

# RECHERCHE COLLABORATIVE : EXEMPLES D'ÉTUDES MULTICENTRIQUES

L'UNE DES PRINCIPALES IDÉES FORCES DERRIÈRE LA CRÉATION DU CIRC ÉTAIT LE BESOIN D'UNE ORGANISATION AYANT POUR MANDAT MONDIAL DE PROMOUVOIR ET DE DIRIGER DES COLLABORATIONS INTERNATIONALES EN MATIÈRE DE RECHERCHE SUR LE CANCER. AUJOURD'HUI, LE RÉSEAU ÉTENDU DE COLLABORATIONS DU CENTRE EST LARGEMENT RECONNU COMME L'UN DE SES ATOUTS MAJEURS, ET LA PROMOTION DE LA RECHERCHE COLLABORATIVE SUR LE CANCER RESTE L'UN DES PRINCIPES DIRECTEURS DE SES PROGRAMMES.



La contribution du CIRC a été particulièrement importante dans la coordination de vastes études épidémiologiques multicentriques internationales. En effet, dans la mesure où l'épidémiologie s'attache à identifier des facteurs de risque ayant des effets de faible ampleur, il est indispensable de réaliser des études de grande envergure pour obtenir la puissance statistique nécessaire à l'analyse. Dans la plupart des cas, seules de grandes études collaboratives multicentriques internationales permettent d'atteindre la taille d'échantillon requise.

Le Centre a accordé une priorité particulière à la mise en place et à la coordination de ce type d'étude dans les pays à revenu faible et intermédiaire (LMIC for low- and medium-income countries). Cette approche est particulièrement importante, en raison des connaissances souvent limitées concernant l'étiologie des cancers les plus prévalents dans ces pays. Par ailleurs, de telles études permettent d'étudier l'uniformité des effets dans différentes populations et de tester l'applicabilité des stratégies de prévention dans divers contextes socioéconomiques et culturels. Les

projets collaboratifs de grande envergure menés par des consortiums permettent aussi de concevoir des études plus efficaces, optimisant l'utilisation des faibles ressources locales, nationales et internationales.

On trouvera ci-dessous quelques exemples en cours de consortiums et d'études épidémiologiques collaboratives internationales multicentriques, coordonnés par le CIRC, pour étudier notamment la prédisposition génétique ou les expositions professionnelles. On trouvera également l'exemple d'un nouveau consortium de cohortes de naissance, ainsi qu'un exemple de développement des capacités de laboratoire dans un LMIC.

## CONSORTIUM DE RECHERCHE TRANSDISCIPLINAIRE SUR LE CANCER DU POUMON (TRICL)

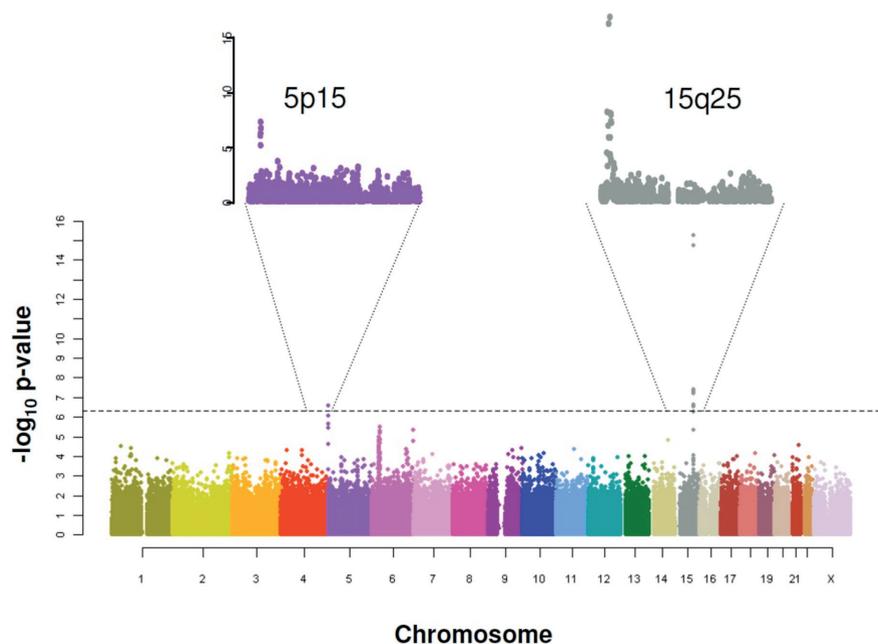
Les études d'association pangénomiques (GWA) visent à identifier des variants génétiques de prédisposition pertinents, en génotypant jusqu'à 1 000 000 de variants de séquence (ou polymorphismes mononucléotidiques : SNP). Si ces études ne nécessitent pas la connaissance

préalable de la signification fonctionnelle du variant étudié, elles requièrent cependant des échantillons de très grande taille, généralement des milliers de cas et de témoins.

En 2008 et 2009, plusieurs groupes de recherche indépendants ont publié les résultats d'études GWA sur le cancer du poumon (Hung *et coll.*, 2008 ; Thorgeirsson *et coll.*, 2008 ; Amos *et coll.*, 2008). Il s'agissait notamment d'études coordonnées par la Section GEN du CIRC, le *MD Anderson Cancer Center* (Etats-Unis), le *DeCode Genetics* (Islande) et l'*Institute of Cancer Research* (Royaume-Uni). Ces études rassemblaient plus de 5000 cas et un nombre de témoins encore plus élevé. Elles ont toutes mis en évidence l'existence d'une région de prédisposition dans le chromosome 15, avec une mesure d'effet parfaitement uniforme entre les différentes études (Fig 1). Des études de plus grande envergure ont permis d'identifier deux autres locus de prédisposition, notamment sur le chromosome 6 (incluant la région HLA qui comporte surtout des gènes associés à la fonction immunitaire) et sur le chromosome 5 (incluant le gène de la télomérase). De vastes études ultérieures, coordonnées par le *National Cancer Institute* (NCI) américain, basées sur plus de 5000 cas et témoins, n'ont pas réussi à identifier des locus de prédisposition supplémentaires (Landi *et coll.*, 2009).

Le consortium TRICL a été créé dans le cadre d'une initiative conduite par le NCI pour suivre les résultats des études GWA sur le cancer pulmonaire. Il est opérationnel depuis 2010. Ses objectifs principaux consistent à : mieux comprendre la prédisposition génétique au cancer du poumon en rassemblant les résultats de toutes les études précédentes ; identifier les variants responsables à l'aide de recherches fonctionnelles ; et identifier des méthodes de mesure du risque.

Les chercheurs du CIRC ont contribué au premier objectif en réalisant une méta-analyse sur l'ensemble des données issues de neuf études GWA séparées sur le cancer du poumon, ainsi qu'en recherchant des prédispositions génétiques limitées à certains sous-



**Figure 1. Diagramme de dispersion sur une échelle logarithmique des valeurs p obtenues à partir de l'analyse de tendance pour 315 956 variants, comparant 2971 cas de cancer du poumon et 3745 témoins. Ce diagramme indique des locus de prédisposition dans les chromosomes 5 et 15**

groupes (par exemple parmi les personnes n'ayant jamais fumé ou en fonction du groupe histologique). La compilation finale des données rassemble les résultats à l'échelle du génome obtenus sur environ 15 000 cas et 30 000 témoins, dont environ 25 % proviennent des études dirigées par le CIRC. De nouveaux locus potentiels de prédisposition ont été identifiés et sont actuellement en cours de validation dans d'autres études de grande envergure sur le cancer du poumon, avant publication. Le *MD Anderson Cancer Center* aux Etats-Unis, l'*Institute of Cancer Research* au Royaume-Uni, et le *NCI* américain sont les principaux partenaires de cette initiative.

#### LE CONSORTIUM SYNERGY

Il est difficile d'évaluer le risque de cancer associé aux expositions professionnelles, dans la mesure où il existe peu d'études indépendantes de taille suffisante pour pouvoir évaluer correctement l'effet conjoint de plusieurs facteurs de risque.

Le projet SYNERGY a donc été initié en janvier 2007 pour étudier les effets conjoints du tabagisme et de l'exposition professionnelle à cinq agents (hydrocarbures aromatiques

polycycliques, amiante, silice cristalline, chrome et nickel) sur le développement du cancer pulmonaire. Ce projet est coordonné par la Section ENV du CIRC, l'*Institute for Prevention and Occupational Medicine* (IPA, Allemagne) et l'*Institute for Risk Assessment Sciences* (IRAS, Pays-Bas) également chargé d'évaluer l'exposition. Dans le cadre de ce projet, les chercheurs disposant de données pertinentes d'études cas-témoins sur les expositions professionnelles ont été contactés pour leur proposer de rassembler leurs informations.

Jusqu'à présent, les résultats de 14 études cas-témoins, réalisées en Europe et en Amérique du Nord, ont été rassemblés. Il s'agit de données démographiques et de renseignements concernant l'histoire professionnelle complète et les habitudes tabagiques de 17 705 cas et 21 813 témoins, constituant ainsi la plus grande base de données épidémiologiques dans le monde. Ces données collectées entre 1985 et 2009 incluent environ 20 % de femmes et 822 cas non fumeurs. Le développement méthodologique de SYNJEM constitue un autre aspect caractéristique du projet SYNERGY – il s'agit d'une matrice emploi-exposition, fonction du pays, de l'année et de l'emploi, comportant des estimations d'exposition obtenues par

modélisation à partir d'un grand nombre de mesures quantitatives d'exposition réalisées dans 21 pays.

Le projet SYNERGY est devenu une plateforme scientifique non seulement pour la recherche sur le cancer du poumon lié à l'exposition professionnelle, avec des études principales et parallèles, mais aussi pour la collaboration avec d'autres consortiums et d'autres partenaires. Les résultats de ce projet apporteront des éléments probants pour créer des systèmes justes d'indemnisation des cas de cancer du poumon lié à l'exposition professionnelle et introduire des mesures de prévention plus efficaces.

#### CONSORTIUM DE COHORTES DE NAISSANCE D'AMÉRIQUE LATINE SUR LA CROISSANCE ET LE DÉVELOPPEMENT SAINS

Les effets des changements de mode de vie et du passage rapide d'une alimentation traditionnelle au régime alimentaire occidental sont en train de devenir un problème majeur de santé publique dans de nombreux LMIC. Toutefois, leur impact sur les enfants n'est pas encore bien établi, même si l'on sait que l'exposition très tôt dans la vie à une mauvaise alimentation, à la sédentarité, à la fumée de tabac et à d'autres facteurs environnementaux peut affecter les profils de croissance des nourrissons et des enfants, et entraîner à l'âge adulte des désordres métaboliques, un risque d'obésité et de maladie chronique.

Le Consortium de cohortes de naissances d'Amérique latine sur la croissance et le développement sains (BCCHGD) rassemblera les données de cohortes de naissances déjà existantes dans trois pays d'Amérique latine – Brésil, Chili et Mexique – avec pour principal objectif d'évaluer les facteurs de l'enfance associés à des profils de croissance et de développement optimaux, ainsi qu'à la prévention de l'obésité et des désordres métaboliques.

L'une des premières activités du Consortium consistera à explorer le rôle de l'anthropométrie maternelle dans la santé et la croissance de la progéniture. Par ailleurs, le Consortium vise également à évaluer l'impact de l'alimentation de la mère et du nourrisson et de son interaction avec les facteurs

généétiques et environnementaux, sur les marqueurs précoces du risque de cancer, les modifications épigénétiques et les profils métaboliques et biologiques chez les enfants, en tant que facteurs prédictifs de l'état de la maladie aux différentes étapes de la vie.

Le BCCHGD résulte d'une collaboration entre le CIRC, le *Centro de Pesquisas Epidemiológicas da Universidade Federal de Pelotas* (CPE-FPel, Brésil), l'*Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos* (INTA, Chili) et l'*Instituto Nacional de Salud Pública* (INSP, Mexique).

#### INSTALLATION DE LABORATOIRES DE GÉNOTYPAGE ET DE SÉROLOGIE DES VPH À TRIVANDRUM, EN INDE

Les études épidémiologiques s'appuient de plus en plus sur des analyses de laboratoire poussées pour mesurer tout un éventail de biomarqueurs, afin de mieux définir la maladie, évaluer l'exposition ou identifier les individus prédisposés. Dans de nombreux LMIC, l'absence de laboratoire de pointe freine le développement des initiatives de recherche dans ces régions. La prise en compte des capacités est donc une caractéristique importante des études collaboratives du CIRC.

La collaboration dirigée par les Groupes SCR et ICB du CIRC, avec le *German Cancer Research Center* (DKFZ) et des partenaires locaux, a récemment permis l'installation de laboratoires de génotypage et de sérologie des VPH au *Rajiv Gandhi Centre for Biotechnology* (RGCB), à Trivandrum, en Inde. Ces laboratoires assureront les analyses des échantillons de plasma et de cellules cervicales prélevés chez les 20 000 participantes à l'essai clinique multicentrique randomisé, réalisé en Inde, visant à comparer l'efficacité de deux doses de vaccin VPH contre 3 doses, pour prévenir les néoplasies cervicales.

Le DKFZ a formé deux membres du personnel du RGCB au dosage immunologique par compétition Luminex® (CLIA) pour la sérologie du VPH. Il a également assuré l'assistance technique lors du transfert de cette technologie au RGCB. La première série d'essais du laboratoire de sérotypage au RGCB a eu lieu en 2011. Le procédé de dosage a été validé et un grand nombre d'échantillons de l'essai clinique multicentrique du CIRC sont aujourd'hui traités par ce laboratoire pour évaluer la réponse immunitaire aux différents protocoles de vaccination.



Figure 2. Laboratoire de typage du VPH au *Rajiv Gandhi Centre for Biotechnology* à Trivandrum, en Inde

Le Groupe ICB du CIRC a formé deux autres membres du personnel du RGCB à l'utilisation de la PCR multiplex/APEX, une méthode très sensible pour la détection et le génotypage de 19 types de VPH muqueux à haut risque. L'utilisation de cette méthode au RGCB a maintenant été validée. Elle sera appliquée à l'analyse d'un grand nombre d'échantillons de cellules cervicales prélevées chez les participantes à l'essai clinique multicentrique du CIRC. L'Union internationale contre le Cancer (UICC) et le CIRC ont assuré le soutien financier de cette formation.

## PUBLICATIONS

Amos CI, Wu X, Broderick P *et coll.* (2008). Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. *Nat Genet*, 40:616–622.doi:10.1038/ng.109 PMID:18385676

Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V *et coll.* (2008). A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature*, 452:633–637.doi:10.1038/nature06885 PMID:18385738

Landi MT, Chatterjee N, Yu K *et coll.* (2009). A genome-wide association study of lung cancer identifies a region of chromosome 5p15 associated with risk for adenocarcinoma. *Am J Hum Genet*, 85:679–691.doi:10.1016/j.ajhg.2009.09.012 PMID:19836008

Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P *et coll.* (2008). A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature*, 452:638–642.doi:10.1038/nature06846 PMID:18385739