calvez-Kelm F, Nguyen-Dumont T, Robinot N, Hammet F, et coll. (2014). Rare mutations in *RINT1* predispose carriers to breast and Lynch syndrome-spectrum cancers. *Cancer Discov.* 4(7):804–15. <http://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0212> PMID:25050558
- Park SL, Fesinmeyer MD, Timofeeva M, Caberto CP, Kocarnik JM, Han Y, et coll. (2014). Pleiotropic associations of risk variants identified for other cancers with lung cancer risk: the PAGE and TRICL consortia. *J Natl Cancer Inst.* 106(4):dju061. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dju061> PMID:24681604

- Park WB, Cho JS, Shin SD, Kong SY, Kim JJ, Lim YS, et coll. (2014). Comparison of epidemiology, emergency care, and outcomes of acute ischemic stroke between young adults and elderly in Korean population: a multicenter observational study. *J Korean Med Sci.* 29(7):985–91. <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2014.29.7.985> PMID:25045232
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Jemal A (2014). Cancer in Africa 2012. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 23(6):953–66. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0281> PMID:24700176
- Pathy S, Muwonge R, Chander S, Dadhwal V, Pandjatcharam J (2014). Predictors of tumor response in carcinoma of uterine cervix: data from tertiary cancer centre in India. *Bull Cancer.* 101(2):E13–8. PMID:24590357
- Pauwels S, Doperé I, Huybrechts I, Godderis L, Koppen G, Vansant G (2014). Validation of a food-frequency questionnaire assessment of methyl-group donors using estimated diet records and plasma biomarkers: the method of triads. *Int J Food Sci Nutr.* 65(6):768–73. <http://dx.doi.org/10.3109/09637486.2014.917149> PMID:24827748
- Pearce N, Brennan P, Foliaki S, Ellison-Loschmann L, D'Souza W, Davey Smith G (2014). The Ikale collaboration: randomized trials of beer recognition. *Int J Epidemiol.* 43(1):81–2. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyt258> PMID:24585855
- Pedersen C, Bräuner EV, Rod NH, Albieri V, Andersen CE, Ulbak K, et coll. (2014). Distance to high-voltage power lines and risk of childhood leukemia—an analysis of confounding by and interaction with other potential risk factors. *PLoS One.* 9(9):e107096. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0107096> PMID:25259740
- Pedersen C, Raaschou-Nielsen O, Rod NH, Frei P, Poulsen AH, Johansen C, et coll. (2014). Distance from residence to power line and risk of childhood leukemia: a population-based case-control study in Denmark. *Cancer Causes Control.* 25(2):171–7. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-013-0319-5> PMID:24197706
- Pelucchi C, Galeone C, Polesel J, Manzari M, Zucchetto A, Talamini R, et coll. (2014). Smoking and body mass index and survival in pancreatic cancer patients. *Pancreas.* 43(1):47–52. <http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182a7c74b> PMID:24177141
- Pérez de Heredia F, Garaulet M, Gómez-Martínez S, Díaz LE, Wärnberg J, Androutsos O, et coll.; HELENA Study Group (2014). Self-reported sleep duration, white blood cell counts and cytokine profiles in European adolescents: the HELENA study. *Sleep Med.* 15(10):1251–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2014.04.010> PMID:25156749
- Peto TJ, Mendy ME, Lowe Y, Webb EL, Whittle HC, Hall AJ (2014). Efficacy and effectiveness of infant vaccination against chronic hepatitis B in the Gambia Hepatitis Intervention Study (1986–90) and in the nationwide immunisation program. *BMC Infect Dis.* 14(1):7. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-7> PMID:24397793
- Pettersson A, Graff RE, Ursin G, Santos Silva ID, McCormack V, Baglietto L, et coll. (2014). Mammographic density phenotypes and risk of breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 106(5):dju078. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dju078> PMID:24816206
- Ponsonby AL, Dwyer T (2014). Statistics: Biomedicine must look beyond *P* values. *Nature.* 507(7491):169. <http://dx.doi.org/10.1038/507169b> PMID:24622193
- Portier CJ, Goldman LR, Goldstein BD (2014). Inconclusive findings: now you see them, now you don't! *Environ Health Perspect.* 122(2):A36. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1408106> PMID:24486734
- Pouchieu C, Chajès V, Laporte F, Kesse-Guyot E, Galan P, Hercberg S, et coll. (2014). Prospective associations between plasma saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids and overall and breast cancer risk - modulation by antioxidants: a nested case-control study. *PLoS One.* 9(2):e90442. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0090442> PMID:24587366
- Rappaport SM, Barupal DK, Wishart D, Vineis P, Scalbert A (2014). The blood exposome and its role in discovering causes of disease. *Environ Health Perspect.* 122(8):769–74. PMID:24659601
- Ricceri F, Trevisan M, Fiano V, Grasso C, Fasanelli F, Scocianti C, et coll. (2014). Seasonality modifies methylation profiles in healthy people. *PLoS One.* 9(9):e106846. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0106846> PMID:25210735
- Rinaldi S, Biessy C, Hernandez M, Lesueur F, dos-Santos-Silva I, Rice MS, et coll. (2014). Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-binding protein-3, genetic polymorphisms and mammographic density in premenopausal Mexican women: results from the ESMaestras cohort. *Int J Cancer.* 134(6):1436–44. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28469> PMID:24037648

- Rinaldi S, Kaaks R, Friedenreich CM, Key TJ, Travis R, Biessy C, et coll. (2014). Physical activity, sex steroid, and growth factor concentrations in pre- and post-menopausal women: a cross-sectional study within the EPIC cohort. *Cancer Causes Control*. 25(1):111–24. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-013-0314-x> PMID:24173534
- Rinaldi S, Plummer M, Biessy C, Tsilidis KK, Østergaard JN, Overvad K, et coll. (2014). Thyroid-stimulating hormone, thyroglobulin, and thyroid hormones and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study. *J Natl Cancer Inst*. 106(6):dju097. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dju097> PMID:24824312
- Robbins HA, Kemp TJ, Porras C, Rodriguez AC, Schiffman M, Wacholder S, et coll. (2014). Comparison of antibody responses to human papillomavirus vaccination as measured by three assays. *Front Oncol*. 3:328. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2013.00328> PMID:24455487
- Robbins HA, Li Y, Porras C, Pawlita M, Ghosh A, Rodriguez AC, et coll. (2014). Glutathione S-transferase L1 multiplex serology as a measure of cumulative infection with human papillomavirus. *BMC Infect Dis*. 14(1):120. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-120> PMID:24588945
- Rollan A, Arab JP, Camargo MC, Candia R, Harris P, Ferreccio C, et coll. (2014). Management of *Helicobacter pylori* infection in Latin America: a Delphi technique-based consensus. *World J Gastroenterol*. 20(31):10969–83. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i31.10969> PMID:25152601
- Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et coll.; International HPV screening working group (2014). Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 383(9916):524–32. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7) PMID:24192252
- Ross H, Kostova D, Stoklosa M, Leon M (2014). The impact of cigarette excise taxes on smoking cessation rates from 1994 to 2010 in Poland, Russia, and Ukraine. *Nicotine Tob Res*. 16 Suppl 1:S37–43. <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntt024> PMID:24343956
- Roswall N, Freisling H, Bueno-de-Mesquita HB, Ros M, Christensen J, Overvad K, et coll. (2014). Anthropometric measures and bladder cancer risk: a prospective study in the EPIC cohort. *Int J Cancer*. 135(12):2918–29. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28936> PMID:24771290
- Roulland S, Kelly RS, Morgado E, Sungalee S, Solal-Celigny P, Colombat P, et coll. (2014). t(14;18) Translocation: a predictive blood biomarker for follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 32(13):1347–55. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.52.8190> PMID:24687831
- Roura E, Castellsagué X, Pawlita M, Travier N, Waterboer T, Margall N, et coll. (2014). Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer*. 135(2):453–66. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28666> PMID:24338632
- Routledge MN, Kimanya ME, Shirima CP, Wild CP, Gong YY (2014). Quantitative correlation of aflatoxin biomarker with dietary intake of aflatoxin in Tanzanian children. *Biomarkers*. 19(5):430–5. <http://dx.doi.org/10.3109/1354750X.2014.924998> PMID:24902045
- Rushton L, Hutchings SJ, Straif K (2014). Occupational cancer burden. In: Anttila S, Boffetta P, editors. *Occupational Cancers*. Springer; pp. 531–50. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4471-2825-0_29
- Saber Hosnijeh F, Peeters P, Romieu I, Kelly R, Riboli E, Olsen A, et coll. (2014). Dietary intakes and risk of lymphoid and myeloid leukemia in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Nutr Cancer*. 66(1):14–28. <http://dx.doi.org/10.1080/01635581.2014.847471> PMID:24279598
- Sagne C, Marcel V, Bota M, Martel-Planche G, Nobrega A, Palmero EI, et coll. (2014). Age at cancer onset in germline *TP53* mutation carriers: association with polymorphisms in predicted G-quadruplex structures. *Carcinogenesis*. 35(4):807–15. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgt381> PMID:24336192
- Samet JM, Straif K, Schüz J, Saracci R (2014). The authors respond. *Epidemiology*. 25(4):618. <http://dx.doi.org/10.1097/EDE.000000000000109> PMID:24887168
- Samet JM, Straif K, Schüz J, Saracci R (2014). Commentary: mobile phones and cancer: next steps after the 2011 IARC review. *Epidemiology*. 25(1):23–7. <http://dx.doi.org/10.1097/EDE.000000000000028> PMID:24296926
- Sankaranarayanan R (2014). Cancer prevention and care in India: an unfinished agenda. *Lancet Oncol*. 15(6):554–5. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70140-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70140-8) PMID:24731886
- Sankaranarayanan R (2014). Treatment of precancerous cervical lesions. In: Grigsby PW, editor. *Advances in Cervical Cancer Management*. London, United Kingdom: Future Medicine Ltd; pp. 100–20. <http://dx.doi.org/10.2217/fmeb2013.13.110>
- Sankaranarayanan R (2014). Magnivisualizer in the early detection of cervical neoplasia. *J Gynecol Oncol*. 25(4):263–4. <http://dx.doi.org/10.3802/jgo.2014.25.4.263> PMID:25310029
- Sankaranarayanan R, Esmay PO, Rajkumar R, Muwonge R, Swaminathan R (2014). Cervical cancer mortality in India - Authors' reply. *Lancet*. 383(9931):1804–5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60878-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60878-3) PMID:24856024

- Sankaranarayanan R, Jivarajani PJ, Qiao YL (2014). Early detection of colorectal cancer at primary care level health services. In: *Cancer Control 2014: Cancer Care in Emerging Health Systems*. Woodbridge, United Kingdom: Global Health Dynamics; pp. 67–71.
- Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri S, Esmey PE, Rajkumar R, Muwonge R, et coll. (2014). Response to article titled “US-funded measurements of cervical cancer death rates in India: scientific and ethical concerns” by Eric J Suba. *Indian J Med Ethics*. 11(3):175–8. [PMID:25101550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25101550/)
- Sankaranarayanan R, Ramadas K, Qiao YL (2014). Managing the changing burden of cancer in Asia. *BMC Med*. 12:3. [PMID:24400922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24400922/)
- Santaliestra-Pasías AM, Mouratidou T, Huybrechts I, Beghin L, Cuenca-García M, Castillo MJ, et coll. (2014). Increased sedentary behaviour is associated with unhealthy dietary patterns in European adolescents participating in the HELENA study. *Eur J Clin Nutr*. 68(3):300–8. <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2013.170> [PMID:24045790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24045790/)
- Scalbert A, Brennan L, Manach C, Andres-Lacueva C, Dragsted LO, Draper J, et coll. (2014). The food metabolome: a window over dietary exposure. *Am J Clin Nutr*. 99(6):1286–308. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.113.076133> [PMID:24760973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24760973/)
- Scelo G, Riazalhosseini Y, Greger L, Letourneau L, González-Porta M, Wozniak MB, et coll. (2014). Variation in genomic landscape of clear cell renal cell carcinoma across Europe. *Nat Commun*. 5:5135. <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms6135> [PMID:25351205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25351205/)
- Schinasi L, Leon ME (2014). Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 11(4):4449–527. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph110404449> [PMID:24762670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24762670/)
- Schmidt JA, Allen NE, Almquist M, Franceschi S, Rinaldi S, Tipper SJ, et coll. (2014). Insulin-like growth factor-i and risk of differentiated thyroid carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 23(6):976–85. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-1210-T> [PMID:24646451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24646451/)
- Schonfeld SJ, McCormack V, Rutherford MJ, Schüz J (2014). Regional variations in German mesothelioma mortality rates: 2000–2010. *Cancer Causes Control*. 25(5):615–24. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-014-0368-4> [PMID:24658968](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24658968/)
- Schonfeld SJ, Winde F, Albrecht C, Kielkowski D, Liefferink M, Patel M, et coll.; workshop participants (2014). Health effects in populations living around the uraniumiferous gold mine tailings in South Africa: gaps and opportunities for research. *Cancer Epidemiol*. 38(5):628–32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2014.06.003> [PMID:25023081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25023081/)
- Schüz J (2014). Airline crew cohorts: is there more to learn regarding their cancer risk? *Occup Environ Med*. 71(5):307. <http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2013-102026> [PMID:24627305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24627305/)
- Scoccianti C, Lauby-Secretan B, Bello PY, Chajes V, Romieu I (2014). Female breast cancer and alcohol consumption: a review of the literature. *Am J Prev Med*. 46(3) Suppl 1:S16–25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2013.10.031> [PMID:24512927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24512927/)
- Seidler A, Brüning T, Taeger D, Möhner M, Gawrych K, Bergmann A, et coll. (2014). Cancer incidence among workers occupationally exposed to dinitrotoluene in the copper mining industry. *Int Arch Occup Environ Health*. 87(2):117–24. <http://dx.doi.org/10.1007/s00420-012-0842-9> [PMID:23274286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23274286/)
- Seidler A, Harth V, Taeger D, Möhner M, Gawrych K, Bergmann A, et coll. (2014). Dinitrotoluene exposure in the copper mining industry and renal cancer: a case-cohort study. *Occup Environ Med*. 71(4):259–65. <http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2013-101850> [PMID:24486554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24486554/)
- Seitz H, Canali E, Ribeiro-Müller L, Pálfi A, Bolchi A, Tommasino M, et coll. (2014). A three component mix of thioredoxin-L2 antigens elicits broadly neutralizing responses against oncogenic human papillomaviruses. *Vaccine*. 32(22):2610–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.03.033> [PMID:24662712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24662712/)
- Shimakawa Y, Bottomley C, Njie R, Mendy M (2014). The association between maternal hepatitis B e antigen status, as a proxy for perinatal transmission, and the risk of hepatitis B e antigenaemia in Gambian children. *BMC Public Health*. 14(1):532. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-14-532> [PMID:24885392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24885392/)
- Shu X, Prochazka M, Lannering B, Schüz J, Rösli M, Tynes T, et coll. (2014). Atopic conditions and brain tumor risk in children and adolescents—an international case-control study (CEFALO). *Ann Oncol*. 25(4):902–8. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu048> [PMID:24608192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24608192/)
- Shui IM, Lindström S, Kibel AS, Berndt SI, Campa D, Gerke T, et coll. (2014). Prostate cancer (PCa) risk variants and risk of fatal PCa in the National Cancer Institute Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium. *Eur Urol*. 65(6):1069–75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.12.058> [PMID:24411283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24411283/)

- Sieri S, Chiodini P, Agnoli C, Pala V, Berrino F, Trichopoulou A, et coll. (2014). Dietary fat intake and development of specific breast cancer subtypes. *J Natl Cancer Inst.* 106(5):dju068. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dju068> PMID:24718872
- Simbiri KO, Biddle J, Kinyera T, Were PA, Tenge C, Kawira E, et coll. (2014). Burkitt lymphoma research in East Africa: highlights from the 9th African organization for research and training in cancer conference held in Durban, South Africa in 2013. *Infect Agent Cancer.* 9:32. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-9378-9-32>
- Siouda M, Frecha C, Accardi R, Yue J, Cuenin C, Gruffat H, et coll. (2014). Epstein-Barr virus down-regulates tumor suppressor DOK1 expression. *PLoS Pathog.* 10(5):e1004125. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1004125> PMID:24809689
- Skibola CF, Berndt SI, Vijai J, Conde L, Wang Z, Yeager M, et coll. (2014). Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for follicular lymphoma outside the HLA region. *Am J Hum Genet.* 95(4):462–71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.09.004> PMID:25279986
- Skyrud KD, Bray F, Møller B (2014). A comparison of relative and cause-specific survival by cancer site, age and time since diagnosis. *Int J Cancer.* 135(1):196–203. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28645> PMID:24302538
- Sovio U, Li J, Aitken Z, Humphreys K, Czene K, Moss S, et coll. (2014). Comparison of fully and semi-automated area-based methods for measuring mammographic density and predicting breast cancer risk. *Br J Cancer.* 110(7):1908–16. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2014.82> PMID:24556624
- Steins Bisschop CN, van Gils CH, Emaus MJ, Bueno-de-Mesquita HB, Monninkhof EM, Boeing H, et coll. (2014). Weight change later in life and colon and rectal cancer risk in participants in the EPIC-PANACEA study. *Am J Clin Nutr.* 99(1):139–47. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.113.066530> PMID:24225355
- Straif K, Loomis D, Guyton K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, et coll. (2014). Future priorities for the IARC Monographs. *Lancet Oncol.* 15(7):683–4. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70168-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70168-8)
- Su Z, Łabaj PP, Li S, Thierry-Mieg J, Thierry-Mieg D, Shi W, et coll.; SEQC/MAQC-III Consortium (2014). A comprehensive assessment of RNA-seq accuracy, reproducibility and information content by the Sequencing Quality Control Consortium. *Nat Biotechnol.* 32(9):903–14. <http://dx.doi.org/10.1038/nbt.2957> PMID:25150838
- Suzuki A, Nobusawa S, Natsume A, Suzuki H, Kim YH, Yokoo H, et coll. (2014). Olig2 labeling index is correlated with histological and molecular classifications in low-grade diffuse gliomas. *J Neurooncol.* 120(2):283–91. <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-014-1568-1> PMID:25085214
- Svensson A, Larsson C, Eiben G, Lanfer A, Pala V, Hebestreit A, et coll.; IDEFICS consortium (2014). European children's sugar intake on weekdays versus weekends: the IDEFICS study. *Eur J Clin Nutr.* 68(7):822–8. <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2014.87> PMID:24824016
- Tang H, Wei P, Duell EJ, Risch HA, Olson SH, Bueno-de-Mesquita HB, et coll. (2014). Genes-environment interactions in obesity- and diabetes-associated pancreatic cancer: a GWAS data analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 23(1):98–106. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0437-T> PMID:24136929
- Tang H, Wei P, Duell EJ, Risch HA, Olson SH, Bueno-de-Mesquita HB, et coll. (2014). Axonal guidance signaling pathway interacting with smoking in modifying the risk of pancreatic cancer: a gene- and pathway-based interaction analysis of GWAS data. *Carcinogenesis.* 35(5):1039–45. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgu010> PMID:24419231
- Tao MH, Zhou J, Rialdi AP, Martinez R, Dabek J, Scelo G, et coll. (2014). Indoor air pollution from solid fuels and peripheral blood DNA methylation: findings from a population study in Warsaw, Poland. *Environ Res.* 134:325–30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2014.08.017> PMID:25199973
- Tapias A, Zhou ZW, Shi Y, Chong Z, Wang P, Groth M, et coll. (2014). Trrap-dependent histone acetylation specifically regulates cell-cycle gene transcription to control neural progenitor fate decisions. *Cell Stem Cell.* 14(5):632–43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2014.04.001> PMID:24792116
- Tchounga BK, Jaquet A, Coffie PA, Horo A, Sauvaget C, Adoubi I, et coll. (2014). Cervical cancer prevention in reproductive health services: knowledge, attitudes and practices of midwives in Côte d'Ivoire, West Africa. *BMC Health Serv Res.* 14(1):165. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6963-14-165> PMID:24721621
- Tikk K, Sookthai D, Johnson T, Rinaldi S, Romieu I, Tjønneland A, et coll. (2014). Circulating prolactin and breast cancer risk among pre- and postmenopausal women in the EPIC cohort. *Ann Oncol.* 25(7):1422–8. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu150> PMID:24718887

- Toll A, Lloveras B, Masferrer E, Ferrándiz-Pulido C, García-Patos V, Gheit T, et coll. (2014). Human beta papillomavirus DNA study in primary cutaneous squamous cell carcinomas and their corresponding metastases. *Arch Dermatol Res.* 306(1):93–5. <http://dx.doi.org/10.1007/s00403-013-1424-8> PMID:24173126
- Tommasino M (2014). The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol.* 26:13–21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcancer.2013.11.002> PMID:24316445
- Tshomo U, Franceschi S, Dorji D, Baussano I, Tenet V, Sniijders PJ, et coll. (2014). Human papillomavirus infection in Bhutan at the moment of implementation of a national HPV vaccination programme. *BMC Infect Dis.* 14(1):408. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-408> PMID:25047665
- Turati F, Trichopoulos D, Polesel J, Bravi F, Rossi M, Talamini R, et coll. (2014). Mediterranean diet and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 60(3):606–11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.10.034> PMID:24240052
- Turner MC, Benke G, Bowman JD, Figuerola J, Fleming S, Hours M, et coll. (2014). Occupational exposure to extremely low-frequency magnetic fields and brain tumor risks in the INTEROCC study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 23(9):1863–72. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0102> PMID:24935666
- Vaccarella S, Franceschi S, Engholm G, Lönnberg S, Khan S, Bray F (2014). 50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence. *Br J Cancer.* 111(5):965–9. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2014.362> PMID:24992581
- Valery PC, Moore SP, Meiklejohn J, Bray F (2014). International variations in childhood cancer in indigenous populations: a systematic review. *Lancet Oncol.* 15(2):e90–103. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70553-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70553-9) PMID:24480559
- van den Broek EC, Liu L, Posthuma EF, Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW, Soerjomataram I (2014). Increased risk of chronic lymphocytic leukaemia among cancer survivors in the Netherlands: increased detection, causal factors or both? *Ann Hematol.* 93(1):157–62. <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-013-1929-4> PMID:24381068
- van Nielen M, Feskens EJ, Mensink M, Sluijs I, Molina E, Amiano P, et coll.; InterAct Consortium (2014). Dietary protein intake and incidence of type 2 diabetes in Europe: the EPIC-InterAct Case-Cohort Study. *Diabetes Care.* 37(7):1854–62. <http://dx.doi.org/10.2337/dc13-2627> PMID:24722499
- Vanaelst B, Michels N, Clays E, Herrmann D, Huybrechts I, Sioen I, et coll. (2014). The association between childhood stress and body composition, and the role of stress-related lifestyle factors—cross-sectional findings from the baseline ChiBSD survey. *Int J Behav Med.* 21(2):292–301. <http://dx.doi.org/10.1007/s12529-013-9294-1> PMID:23377786
- Vereecken C, Covents M, Huybrechts I, Kelly C, Maes L (2014). Changes in children's food group intake from age 3 to 7 years: comparison of a FFQ with an online food record. *Br J Nutr.* 112(2):269–76. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114514000762> PMID:24780104
- Vermeulen R, Silverman DT, Garshick E, Vlaanderen J, Portengen L, Steenland K (2014). Exposure-response estimates for diesel engine exhaust and lung cancer mortality based on data from three occupational cohorts. *Environ Health Perspect.* 122(2):172–7. PMID:24273233
- Villeneuve PJ, Jerrett M, Brenner D, Su J, Chen H, McLaughlin JR (2014). A case-control study of long-term exposure to ambient volatile organic compounds and lung cancer in Toronto, Ontario, Canada. *Am J Epidemiol.* 179(4):443–51. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwt289> PMID:24287467
- Villeneuve PJ, Jerrett M, Brenner D, Su J, Chen H, McLaughlin JR (2014). Villeneuve et coll. Respond to “impact of air pollution on lung cancer”. *Am J Epidemiol.* 179(4):455–6. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwt291> PMID:24287469
- Vineis P, Wild CP (2014). Global cancer patterns: causes and prevention. *Lancet.* 383(9916):549–57. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62224-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62224-2) PMID:24351322
- Vlaanderen J, Portengen L, Schüz J, Olsson A, Pesch B, Kendzia B, et coll. (2014). Effect modification of the association of cumulative exposure and cancer risk by intensity of exposure and time since exposure cessation: a flexible method applied to cigarette smoking and lung cancer in the SYNERGY Study. *Am J Epidemiol.* 179(3):290–8. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwt273> PMID:24355332
- Vlaanderen J, Straif K, Ruder A, Blair A, Hansen J, Lynge E, et coll. (2014). Tetrachloroethylene exposure and bladder cancer risk: a meta-analysis of dry-cleaning-worker studies. *Environ Health Perspect.* 122(7):661–6. PMID:24659585
- Vorsters A, Van Damme P, Clifford G (2014). Urine testing for HPV: rationale for using first void. *BMJ.* 349:g6252. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g6252> PMID:25319476

- Vyncke K, Huybrechts I, Van Winckel M, Cuenca Garcia M, Labayen I, Gottrand F, et coll. (2014). Dietary lipid intake only partially influences variance in serum phospholipid fatty acid composition in adolescents: impact of other dietary factors. *Lipids*. 49(9):881–93. <http://dx.doi.org/10.1007/s11745-014-3935-2> PMID:25119486
- Wang N, Tikellis G, Sun C, Pezic A, Wang L, Wells JC, et coll. (2014). The effect of maternal prenatal smoking and alcohol consumption on the placenta-to-birth weight ratio. *Placenta*. 35(7):437–41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2014.04.006> PMID:24816479
- Wang Y, McKay JD, Rafnar T, Wang Z, Timofeeva MN, Broderick P, et coll. (2014). Rare variants of large effect in *BRCA2* and *CHEK2* affect risk of lung cancer. *Nat Genet*. 46(7):736–41. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.3002> PMID:24880342
- Weiderpass E, Antoine J, Bray FI, Oh JK, Arbyn M (2014). Trends in corpus uteri cancer mortality in member states of the European Union. *Eur J Cancer*. 50(9):1675–84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.02.020> PMID:24656568
- Wild CP (2014). Cancer control: a reminder of the need for a balanced approach between prevention and treatment. *East Mediterr Health J*. 20(6):360–2. PMID:24960511
- Wolpin BM, Rizzato C, Kraft P, Kooperberg C, Petersen GM, Wang Z, et coll. (2014). Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pancreatic cancer. *Nat Genet*. 46(9):994–1000. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.3052> PMID:25086665
- Wu C, Kraft P, Stolzenberg-Solomon R, Steplowski E, Brotzman M, Xu M, et coll. (2014). Genome-wide association study of survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Gut*. 63(1):152–60. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303477> PMID:23180869
- Xu QF, Pan YW, Li LC, Zhou Z, Huang QL, Pang JC, et coll. (2014). MiR-22 is frequently downregulated in medulloblastomas and inhibits cell proliferation via the novel target *PAPST1*. *Brain Pathol*. 24(6):568–83. <http://dx.doi.org/10.1111/bpa.12136> PMID:24576181
- Zamora-Ros R, Forouhi NG, Sharp SJ, González CA, Buijsse B, Guevara M, et coll. (2014). Dietary intakes of individual flavanols and flavonols are inversely associated with incident type 2 diabetes in European populations. *J Nutr*. 144(3):335–43. <http://dx.doi.org/10.3945/jn.113.184945> PMID:24368432
- Zamora-Ros R, Luján-Barroso L, Bueno-de-Mesquita HB, Dik VK, Boeing H, Steffen A, et coll. (2014). Tea and coffee consumption and risk of esophageal cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Int J Cancer*. 135(6):1470–9. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28789> PMID:24535727
- Zamora-Ros R, Sacerdote C, Ricceri F, Weiderpass E, Roswall N, Buckland G, et coll. (2014). Flavonoid and lignan intake in relation to bladder cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Br J Cancer*. 111(9):1870–80. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2014.459> PMID:25121955
- Zamora-Ros R, Touillaud M, Rothwell JA, Romieu I, Scalbert A (2014). Measuring exposure to the polyphenol metabolome in observational epidemiologic studies: current tools and applications and their limits. *Am J Clin Nutr*. 100(1):11–26. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.113.077743> PMID:24787490
- Zaridze D, Lewington S, Boroda A, Scélo G, Karpov R, Lazarev A, et coll. (2014). Alcohol and mortality in Russia: prospective observational study of 151,000 adults. *Lancet*. 383(9927):1465–73. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62247-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62247-3) PMID:24486187
- Zheng W, McLerran DF, Rolland BA, Fu Z, Boffetta P, He J, et coll. (2014). Burden of total and cause-specific mortality related to tobacco smoking among adults aged 45 years in Asia: a pooled analysis of 21 cohorts. *PLoS Med*. 11(4):e1001631. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001631> PMID:24756146
- Znaor A, Lortet-Tieulent J, Jemal A, Bray F (2014). International variations and trends in testicular cancer incidence and mortality. *Eur Urol*. 65(6):1095–106. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.004> PMID:24268506