



OCTOBRE 2015

INSTITUT NATIONAL DU CANCER RAPPORT SCIENTIFIQUE /2014-2015

L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

Depuis 2003, la lutte contre le cancer en France est structurée autour de plans nationaux visant à mobiliser tous les acteurs autour de la prévention, du dépistage, des soins, de la recherche et de l'accompagnement du patient et de ses proches. Le Plan cancer 2003-2007 a dressé une première stratégie globale de lutte contre le cancer ; le deuxième (2009-2013) a introduit la notion de prise en charge personnalisée.

Le Plan cancer 2014-2019 a pour ambitions de donner à chacun, partout en France, les mêmes chances de guérir et de mettre plus rapidement encore les innovations au service des malades. Il comprend 17 objectifs regroupés autour de quatre grandes priorités de santé :



- Guérir plus de personnes malades
- Préserver la continuité et la qualité de vie
- Investir dans la prévention et la recherche
- Optimiser le pilotage et les organisations

Le Plan cancer s'inscrit dans la mise en œuvre de la Stratégie nationale de santé et de l'Agenda stratégique pour la recherche, le transfert et l'innovation « France-Europe 2020 ».

Pour en savoir plus et télécharger le Plan cancer : e-cancer.fr

Tous droits réservés.

Ce document peut être reproduit ou diffusé librement pour un usage personnel et non destiné à des fins commerciales ou pour de courtes citations.

Ce document a été publié en octobre 2015. Il est disponible à l'adresse suivante :

Institut National du Cancer (INCa)

Direction de la recherche

52, avenue André Morizet – 92100 Boulogne-Billancourt

e-cancer.fr

© 2015. Institut National du Cancer (INCa)

SOMMAIRE

PRÉAMBULE	6	4. SOUTIEN À LA RECHERCHE EN SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES, ÉPIDÉMIOLOGIE ET SANTÉ PUBLIQUE	62
Chiffres clés		4.1. Le programme récurrent libre en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique (PL SHS-ESP)	64
Indicateurs des essais cliniques		4.2. Recherche interventionnelle en santé des populations	65
Plateformes de génétique moléculaire: indicateurs d'activité		4.3. Initiatives développées pour renforcer la recherche sur les risques environnementaux	67
Actions internationales		4.4. Programme « doctorants 2015 » en SHS-E-SP en partenariat avec l'EHESS et l'EHESP	69
<hr/>		5. LES CANCÉROPÔLES	70
SYNTHÈSE DU RAPPORT	17	5.1. Une nouvelle labellisation 2015-2017	70
<hr/>		5.2. Contractualisation et pilotage des cancéropôles	74
Partie 1.		6. ÉVOLUTION DES PROGRAMMES INTERNATIONAUX	75
Recommandations émises par les membres du conseil scientifique international en 2014 et synthèse des réalisations	19	6.1. Vision stratégique, mission et objectifs	75
<hr/>		6.2. Synergie entre les objectifs du Plan cancer 2014-2019 et les projets européens et internationaux menés par l'INCa	75
Partie 2.		6.3. Portefeuille des projets européens et internationaux de l'INCa	76
Rapport sur l'activité de la recherche en cancérologie en 2014-2015	23	7. ÉTUDE BIBLIOMÉTRIQUE ET MISE EN PLACE DU PROCESSUS D'ÉVALUATION À L'INCa	81
1. SOUTIEN À LA RECHERCHE EN BIOLOGIE ET SCIENCES DU CANCER	25	7.1. Analyse bibliométrique de la recherche sur le cancer en France (2010-2014)	81
1.1. Les programmes de recherche	26	7.2. Renforcer l'évaluation <i>ex ante</i> pour nourrir la programmation de la recherche	82
1.2. Le consortium international de génomique du cancer (ICGC) et la poursuite du programme (ICGC Med)	32	7.3. Étude pilote d'évaluation <i>ex post</i> des projets de recherche translationnelle financés	82
2. MAINTIEN DU SOUTIEN À LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE ET À LA RECHERCHE INTÉGRÉE	37	7.4. L'implication de l'INCa dans les réseaux d'évaluation internationaux	83
2.1. Les programmes et les équipes de recherche visant à promouvoir l'interdisciplinarité et le transfert de connaissance dans la pratique clinique	38		
2.2. Actions pour renforcer les structures et infrastructures dédiées à la recherche translationnelle dans les sites de recherche intégrée sur le cancer (SIRIC)	44		
3. LE SOUTIEN À LA RECHERCHE CLINIQUE ET AU DÉVELOPPEMENT D'ESSAIS DE PHASE PRÉCOCE POUR LES MÉDICAMENTS INNOVANTS	46		
3.1. Les programmes de recherche clinique	48		
3.2. Organisation de la recherche clinique et renforcement des structures et infrastructures	57		

Partie 3.	
Focus sur quelques actions stratégiques pour faire progresser la recherche sur le cancer	84
1. PROGRAMMATION DE LA RECHERCHE SUR LE CANCER	85
1.1. Contexte	85
1.2. Modalités d'identification des priorités de recherche de l'INCa et propositions	86
2. MÉDECINE DE PRÉCISION EN ONCOLOGIE EN PRATIQUE CLINIQUE AU NIVEAU NATIONAL: QUELQUES ÉLÉMENTS CONCERNANT LES DONNÉES ET LEUR GESTION INFORMATIQUE	88
2.1. État de l'art du séquençage de nouvelle génération (NGS) en cancérologie en France	88
2.2. Proposition d'organisation nationale d'analyse et de stockage des données générées	89
3. NOUVEAU PROGRAMME: HÉTÉROGÉNÉITÉ FONCTIONNELLE DES RELATIONS CELLULAIRES TUMORALES DANS LEUR ÉCOSYSTÈME	90
3.1. Contexte scientifique	91
3.2. Cadre du nouveau programme	92
4. ÉVOLUTION DES COLLECTIONS DE RESSOURCES BIOLOGIQUES: TUMOROTHÈQUES ET BASES DE DONNÉES CLINICOBIOLOGIQUES	93
4.1. Le bilan et les acquis depuis 10 ans	93
4.2. Évolution des collections dans le contexte de la médecine de précision	96
5. L'ENJEU DE LA RECHERCHE EN ONCOPÉDIATRIE: GUÉRIR PLUS D'ENFANTS ET MIEUX	98
6. DÉMOCRATIE SANITAIRE ET SCIENTIFIQUE DANS LE PLAN CANCER 2014-2019	100
6.1. Un objectif du Plan cancer...	100
6.2. ...et un engagement du projet d'établissement	100
6.3. Ouverture du conseil scientifique aux représentants des usagers	101
6.4. La démocratie sanitaire avec les partenaires de l'INCa	101

ANNEXES	102
1. PROPOSITION D'ORGANISATION NATIONALE D'ANALYSE ET DE STOCKAGE DES DONNÉES GÉNÉRÉES	103
1.1. Stratégie d'analyse	103
1.2. Volumes	104
1.3. Séquençage et organisation des données	105
1.4. Partage des données afin d'améliorer la prise de décision thérapeutique et pour la recherche	106
1.5. Enjeux de formation	106
1.6. Conclusion	107
2. LE REGISTRE DES ESSAIS CLINIQUES	108
3. LA NOUVELLE CLASSIFICATION CSO	110
4. POINT D'ÉTAPE DU PLAN CANCER 2014-2019 ACTIONS DE RECHERCHE	112

PRÉAMBULE

L'année 2015 représente une date importante pour les plans présidentiels de lutte contre le cancer en France : elle correspond au dixième anniversaire de l'Institut national du cancer. Mesure phare du premier Plan cancer, elle sera maintenue au cours des deux plans qui lui ont succédé. Le rôle crucial de l'INCa comme agence d'expertise en cancérologie dans les domaines du soin, de la santé publique a été conforté et sa place de coordination du Plan au sein de ses partenaires agences sanitaires, établissements de recherche et grandes organisations caritatives, réaffirmée.

2015 est donc l'année où l'INCa se devait de faire le bilan de son action et de se projeter dans l'avenir. Ce rapport scientifique élaboré par le Pôle de Recherche et Innovation de l'INCa, en collaboration étroite avec l'Inserm et l'Institut Cancer de l'Alliance Aviesan (ITMO Cancer) s'est inscrit dans cette démarche. Le bilan scientifique s'est basé non seulement sur l'analyse individuelle des projets mais aussi sur une analyse critique de la stratégie scientifique qui a largement bénéficié des recommandations du conseil scientifique international prodiguées chaque année. Se projeter dans l'avenir, c'est s'appuyer sur les forces et faiblesses des actions passées. C'est aussi les confronter aux avancées de la science et aux besoins sociétaux.

Cette analyse a montré que bien des démarches restent d'actualité, même si des avancées importantes ont pu être obtenues dans de nombreux domaines, notamment en recherche translationnelle et dans le développement d'infrastructures critiques pour l'accession de tous à l'innovation médicale. Des progrès importants restent à faire dans de nombreux domaines, notamment ceux de la prévention et de la recherche interventionnelle. Après un certain succès du premier Plan cancer, les résultats de la lutte contre le tabagisme se sont dégradés, en particulier chez les jeunes. Cette constatation a poussé l'INCa à lancer une action de recherche d'envergure, visant à comprendre les déterminants du relatif échec de la politique de prévention, en mobilisant tous les acteurs scientifiques dans l'élaboration d'un programme pluriannuel. Tourné vers l'épidémiologie et les sciences humaines et sociales, ce programme s'enrichira de projets de recherche visant à explorer les invariants biologiques des cancers liés au tabac et les déterminants de la variabilité de la susceptibilité entre les localisations tumorales et les individus.

Partant d'une démarche largement centrée sur les cellules tumorales, expliquée notamment par la réalisation du séquençage du génome humain et par les évolutions technologiques du séquençage, la vision scientifique s'est déplacée vers celle de l'écosystème tumoral qui inclut non seulement les cellules tumorales

mais également le tissu conjonctif, l'arbre vasculaire et de multiples types de cellules. La tumeur est ainsi vue comme un ensemble complexe d'échanges informationnels entre les cellules tumorales et le stroma. Ils s'inscrivent dans des équilibres darwiniens entre les multiples sous-clones de cellules tumorales et le stroma. Dans ce contexte, on peut considérer que les thérapeutiques perturbent ce système dont la plasticité globale favorise l'apparition des résistances. Si de nombreux travaux de recherche fondamentale et translationnelle démontrent l'importance cruciale de tous les composants cellulaires du stroma, les quelques années passées ont vu des avancées cliniques majeures impliquant les cellules lymphoïdes du stroma et plus généralement, le système immunitaire. Dans ce contexte, l'INCa, l'Inserm et Aviesan ont souhaité que se développe une recherche intégrée et multidisciplinaire autour de l'écosystème tumoral. Réunissant des équipes de mathématiciens, de physiciens, de biologistes à des équipes cliniques et de pathologie, ce programme vise à modéliser *in silico* et *in vivo/ex vivo*, la tumeur dans son écosystème. Ce programme devrait permettre d'identifier les éléments critiques de l'évolution de l'écosystème et, *in fine*, de définir des algorithmes d'aide à la définition des stratégies optimales de traitement. Parallèlement, l'INCa souhaite favoriser les démarches translationnelles et cliniques en immunothérapie, en renforçant la mise en place de l'immunomonitorage et la mise en œuvre de protocoles de recherche cliniques notamment sur les associations de l'immunothérapie avec la chimiothérapie, la radiothérapie ou les thérapies ciblées.

Le XXI^e siècle est celui de l'information. Les sciences médicales ne font pas exception et il est clair que la recherche et les soins doivent exploiter au mieux l'analyse et le partage des grandes données. S'inscrivant dans une démarche nationale affirmée, le Plan cancer a inscrit dans ses mesures de recherche, la compréhension des grandes données. Il proposera dès 2016 des actions pour favoriser l'interopérabilité des systèmes d'information clinique et les liens avec d'autres données, telles celles issues du grand séquençage. Le but de cette action est de faire que les données de tous puissent être utilisées pour la prise en charge et l'amélioration de la santé de chacun.

L'élaboration du bilan scientifique et du programme pour l'avenir est une œuvre collective, qu'il me soit permis de remercier toutes celles et ceux qui ont contribué à son écriture.

Pr François Sigaux

Directeur de la
Recherche et de
l'Innovation de l'INCa

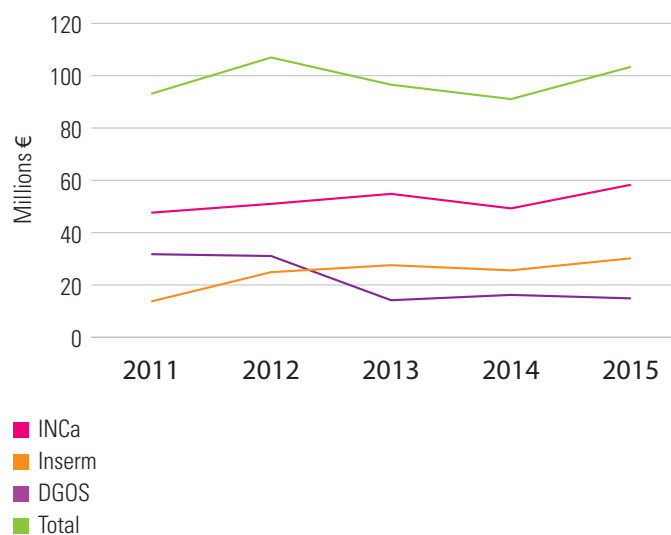
Directeur de l'Institut
Cancer de l'Inserm

Directeur de l'ITMO
Cancer d'Aviesan

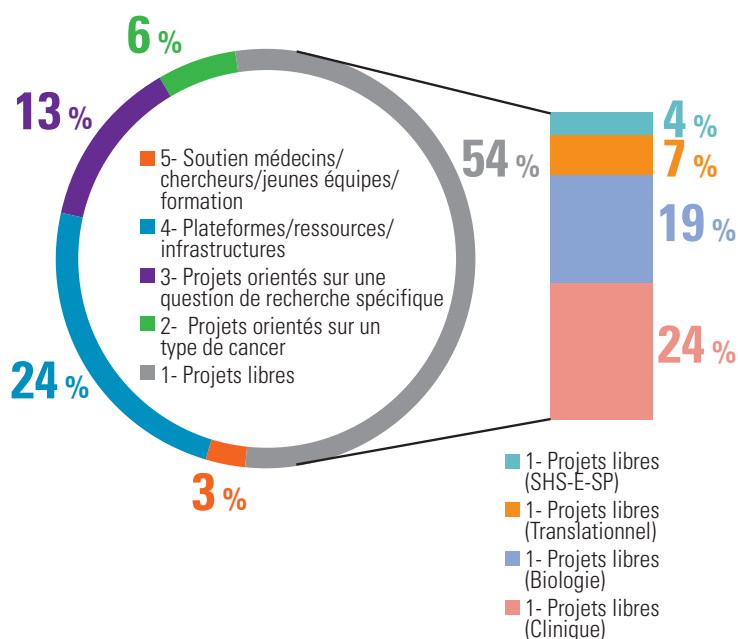
CHIFFRES CLÉS

FINANCEMENT ANNUEL DES PROGRAMMES DE RECHERCHE ET DE STRUCTURATION DE LA RECHERCHE SUR LE CANCER

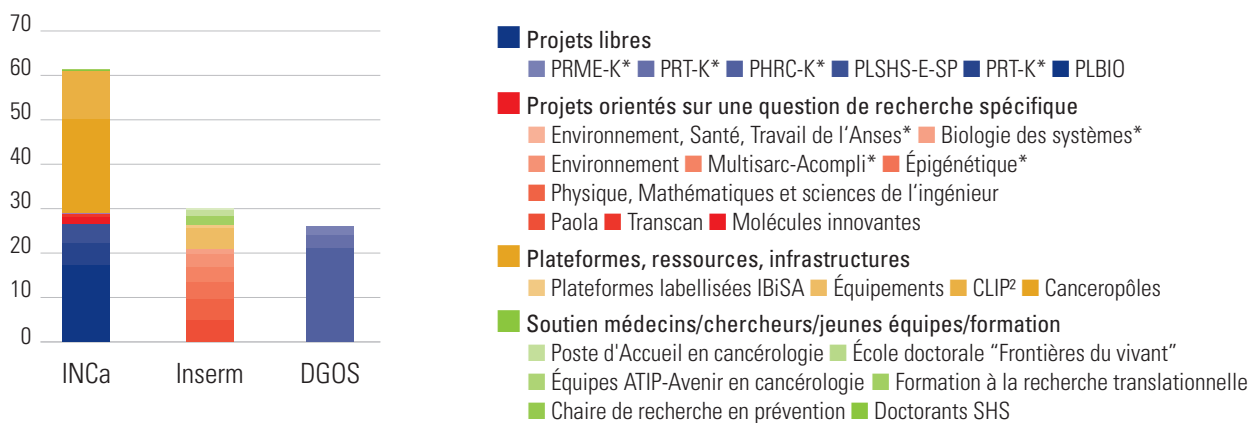
*Budget prévisionnel pour 2015



FINANCEMENT 2007-2014 PAR TYPE DE PROGRAMME



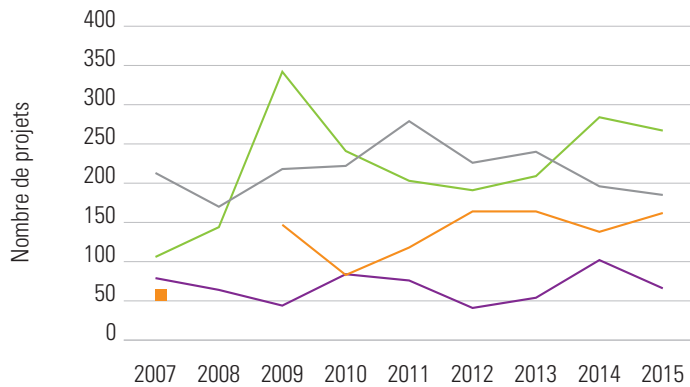
PROGRAMMES FINANCÉS EN 2015 PAR L'INCa, L'INSERM POUR L'ITMO CANCER D'AVIESAN ET LA DGOS – MONTANTS PLURIANNUELS



* Budget prévisionnel

ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PROJETS SOUMIS AUX APPELS À PROJETS LIBRES GÉRÉS PAR L'INCa

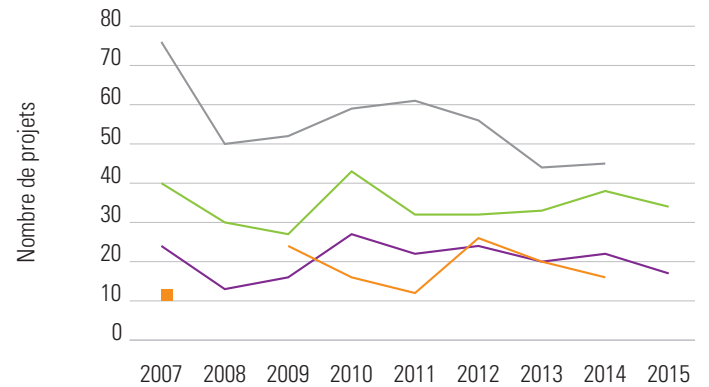
* Pas d'appel à projets de recherche translationnelle en 2008



- Recherche clinique*
- Recherche translationnelle*
- Recherche en sciences sociales, épidémiologie, santé publique
- Recherche en biologie et sciences du cancer

ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PROJETS SÉLECTIONNÉS AUX APPELS À PROJETS LIBRES GÉRÉS PAR L'INCa

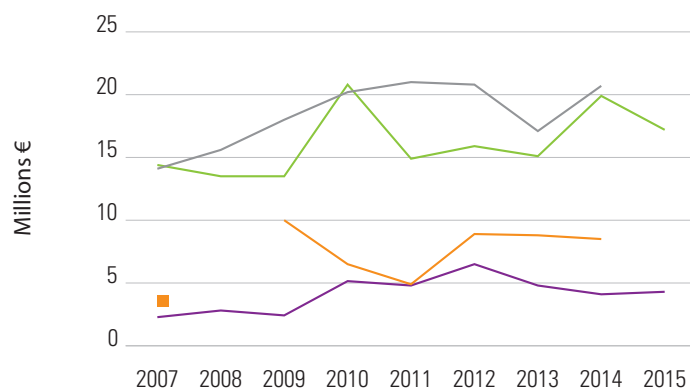
* Pas d'appel à projets de recherche translationnelle en 2008, Projets de recherche clinique et de recherche translationnelle 2015 en cours d'évaluation



- Recherche clinique*
- Recherche translationnelle*
- Recherche en sciences sociales, épidémiologie, santé publique
- Recherche en biologie et sciences du cancer

ÉVOLUTION DES FINANCEMENTS ACCORDÉS AUX APPELS À PROJETS LIBRES GÉRÉS PAR L'INCa

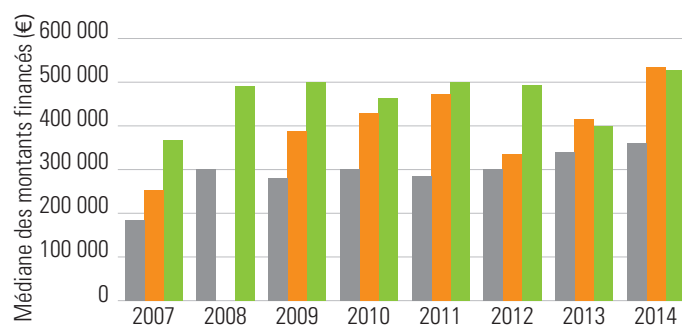
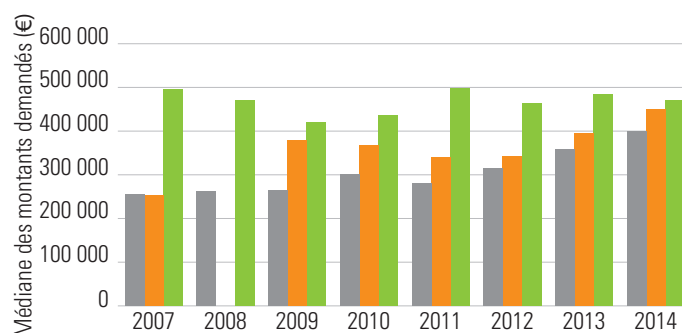
* Pas d'appel à projets de recherche translationnelle en 2008, projets de recherche clinique et de recherche translationnelle 2015 en cours d'évaluation



- Recherche clinique*
- Recherche translationnelle*
- Recherche en sciences sociales, épidémiologie, santé publique
- Recherche en biologie et sciences du cancer

MÉDIANE DES MONTANTS DEMANDÉS ET FINANCÉS DES TROIS APPELS À PROJETS LIBRES LES PLUS DOTÉS, GÉRÉS PAR L'INCa

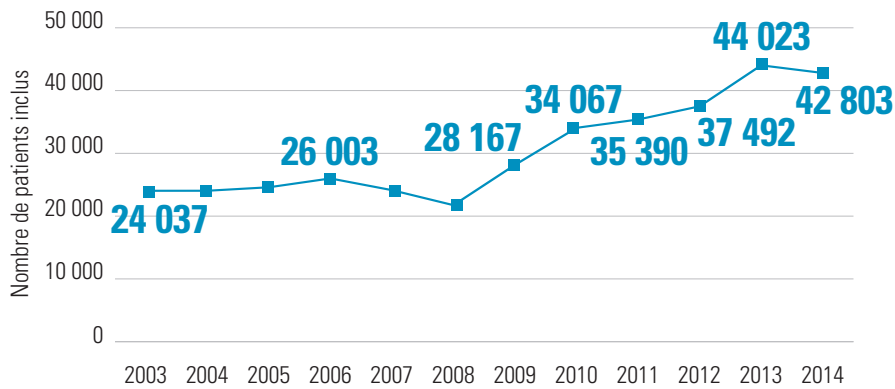
* Pas d'appels à projets de recherche translationnelle en 2008



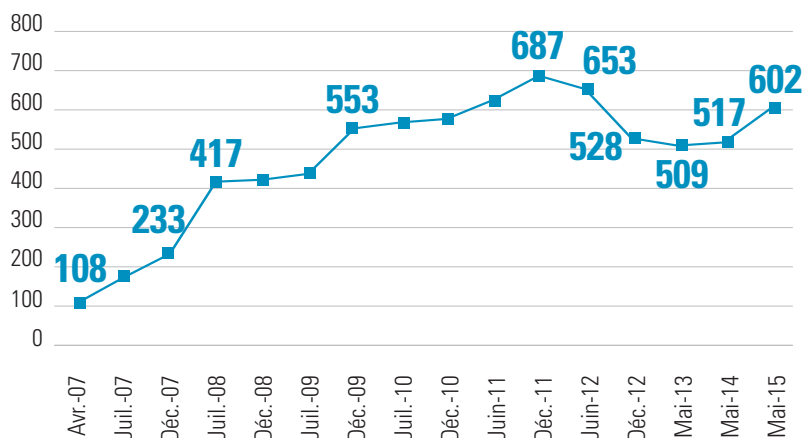
- Recherche clinique*
- Recherche translationnelle*
- Recherche en biologie et sciences du cancer

INDICATEURS DES ESSAIS CLINIQUES

ÉVOLUTION DE L'INCLUSION DANS LES ESSAIS CLINIQUES

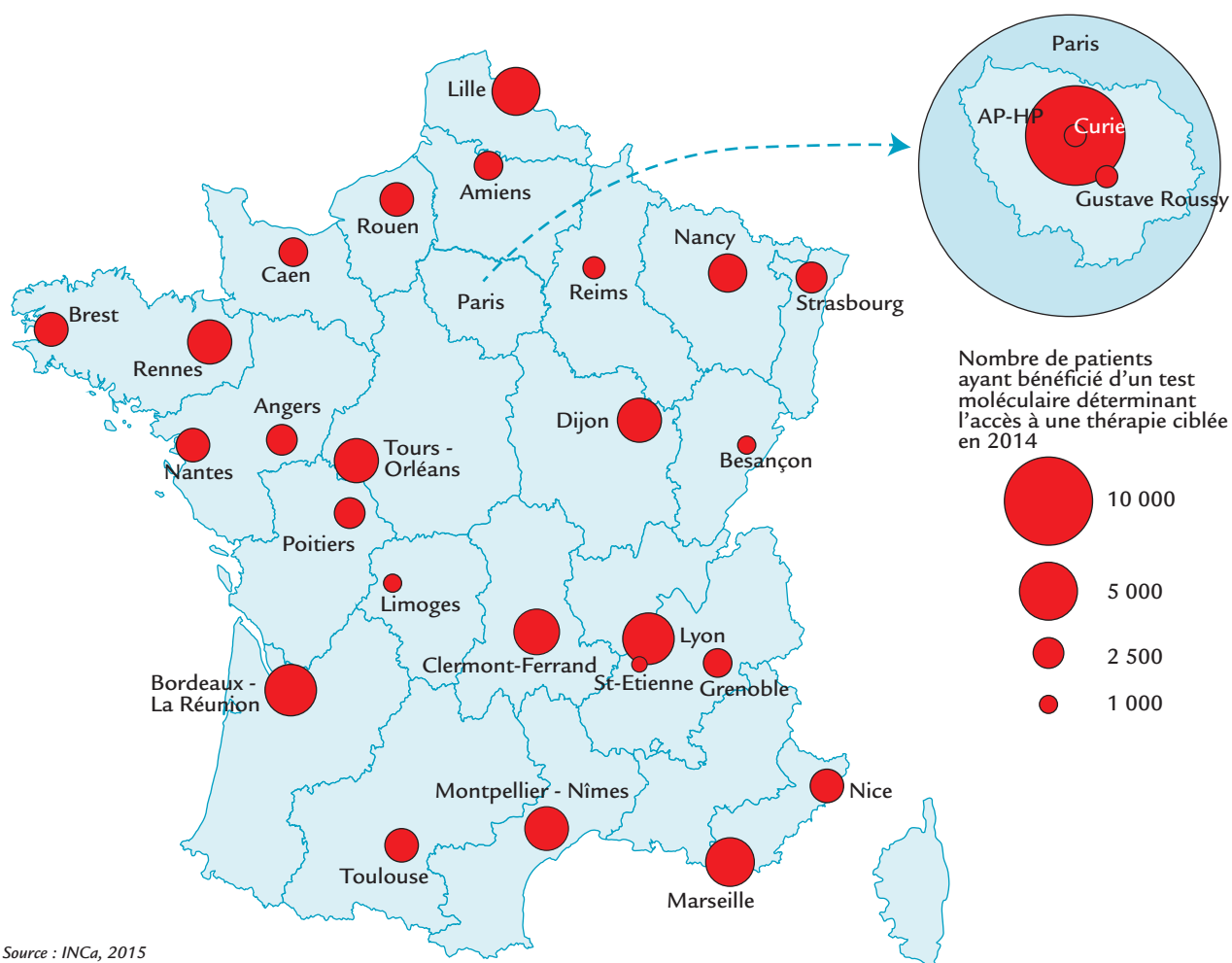


NOMBRE D'ESSAIS CLINIQUES OUVERTS À L'INCLUSION ET PUBLIÉS DANS LE REGISTRE NATIONAL
(15 MAI 2015)



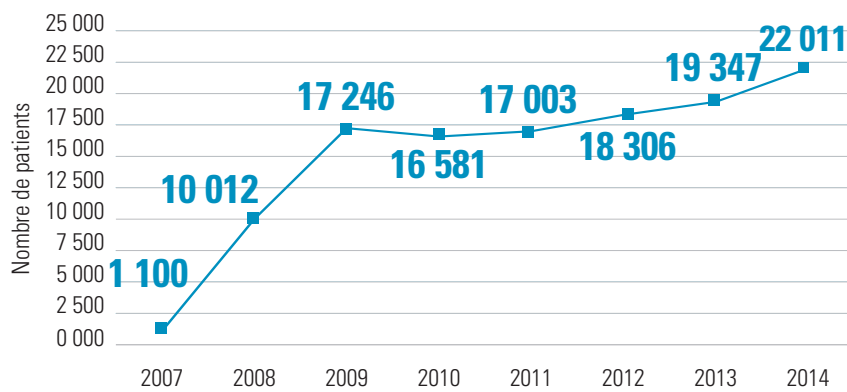
PLATEFORMES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE : INDICATEURS D'ACTIVITÉ

Activité des 28 centres de génétique moléculaire en France en matière de dépistage moléculaire prédictif en 2014

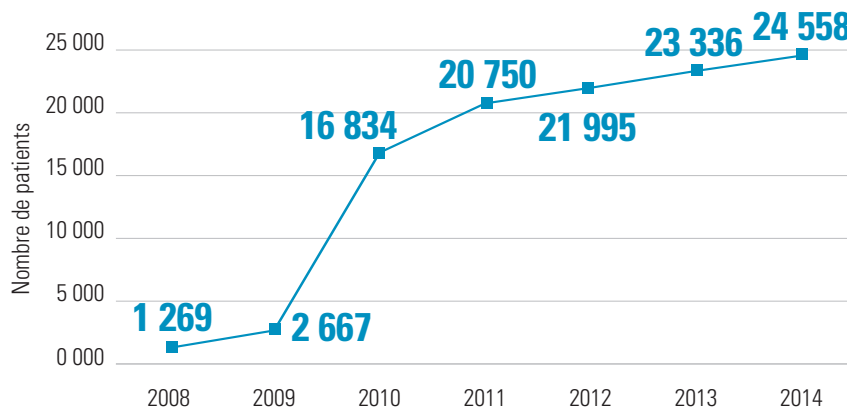


Source : INCa, 2015
 Traitement : Pôle Recherche et Innovation, 2015

EXEMPLE : DÉPISTAGE KRAS POUR LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DU CÔLON ET DU RECTUM



EXEMPLE : DÉPISTAGE EGFR POUR LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DU POUMON



ACTIONS INTERNATIONALES

Objectifs transversaux du Plan cancer 2014-2019



Partenariats internationaux

Accords nationaux

Europe

Réseaux régionaux

Objectifs du Plan Cancer 2014-2019





SYNTHÈSE DU RAPPORT

Ce 9^e rapport au Conseil scientifique international de l'INCa coïncide avec la première année de l'implémentation du nouveau Plan cancer 2014-2019, qui suit les deux plans cancer successifs, 2003-2007 et 2009-2013. Il est à noter que ce rapport passe en revue les actions de l'INCa et celles de l'Institut Thématique Multi-Organismes Cancer de l'Alliance pour les sciences de la vie et de la santé (ITMO Cancer - Aviesan).

Ces dernières années, le paysage de la recherche et de la santé en oncologie a subi de grands changements, donnant à la France de nouvelles opportunités pour renforcer ses programmes majeurs et en initier de nouveaux. Parmi les initiatives clé, la création de 8 SIRIC (Sites de recherche intégrée sur le cancer), 16 CLIP² (Centres labellisés INCa de phase précoce), 28 plateformes de génétique moléculaire et 13 intergroupes coopérateurs labellisés, ont permis d'établir une base solide pour renforcer l'excellence de la recherche sur le cancer en France. Certains nouveaux sujets majeurs de la Stratégie nationale de recherche et de la Stratégie nationale de santé, doivent maintenant être mis en œuvre pour atteindre des objectifs importants du Plan cancer et ce, au bénéfice des patients, pour lesquels une meilleure connaissance scientifique du processus de cancérisation, le renforcement de la recherche translationnelle, de l'innovation et des essais cliniques sont indispensables.

La première section de ce rapport résume les recommandations faites par le Conseil scientifique de l'INCa, présidé par Daniel Louvard, lors de la réunion de 2014. Le chapitre décrit comment ces recommandations ont été implémentées en commençant de nouvelles actions ou en renforçant les programmes majeurs existants. Parmi les 11 recommandations faites en 2014, le Conseil scientifique a particulièrement insisté sur l'importance des questions suivantes :

- **compréhension de l'écosystème tumoral ;**
- **programmation d'une recherche multidisciplinaire sur les cancers liés au tabac ;**
- **mise en place d'essais cliniques de médecine de précision prenant en compte le microenvironnement tumoral et la réponse immunitaire ;**
- **organisation du séquençage haut débit et de l'analyse des données au niveau national.**

La deuxième section de ce rapport présente un bilan détaillé des programmes de recherche évalués en 2014 et 2015 et prend en compte les actions entreprises depuis 2007 dans les quatre grands domaines de recherche suivants et pour lesquels le total des investissements sur la période 2007-2014 est :

- biologie et sciences du cancer: 295 millions €
- recherche translationnelle: 166 millions €
- recherche clinique: 185 millions €
- recherche en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique: 61 millions €.

En juillet 2015, 845 projets de recherche étaient soumis (88 projets sélectionnés) aux appels à projets gérés par l'INCa. L'investissement pluriannuel 2015 devrait être à la fin de l'année de 87 millions €. En prenant en compte tous les appels à projets programmés par l'ITMO Cancer – Aviesan en 2015, plus de 280 projets ont été soumis et 48 projets sélectionnés. L'investissement total de l'Inserm sur les projets ou ressources sélectionnés par l'ITMO Cancer d'Aviesan devrait être de 30 millions € en fin d'année.

Un chapitre de ce rapport est dédié à une nouvelle action pour initier les travaux sur l'évaluation et l'impact de la recherche. Une étude bibliométrique a été conduite par l'Inserm à la demande de l'ITMO Cancer d'Aviesan et une étude pilote a permis de mesurer l'impact des projets de recherche translationnelle financés en 2007.

La troisième section de ce rapport présente les champs stratégiques de la recherche en lien avec les recommandations précédemment élaborées par le Conseil scientifique et les actions du Plan cancer 2014-2019 :

- la programmation et l'agenda stratégique de la recherche sur le cancer, mission conduite par Aviesan ;
- l'organisation de la médecine de précision en pratique clinique au niveau national ;
- le nouveau programme de recherche dans le champ de l'hétérogénéité intratumorale ;
- une meilleure intégration des tumorothèques et des bases de données clinicobiologiques dans la recherche pour la prise en charge clinique des patients ;
- une des actions majeures du Plan cancer: la recherche en oncopédiatrie avec pour objectif principal l'amélioration des traitements pour les enfants ;
- les actions de l'INCa pour promouvoir la démocratie sanitaire et scientifique.

Partie 1.

RECOMMANDATIONS ÉMISES PAR LES MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE INTERNATIONAL EN 2014 ET SYNTHÈSE DES RÉALISATIONS

Au titre des attributions et des missions de l'Institut, le Conseil scientifique :

- veille à la cohérence de la politique scientifique de l'INCa ;
- donne son avis sur le rapport scientifique annuel de l'INCa avant sa présentation au Conseil d'administration ;
- formule des recommandations et donne des avis sur les orientations scientifiques de l'INCa et leur mise en œuvre.

Ce chapitre regroupe les avis et recommandations émis en 2014 par le Conseil scientifique international, et résume les principales actions réalisées en ce sens, par l'INCa et l'ITMO Cancer d'Aviesan.

Le bilan des activités mises en œuvre par l'INCa conformément aux 11 avis et recommandations formulés par les membres du Conseil scientifique international de l'INCa en octobre 2014 est récapitulé au Tableau 1.

La correspondance, le cas échéant, entre les actions du Plan cancer et celles qui sont recommandées par le Conseil scientifique de l'INCa est indiquée dans ce tableau également. L'avancement des actions de recherche du Plan cancer 2014-2019 est détaillé en annexe 4 de ce rapport.

Tableau 1. Recommandations du Conseil scientifique international en 2014 et actions correspondantes dans le Plan cancer 2014-2019

Recommandations du Conseil scientifique international 2014	Mise en œuvre et avancées	Actions du Plan cancer correspondant
<p>1. Le Conseil reconnaît le travail exceptionnel d'Agnès Buzyn, Fabien Calvo et des équipes de l'INCa dans la réalisation des actions du Plan cancer 2009-2013 et dans la formulation d'objectifs prospectifs pour le Plan cancer 2014-2019.</p> <p>Le Conseil a particulièrement apprécié que les priorités en matière de recherche soient intégrées dans ce dernier Plan cancer. Le Conseil félicite François Sigaux pour sa nomination en tant que Directeur de la Recherche et de l'Innovation.</p>	<p>Réalisé</p> <ul style="list-style-type: none"> • Premier rapport au président de la République. <p>En cours</p> <ul style="list-style-type: none"> • Renforcement des priorités et articulations des actions de financement (INCa, ITMO Cancer et ITMO Santé Publique d'Aviesan). • Suivi du Plan cancer 2014-2019 coordonné par l'INCa en lien avec les partenaires de l'État et associatifs. 	-
<p>2. Le Conseil approuve les grandes lignes des dix-sept objectifs fixés par l'INCa. En ce qui concerne les programmes déjà engagés lors du Plan cancer 2009-2013, le Conseil est favorable aux changements et évolutions pour ces programmes tels que proposés par François Sigaux lors du Conseil scientifique, et dans le cadre du Plan cancer 2014-2019.</p>	<p>Réalisé</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mise en place de groupes de travail au sein d'Aviesan. <p>En cours</p> <ul style="list-style-type: none"> • Définition de plans d'actions (appels à projets, organisation) pour la mise en œuvre des propositions. 	-
<p>3. Le Conseil est très impressionné par les résultats obtenus par le programme de criblage moléculaire (28 plateformes de génétique) et encourage la poursuite de ce programme « omique », qui est très original. Le conseil appuie fortement la proposition de créer un réseau reliant les principales plateformes en place.</p>	<p>Réalisé</p> <ul style="list-style-type: none"> • Travail pour l'harmonisation des pratiques • Groupe de travail coordonné par l'ITMO Cancer - Aviesan. <p>En cours</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réflexion pour la collecte et l'intégration de données de séquençage issues des plateformes de génétique moléculaire. 	Actions 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6 et 6.7
<p>4. Si l'INCa poursuit son objectif de séquençage complet du génome d'un très grand nombre de tumeurs de patients, la préparation d'un plan stratégique est recommandée pour réaliser le séquençage à haut débit du génome et prévoir les installations pour les analyses, en lien avec le nombre restreint de centres labellisés de recherche intégrée sur le cancer et conjointement avec les programmes internationaux.</p>	<p>Réalisé</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rapport et proposition d'un modèle d'organisation pour le séquençage des tumeurs et la gestion des données. <p>En cours</p> <ul style="list-style-type: none"> • Essais cliniques guidés par la génomique ACOMPLI et MULTISARC. • Réponse à la lettre de mission du Premier Ministre au Président d'Aviesan pour des recommandations sur l'implémentation du séquençage clinique et de recherche en France. 	Actions 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6 et 6.7

Recommandations du Conseil scientifique international 2014	Mise en œuvre et avancées	Actions du Plan cancer correspondant
<p>5. Le Conseil reconnaît les efforts de l'INCa visant à renforcer les capacités mises en œuvre dans le domaine de la recherche en prévention/ d'intervention. Cependant, il craint que ce domaine multidisciplinaire ne doive encore nécessiter des collaborations avec d'autres agences compétentes. Le Conseil suggère fortement que la priorité donnée à la lutte contre le tabac serve de modèle pour renforcer ce domaine.</p>	<p>Réalisé</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colloque international de novembre 2014 puis lancement d'un appel à projets sur la recherche interventionnelle. • Sélection d'une chaire en Prévention des cancers en collaboration avec l'IRESP et l'EHESP. <p>En cours</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mise en place d'un programme de recherche multidisciplinaire sur les cancers liés au tabac (PRIORITE Cancers Tabac) avec l'InVS, la MIDELCA, la LNCC et la Fondation ARC. • Maintien de la collaboration avec les Instituts de recherche en santé du Canada. • Intégration d'une dimension recherche en SHS, prévention et accompagnement des politiques publiques dans la plateforme du Programme national de réduction du tabagisme. • Préparation du volet Biologie de l'appel à projets PRIORITE Cancers Tabac pour 2016. 	<p>Actions 8.7, 11.14</p>
<p>6. Le Conseil encourage fortement l'INCa à poursuivre sa demande aux autorités françaises de respecter toutes leurs obligations en tant que signataires de la Convention-cadre de l'OMS pour la Lutte antitabac.</p>	<p>Réalisé</p> <ul style="list-style-type: none"> • INCa membre de la délégation française officielle à la 6^e Conférence des Parties (COP6) de la Convention-cadre de lutte antitabac (CCLAT), à Moscou du 13 octobre au 18 octobre 2014. • Accords sur les inhalateurs électroniques de nicotine et adoption des lignes directrices sur les mesures financières et fiscales visant à réduire la consommation de tabac. • Lancement du Programme national de réduction du tabagisme (PNRT). <p>En cours</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mise en œuvre des mesures du PNRT, comme la mise en œuvre du paquet neutre. 	<p>Actions 11.14, 16.11</p>
<p>7. Le Conseil estime que la validation de cibles thérapeutiques potentielles issues de laboratoires de recherche publics et leur transition vers les premiers essais cliniques devraient être facilitées. En outre, il souligne la nécessité de recentrer l'initiative CLIP² vers les essais de phase I.</p>	<p>Réalisé</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nouvelle labellisation de 16 CLIP², dont 6 avec une valence pédiatrique. • Recommandations aux experts lors de la procédure de labellisation CLIP², concernant la nécessité d'essais de phase 1. • 6 nouvelles molécules proposées pour des appels à projets. • 10 essais cliniques en cours ou prêts à inclure. <p>En cours</p> <ul style="list-style-type: none"> • Démarrage prévu de 7 essais cliniques 	<p>Actions 5.2, 5.3</p>

Recommandations du Conseil scientifique international 2014	Mise en œuvre et avancées	Actions du Plan cancer correspondant
<p>8. Le Conseil appuie fermement les efforts de l'INCa pour la mise en œuvre des partenariats avec le secteur privé, afin de faciliter l'accès des patients aux thérapies innovantes.</p>	<p>Réalisé</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rencontres avec de nouveaux laboratoires pour de nouveaux partenariats. • Mise à disposition de nouvelles molécules par les laboratoires : 5 par Novartis, 6 par Astrazeneca notamment. • AcSé Crizotinib : 5 000 tumeurs criblées, 132 patients inclus entre le 23 juillet 2013 et le 9 juin 2015, 22 cohortes créées. • Démarche vers un dépôt d'AMM du laboratoire. <p>En cours</p> <ul style="list-style-type: none"> • AcSé Vémurafénib (démarré en octobre 2014). • Réflexion pour des essais de thérapies ciblées pour les enfants porteurs de cancers réfractaires ou récidivants en fonction du profil moléculaire de la tumeur. 	<p>Actions 5.5, 5.6</p>
<p>9. Le Conseil encourage l'INCa à profiter des essais de médecine de précision en cours, pour initier de nouvelles recherches sur le microenvironnement tumoral et la réponse immunitaire.</p>	<p>En cours</p> <ul style="list-style-type: none"> • Restructuration des plateformes de médecine translationnelle incluant l'immunomonitoring. 	<p>Action 13.2</p>
<p>10. Le Conseil soutient fortement la priorité donnée à la compréhension des mécanismes fondamentaux de l'écosystème tumoral et attend de voir un plan stratégique de mise en œuvre de ce domaine de recherche.</p>	<p>Réalisé</p> <ul style="list-style-type: none"> • Groupe de travail ITMO Cancer et ITMO Biologie cellulaire, développement et évolution d'Aviesan, développement cellulaire d'Aviesan. • Synthèse des réflexions et propositions d'actions. <p>En cours</p> <ul style="list-style-type: none"> • Préparation d'un nouvel appel à projets de l'ITMO Cancer d'Aviesan sur l'hétérogénéité fonctionnelle des relations cellulaires des tumeurs dans leur écosystème. 	<p>Action 6.6</p>
<p>11. Le Conseil confirme le potentiel des Cancéropôles et des SIRIC, toutefois, les deux programmes devraient être régulièrement évalués par des pairs au niveau international, et les interactions entre ces organisations devraient être étudiées et mises en œuvre.</p>	<p>Réalisé</p> <ul style="list-style-type: none"> • Renforcement des SHS dans les SIRIC. • Formalisation de partenariats bilatéraux entre SIRIC et Cancéropôles pour leur participation dans leurs gouvernances respectives. • Réflexions bilatérales stratégiques pour l'articulation des actions et la valorisation des forces territoriales en recherche. <p>En cours</p> <ul style="list-style-type: none"> • Groupe de travail pour une chaire en SHS appliquées au cancer, chaire mixte Lille 3/SIRIC Oncolille/INCa. • Actions de communication conjointes, formation à la recherche, séminaires et colloques communs. • Suivi des Cancéropôles formalisé par un Contrat d'objectifs et de performance. • Évaluation à mi-parcours des SIRIC labellisés par un jury international (Fin 2015) et à échéance pour les Cancéropôles (2017). 	<p>Actions 16.6, 16.7, 16.8</p>

Partie 2.

RAPPORT SUR L'ACTIVITÉ DE LA RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE EN 2014-2015

Tableau 2. Appels à projets récurrents programmés par l'Institut national du cancer (INCa) et par l'ITMO Cancer d'Aviesan

Appels à projets (financeurs)	Nombre de propositions soumises		Nombre de projets sélectionnés (% de sélection)		Financement (en M€)	
	2014	2015	2014	2015	2014	2015
Biologie et sciences du cancer (INCa)	284	267	38 (13,4%)	34 (12,7%)	19,9	17,2
PHRC-K Programme hospitalier de recherche clinique en cancérologie (DGOS)	196	186	45 (22,9%)	En cours	21,1	En cours
PRME-K Programme de recherche médico-économique en cancérologie (DGOS)	17	16	4 (23,6%)	En cours	0,98	En cours
PAIR Programme d'actions intégrées de recherche (INCa- Fondation ARC-LNCC)	42 (Sein)	En cours (Tabac)	8 (19%) (Sein)	En cours (Tabac)	3,7 (Sein)	En cours (Tabac)
PRT-K Programme de recherche translationnelle en cancérologie (INCa-DGOS)	138	162	16 (12%)	En cours	8,5	En cours
Formation à la recherche translationnelle (Inserm)	103	97	36 (35%)	25 (26%)	2,5	2
Sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique (INCa)	102	66	22 (22%)	17 (26%)	4,1	4,3
Recherche interventionnelle en santé des populations (INCa)	N/A	29	N/A	30	N/A	En cours
Epigénomique (Inserm)	34	42	12 (35%)	En cours	4,6	En cours
Physique, mathématiques, sciences de l'ingénieur (Inserm)	47	79	12 (25%)	15 (19%)	4	4,9
Cancer et risques environnementaux (Inserm)	24	31	7 (29%)	8 (26%)	3,2	3,2
Biologie des systèmes (Inserm)	24	35	6 (25%)	En cours	2,9	En cours

1 SOUTIEN À LA RECHERCHE EN BIOLOGIE ET SCIENCES DU CANCER

10 ans d'actions structurantes en biologie et sciences du cancer

Depuis sa création, l'Institut national du cancer finance la recherche en biologie et sciences du cancer par le biais d'appels à projets compétitifs, libres ou thématiques.

Depuis 2005, l'INCa propose à la communauté scientifique française un appel à projets de recherche libre. Cet appel à projets annuel représente de 25 à 30% des dépenses totales consacrées chaque année par l'Institut aux appels à projets. Dédié à la recherche fondamentale et laissant l'initiative à la créativité des chercheurs, l'appel à projets libre Biologie et sciences du cancer (PLBIO) a pour objectifs de financer des projets originaux, de renforcer la recherche multidisciplinaire et développer la recherche dans des domaines émergents. Depuis 2007, 307 projets ont été retenus pour financement sur les 1 987 projets soumis, pour un budget total de près de 145 M€.

Depuis 2011, trois appels à projets de recherche multidisciplinaire thématiques ont été initiés par l'ITMO Cancer d'Aviesan en lien étroit avec l'INCa. Le premier a été mis en œuvre à partir de 2011 et permet de financer des projets à l'interface de la biologie, des mathématiques et de la physique dans le domaine du cancer. Le second a été mis en œuvre à partir de 2012 et concerne le soutien à la biologie des systèmes. Le principal objectif est de progresser au niveau de la modélisation de processus complexes ou de la biologie intégrative dans le domaine du cancer. Enfin, l'appel à projets «Épigénétique et cancer» a été mis en œuvre en 2013 avec pour principal objectif de mieux comprendre les mécanismes épigénétiques associés au cancer. Les appels à projets de biologie intégrative, physique cellulaire et épigénétique vont être remplacés par un programme destiné à financer des projets de recherche dans le domaine de l'hétérogénéité de l'écosystème tumoral. L'appel à projet «Physique et sciences de l'ingénieur appliqués au cancer» sera recentré sur la radiophysique.

L'INCa et l'ITMO Cancer d'Aviesan se sont également engagés dans des initiatives destinées à soutenir de jeunes chercheurs.

Depuis 2007, l'INCa puis l'ITMO Cancer d'Aviesan, ont amené un soutien financier au programme ATIP du CNRS, Avenir de l'Inserm puis au programme conjoint du CNRS/Inserm ATIP-Avenir à hauteur de 9,40 M€. Le programme a pour but de promouvoir la mobilité et d'attirer dans les laboratoires français des chefs d'équipes de haut niveau, français ou étrangers. Celui-ci permet aux jeunes chercheurs de créer et d'animer une équipe de recherche au sein d'une structure existante. Ces équipes ont pour vocation de renforcer le dispositif de recherche de la structure d'accueil en développant, de manière autonome, leur propre thématique. Un financement est assuré pendant trois ans avec la possibilité de le renouveler pour deux ans.

Par ailleurs, l'INCa, puis l'ITMO Cancer d'Aviesan, soutiennent depuis 2010 le programme de l'école doctorale «Frontières du Vivant». Celui-ci recrute des étudiants du monde entier, avec une formation dans au moins deux disciplines (comme la biologie, la physique, les mathématiques, la médecine, l'économie). La formation de ces doctorants permet de soutenir une recherche interdisciplinaire en leur permettant d'acquérir des compétences de plus en plus nécessaires pour la recherche en cancérologie.

Enfin, l'Institut est l'un des membres fondateurs du consortium international ICGC (International Cancer Genome Consortium), créé en 2008, pour analyser de manière approfondie les changements génomiques, transcriptomiques et épigénomiques dans 50 types de tumeurs différents et mettre les données à la disposition de la communauté scientifique. Huit projets sont financés en France et ont d'ores et déjà donné lieu à plusieurs publications scientifiques de haut niveau. L'INCa sera un des partenaires du nouveau projet ICGC Med, consacré à la génomique clinique. En outre, l'Institut participe depuis sa création, en 2013, au consortium international Global Alliance for Genomics and Health dont l'objectif est d'établir un cadre de travail pour un partage responsable des données génomiques et cliniques au plan international.

1.1. LES PROGRAMMES DE RECHERCHE

1.1.1. L'APPEL À PROJETS LIBRE « BIOLOGIE ET SCIENCES DU CANCER » (PLBIO)

Le programme en 2015

Depuis 2005, l'INCa propose à la communauté scientifique française un appel à projets de recherche libre, afin de financer des projets originaux et prometteurs dans différents domaines et disciplines de la recherche cognitive en oncologie. Laissant l'initiative à la créativité des chercheurs, cet appel à projets annuel représente de 25 à 30% des dépenses totales consacrées chaque année par l'Institut aux appels à projets.

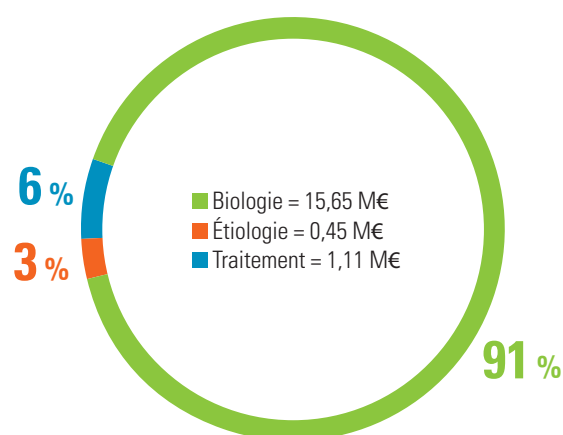
En 2015, 34 des 267 projets présentés ont été sélectionnés pour un financement global de 17,20 M€. Le taux de sélection, approximativement de 13%, tend à respecter les recommandations du conseil scientifique international de l'INCa et aux normes internationales afin de maintenir une évaluation compétitive (Tableau 3).

Tableau 3. Caractéristiques du programme de recherche PLBIO

Objectifs	Acquérir de nouvelles connaissances et développer de nouveaux outils pour accéder à de nouvelles approches thérapeutiques. Ouvert à tous les domaines de la recherche cognitive et toutes les disciplines scientifiques en rapport avec la recherche en biologie tumorale, cet appel à projets est lancé pour : <ul style="list-style-type: none"> • permettre la réalisation de projets originaux ; • renforcer les collaborations multidisciplinaires ; • développer la recherche dans des domaines émergents. 	
Programmateurs	INCa	
Opérateurs	INCa	
Financiers	INCa	
Année	2014	2015
Financement (en M€)	19,9	17,2
Projets soumis		
Projets sélectionnés	284	267
Taux de sélection	38	34
	13,4%	12,7%

En conformité avec les objectifs de l'appel à projets, près de 91% des projets financés visent à étudier les mécanismes biologiques de la transformation cellulaire et la progression de la maladie, selon la classification internationale CSO (Common Scientific Outline) (Figure 1).

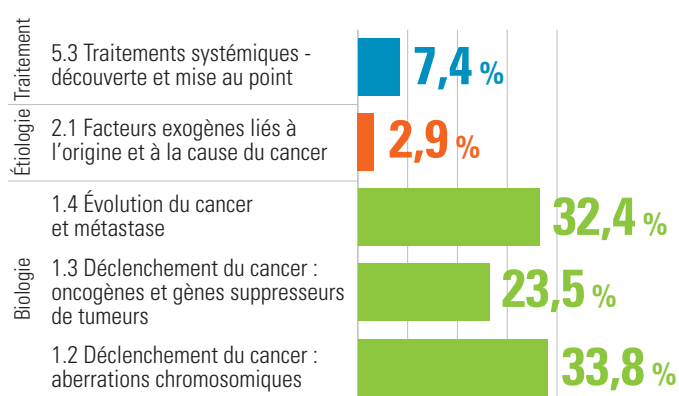
Fig. 1. Répartition des financements attribués aux projets sélectionnés en 2015 pour le programme PLBIO



La figure 2 présente une analyse plus détaillée et montre que près de 34% des projets de la catégorie Biologie concernent spécifiquement les mécanismes moléculaires impliqués dans la transformation cellulaire tels que les processus de réparation de l'ADN et de régulation de l'expression génique (transcription, régulation épigénétique, CSO 1.2). Environ 32% des projets ciblent l'étude des mécanismes liés à la dissémination du cancer et aux interactions avec le micro-environnement tumoral, impliqués dans les processus liés à l'adaptation et à la progression de la tumeur (invasion tumorale, mobilité cellulaire, métastases, cellules-souches cancéreuses, micro-environnement immunitaire, ou angiogenèse, CSO 1.4). Enfin, 23% des projets étudient les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeur et les voies de signalisation impliquées dans la transformation cellulaire et dans le maintien de la prolifération anarchique des cellules tumorales (CSO 1.3). Le deuxième domaine d'intérêt de la classification CSO concerne le traitement. Ainsi, 7% des projets étudient soit les mécanismes moléculaires de réponse et de résistance aux traitements, soit l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques (CSO 5.3).

Enfin, il est intéressant de souligner que près de 19% des projets concernent les cancers du sein, et 16% des projets traitent des maladies hématologiques (ce taux est plutôt stable d'une année sur l'autre). Conformément aux objectifs de cet appel à projets, environ 30% des projets ne traitent pas d'un type de tumeur spécifique, ce qui reflète le fait que les projets se concentrent davantage sur les mécanismes généraux d'initiation et/ou de développement du cancer, ainsi que sur la recherche de cibles moléculaires et de thérapies pouvant être appliquées à différentes pathologies.

Fig. 2. Analyse détaillée de la répartition des projets sélectionnés en 2015 selon la classification CSO



Le programme sur la période 2007-2015

Depuis 2007, 307 projets ont été retenus pour financement sur les 1 987 projets soumis au programme de recherche en biologie et sciences du cancer, pour un budget total de près de 145 M€ (Tableau 4)

Le nombre de lettres d'intention (LI) soumises en 2015 reste très élevé (267). C'est le programme le plus attractif de l'Institut en termes de nombre de candidatures. Ces observations conduisent à deux conclusions :

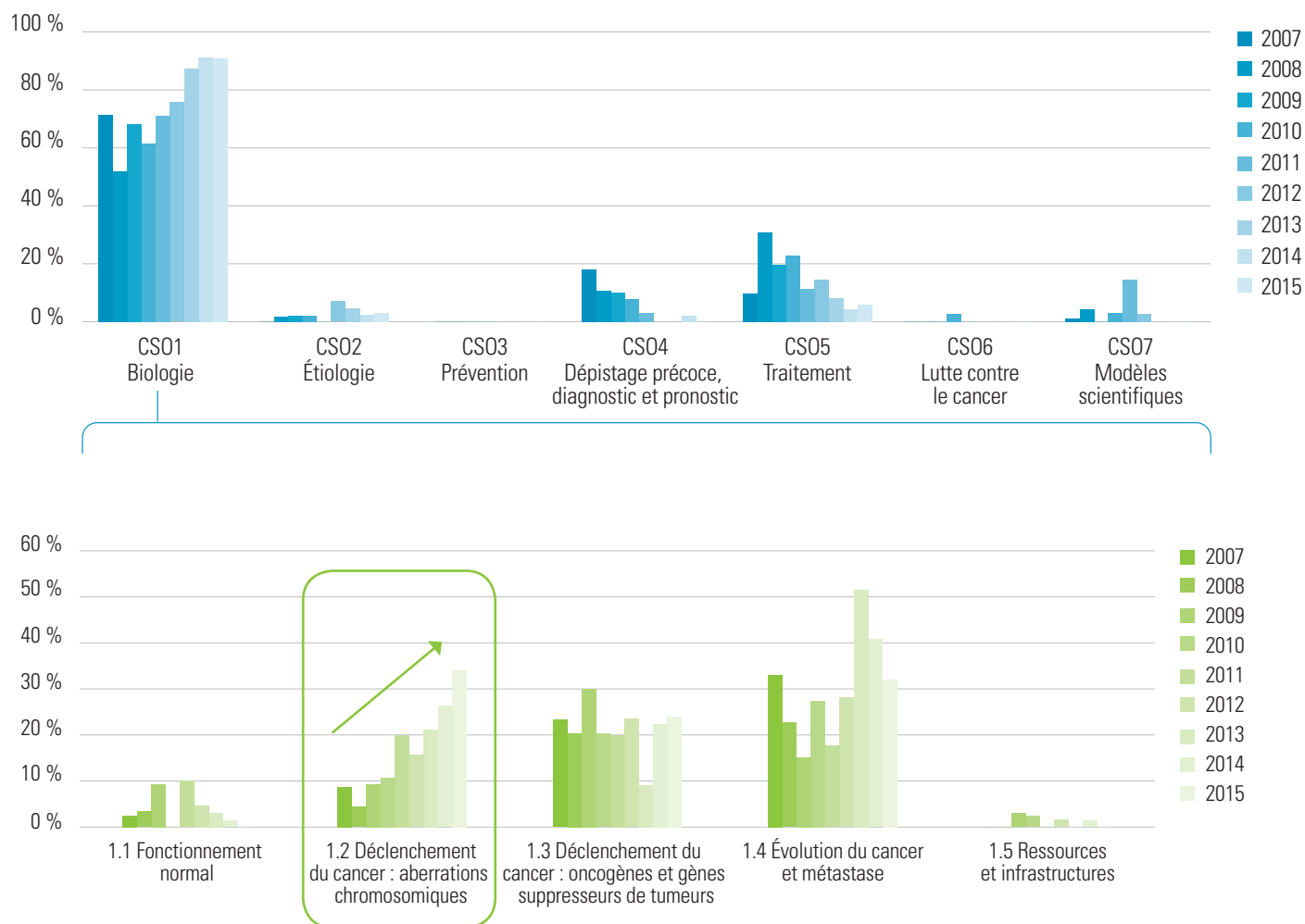
- ce programme remplit ses objectifs, à savoir le soutien de la recherche fondamentale dédiée au cancer dans divers domaines ;
- l'INCa consolide sa position comme organisme de financement de premier ordre pour les programmes de recherche fondamentale sur le cancer, aux côtés de l'Agence nationale de la recherche (ANR), qui finance la recherche fondamentale hors cancer.

Tableau 4. Évolution de la sélection et du financement du programme PLBIO

Année	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	TOTAL
Financement (en M€)	14,4	13,5	13,5	20,8	14,4	15,9	15,1	19,9	17,2	144,7
Projets soumis	106	145	342	241	203	191	208	284	267	1 987
Projets sélectionnés	40	30	27	43	30	32	33	38	34	307
Taux de sélection	37,70%	20,70%	7,90%	17,80%	14,78%	16,75%	15,80%	13,40%	12,73%	15,45%

Une analyse de la typologie, selon la classification CSO, des projets financés entre 2007 et 2015, montre que la majorité des projets sont axés sur la recherche en biologie de la tumeur. Cette proportion est stable depuis plusieurs années (Figure 3).

Fig. 3. Répartition des projets sélectionnés dans le cadre du programme PLBIO sur la période 2007-2015



Un changement s'observe dans la répartition des projets selon les diverses sous-catégories biologiques depuis 2007. On remarque plus particulièrement une augmentation du nombre de projets financés dans la section CSO 1.2 qui est dédiée à l'étude des mécanismes de déclenchement du cancer liés aux aberrations chromosomiques. En effet, on note une augmentation du pourcentage de projets centrés sur les mécanismes de réparation de l'ADN, la régulation épigénétique et la régulation de la transcription ou encore des études dédiées au rôle des microARNs.

Cette tendance peut être liée à la multiplication des outils disponibles pour mener à bien ce type de recherche, comme la mise au point des profils d'expression des gènes, ainsi qu'à l'identification de nouveaux mécanismes et régulateurs impliqués

dans le contrôle de l'expression génétique. De plus, il est à noter que le domaine de la régulation génique est extrêmement dynamique et compétitif. Par exemple, la recherche française en épigénétique est particulièrement riche et solide et de nombreuses équipes ont été créées dans ce domaine ces dernières années. Avec le Royaume-Uni, la France occupe la première place en Europe pour les recherches en épigénétique.

Le taux de projets portant sur les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeur et les voies de signalisation impliquées dans la transformation et la prolifération cellulaire reste stable (CSO 1.3).

Les études relatives à l'adaptation et à la progression du cancer fondées sur les interactions avec le micro-environnement tumoral restent fortement représentées et globalement stables (environ

25% de l'ensemble des projets). Ces projets concernent, pour l'essentiel, les processus de régulation de l'invasion tumorale, le développement et la dissémination des métastases, l'angiogenèse et le micro-environnement immunitaire (CSO 1.4).

Le nombre de projets portant sur la détection précoce du cancer (CSO 4) et sur les traitements (CSO 5) a diminué régulièrement depuis que l'Institut a lancé un appel à projets dédié à la recherche translationnelle, ce qui permet de centrer cet appel à projets sur la recherche fondamentale. Il est à noter que les projets de la catégorie CSO 5.3 sont orientés spécifiquement sur la compréhension des mécanismes d'action et de résistance, sur la caractérisation des signatures moléculaires de la réponse au traitement, et sur l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.

1.1.2. FAVORISER L'INDÉPENDANCE DES JEUNES CHERCHEURS ET SOUTENIR L'EXCELLENCE DANS LES DOMAINES DE LA BIOLOGIE DU CANCER : LE PROGRAMME ATIP-AVENIR

Depuis leur création, les deux programmes (ATIP du CNRS et Avenir de l'Inserm) ont permis la création d'équipes de recherche dans le domaine des sciences de la vie au sein de leurs institutions. Ainsi, plus de 406 chercheurs (234 pour le CNRS et 172 pour l'Inserm) ont bénéficié d'un soutien important de leur tutelle. Prenant en considération le succès de ces deux programmes l'Inserm et le CNRS ont établi un partenariat et ont fusionné leurs propres programmes en 2009, pour en créer un nouveau, le programme ATIP-Avenir.

Permettre un processus de sélection concurrentiel pour obtenir des financements, et ainsi développer un programme de recherche innovant de façon indépendante est une excellente façon de soutenir des candidats talentueux et prometteurs qui ont obtenu leur thèse de doctorat moins de 10 ans auparavant.

En 2015, l'initiative menée au cours du programme ATIP/Avenir a été poursuivie. Les projets dans ce programme couvrent différents aspects du développement du cancer, y compris de la recherche fondamentale sur la modulation de la chromatine et l'organisation nucléaire, les mécanismes moléculaires qui régulent la formation de centromère, la distribution fidèle des chromosomes en lien avec la stabilité et l'intégrité du génome ou avec des facteurs épigénétiques et les mécanismes de fonctionnement des cellules-souches leucémiques dormantes. En prenant en compte tous les projets de recherche (ATIP, Avenir puis ATIP-Avenir) depuis 2007, l'INCa et l'ITMO Cancer d'Aviesan ont apporté un soutien total de 9,40 millions€ (Figures 4 et 5).

L'initiative fait également partie de la politique de la Ligue nationale contre le cancer (LNCC) et la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer (Fondation ARC) et permet le financement de deux candidats prometteurs supplémentaires par an dans le domaine de la cancérologie.

Le modèle ATIP-Avenir : une version à cinq ans

En 2014, deux années de plus ont été accordées à 4 chercheurs en cancérologie sélectionnés dans le cadre programme ATIP-Avenir en 2010. De la même manière, 2 candidats financés en 2011 seront évalués en septembre 2015 pour un financement supplémentaire deux ans. En effet, trois ans ne sont pas suffisants pour créer une équipe de recherche compétitive et en particulier pour mener des actions au niveau international. La mise en place de ces prolongations place le programme ATIP-Avenir en cohérence avec le format pratiqué pour les ERC junior. Elle permet également de réaliser une des mesures du Plan cancer 2014-2019 qui est de garantir un soutien à de jeunes équipes pour des périodes plus longues, pouvant aller jusqu'à 6 ans. Depuis 2009, le montant total financé par l'INCa et l'ITMO Cancer d'Aviesan aux 24 équipes ATIP-Avenir sélectionnées dans le champ du cancer s'élève à 7,7 millions€ (Tableau 5).

Tableau 5. Caractéristiques de la composante cancer du programme ATIP-Avenir

Objectifs	Aider des candidats talentueux et prometteurs à développer une recherche innovante de manière indépendante.						
Programmateurs	Inserm - CNRS						
Opérateur	Inserm						
Financeurs	INCa		Inserm pour l'ITMO Cancer - Aviesan				
Année	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Financement (M€)	0,75	0,66	1,20	0,90	1,20	1,80	1,20
Projets financés	2	3	4	3	4	4	4

Fig. 4. Financement des projets ATIP, Avenir et ATIP-Avenir (2007-2015) dans le champ du cancer

*Renouvellements non inclus

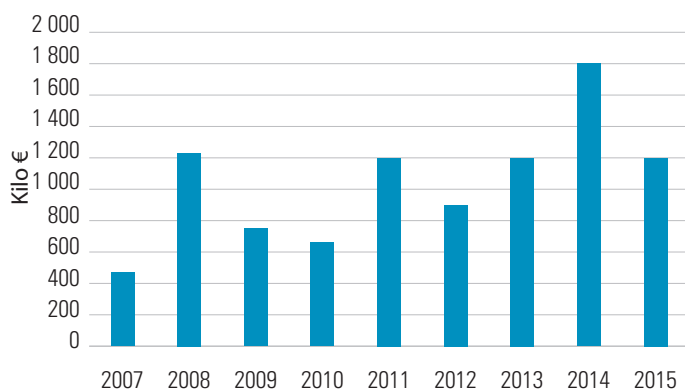
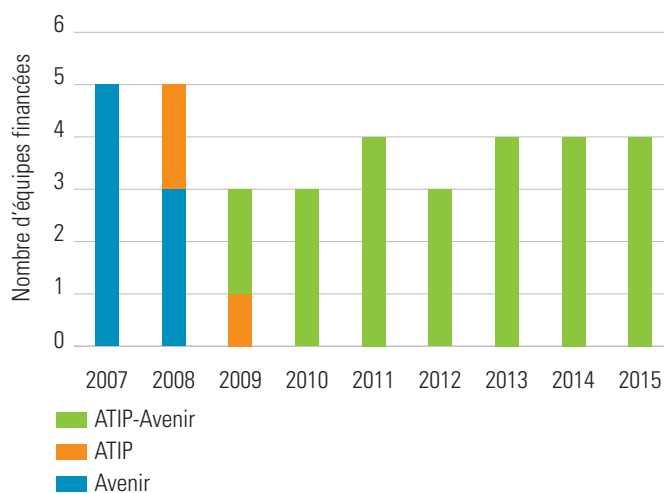


Fig. 5. Recrutement de nouvelles équipes travaillant dans le champ du cancer dans le cadre des programmes ATIP, Avenir et ATIP-Avenir (2007-2015)



Séminaire sur l'impact du programme dans le domaine du cancer

Un séminaire sur les retombées des projets en cancérologie financés de 2009 à 2011 s'est tenu le 26 juin 2015. Il a été organisé en collaboration avec la Ligue nationale contre le cancer et la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer et a réuni 90 participants.

Ce fut l'occasion de faire une évaluation à partir du retour d'expérience des lauréats sur leur connaissance des programmes de recherche issus du Plan cancer et ceux des autres partenaires financeurs, ainsi que l'impact du programme sur leur activité actuelle, le développement de

collaborations nationale et internationale et leur intégration au sein des réseaux de cancérologie.

Il en ressort que le programme favorise la production rapide de bons résultats, permettant l'obtention d'un poste permanent à l'Inserm ou au CNRS (100% des candidats 2009-2010 ont obtenu un poste, 6 sur 7 des candidats du programme 2011). Il aide également les nouvelles équipes créées à obtenir des financements tels que les subventions ERC (3) ou ANR international (2). Les candidats souhaitent tous développer un programme de recherche interdisciplinaire et innovant dans les organismes publics.

Des actions spécifiques du Plan cancer pourraient être proposées en 2016 pour aider les lauréats à intégrer les réseaux de recherche en cancérologie et à développer leurs connaissances sur les stratégies de financement.

1.1.3. PROGRAMME DE RECHERCHE EN PHYSIQUE, MATHÉMATIQUES ET SCIENCES DE L'INGÉNIEUR APPLIQUÉS AU CANCER

Après le succès du premier appel à projets « Physique, mathématiques et sciences de l'ingénieur appliqués au Cancer » lancé en 2011, celui-ci est devenu récurrent, avec une augmentation significative du budget les éditions suivantes (+ 60%).

Le nombre de projets soumis en 2015 a augmenté et atteint les 80 projets soumis. Le budget pluriannuel global (4,80 M€ en

2015) est également en augmentation de 20% par rapport à celui de 2012-2014. Le taux de sélection (19%) est plus faible et 15 projets ont été sélectionnés.

Cet appel à projets est géré par l'ITMO Cancer d'Aviesan, dans le cadre des actions du Plan cancer. Depuis le lancement de cette initiative, 84 projets de recherche (19,70 M€) ont été financés à l'interface de la biologie, des mathématiques et de la physique dans le domaine du cancer.

Tableau 6. Caractéristiques du programme « Physique, Mathématiques et Sciences de l'ingénieur appliqués au cancer »

Objectifs	Inciter les physiciens, les mathématiciens et les ingénieurs à faire de la recherche sur le cancer afin d'améliorer la compréhension, le diagnostic ou le traitement du cancer.				
Programmeur	ITMO Cancer - Aviesan				
Opérateur	Inserm				
Financier	Inserm pour l'ITMO Cancer - Aviesan				
Année	2011	2012	2013	2014	2015
Financement (M€)	2,62	4,17	4,02	4,07	4,89
Projets soumis	64	57	54	47	79
Projets sélectionnés	17	21	19	12	15
Taux de sélection	26%	37%	35%	25,5%	19%

Les projets sélectionnés en 2015 sont des projets risqués et ambitieux avec un impact principalement pour le diagnostic précoce et le suivi de réponse aux traitements.

Ils ouvrent la voie à de nouvelles stratégies dans le domaine de la recherche de métastases, ainsi que dans le développement de techniques prometteuses dans le domaine de la radiothérapie ou pour la microscopie, avec la possibilité de valorisation commerciale.

Une majorité de projets porte sur le développement de nouvelles approches de la physique pour améliorer la prise en charge thérapeutique des patients. Ils visent à :

- vectoriser des médicaments chimio thérapeutiques (encapsulés et détectés par IRM) pour leur délivrance à travers les cellules tumorales ;
- résoudre les problèmes de l'utilisation des images à résonance magnétique directement dans le rayonnement et la planification du traitement ;
- fournir des informations sur l'élasticité et de la viscosité de tissus humains et l'hétérogénéité, ou comprendre les interactions de tissus pour améliorer le traitement des tumeurs profondes par électroporation/électrochimiothérapie ;
- caractériser l'adhérence et la tension des cellules en apoptose vis-à-vis à des cellules mésenchymateuses pendant les phases d'extrusion ;

- développer des outils non invasifs pour l'analyse in vivo des tissus ou sur site tissulaire (endoscopique ou sonde laparoscopique) pour la chirurgie guidée, ou pour obtenir des informations quantitatives sur l'apoptose chimio-induite et son impact sur les cellules tumorales dans leur environnement ;
- combiner plusieurs méthodes d'imagerie, d'analyse de l'image et de microfluidique pour obtenir des images rapportant simultanément des informations du statut métabolique et morphologique des tissus, comprendre la cascade métastatique, ou les dynamiques spatio-temporelles de molécules critique impliquées dans la transformation et la migration cellulaires.

1.1.4. SOUTIEN À LA FORMATION PLURIDISCIPLINAIRE DANS LA RECHERCHE SUR LE CANCER

Le soutien à la recherche interdisciplinaire était une priorité énoncée dans le Plan cancer 2009-2013 et a été reconduit dans le Plan cancer 2014-2019. Former des étudiants à participer à une recherche interdisciplinaire est une des premières étapes pour développer le potentiel de jeunes chercheurs, dont les compétences multiples et croisées s'avèrent de plus en plus nécessaires en cancérologie.

Depuis 2010, l'INCa, puis depuis 2011, l'ITMO Cancer d'Aviesan ont soutenu le programme doctoral « Frontières du vivant » fondé en 2006 par l'École normale supérieure et les universités Paris Descartes et Paris Diderot. Ce programme (soutenu par la Fondation Bettencourt Schueller) vise à promouvoir des projets nécessitant le croisement de disciplines, autour des questions posées par le vivant. L'école doctorale, suite à un appel à candidatures, recrute des étudiants du monde entier et venant de disciplines très diverses (des mathématiques à la médecine en passant par la biologie, la chimie, la physique, l'informatique, les sciences de l'ingénieur, la pharmacie, les sciences cognitives, les sciences sociales ou l'épistémologie).

Tableau 7. Caractéristiques du programme de l'école doctorale «Frontières du vivant» dans le champ du cancer

Objectifs	Promouvoir d'ambitieux projets de recherche en utilisant un large éventail de disciplines scientifiques pour mieux comprendre les problèmes du vivant.					
Programmateurs	École doctorale Frontières du vivant					
Opérateur	École doctorale Frontières du vivant					
Financier	INCa	Inserm pour ITMO Cancer - Aviesan				
Année	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Financement (M€)	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,35
Projets soumis	4	7	5	6	4	4
Projets sélectionnés	2	2	2	2	2	3

Treize doctorants ont été sélectionnés depuis 2010, pour un montant total de 1,4 million €.

Dans ce cadre, les projets, à l'interface de la biologie cellulaire, de la physique, de l'optique, couvrent les champs appliqués à la recherche sur le cancer tels que :

- élucider les mécanismes fondamentaux de l'invasion des cellules cancéreuses ;
- déchiffrer des contraintes complexes de l'environnement, y compris l'identification de nouveaux biomarqueurs de résistance aux traitements.

En 2014, les projets sélectionnés répondent à des questions liées à la compréhension des mécanismes fondamentaux de l'invasion du cancer, en soulignant le rôle du micro-environnement tumoral dans la progression tumorale et le développement de métastases. Ces études s'inscrivent dans les recommandations du conseil scientifique et abordent le changement des propriétés mécaniques de la matrice extracellulaire menant à l'invasion.

En 2015, convaincu du bénéfice de ce programme de formation, l'ITMO Cancer d'Aviesan a décidé de financer pour la première fois 3 projets. Deux d'entre eux abordent le rôle du système immunitaire dans le développement de tumeurs, le troisième porte sur la microcirculation d'ARN en tant que biomarqueur précoce de diagnostic du cancer.

Séminaire de restitution des projets financés entre 2010 et 2012, le 19 juin 2015

- 50 participants (chercheurs, postdoctorants, doctorants) ;
- 70% des participants hors du programme FdV : preuve de l'intérêt pour les projets développés dans cette école doctorale et par le choix des orateurs invités ;
- Sujets abordés : induction EMT, reprogrammation de cellules et l'initiation tumorale, mécanotransduction dans les CAF (fibroblastes associés au cancer) et histoire de la découverte et du développement de l'anticancéreux Dabir.

1.2. LE CONSORTIUM INTERNATIONAL DE GÉNOMIQUE DU CANCER (ICGC) ET LA POURSUITE DU PROGRAMME (ICGC MED)

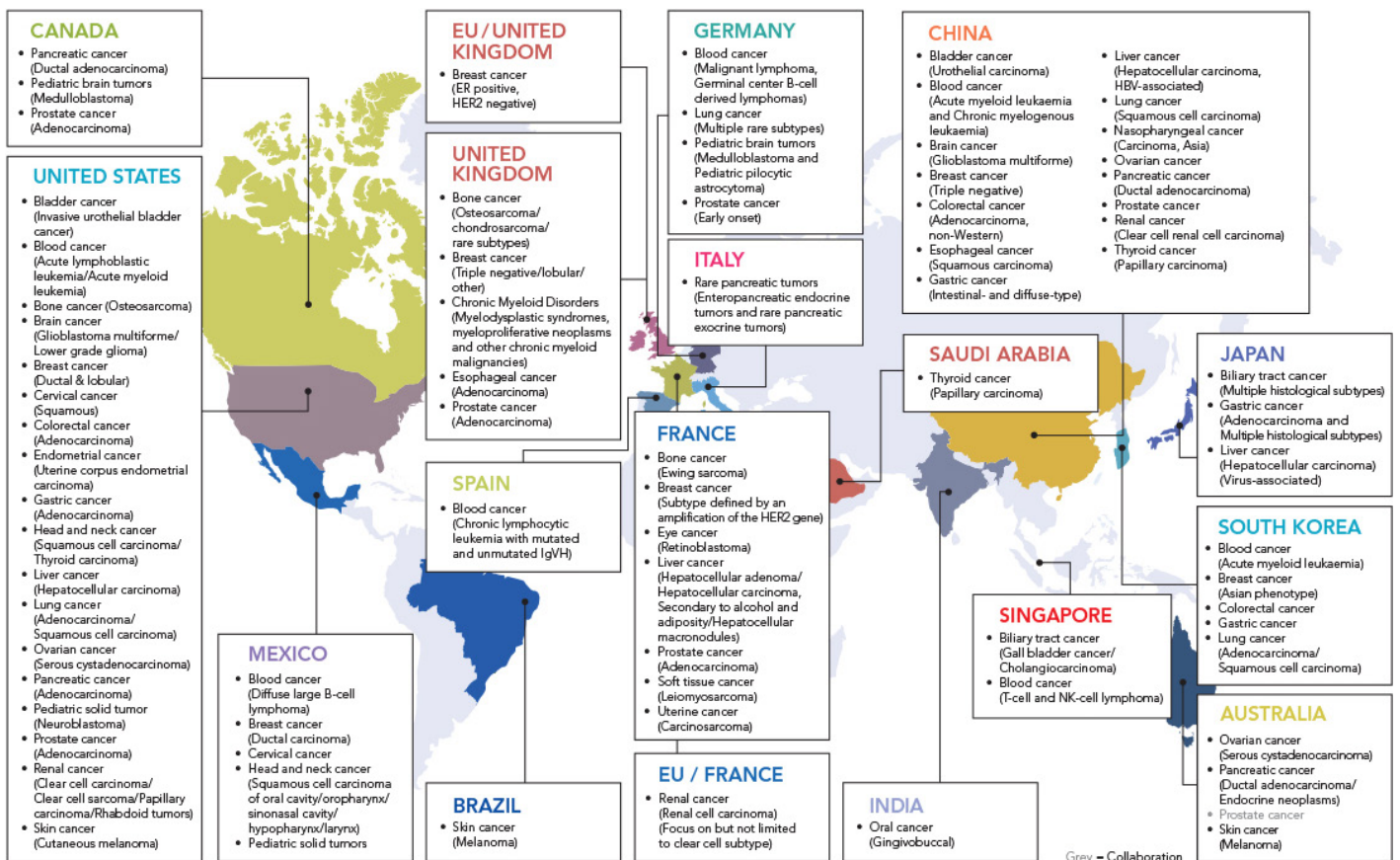
Le consortium international de génomique du cancer (ICGC) a été créé en 2008 afin de rassembler des chercheurs du monde entier pour séquencer et analyser de manière approfondie les modifications génomiques, transcriptomiques et épigénomiques dans 50 types ou sous-types de tumeurs différents ayant une importance clinique et sociétale. Ce programme a pour but de mettre les données à la disposition de l'ensemble de la communauté scientifique le plus rapidement possible, avec un minimum de restrictions, afin d'accélérer la recherche sur les causes du cancer et la lutte contre la maladie.

L'ICGC facilite la communication entre ses membres et met à disposition une plateforme de coordination pour optimiser les échanges entre les différents acteurs impliqués dans la recherche et le traitement des cancers.

En février 2015, le consortium a reçu des engagements de la part d'organismes de financement en Asie, en Australie, en Europe et en Amérique du Nord et du Sud pour 85 projets (Figure 6). Au final, plus de 25 000 génomes de tumeurs seront séquencés pour

établir un catalogue complet des anomalies génomiques liées au cancer, ce qui constituera un recueil de données répertoriant les mutations à l'origine des cancers et permettant la définition des sous-types de cancer cliniquement pertinents.

Fig. 6. Carte des projets ICGC

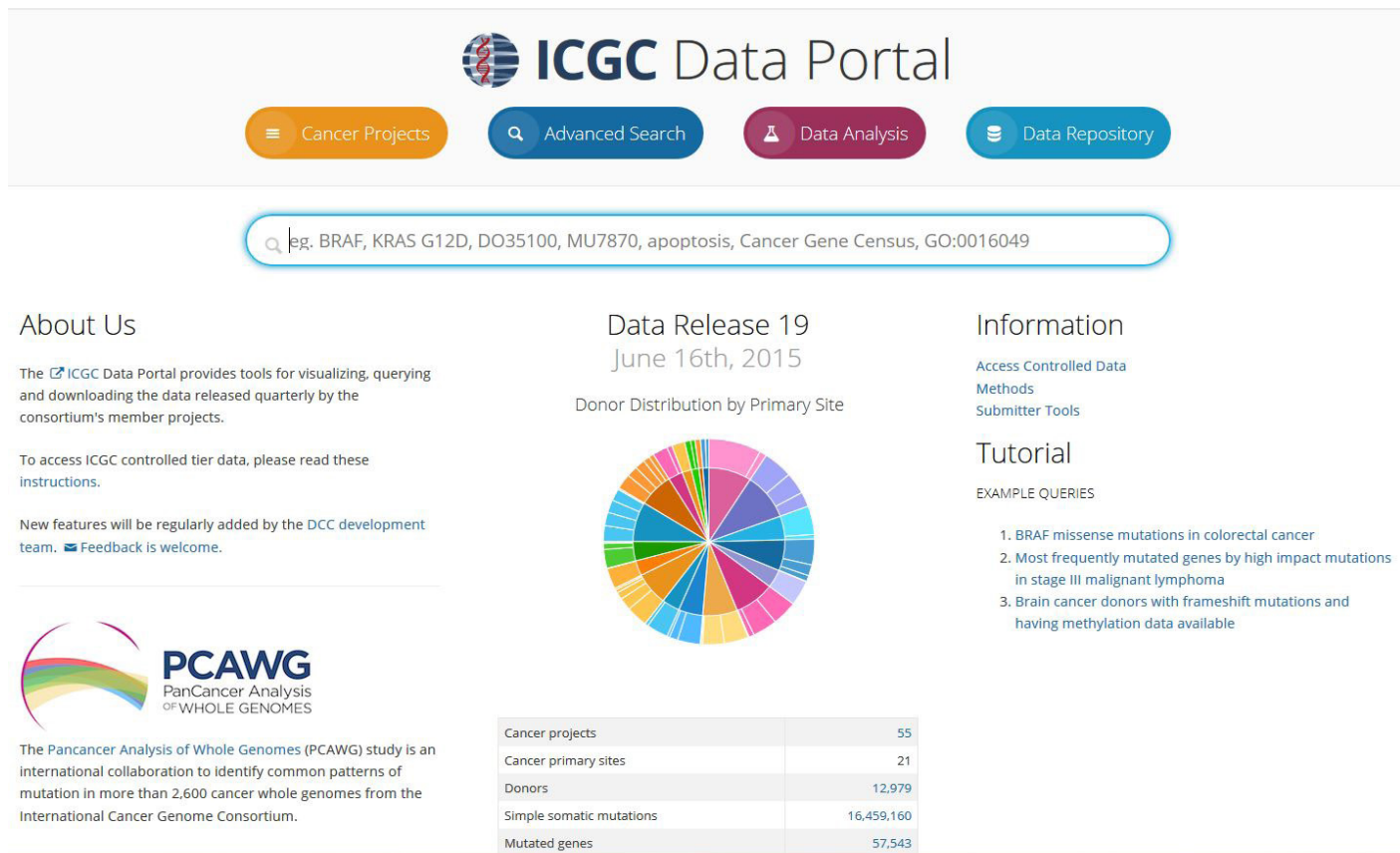


1.2.5. FÉVRIER 2015 : 10^E CONGRÈS SCIENTIFIQUE ICGC

Lors du dernier congrès, qui s'est tenu à Vérone en février 2015, les coordonnateurs des projets ICGC ont présenté les principales avancées dans le cadre de ce programme. Les données traitées sont disponibles sur la plateforme Data Coordination Centre (<https://dcc.icgc.org/>) qui est mise à jour tous les six mois.

La dernière publication des données du 16 juin 2015 inclut les résultats d'analyse de 55 projets à partir de 12 979 génomes. Ces études sont réalisées à partir de normes communes de collecte et d'analyse des données (Figure 7).

Fig. 7. Portail de données ICGC



About Us

The ICGC Data Portal provides tools for visualizing, querying and downloading the data released quarterly by the consortium's member projects.

To access ICGC controlled tier data, please read these [instructions](#).

New features will be regularly added by the DCC development team. [Feedback is welcome](#).

Data Release 19
June 16th, 2015

Donor Distribution by Primary Site

Information

[Access Controlled Data](#)
[Methods](#)
[Submitter Tools](#)

Tutorial

EXAMPLE QUERIES

1. BRAF missense mutations in colorectal cancer
2. Most frequently mutated genes by high impact mutations in stage III malignant lymphoma
3. Brain cancer donors with frameshift mutations and having methylation data available

PCAWG
PanCancer Analysis
OF WHOLE GENOMES

The PanCancer Analysis of Whole Genomes (PCAWG) study is an international collaboration to identify common patterns of mutation in more than 2,600 cancer whole genomes from the International Cancer Genome Consortium.

Cancer projects	55
Cancer primary sites	21
Donors	12,979
Simple somatic mutations	16,459,160
Mutated genes	57,543

Le consortium a également conduit des veilles et analyses comparatives dans le but d'améliorer les techniques de séquençage et d'analyses de résultats. Les conclusions de ces études ont été présentées et discutées durant ce séminaire.

Le congrès ICGC a également permis de faire un point sur l'état d'avancement du projet PanCancer Analysis of Whole Genome (PCAWG). Ce programme est le fruit de l'engagement du consortium ICGC et du projet TCGA (The Cancer Genome Atlas) pour l'analyse de l'ADN non codant pour des protéines, soit près de 98% du génome. Ce projet a pour ambition d'identifier de nouvelles mutations coordonnant des processus spécifiques à la transformation et la progression du cancer. Il implique plus de 600 chercheurs à travers le monde et les séquences complètes de 4 000 génomes sont distribuées dans différents centres informatiques en Europe, aux États-Unis et en Asie répondant aux exigences techniques du projet et aux cadres bioéthiques d'ICGC et des différents pays membres impliqués.

Enfin, ce séminaire a été l'occasion de discuter de la suite d'ICGC et donc de la mise en place du programme d'ICGC Med. L'objectif d'ICGC Med est de renforcer le lien entre les données génomiques et les données cliniques. Ce programme a donc pour ambition de permettre l'implémentation des tests génomiques qui apporteraient des informations de diagnostic et pronostic pour améliorer la prise en charge et le traitement des patients.

1.2.2. L'ENGAGEMENT DE LA FRANCE DANS LE PROGRAMME ICGC

Le programme cancer du foie

Coordonné par le Professeur Jessica Zucman-Rossi

Lancé en 2008, ce projet est destiné à identifier les mutations et les réarrangements dans les cancers du foie liés à l'alcool et au syndrome métabolique. Ce programme a permis d'identifier 4 nouveaux gènes dans les carcinomes hépatocellulaires (CHC),

ayant conduit à 4 projets de validation fonctionnelle. Ces premiers résultats ont été publiés dans la revue *Nature Genetics* en mai 2012. La poursuite des travaux par l'équipe a conduit à une publication en mars 2015 dans la revue scientifique *Nature Genetics*. Ils montrent :

- l'existence d'un lien entre les mutations de l'ADN observées dans les tumeurs et l'exposition à des facteurs de risque des individus au cours de leur vie (alcool, tabac, toxines alimentaires comme l'aflatoxine B1 en Afrique) ;
- chaque tumeur est le résultat d'une combinaison unique d'altérations génétiques touchant en moyenne une quarantaine de gènes. La complexité de cette diversité génétique explique en grande partie les phénomènes de résistance ;
- les mutations du promoteur de *TERT*, codant pour la télomérase, se sont révélées être les événements les plus précoces à l'origine de la transformation maligne des hépatocytes.

De plus, les résultats de l'équipe publiés en août 2015 dans le journal *Nature Genetics* montrent certains CHC, développés en l'absence de cirrhose ou d'autres causes identifiées, sont liés à l'insertion du virus AAV2, normalement non pathogène, au niveau d'oncogènes impliqués dans le contrôle de la prolifération cellulaire. Cette étude souligne l'importance des agents infectieux dans l'étiologie des cancers.

Le programme cancer du sein

Coordonné par le Docteur Alain Viari et le Professeur Gilles Thomas (†)

Lancé en 2008, ce projet est destiné à identifier les mutations somatiques présentes dans les cancers du sein avec amplification du gène *HER2*.

Les efforts des douze centres français participant à ce programme ont abouti fin 2014 à la finalisation de la collecte des échantillons biologiques, le séquençage de ces derniers dans deux organismes différents⁽¹⁾ et la mise en place des programmes d'analyse bioinformatique de données. Plus de 800 échantillons de tumeurs et tissus sains appariés ont été stockés dans la biobanque commune à Lyon, dont 289 *HER2+* qui sont analysés dans le cadre du programme français ICGC *HER2+*. Plus de 150 tumeurs *ER+* ont été envoyées pour le programme collaboratif BASIS dirigé par The Sanger Institute. Les résultats feront l'objet d'au moins deux publications, une commune au programme international ICGC sein (manuscrit soumis en juin 2015) et l'autre spécifique pour la partie française *HER2+*.

Tableau 8. Nombre d'échantillons collectés dans le cadre du programme ICGC Sein

Nombre d'échantillons <i>HER2+</i>	
Collectés	289
Dont la qualité permet le séquençage	131
Dont le génome a été séquençé	67
Dont l'exome a été séquençé	20
Dont le transcriptome a été séquençé	49
Dont le méthylome a été analysé	48

Le projet cancer de la prostate

Coordonné par le Professeur Olivier Cussenot

Lancé en 2011, ce projet vise à identifier, par une approche intégrative, les facteurs génomiques qui caractérisent ou permettent de cibler les divers phénotypes de l'agressivité d'un cancer de la prostate en phase précoce. Ce projet part de l'hypothèse que les événements moléculaires entraînant des formes agressives sont présents aux stades précoces de la maladie, et sont modulés par le micro-environnement et le patrimoine génétique. Il propose un modèle d'étude en plusieurs étapes, impliquant au départ la création d'une première série de données génomiques pour cataloguer les différences et cibler les régions d'intérêt, afin de valider la pertinence clinique de séries différentes indépendantes et à plus grande échelle. Un séquençage génomique et un séquençage exomique complets de 25 paires (normales/tumorales) ont été réalisés par la plateforme du Centre national d'analyse génomique de Barcelone (CNAG). Des analyses de données sont en cours et les premiers résultats ont permis d'identifier 4 signatures mutationnelles prédominantes.

Le projet Sarcome d'Ewing

Coordonné par le Professeur Olivier Delattre

Le sarcome d'Ewing (SE) est la deuxième tumeur osseuse maligne primitive la plus courante chez les enfants et les adolescents après l'ostéosarcome. Cliniquement, la survie des patients atteints de SE a considérablement bénéficié de la chimiothérapie et de la radiothérapie. Cependant, le pronostic des patients atteints de métastases au moment du diagnostic ou lors d'une rechute reste très mauvais.

1 - The Sanger Institute, Cambridge (Grande Bretagne) et le CNAG, Barcelone (Espagne).

Lancé en 2012, le but de ce projet est d'établir le catalogue des mutations somatiques qui peuvent coopérer avec la fusion EWS-ETS dans le développement et la progression de la tumeur, et de comparer les signatures entre les tumeurs localisées et métastatiques.

Les premiers résultats, publiés dans la revue *Cancer Discovery* en septembre 2014, en collaboration avec le département de bioinformatique du St. Jude Children's Hospital, ont abouti à l'identification d'une combinaison de deux altérations génétiques permettant d'identifier les formes très agressives des sarcomes d'Ewing.

En effet, ils observent une mutation du gène *STAG2* dans 17% des cas et qui est le signe d'une tumeur de mauvais pronostic, de *CDKN2A* dans 12% et de *p53* dans 7% des cas, puis des mutations dans des gènes modificateurs de chromatine. Dans 3% des cas, *p53* et *STAG2* sont mutés et les tumeurs sont alors de très mauvais pronostic.

D'autres analyses sont en cours pour confirmer les résultats initiaux, identifier de nouvelles mutations et étudier les fonctions de *STAG2* et de son association avec *p53*.

Le projet rétinoblastome

Coordonné par le Docteur François Radvanyi

Le rétinoblastome est un cancer pédiatrique qui se développe rapidement dans les cellules de la rétine. C'est le cancer infantile intraoculaire le plus courant, avec une incidence d'un cas toutes les 15 000 – 20 000 naissances. La plupart des patients sont diagnostiqués avant l'âge de cinq ans. Dans les pays développés, les patients ont un excellent pronostic. Toutefois, dans la majorité des cas, une énucléation de l'œil atteint doit être effectuée.

Un événement précoce dans la genèse d'un rétinoblastome est la perte fonctionnelle des deux allèles du gène *RB1*. Toutefois, d'autres gènes sont susceptibles d'être impliqués dans le développement de ce cancer.

Ce projet vise à identifier les événements supplémentaires qui entraînent le développement du rétinoblastome, qu'ils soient génétiques ou épigénétiques.

Les premiers résultats indiquent que différentes populations de cellules sont impliquées dans le développement du rétinoblastome, confirmant l'hétérogénéité de la maladie. En effet, l'analyse du transcriptome et du méthylome a permis d'identifier deux sous-groupes avec différentes modifications génomiques, correspondant aux différents types de progression de la maladie.

Lancé en 2013, ce projet fait partie du programme concernant les tumeurs rares avec les projets « Carcinomes gynécologiques », « Léiomyosarcomes » et « Leucémies polymphocytaires B ».

Le projet carcinosarcomes gynécologiques

Coordonné par le Professeur Alain Puisieux

Les carcinosarcomes sont des tumeurs rares, au pronostic défavorable, qui apparaissent souvent dans l'utérus, mais qui peuvent également toucher les ovaires, les trompes de Fallope et le vagin.

La gestion clinique du carcinosarcome est complexe, en raison de la mauvaise compréhension scientifique de ces tumeurs. Lancé en décembre 2013, le projet « Carcinosarcome » est destiné, par une approche intégrative, à décrypter les mécanismes cellulaires et moléculaires du développement et de la progression de ces cancers gynécologiques, en regroupant les analyses descriptives et fonctionnelles.

Le projet léiomyosarcome

Coordonné par le Docteur Frédéric Chibon

Le léiomyosarcome (LMS) est un groupe peu courant de tumeurs mésoenchymateuses malignes composées de cellules présentant une nette différenciation en cellules de muscles lisses, touchant plus particulièrement les adultes sans localisation préférentielle (tissus mous, viscères ou utérus). Le LMS des tissus mous présente un profil génétique et une hétérogénéité intratumorale très complexes.

Lancé en décembre 2013, ce programme est destiné à améliorer notre compréhension de la pathogenèse de ce type de tumeurs, à identifier de nouvelles modifications déclenchant l'oncogenèse et à traiter de l'évolution clonale de ces tumeurs hétérogènes en regroupant les analyses génomiques et transcriptomiques.

Le projet leucémie polymphocytaire B

Coordonné par le Docteur Olivier Bernard

La leucémie polymphocytaire B (LPL-B) est caractérisée par la présence de prolymphocytes B dans le sang périphérique, la moelle osseuse et la rate. C'est une hémopathie rare d'évolution le plus souvent agressive et qui présente une mauvaise réponse aux traitements.

Lancé en décembre 2014, ce projet vise à identifier les événements oncogéniques à l'origine de la LPL-B qui sont encore inconnus par l'analyse de mutations dans l'hématopoïèse et en comparaison à d'autres hémopathies, comprendre les mécanismes de résistance aux traitements et identifier des facteurs pronostiques par l'analyse des données clinicobiologiques en corrélation avec les gènes mutés identifiés.

2

MAINTIEN DU SOUTIEN À LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE ET À LA RECHERCHE INTÉGRÉE

10 ans d'actions structurantes de l'INCa à la recherche translationnelle

Dans le cadre des deux premiers Plans cancer, l'INCa s'est attaché à favoriser le continuum entre recherche et soins. Le soutien à la recherche translationnelle se traduit par le financement de projets de recherche et par la mise en place de différents types de structures et infrastructures.

À compter de 2011 et de 2012, huit sites français de recherche sur le cancer ont obtenu le label SIRIC (Sites de recherche intégrée sur le cancer) pour une durée de 5 ans. Le budget alloué à ce programme est de 64 M€, financés conjointement par l'INCa, l'Inserm pour l'ITMO Cancer d'Aviesan et le ministère de la Santé (DGOS). Le programme SIRIC doit renforcer le lien entre les différentes dimensions de la recherche (fondamentale, clinique, santé publique, épidémiologie, et sciences humaines et sociales), en rassemblant une masse critique d'acteurs (physiciens, chercheurs, ingénieurs, soignants et patients) tous engagés à travailler selon les spécificités et contraintes de la recherche translationnelle.

L'accès à des échantillons biologiques humains se trouve au cœur du processus de recherche translationnelle. Depuis sa création, l'INCa contribue à instaurer une organisation pluridisciplinaire et multicentrique, d'une part pour la constitution de collections de ressources biologiques via les tumorothèques, et d'autre part pour la centralisation, la gestion et l'exploitation de l'ensemble des données cliniques, biologiques et épidémiologiques, au sein de bases de données clinicobiologiques dédiées à une pathologie.

Pour le soutien aux projets de recherche translationnelle, l'INCa a mis en place progressivement plusieurs appels à projets, ciblés ou non, permettant à la fois de répondre à des problématiques spécifiques et de garantir la créativité des chercheurs.

L'Institut a ainsi initié dès 2005, des « programmes nationaux d'excellence spécialisés » (PNES) dédiés à la recherche sur le cancer du poumon et du rein. Ces réseaux de recherche nationaux fédératifs ont rassemblé des équipes de chercheurs et de cliniciens, parmi les plus performantes travaillant sur ces deux pathologies. Les PNES poumon et rein ont été menés pendant deux ans avec un budget de respectivement 1,8 et 1,40 M€.

En 2007, l'INCa a mis en place un programme thématique annuel intitulé « Programme d'actions intégrées de recherche » (PAIR), visant à rassembler les communautés scientifique et médicale spécialisées dans une pathologie spécifique et à soutenir l'ensemble des dimensions de la recherche relative à cette pathologie. Depuis 2007, 8 programmes ont été menés et 71 projets ont été financés à hauteur de 37,6 M€, conjointement par la Fondation ARC, la Ligue nationale contre le cancer et l'INCa.

En parallèle de ces appels à projets ciblés, l'INCa, en partenariat avec la DGOS, lance depuis 2007 un appel à projets permettant le financement de projets de recherche translationnelle compétitifs. Le but de cette action est de promouvoir les projets interdisciplinaires, regroupant des chercheurs de laboratoire et des cliniciens. Au total depuis 2007, 128 projets ont été financés pour un budget global de 51,5 M€.

Cette aide à la recherche translationnelle a été étendue au niveau européen depuis 2011 à travers le réseau TRANSCAN, qui mène des appels à projets européens de recherche translationnelle sur le cancer. Quatre appels à projets conjoints ont ainsi été lancés depuis le début de cette initiative.

Enfin, la formation appropriée de médecins et de chercheurs est essentielle pour favoriser leur collaboration au sein d'un même projet de recherche translationnelle. Dans ce cadre, l'INCa, a proposé à partir de 2007, un appel à candidatures aux étudiants ou jeunes diplômés en médecine, pharmacie, odontologie et sciences vétérinaires, qui souhaitent compléter leur formation initiale par un projet de recherche translationnelle sur le cancer. Cet appel à candidatures est depuis 2011 programmé par l'ITMO Cancer d'Aviesan.

2.1. LES PROGRAMMES ET LES ÉQUIPES DE RECHERCHE VISANT À PROMOUVOIR L'INTERDISCIPLINARITÉ ET LE TRANSFERT DE CONNAISSANCE DANS LA PRATIQUE CLINIQUE

Dans la continuité des précédents Plans cancer, la recherche translationnelle fait l'objet d'un soutien important alloué dans le cadre d'appels à projets dédiés et via la labellisation de sites de recherche intégrée sur le cancer (SIRIC). Cette aide à la recherche translationnelle a également été étendue au niveau européen dans le cadre d'actions coordonnées de lutte contre le cancer, plus particulièrement à travers le réseau TRANSCAN qui permet le financement conjoint de projets européens en recherche translationnelle.

2.1.1. LE PROGRAMME DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE (PRT-K)

L'objectif de l'appel à projets de recherche translationnelle (PRT-K), lancé pour la première fois en 2007, et récurrent depuis 2009 en partenariat avec le ministère de la Santé (DGOS), est de promouvoir l'élaboration de projets interdisciplinaires, rapprochant chercheurs de laboratoires et cliniciens. Ainsi, le partage de leurs expériences, connaissances et compétences doit permettre d'accélérer le transfert et l'application des découvertes scientifique et médicale en progrès cliniques pour les patients atteints du cancer.

En 2014, 16 projets ont été sélectionnés pour un financement global de 8,5 millions € (5,5 M€ INCa + 3 M€ DGOS). En 2015, 162 lettres d'intention ont été reçues et 47 ont été retenues pour la phase finale de sélection.

Tableau 9. Caractéristiques de l'appel à projets de recherche translationnelle sur le cancer

Objectifs	Accélérer le transfert des connaissances en vue de leur application rapide dans la pratique clinique au bénéfice des patients, en incitant les chercheurs à développer des projets multidisciplinaires en étroite collaboration avec les acteurs cliniques, afin d'améliorer la prévention, le dépistage précoce, le diagnostic, le traitement, et la prise en charge globale des patients atteints d'un cancer.	
Programmateurs	INCa/DGOS (Ministère de la Santé)	
Opérateur	INCa	
Financier	INCa/DGOS (Ministère de la Santé)	
Année	2014	2015
Financement (M€)	8,533 INCa: 5,572 DGOS: 2,960	En cours
Projets soumis	138	162
Projets sélectionnés	16	En cours
Taux de sélection	11,6%	En cours

Les localisations tumorales étudiées dans les projets sélectionnés en 2014 sont nombreuses : cancers de forte incidence (sein, colorectal, poumon, foie) mais aussi des tumeurs plus rares (tumeurs de la surrenale, tumeurs neuroendocrines, mélanome choroidien).

Depuis 2007, 868 projets ont été soumis en réponse à cet appel à projets et 128 ont été sélectionnés et financés (chiffres 2015 non inclus, sélection en cours). Le taux de sélection global pour cet appel à projets est de 14,7%. Le montant total investi dans ces projets depuis 2007 est de 51,5 millions € (Figure 8).

Fig. 8. Évolution de la sélection pour le Programme de recherche translationnelle

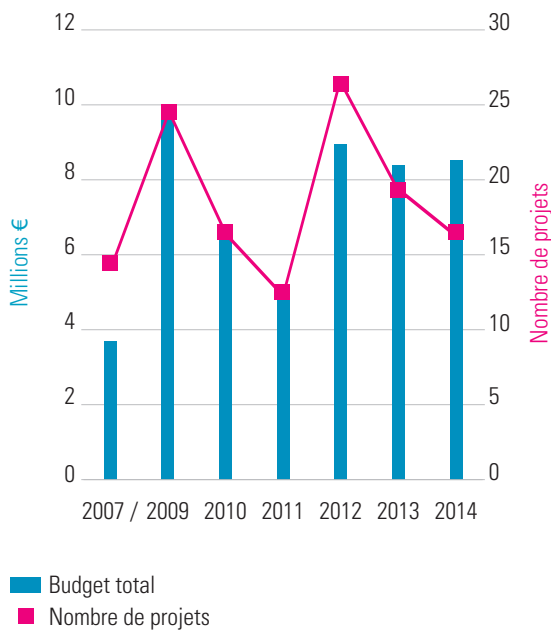
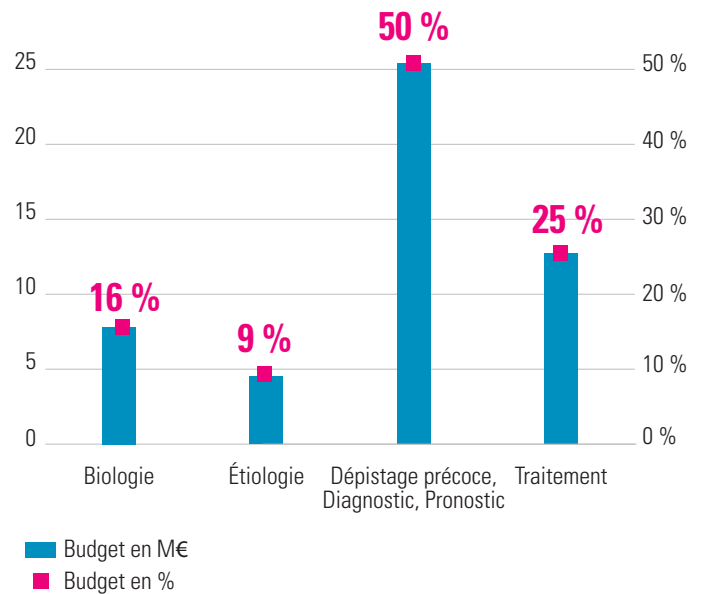


Fig. 9. Répartition du budget alloué au Programme de recherche translationnelle depuis 2007



La typologie des projets financés depuis 2007 correspond au profil caractéristique de la recherche translationnelle (Figure 9), la majeure partie du budget étant allouée à deux grandes catégories de projets de recherche :

- les projets portant sur le développement de techniques de dépistage précoce, diagnostiques ou pronostiques utilisant de nombreux biomarqueurs (génétiques, biologiques, immunochimiques, microbiologiques) ;
- les projets portant sur l'amélioration de la prise en charge des patients grâce au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques et la compréhension des mécanismes de résistance aux traitements.

2.1.2. LES PROGRAMMES DE FORMATION À LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

Le programme de formation à la recherche translationnelle pour les étudiants et jeunes investigateurs

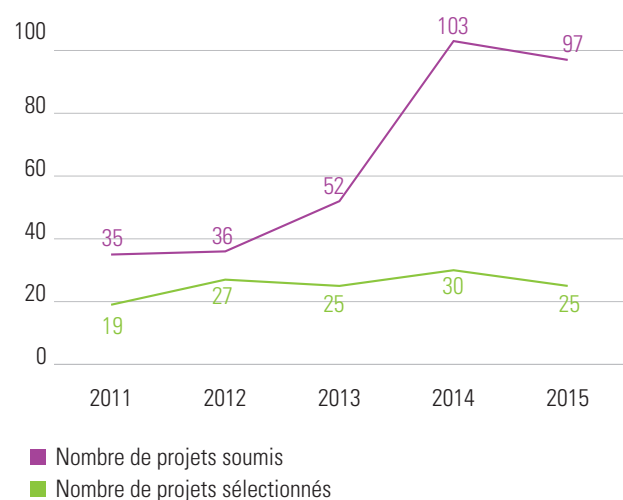
Dans le cadre de sa politique de soutien de la recherche translationnelle, l'INCa en premier, relayé en 2011 par l'ITMO Cancer d'Aviesan, proposent un appel à projet spécifique récurrent, initié en 2007, afin de faciliter la formation des étudiants en médecine, en pharmacie, odontologistes et vétérinaires, qui souhaitent compléter leurs études en effectuant de la recherche translationnelle sur le cancer. Ce soutien assure l'attribution de subventions de un à trois ans aux candidats sélectionnés pour effectuer un master en sciences, pour préparer une thèse de doctorat sur un sujet de recherche exceptionnel ou pour effectuer un stage postdoctoral.

Tableau 10. Caractéristiques du programme de formation à la recherche translationnelle 2014-2015

Objectifs	Promouvoir la formation d'étudiants ou de jeunes diplômés en médecine, pharmacie et sciences vétérinaires dans le cadre de la recherche translationnelle en finançant des maîtrises, des thèses doctorales ou des recherches postdoctorales.	
Programmateurs	ITMO Cancer - Aviesan	
Opérateur	Inserm	
Financier	Inserm pour l'ITMO Cancer - Aviesan	
Année	2014	2015
Financement (M€)	2,3	2
Projets soumis	103	97
Projets sélectionnés	30	25
Taux de sélection	29%	26%

En 2014 et 2015, le nombre de candidatures soumises a doublé par rapport à 2013, accompagné d'une augmentation significative du budget pour ces éditions (+ 33%).

Fig. 10. Évolution du nombre de projets soumis et sélectionnés en formation à la recherche translationnelle 2011-2015



Depuis 2007, 180 bourses de formation ont été accordées pour la recherche translationnelle, pour un total de 12,5 millions€. Elles ont concerné 15 lauréats en stage postdoctoral et 71 étudiants en doctorat de science et 94 étudiants en master.

En 2015, parmi les projets sélectionnés, on note l'émergence de nouvelles questions visant à une meilleure compréhension du mécanisme de résistance aux traitements associés à la radiothérapie ou aux agents déméthylants. Ils concernent la recherche dans le domaine des cellules-souches, leur migration radio induite ou leur instabilité génétique pour éviter le développement de sous clone résistant. Le rôle important des cellules du micro-environnement, cellules-souches stromales, cellules du système immunitaire et cellules angiogéniques est également soulevé. Enfin, le développement de nanoparticules radio-induites délivrées localement pour améliorer l'efficacité de la radiothérapie a également émergé cette année.

Faits marquants 2014-2015

Le suivi des lauréats dans le temps indique qu'ils continuent de travailler dans la recherche translationnelle, après leur formation.

Plusieurs des lauréats sélectionnés entre 2008 et 2013 ont soumis une candidature à l'appel à projets de recherche translationnel PRT-K, comme investigateur principal ou équipe associée en 2015, ce qui démontre que le programme a atteint son objectif.

Le programme « Poste d'accueil » pour des postes temporaires en recherche translationnelle

Dans le cadre de sa politique de soutien aux programmes de formation à la recherche translationnelle, l'ITMO Cancer d'Aviesan participe à l'initiative de l'Inserm intitulée « Poste d'accueil pour internes et assistants ou pour vétérinaires ». Ce programme offre un poste temporaire à de jeunes médecins, pharmaciens, dentistes ou vétérinaires et leur permet de compléter leurs études en prenant part à des activités de recherche, et assure ainsi la promotion de la recherche translationnelle. Le financement est assuré pour deux ans, renouvelable pour un an, pour terminer leur thèse de doctorat en sciences ou pour obtenir un stage post-doctorat immédiatement après l'obtention de leur doctorat en science. Au total, 6 projets ont été financés pour 0,6 million€ depuis 2011 et 5 médecins et 1 pharmacien ont pu en bénéficier (Tableau 11).

Tableau 11. Caractéristiques du programme « Poste d'accueil » dans le domaine de la cancérologie

Objectifs	Assurer la formation à la recherche par la recherche et renforcer les liens entre recherche fondamentale et recherche clinique, thérapeutique et en santé publique pour les jeunes médecins. Renforcer les liens entre les laboratoires de recherche dans le cadre de la biologie et de la pathologie animale et comparée.				
Programmateurs	Inserm				
Opérateur	Inserm				
Financier	Inserm pour ITMO Cancer - Aviesan				
Année	2011	2012	2013	2014	2015
Financement (M€)	0,08	0,15	0,3	0,09	En cours
Projets sélectionnés	1	2	3	1	En cours

Il existe une complémentarité entre l'initiative de l'Inserm « postes d'accueil » et l'appel à projet formation à la recherche translationnelle programmé par l'ITMO Cancer d'Aviesan. En effet, plusieurs étudiants financés par le programme « postes d'accueil » en 2009, ont été financés pour effectuer un doctorat en 2011 et un stage post-doctoral grâce au programme de formation à la translationnelle en 2015.

2.1.3. LE RÉSEAU EUROPÉEN DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE DE LUTTE CONTRE LE CANCER

Le réseau de recherche translationnelle sur le cancer établi dans le cadre de l'ERA-Net TRANSCAN regroupe des organisations, dont l'INCa, provenant de 19 pays dont 15 États membres de l'Union européenne. Le réseau TRANSCAN vise à établir une coordination au niveau européen et à financer des projets collaboratifs de recherche translationnelle sur le cancer.

Le premier programme TRANSCAN financé par la commission européenne depuis janvier 2011 s'est terminé en décembre 2014. Il a permis de lancer 3 appels à projets conjoints (Tableau 12) dont le thème a été choisi par les membres sur les recommandations du conseil scientifique de TRANSCAN.

Tableau 12. Les appels à projets du 1^{er} programme ERA-NET TRANSCAN

1^{er} appel à projets : JTC2011	Champ : Validation de biomarqueurs pour le développement de la médecine personnalisée en cancérologie Financement (15 partenaires) : 10,6 M€ (INCa 1,3 M€) Résultats : 10 projets sélectionnés sur 117 lettres d'intention soumises ; 7 équipes françaises (dont 1 coordinateur) participant dans 6 des projets sélectionnés.
2^e appel à projets : JTC2012	Champ : Recherche translationnelle ciblant la prévention primaire et secondaire des cancers Financement (15 partenaires) : 11,2 M€ (INCa 1,3 M€ - Fondation ARC 0,5 M€) Résultats : 10 projets sélectionnés sur 55 lettres d'intention soumises ; 9 équipes françaises (dont 1 coordinateur) participant dans 7 des projets sélectionnés.
3^e appel à projets : JTC2013	Champ : Recherche translationnelle ciblant la prévention tertiaire des cancers Financement (15 partenaires) : 11,4 M€ (INCa 0,8 M€ - Fondation ARC 0,57 M€) Résultats : 10 projets sélectionnés au total sur 68 lettres d'intention soumises ; 4 équipes françaises (dont 1 coordinateur) participant dans 3 des projets sélectionnés.

Focus sur les projets financés dans le cadre du JTC 2013

TRANSCAN a reçu 68 projets répondant aux exigences requises pour son 3^e appel à projets dédié à la recherche translationnelle en prévention tertiaire des cancers. Cette thématique était décrite selon 3 composantes :

1. Impact des comportements (alimentation, consommation de tabac ou d'alcool, activité physique, etc.) sur l'évolution clinique des patients
Parmi les 10 projets sélectionnés, cette composante est étudiée dans 2 projets : 1) une étude interventionnelle évaluant l'impact de l'alimentation dans la prévention tertiaire des cancers de la tête et du cou ; 2) Une étude du mécanisme de la supplémentation en folate dans le cancer colorectal.
2. Optimisation de la qualité de vie par l'étude des effets indésirables, comorbidités, etc.
Cette composante est étudiée dans un projet ayant

pour objectif d'analyser l'influence de la prise en charge thérapeutique et des comorbidités sur l'évolution clinique des patients atteints de cancer du sein ou de cancer colorectal.

3. Prévention de la récurrence et de l'apparition des seconds cancers
Cette thématique est étudiée dans 5 projets sélectionnés dont deux projets s'intéressent à l'évaluation de l'effet chimiopréventif de médicaments : 1) utilisation de la metformine et/ou de l'aspirine dans le cancer colorectal et 2) utilisation de la metformine dans le cancer du sein. Deux autres projets étudient des phénomènes immunologiques : 1) validation d'un immunoscore dans le cancer colorectal ; 2) identification de peptides immunogènes dans les tumeurs rhabdoïdes térétoïdes atypiques. Trois projets s'intéressent au développement de biomarqueurs génétiques et épigénétiques : 1) biomarqueurs de récurrence dans le cancer du pancréas ; 2) biomarqueurs prédictifs de l'évolution métastatique du cancer du sein ; 3) marqueurs prédisposant au risque de développement métastatique ou de second cancer dans le mélanome.

En 2014, l'INCa a participé, avec l'ensemble des partenaires du réseau, à la soumission d'un deuxième programme TRANSCAN pour l'obtention d'un nouveau financement par la commission européenne. Le dossier soumis a été retenu pour un financement selon le nouveau schéma des ERA-Net Cofund du programme-cadre Horizon 2020. À la différence du premier programme qui avait reçu un budget unique pour les activités de coordination du réseau, la Commission européenne attribuera pour TRANSCAN-2 un budget de coordination moins important mais additionné d'un financement complémentaire égal à 33 % du budget dépensé par les partenaires pour le soutien des projets de recherche sélectionnés dans le 1^{er} appel à projets TRANSCAN-2.

Cette enveloppe des 33 % servira donc à compléter le budget de coordination insuffisant pour le fonctionnement du réseau, ainsi qu'à augmenter le nombre de projets financés dans le premier appel à projets (la répartition sera décidée par les membres du réseau en tenant compte de l'ordre de classement des projets). Comme dans le précédent programme, l'INCa est activement impliqué dans l'ensemble des activités de TRANSCAN-2, ainsi que dans le financement des équipes françaises participant aux projets de recherche sélectionnés. L'INCa coordonne notamment le groupe de travail sur la stratégie et les priorités scientifiques et assure, en 2015, la présidence du comité de pilotage du réseau.

Tableau 13. ERA-NET TRANSCAN-2 : Programme européen de coordination et de cofinancement de projets de recherche translationnelle sur le cancer

Objectifs de TRANSCAN-2	Coordonner les activités des organismes de financement au niveau européen pour la réalisation d'actions conjointes en recherche translationnelle sur le cancer, notamment le lancement d'appels à projets. Site internet : http://www.transcanfp7.eu/transcan/index.php
Appels à projets (JTC)	4 appels à projets prévus en 5 ans Procédure en 1 ou 2 étapes : lettres d'intention et projets complets Publication des résultats en octobre de l'année N + 1 Début du financement en avril de l'année N + 2
1^{er} appel à projets (JTC2014)	Champ : La recherche translationnelle sur l'hétérogénéité des tumeurs humaines visant à vaincre la récurrence et la résistance aux traitements Financement : Budget provisoire de 17,4 M€ (INCa 1,5 M€ - Fondation ARC 0,5 M€) Résultats : 117 lettres d'intention soumises ; Sélection finale en cours (octobre 2015)

2.1.4. PROGRAMME DE RECHERCHE ET D'INTERVENTIONS POUR RÉDUIRE LE TABAGISME ET INFLÉCHIR LA PRÉVALENCE DES CANCERS LIÉS AU TABAC (PRIORITE CANCERS TABAC)

Le tabac demeure le principal facteur de risque de cancer évitable en France. La dernière estimation du nombre de décès par cancer attribuables au tabac en France est d'environ 44 000, sans prendre en considération les cancers liés au tabagisme passif qui favorise également le cancer du poumon. Le tabac est responsable de 80% des décès par cancer du poumon et est associé à un risque accru d'au moins 17 localisations de cancer, notamment de la vessie, du pancréas, des voies urinaires et du rein, de l'estomac, du col de l'utérus, etc.

Malgré un grand nombre d'initiatives lancées ces dernières années, la prévalence du tabagisme demeure élevée en France, comparativement à d'autres pays développés. Plus de 30% des 15-75 ans fument quotidiennement en France, soit 13 millions de personnes, alors qu'ils sont 19% en Grande-Bretagne, moins de 20% aux États-Unis et 16% en Australie.

Dans ce contexte, l'INCa, en collaboration avec d'autres agences, les ministères et des équipes de recherche a mis en place un programme partenarial multidisciplinaire, afin d'établir des priorités de recherche et d'actions concernant le tabac et les cancers qui y sont liés. Ce programme s'inscrit dans le Plan cancer 2014-2019 et est rattaché au « Programme National de Réduction du Tabagisme » annoncé par le Président lors du lancement de ce Plan. Les priorités du programme ont été définies au cours de l'année 2014 par le biais d'ateliers thématiques et complétés par des auditions d'experts. Un séminaire national a été organisé en janvier 2015, afin de présenter ces priorités à tous les acteurs intéressés par cette problématique, avant la publication de l'appel à projets (mai 2015). La sélection des projets est prévue pour le début de l'année 2016. Cet appel à projets concerne l'ensemble des cancers liés au tabac et aux constituants de la fumée provenant de sa combustion, et couvre un large éventail de disciplines, allant de la science fondamentale et clinique à la santé publique, en passant par les technologies de l'information et de la communication, les sciences économiques et politiques, la sociologie, le droit, l'épidémiologie, etc.

Les projets pluridisciplinaires attendus dans le cadre de cet appel à projets devront s'inscrire dans l'un des 5 axes suivants :

- **Axe 1 :** Déterminants et trajectoires du tabagisme ;
- **Axe 2 :** Comportements du consommateur et des parties prenantes ;
- **Axe 3 :** Systèmes électroniques de délivrance de nicotine (cigarettes électroniques) ;
- **Axe 4 :** Sevrage tabagique des patients atteints de cancer ;
- **Axe 5 :** Dépistage des cancers attribuables au tabac et recherche innovante concernant de nouvelles modalités de dépistage.

Cet appel à projets souhaite promouvoir des projets de recherche interventionnelle sur cette thématique et des études sur les populations suivantes : les femmes, les adolescents et jeunes adultes, et les populations précaires. La question des inégalités, qu'elles soient sociales, culturelles, économiques et territoriales, est une thématique transversale à tous les axes.

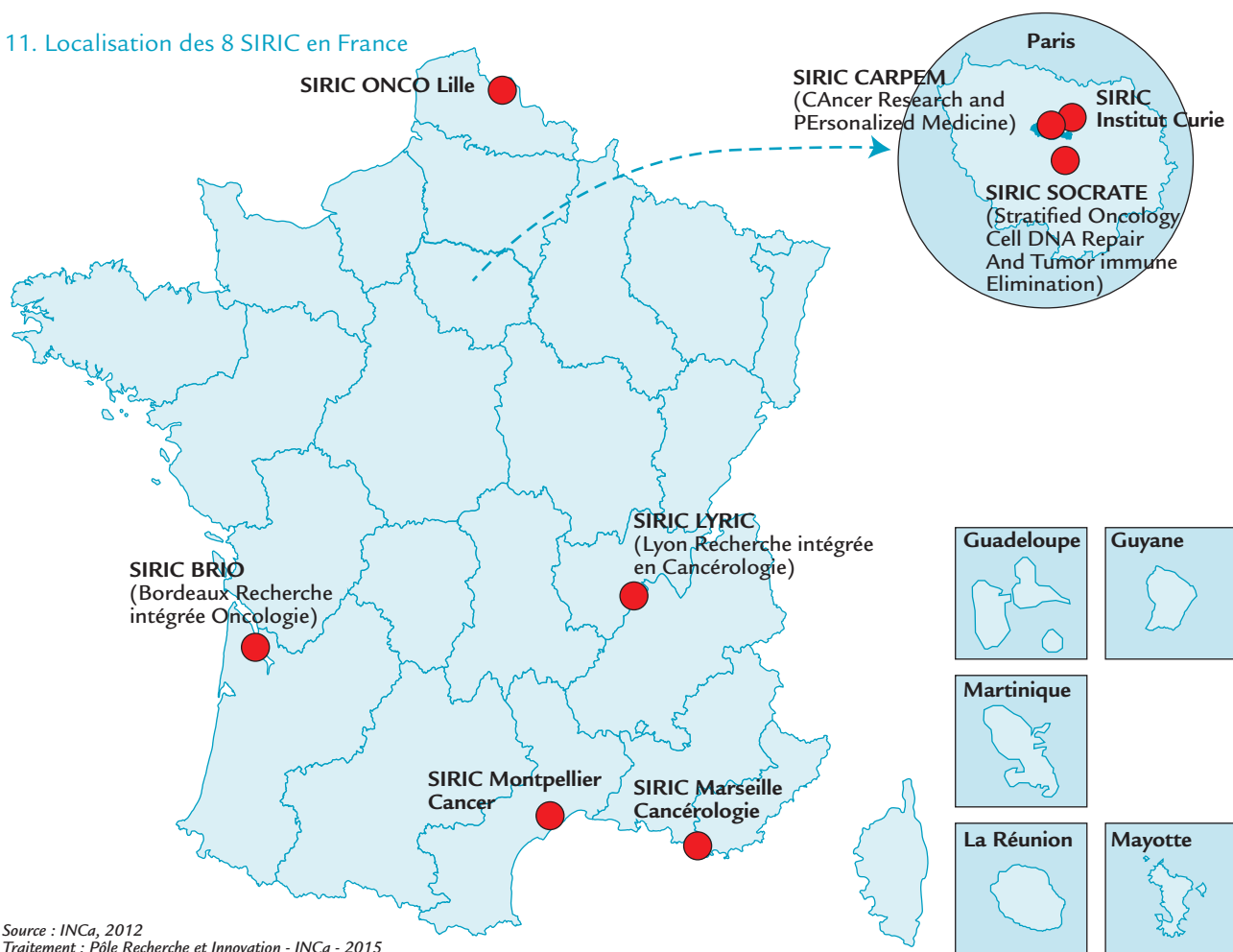
La Fondation ARC pour la recherche contre le cancer, la Ligue nationale contre le cancer sont partenaires de cette première édition. En complément des appels à projets, l'INCa souhaite mettre en place avant la fin de l'année un réseau d'animation de ce programme, composé de chercheurs, d'acteurs de terrain et de partenaires institutionnels.

2.2. ACTIONS POUR RENFORCER LES STRUCTURES ET INFRASTRUCTURES DÉDIÉES À LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE DANS LES SITES DE RECHERCHE INTÉGRÉE SUR LE CANCER (SIRIC)

Dans le cadre du précédent Plan cancer (2009-2013), 8 sites français de recherche sur le cancer ont obtenu le label SIRIC (Sites de recherche intégrée sur le cancer) pour une durée de 5 ans, et sont ainsi devenus des centres nationaux de référence pour la recherche translationnelle sur le cancer. Le budget alloué à ce programme est de 64 millions €, financés conjointement par l'INCa, l'ITMO Cancer d'Aviesan et le ministère de la Santé (DGOS). Cette labellisation

offre de grandes opportunités pour développer la recherche translationnelle sur le cancer, et contribue ainsi à optimiser et à accélérer la production de nouvelles connaissances et à promouvoir leur diffusion et leur application dans la pratique courante. Le programme SIRIC doit renforcer le lien entre les différentes dimensions de la recherche (fondamentale, clinique, santé publique, épidémiologie, et sciences humaines et sociales), en rassemblant une masse critique d'acteurs (physiciens, chercheurs, ingénieurs, soignants et patients), tous engagés à travailler selon les spécificités et contraintes de la recherche translationnelle. Chaque SIRIC possède ses propres programmes de recherche intégrée, stratégiquement déployés grâce aux forces et compétences en présence.

Fig. 11. Localisation des 8 SIRIC en France



Source : INCa, 2012
Traitement : Pôle Recherche et Innovation - INCa - 2015

Le Plan cancer 2014-2019 est davantage dédié à la coordination et à l'évaluation de cet important programme. L'INCa organise des réunions annuelles avec les directeurs et triennale avec les managers des SIRIC.

Sur la période 2014-2015, les groupes de travail inter-SIRIC, constitués pour répondre à des problématiques communes, ont poursuivi leur collaboration et leurs efforts. Le groupe OSIRIS, GrOupe inter-SIRIC sur le PaRtage et l'Intégration des donnéeS cliniques, biologiques et génomiques, a été particulièrement actif, avec de nombreuses réunions organisées (dont 3 réunions plénières) pour discuter des thèmes suivants : solutions informatiques et interopérabilité des systèmes, aspects éthiques et réglementaires, ontologie et référentiels. Les efforts de cette collaboration doivent être poursuivis car les obstacles sont encore importants pour atteindre les objectifs fixés, à savoir favoriser le développement de projets de recherche en facilitant le partage et l'intégration des informations dans un environnement réglementaire et de qualité.

Les SIRIC organisent également un workshop en novembre 2015 sur la thématique « Conception et développement de médicaments » pour poursuivre les réflexions initiées en 2014 et développer des projets collaboratifs ambitieux dans ce domaine. D'autres réflexions inter-SIRIC ont abouti à l'organisation de workshops sur les thématiques « Immunologie et immunothérapie » en juin 2015 puis « Essais cliniques et médecine de précision » en septembre 2015.

Sur la période 2014-2015, l'INCa a mis l'accent sur le déploiement de la démocratie sanitaire et l'implication des représentants de patients dans les programmes et structures managériales des SIRIC. L'Institut a également incité le développement des recherches en sciences humaines et sociales et santé publique. Une journée d'échanges a notamment été organisée en mars 2015, durant laquelle les SIRIC ont présenté leurs actions et ambitions dans ce domaine et ont ensuite discuté les points de convergence pour le développement de collaborations nationales. L'INCa reste également vigilant, en termes de coordination, sur les échanges nourris et constructifs entre les SIRIC et les Cancéropôles, afin de coordonner leurs stratégies et actions régionales et locales.

Dans le cadre de ses missions d'évaluation, l'INCa organise fin 2015, en collaboration avec les partenaires financeurs, l'évaluation à mi-parcours des 8 SIRIC labellisés en 2011 et 2012. Cette évaluation repose sur un comité scientifique international, constitué d'experts reconnus dans le domaine de la recherche intégrée sur le cancer. Après remise d'un rapport, les SIRIC auront l'opportunité de venir présenter et discuter l'avancement de leurs travaux, à l'occasion d'auditions.

Un nouvel appel à candidatures sera ensuite lancé à l'issue de la première labellisation offrant la possibilité aux sites actuellement labellisés, comme à de nouveaux sites, de déposer un projet.

3 LE SOUTIEN À LA RECHERCHE CLINIQUE ET AU DÉVELOPPEMENT D'ESSAIS DE PHASE PRÉCOCE POUR LES MÉDICAMENTS INNOVANTS

10 ans d'actions structurantes de l'INCa en recherche clinique

Depuis sa création par le Plan cancer 2003-2007, l'INCa a mis en œuvre des actions de soutien à la recherche clinique, souvent inscrites dans les plans cancer, qui concernent les appels à projets de recherche d'une part et les structures de recherche d'autre part.

PROGRAMMES DE SOUTIEN AUX PROJETS DE RECHERCHE CLINIQUE

- Appel à projets recherche clinique: en 2005, dès sa création, l'INCa a lancé un appel à projets qui avait pour objectifs la réalisation de recherches thérapeutiques s'appuyant sur des tumorothèques et/ou intégrant une question majeure de recherche translationnelle, les grands essais cliniques avec des questions de santé publique importantes, les essais cliniques de phase précoce utilisant des méthodologies statistiques innovantes, les essais cliniques dans des indications rares insuffisamment étudiées ou de pronostic particulièrement défavorable. Le budget de 3 millions € avait permis de financer 17 projets.
- Programme hospitalier de recherche clinique cancer (PHRC-K): le Plan cancer 2003-2007 a individualisé le financement par le ministère de la Santé de la partie cancer du PHRC et confié sa gestion à l'INCa. Depuis 2005, l'INCa organise chaque année l'évaluation compétitive des projets soumis au PHRC-K. Le Plan cancer 2009-2013 a permis d'augmenter le budget global pluriannuel du PHRC Cancer à 20 millions €.
- Programme de recherche médico-économique cancer (PRME-K): depuis 2005, le ministère de la Santé a également individualisé le financement et confié à l'INCa la gestion annuelle de la partie cancer du Programme de soutien des techniques innovantes et coûteuses (STIC), devenu Programme de soutien aux techniques innovantes (STI) en

2012, puis PRME en 2013. Le PRME comprend actuellement deux axes: innovation en santé et parcours de soins. Le budget annuel du PRME-K est de 2 millions €.

- Programme de soutien aux essais cliniques précoces: renforçant la collaboration entre l'INCa et le NCI/CTEP, initiée en 2009, et créant le réseau des centres cliniques de phase précoce en 2010 (CLIP²), le Plan cancer 2009-2013 a également développé le programme de soutien aux essais cliniques précoces en cancérologie en France, grâce à la collaboration entre l'INCa et les entreprises pharmaceutiques internationales d'une part, et à la mise en place d'appels à projets spécifiques destinés aux CLIP² d'autre part. Ce programme est renforcé dans le Plan cancer 2014-2019.
- Le programme AcSé a démarré en 2013. Il fonde ses décisions de traitement sur la présence de biomarqueurs pertinents chez les patients en rechute, pour lesquels il n'existe plus de proposition thérapeutique validée. Le programme vise à fournir aux patients un accès à des traitements anticancéreux basés sur les tests moléculaires, améliorer la sécurité d'accès à ces médicaments et permettre l'évaluation de l'efficacité d'une thérapie ciblée en dehors d'une indication approuvée.

PROGRAMMES DE SOUTIEN À LA FORMATION EN RECHERCHE CLINIQUE

En 2006 et 2007, les appels à candidatures pour la formation à la recherche clinique couvraient plusieurs disciplines avec des budgets respectifs de 1 million € et 450 000 €. Leur objectif était de soutenir l'activité de jeunes chercheurs et des projets de recherche de qualité, par l'affectation d'une allocation postdoctorale pour une durée d'un à deux ans.

En 2006, l'objectif de l'appel à candidatures avait pour thèmes: conception, design, suivi et exploitation des données d'essais cliniques nationaux ou internationaux particulièrement innovants et à fort impact de santé publique ou dans des pathologies orphelines. Quatre projets avaient été sélectionnés. En 2007, les axes de l'appel à candidatures portaient sur: conception et management de projets de recherche clinique incorporant des données de génomique, de protéomique,

d'imagerie fonctionnelle ou de pharmacologie, identification et validation de biomarqueurs, méthodologie statistique pour l'utilisation de biomarqueurs et de critères de substitution des données décrites ci-dessus. La participation des équipes des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers était encouragée..

PROGRAMMES DE SOUTIEN À LA STRUCTURATION DE LA RECHERCHE CLINIQUE

Leurs principaux objectifs étaient de :

- fournir un soutien pour le développement de projets de recherche clinique de phase précoce grâce à des mesures qui facilitent la coordination et l'organisation, ainsi que la labellisation des CLIP² ;
- renforcer la coopération entre les groupes coopérateurs ;
- renforcer la capacité de recherche par la coordination du personnel de recherche clinique et apporter un soutien aux centres de traitement des données ;
- améliorer l'information sur l'offre d'essais cliniques et augmenter les inclusions dans les études.

1/STRUCTURES DE GESTION DE LA RECHERCHE

- CLIP² : il s'agit d'une action du Plan cancer 2009-2013, renforcée par le Plan cancer 2014-2019, visant à favoriser l'accès à des médicaments innovants. Pour cela, l'INCa a mis en place depuis 2009 :
 - une collaboration avec le NCI/CTEP ;
 - la labellisation pour 4 ans de 16 CLIP² en 2010 puis en 2015 (dont 6 centres pour conduire des essais cliniques dans les cancers pédiatriques).

2/STRUCTURES DE COORDINATION DE LA RECHERCHE

- **Labellisation d'intergroupes coopérateurs** : cette action a été précédée et préparée par deux initiatives structurantes successives de l'INCa :
 - la création et l'animation entre 2005 et 2007 de **28 Groupes d'études cliniques** organisés autour de disciplines, organes ou pathologies cancéreuses, ayant pour principales missions de recherche de recenser et valider les essais cliniques en cours, et de proposer de nouveaux essais cliniques ;
 - la création et l'animation entre 2007 et 2012 de 9 **Groupes de recherche clinique multidisciplinaires**, organisés autour d'organes ou pathologies cancéreuses, ayant pour principales missions de recherche de recenser et valider les essais cliniques en cours, faciliter l'accès aux nouvelles

molécules, faire émerger des projets innovants de recherche clinique, participer à la programmation de la recherche clinique et translationnelle et fédérer les acteurs de la recherche clinique en intergroupes.

Grâce à ces deux initiatives, l'INCa a labellisé pour deux ans 13 intergroupes coopérateurs français de dimension internationale entre 2012 et 2014.

- **Promotion d'essais et d'études cliniques nationaux dans les cancers du sein** : l'INCa est le promoteur d'une part d'un essai thérapeutique visant à comparer 12 mois vs 6 mois de trastuzumab chez 3 384 patientes incluses entre 2006 et 2010 et, d'autre part, d'une étude sur les altérations génétiques survenant dans ces cancers chez 9 400 patientes incluses entre 2009 et 2011. Dans chaque étude, la coordination a concerné plusieurs centaines d'investigateurs dans plus d'une centaine de centres. Plusieurs publications scientifiques issues de ces études ont été faites ou sont en cours.

3/OUTILS ET DES MOYENS SPÉCIFIQUES POUR LA RECHERCHE

- **Réseau national de Centres de traitement des données (CTD)** : conformément au Plan cancer 2003-2007, l'INCa a labellisé 11 CTD en 2007 pour apporter un soutien logistique et méthodologique aux projets de recherche clinique, en particulier en matière de gestion des données, de contrôle qualité et d'analyse des résultats. Financé par l'INCa puis, à partir de 2008, par la DGOS avec un budget global de 1 million €, le réseau des CTD a notamment développé des projets de recherche communs et un accès facilité des données enregistrées dans leurs bases de données de recherche respectives. L'INCa finance les projets coopératifs des CTD retenus dans l'appel à projets de recherche en SHS-E-SP.
- **Réseau national des Équipes mobiles de recherche clinique (EMRC)** : depuis 2007, en réponse à un objectif du Plan cancer 2003-2007, l'INCa et le ministère de la Santé ont mis en place 26 EMRC pour aider les chercheurs hospitaliers (publics ou privés) à participer aux essais cliniques et à y inclure leurs patients. Ce programme a été renforcé par les Plans cancer suivants. Environ 70 ETP d'attachés de recherche clinique et techniciens d'études cliniques, basés dans plus de 160 hôpitaux en France, sont financés par le ministère de la Santé avec un budget qui a été augmenté en 2012.
- **Recrutement des patients dans les essais cliniques** : lancée et renforcée respectivement par les Plans cancer 2003-2007 et 2009-2013, l'enquête annuelle menée par l'INCa auprès des

établissements de santé recevant un financement pour cette action, permet d'évaluer les activités de recherche clinique sur les cancers en France. Ainsi, entre 2008 et 2014, le nombre d'inclusions a augmenté de 97% (122% dans les essais académiques, 22% dans les essais industriels), atteignant 42 803 patients, dont les 4/5 dans les essais académiques. Le Plan cancer 2014-2019 a pour objectif d'atteindre 50 000 inclusions par an dans les seuls essais thérapeutiques d'ici 2019.

- **Registre des essais cliniques en cancérologie en France (RECF)** : l'INCa a développé et mis le RECF en libre accès sur son site internet depuis 2007 à la suite du Plan cancer 2003-2007. Cette action a été renforcée par les Plans cancer successifs. Elle vise à fournir des informations actualisées sur les essais cliniques menés en France avec, notamment, une recherche ciblée par mots-clés et un moteur de recherche permettant de localiser géographiquement les sites investigateurs ouverts aux inclusions. Le RECF a été principalement enrichi grâce à la collaboration avec le NCI

jusqu'en 2008, l'ANSM depuis 2009, aux interactions avec promoteurs et investigateurs, et une consultation régulière du site clinicaltrials.gov. Le nombre d'essais cliniques affichés est passé d'environ 100 en avril 2007 à près de 2 000 en mai 2015. Depuis des années, on observe une augmentation croissante des visites du RECF, variant entre 15 000 à 27 000 par mois.

4/SUIVI ET ÉVALUATION DES ACTIONS DE STRUCTURATION DE LA RECHERCHE

Depuis sa création, l'INCa a mis en place différentes modalités de suivi et d'évaluation de ses actions structurantes : séminaires de restitution, notamment pour les projets de recherche lors de congrès scientifiques, analyses et synthèses des rapports d'activité, suivis budgétaire et scientifique au long cours des projets soutenus. Au cours de ces 10 dernières années, ce suivi et cette évaluation ont été réalisés en interaction avec les partenaires, ministère de la Santé (DGOS) pour les PHRC et PRME Cancer, et Fondation ARC pour les CLIP².

3.1. LES PROGRAMMES DE RECHERCHE CLINIQUE

La recherche clinique académique sur le cancer est organisée à travers 2 appels à projets annuels gérés par l'INCa et financés par la DGOS (ministère de la Santé).

5.1.1. LE PROGRAMME HOSPITALIER DE RECHERCHE CLINIQUE SUR LE CANCER (PHRC-K)

Le programme PHRC finance des projets de recherche dont les objectifs sont :

- l'évaluation de la sécurité, de la tolérance, de la faisabilité de l'utilisation des technologies⁽¹⁾ de santé chez l'homme ;
- la mesure de l'efficacité des technologies de santé. Dans cet objectif, les recherches prioritairement financées sont celles qui contribueront à l'obtention de recommandations de fort grade.

Les orientations du PHRC cancer sont définies conformément au Plan cancer 2014-2019 et concernent plus particulièrement :

- les domaines touchant aux formes avancées des maladies tumorales, l'oncogériatrie et l'oncopédiatrie ;
- les projets de recherche portant sur des modifications de comportement individuel ou collectif, ou explorant des approches médicamenteuses dans la prévention des risques de cancer ;

- les travaux intégrant l'évaluation de la qualité de vie (pendant et/ou après la maladie) ;
- les associations médicamenteuses entre plusieurs molécules ciblées ou entre molécules ciblées et chimiothérapie/ou radiothérapie ;
- la validité clinique de l'efficacité des technologies de santé innovantes dans les domaines thérapeutiques ou diagnostiques ;
- l'augmentation de la survie des patients ;
- la réduction de la toxicité des traitements à moyen et long terme, son évaluation, en particulier chez les enfants et les jeunes adultes ;
- l'évaluation des séquelles dues aux traitements ou à la maladie, et les moyens de les réduire ;
- les soins palliatifs ;
- les méta-analyses portant sur des domaines ou des questions concernant l'efficacité de choix thérapeutiques controversés.

Comme le recommande le Plan cancer 2014-2019, la participation forte des grands groupes coopérateurs est attendue, en particulier dans la proposition et la conduite d'essais cliniques visant à répondre aux grandes questions thérapeutiques d'augmentation de la survie et de réduction des effets secondaires et tardifs des traitements.

Environ 50% du budget seront consacrés à des projets de grande ampleur menés par les groupes coopérateurs.

1 - Les technologies de santé incluent tous les équipements, dispositifs médicaux, médicaments et procédures médicales ou chirurgicales utilisées en diagnostic, prévention, traitement et rééducation, ainsi que les systèmes organisationnels requis pour leur mise en œuvre.

Tableau 14. Principales caractéristiques du Programme hospitalier de recherche clinique sur le cancer (PHRC-K)

Objectifs	Valider de nouvelles connaissances médicales ou scientifiques dans le domaine clinique. Améliorer la qualité des soins par l'évaluation de nouvelles méthodes diagnostiques et thérapeutiques.	
Programmateur	INCa/Ministère de la Santé (DGOS)	
Opérateur	INCa	
Financier	Ministère de la Santé (DGOS)	
Année	2014	2015
Financement (M€)	21,06	21*
Projets soumis	196	186
Projets sélectionnés	45	En cours
Taux de sélection	22,9%	En cours

*Prévisionnel

En 2014, sur 196 lettres d'intention soumises au PHRC-K, 45 projets ont finalement été retenus pour un financement.

Tableau 15. Types de projets sélectionnés au PHRC-K en 2014

	Nombre de projets sélectionnés
Traitement médicamenteux	19
Stratégies de prise en charge	7
Chirurgie ou autres approches instrumentales innovantes	8
Biothérapie	2
Radiothérapie (y compris curiethérapie)	2
Imagerie (dont TEP)	3
Biomarqueurs (diagnostic, pronostic)	2
Autres (diagnostic, prévention)	2
Total	45

En 2015, sur les 186 lettres d'intention soumises au PHRC-K, 91 projets ont été présélectionnés pour une évaluation finale en novembre 2015.

Soixante-sept pour cent des lettres d'intention présélectionnées concernent des projets portant sur des études thérapeutiques :

- la moitié (50%) de ces projets thérapeutiques porte sur des traitements systémiques ;
- la chirurgie, la radiothérapie et les associations de traitements, comprenant au moins soit de la chirurgie, soit de la radiothérapie, constituent le reste (50%) des lettres d'intention de ces projets thérapeutiques.

Le dépistage précoce, le diagnostic, le pronostic et la prise en charge constituent 33% des lettres d'intention sélectionnées.

Dans le cadre de l'appel à projets PHRC-K 2014, sur un total de 196 projets, 14 projets de pédiatrie ont été déposés et 6 ont été retenus : dans ces essais cliniques, le but est d'évaluer l'efficacité thérapeutique, notamment respectivement chez les patients atteints de neuroblastome à très haut risque, d'ATRT ou de rhabdomyosarcome réfractaire ou en rechute. Deux essais cliniques visent à réduire la morbidité et la mortalité des patients dans la leucémie myéloïde chronique d'une part, et la morbidité du traitement par GnRH associé aux agents alkylants chez des adolescentes et jeunes femmes d'autre part. Un troisième essai clinique a pour but de fournir un profil moléculaire des tumeurs et faire bénéficier des enfants inclus dans l'étude d'un nouveau médicament de thérapie ciblée. Pour la gériatrie, 12 projets ont été déposés et 4 retenus. Trois essais cliniques de phase III prévoient d'évaluer la survie globale, la qualité de vie et la préservation de l'autonomie : deux de ces essais sont des essais thérapeutiques et vont spécifiquement inclure des patients âgés d'au moins 75 ans, atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B pour l'un des essais et d'un adénocarcinome du rectum dans l'autre. Le troisième essai thérapeutique est un essai de chimioradiothérapie de phase I-II dans les cancers de l'œsophage du sujet âgé. Tous ces projets visent des objectifs du Plan cancer 2014-2019.

Pour l'appel à projets PHRC-K 2015, sur un total de 186 projets, 12 projets de pédiatrie et 5 projets de gériatrie ont été déposés.

Fig. 12. Évolution de la sélection et du financement du programme PHRC-K

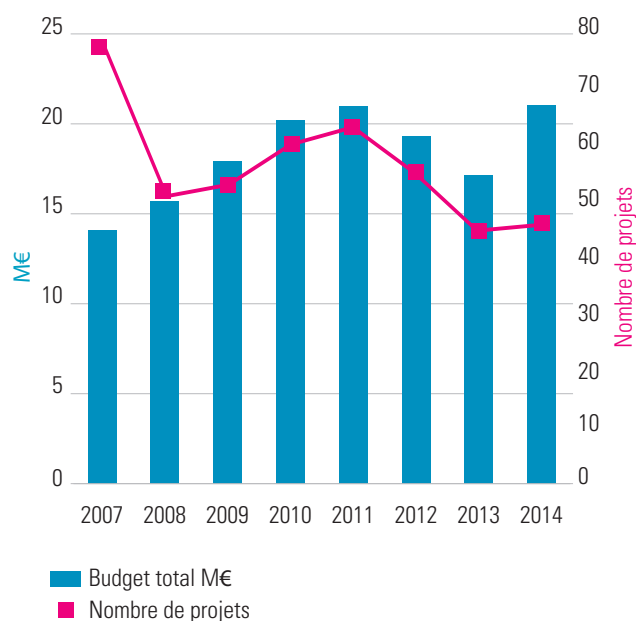
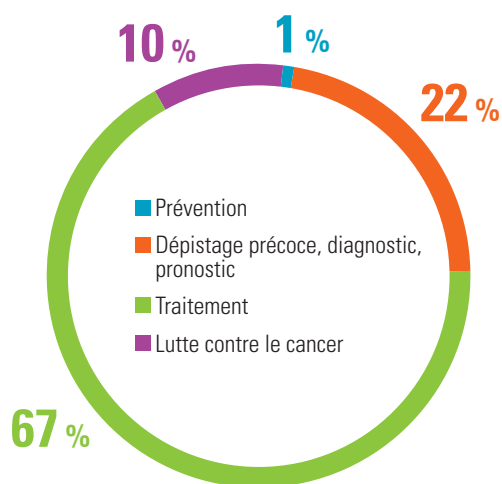


Fig. 13. Répartition des financements 2007-2014 attribués au PHRC-K : 146 M€



Note : la catégorie « Dépistage précoce, diagnostic, pronostic » inclut les essais de phase précoce (voir la classification CSO en annexe 3).

Faits marquants 2014-2015

- **50% du budget consacré à des projets de grande ampleur** menés par les groupes coopérateurs.
- Résultats du PHRC-K :
 - 2014 : 45 projets financés pour un total de 21,1 M€ ;
 - 2015 : 186 lettres d'intention soumises, 91 projets présélectionnés pour une évaluation finale fin 2015.

3.1.2. LE PROGRAMME NATIONAL DE RECHERCHE MÉDICO-ÉCONOMIQUE SUR LE CANCER (PRME-K)

Le PRME-K comprend deux axes :

- l'axe « innovation en santé » validant l'efficacité des technologies de santé innovantes en vue d'une évaluation par la Haute Autorité de santé (HAS) ;
- l'axe « parcours de soins » comparant en vie réelle l'efficacité des stratégies de prise en charge alternatives impliquant des technologies de santé afin d'optimiser les soins.

Tableau 16. Principales caractéristiques du programme PRME-K

Objectifs	Valider l'efficacité des technologies de santé innovantes en vue d'une évaluation par la Haute Autorité de santé (HAS). Comparer en vie réelle l'efficacité des stratégies de prise en charge alternatives impliquant des technologies de santé afin d'optimiser les soins.		
Programmateurs	INCa/Ministère de la Santé (DGOS)		
Opérateur	INCa		
Financier	Ministère de la Santé (DGOS)		
	Année	2014	2015
Financement (M€)		0,976	2*
Projets soumis		18	16
Projets sélectionnés		4	En cours
Taux de sélection		22,2%	En cours

*Budget prévisionnel

En 2015, parmi les 16 projets soumis au PRME-K, 7 ont été présélectionnés pour une évaluation finale des dossiers complets en novembre 2015, avec un budget prévisionnel de 2 millions €.

3.1.3. LE PROGRAMME ACSÉ

Actuellement, seuls les patients atteints de cancer avec des histologies spécifiques exprimant certains biomarqueurs peuvent bénéficier de thérapies ciblées dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Cependant, les biomarqueurs peuvent être présents dans d'autres tumeurs que celles du dossier d'AMM et les malades concernés n'ont ainsi aucun accès sécurisé à ces médicaments potentiellement efficaces pour eux. Pour faire face à cette situation, l'INCa a développé le programme AcSé (Accès Sécurisé aux thérapies innovantes) en 2013.

Ainsi, le programme AcSé prend en compte la question de la sécurité des patients qui reçoivent parfois des médicaments non autorisés pour leur maladie, et celle de l'équité d'accès aux traitements. Il prend également en compte la nécessité de collecter les données pour les traitements futurs. En effet, l'administration de médicaments hors AMM ne permet pas de générer et de collecter des données et peut conduire à la prescription de médicaments très coûteux sans preuve d'efficacité.

Le programme a démarré en 2013. Il fonde ses décisions de traitement sur la présence de biomarqueurs pertinents chez les patients en rechute pour lesquels il n'existe plus de proposition thérapeutique validée. Le programme se décline en essais cliniques de phase II, pour lesquels des cohortes de traitement par pathologie et anomalie moléculaire sont prévues. Ce programme fournit aux patients un accès à des traitements anticancéreux basés sur les tests moléculaires effectués dans les 28 plateformes de génétique moléculaire labellisées par l'INCa. Les patients ne peuvent intégrer le programme, que s'ils ne peuvent être inclus dans un autre essai clinique évaluant un médicament dirigé sur la même anomalie moléculaire. Les essais peuvent également inclure les patients mineurs, si les données de sécurité et de dose sont disponibles.

La preuve de concept a été faite avec le Crizotinib, qui a reçu une AMM pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules *ALK+*. Cependant, *ALK*, *MET* et *ROS1*, les cibles du crizotinib, sont altérés dans plus de 20 autres tumeurs malignes. L'essai clinique de phase II a débuté en 2013 et 132 patients ont reçu un traitement par crizotinib. Un deuxième essai clinique, commencé en 2014 porte sur le vemurafébib, autorisé pour le traitement des mélanomes pour lesquels le gène *BRAF* est

muté. Quinze patients ont déjà été inclus représentant plus de 10 cancers connus pour avoir des mutations de gène *BRAF*.

Le programme AcSé prouve la faisabilité d'une nouvelle méthode pour un programme d'accès sécurisé et équitable à l'ère du nouveau paradigme des traitements guidés par les marqueurs moléculaires. Il permet un accès égalitaire dans toute la France aux tests moléculaires et aux thérapies ciblées en dehors de leur indication et génère des données précieuses dans le domaine thérapeutique.

Le pilotage du programme AcSé s'appuie sur un comité stratégique dont les trois missions sont :

- prioriser les médicaments qui feront partie du programme ;
- définir les évolutions du programme ;
- orienter les actions de communication vers les patients, les professionnels de santé et le grand public.

D'autres projets sont en cours de réflexion au sein du comité stratégique AcSé. Ils concernent notamment la possibilité de mettre à disposition simultanément plusieurs thérapies ciblées dans un même essai clinique pour les enfants et adolescents porteurs de cancers réfractaires ou en rechute en fonction du profil moléculaire de la tumeur qui sera systématiquement recherchée.

L'INCa interagit avec l'ensemble de ses partenaires et notamment avec :

- Unicancer, promoteur des premiers protocoles conduits dans le programme AcSé ;
- la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer comme cofinanceur du programme.

De plus, l'INCa interagit en permanence avec l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), en charge des autorisations et du suivi des essais cliniques.

Faits marquants 2014-2015

L'essai Crizotinib en 2015 (Début le 23 juillet 2013):

- Tests moléculaires réalisés sur près de **5 000 patients** ;
- près de **6 % de tests positifs** ;
- **132 patients inclus au 9 juin 2015** ;
- **7 enfants inclus** ;
- **22 cohortes créées** ;
- **3 cohortes fermées** : 2 pour atteintes du nombre de patients d'une part: NSCLC *ROS1* transloqué et NSCLC *MET* muté une pour absence d'effet d'autre part dans le cancer colorectal *MET* amplifié ;
- Démarche vers un dépôt d'AMM du laboratoire pour **NSCLC *ROS1* transloqué**.

Diffusion et publication

Ce programme a été présenté en 2014 et en 2015 à la conférence annuelle de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et un article a été soumis pour publication dans la revue Nature Reviews Clinical Oncology.

3.1.4. PARTENARIATS PUBLIC/PRIVÉ: 21 MOLÉCULES INNOVANTES PROPOSÉES DANS DES APPELS À PROJETS D'ESSAIS CLINIQUES DE PHASE PRÉCOCE

La collaboration mise en place avec le CTEP du NCI à partir de 2009 (Tableau 17), et la création du réseau des centres d'essais cliniques de phase précoce en 2010 sont les deux éléments clés qui ont ouvert la voie à cette initiative nationale.

Tableau 17. Étapes marquantes dans la coopération entre le NCI et l'INCa

2010	Signature d'un accord pour faciliter l'accès à de nouveaux médicaments pour les patients en France. L'INCa est la seule institution européenne engagée dans une coopération avec le NCI pour ces essais académiques de phase précoce.			
	CHONDROG	AKTIL	CABONE	AMC-085
2011-2012	Février: preuve de concept avec l'essai CHONDROG (Inhibiteur de la voie de signalisation Hedgehog testé dans le chondrosarcome avancé): inclusions achevées (45 patients) et présentation des premiers résultats lors de la conférence de l'ASCO en 2012.	Novembre: essai AKTIL (Lymphomes diffus à grandes cellules B) ouvert aux inclusions.		
2013	Essai CHONDROG publié dans Ann. Oncol.	Étude AKTIL: 22 patients inclus à ce jour (51 patients prévus).		
2014		Suite à l'analyse intermédiaire, le recrutement a été interrompu.	Une étude testant le Cabozantinib dans les sarcomes d'Ewing et les ostéosarcomes en rechute est en préparation.	
2014-2015		Analyse finale, publication prévue en octobre.	Essai CABONE ouvert, 3 patients recrutés sur les 90 prévus.	Essai AMC-085, testant le brentuximab chez les patients atteints de lymphome lié au VIH. Ouvert aux inclusions.

Parallèlement à la collaboration avec le NCI/CTEP, les partenariats public/privé développés entre l'INCa et les laboratoires pharmaceutiques, depuis 2011, permettent de proposer des molécules innovantes en cours de développement aux centres labellisés d'essais cliniques de phase précoce (CLIP²). Dans le cadre d'appels à projets, les CLIP² soumettent des projets d'essais cliniques académiques destinés à tester ces médicaments dans des indications ou des pathologies différentes de celles prévues dans les plans de développement des laboratoires pharmaceutiques. Après avoir signé des accords de collaboration avec différents laboratoires pharmaceutiques, l'INCa a lancé, entre 2011 et 2014, 12 appels à projets portant sur 21 molécules innovantes (Figure 16). Dix-sept essais ont été sélectionnés pour être financés dont 13 en partenariat avec la Fondation ARC.

Fig.14. Évolution annuelle des partenariats public/privé pour des molécules innovantes

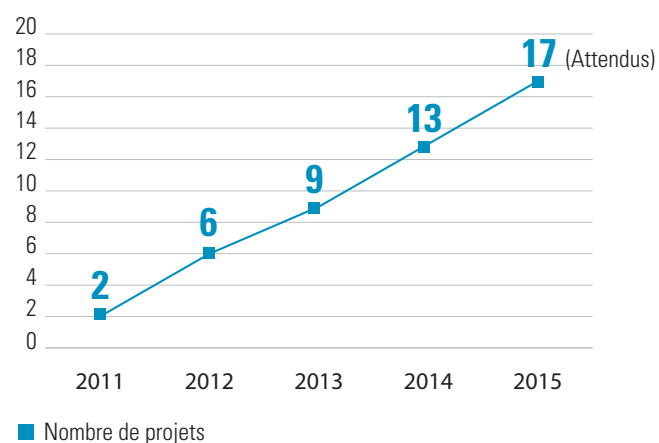
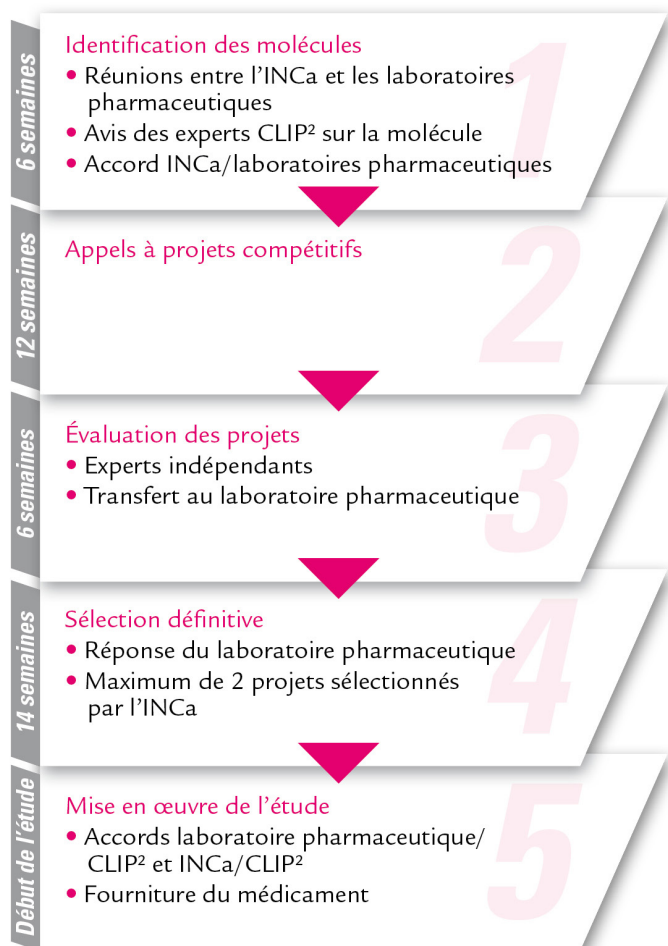


Tableau 18. Mise en place de la collaboration entre l'INCa et les laboratoires pharmaceutiques

2010	2011-2012	2013	2014	2014-2015
Plusieurs réunions organisées pour discuter d'une collaboration directe entre l'INCa et les laboratoires pharmaceutiques.	Mise en œuvre du processus. Juin 2011 : avis favorable du Comité de déontologie. Novembre 2011 : 1 ^{er} appel à projets lancé par l'INCa. Fin 2012 : Lancement de 6 appels à projets. 1 ^{er} essai ouvert aux inclusions : PIK ORL dans le cancer de la tête et du cou.	Lancement de 3 nouveaux appels à projets. Démarrage prévu de 5 essais cliniques.	6 nouvelles molécules proposées pour des appels à projets. 5 essais cliniques en cours. Démarrage prévu de 4 essais cliniques.	6 nouvelles molécules proposées pour des appels à projets. 10 essais cliniques en cours ou prêts à inclure. Démarrage prévu de 7 essais cliniques.

Pour lancer ces appels à projets d'essais cliniques de phase précoce, cinq étapes sont nécessaires, de l'identification de la molécule jusqu'au démarrage de l'essai.

Fig. 15. Schéma d'organisation des partenariats public/privé



Le tableau 19 indique les différentes collaborations établies à ce jour.

Tableau 19. Molécules proposées au programme d'essais cliniques de phase précoce

Date de lancement de l'appel à projets	Molécules innovantes	Nombre de projets soumis	Nombre de projets sélectionnés
Novembre 2011	Inhibiteur PI3K/mTor	18	1 (sarcome de Kaposi)
	Inhibiteur PI3K	4	1 (cancer de la tête et du cou)
Avril 2012	Inhibiteur PI3K/mTor	13	1 (leucémie myéloïde et myélodysplasie)
	Anti CDK 4/6	7	2 (GIST/mélanome métastatique)
Juillet 2012	Inhibiteur p70/AKT	20	2 (tumeurs solides/cancer du sein)
Août 2012	Anticorps monoclonal anti-EGFR	14	Suspendu
Avril 2013	Virus oncolytique	7	1 (cancer du sein et sarcomes des tissus mous)
Mai 2013	Inhibiteur p38 MAPK	8	2 (sein/glioblastome)
Juillet 2013	Anti HER3	8	Suspendu
Décembre 2013	Antinéoplasique	12	1 (adénocarcinome de l'endomètre)
Mai 2014	Inhibiteur HSP90	20	1 (tumeurs solides)
	Nouvel inhibiteur ALK		
	Antagoniste de Smo		
	Inhibiteur MEK		
	Nouvel inhibiteur B-RAF		
Septembre 2014	Anti-PD-L1	50	6 (carcinome des cellules rénales métastatiques, cancer colorectal avancé ou du pancréas, carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé, adénocarcinome de l'endomètre métastatique positif exprimant les récepteurs hormonaux, sarcome des tissus mous localement avancé ou non résécable, cancer de l'endomètre métastatique ou en rechute)
	Inhibiteur dual mTORC1 et mTORC2		
	Inhibiteur de PARP		
	Inhibiteur de MEK 1/2		
	Inhibiteur d'EGFR		
2014-2015	Plusieurs contacts en cours avec d'autres laboratoires		

Faits marquants 2014-2015

- Un essai clinique (CABONE) dans les sarcomes d'Ewing et les ostéosarcomes est **ouvert aux patients âgés de 12 ans et plus** ;

- **17 essais ont été sélectionnés** depuis le début des partenariats public/privé dont 6 essais récemment ;
- **Un nombre croissant de molécules** a été proposé par les laboratoires ce qui reflète l'attractivité du programme.

Focus sur les essais cliniques de nouvelle génération

MULTISARC ET ACOMPLI

Le développement de nouvelles technologies de séquençage à haut débit, d'analyse et de stockage des données, ainsi que la baisse continue des coûts permettent d'envisager désormais le séquençage des génomes tumoraux en pratique clinique, et plus particulièrement le séquençage de l'exome et du transcriptome (RNASeq).

Si ces technologies sont désormais matures en tant qu'outils de recherche, le déploiement du séquençage de l'exome et du RNASeq des tumeurs en clinique pour l'ensemble des patients, nécessite de mettre en place les conditions suivantes :

- se doter de structures, en nombre adapté, assurant le séquençage de l'exome et du RNASeq pour la clinique, et capables de s'adapter rapidement aux évolutions technologiques ;
- se doter de structures permettant le stockage des grands volumes de données générées ;
- se doter des outils et des ressources humaines nécessaires pour l'analyse des résultats de séquençage ;
- mettre en place les conditions qui permettront aux cliniciens d'utiliser au mieux les résultats du NGS pour le bénéfice des patients, en particulier par le développement d'outils d'aide à la décision médicale et la mise en place d'une organisation spécifique ;
- permettre l'intégration des données cliniques (diagnostic, épidémiologie, réponse thérapeutique) aux données de biologie moléculaire et leur partage afin de contribuer à améliorer les connaissances et au développement d'outils d'aide à la décision.

C'est pourquoi, l'INCa et l'Inserm pour l'ITMO Cancer d'Aviesan ont décidé d'implémenter le séquençage de l'exome et du transcriptome dans le cadre de deux essais cliniques guidés par la génomique, MULTISARC dans les sarcomes des tissus mous et ACOMPLI dans les carcinomes avancés du côlon. Ces essais doivent évaluer l'intérêt d'administrer

un traitement guidé par la biologie par rapport à un traitement standard. Trois laboratoires pharmaceutiques ont accepté de fournir des traitements, ce qui permettra de cibler un maximum d'anomalies moléculaires. Ces essais devraient démarrer début 2016 et tester un total d'environ 1 500 patients.

Ces programmes ont pour but d'évaluer l'intérêt de cette approche pour la décision relative au traitement et d'évaluer si les traitements guidés par la biologie améliorent la survie des patients.

PAOLA1

L'olaparib (AstraZeneca) a obtenu son AMM européenne le 16 décembre 2014 dans le traitement d'entretien de patientes atteintes d'un cancer de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, porteuses d'une mutation du gène BRCA (germinale et/ou somatique). Dans le contexte d'une prescription potentielle de cet inhibiteur de PARP, le statut BRCA d'une patiente devra donc désormais être obtenu, en génétique somatique et en génétique constitutionnelle, dans un délai compatible avec sa prise en charge thérapeutique. L'introduction d'une valence somatique va nécessiter la mise au point de la technique NGS sur prélèvement tumoral.

Ces contraintes rendant indispensable la mise en place d'une phase pilote, la France, en s'appuyant sur les laboratoires d'oncogénétique (génétique constitutionnelle) et les plateformes de génétique moléculaire des cancers (génétique somatique), s'est engagée à rechercher le statut BRCA des patientes éligibles à l'inclusion dans l'essai clinique PAOLA1. Cet essai clinique vise à comparer l'association olaparib-bevacizumab au bevacizumab seul (Roche) en entretien (suite à une première ligne de chimiothérapie) chez 612 patientes européennes présentant un cancer avancé de l'ovaire, des trompes de Fallope ou du péritoine, porteuses ou non d'une mutation BRCA. Suite à une phase de sélection, cinq centres de criblage BRCA ont été retenus et les analyses ont débuté début mai 2015. Ce programme montre en outre l'intérêt d'associer étroitement l'activité des plateformes de génétique moléculaire et des laboratoires d'oncogénétique, la génétique constitutionnelle et la génétique somatique.

3.2. ORGANISATION DE LA RECHERCHE CLINIQUE ET RENFORCEMENT DES STRUCTURES ET INFRASTRUCTURES

Les principaux objectifs sont les suivants :

- apporter un soutien au développement de projets de recherche clinique de phase précoce grâce à des mesures qui facilitent la coordination et l'organisation, l'une de ces mesures étant la labellisation des centres d'essais cliniques CLIP² ;
- accroître la coopération entre les groupes coopérateurs ;
- renforcer la capacité de recherche par la coordination du personnel de recherche clinique et apporter un soutien aux centres de traitement des données ;
- faire connaître les projets de recherche clinique en cours et augmenter les inclusions dans les essais.

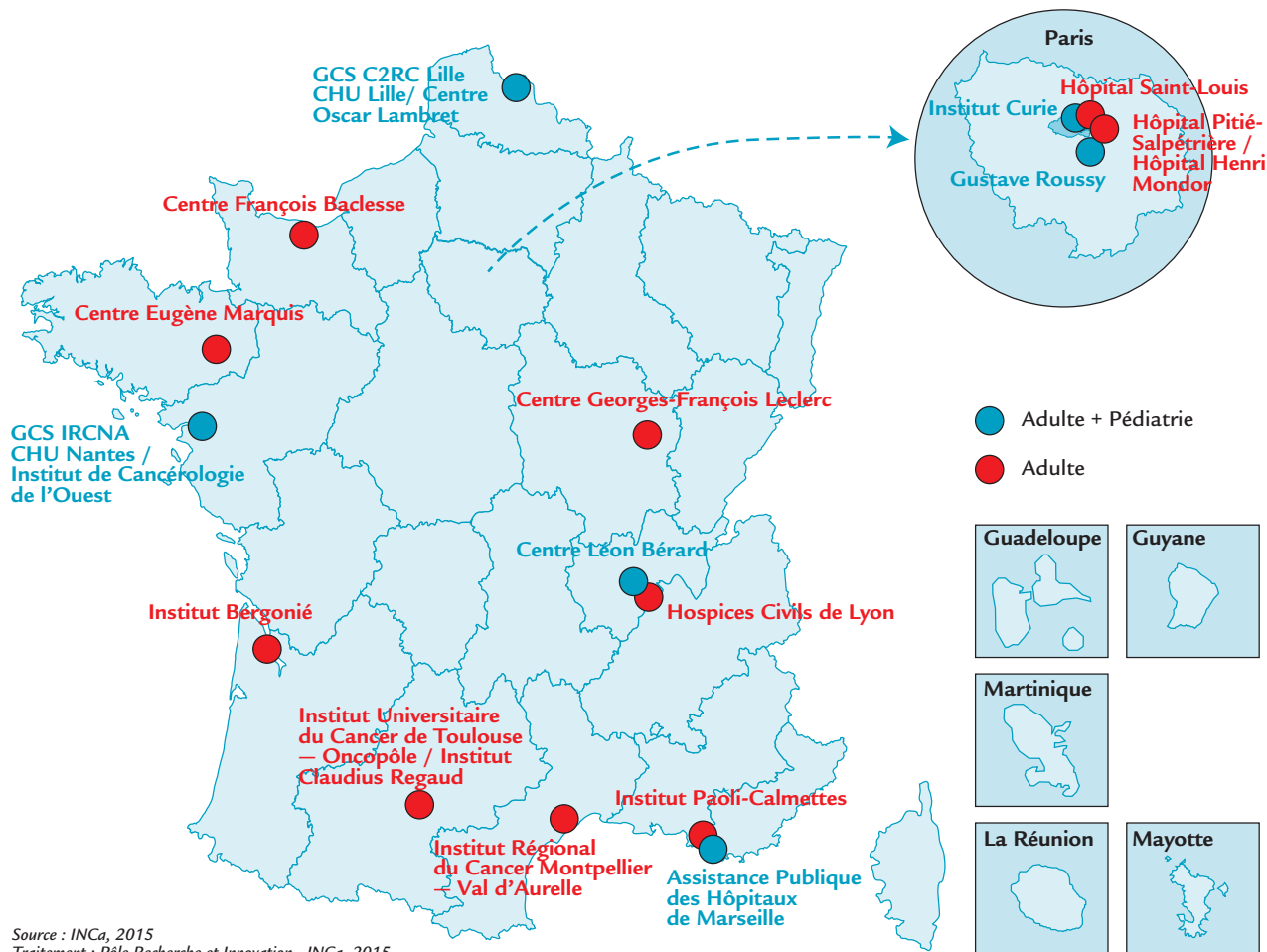
5.2.5. NOUVELLE LABELLISATION DE CENTRES D'ESSAIS CLINIQUES DE PHASE PRÉCOCE - CLIP²

Prolonger les efforts de structuration de la recherche clinique et translationnelle mise en place au cours du Plan cancer 2009-2013 est inscrit dans l'objectif 5 du Plan cancer 2014-2019.

En octobre 2014, la labellisation et le financement des CLIP² sélectionnés en 2010 sont arrivés à leur terme.

À l'issue d'une nouvelle phase de labellisation, 16 centres d'essais cliniques de phase précoce (CLIP²) en cancérologie ont été sélectionnés, pour une durée de quatre ans. L'activité pédiatrique de six de ces centres a été labellisée dans cette nouvelle procédure, afin de renforcer la recherche clinique précoce chez les enfants. Les 16 CLIP² recevront, pour leur fonctionnement, un financement de la part de l'INCa, en partenariat avec la Ligue nationale contre le cancer pour la partie pédiatrique (Figure 16).

Fig. 16. Les 16 centres d'essais cliniques de phase précoce (CLIP²)



Cette nouvelle labellisation vise à renouveler et à renforcer le réseau national de centres experts dans les essais cliniques de phase précoce pour les cancers des adultes et des enfants, dans la continuité des actions entreprises dès 2010, date de la première labellisation de centres d'essais cliniques de phase précoce. Cette structuration a pour objectifs :

- de faciliter la mise à disposition des nouveaux médicaments pour les patients, en s'appuyant sur un réseau organisé capable de proposer à l'ensemble des patients en France l'accès à des essais cliniques de phase précoce ;
- de renforcer la visibilité et l'attractivité de la recherche clinique française auprès des industriels du médicament en France et à l'étranger ;
- d'améliorer la qualité des essais de phase précoce en France et en augmenter le nombre ;
- de valoriser la recherche clinique académique en évaluant les molécules dans des indications non couvertes par les plans de développement des laboratoires pharmaceutiques.

Impacts et perspectives

- L'INCa est désormais reconnu comme une **institution pionnière en Europe**, capable d'instaurer un programme de coordination pour des essais de phase précoce en lien avec les plateformes de génétique moléculaire.
- **Augmentation du nombre de patients inclus** dans les essais cliniques de phase précoce.
- **Leadership des investigateurs en recherche clinique précoce** : de plus en plus de propositions d'essais de phase I promus par l'industrie au sein des centres CLIP².

La nouvelle labellisation des CLIP² et les financements attribués doivent permettre aux sites de recruter du personnel spécialisé et d'optimiser leurs structures opérationnelles. En outre, cette labellisation va continuer à accroître la visibilité des CLIP² et à susciter un intérêt croissant de la part des laboratoires pharmaceutiques.

Ces initiatives ont contribué à l'augmentation du nombre d'essais cliniques de phase précoce, en particulier les essais de phase I (les plus innovants) et du nombre de patients inclus dans ces essais depuis 2010. Ces initiatives facilitent l'accès aux molécules innovantes pour les patients en France. L'accord entre le NCI et l'INCa et le processus mis en place entre l'INCa et les laboratoires pharmaceutiques sont nouveaux en Europe. Ce type d'expertise de partenariat public/privé offre un modèle de coordination au

niveau européen. **Déployer ce modèle à l'échelle européenne permettra d'accélérer les inclusions dans ces essais et améliorera leur faisabilité, en particulier dans les cancers rares et dans les cancers pédiatriques.**

3.2.2. LABELLISATION D'INTERGROUPES COOPÉRATEURS

L'INCa a mené de 2012 à 2014, une évaluation compétitive visant à labelliser des intergroupes coopérateurs français de dimension internationale dans le domaine du cancer. Les objectifs de cette labellisation sont décrits ci-dessous :

Tableau 20. Caractéristiques du programme de labellisation d'intergroupes coopérateurs de dimension internationale

Objectifs	Favoriser le regroupement et améliorer la collaboration entre groupes coopérateurs à l'échelon national et couvrir les différentes pathologies du cancer.
	Favoriser l'interface entre l'INCa et les groupes coopérateurs pour la conduite d'essais cliniques et des projets de la recherche translationnelle, et contribuer à dynamiser la recherche clinique en France.
	Améliorer la visibilité internationale, l'attractivité de la recherche clinique française et développer la coopération européenne et internationale dans la recherche clinique et translationnelle française.
Programmateurs	INCa
Opérateurs	INCa
Financeurs	INCa
Financement (en M€)	1,3

Entre 2012 et 2015, 13 intergroupes coopérateurs ont été labellisés pour deux ans après sélection compétitive dans le cadre d'appels à candidatures annuels. Les candidatures ont été examinées par un comité d'évaluation international. Les missions de ces intergroupes sont scientifiques d'une part, en particulier par la réalisation de grands projets de recherche, leur expertise auprès de l'INCa, leur participation à la structuration de la recherche, et organisationnelles et de gouvernance d'autre part.

Six intergroupes coopérateurs ont ainsi été labellisés en 2012 :

- Intergroupe francophone de cancérologie thoracique (IFCT) ;
- Intergroupe de recherche sur les lymphomes LYSA-LYSARC ;
- Intergroupe francophone du myélome (IFM) ;
- Intergroupe tête et cou (GORTEC-GETTEC-GERCOR) ;
- Intergroupe FFCD-GERCOR pour les tumeurs digestives ;
- Intergroupe ARCAGY-GINECO pour les tumeurs gynécologiques.

Deux autres intergroupes coopérateurs ont été labellisés en 2013 :

- Intergroupe coopérateur INTERSARC pour les sarcomes des tissus mous ;
- Intergroupe francophone FBC pour les cancers du sein.

En 2014, cinq nouveaux intergroupes coopérateurs ont été labellisés :

- Intergroupe coopérateur de la leucémie aiguë (CIGAL) ;
- Société d'oncologie pédiatrique (SFCE) ;
- Intergroupe GERICO-UCOG pour l'oncologie gériatrique ;
- Intergroupe coopérateur francophone en onco-urologie (ICFuro) pour les cancers urogénitaux non gynécologiques ;
- Intergroupe coopérateur en neuro-oncologie (IGCNO).

Leur implication forte est attendue pour réaliser l'action 5.2 du plan cancer 2014-2019, notamment pour proposer et conduire des essais cliniques visant à répondre aux grandes questions thérapeutiques d'augmentation de la survie et de réduction des effets secondaires tardifs des traitements, à travers des projets visant à inclure 50 000 patients par an en 2019.

3.2.3. CRÉATION D'UN RÉSEAU D'ÉQUIPES DE RECHERCHE CLINIQUE POUR CONTRIBUER AU RECRUTEMENT DES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DANS LES ESSAIS CLINIQUES

Depuis 2006, l'INCa et le ministère de la Santé ont créé 26 équipes mobiles de recherche clinique (EMRC). Le but est de mettre en place des conditions favorables pour les chercheurs hospitaliers (publics et privés) à participer aux essais cliniques. Environ 70 emplois temps plein (ETP) (attachés de recherche clinique) ont été recrutés, et sont déployés dans plus de 160 hôpitaux différents partout en France.

Tableau 21. Réseau des équipes cliniques pour favoriser les inclusions de patients

Objectifs	Promouvoir la participation aux essais cliniques des chercheurs hospitaliers. Assurer aux patients l'égalité d'accès aux essais cliniques dans tous les types d'hôpitaux en France. Garantir la qualité des données recueillies pendant les essais cliniques.
Financier	Ministère de la Santé (DGOS)
Financement (M€)	3 par an
Résultats	Des indicateurs quantitatifs fiables : nombre de patients inclus dans des essais cliniques par ETP. Évaluation qualitative effectuée par un comité ad-hoc à partir de rapports complets sur l'organisation et la gestion des équipes.

Premiers impacts

- Nombre de patients inclus en constante augmentation dans les établissements bénéficiaires depuis 2007 et 2014.
- 190 hôpitaux ont recruté des patients par le biais du réseau d'équipes cliniques en 2014.
- Plus de 220 hôpitaux intéressés par le fait de bénéficier de l'assistance de l'une de ces équipes.

3.2.4. INCLUSION DES PATIENTS DANS LES ESSAIS CLINIQUES : UNE AUGMENTATION DE 97% ENTRE 2008 ET 2014

L'étude annuelle réalisée par l'INCa de pair avec les organisations de soins de santé recevant des financements dans le cadre des Plans cancer a permis d'évaluer les activités de recherche clinique en cancérologie en 2014. Toutes les organisations ont participé à l'étude. En France, une nette augmentation du nombre de patients inclus dans les essais cliniques a été observée : une hausse de 97% entre 2008 (année de référence) et 2014, +122% de patients participant à des essais académiques et +22% de patients participant à des essais industriels au cours de la même période. La figure 17 décrit l'évolution des inclusions des patients enregistrés dans l'enquête annuelle de l'INCa, et la figure 18 montre la répartition des inclusions entre les différentes structures de soins qui reste sensiblement la même d'une année sur l'autre.

Fig. 17. Inclusions des patients dans des essais cliniques sur le cancer en France en 2014 (Enquête INCa)

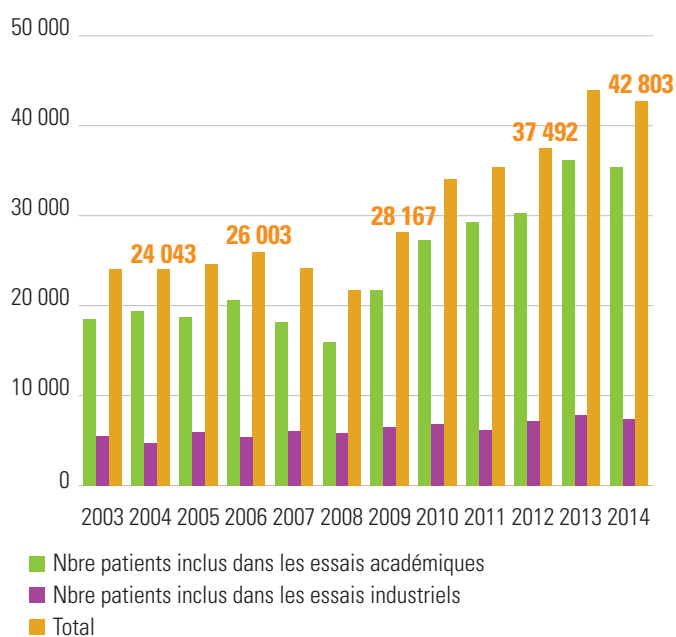
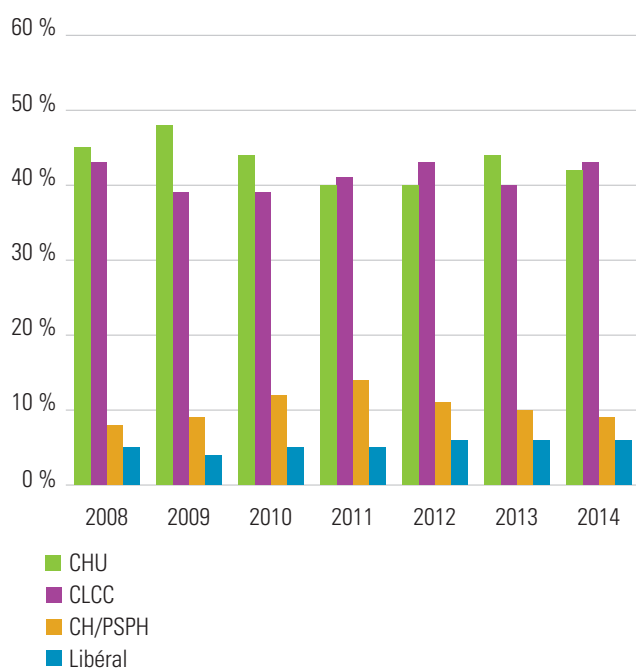


Fig. 18. Inclusions des patients dans des essais cliniques sur le cancer en fonction du type de structure de soins en 2014 (Enquête INCa)



En 2014, on observe une baisse du taux d'inclusion de 2,8% par rapport à l'année 2013 ; cette baisse est observée notamment pour l'AP-HP et les structures publiques de proximité. Le taux d'inclusion dans les essais académiques par rapport aux essais industriels est stable (83/17), mais le nombre total de patients inclus dans ce type d'essai a sensiblement baissé en 2014 (5,5%, de -1% dans les CLCC à -10% dans les structures hospitalières).

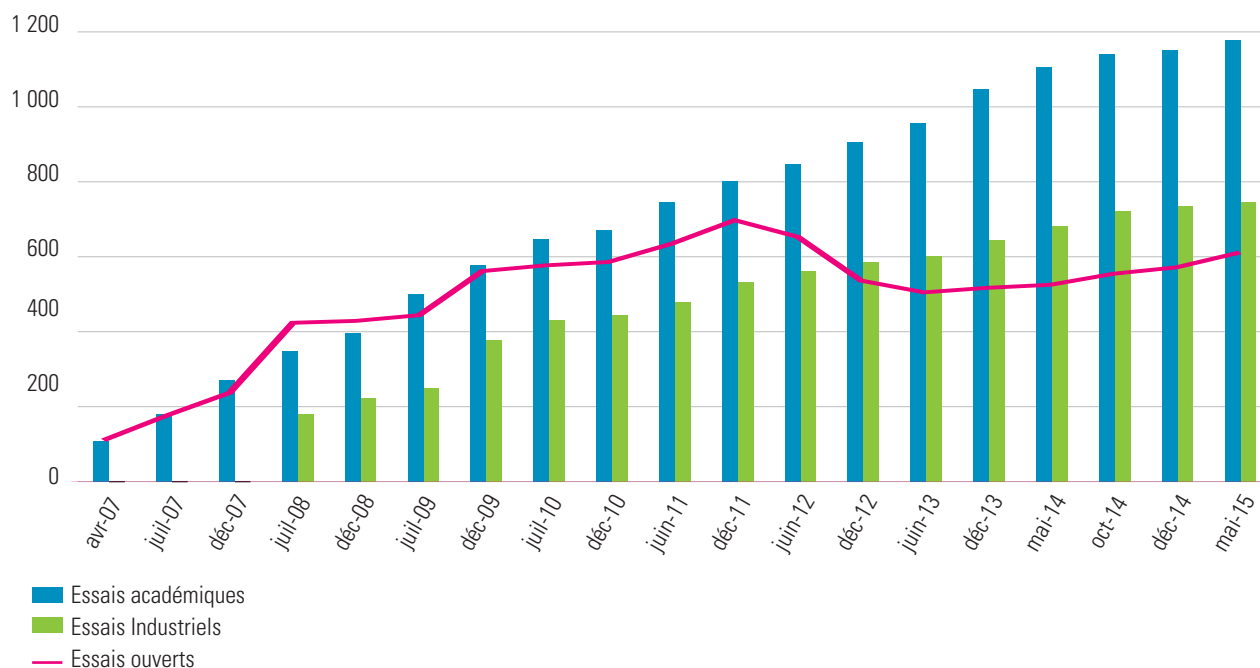
3.2.5. REGISTRE DES ESSAIS CLINIQUES EN CANCÉROLOGIE DE L'INCA

Depuis 2007, le registre des essais cliniques en cancérologie de l'INCa permet un accès privilégié aux essais menés en France. Il est en accès libre sur le site internet de l'INCa, et permet d'apporter aux patients, aux professionnels de la santé et au grand public des informations de qualité régulièrement mises à jour.

Tableau 22. Le registre des essais cliniques en cancérologie

Objectifs	Fournir des informations sur les essais cliniques en cancérologie menés en France.
Résultats	1 923 essais cliniques publiés sur le site internet de l'INCa en mai 2015 : 602 essais avec inclusion de patients, et une promotion de plus de 243 organisations industrielles et académiques ; 60% des essais répertoriés sont de promotion académique.

Fig. 19. Nombre d'essais cliniques publiés au 15 mai 2015



Le registre des essais cliniques en cancérologie de l'INCa fournit des informations accessibles au grand public, et facilite la recherche et la sélection d'essais cliniques. Grâce au moteur de recherche multicritère, les personnes qui consultent le registre peuvent cibler précisément leur recherche à l'aide de divers critères de sélection comme le promoteur ou l'organe concerné, mais également le critère géographique à l'aide du module de géolocalisation intégré au registre.

En 2014, conformément aux actions 5.4 et 7.16 du Plan cancer 2014-2019, l'INCa a initié une procédure pour recueillir les résultats des essais cliniques arrivés à leur terme, pour pouvoir en publier les informations dans le registre. Depuis le lancement du nouveau portail internet en 2012, qui comporte désormais un système de comptabilisation des visiteurs, entre 20 000 et 30 000 visites/mois ont été enregistrées.

4 SOUTIEN À LA RECHERCHE EN SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES, ÉPIDÉMIOLOGIE ET SANTÉ PUBLIQUE

10 ans d'actions
structurantes en faveur
de la recherche en Sciences
Humaines et Sociales,
Épidémiologie et Santé
Publique (SHS-E-SP)
sur le cancer

UNE DÉCENNIE D' ACTIONS

L'année 2015 marque le 10^e anniversaire de la création de l'Institut national du cancer (INCa). C'est aussi l'occasion de faire un point sur 10 ans d'actions de l'INCa pour soutenir le développement de la recherche en SHS-E-SP dans le domaine du cancer en France. L'une des missions que l'INCa s'est fixée dans le cadre de sa mission globale en matière de recherche, consistait à renforcer l'implication des recherches en sciences humaines et sociales (SHS) dans la lutte contre le cancer et de promouvoir cet axe de recherche au niveau national et international. Le constat à l'époque était que les SHS devaient apporter un éclairage et des outils indispensables pour analyser les différentes stratégies qui composent la lutte contre le cancer : prévention, dépistage, soins, accompagnement des malades. Or l'implication de la recherche en SHS dans la lutte contre le cancer était relativement faible en France, notamment en comparaison avec la situation qui prévaut dans les pays anglo-saxons. Les équipes SHS travaillant actuellement sur les questions touchant au cancer sont encore trop peu nombreuses ou trop peu en contact avec la recherche biomédicale. Pour atteindre cet objectif, la recherche en SHS-E-SP a été directement associée aux initiatives des Plans

cancer 2003-2007, 2009-2013 et 2014-2019, en s'appuyant sur plusieurs leviers : les appels à projets, l'animation scientifique par le biais de colloques et de séminaires et le soutien aux infrastructures de recherche.

DE NOMBREUX APPELS À PROJETS THÉMATIQUES ET LIBRES POUR ACCROÎTRE LE NOMBRE DE PROJETS DE RECHERCHE EN SHS-E-SP ET LEUR FINANCEMENT

Depuis 2005, l'INCa a lancé plus de 25 appels à projets dans le champ des SHS-E-SP, dont certains ont été mis en place avec d'autres partenaires. Les objectifs de ces appels à projets étaient d'attirer les chercheurs de ces disciplines à s'intéresser aux problématiques qui touchent au cancer et d'accroître leur implication à long terme dans ce champ de recherche. À partir de 2009, ont été développés en sus des SHS, les axes de recherche en épidémiologie et santé publique. C'est en 2010 qu'est apparu un nouvel appel à projets de recherche interventionnelle en santé des populations, ainsi que l'association de l'INCa à des appels à projets menés par des partenaires sur les questions relatives à l'environnement. Ce sont plus de 350 projets de recherche, couvrant ces disciplines, qui ont été financés pour un montant total de 55 millions €. Les thématiques de recherche soutenues ont été nombreuses et concernaient entre autres : le moral des patients en cancérologie – le burn-out des équipes soignantes – la vie sexuelle et le cancer – l'évaluation de la qualité de vie des patients atteints de cancer – l'analyse économique des molécules onéreuses en cancérologie – la portée et l'enseignement de l'offre et de la demande de soins en médecine non conventionnelle et en médecine parallèle – l'autonomie des patients et leur rapport au système de soins – les situations de travail et trajectoires professionnelles des actifs atteints de cancer – les inégalités sociales, territoriales et culturelles face au cancer – les processus et perspectives de

développement de la recherche clinique – les facteurs de risque comportementaux, professionnels et environnementaux de cancers – les représentations des risques et des facteurs de risques, les stratégies d'interventions en prévention. Parallèlement aux appels à projets, l'INCa s'est engagé dès 2005 à soutenir la formation à la recherche par la recherche en finançant plus de 59 doctorants et post-doctorants.

UNE ANIMATION SCIENTIFIQUE ACTIVE AU COURS DU TEMPS

Pour renforcer la visibilité de la recherche dans les disciplines mentionnées, particulièrement en sciences humaines et sociales, mais aussi de favoriser les interactions entre les chercheurs, l'INCa a organisé, de façon continue et en collaboration avec ses partenaires, des colloques et des séminaires nationaux et internationaux. Au total, 12 événements scientifiques ont été organisés sur la période 2005-2015. À titre d'exemple, le colloque « **Cancer et travail** » était l'occasion de présenter et de valoriser les résultats des recherches menées dans le cadre des deux appels à projets lancés conjointement par l'INCa et la Fondation ARC en 2006 et 2007. Le colloque international organisé en 2010 sur « **Inégalités face au cancer: chercher et intervenir. Enjeux méthodologiques et organisationnels de la recherche interventionnelle en santé publique** » était la première initiative de ce genre en France. Il a permis de faire le point sur la typologie des interventions destinées à réduire les inégalités de santé, les enjeux méthodologiques des recherches interventionnelles et les obstacles/atouts en France qui influent sur la recherche interventionnelle en santé publique. Le colloque international organisé en 2013 « **Nutrition and Cancer: hot topics from biology to public health issues** » a permis d'aborder des thèmes d'actualité sur les liens entre la nutrition et le cancer qui n'avaient pas de réponse affirmée dans le domaine de la recherche. En 2014, l'Institut a organisé son premier colloque scientifique international dédié à la Recherche interventionnelle en santé des populations « **Recherche Interventionnelle contre le cancer: réunir chercheurs, décideurs et acteurs de terrain** », en partenariat avec plusieurs organismes français et étrangers. Ce colloque a regroupé plus de 200 participants et a permis de présenter les avancées et de discuter des nouveaux enjeux de ce type de recherche, sur des thématiques allant de la prévention aux soins en passant par l'après-cancer.

LE SOUTIEN AUX INFRASTRUCTURES DE RECHERCHE POUR L'ÉPIDÉMIOLOGIE ET LA SANTÉ PUBLIQUE: UN INVESTISSEMENT POUR L'AVENIR

Reconnaissant l'importance de leur rôle dans la recherche en épidémiologie et en santé publique, le plan cancer 2009-2013 a fait du soutien aux cohortes une action spécifique de la mesure sur les risques environnementaux et comportements (Action 3.5 du Plan cancer). Pour cela, l'INCa s'est engagé dans un partenariat avec l'IReSP et l'ITMO Santé publique d'Aviesan. Ces deux instituts ont été chargés par le ministère de la Recherche du suivi scientifique de l'ensemble des cohortes soutenues dans le cadre des dispositifs « Très Grandes Infrastructures de Recherche » (TGIR) et investissements d'avenir. Au total, 16 cohortes ont été soutenues pour un montant de plus de 5 millions € (hors investissements du ministère de la Recherche). En 2014, le financement de nouvelles cohortes (totalement nouvelles ou ancillaires à celles déjà existantes) a été approuvé, dans le cadre d'un appel à projets organisé par l'IReSP et en lien avec l'INCa. Cet appel à projets avait comme objectif de favoriser une approche intégrative des données biologiques, cliniques, environnementales, comportementales et socioéconomiques, ainsi que d'autres caractéristiques éventuelles des sujets inclus. Il a permis de soutenir 4 projets pour un montant de 1,1 million €.

PERSPECTIVES: POURSUIVRE LA DYNAMIQUE

La place des sciences humaines et sociales, de l'épidémiologie et de la santé publique dans la recherche sur le cancer a été confirmée et renforcée par le Plan cancer 2014-2019, et devrait l'être encore davantage ces prochaines années. L'investissement consacré depuis la dernière décennie à la recherche dans ces disciplines a été colossal. La lutte contre le cancer pose de nouveaux défis de nature médicale, scientifique, éthique, économique, juridique, etc. Les sciences humaines et sociales, l'épidémiologie et la santé publique ont un rôle important à jouer.

4.1. LE PROGRAMME RÉCURRENT LIBRE EN SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES, ÉPIDÉMIOLOGIE ET SANTÉ PUBLIQUE (PL SHS-ESP)

4.1.1. CONTEXTE ET CHAMP DE L'APPEL À PROJETS PL SHS-ESP 2015

L'Institut national du cancer poursuit son soutien à la recherche en SHS-ESP à travers l'appel annuel à projets libres. L'appel à projets libres 2015 avait pour objectifs généraux de :

- favoriser l'émergence de projets de recherche originaux et d'excellence scientifique dans les différentes disciplines de SHS-ESP appliquées aux cancers ;
- accroître et renforcer la recherche scientifique multidisciplinaire associant, autour d'une question ou d'un objectif précisément défini, les équipes, les disciplines et les moyens technologiques permettant d'y répondre efficacement.

Cet appel à projets est ouvert à tous les champs disciplinaires des SHS, de l'épidémiologie et de la santé publique et au-delà, appliqués au cancer, souhaitant notamment favoriser les interactions entre les disciplines. L'originalité des questions posées dans ces champs disciplinaires est une recommandation formulée au comité d'évaluation.

Au-delà des choix des investigateurs eux-mêmes, certains aspects liés aux objectifs de santé publique ont été pris en considération :

- les déterminants des inégalités face au cancer et les moyens de les réduire ;
- les changements de comportements liés à la santé et leurs déterminants individuels et collectifs ;
- la couverture vaccinale antipapillomavirus humains (HPV) ;
- les innovations biomédicales et les transformations des parcours de soins qu'elles induisent en cancérologie ;
- l'économie et le cancer ;
- les questions de biostatistique et de méthodologie de conduite de projets.

4.1.2. PROCÉDURE DE PRÉSÉLECTION ET DE SÉLECTION

Pour mener à bien l'évaluation des propositions de recherche soumises, l'INCa s'appuie sur un comité d'évaluation scientifique international dont les membres, reconnus pour leur expertise scientifique et médicale dans le domaine de la recherche, sont rapporteurs des lettres d'intention et des projets finalisés. Le Comité d'évaluation apprécie la qualité scientifique des projets, la synergie du partenariat entre équipes, la faisabilité technique et financière du projet et l'impact potentiel des résultats. Pour

la deuxième année consécutive, le processus de soumission et de sélection des propositions comporte deux temps : une phase de présélection sur lettres d'intention (décembre 2014-janvier 2015), puis une phase de sélection finale des projets complets (mars-juin 2015). Seuls les coordonnateurs des projets présélectionnés lors de la première étape sont invités à soumettre leur dossier final.

4.1.3. RÉSULTATS

Soixante-six lettres d'intention ont été reçues, qui se répartissent comme suit, par grands groupes de disciplines :

Tableau 23. Répartition par grande discipline des lettres d'intention soumises et des projets sélectionnés

	Projets soumis	Projets sélectionnés
Épidémiologie/biostatistique	27	10
Sciences humaines et sociales/Santé publique	39	7

Trente lettres d'intention ont été présélectionnées fin janvier 2015 par le Comité d'évaluation. Le montant global demandé par les 30 projets présélectionnés était de 7,70 millions€ avec une moyenne de 255 000€ par projet.

Dix-sept projets ont été finalement retenus en juin 2015, dont le budget global s'élève à 4,27 millions€ avec un budget moyen de 251 000€ par projet.

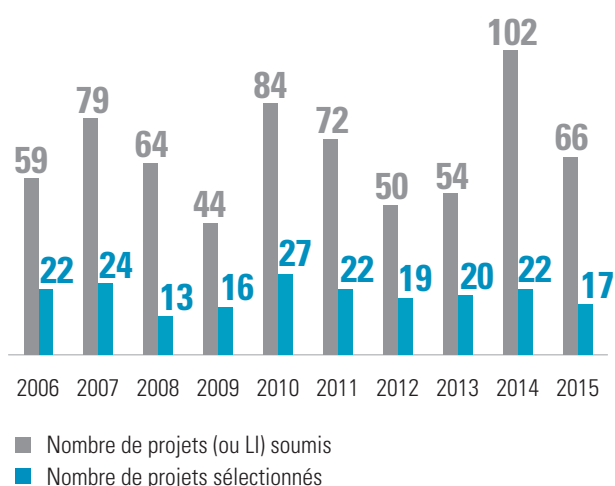
Les projets sélectionnés en épidémiologie et biostatistique visent respectivement à étudier les facteurs de risque (environnementaux et génétiques) de cancer et les méthodes statistiques des essais cliniques précoces, dont le design est appelé à évoluer du fait des innovations diagnostiques et thérapeutiques actuelles. Les projets de recherche sélectionnés en sciences humaines et sociales et santé publique portent prioritairement sur les impacts émotionnel et cognitif et les effets secondaires des traitements chez les patients atteints de cancer (patients âgés, femmes jeunes, partenaires conjugués), mais aussi sur les disparités socio-économiques qui affectent tous les moments de la prise en charge. La recherche clinique et translationnelle fait également l'objet d'études dans ces disciplines (participation des patients aux essais cliniques, comparaison de trajectoires d'innovations, modèles industriels face aux cancers rares). Le cancer du sein est la localisation la plus souvent concernée, dans l'ensemble des projets de SHS-ESP.

Le tableau et le graphique suivants permettent de mettre en perspective l'état actuel des recherches en SHS-ESP soutenues par l'INCa sur dix ans.

Tableau 24. Évolution des projets financés en SHS-ESP (libres et thématiques) et des budgets depuis 2015

Objectifs	Mobiliser la communauté des chercheurs sur des sujets de recherche en sciences sociales, sciences humaines, épidémiologie et santé publique.											
Programmateurs	INCa											
Opérateurs	INCa											
Financier	INCa											
Année	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
Financement (M€)	0,55	1,99	2,28	2,81	2,42	5,15	4,79	4,36	4,81	4,1	4,27	
Projets soumis	16	59	79	64	44	84	72	50	54	102	66	
Projets financés	9	22	24	13	16	27	22	19	20	22	17	
Taux de sélection	56,6%	37,3%	30,4%	20,3%	36,4%	32,1%	30,6%	38%	37%	21,6%	26%	

Fig. 20. Évolution du nombre de projets (libres et thématiques) en SHS-ESP soumis et financés depuis 2015



4.2. RECHERCHE INTERVENTIONNELLE EN SANTÉ DES POPULATIONS

L'INCa a, dès sa création, résolument soutenu la recherche en sciences humaines et sociales, élargie depuis 2009 à l'épidémiologie et à la santé publique (SHS-ESP). À partir de 2010, ce soutien a été complété par la programmation d'un appel à projets dédié à la recherche interventionnelle en santé des populations (RISP). Les projets financés en 2014 et 2015 sont présentés dans le tableau 25.

En 2014, l'appel à projets « prévention primaire » a été réalisé en collaboration avec l'Institut de Recherche en Santé Publique (IReSP), aux côtés de leurs partenaires habituels. Ce programme visait à soutenir des projets relatifs aux facteurs et déterminants (sociaux et autres) des comportements individuels et collectifs en matière de santé. La même année, l'INCa a organisé, en partenariat avec plusieurs institutions françaises et étrangères, son premier colloque scientifique international dédié à la RISP, intitulé « Recherche Interventionnelle contre le cancer : réunir chercheurs, décideurs et acteurs de terrain ». Le colloque a rassemblé chercheurs, décideurs, acteurs de terrain et organisations locales (200 participants), afin de démontrer et de discuter en quoi et comment la recherche interventionnelle peut produire des connaissances utiles pour la prise de décision et la mise en place d'interventions dans le champ de la lutte contre le cancer. Le colloque a permis de mettre en valeur des projets français, européens ou d'Amérique du Nord.

Le dossier participant, le programme et les présentations sont accessibles : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Colloques-et-symposiums/RISP-2014> et http://fr.slideshare.net/Institut_national_du_cancer/presentations.

En 2015, l'INCa a programmé la nouvelle édition de son appel à projets sur la « Recherche Interventionnelle en Santé des Populations » avec trois modifications majeures. Tout d'abord le champ de l'AAP a été étendu pour inclure les différents « temps » de la lutte contre le cancer : la prévention (primaire et secondaire), le parcours de soins et la prévention tertiaire, l'après-cancer. Deuxièmement, cet appel à projets encourage la recherche sur les innovations méthodologiques en matière de recherche interventionnelle. Troisièmement, deux types de propositions de recherche sont attendus : des projets de recherche

complets (projets de recherche s'appuyant sur une démarche méthodologique maîtrisée et des collaborations abouties, de 24 à 48 mois) et des projets de recherche « d'amorçage » (favoriser la mise en place de projets de recherche interventionnelle sur une problématique innovante et pertinente vis-à-vis des objectifs du plan cancer 2014-2019 ; financement d'un montant de 30 000 euros pour 12 mois maximum). Les projets de recherche « d'amorçage » doivent notamment permettre à des jeunes chercheurs intéressés par la recherche interventionnelle de construire un projet qui a vocation à être soumis à l'édition suivante de l'appel à projets. Enfin, l'appel à projets RISP encourage fortement les partenariats chercheurs-acteurs de terrain. Le comité scientifique international d'évaluation se tiendra en octobre 2015.

Tableau 25. Caractéristiques du programme de recherche interventionnelle en 2014 et 2015

Objectifs	Focus sur la prévention primaire : accroître la connaissance sur l'exposition aux facteurs de risque, sur les comportements qui contribuent à augmenter les risques pour la santé ou à les réduire, ainsi que sur leurs déterminants individuels et collectifs.	Soutenir des projets de recherche complets avancés dans leur conception et s'appuyant sur une démarche méthodologique maîtrisée et des collaborations abouties. Permettre à des chercheurs, notamment à des jeunes chercheurs titulaires, intéressés par la recherche interventionnelle de construire un projet d'amorçage qui a vocation à être soumis à l'édition suivante comme projet complet.
Programmateurs	INCa - IReSP	INCa
Opérateur	INCa	INCa
Financier	INCa, IReSP, et autres partenaires	INCa
Année	2014	2015
Projets soumis	58	En cours
Projets sélectionnés	19 (4 cancer)	En cours
Taux de sélection	33 %	En cours
Projets de recherche interventionnelle luttant contre le cancer sélectionnés et financés par l'INCa et la Fondation ARC (M€)	Incitation financière à arrêter de fumer pendant la grossesse. Un essai multicentrique, randomisé.	0,4
	Évaluation de l'efficacité d'une intervention d'aide au sevrage tabagique intégrant une composante « soutien social » dans une population d'apprentis.	0,4

Faits marquants 2014-2015

Points clefs de la conférence internationale (novembre 2014):

- périmètres de la recherche interventionnelle : depuis le champ des comportements jusqu'à l'action sur les déterminants sociaux et territoriaux de la santé;
- nécessité du développement méthodologique de la recherche interventionnelle;
- transfert de connaissances et prise de décision;
- soutien du développement de la recherche interventionnelle dans les pays du Sud.

4.3. INITIATIVES DÉVELOPPÉES POUR RENFORCER LA RECHERCHE SUR LES RISQUES ENVIRONNEMENTAUX

4.3.1. LE PROGRAMME « EFFETS DE L'EXPOSITION AUX FACTEURS DE RISQUES ENVIRONNEMENTAUX SUR LE CANCER »

Depuis 2012, un appel à projets de recherche spécifique à cette thématique a été lancé par l'ITMO Cancer d'Aviesan pour renforcer le soutien à la recherche dans le domaine des facteurs de risque environnementaux: 104 projets ont été soumis et un montant total de 11,8 millions € a été alloué à 30 projets sur les quatre années. La moitié (50%) répond au développement de modèles pour analyser les effets de l'environnement ou à l'étude des interactions et de la transmission des effets toxiques (mutations et des modifications épigénétiques).

Ces projets abordent des enjeux importants en termes de santé publique et de préoccupations sociales et répondent à des questions de recherche en épidémiologie environnementale sur le cancer. Ils ouvrent potentiellement de nouvelles perspectives scientifiques et techniques et peuvent avoir un impact potentiel pour les décideurs, tel que proposer de nouvelles normes en toxicologie environnementale.

Tableau 26. Principales caractéristiques du programme « Effets de l'exposition aux facteurs de risques environnementaux sur le cancer »

Objectifs	Améliorer la connaissance des effets différés de l'exposition des individus aux facteurs de risques environnementaux, en termes d'analyse des risques de survenue et de progression du cancer.			
Programmateurs	ITMO Cancer d'Aviesan			
Opérateur	Inserm			
Financier	Inserm pour l'ITMO Cancer d'Aviesan			
Année	2012	2013	2014	2015
Financement (M€)	2,4	2,8	3,2	3,4
Projets soumis	23	22	24	32
Projets sélectionnés	9	7	7	7
Taux de sélection	39%	32%	29,1%	21%

En 2015, 32 projets ont été soumis. Dix d'entre eux correspondaient à des re-soumissions de projets présentés les années précédentes. Sept projets d'un intérêt majeur pour la communauté scientifique ont été sélectionnés. Ils comprennent des études sur le mécanisme de la progression et l'étiologie du

cancer après l'exposition à des infections virales (co-infections par le HPV: modélisation mathématique et données épidémiologiques nouvellement générées, ou HCV: rôle de l'infection virale et empreintes mutationnelles dans les mécanismes de carcinome hépatocellulaire), sur différents facteurs de risques pour la

santé, tels que les pesticides (sur le vieillissement cellulaire et sur la carcinogenèse de tumeurs mésoenchymateuses comme l'ostéosarcome), les polluants chimiques (les relations entre les expositions environnementales ou des maladies in utero, le profil du méthylome à la naissance, l'identification de nouveaux facteurs de stress réplicatif comme nouveaux biomarqueurs de transformation précoces), la dioxine (arrêt de la prolifération des cellules tumorales pulmonaires et induction de mort des cellules tumorales par des modulateurs de kinase spécifique) ou les plastiques (évaluation des risques dans les tissus reproducteurs féminins, en particulier la glande mammaire et l'initiation de la tumeur).

4.3.2. LA COLLABORATION ANSES – ITMO CANCER D'AVIESAN DANS LE CADRE DU PROGRAMME NATIONAL DE RECHERCHE « ENVIRONNEMENT, SANTÉ, TRAVAIL » (PNR-EST)

En 2013, l'appel à projets du Programme national « Environnement, Santé, Travail » lancé par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a vu le nombre de projets soumis dans le champ de l'impact et de l'analyse des risques de cancer liés à l'environnement, doubler par rapport aux années précédentes. En 2014 et en 2015, ce nombre est revenu à des chiffres comparables aux éditions 2011 et 2012.

Tableau 27. Principales caractéristiques des projets « cancer » du PNR-EST

Objectifs	Évaluer et analyser les risques environnementaux pour la santé humaine dans la population générale ou au travail. Prendre en compte les nouveaux risques et les risques connus, qui peuvent générer des polémiques scientifiques complexes, et pour laquelle les approches incluent des concepts, méthodes et outils de différentes disciplines.				
Programmateurs	Anses				
Opérateurs	Anses				
Financier	ITMO Cancer d'Aviesan				
Année	2011	2012	2013	2014	2015
Financement (M€)	1,26	1,2	0,85	0,89	0,79
Projets soumis	31	20	44	29	25
Projets sélectionnés	9	7	6	5	5
Taux de sélection	29%	35%	13%	14%	20%

Trente-deux projets liés à des questions de recherche sur le cancer ont été financés par l'Inserm pour l'ITMO Cancer d'Aviesan entre 2011 et 2015. D'autres projets liés des questions relevant du cancer ont été financés par le ministère du Travail et de l'ADEME (Agence de l'environnement et de l'énergie).

Parmi les projets sélectionnés, 4 portent sur les facteurs de risque environnementaux liés développement de cancers de l'enfant. Ils abordent le rôle de l'exposition aux UV dans la survenue des hémopathies malignes, le rôle de l'exposition aux pesticides in utero et après la grossesse dans la survenue de leucémie infantile aiguë, le risque de prédisposition à certains cancers de l'enfant

suite à l'exposition des pères d'un âge avancé à des xénobiotiques par la transmission d'une « empreinte épigénétique d'exposition ». La majorité des autres projets porte sur l'impact des multiples expositions professionnelles et environnementales aux polluants (connus ou soupçonnés comme substances cancérigènes) et la recherche de biomarqueurs d'exposition, les facteurs de risque en relation avec les prédispositions génétiques, ou encore, les propriétés génotoxiques et cancérigènes de plusieurs hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), seuls ou en mélange, sur les lymphocytes humains primaires.

De plus, 3 projets en sciences humaines et sociales abordent le développement d'outils pour surveiller la santé des populations vivant à proximité des déchets industriels (dans la région de Fos-sur-Mer - Étang de Berre), une évaluation socio-économique sur la santé des dommages liés aux produits chimiques (BPA/BPS et PBT/vPvB), l'impact de l'exposition à un ou plusieurs cancérigènes professionnels (amiante, HAP, silice, diesel) ou l'environnement (radon, pollution de l'air) sur la perception de la maladie et la qualité de vie des patients atteints de cancer du poumon.

Faits marquants 2014-2015

LANCEMENT D'UNE NOUVELLE CHAIRE DE RECHERCHE EN PRÉVENTION

Le rapport sur les propositions de programmation de la recherche en prévention des cancers, remis au conseil scientifique international de l'INCa en octobre 2012, a insisté sur la nécessité de développer une recherche fondamentale et appliquée dans ce champ. Le groupe d'experts avait identifié parmi les moyens de déploiement de cette stratégie, la mise en place de chaires universitaires de recherche. Pour répondre à cette recommandation, l'INCa, en partenariat avec l'IReSP et l'EHESP, a souhaité créer une chaire dédiée à la recherche en prévention dans le domaine des cancers. Il s'agira au sein de cette chaire de développer un programme de recherche axé **sur la méthodologie de la recherche interventionnelle et en transfert des connaissances en prévention**, particulièrement sur les changements de comportements à risque de cancers. Cette recherche à la fois méthodologique et opérationnelle est jugée prioritaire à l'international, mais est quasi inexistante en France.

Il s'agira aussi, sur la base des apports de cette recherche, de **développer un programme d'enseignement à destination des étudiants et des professionnels chercheurs, acteurs et décideurs**. Le budget alloué à cette chaire est de 180 000 € (150 000 € provenant du soutien financier de l'INCa) et il permettra au titulaire de la chaire de constituer une équipe de recherche autour de lui.

Le titulaire de la chaire a été sélectionné par un comité d'évaluation et occupera ce poste au cours des trois prochaines années, avec une possibilité de renouvellement à la suite d'une évaluation du programme de travail réalisé. Un comité scientifique sera adossé à la chaire afin de valider les orientations scientifiques. La chaire sera mise en place à l'EHESP avant la fin de l'année.

4.4. PROGRAMME « DOCTORANTS 2015 » EN SHS-E-SP EN PARTENARIAT AVEC L'EHESS ET L'EHESP

Suite à l'appel à candidatures lancé en mars 2015, 29 dossiers de candidature à une bourse doctorale dans les disciplines de SHS, d'épidémiologie et de santé publique ont été soumis début mai (respectivement 12 en épidémiologie et 17 en SHS).

Le Comité d'évaluation pluridisciplinaire, composé de 9 experts, a présélectionné sur dossier 14 candidats, qui ont ensuite été auditionnés par le même comité fin juin 2015.

Six projets de thèse sont finalement financés pour trois ans, dont trois en épidémiologie/biostatistique (sur des facteurs de risques environnementaux, professionnels, comportementaux et génétiques, ou encore sur l'évaluation de traitements orientés sur des anomalies génétiques), un projet en psycho-oncologie (sur les déterminants de la participation au dépistage immunologique du cancer colorectal), un projet en sociologie (sur les parcours de déclaration et de reconnaissance de cancers professionnels), un projet en sciences de l'information et de la communication (sur la réception des campagnes de dépistage des cancers par les populations défavorisées).

Les résultats de la session 2015 portent à 17 le nombre de doctorants subventionnés depuis 2011 à travers ce programme en partenariat avec l'EHESS d'abord, puis également avec l'EHESP.

5

LES CANCÉROPÔLES

La création des Cancéropôles fut l'une des principales mesures structurantes engagées par le Plan cancer 2003-2007, et constitua une action majeure pour renforcer la dynamique de recherche nationale, en s'appuyant sur une mobilisation des acteurs au niveau régional ou interrégional. En 11 années d'existence, les Cancéropôles ont acquis une assise géographique et institutionnelle reconnue par les acteurs locaux (gouvernement, industriels...), qui y trouvent un interlocuteur pour la recherche en oncologie. Les Cancéropôles ont ainsi pu établir des relations étroites avec les acteurs économiques et politiques de leur région, pour lesquels ils font le lien entre les politiques régionales et la stratégie nationale.

En 2011, suite au rapport rendu par l'Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (AERES), l'INCa a labellisé les 7 Cancéropôles pour 3 ans. Tout en prolongeant la dynamique initiée et confortée par les deux premiers plans, le Plan cancer 2014-2019 instaure de nouvelles priorités, parmi lesquelles le développement de la médecine personnalisée et le rapprochement entre soins et recherche, et de manière transversale, accentue le soutien et l'accès à l'innovation pour le traitement des pathologies cancéreuses. C'est dans ce cadre qu'il pose également la reconduction des Cancéropôles, tout en appuyant sur la nécessité d'adapter et d'articuler leurs missions aux évolutions récentes de la structuration de la recherche sur le cancer en France.

L'objectif 16 du Plan cancer: « Optimiser les organisations pour une plus grande efficacité – Conforter la structuration de la recherche en région » mentionne ainsi de « recentrer les missions de Cancéropôles sur des champs non couverts par d'autres organisations (émergence de projets dans des thématiques et technologies innovantes et de jeunes équipes, priorités régionales ou interrégionales de recherche incluant sa valorisation). » De plus, l'action 16.8 précise le besoin d'« articuler les actions des SIRIC et des Cancéropôles pour renforcer les forces de recherche sur un territoire donné (le cas échéant) ».

5.1. UNE NOUVELLE LABELLISATION 2015-2017

En 2014, l'INCa a donc lancé un appel à candidatures pour une nouvelle labellisation des Cancéropôles articulé autour de :

- 7 missions communes, fixées à l'ensemble des Cancéropôles ;
- 1 mission spécifique en rapport avec l'environnement régional ou interrégional. Celle-ci permet leur adaptation aux priorités politiques et stratégiques locales, du fait de leur positionnement en tant qu'interlocuteurs régionaux des acteurs de la recherche sur le cancer (Tableau 29).

Tableau 28. Missions communes aux 7 Cancéropôles

Mission 1	Animer la communauté scientifique.
Mission 2	Favoriser la détection et l'émergence de projets innovants.
Mission 3	Participer au développement d'essais cliniques avec des acteurs régionaux/ interrégionaux.
Mission 4	Accompagner les équipes de recherche dans le développement de leurs projets.
Mission 5	Favoriser l'émergence de projets innovants et les transferts de technologies qu'ils entraînent.
Mission 6	Encourager l'émergence de nouvelles technologies.
Mission 7	Favoriser la mise en œuvre de nouvelles actions de structuration au niveau régional et interrégional.

Au travers de la mission 1 transversale à l'ensemble des autres missions, les Cancéropôles assureront une animation scientifique via des axes scientifiques fédérateurs au niveau régional et interrégional. Ces axes seront établis en lien avec les forces de recherche du territoire du Cancéropôle mais un accent particulier doit être mis sur la multidisciplinarité, les innovations, la recherche en sciences humaines et sociales, l'épidémiologie et la santé publique.

Au travers de la mission 2, les Cancéropôles doivent favoriser la détection et l'émergence de projets innovants, par des appels à projets libres, régionaux ou interrégionaux spécifiquement dédiés à la consolidation de résultats préliminaires.

Le Plan cancer 2014-2019 instaure comme l'une de ses priorités le rapprochement entre structures de soins et de recherche. Le développement d'actions communes, ayant pour objectif le renforcement du continuum « recherche/prise en charge », fait l'objet de la mission 3. Les Cancéropôles contribueront ainsi à l'émergence d'initiatives à ce niveau, en lien avec les structures de coordinations régionales (Groupements interrégionaux de recherche clinique et Réseaux régionaux de cancérologie en particulier). Le développement de la recherche clinique et l'émergence de projets de recherche dans le cadre du Programme Hospitalier de Recherche Clinique Interrégional (PHRC-I), s'inscrivent dans ce cadre et dans un but d'augmentation du nombre d'inclusions de patients dans les essais cliniques.

Par la mise en place d'une offre d'accompagnement pour l'élaboration et la conduite de projets, les Cancéropôles, au travers de leur 4^e mission, maximisent les chances de financement et de réussites des projets de recherche. Cette offre est destinée aux jeunes chercheurs ou jeunes équipes en particulier, mais vise également à favoriser le montage de projets européens en orientant les équipes, le cas échéant, vers des structures d'accompagnement adaptées.

L'orientation des chercheurs vers les structures et programmes appropriés, comme les structures de valorisation nationales, permettra de favoriser la valorisation économique des résultats de la recherche financée. Cette 5^e mission s'appuie sur la connaissance fine du terrain qu'ont les Cancéropôles et la mise en place de partenariats public-privé. Elle permettra la détection et/ou la maturation de projets innovants.

Dans le cadre de la mission 6, les Cancéropôles favoriseront le développement technologique en région par l'émergence de nouvelles plateformes, aussi bien que la mise en place de technologies innovantes sur les plateformes existantes. Cet accompagnement se traduira par la recherche de financements et la contribution à l'amorçage du fonctionnement en termes de personnel et d'équipement.

Enfin, la mission 7 mandate les Cancéropôles autour de la mise en œuvre d'actions structurantes locales, qui pourraient être étendues à une échelle d'envergure régionale, interrégionale ou nationale, et après une phase d'expérimentation positive.

Chaque Cancéropôle formalisera un partenariat avec un SIRIC présent sur son territoire. L'objectif est une réflexion concertée autour de la mise en œuvre d'axes stratégiques communs, ainsi que la mutualisation des moyens afférents, et pour des actions d'animations scientifiques partagées lorsque cela est possible.

Tableau 29. Exemples d'actions des Cancéropôles pour la période 2015-2017

Mission 1	Ile-de-France	L'animation scientifique au service de la communauté : Formation bioinformatique théorique et pratique; Communication digitale sur la société civile et le monde industriel.
Mission 2	Grand Sud-Ouest	Favoriser la détection et l'émergence de projets innovants : Appel à projets Pré-Emergence SHS-E-SP annuel pour favoriser la rencontre et les échanges de chercheurs de disciplines différentes et optimiser l'écriture du projet soumis.
Mission 3	Nord-Ouest	Participer au développement d'essais cliniques avec des acteurs régionaux/interrégionaux : 1/Actions avec le GIRCI : essai ERNU pour l'inclusion de patients dans 40 établissements non universitaires; Évaluation conjointe du PHRC-I cancer; Création d'une plateforme fonctionnelle pour le traitement des données de recherche; Appel à projets Émergence en recherche clinique ou translationnelle; 2/Actions avec les RRC : Repérage des centres pour ERNU et création d'une formation annuelle à la recherche clinique.
Mission 4	Grand-Est	Accompagner les équipes de recherche dans le développement de leurs projets : Aide aux jeunes chercheurs dans l'écriture des projets; Formations spécifiques au montage de projets mises en place par le Comité des Cliniciens (COCLIN).
Mission 5	Lyon Auvergne Rhône-Alpes	Favoriser l'émergence de projets innovants et les transferts de technologies qu'ils entraînent : Appel à projets Preuve du Concept avec les académiques, cliniciens et entrepreneurs.
Mission 6	Grand-Ouest	Encourager l'émergence de nouvelles technologies : Émergence, accompagnement de la nouvelle plateforme épigénétique; Émergence d'une plateforme d'analyse bioinformatique, biostatistique et gestion d'info médicale; Émergence d'une plateforme Radionucléides et rayonnements ionisants; Aide à la recherche de financements et transferts pour recrutement de personnels sur les plateformes; Action de formation annuelle en lien avec les disciplines des plateformes.
Mission 7	Provence-Alpes-Côte d'Azur	Favoriser la mise en œuvre de nouvelles actions de structuration au niveau régional et interrégional : Élargissement thématique des réseaux et dynamiques existants (Cohorte LEA - Microscopie Virtuelle et Histopathologie expérimentale - Bioinformatique); Acquisition de savoir-faire et expertises additionnels (Single Cell); Mise en réseau (Sunrise).

Par ailleurs, les Cancéropôles se sont organisés en axes thématiques (Figure 21) et portent chacun des missions spécifiques, lesquelles constituent leur 8^e mission au titre de la labellisation 2015-2017.

Fig.21. Thématiques et missions spécifiques des 7 Cancéropôles



Source : INCa, 2015
Traitement : Pôle Recherche et Innovation, 2015

5.2. CONTRACTUALISATION ET PILOTAGE DES CANCÉROPÔLES

À l'issue d'une procédure d'évaluation par un jury international, les 7 Cancéropôles ont été labellisés pour un montant total de 21 millions €. Le programme scientifique de chacun d'eux a été formalisé au moyen d'un Contrat d'objectifs et de performances (COP) avec l'INCa, fixant ainsi des objectifs communs à tous, une méthodologie pour les atteindre, et des indicateurs de suivi quantitatif et qualitatif.

Afin de renforcer le pilotage des actions menées par chaque cancéropôle dans le cadre du programme, l'INCa a également créé deux comités :

- un Comité stratégique (COSTRAT) réuni annuellement, dont la mission est d'échanger sur la mise en œuvre du COP et d'assurer un suivi des actions communes ou particulières réalisées dans chaque Cancéropôle ;
- un Comité de pilotage (COFIL) qui se réunit plus fréquemment et dont la mission est la mise en œuvre opérationnelle du COP et sa gestion. En pratique, c'est un lieu d'échanges pour traiter des problématiques de gestion opérationnelle, des orientations ou modifications d'affectations des fonds et surtout un moment de partage d'expériences, de pratiques et d'initiatives.

Faits marquants 2014-2015

- **Nouvelle labellisation** des 7 Cancéropôles par l'INCa pour 2015-2017
- 26 juin 2015 : premier COSTRAT INCa-Cancéropôle en présence des Présidents de chaque organisation.

Les Cancéropôles ont su montrer l'appropriation du Plan cancer au niveau de la recherche régionale grâce à une capitalisation forte sur les actions passées et d'ores et déjà une dynamique appuyée pour celles engagées dans le cadre de cette nouvelle période 2015-2017.

L'INCa a réaffirmé le rôle indispensable des Cancéropôles, pour contribuer à l'émergence des projets, équipes, et technologies, ainsi qu'à la prise d'initiatives structurantes en régions servant de preuve de concept et en amont d'un déploiement national, le cas échéant.

6 ÉVOLUTION DES PROGRAMMES INTERNATIONAUX

6.1. VISION STRATÉGIQUE, MISSION ET OBJECTIFS

La lutte contre le cancer nécessite une mobilisation internationale. À ce titre, la mission de l'INCa est de promouvoir, en partenariat avec les institutions et agences du monde entier, des initiatives de qualité destinées à lutter efficacement contre le cancer. Cela se traduit essentiellement par des projets collaboratifs transnationaux dans les domaines de la prévention, du dépistage, de la recherche, du traitement et du soin aux patients, qui, comme exposé dans la section 2 ci-dessous, s'inscrivent et contribuent également aux objectifs du plan français de lutte contre le cancer, et bénéficient ainsi aux patients en France et dans le monde. Les activités internationales de l'INCa sont en phase avec le plan d'actions 2013-2020 de l'Organisation mondiale de la santé sur les maladies non transmissibles, qui fait de la lutte contre le

cancer une priorité sanitaire dans toutes les régions du monde, et vise, d'ici 2025, à réduire de 25% la mortalité précoce causée par les maladies non transmissibles. L'agenda international de l'INCa est également en accord avec l'engagement de la France à réduire les inégalités sociales face au cancer.

6.2. SYNERGIE ENTRE LES OBJECTIFS DU PLAN CANCER 2014-2019 ET LES PROJETS EUROPÉENS ET INTERNATIONAUX MENÉS PAR L'INCa

Le schéma ci-dessous décrit le portefeuille des accords et projets internationaux de l'INCa, et leur lien avec les objectifs du Plan cancer 2014-2019.

Fig. 22. Portefeuille des actions internationales de l'INCa



6.3. PORTEFEUILLE DES PROJETS EUROPÉENS ET INTERNATIONAUX DE L'INCa

6.3.1. EUROPE



BASIS est un projet de recherche financé par la Commission européenne portant sur la génétique somatique dans le cancer du sein, auquel l'INCa a participé de juillet 2010 à décembre 2014. Cette étude avait pour objectif la création de catalogues complets des mutations somatiques pour au minimum 400 cancers du sein de type ER+ve HER2-ve (PR+ et PR-), qui constituent le sous-groupe le plus important dans cette classification et représentent environ 40% des cas de cancers de sein. L'étude BASIS a été conduite sur le modèle de l'ICGC (Consortium International de Génomique du Cancer). Les catalogues complémentaires des modifications transcriptomiques (mRNA et miRNA) et épigénomiques

(méthylation de l'ADN) ont été générés afin de produire un examen biologique complet du cancer du sein de type ER+. Les analyses exhaustives de ces séries de données ont été menées et les résultats ont été comparés à des données similaires provenant d'autres classes de cancer du sein ainsi que d'autres types de cancers.

Les résultats de BASIS ont permis d'obtenir une vue d'ensemble quasi définitive de la génétique somatique du cancer du sein, ce qui constitue une étape majeure dans la compréhension de la maladie. BASIS a pu construire les profils génomiques complets pour chacun des 560 cas de cancer, démontrant ainsi l'étendue des variations intertumoraux dans le cancer du sein. BASIS a défini une série de 119 gènes mutés, certains communément actifs et certains plus rares, et mis en évidence une série de signatures mutationnelles, qui interviennent dans le cancer du sein. Ces résultats feront l'objet d'une publication dans une revue scientifique d'ici fin 2015.

Toutes les données de ce projet ont été déposées dans la base de données de l'ICGC et dans les Archives européennes du génome et du phénotype. Elles sont ainsi mises à la libre disposition des chercheurs, afin qu'ils puissent continuer à exploiter ces informations en vue d'un usage thérapeutique ultérieur.

Per Med

L'INCa est membre du CSA Permed, une action concertée financée par la Commission européenne. Ce consortium réunit 27 partenaires représentant des acteurs clés dans les domaines de la recherche, de l'industrie, des soins et des organisations de patients. Cette action a pour mission de développer un agenda européen de recherche stratégique et d'innovation (SRIA) pour le développement de la médecine personnalisée.

Le SRIA a été officiellement présenté à la Commission européenne et au Parlement le 2 juin 2015. Il se fonde sur une revue approfondie de la littérature spécialisée, ainsi que sur des entretiens et colloques réalisés avec des experts et des représentants de tous les domaines de la médecine personnalisée. Il contient 35 recommandations regroupées en 5 problématiques (Encourager la prise de conscience et la responsabilisation ; Intégrer les données et les solutions des TICs ; Traduire la recherche fondamentale en recherche clinique et au-delà ; Apporter l'innovation sur le marché ; Construire un système de santé durable). Le SRIA comporte 9 recommandations prioritaires dont l'impact est potentiellement le plus élevé pour les patients, les citoyens et l'ensemble de la société. Le SRIA est disponible sur le site de PerMed : http://www.permed2020.eu/_media/PH7_PerMed_Brochure_2015-06_Interaktiv.pdf.



CANCON est une action conjointe cofinancée par la DG SANTE qui vise à soutenir les politiques de lutte contre le cancer menées par les États membres. La réalisation de cet objectif s'appuie sur une amélioration de la qualité des programmes de dépistage, la prise en compte des problèmes liés à l'après-cancer et la réinsertion, mais aussi l'amélioration de la coordination des soins primaires et secondaires. Les recommandations faites dans ces trois domaines seront regroupées en un « Guide européen pour l'amélioration de la qualité de la lutte contre le cancer ».

CANCON opère par sous-projets (WP). L'INCa est leader du sous-projet 8 (WP8) portant sur la vie après le cancer et la réinsertion, contribue au sous-projet 6 (WP6) sur le développement du concept de réseau intégré de soins en cancérologie (CCCN), et au sous-projet 9 (WP9) qui a trait au dépistage.

Dans le cadre du WP8, l'INCa a coordonné l'analyse documentaire et l'élaboration des premières recommandations, avec l'assistance d'experts et de partenaires. Les recommandations concernent la surveillance des effets à court et long terme, les comorbidités, le suivi des récurrences et cancers secondaires, les aspects psychosociaux liés à l'après-cancer, les soins de support, la réinsertion professionnelle et les soins palliatifs.

Le WP6 étudie un nouveau modèle de soins, dans un concept de réseau intégré (CCCN). L'INCa apporte sa contribution sur les aspects liés à l'organisation de la recherche dans les réseaux, en s'appuyant sur l'exemple français des sites de recherche intégré sur le cancer (SIRIC) et des exemples européens similaires en Angleterre, en Allemagne et en Italie.

Le WP9 a pour principal objectif de fournir des orientations aux États membres pour soutenir ou améliorer la mise en place de programmes de dépistage, en s'appuyant sur les éléments de preuve disponibles. Dans le cadre du WP9, l'INCa apporte son expertise dans la mise en œuvre de programmes nationaux de dépistage du cancer du sein et du cancer colorectal.



TRANSCAN-2

Le réseau TRANSCAN poursuit, depuis le 1^{er} décembre 2014, son action dans le cadre d'un nouvel ERA-NET TRANSCAN-2 pour une période de 5 ans. Ce réseau collaboratif soutenu par la Commission européenne dans le cadre d'Horizon 2020, permet à des agences de financement de la recherche, d'associations caritatives et de ministères issus de 15 pays européens, 3 pays associés et d'un pays tiers de soutenir des projets collaboratifs transnationaux dans le domaine de la recherche translationnelle sur le cancer. Un mécanisme de cofinancement permet à la Commission Européenne d'apporter des fonds additionnels jusqu'à 33% des budgets nationaux alloués aux projets de recherche qui seront sélectionnés dans le cadre du 1^{er} appel à projet de TRANSCAN2. Celui-ci a été lancé en février 2015 et porte sur « l'hétérogénéité tumorale, récurrence et résistance aux traitements ». Il devrait être suivi par 3 autres appels à projets conjoints. Le réseau entend également se rapprocher d'autres initiatives européennes afin de renforcer la coordination des financements de la recherche sur le cancer.



LE GROUPE D'EXPERTISE SUR LE CANCER DE LA COMMISSION EUROPÉENNE

L'INCa a été mandaté par les autorités sanitaires pour représenter la France au sein du groupe d'expertise sur le cancer créé par la Commission européenne en application de la décision prise en juin 2014 (2014/C167/05). Ce groupe d'expertise a pour mission d'assister la Commission dans son travail de conception d'instruments législatifs, et recommandations dans la lutte contre le cancer. Des représentants des pays membres de l'Union européenne, de l'espace économique européen, et de l'association européenne de libre-échange participent à ce groupe, ainsi que des représentants d'organisations de patients, d'organisations européennes et internationales actives dans le domaine de la prévention du cancer, et d'associations européennes professionnelles ou scientifiques. La deuxième réunion du groupe a eu lieu à Luxembourg en mars 2015. Les représentants ont examiné les nouvelles actions européennes en matière de lutte contre le cancer et exprimé leur avis sur deux initiatives coordonnées par le JRC (Joint Research Center) relatives au cancer du sein (European Commission Initiative on Breast Cancer) et aux registres des cancers. Ont également été abordés

les activités de prévention menées à l'échelle européenne, dont la diffusion du Code européen contre le cancer, l'action concertée CANCON et la prochaine action conjointe portant sur les cancers rares.

6.3.2. LES PROJETS INTERNATIONAUX

Consortium International pour l'Action et la Recherche sur le Tabac (ICART)

Une des retombées importantes de la réunion du groupe international des financeurs de la recherche sur le cancer, qui a eu lieu en janvier 2014 dans les locaux de l'INCa, est d'avoir permis de poser les bases du consortium international pour l'action et la recherche sur le tabac (ICART). L'objectif d'ICART est d'accroître les moyens de la lutte contre le tabac en optimisant l'impact des investissements de chaque partenaire par des actions collaboratives. Ces efforts tendent plus particulièrement à accroître les capacités de recherche et permettre l'engagement des organismes de lutte contre le cancer dans les pays à moyens et faibles revenus où l'impact sanitaire du tabac prend de l'ampleur.

L'INCa est l'un des signataires de l'Appel de Melbourne lancé par ICART lors du Congrès mondial sur le cancer fin 2014 et s'est joint à la réunion organisée lors de la Conférence mondiale sur « Tabac ou Santé » qui a eu lieu à Abu Dhabi en mars 2015, pour y discuter des priorités d'ICART. Le programme de travail d'ICART devrait être opérationnel courant 2015-2016.

Conférence technique et stratégique de l'OMS sur la gestion du cancer, Genève 2015



L'INCa a participé à la réunion technique stratégique de l'OMS sur la gestion du cancer, organisée à Genève en avril 2015. Cette réunion avait pour objectif de définir les secteurs d'action prioritaires de l'OMS en matière de lutte contre le cancer, dans une perspective de prise en charge de la pathologie (hors aspects prévention primaire et soins palliatifs), dans les limites du mandat normatif et d'assistance technique actuelle l'OMS.

Cette conférence technique qui a rassemblé les acteurs majeurs dans la lutte contre le cancer s'inscrit dans un contexte éminemment politique, qui fait suite à la déclaration des Nations Unies en 2011 sur les maladies non transmissibles (MNT). Les états membres de l'OMS se sont engagés lors de l'assemblée mondiale sur la santé de 2013 à réduire de 25% la mortalité précoce causée par les MNT d'ici 2025. Cet objectif, détaillé

dans le Plan d'action mondial de l'OMS 2013-2020, ne peut être atteint sans une réduction conséquente de la mortalité due au cancer.

Thaïlande – Le programme de recherche «PapilloV - Infections par le HPV et lésions associées du col de l'utérus chez les femmes thaïes atteintes du VIH» se termine

Le principal objectif de l'étude «PapilloV» était de remédier au manque d'informations concernant à l'écologie du HPV et aux facteurs de risque de cancer du col de l'utérus chez les femmes infectées par le VIH en Thaïlande, en évaluant la prévalence, l'incidence et le taux de clairance des infections du col de l'utérus par le HPV et les lésions associées du col de l'utérus. L'étude devait également fournir la répartition des génotypes du HPV impliqués, et évaluer les autres facteurs de risque des lésions du col de l'utérus. Un des objectifs est d'aider à concevoir des algorithmes de dépistage pour la détection précoce du cancer du col de l'utérus en s'appuyant sur l'identification du HPV-HR, et de permettre l'évaluation d'une politique de vaccination contre le HPV dans cette population spécifique.

Cette étude a été menée au sein de la cohorte PHPT⁽¹⁾ (femmes infectées par le VIH recevant un traitement antirétroviral en Thaïlande)

Entre février 2012 et juin 2013, 829 femmes infectées par le VIH ont été incluses dans l'étude dans 24 hôpitaux publics dans toute la Thaïlande. À l'inclusion, elles avaient un examen gynécologique, un prélèvement du col pour génotypage des HPV ainsi qu'un frottis cervico-vaginal pour le dépistage des lésions du col de l'utérus. Ces examens sont répétés tous les ans pendant 3 ans. À l'inclusion, 26% des femmes avaient une infection à HPV dont 18% d'infection par à HPV à haut risque (HPV-HR). Les génotypes HPV52, HPV39, HPV51, HPV16 and HPV18 représentaient 20%, 14%, 14%, 12% et 5% des cas d'HPV-HR.

Le suivi des femmes se révèle excellent, avec, au 1^{er} juillet 2015, presque 90% des femmes qui avaient eu au moins 2 visites et 71% qui en avaient eu 3.

Les résultats de l'étude seront présentés en communication orale au congrès HPV 2015 à Lisbonne en septembre prochain (et un article est en cours de préparation).

L'étude est une collaboration entre l'Institut de recherche pour le développement (IRD), le Ministère de la santé publique de Thaïlande, la Faculté des sciences médicales de l'Université de Chiang Mai, le Centre National de Référence des Papillomavirus Humains, l'Institut Pasteur, et l'Institut national d'études démographiques (INED). L'étude a reçu un financement de l'INCa, de la Fondation de France et du Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme.

Réseau collaboratif pour la lutte contre le cancer du col de l'utérus en Afrique - COFAC-Col: Définition d'un premier enjeu commun

Le cancer du col de l'utérus tue chaque année plus de 288 000 femmes à travers le monde, affectant de façon disproportionnée les régions les plus pauvres. Le cancer du col de l'utérus reste néanmoins une cause de mortalité évitable et la lutte contre ce type de cancer figure parmi les priorités du Plan d'action mondial 2013-2020, piloté par l'OMS dans le cadre de la lutte contre les maladies non transmissibles.

En réponse à ce défi, le consortium africain de recherche contre le cancer du col (COFAC-Col) a été créé en 2013 par cinq pays francophones (le Sénégal, la Côte d'Ivoire, le Gabon, le Cameroun et Madagascar) lors du congrès de l'Organisation africaine d'enseignement et de recherche sur le cancer (OAREC/AORTIC). Il est coordonné par le Directeur de l'Institut Joliot Curie de Dakar. L'INCa en a été l'instigateur et a joué un rôle de catalyseur lors de sa création. L'INCa soutient financièrement les projets qui y sont actuellement conduits. Ceux-ci répondent aux exigences d'une recherche de qualité, permettant de soutenir des choix de santé publique par des données robustes, développées par les professionnels locaux. Le réseau propose ainsi un modèle de travail partagé pour la mise en œuvre de protocoles de recherche standardisés au sein des 5 pays participants. La priorité actuelle du réseau est de déterminer la nature des génotypes d'HPV associés aux cancers infiltrants et aux néoplasies intra-épithéliales de haut grade du col utérin dans une série significative de cas dans chacun des pays. Le réseau met en œuvre une approche interdisciplinaire impliquant des virologues, des oncologues, des pathologistes et des épidémiologistes dans chacun des pays et devrait permettre d'étayer les décisions quant à une future campagne de vaccination, notamment contre les HPV16 et HPV18. Il devrait en outre entraîner, de par sa nature interdisciplinaire, le renforcement des capacités et la coordination des équipes impliquées, un partage des compétences, méthodologies et résultats.

Le réseau s'est réuni une deuxième fois à Dakar en janvier 2015, dans une ambiance propice aux échanges et permettant de répondre aux nombreux défis représentés par la mise en place d'un projet pluridisciplinaire et transnational.

1 - PHPT est une unité de recherche internationale de l'IRD en France et de la faculté des Sciences médicales associées de l'Université de Chiang Mai, Thaïlande.

Accords bilatéraux stratégiques

Signature d'un protocole d'entente entre l'INCa et le Centre national du cancer (NCC) au Japon

La signature de ce protocole marque la volonté de l'INCa et du NCC de promouvoir une recherche conjointe de qualité permettant de renforcer les domaines de la prévention et de la lutte contre les cancers, en particulier les technologies innovantes et leurs évaluations par la recherche clinique et les registres.



Innovation dans les essais cliniques sur le cancer – partage d'expérience:

En mai 2015, l'INCa a pris part à un colloque international sur les essais cliniques dans le cancer.

Cet événement a été organisé à Tokyo en partenariat avec le NCC du Japon, avec lequel l'INCa a signé un protocole d'entente (voir ci-dessus), l'Institut national du cancer américain, les Ambassades des États-Unis, de France, du Royaume-Uni et de la République

de Corée. Ce colloque a rassemblé des experts des cinq pays et permis d'échanger sur les connaissances et bonnes pratiques. En promouvant des actions coordonnées au plan international, les participants espèrent accélérer les progrès de la recherche clinique, en capitalisant sur les investissements partenariaux.



Renouvellement de l'accord de partenariat entre l'INCa et le ministère de la Santé du Sénégal

L'accord renforce les relations privilégiées entre l'INCa et le Ministère de la santé sénégalais dans la lutte contre le

cancer. Son objectif est de favoriser la recherche collaborative multidisciplinaire et les projets de santé publique.

7 ÉTUDE BIBLIOMÉTRIQUE ET MISE EN PLACE DU PROCESSUS D'ÉVALUATION À L'INCa

L'INCa a défini au cours de l'année 2014 une méthodologie, identifié des outils et initié de nouveaux partenariats ou poursuivi sa participation à des réseaux nationaux et internationaux dans le cadre de l'évaluation des projets de recherche qu'il finance. L'évaluation a lieu à différentes étapes de la vie des projets de recherche. Pour chaque projet, un certain nombre de données *ex-ante* et *ex-post* permettent de définir des indicateurs de mesure de l'objectif de l'évaluation.

7.1. ANALYSE BIBLIOMÉTRIQUE DE LA RECHERCHE SUR LE CANCER EN FRANCE (2010-2014)

En 2015, afin de situer la position de la France dans la recherche internationale sur le cancer, l'Inserm a conduit une analyse bibliométrique sur la période 2010-2014 pour le compte de l'ITMO Cancer d'Aviesan. Les premiers résultats de cette étude sont résumés ci-dessous :

Position de la recherche scientifique française dans le monde

Entre 2010-2014, les chercheurs du monde entier ont publié, tous domaines confondus, 7 513 750 articles, lettres et revues référencés dans la base de données du Web of Science. En nombre de citations, la France se situe à la 5^e place mondiale, tous les domaines scientifiques confondus. Dans le domaine biomédical, l'impact de la France est au-dessus de la norme mondiale. Elle se situe également au 5^e rang en nombre de citations et sa part dans le corpus mondial des citations d'excellence (% Highly Cited Paper) est presque 2 fois la norme.

Position de la France dans la recherche sur le cancer dans le monde

Dans le domaine de la recherche sur le cancer, le nombre de publications mondiales a considérablement augmenté, passant de 500 557 articles, lettres ou revues pour la période 2005-2009 à 781 320 pour la période 2010-2014.

La très forte augmentation du nombre de publications chinoises dans le domaine du cancer a fait reculer la France en 7^e position en termes de nombre de publications parues (Tableau 30).

Tableau 30. Part des publications françaises dans le champ de la recherche en cancérologie

Part (%)	2005	2009	2014
US	37,5	33,9	32
Japon	10,5	8,4	14
Chine	<5	<5	7,5
Allemagne	9	8,1	7,3
Royaume-Uni	6,9	6,4	6
Italie	6,2	6,2	6
France	5,4	5,3	<5

Cependant, en termes de publications d'excellence, mesurables au travers de l'item « Top 1% de publications les plus citées », la France est à la 4^e place (avec une contribution de 10,5%), derrière les États-Unis (59,7%), le Royaume-Uni (14,8%) et l'Allemagne (13,6%). Les publications les plus citées et cosignées avec les compagnies pharmaceutiques ont une part très importante en France (presque 20% de ces publications).

La France cosigne 46% de ses publications dans le domaine du cancer avec des partenaires étrangers. Parmi ceux-ci, les principaux partenaires sont les États-Unis avec 16,6% de la totalité des publications cosignées et l'Australie avec 15,2%.

La recherche sur le cancer en France concerne essentiellement les deux spécialités suivantes : la médecine clinique (63% des publications avec une proportion de publications au Top 1% supérieure à 4 fois environ la norme mondiale) et la recherche

fondamentale en biologie moléculaire, Biologie et génétique ou Biologie et biochimie (16,3% du corpus). Les autres champs de recherche représentent chacun moins de 5% des publications sur le cancer. Il est cependant intéressant de noter les autres domaines avec des publications dans le Top 1% :

- 5 publications en physique et concernant la radiothérapie ;
- 13 publications très fondamentales en mathématiques et informatique ;
- 19 publications dans le domaine des sciences et ingénierie des matériaux, concernant les nanoparticules ;
- 24 publications dans le domaine des sciences agronomiques et concernant la nutrition.

En médecine clinique, le sous-domaine le plus représenté est, de façon attendue, l'oncologie (42,2% des publications du domaine). Cependant la gastro-hépatologie, l'hématologie et la rhumatologie/orthopédie/médecine sportive comportent également chacune plus de 5% du Top 1% des publications les plus citées.

7.2. RENFORCER L'ÉVALUATION EX ANTE POUR NOURRIR LA PROGRAMMATION DE LA RECHERCHE

L'évaluation *ex-ante* doit principalement permettre la prise de décision concernant les projets à financer de manière sûre et transparente, de détecter l'innovation par l'analyse des projets soumis et de définir des priorités stratégiques de Recherche.

Les données *ex-ante* sont issues des projets soumis à l'évaluation des comités d'experts d'une part et des évaluations des comités des appels à projets d'autre part.

Pour ce faire, l'optimisation des process de travail entre l'INCa et l'ITMO cancer d'Aviesan, mais également l'apport des Cancéropôles par leur connaissance de la recherche à l'échelon territorial permettent la détection de thématiques émergentes.

7.3. ÉTUDE PILOTE D'ÉVALUATION EX POST DES PROJETS DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE FINANÇÉS

Au cours de l'année 2014, afin de mettre en place l'évaluation *ex-post* des financements des projets de recherche à l'INCa, une étude pilote d'évaluation de l'appel à projets de recherche translationnelle de 2007 a été menée.

L'objectif était de mesurer l'impact des projets financés deux ans après la fin de la subvention de l'INCa et sept ans après les

débuts des projets. La méthodologie de cette étude pilote servira de base aux évaluations à venir. Néanmoins, elle sera adaptée en fonction des résultats d'une étude comparative portant sur les outils d'évaluation disponibles à l'échelon international. Cette étude comparative est menée dans le cadre de l'action 17.13 du Plan cancer 2014-2019, intitulée « Développer des outils partagés d'évaluation des projets de la recherche en cancérologie ».

L'évaluation de l'appel à projets recherche translationnelle 2007 s'est appuyée essentiellement sur l'analyse des données issues des rapports finaux et d'une enquête par questionnaire, auprès des coordonnateurs de ces projets.

Les méthodes généralement utilisées pour l'évaluation *ex-post* sont des analyses de rapports, des évaluations par des pairs ou l'analyse des questionnaires remplis par les investigateurs principaux et les équipes associées, les questionnaires pouvant être complétés par des auditions. Ces différentes méthodes permettent de faire ressortir les points forts et l'impact des projets. Dans la majorité des revues systématiques et des études primaires, l'impact de la recherche a été évaluée au travers de plusieurs dimensions, qui peuvent être regroupées en 5 catégories :

- la production de connaissances ;
- le renforcement des capacités ;
- la prise de décision éclairée ;
- les effets bénéfiques pour la santé ;
- les bénéfices socioéconomiques.

Chaque catégorie divisée en sous-catégorie dispose d'un ensemble d'indicateurs et d'outils de mesure capables d'estimer la taille de l'impact. Les dimensions les plus fréquemment citées et accessibles dans le contexte de cette étude ont été la production de connaissance (par l'utilisation des approches bibliométriques), le renforcement des capacités (principalement par l'utilisation d'une analyse des rapports) et la prise de décision éclairée (à savoir, comment la prise de décision et dans quelle mesure les résultats de recherche sont inclus dans le processus décisionnel). Plusieurs points ont été mis en évidence dans les différents paragraphes du questionnaire et d'autres inclus dans les études de cas.

Impact de la recherche translationnelle sur la santé

Pour 37% des projets, les protocoles ou pratiques ont pu être améliorés – Exemples : « une possibilité de proposer une nouvelle biopsie lors d'une évolutivité métastatique » au sein du projet neuroblastome, « L'identification de biomarqueurs associés aux lymphomes T angioimmunoblastiques (T-LAI) (CXCL13, ICOS...) a été transférée à la routine diagnostique par les techniques immunohistochimiques et/ou de cytométrie en flux ».

Impact scientifique

En termes de production de connaissances, 64,3 % des projets montrent de nouveaux résultats scientifiques apparus depuis la remise du rapport d'activité final. Un nombre de publications moyen de 4,8 par porteur est déclaré. Sur le plan des collaborations, 64% des coordonnateurs déclarent en avoir développé dans le cadre du projet financé, et 78 % d'entre elles sont des collaborations avec des structures étrangères.

Impact économique

L'effet levier des subventions de l'INCa concerne 1 projet sur 2. Bien qu'à ce stade, aucun produit commercial ou vente de concept n'ait été recensé, on dénombre néanmoins une tentative de valorisation économique, puisque 43% des projets ont abouti au dépôt d'un brevet et/ou d'une licence, et la création ou la pérennisation d'emplois a été rapportée dans 28% des projets. Ces projets ont enfin contribué de manière significative à la structuration de la recherche et au renforcement des capacités: une nouvelle équipe et plusieurs consortia d'envergure internationale ont, par exemple, été créés.

Diffusion des résultats de la recherche

En dehors de la diffusion des publications scientifiques, ce point est celui qui reste à améliorer de manière significative.

7.4. L'IMPLICATION DE L'INCa DANS LES RÉSEAUX D'ÉVALUATION INTERNATIONAUX

L'INCa, en tant que membre du réseau international ICRP (International Cancer Research Partnership) depuis 2009, utilise la classification CSO (Common Scientific Outline) pour coder les projets financés par type de recherche. Sur la base de ce référentiel partagé au niveau mondial par de très nombreuses organisations de recherche et de financement de la recherche, l'INCa actualise chaque année les données relatives aux projets qu'il finance dans la base de l'ICRP, laquelle est consultable en ligne (www.icrpartnership.org/). Ainsi, il est possible pour chaque membre du réseau de comparer les financements et les résultats avec de multiples financeurs de la recherche sur le cancer au niveau mondial.

Pour répondre à l'action 17.13 du Plan cancer 2014-2019 (« Développer des outils partagés d'évaluation des projets de la recherche en cancérologie ») l'INCa, en collaboration avec les partenaires de cette action, prévoit d'équiper l'Institut d'un outil pour rassembler les données permettant une évaluation *ex-post*. Plusieurs outils sont actuellement étudiés. Les initiatives locales sont prises en considération, de même que les outils déjà en exploitation et largement répandus.

PARTIE 3.

FOCUS SUR QUELQUES ACTIONS STRATÉGIQUES POUR FAIRE PROGRESSER LA RECHERCHE SUR LE CANCER

1

PROGRAMMATION DE LA RECHERCHE SUR LE CANCER

1.1. CONTEXTE

En France, la plupart des programmes de recherche dans le domaine du cancer ont été mis en place par les Plans cancer successifs. Pour prendre en compte les avancées récentes de la recherche en biologie du cancer et, par conséquent, le dynamisme actuel de la recherche dans le domaine du cancer, d'autres programmes ont pu être initiés dans le cadre des Plans cancer. Le Plan cancer 2014-2019 a été lancé le 4 février 2014. La Stratégie nationale de santé (SNS), lancée par le ministère de la Santé le 8 février 2013 et la Stratégie nationale de recherche – France 2020, incluse dans la loi pour l'enseignement supérieur et la recherche de juillet 2013, ont inspiré la rédaction du Plan cancer 2014-2019. La Stratégie nationale de recherche (SNR), publiée en mars 2015, a la double ambition de maintenir la place de la France parmi les premières puissances de recherche mondiale et de permettre au pays de faire face aux défis scientifiques, technologiques, environnementaux et sociétaux du XXI^e siècle. Comme le Plan cancer 2014-2019, la SNS et la SNR contiennent des recommandations pour la programmation de la recherche. Plusieurs domaines de recherche en santé, tels que ceux du cancer et des infections, bénéficient de programmations spécifiques depuis des années. Cependant, une concertation insuffisante dans la phase de programmation, une absence de participation des chercheurs dans l'identification des priorités, la redondance des mécanismes auxquels les chercheurs doivent se plier et le manque de lisibilité à l'échelle collective par exemple, ont été également observés. Les ministres de la Santé et de l'Enseignement supérieur et de la Recherche ont confié en mai 2014 à Aviesan une mission pour l'organisation de la programmation de la recherche en santé. Ce plan d'action, élaboré par un comité de pilotage associant les directions centrales concernées des ministères de la santé et de la recherche (DGS, DGOS, DGCS, DREES, DGRI), Aviesan et l'ANR, en collaboration avec l'INCa et l'ANRS, a été rendu

public le 15 juillet 2015. Ce plan vise à une meilleure utilisation des structures, des calendriers et des financements en matière de recherche clinique et translationnelle dès 2015. Pour faciliter la lisibilité nationale et internationale de la programmation de la recherche, et simplifier le travail des équipes de recherche, le plan d'action redéfinit les principes de la programmation de la recherche en santé autour de trois axes qui concerneront tous les domaines de recherche en santé, la recherche en biologie fondamentale étant exclue : partage des procédures logistiques d'appels à projets, harmonisation des normes d'évaluation faisant l'objet de financement, coordination de l'identification des priorités nationales, dans le cadre de la SNS et de la SNR. Le comité de pilotage propose de poursuivre ses travaux en 2015. En matière de cohérence de la programmation, le plan d'action propose de confier au comité de pilotage élargi la responsabilité de la définition des priorités scientifiques basée sur les propositions d'un comité scientifique. Le comité scientifique, composé de personnels académiques (directeurs des ITMO d'Aviesan, dont celui de l'ITMO Cancer, et experts extérieurs du monde académique, notamment des étrangers), aurait pour mission de hiérarchiser les propositions de priorités scientifiques provenant des groupes thématiques de programmation scientifique.

Neuf groupes thématiques de programmation scientifique, placés sous la responsabilité des directeurs d'ITMO, incluront des chercheurs issus des domaines de recherche concernés par chaque ITMO et des parties prenantes non académiques. Chacun de ces groupes doit proposer trois à cinq orientations prioritaires pour 2015 et des modalités de fonctionnement pour les années ultérieures.

1.2. MODALITÉS D'IDENTIFICATION DES PRIORITÉS DE RECHERCHE DE L'INCA ET PROPOSITIONS

1.2.1. SIMPLIFIER LES MODALITÉS D'IDENTIFICATION DES PRIORITÉS SCIENTIFIQUES

L'INCa a pour mission de coordonner les actions et les acteurs de la lutte contre le cancer en France, en particulier les actions et les acteurs de la recherche. Depuis des années, l'INCa utilise des modalités propres et spécifiques pour prioriser ses programmes de recherche : globalement, les recommandations de son conseil scientifique international, les propositions de groupes d'experts scientifiques et les collaborations scientifiques. La mise en œuvre des modalités proposées par le plan d'action pour la programmation de la recherche devra utiliser les modalités dédiées, établies et fonctionnelles de l'INCa avec un objectif de simplification.

Conseil scientifique

Les membres nationaux et internationaux du conseil scientifique international sont nommés conjointement par les ministres de la Santé et de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. La mission du conseil scientifique international de l'INCa est de s'assurer que la politique scientifique et médicale est consistante, d'émettre un avis sur le rapport scientifique annuel, de faire des recommandations et de donner des avis sur les stratégies et les propositions de mise en œuvre. Clairement, ces recommandations et ces avis concernent également la programmation et les priorités scientifiques. Compte tenu de sa composition et de ses missions, **le conseil scientifique international de l'INCa devrait jouer le rôle du comité scientifique proposé par le Plan d'action pour la programmation de la recherche en santé ou au moins contribuer fortement à la définition des priorités scientifiques par ce comité scientifique.**

Groupes d'experts scientifiques

Des groupes de travail spécifiques peuvent être mis en place pour discuter de tout sujet concernant des questions à caractère national. Plusieurs membres du conseil scientifique de l'INCa ont ainsi participé à des groupes de travail, par exemple sur la stratégie de la recherche en prévention des cancers ou l'augmentation de la prévalence du tabagisme en France. Par ailleurs, des groupes de réflexion multidisciplinaires, composés de scientifiques et de membres d'associations de patients, sont mis en place par l'INCa chaque année, pour apporter leur contribution à des programmes de recherche dédiés à des cancers ou à des questions spécifiques avec la mission de proposer des priorités scientifiques.

Collaborations scientifiques

L'INCa met en œuvre régulièrement des programmes de recherche avec des partenaires publics et privés, tels que les agences de santé publique ou de recherche, des compagnies privées et des associations caritatives finançant la recherche. Par exemple, les facteurs environnementaux ou infectieux des maladies sont des enjeux communs à l'INCa et à d'autres agences de santé publique et de recherche. Par ailleurs, depuis 2007, l'INCa avec la Fondation ARC et la Ligue nationale contre le cancer priorisent des cancers spécifiques à étudier chaque année dans le Programme d'Actions Intégrées de Recherche, le PAIR. Dans le PAIR, des groupes spécifiques d'experts sont mis en place pour proposer des priorités scientifiques à l'INCa et à ses partenaires. Dans les prochaines années, ces associations caritatives et l'INCa pourraient vouloir souhaiter mettre en avant des priorités scientifiques et un plan d'action de recherche communs dans leurs agendas respectifs. L'INCa a aussi développé des collaborations européennes et internationales dans la recherche contre le cancer. En 2009, l'INCa et l'institut national du cancer américain (NCI) ont signé un accord de collaboration, pour promouvoir ensemble un programme de soutien aux essais cliniques précoces avec des molécules innovantes. En Europe, l'INCa et environ une trentaine de partenaires, agences publiques et associations caritatives, ont priorisé et mis en œuvre un programme de recherche translationnelle. Il est ainsi invraisemblable que des réunions, des accords et des collaborations entre l'INCa et ses partenaires s'arrêtent au profit d'autres modalités d'actions. La perte de telles opportunités de collaborations spécifiques n'est pas souhaitée. Par conséquent, il est probable que la discussion et la définition de priorités scientifiques se poursuivent dans les cadres actuellement existants.

Compte tenu de la fréquence et du taux de mortalité des cancers, simplifier le travail des équipes de chercheurs est un

enjeu important pour les patients, la recherche et la France. À un moment où les avancées de la recherche dans le domaine du cancer sont excitantes, favoriser la diversité des financeurs de la recherche dans le domaine du cancer et donc des collaborations entre eux est également très important. Compte tenu de la diversité des sources de ces financements, chaque financeur, rendant compte de l'utilisation des financements aux contribuables ou à ses donateurs, pourrait vouloir maintenir un agenda spécifique propre et, donc, s'assurer que ses propres priorités scientifiques sont mises en œuvre. Par ailleurs, préserver la diversité des champs de recherche et des spécialités cliniques impliqués dans le cancer est également important. La mobilisation des contributions de ces communautés de recherche pour proposer des priorités scientifiques devrait garantir que tous les champs et toutes les questions de recherche sont pris en compte. En recherche clinique par exemple, les priorités des patients et des investigateurs publics divergent parfois, tout comme celles de ces investigateurs et celles des industriels. Garantir que les priorités de chacune de ces communautés seront prises en considération et seront mises en œuvre dans un cadre unique pourrait ne pas être une tâche facile. La diversité des financeurs, des champs et des disciplines de recherche pour contribuer à la définition des priorités scientifiques dans le domaine du cancer semble donc essentielle. **La prise en compte des priorités scientifiques proposées par l'INCa et ses groupes d'experts scientifiques devrait donc être formalisée** dès lors que les modalités opérationnelles utilisées à cet effet sont conformes aux principes du plan d'action.

Ainsi, conformément à sa mission de coordination des acteurs et des actions de lutte contre le cancer, **l'INCa continuera à développer des collaborations et des partenariats à l'échelon national tout comme international, et y discutera des priorités scientifiques dans le domaine du cancer. L'INCa continuera également à mobiliser les groupes d'experts scientifiques sur les questions de recherche et prendre en compte leurs propositions en termes de priorités**, au minimum dans le cadre de partenariats de lutte contre le cancer.

Ces actions ne sont pas contradictoires avec les propositions du Plan d'action pour la programmation de la recherche en santé. **L'INCa prendra part à la discussion des priorités scientifiques dans le cadre proposé par ce Plan d'action** avec les autres parties prenantes.

1.2.2. PRIORISER À PARTIR DE L'ÉVALUATION DES DIFFÉRENTS APPELS À PROJETS

Les actions de recherche du Plan cancer 2014-2019 conduites avec des financements publics sont actuellement mises en œuvre par l'INCa et l'ITMO Cancer d'Aviesan, principalement à travers des appels à projets. Les principaux appels à projets de recherche de l'INCa sont libres, permettant la soumission de projets comportant toutes les questions de recherche dans le domaine du cancer, quelle qu'en soit la priorité. Dans ces conditions, les projets de recherche soumis pourraient ne pas prendre en compte des priorités définies et explicitement affichées avant la publication des textes des appels à projets. Par ailleurs, les projets qui répondraient à ces priorités, pourraient finalement ne pas être retenus dans un processus de sélection scientifique compétitive. La définition de priorités scientifiques n'est donc pas suffisante à elle seule pour garantir que les projets soumis aux appels à projets libres les prendraient en considération. **L'INCa et l'ITMO Cancer d'Aviesan renforceront donc l'évaluation de leurs appels à projets pour s'assurer que les priorités scientifiques définies sont prises en compte dans les projets sélectionnés. Les priorités scientifiques qui ne le seraient pas, pourraient faire l'objet d'appels à projets spécifiques de l'ITMO Cancer d'Aviesan et de l'INCa.**

2 MÉDECINE DE PRÉCISION EN ONCOLOGIE EN PRATIQUE CLINIQUE AU NIVEAU NATIONAL: QUELQUES ÉLÉMENTS CONCERNANT LES DONNÉES ET LEUR GESTION INFORMATIQUE

2.1. ÉTAT DE L'ART DU SÉQUENÇAGE DE NOUVELLE GÉNÉRATION (NGS) EN CANCÉROLOGIE EN FRANCE

Depuis 2013, l'INCa accompagne la mise en place du NGS ciblé à visée diagnostique au sein des 25 laboratoires d'oncogénétique et des 28 plateformes de génétique moléculaire.

En 2013, l'INCa a sélectionné par le biais d'un appel à projets 11 équipes pilotes pour mener à bien une phase d'implémentation du NGS. Un groupe de suivi piloté par l'INCa a été créé pour améliorer le partage d'expérience et l'établissement de bonnes pratiques. Ainsi, un guide pour la validation de méthodes pour le NGS est en cours de finalisation et pourra servir de référence en vue de l'accréditation des laboratoires. En s'appuyant sur l'expérience acquise pendant cette phase pilote, cette nouvelle technologie est déployée en 2015 dans les plateformes de génétique moléculaire et les laboratoires d'oncogénétique. Les financements de l'INCa vont permettre de soutenir la phase de validation technique du NGS et le recrutement de bioinformaticiens au sein des équipes qui n'ont pas participé à la phase pilote.

En 2013, l'INCa a également sélectionné 4 équipes référentes en bioinformatique. Ces équipes ont pour vocation d'apporter leur expertise aux laboratoires cliniques pour valider ou développer des solutions d'analyse et pour animer le travail en réseau des bioinformaticiens. Depuis 2013, les équipes sélectionnées ont développé des pipelines d'analyse dédiés à chaque type d'activité et ont validé ces pipelines sur des données générées localement par les différents laboratoires utilisant le NGS. Plusieurs solutions sont étudiées pour mettre ces pipelines à disposition

de la communauté (virtualisation, accès direct sur un serveur distant...) et sont en cours de test afin de déterminer celles qui sont les plus adaptées au regard des systèmes informatiques des établissements auxquels appartiennent les laboratoires. Les jeux de données « tests » constitués pour l'évaluation des pipelines pourront également devenir un jeu de données de référence utilisable par tous les laboratoires pour évaluer localement leur protocole. Les efforts menés depuis 2013 par les équipes référentes en bioinformatique devront être maintenus afin de poursuivre les travaux en cours et d'accompagner le déploiement du NGS dans l'ensemble des laboratoires.

Parallèlement, le développement des technologies de séquençage à très haut débit et de solutions adaptées pour l'analyse et le stockage des données permet d'envisager le séquençage du génome des tumeurs dans la pratique clinique. Le séquençage de l'exome complet (*whole exome sequencing* ou WES) associé au séquençage de l'ARN de la tumeur (RNAseq) semble être une approche réaliste pour une utilisation en routine clinique.

La capacité nécessaire, pour répondre à la croissance très rapide prévue dans les cinq prochaines années, doit être anticipée dans le cadre d'une phase pilote. Plus particulièrement, l'assurance qualité, le rapport coût/efficacité et les contraintes de la réglementation française doivent être pris en considération pour l'organisation du séquençage à haut débit, du stockage et de l'analyse des données. L'interprétation médicale des résultats est une autre question clé qui doit être abordée dès maintenant, afin de tirer le meilleur profit du séquençage clinique du génome tumoral au niveau national. La médecine de précision nécessite une collaboration interdisciplinaire étroite entre plusieurs parties prenantes couvrant un vaste éventail de compétences, et rend

l'intégration et le partage de données indispensables, tant pour des décisions thérapeutiques que pour l'enrichissement des connaissances. Ceci s'inscrit dans le cadre de la participation de l'INCa à la Global Alliance et peut s'appuyer sur le groupe de travail inter-SIRIC sur l'intégration des données.

Le WES et le RNAseq seront mis en œuvre dans le cadre d'essais cliniques afin de répondre à deux objectifs principaux :

- démontrer que les traitements guidés par la biologie de la tumeur améliorent la survie des patients ;
- relayer les défis de la mise en œuvre du séquençage du génome des tumeurs dans la pratique clinique courante pour un grand nombre de patients.

Deux essais cliniques sur le cancer colorectal (Acompl) et le sarcome (Multisarc) débiteront en 2016 et recruteront directement des patients à partir de données de WES et de RNAseq. Mille cinq cents paires d'exomes seront séquencées dans le cadre de ce programme. Ce programme devra confirmer la faisabilité de l'approche et il devra également répondre aux enjeux éthiques, économiques et industriels soulevés.

2.2. PROPOSITION D'ORGANISATION NATIONALE D'ANALYSE ET DE STOCKAGE DES DONNÉES GÉNÉRÉES

L'ITMO Cancer d'Aviesan a mis en place fin 2014 un groupe de travail⁽¹⁾ pour estimer ce que la mise en place du séquençage à haut débit en routine clinique nécessiterait en termes d'organisation d'infrastructures, d'analyses bioinformatiques et de stockage des données. L'analyse s'est faite en prospective à 10 ans et s'est limitée à l'organisation française mais il est clair qu'elle devra être coordonnée avec les autres initiatives existantes en Europe et au niveau international. Un extrait du rapport produit est accessible en annexe 1.

1 - Participants du groupe de travail par ordre alphabétique : Fabrice André (Gustave Roussy), Emmanuel Barillot (Institut Curie, Inserm, Coordinateur), Nora Benhabiles (CEA), Anita Burgun (APHP), Laurent Castera (Centre François Baclesse), Jean Charlet (UPMC), Olivier Delattre (Institut Curie, Inserm), Jean-François Deleuze (CEA), Patrice Denèfle (Roche Institute), Sophie Gomez (ITMO Cancer), Raphaël Guérois (CEA), Philippe Hupé (Institut Curie, CNRS), Pierre Laurent-Puig (APHP), Franck Lethimonnier (ITMO Technologies pour la santé, CEA), Carlo Lucchesi (Institut Bergonié), Nicolas Sevenet (Institut Bergonié), François Sigaux (INCa, ITMO Cancer), Éric Solary (Gustave Roussy), Alain Viari (INRIA, Fondation Synergie Lyon Cancer).

3

NOUVEAU PROGRAMME : HÉTÉROGÉNÉITÉ FONCTIONNELLE DES RELATIONS CELLULAIRES TUMORALES DANS LEUR ÉCOSYSTÈME

Dans le contexte du Plan cancer 2014-2019 et suivant la 10^e recommandation du Conseil Scientifique de l'INCa faite en 2014, qui soutient vivement la compréhension fondamentale de l'écosystème tumoral, l'ITMO Cancer d'Aviesan a proposé de lancer un programme pour financer des projets de recherche dans le domaine de l'hétérogénéité fonctionnelle des relations cellulaires tumorales dans leur écosystème. Un groupe de

travail⁽¹⁾ opérationnel a été constitué afin de discuter du cadre de ce nouveau programme, qui remplacera ou complètera les précédents programmes « Épigénétique et Cancer », « Biologie des systèmes et Modélisation » ainsi que certains champs du programme « Physique, Mathématiques et Sciences de l'ingénieur appliqués au Cancer ».

Microenvironnement : une étude bibliométrique

La France est en 7^e position en termes de nombre de publications dans le domaine du microenvironnement des cellules tumorales, c'est-à-dire au même niveau que la recherche sur le cancer en général. Cependant, les articles publiés sont d'un excellent niveau scientifique. En effet, la France est en 2^e position derrière la Grande Bretagne et devant les Etats-Unis dans le classement du Top 1 % des articles les plus cités.

Données bibliométriques détaillées en recherche sur le cancer : Microenvironnement

Microenvironnement	Rang (Nombre de publications)	Part du corpus Monde (%)	Top 1% publications les plus fréquemment citées (%)	Collaborations internationales (%)	Collaborations industrielles (%)
USA	1	47,4	3,92	32,78	2,79
Chine	2	13,1	1,27	32,06	0,69
Italie	3	7,2	2,78	39,83	1,93
Allemagne	4	7,1	3,04	54,01	5,42
Japon	5	6,2	2,96	34,32	2,22
Grande-Bretagne	6	5,4	4,52	63,28	6,78
FRANCE	7	4,3	3,94	45,52	5,38
Canada	8	3,6	2,16	82,81	3,90
Corée du Sud	9	2,9	0,53	26,60	3,72
Australie	10	2,6	3,53	62,35	2,94

1 - Participants par ordre alphabétique: Thierry Galli (Institut Jacques Monod, Inserm), Daniel Louvard (Institut Curie, CNRS), Sylvie Robine (Institut Curie, Inserm), François Sigaux (INCa, ITMO Cancer), Jean-Philippe Vert (Institut Curie, Mines Paris Tech), Laurence Zitvogel (Gustave Roussy, Inserm).

Malgré une part dans le corpus monde modérée, il est intéressant de noter le niveau d'excellence des articles du sous domaine Pharmacologie et pharmacie avec un très fort taux de publication au Top 1%. Le fort taux de collaborations industrielles (18,18 %) dans le sous domaine Hématologie est également à remarquer.

Indicateurs de publication sur le microenvironnement de la recherche française en cancérologie

Microenvironnement	Rang (Nombre de publications)	Part du corpus Monde (%)	Top 1% publication les plus fréquemment citées (%)	Collaborations internationales (%)	Collaborations industrielles (%)
Oncologie	1	48,4	5,19	48,15	5,19
Biologie cellulaire	2	15,4	2,33	55,81	9,30
Immunologie	3	13,6	2,63	34,21	2,63
Biochimie et biologie moléculaire	4	11,8	3,03	39,39	6,06
Recherche médicale et expérimentale	5	11,8	3,03	33,33	6,06
Hématologie	6	3,9	0	36,36	18,18
Pharmacologie & Pharmacie	7	3,6	10	30	10

3.1. CONTEXTE SCIENTIFIQUE

Ces dernières années, l'approche des tumeurs a introduit les notions d'hétérogénéité tumorale et de microenvironnement ou écosystème tumoral.

Plusieurs modèles de l'évolution des tumeurs ont été proposés et, dans chaque cas, il est évident que plusieurs sous-clones des cellules tumorales se développent dans la tumeur du fait de l'instabilité du génome et de l'épigénome et rivalisent à différents stades de ce développement. Cette hétérogénéité des cellules tumorales est un problème majeur pour la décision thérapeutique lorsque le traitement échoue à cause de la résistance acquise des cellules tumorales dans leur écosystème. Le microenvironnement tumoral renvoie au concept récent qui établit que les cellules associées à la tumeur (fibroblastes, macrophages, lymphocytes, adipocytes, etc.) interagissent avec les cellules tumorales au sein de la tumeur. Le dialogue cellulaire et moléculaire entre les cellules cancéreuses et non cancéreuses influence clairement la croissance de la tumeur et la dissémination métastatique. Le rôle du stroma et des cellules immunitaires pour contrôler ou favoriser la croissance, l'invasion et les métastases tumorales, nécessite des recherches approfondies afin de définir un ciblage thérapeutique efficace. Les données concernant l'acquisition séquentielle de mutations, l'évolution et la sélection longitudinales des clones en réponse aux signaux environnementaux nécessitent d'être intégrés dans une perspective globale de la tumeur afin de

définir les traitements futurs. La cancérologie s'est intéressée au développement de traitements personnalisés grâce à la recherche active de nouveaux marqueurs biologiques dérivés des cellules tumorales et à la conception de thérapies ciblées. Cependant, de telles stratégies thérapeutiques n'apporteront probablement pas de différence significative si elles ne tiennent pas compte de l'hétérogénéité et de l'écosystème de la tumeur.

De nouvelles stratégies thérapeutiques sont nécessaires et doivent prendre en compte l'hétérogénéité tumorale. En effet, le séquençage du génome entier, même s'il est encore coûteux pour une utilisation à grande échelle, est considéré comme un outil essentiel pour définir des thérapies ciblées. Cette stratégie est-elle appropriée lorsqu'il est possible que plusieurs clones de cellules tumorales avec un génotype et un phénotype différents coexistent dans la tumeur ? Quelle est précisément la relation entre le génotype et le phénotype ? La carte génotype-phénotype doit être définie de façon dynamique afin d'anticiper l'effet sur l'écosystème du ciblage d'un clone donné. Cet objectif nécessite des approches *in vivo* et *in vitro*, ainsi qu'une modélisation mathématique. Dans ce contexte, il est important de définir l'intérêt des biopsies liquides pour définir l'hétérogénéité tumorale.

Le développement de nouveaux traitements nécessite également de prendre en compte les modifications épigénétiques. Il existe généralement deux types de modifications, la méthylation de l'ADN et/ou la désacétylation des histones. L'utilisation

d'inhibiteurs de ces modifications épigénétiques a déjà été démontrée dans des essais de phase I/II. Ces modifications épigénétiques doivent être intégrées dans la carte dynamique génotype-phénotype de l'hétérogénéité de la tumeur.

Lorsque l'on considère l'hétérogénéité tumorale comme un écosystème, à chaque stade défini du développement tumoral, des interactions entre les cellules transformées et leur microenvironnement dirigent l'évolution de ce processus. Lors du développement d'un carcinome, les cellules tumorales sécrètent des molécules de signalisation qui influencent les cellules non cancéreuses environnantes, favorisant en retour la croissance, la survie, la migration et la métastase des cellules cancéreuses. Un certain nombre de partenaires dans le microenvironnement de la tumeur ont été identifiés et font l'objet de recherches actives. Ces partenaires sont en partie composés de fibroblastes associés au cancer (CAF), de cellules endothéliales, et de celles du système immunitaire complexe d'accueil. Les CAF représentent la population de cellules non cancéreuses la plus abondante, et leur présence est souvent associée à un mauvais pronostic clinique. Les CAF ont des rôles procarcinogènes et sont capables de stimuler le remodelage de la matrice extracellulaire pro-invasive. Par exemple, il a été démontré que les exosomes libérés par les fibroblastes activés associés à la tumeur peuvent induire une voie de signalisation chez les cellules cancéreuses, centrale à l'acquisition de motilité, et ainsi des propriétés métastatiques. De plus, de récentes études ont mis en évidence l'existence d'un dialogue entre les cellules endothéliales et les cellules tumorales, favorisant l'angiogenèse tumorale. Les cellules-souches cancéreuses sont souvent retrouvées à proximité des vaisseaux sanguins. Il est possible que ces derniers régissent le sort des cellules-souches cancéreuses. L'histoire naturelle du cancer implique des interactions entre la tumeur et le système immunitaire d'accueil. Récemment, la recherche sur le microenvironnement tumoral (et sur la réponse immunitaire en particulier) a permis d'obtenir des avancées thérapeutiques majeures dans le domaine de l'immunothérapie.

3.2. CADRE DU NOUVEAU PROGRAMME

En fonction de ces considérations, l'ITMO Cancer d'Aviesan a proposé de lancer un programme afin de financer des projets de recherche dans le domaine de l'hétérogénéité fonctionnelle des relations cellulaires tumorales dans leur écosystème. Dans le cadre du Plan cancer 2014-2019, l'ITMO Cancer en association avec l'Institut de Biologie cellulaire, développement et évolution d'Aviesan (ITMO BCDE) ouvrira cet appel à projets d'ici fin 2015.

Son but est de promouvoir la mise en place d'une importante quantité de ressources et de compétences, afin de conduire des projets de recherche interdisciplinaires nécessitant la coopération d'équipes nationales provenant de domaines différents, comme la biologie cellulaire, la modélisation mathématique, la génomique et l'épigénomique, ou encore la mécanobiologie. Une collaboration internationale pourra être envisagée sous réserve d'un financement spécifique des pays concernés.

Les questions de recherche éligibles seront les suivantes :

- l'étude des interactions bidirectionnelles entre les cellules tumorales et leur microenvironnement qui influent positivement et/ou négativement sur la progression tumorale ;
- la reprogrammation du microenvironnement tumoral, plus particulièrement des cellules mésenchymateuses, endothéliales et immunitaires ;
- l'influence du microbiote sur l'architecture du stroma tumoral ;
- l'étude intégrée des mécanismes conduisant à la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) et la transition mésenchymo-épithéliale (TME) conduisant à la propagation métastatique ;
- la modélisation des voies de signalisations impliquées dans les échanges bidirectionnels entre les cellules tumorales et leur microenvironnement ;
- la modélisation de l'hétérogénéité tumorale à partir de données in vivo ou de modèles 3D, tenant compte de la contrainte microenvironnementale de la tumeur primaire et/ou de la métastase ;
- le développement de méthodes prédictives de l'efficacité et/ou de la résistance aux traitements, de la récurrence (ou récurrence) tumorale selon le degré des interactions dans le microenvironnement tumoral ;
- l'évaluation des traitements (combinaisons, nouvelles stratégies thérapeutiques, schéma d'administration) ciblant les mutations somatiques sous-clonales de la tumeur ou de son microenvironnement.

Les questions suivantes seront considérées hors champ :

- le génotypage des cellules tumorales par des approches génétiques et épigénétiques ;
- les essais cliniques.

4 ÉVOLUTION DES COLLECTIONS DE RESSOURCES BIOLOGIQUES: TUMOROTHÈQUES ET BASES DE DONNÉES CLINICOBIOLOGIQUES

4.1. LE BILAN ET LES ACQUIS DEPUIS 10 ANS

4.1.1. LES TUMOROTHÈQUES

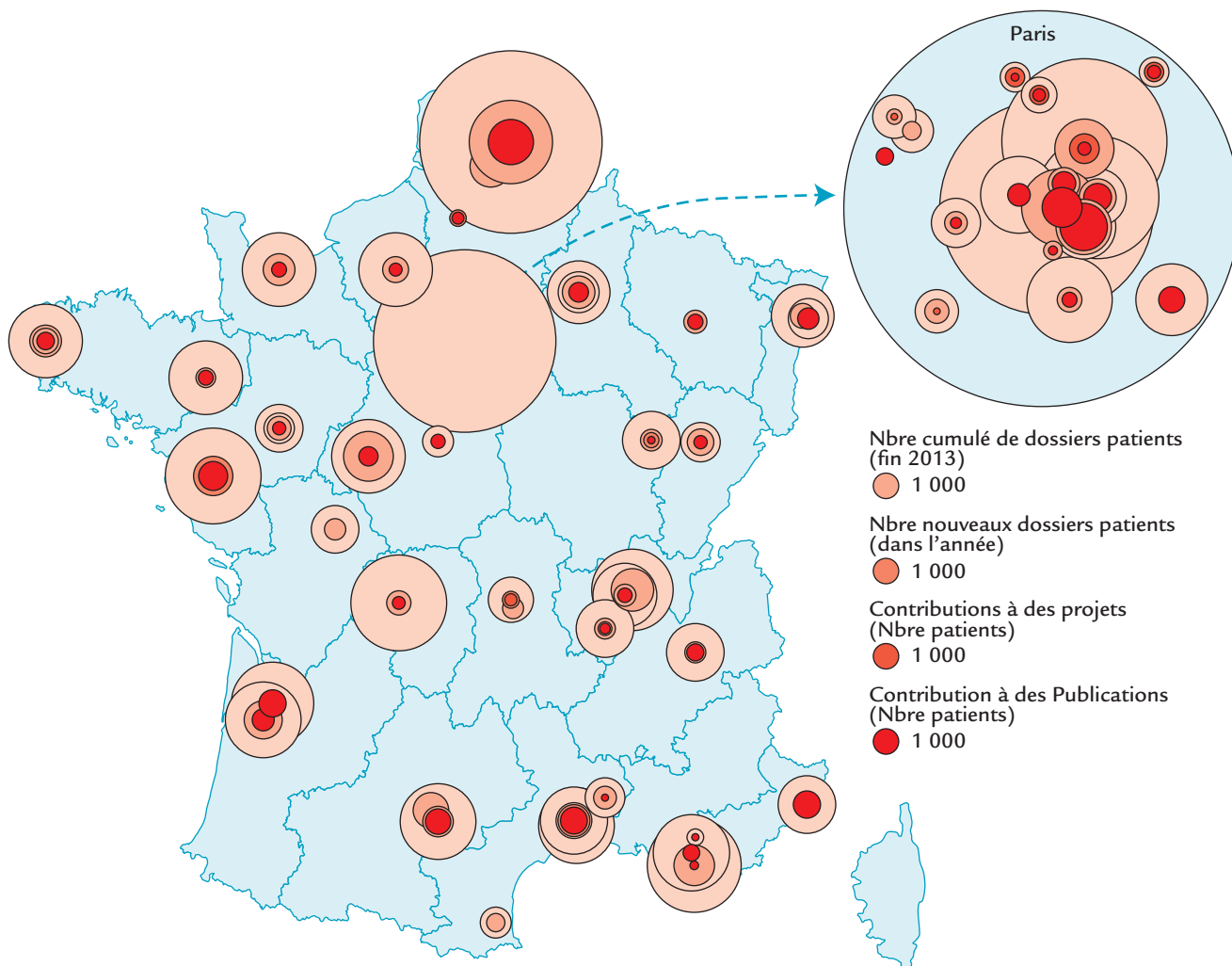
Après l'instauration de 58 tumorothèques hospitalières en France il y a une dizaine d'années, l'INCa a été missionné pour suivre, évaluer et renforcer leur développement, afin qu'elles mettent en place une organisation de qualité pour remplir leur mission sanitaire et de contribution scientifique. Les tumorothèques sont des structures situées dans des établissements de santé, au sein desquelles les échantillons biologiques sont enregistrés, cryoconservés, puis selon des conditions précises et définies juridiquement, mis à la disposition de médecins et de scientifiques pour des examens cliniques ou des études de recherche. La structuration des tumorothèques a été réalisée par l'INCa, sous tutelle de la DGOS, par l'attribution de soutiens financiers, le suivi annuel des activités et l'élaboration de recommandations pour faciliter la réalisation de leurs missions.

Depuis 2005, les tumorothèques bénéficient de soutiens financiers dédiés et ciblés. En particulier, un financement de 3,7M€ est attribué par le ministère en charge de la santé (DGOS) chaque année aux tumorothèques prenant en charge la

cryoconservation de prélèvements à visée sanitaire pour le compte d'établissements régionaux ne disposant pas d'infrastructures de congélation. Dans ce contexte, les tumorothèques garantissent la cryoconservation d'échantillons lorsque celle-ci s'avère être un prérequis indispensable à la réalisation des examens moléculaires permettant d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients. L'INCa a actualisé en 2011 les indications de conservation et de cryoconservation à visée sanitaire publiées en 2006. Le document recense les tumeurs pour lesquelles la cryopréservation s'avère indispensable à la prise en charge des patients.

Par ailleurs, un financement annuel de 5,2 millions € est attribué depuis 2005 par la DGOS pour soutenir la mission de contribution scientifique des tumorothèques. À partir de 2012, une nouvelle clé de répartition de cette enveloppe a été instaurée, selon des indicateurs de volumes et de qualité. Dès 2005, l'INCa a élaboré le premier rapport d'activité des tumorothèques, qui a été reconduit annuellement par la suite. Le suivi effectué a permis d'évaluer l'organisation des services et la qualité de leurs contributions scientifiques.

Fig. 23. Activités des tumorothèques en 2013



Source : INCa, 2015
 Traitement : Pôle Recherche et Innovation, 2015

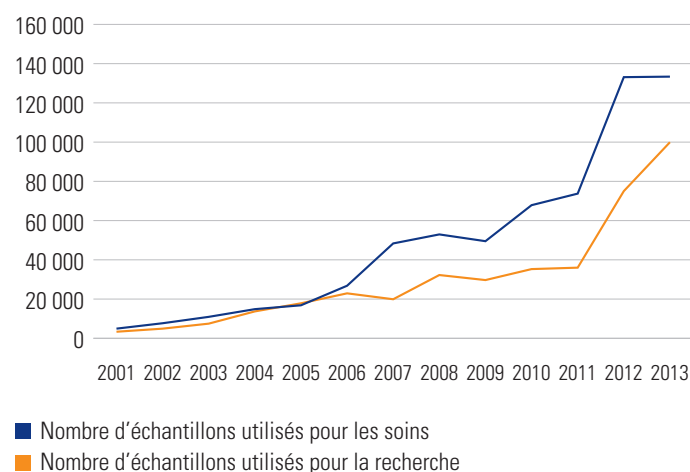
L'INCa a également établi et publié plusieurs recommandations qui ont permis de mieux structurer l'organisation des tumorothèques. La « Charte éthique des tumorothèques » contient des recommandations pour le recueil, la conservation et l'utilisation des échantillons tumoraux humains dans le cadre de la prise en charge médicale et de la recherche en cancérologie. Elle a pour objet d'aider les différents acteurs de la recherche en cancérologie à établir des partenariats de recherche et de protéger les droits des patients. L'INCa a également publié une « Étude des coûts de fonctionnement » et des « Recommandations pour la mise à disposition de ressources biologiques à des fins

de recherche », avec pour objectif de favoriser la valorisation scientifique des ressources biologiques, par l'organisation des collections en réseaux thématiques.

Par ailleurs, les tumorothèques se sont engagées dans une procédure de certification qualité selon la norme Qualité NFS 96-900 « Système de management d'un Centre de ressources biologiques (CRB) et qualité des ressources biologiques d'origine humaine » publiée en 2008. Depuis 2014, le soutien financier pour les contributions scientifiques est conditionné à la certification qualité de la tumorothèque.

Depuis une dizaine d'années, la politique de soutien menée par la DGOS et l'INCa a permis des avancées dans l'organisation des activités à visée sanitaire et scientifique des tumorothèques et leur activité globale s'est considérablement développée (Figure 24). Aujourd'hui l'ensemble des CHU et des CLCC disposent d'une tumorothèque dotée d'une organisation locale permettant d'assurer l'ensemble de leurs missions

Fig. 24. Volume d'activités des tumorothèques depuis 2001



Chaque tumorothèque, ou biobanque, doit avoir acquis un niveau d'organisation qui intègre :

- une collecte selon une stratégie de recherche et un haut niveau d'expertise biologique et anatomopathologique ;
- des procédures standardisées pour assurer la qualité biologique des échantillons ;
- une capacité à collecter et fournir des données clinico-biologiques pertinentes et de qualité ;
- une capacité à répondre rapidement à une demande de collaboration nationale.

4.1.2. LES BASES CLINICOBIOLOGIQUES (BCB)

En 2011, puis en 2012 et en 2013, l'INCa a mis en œuvre un appel à projets « Bases de données clinicobiologiques » (BCB), dont l'objectif était de stimuler, selon les recommandations faites aux tumorothèques, la fédération de différents acteurs pour constituer, autour d'une pathologie commune, des bases clinicobiologiques associées à des échantillons biologiques.

Une base de données clinicobiologiques est un outil de recueil et de gestion de données relatives à des individus, des patients et/ou des sujets impliqués dans des protocoles de recherche. Les données associent des informations cliniques, des analyses scientifiques et médicales réalisées sur des échantillons biologiques issus de prélèvements, des informations épidémiologiques et des renseignements administratifs recueillis à partir d'enquêtes ou de questionnaires. Une BCB doit permettre d'optimiser à l'échelle nationale le recueil de toutes ces informations, leur intégration et leur exploitation transversale par différentes disciplines de recherche (épidémiologique, fondamentale, translationnelle, clinique). Elle doit permettre d'étudier des relations pour un grand nombre de cas entre :

- les données cliniques et biologiques (résultats d'analyses biomédicales) ;
- l'historique de la maladie (historique médical et historique thérapeutique), antécédents médicaux ;
- les données, sociales, démographiques, environnementales ou comportementales, individuelles et collectives ;
- les données épidémiologiques nationales et/ou internationales (cohortes, registres, etc.) ;
- les données administratives (géographiques et professionnelles) et socio-économiques.

Depuis 2011, l'INCa finance la structuration de 14 projets BCB, avec un budget global de plus de 8 millions €.

Tableau 31. Les bases de données clinicobiologiques soutenues par l'INCa

Année de l'appel à projet	Nombre de projets sélectionnés	Thème	Financement (M€)
2011	5	Syndrome de Lynch Cancer du rein Cancer du foie Mélanome Mésothéliome	2,8
2012	4	Pancréas Gliomes Sarcomes Carcinomes gastro-oesophagiens	2,6
2013	5	Greffe de moelle osseuse et thérapie cellulaire Syndromes myéloprolifératifs Lymphomes Carcinomatose péritonéale d'origine gastro-intestinale Prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire	2,4

Cette action renforce la structuration de réseaux thématiques, afin de développer autant que possible une organisation favorisant le partage des données et des ressources biologiques pour des projets d'envergure nationale. En ce sens, les BCB préfigurent les évolutions organisationnelles à venir rendues nécessaires par le développement de la médecine de précision.

4.2. ÉVOLUTION DES COLLECTIONS DANS LE CONTEXTE DE LA MÉDECINE DE PRÉCISION

Le développement de la médecine de précision va impacter l'organisation des collections biologiques, qui devront faire face à de nouveaux enjeux : des enjeux logistiques et techniques, des enjeux éthiques et réglementaires, et des enjeux liés au partage des données.

Pour les tumeurs solides, les tumorothèques ont été structurées pour la cryoconservation de prélèvements tumoraux issus de la tumeur primaire. Les techniques utilisées pour l'analyse biologique

des tumeurs permettent désormais d'utiliser les prélèvements fixés pour des projets de recherche, ce qui a constitué une première évolution du périmètre d'activité des tumorothèques. Ces prélèvements fixés sont souvent conservés au sein des laboratoires d'anatomopathologie et non de façon centralisée. Par ailleurs, la mise au point des techniques d'analyse de l'ADN tumoral circulant a conduit au développement des biopsies liquides, permettant de suivre au niveau moléculaire l'évolution de la tumeur d'un patient tout au long de l'histoire de sa maladie. Ces biopsies liquides, conservées au sein d'une biobanque, devront être associées aux données actualisées de suivi du patient et chaînées avec les prélèvements antérieurs, déjà stockés et annotés. Ainsi, le fonctionnement des tumorothèques pour les tumeurs solides va converger vers celui des tumorothèques pour les tumeurs liquides en assurant une conservation «longitudinale» des prélèvements des patients.

Au final, l'activité des tumorothèques va augmenter et se complexifier : ces biobanques devront être capables de gérer la diversité des types de prélèvements, de leurs modalités de conservation et de leurs lieux de stockage, ainsi que le chaînage des prélèvements des patients effectués tout au long de l'histoire de leur maladie.

Les différents prélèvements d'un patient vont faire l'objet d'analyses biologiques pointues nécessaires à sa prise en charge : analyses «omiques» mais aussi immunomonitoring par exemple. Ces données biologiques devront être collectées et intégrées aux autres types de données déjà associées au prélèvement. Elles devront également être associées aux données cliniques de suivi de ce patient : traitements administrés et réponse aux traitements. Ainsi, différents types de prélèvements associés à un ensemble de données de nature différente (caractéristiques cliniques, histopathologiques, biologiques, traitement, réponse au traitement) vont être collectés tout au long du parcours de soins du patient. Cela implique une coordination multidisciplinaire plus étroite entre chirurgiens, cliniciens, anatomopathologistes et biologistes. On pourra ainsi disposer d'un suivi longitudinal d'un patient, avec l'accès à des prélèvements à des temps clefs de l'évolution de sa maladie. Le regroupement de ces différents types de données s'organise, soit par la reconstitution de liens et le chaînage des données, d'une base de données à une autre, soit par la collecte directe des données dans un entrepôt de données. Le chaînage des données est contraint par la réglementation actuelle qui ne permet pas d'utiliser un identifiant unique pour les patients.

Les biobanques devront s'inscrire dans cette dynamique. Il ne s'agira plus pour elles de saisir des données pour décrire à minima les profils des patients et les échantillons biologiques, mais d'être

en capacité de faire les liens entre les données relatives aux prélèvements et aux patients, que cela soit des données cliniques, biologiques, génomiques ou épidémiologiques.

La mise en place d'une organisation permettant la collecte de données générées dans le cadre des soins, associée au stockage longitudinal des prélèvements, permet d'envisager la constitution de cohortes de patients présentant des caractéristiques communes, même localisation tumorale ou profil moléculaire de la tumeur primaire similaire par exemple. Ceci constitue un outil d'une très haute valeur ajoutée pour mener des projets de recherche et générer de nouvelles connaissances. Il peut s'agir d'analyses de données déjà collectées ou de la génération de nouvelles données à partir des prélèvements conservés. De ce fait, la distinction entre conservation des prélèvements à visée sanitaire et à visée de recherche va tendre à se réduire, voire disparaître.

Ainsi le besoin de partager les données et les prélèvements au niveau national va devenir prioritaire et nécessite de répondre à plusieurs enjeux :

- Pour partager les données, il est nécessaire de les standardiser et de les structurer. Les équipes scientifiques doivent développer par thématique pathologique leurs référentiels de données cliniques, épidémiologiques, biologiques et génomiques en définissant en commun la sémantique, l'ontologie et les formats de chaque variable. Ces travaux doivent en premier lieu intégrer les référentiels nationaux, tels que le set de données minimum de caractérisation des prélèvements tumoraux et les données prévues pour être collectées dans le Dossier communiquant de cancérologie (DCC). Cette démarche a déjà été initiée dans le cadre du groupe de travail inter-SIRIC « Osiris ».

Outre l'élaboration des référentiels de données, c'est la normalisation et la structuration des comptes-rendus médicaux qui sera déterminante. L'obligation pour tous les responsables médicaux (y compris dans le secteur privé) de renseigner les dossiers patients à travers des documents électroniques normalisés permettra un assemblage de données de qualité dans des entrepôts de données.

- D'un point de vue informatique, il s'agira de mettre en œuvre des solutions informatiques pour assembler toutes les données d'un patient, et toutes les données d'une cohorte de patients, afin de rendre possible des exploitations de données approfondies, selon les droits d'accès accordés aux professionnels de santé et aux chercheurs. La question sera de définir comment intégrer toutes les données d'un patient ou d'une cohorte, alors que les données sont produites de façon multicentrique.

- D'un point de vue éthique et réglementaire, la nécessité incontournable de partager à grande échelle les ressources biologiques et les données pour la recherche comme pour les soins va induire des changements fondamentaux. Les modalités d'information et d'obtention du consentement du patient devront être considérées différemment. Compte tenu de l'éventail important des possibilités d'utilisation des données et des ressources biologiques, il apparaît d'une part difficile de définir ou prévoir précisément toutes les utilisations, et d'autre part difficile de transmettre une information claire et compréhensible pour tous. La finalité est d'autant plus complexe à définir et à transmettre de façon uniforme que les projets s'organisent majoritairement de façon multicentrique et rétrospective. Une réflexion devra être menée sur la notion de « finalité et consentement large », ou sur la notion de « consentement dynamique » ou à « périmètres variables ».
- Le dernier enjeu majeur est celui de la gouvernance pour définir les conditions d'accès à cette nouvelle génération de collections de ressources biologiques. Celles-ci sont par nature en quantité limitée et constituent de ce fait un patrimoine scientifique d'envergure nationale qu'il convient de valoriser au mieux. À ce jour, deux modèles sont opérationnels :
 - les biobanques cèdent les échantillons qu'elles conservent pour des projets de recherche selon des modalités qui sont propres à chacune d'entre elles ;
 - les BCB ont mis en place une organisation nationale en réseau centrée sur une pathologie spécifique. Chaque BCB donne accès aux données qu'elle a collectées et cède les prélèvements dont elle est en charge selon des règles de gouvernance qui ont été établies au préalable. Ce point est particulièrement crucial pour les pathologies rares, pour lesquelles les prélèvements sont peu nombreux et parfois de petite taille.

Le modèle mis en place par les BCB préfigure celui des collections de ressources biologiques de nouvelle génération qui se mettront en place dans le cadre du développement de la médecine de précision. L'expérience acquise montre que la structuration d'une BCB est complexe et ne peut être déclinée pour tous les cas de figure. Lorsqu'il n'existe pas de BCB, les modalités de gouvernance devront être définies pour optimiser la valorisation scientifique des collections ainsi constituées et attribuer les ressources biologiques selon une procédure de décision collégiale et multidisciplinaire.

5 L'ENJEU DE LA RECHERCHE EN ONCOPÉDIATRIE: GUÉRIR PLUS D'ENFANTS ET MIEUX

Les cancers pédiatriques sont des maladies rares, représentant 1 à 2% des cancers. Chaque année, environ 2 500 nouveaux cas de cancers sont recensés chez les enfants et adolescents. Le Plan cancer 2014-2019 a fait de la pédiatrie une de ses priorités. Afin d'améliorer l'accès des enfants, adolescents et des jeunes adultes à l'innovation et à la recherche, plusieurs actions ont été mises en place dès 2014 par l'Institut national du cancer.

Fin 2014, l'INCa a labellisé un intergroupe coopérateur en cancérologie pédiatrique avec les objectifs suivants :

- développement et conduite d'essais thérapeutiques, spécialement pour optimiser les traitements et tester les désescalades de dose, afin de réduire les effets secondaires des traitements ;
- accélération et augmentation des inclusions d'enfants et d'adolescents dans les essais cliniques ;
- participation au développement des essais cliniques multi-organes, aux projets de médecine personnalisée et de médecine de précision organisés par l'INCa ;
- développement et soumission de projets de recherche translationnelle aux appels à projets de l'INCa ;
- contribution à la structuration de la recherche initiée et pilotée par l'INCa, notamment en aidant à mobiliser les chercheurs en cancérologie pédiatrique dans les programmes pluridisciplinaires, comme le prochain programme de recherche pluridisciplinaire en oncopédiatrie.

Depuis 2007, l'INCa publie chaque année un programme thématique de recherche dédié à une pathologie. Le Programme d'Actions Intégrées de Recherche sera, en 2016, dédié aux cancers pédiatriques. Il a pour objectifs de couvrir tous les champs de la recherche et de financer des projets de recherche fondamentale en biologie, épidémiologie, sciences humaines et sociales, en recherche translationnelle et clinique.

En 2015, 6 des 16 centres CLIP² ont été labellisés par l'INCa pour leur expertise en pédiatrie. Ils sont situés à Villejuif (Gustave Roussy associé à l'hôpital Trousseau et l'hôpital Robert Debré),

Paris (Institut Curie), Nantes (CHU et ICO), Marseille (AP-HM), Lyon (iHOPE) et Lille (CHU et Centre Oscar Lambret). Ils prennent part au réseau européen dédié aux thérapies innovantes pour les enfants atteints de cancer (ITCC). Ils ont tous déjà inclus des enfants dans des essais cliniques de phase précoce. Ces centres sont labellisés pour 4 ans avec un financement de l'INCa et de la Ligue nationale contre le cancer. Chacun d'eux a mis en place une structure et un personnel dédiés aux essais cliniques. Leurs installations sont adossées à celles des CLIP² pour les adultes, renforçant ainsi les liens entre eux et permettant le partage d'expertise.

Ces centres traitent à la fois les tumeurs solides et les cancers hématologiques. Ils vont également se focaliser sur la médecine de précision. Dans cette optique, les 6 centres pédiatriques participent aux projets de recherche guidés par la génomique MAPPYACTS et eSMART décrits ci-dessous. La labellisation et le financement des centres vont permettre aux laboratoires pharmaceutiques internationaux de collaborer avec les CLIP² pour la mise en place d'essais précoces testant des molécules innovantes. Ces CLIP² vont également proposer la mise en place de nouvelles méthodes de développement de médicaments spécifiques aux enfants.

Le Plan cancer 2014-2019 fixe comme objectif d'offrir aux enfants, aux adolescents et aux jeunes adultes des soins appropriés en fonction de leurs types de cancer. Trop peu de médicaments sont développés pour les enfants, car ils concernent peu de patients et touchent des populations fragiles. En ce qui concerne l'accès aux médicaments innovants, le Plan cancer 2014-2019 encourage une politique générale de priorisation du développement de médicaments, notamment des médicaments en oncologie pédiatrique, et de méthodologies appropriées pour les essais cliniques incluant les enfants.

La recherche en oncopédiatrie : une étude bibliométrique

La recherche en oncopédiatrie représente 6% des publications scientifiques françaises dans le domaine du cancer, avec une visibilité supérieure à la norme. Elle se distingue également par le niveau d'excellence de ses publications (2,12% du Top 1% des publications les plus citées). Environ 1% de ces articles sont publiés dans des revues scientifiques ou médicales à haut facteur d'impact. De plus, dans ce domaine, la France est la première dans le monde en termes de publications faites en collaboration avec l'industrie.

Pédiatrie	Rang (nombre de publications)	Part du corpus Monde (%)	Top 1% publications les plus fréquemment citées (%)	Collaborations internationales (%)	Collaborations industrielles (%)
USA	1	35,25	1,81	27,64	1,9
Allemagne	2	7,35	2,25	50,09	2,13
Grande-Bretagne	3	7,15	2,53	52,68	2,31
Italie	4	6,21	1,72	39,28	1,51
Chine	5	5,95	0,52	20,4	0,64
Canada	6	5,61	2,78	53,86	2,03
Japon	7	5,32	0,84	16,72	0,88
FRANCE	8	5,26	2,12	45,74	3,94
Turquie	9	3,70	0,36	10,25	0,18
Pays-Bas	10	3,41	2,94	57,48	3,14

De plus, pour renforcer la connaissance des mécanismes sous-jacents des cancers pédiatriques et développer des médicaments spécifiques, plusieurs tumeurs de l'enfant auront un séquençage complet de leur génome. L'INCa et la DGOS soutiennent depuis 2014 un projet international (MAPPYACTS) visant à déterminer le profil moléculaire des tumeurs, afin de proposer une thérapie ciblée adéquate.

MAPPYACTS, pour stratification thérapeutique chez les enfants et les jeunes adultes, utilise le séquençage complet de l'exome et le séquençage de l'ARN des tumeurs pour détecter les altérations génomiques pouvant être des cibles thérapeutiques. Les patients en échec thérapeutique peuvent, ensuite, être inclus dans un des bras de traitements, selon le profil moléculaire de leur tumeur, de l'essai clinique eSMART qui teste 10 médicaments différents. eSMART est un programme AcSé spécifiquement dédié aux enfants et jeunes adultes. Le programme AcSé a été mis en œuvre en 2013 pour fournir aux patients en situation d'échec thérapeutique ou en rechute, un accès sécurisé aux thérapies ciblées. Tous les essais cliniques AcSé ont récemment été ouverts aux enfants.

Enfin, il est important de souligner l'apport des associations de patients et de parents qui sont très impliquées et actives. L'Institut national du cancer veille à les rencontrer régulièrement et à échanger sur les résultats des actions destinées aux cancers pédiatriques du Plan cancer 2014-2019.

6

DÉMOCRATIE SANITAIRE ET SCIENTIFIQUE DANS LE PLAN CANCER 2014-2019

6.1. UN OBJECTIF DU PLAN CANCER...

En complément des mesures visant à renforcer les capacités de chaque individu à se déterminer de façon autonome sur les questions liées à la maladie et plus largement à la santé, le Plan cancer 2014-2019 prévoit le renforcement de l'implication collective des patients et des usagers du système de santé dans l'élaboration et la mise en œuvre des politiques de lutte contre les cancers, sur les plans sanitaire et scientifique. L'un des objectifs du Plan est dédié au déploiement de la démocratie sanitaire dans le champ du cancer (Objectif 14: «Faire vivre la démocratie sanitaire») et répond à l'une des trois grandes orientations de la Stratégie nationale de santé qui vise à «affirmer les droits des patients et des usagers, les impliquer dans l'organisation et l'évolution de notre système de santé».

L'Institut national du cancer s'est engagé dans cette démarche depuis plusieurs années. Dans le domaine de la recherche en particulier, la participation des représentants des usagers aux comités d'évaluation des appels à projets organisés par l'Institut a été initiée dès 2011. Un ou deux représentants participent ainsi aux débats, enrichissant la prise de décision, dans des contextes complexes sur le plan scientifique ou linguistique (débats en anglais). De plus, l'Institut a signé en 2012 un accord de partenariat avec la Ligue nationale contre le cancer pour que le Comité de patients pour la recherche clinique de la Ligue relise les protocoles des études lancées par les promoteurs académiques et industriels. Cet accord a conduit à la relecture de 97 protocoles en 2014, dont cinq ayant trait à la conception des protocoles (deux lettres d'intention au PHRC et trois préprojets de protocoles ou synopsis avancés). Une trentaine de promoteurs ont adressé leurs protocoles dont 11 CLCC, 7 CHU, 5 groupes coopérateurs et 6 laboratoires pharmaceutiques. Parallèlement, un travail est engagé avec les promoteurs afin que ce Comité de patients soit associé à la vulgarisation des résultats des essais cliniques.

6.2. ...ET UN ENGAGEMENT DU PROJET D'ÉTABLISSEMENT

L'engagement de l'INCa dans la démocratie sanitaire a été formalisé dans le cadre de son projet d'établissement et constitue l'une des orientations stratégiques de l'établissement pour la période 2012-2015. Il s'agit d'associer pleinement les parties prenantes de la lutte contre les cancers – patients, proches, professionnels... – aux programmes d'actions de l'Institut pour en accroître la pertinence et l'efficacité. Pour ce faire, l'Institut a rédigé une charte régissant ses relations avec ses parties prenantes et a constitué en février 2013 un Comité des usagers et des professionnels (Comup), instance de consultation permanente placée auprès de la présidente de l'INCa. À l'issue d'un appel à candidatures, 28 membres ont été sélectionnés dont 14 représentants des personnes malades, de leurs proches et des usagers du système de santé (collège des usagers), et 14 professionnels de la santé, de la recherche et du secteur social (collège des professionnels), pour un mandat de trois ans. Le COMUP se réunit de façon trimestrielle, combinant séances plénières et ateliers. Madame Élisabeth Bernigaud, membre du collège des usagers, a été élue présidente de l'instance. Elle la représente au conseil d'administration de l'Institut, et est également membre du comité stratégique du programme AcSé.

Les assemblées plénières permettent à l'INCa de présenter des actions à fort enjeu pour lesquelles l'avis et l'expérience des membres du Comup sont attendus.

Différentes thématiques de recherche ont ainsi été débattues, telles que :

- la perception des patients et les mesures de soutien à la recherche clinique en cancérologie ;
- le programme de recherche et d'interventions pour réduire le tabagisme et infléchir la prévalence des cancers liés au tabac (PRIORITÉ Cancers Tabac).

D'autres travaux ont pu faire apparaître des besoins et des questions de recherche, par exemple :

- la recherche sur la fin de vie et le cancer ;
- la production de synthèses des résultats de recherche disponibles, pour cerner l'impact économique de la maladie sur les ressources financières du foyer d'une personne malade.

6.3. OUVERTURE DU CONSEIL SCIENTIFIQUE AUX REPRÉSENTANTS DES USAGERS

En réponse à l'action 14.1 du Plan cancer qui vise à généraliser pour le cancer la participation des usagers dans les instances de pilotage, de gestion ou de production de soins ou de recherche, l'Institut a souhaité ouvrir son conseil scientifique aux représentants des usagers. Madame Dominique David, présidente de l'Association pour la recherche sur les tumeurs cérébrales (ARTC-Sud), et Madame Estelle Lecoïnte, présidente des associations InfoSarcomes et AFPG-Ensemble contre le GIST, ont ainsi été nommées au mois de mars 2015 membres du conseil scientifique de l'INCa par les ministres en charge de la santé et de la recherche, pour un mandat de cinq ans. Elles sont également sollicitées pour participer au suivi et à l'évaluation à mi-parcours du programme SIRIC.

6.4. LA DÉMOCRATIE SANITAIRE AVEC LES PARTENAIRES DE L'INCa

L'Institut a également engagé un dialogue avec ses partenaires, membres du GIP ou organismes intervenant dans le champ du cancer, sur leurs modalités de coopération avec les usagers du système de santé. Les procédures de labellisation organisées par l'Institut intègrent désormais cette préoccupation – ce fut notamment le cas pour les labellisations d'intergroupes coopérateurs de recherche clinique et des Cancéropôles, menées en 2014.

En regard, l'Institut mobilise les associations dont la vocation est de représenter les personnes atteintes de cancers, pour qu'elles se rapprochent des structures de recherche. La réunion d'échanges avec les associations organisée le 31 mars 2015 à l'Institut a ainsi permis de valoriser des expériences de coopération entre acteurs de la recherche et acteurs associatifs, tout en identifiant les freins et les leviers qui peuvent faciliter ces coopérations.

ANNEXES

1 PROPOSITION D'ORGANISATION NATIONALE D'ANALYSE ET DE STOCKAGE DES DONNÉES GÉNÉRÉES

Ce rapport tente d'estimer les besoins nécessités à l'avenir par le séquençage de nouvelle génération (NGS) des cancers dans la pratique médicale en termes d'infrastructure et d'organisation en bio-informatique. Le plan, envisagé sur dix ans, est limité à la France, même s'il est évident que cette organisation devrait être coordonnée avec d'autres initiatives européennes ou internationales.

Il existe bien sûr de nombreuses incertitudes à différents niveaux qui rendent cet exercice difficile et probablement limité, si nous souhaitons une meilleure estimation qu'avec un ordre de grandeur et si nous ne proposons qu'un seul scénario. Néanmoins, les estimations contenues dans ce rapport et surtout, la liste des éléments à prendre en compte, ont pour objectif de fournir un cadre pour la prise de décision. Elles devront être adaptées en fonction des options stratégiques choisies et des contraintes imposées par la situation des partenaires (décideurs, limites techniques, problématiques éthiques et juridiques). Ces paramètres sont également examinés ci-dessous.

1.1. STRATÉGIE D'ANALYSE

PATIENTS ANALYSÉS

Il est supposé que d'ici quelques années, tous les nouveaux cas de cancers, ainsi que les rechutes, seront à l'avenir analysés par NGS. Il est estimé 350 000 nouveaux cas de cancers par an et environ 50 000 rechutes, donc un total de 400 000 tests par an. L'hypothèse faite est que tous ces cas auront le même type d'analyse. Il est à envisager qu'à court terme, seules les tumeurs d'un sous-ensemble de patients seront séquençées (par exemple, les patients avec des métastases réfractaires), réduisant ainsi la taille du problème d'un ou de deux ordres de grandeur.

TYPES D'ANALYSE

Le groupe de travail suppose que le génome et le transcriptome seront analysés. Le séquençage de l'ARN sera la technique de

choix pour le transcriptome, alors que le séquençage ciblé, le séquençage de l'exome entier (WES) ou le séquençage du génome entier (WGS) seront utilisés pour le génome. Le WGS est plus simple à mettre en place, plus facile à analyser (moins de biais), mais il a également des inconvénients : il est pour le moment plus cher (environ deux fois plus pour une couverture classique), il produit énormément de données (mais nous pourrions ne conserver que les identifications de variations de séquence par rapport au génome de référence, ou même uniquement les régions des gènes, ou bien utiliser un format compressé avec une perte acceptable d'informations), et pourrait ne pas être utile in extenso à des fins médicales avant longtemps. D'un autre côté, l'absence de capture (contrairement au WES) semble le rendre plus fiable, à la fois pour estimer le nombre de copies et pour identifier les variations de séquence (<http://biorxiv.org/content/early/2014/10/14/010363.article-info>). Il faut noter que la couverture devra être adaptée pour couvrir la cellularité des biopsies et l'hétérogénéité tumorale.

Une autre stratégie pourrait être de ne pas séquencer en profondeur, mais seulement d'évaluer les translocations et le nombre de copies, et de réaliser parallèlement un séquençage ciblé en profondeur (> 200 X) pour trouver des mutations (au moins jusqu'à ce que le WGS en profondeur (> 200 X) soit en place). Cela réduirait par 10 les volumes de données brutes mais l'hétérogénéité tumorale et la faible clonalité pourraient compromettre cette stratégie. À l'avenir, il serait nécessaire d'y inclure également l'analyse de biopsies liquides (ADN tumoral circulant, cellules tumorales circulantes).

STRATÉGIE D'ANALYSE DES ÉCHANTILLONS (COMBIEN D'ÉCHANTILLONS PAR PATIENT ? COMBIEN D'ANALYSES ?)

On suppose que les génomes normaux et tumoraux seront séquençés, ce qui serait nettement préférable pour obtenir une identification efficace des variants. À long terme, on suppose également que l'hétérogénéité tumorale devra être évaluée et

qu'à cet effet, plusieurs échantillons par tumeur pourraient être analysés. Nous envisagerons que soit un (option minimale) ou soit cinq (option haute) échantillons par patient seront analysés, à la fois pour le génome et pour le transcriptome. Au total, cela représente entre 1,2 et 4,4 millions d'analyses (de 800 000 à 2 400 000 de génomes et de 400 000 à 2 000 000 de transcriptomes) par an. Il faut noter que plusieurs séquençages par an et par patient pourraient également devenir nécessaires à un moment donné pour garantir l'étude longitudinale des tumeurs.

1.2. VOLUMES

POLITIQUE DE STOCKAGE

L'une des principales questions posées pour estimer les volumes concerne la politique de conservation des données : quelles données seront stockées ? Combien de temps seront-elles conservées ? Comment et pour qui les rendra-t-on disponibles ? Le tableau ci-dessous rapporte les volumes des données qui seraient produites par an en utilisant des solutions standards Illumina, pour un échantillon (données brutes et identifications de variations de séquence) ou pour un patient et pour 400 000 patients (dans les cas d'un ou de cinq échantillons analysés) (Tableau 32).

Tableau 32. Volumes de données produites par an

Volumes des données de séquençage	Données brutes 1 échantillon	Identifications de variations de séquence (VCF) 1 échantillon	5 échantillons tumoraux + 1 échantillon normal 400 000 (identifications de variations de séquence - données brutes)		1 échantillon tumoral + 1 échantillon normal 400 000 (identifications de variations de séquence - données brutes)	
WGS 200 X	1 000 Go	1 Go	6-6 000 Go	2,4-2 400 Po	2-2 000 Go	0,8-800 Po
Séquençage de l'exome 100 M de paires	30 Go	0,25 Go	1,5-180 Go	0,6-72 Po	0,5-60 Go	0,2-24 Po
Séquençage ciblé 1000 X des centaines de gènes	1 Go	10 MB	0,06-6 Go	0,024-2,4 Po	0,02-2 Go	8 To-0,8 Po
Séquençage de l'ARN 80 M de paires	12 Go	0,2 Go	1-60 Go	0,4-24 Po	0,2-12 Go	0,08-4,8 Po

Par exemple, avec le premier scénario (5 échantillons par patient), les volumes totaux seraient de 2 424 Po par an pour les données brutes avec le WGS 200 X et le séquençage de l'ARN de 80 millions de paires. Si 1 échantillon seulement par patient est analysé (deuxième scénario), ces volumes seraient tout de même d'environ 804,8 Po. Même avec cette stratégie plus économique, près d'un exaoctet de données (1 000 Po) sera produit chaque année.

Avec le deuxième scénario, le stockage des données brutes sur 5 ans nécessiterait une capacité de stockage de 4,024 Po (> 4 exaoctets). Si seules les identifications de variations de séquence sont conservées (et pas les données brutes), 0,88 Po de stockage par an serait nécessaire, voire moins (0,28) si le séquençage de l'exome est utilisé au lieu du WGS. Naturellement, la réduction de la couverture (par exemple, 40 millions de paires par séquençage de l'ARN) réduirait en conséquence les

volumes de données brutes. À l'inverse, l'augmentation à 5 du nombre d'échantillons par patient (en particulier pour évaluer l'hétérogénéité) produirait plus de 12 exaoctets si le WGS est utilisé.

Il convient de noter une fois de plus que ces chiffres sont seulement des ordres de grandeur et des estimations pour des données sans perte d'informations. Une réduction du volume d'un moins un ordre de grandeur pourrait aussi être anticipée grâce à l'utilisation de techniques de compression des données avec pertes. Cela nécessiterait une étude ad hoc préliminaire.

Le stockage à long terme de toutes les données brutes ne semble pas à l'heure actuelle réaliste car les ordres de grandeur dépassent par exemple les capacités réelles de France Génomique, (structure financée par le PIA), ou d'autres installations de stockage de grande envergure comme le TGCC (CEA HPC) ou l'IDRIS (CNRS).

À notre connaissance, aucun hôpital en France n'a une capacité de stockage de plus de 2 Po, et la plupart des hôpitaux ont juste quelques centaines de To. Cependant, on peut imaginer que cela sera techniquement plus facilement réalisable d'ici 2020-2025, mais comme le temps de doublement de la densité de stockage a fortement augmenté, actuellement à 5 ans, le coût du stockage d'un tel volume restera probablement inacceptable (même s'il diminue).

La première question à se poser concerne la justification de ce stockage. D'un côté, on peut s'attendre à ce que la performance de l'analyse du séquençage atteigne un certain niveau et que la qualité des résultats devienne assez fiable pour ne pas avoir à conserver les données brutes. D'un autre côté, il est difficile de prédire quand cette stabilisation technologique aura lieu.

La question de la réglementation de l'enregistrement des données médicales associées doit également être examinée, afin de définir les données à conserver. Il est à noter que le centre de stockage des données doit aussi respecter la réglementation en matière de stockage de données biomédicales. Il est fort probable que ce contexte juridique évolue à l'avenir avec la généralisation de l'analyse par NGS et son potentiel pour la recherche biomédicale et l'amélioration de la médecine.

ORGANISATION DU STOCKAGE DES DONNÉES

Trois options sont envisagées pour l'organisation des données. Dans la première, toutes les données sont traitées localement dans chaque plateforme de séquençage. Dans la deuxième, toutes les données sont transmises via des plateformes de séquençage à haut débit disséminées sur tout le territoire national à une dizaine de pôles régionaux (par exemple dans les SIRIC ou des centres de lutte contre le cancer), où elles sont stockées. Dans la troisième, les données sont centralisées dans un centre national (le niveau régional peut toujours être présent) qui intègre tous les résultats (il peut intégrer toutes les données ou uniquement une version réduite de celles-ci comme les identifications de variations de séquence). Cette option offre une duplication qui serait utile pour garantir la préservation des données. De plus, cela faciliterait l'exploitation des données dans le contexte de recherche scientifique ou de santé publique. Il est à noter qu'il faudrait un réseau adéquat disponible, probablement pour des raisons réglementaires, mais également pour la performance, surtout si les délais d'attente pour transmettre les résultats aux cliniciens doivent être courts (quelques jours). Ceci plaide en faveur de solutions plus locales (régionales). En comparaison, un réseau similaire à RENATER garantirait une bande passante de 10 Gbit/seconde, ce qui représente environ 40 Po par an, compatible avec le volume anticipé, au moins pour certaines

options de séquençage et de politique de stockage exposées dans le tableau ci-dessus.

1.3. SÉQUENÇAGE ET ORGANISATION DES DONNÉES

ORGANISATION DE LA PRODUCTION (SÉQUENÇAGE) DES DONNÉES

La production des données est sujette à de nombreuses contraintes qui limitent le mode d'organisation envisageable. La première est liée au cycle de vie des échantillons, qui doit être compatible avec la prise en charge médicale des patients. Un autre aspect concerne la nécessité de répondre aux besoins de toute la population de patients atteints de cancer à travers le territoire national. D'un autre côté, une dissémination excessive des plateformes devra être évitée, car elle nécessiterait une duplication excessive des ressources et compliquerait leur coordination. Ces éléments plaident pour une organisation reposant sur une série de plateformes couvrant le pays, centralisée à l'échelon régional autour de quelques structures telles que les SIRIC ou des structures comparables et interconnectées entre elles, afin d'échanger leurs expériences et d'apporter des options de sauvegarde en cas de difficulté temporaire. Cette organisation préserverait l'efficacité, tout en couvrant correctement le territoire et en reliant le projet aux structures médico-économiques régionales et infranationales.

GESTION DES DONNÉES

Il convient de souligner qu'en plus du stockage des données proprement dit, un système de gestion des données solide et efficace sera également nécessaire, non pour les données séquencées elles-mêmes (qui sont de simples fichiers), mais pour les métadonnées associées (centre de production, identification des patients à l'inclusion, etc.) afin d'obtenir une traçabilité et une récupération parfaites des données.

Certains dossiers médicaux (le fichier médical électronique de chaque patient atteint d'un cancer) devront être intégrés pour développer un ensemble complet d'informations que les médecins pourront interroger et utiliser comme référence lorsqu'ils traiteront un patient donné. Ceci pose la question de l'organisation locale du dossier médical électronique, ainsi que de la collecte et de la structuration des données, grâce à des ontologies appropriées. Cette question mérite une étude spécifique et n'est pas traitée dans ce document.

ORGANISATION DU TRAITEMENT DES DONNÉES

Indépendamment du stockage des données, la question du traitement bio-informatique des données doit être abordée. En particulier, est-ce que cela devrait être réalisé localement ou de manière centralisée dans un centre informatique de haute performance ? Même si la centralisation permet d'éviter la duplication, elle a de nombreux inconvénients qui la rendent peu pratique : elle nécessite des transferts de données brutes considérables, et elle rend toutes les plateformes dépendantes d'un équipement centralisé et d'une bande passante de réseau, ce qui peut entraîner un retard en cas de problème d'un de ces composants essentiels. Bien évidemment, le traitement informatique local devrait être effectué de façon à assurer une traçabilité totale et, toutes les installations informatiques locales devraient être configurées et administrées de la même façon. La gestion coordonnée des nœuds et des logiciels devrait être assurée à l'échelon national.

Le traitement bio-informatique des données devra être standardisé à la fois en termes de :

- procédures de contrôle qualité (par exemple, contrôle qualité des données brutes, appariement tumoral/normal correct, intégrité des données) ;
- analyse de haut niveau (identification de variations de séquence, nombre de copies, etc.).

Le coût du traitement des données variera évidemment considérablement en fonction des options : le WGS, le séquençage de l'exome ou le séquençage ciblé. La différence peut atteindre deux ordres de grandeur en termes de temps de processeur nécessaire.

Il convient de noter qu'il sera peut-être difficile d'installer et de maintenir en activité toutes les plateformes de séquençage nécessaires à l'infrastructure informatique si l'on choisit le WGS, auquel cas cette infrastructure sera éventuellement partagée à l'échelon régional (par exemple, dans les SIRIC).

1.4. PARTAGE DES DONNÉES AFIN D'AMÉLIORER LA PRISE DE DÉCISION THÉRAPEUTIQUE ET POUR LA RECHERCHE

Évidemment, les innombrables données produites dans le contexte médical seront d'un grand intérêt pour la recherche clinique et biologique dans le domaine du cancer, à condition que les consentements éclairés aient été obtenus et/ou que toutes les exigences éthiques et légales soient remplies : études épidémiologiques, études cliniques rétrospectives et recherche

plus fondamentale. Une question centrale est de savoir si l'utilisation à des fins de recherche nécessiterait et justifierait l'accès aux données brutes ou si les identifications de variations de séquence suffiraient. Actuellement, de nombreux projets utilisent les données brutes et ne pourraient être menés sans elles. Néanmoins, il est prévu que ces exigences diminuent à l'avenir (même s'il est difficile de dire quand) et que la différence de coût entre les deux options (stocker des données brutes ou uniquement des identifications de variations de séquence) soit si importante qu'un nombre limité de projets de recherche seront difficiles à financer. Pour indication, le coût actuel d'un stockage d'1 Po est évalué à environ 1,5 million d'euros pour 5 ans aujourd'hui. Un aspect important du partage des données est naturellement l'amélioration de la prise de décision thérapeutique. Il est prévu que la compilation des analyses génomiques, des traitements et des dossiers médicaux constituera une ressource de référence performante pour les oncologues médicaux. Cette base de données sera accessible, soit directement par les oncologues, soit via des algorithmes qui permettraient d'identifier le traitement le plus prometteur pour chaque patient selon l'expérience clinique accumulée et aideraient le médecin à prendre une décision éclairée pour un traitement personnalisé. Cette raison est suffisante pour justifier de faciliter l'accès à toutes les analyses génomiques et aux dossiers médicaux, ce qui suppose un certain degré de centralisation et des services d'une grande fiabilité. L'enregistrement continu de données cliniques et de données génomiques dans cette base de données doit être organisé dans le but d'améliorer jour après jour les algorithmes de la prise de décision basée sur des modifications génétiques des cellules tumorales.

1.5. ENJEUX DE FORMATION

Un aspect essentiel de ce projet est la formation du personnel concerné : ingénieurs pour les plateformes de NGS, bio-informaticiens et médecins. Nous prévoyons une situation similaire à celle qui a eu lieu lorsque l'IRM a été développée : tous les médecins (les oncologues en premier) devront être capables de comprendre le diagnostic basé sur le NGS et les rapports théranostiques ; ces rapports seront établis par des médecins spécialisés dans le NGS et qui maîtriseront les tenants et aboutissants de cette technique et ses conséquences en matière de soins des patients. Les spécialistes et les non spécialistes devront tous recevoir des formations adaptées.

1.6. CONCLUSION

Les prévisions concernant l'infrastructure informatique nécessaire à l'avenir pour l'analyse des cancers par NGS dans la pratique médicale sont un exercice incertain. À différentes étapes, il y aura des options à choisir et pour lesquelles nous n'avons pas à l'heure actuelle assez d'éléments pour définir l'option optimale. Chaque option pourrait avoir des répercussions de deux ordres de grandeur sur la dimension de la solution nécessaire. De plus, des compromis devront probablement être faits entre les coûts futurs des biotechnologies et de l'infrastructure informatique (inconnus à ce jour), et une situation idéale de traçabilité totale des résultats et un accès illimité aux données scientifiques pour la recherche garantis (tout en préservant la confidentialité, bien sûr).

Parmi les principaux paramètres influençant la dimension de l'infrastructure, il y a :

1. le nombre d'analyses par échantillon ;
2. la stratégie de séquençage (par exemple, WGS ou séquençage de l'exome ou séquençage ciblé, et leurs couvertures respectives) ;
3. l'évolution des biotechnologies (coût, performance et politique stratégique des fournisseurs) ;
4. la politique de stockage (identifications de variations de séquence, données compressées avec perte ou données brutes ? Durée de conservation des données ?). Il apparaît douteux que nous pouvons envisager de conserver toutes les données brutes dans le cas du WGS.

Malgré ces incertitudes, nous pouvons prévoir que la génomique générera des centaines de pétaoctets par an, voire des exaoctets de données. Toutes ces données n'auront pas à être stockées, mais après analyse et compression, nous devons stocker des pétaoctets chaque année.

Il convient de remarquer qu'à ce stade une solution centralisée pour héberger les données de tous les patients français et une organisation en étoile peuvent être toutes les deux envisagées.

Nous pouvons proposer deux scénarios comme exemples parmi d'autres possibilités :

- Dans un premier scénario, le séquençage de l'exome ou le séquençage ciblé, et le séquençage de l'ARN sont réalisés sur 5 échantillons par patient et seules les identifications de variations de séquence sont stockées. Un service national centralisé de banque de données des séquences tumorales est

mis en place et nécessite une infrastructure avec quelques Po de stockage et des noyaux de 10 K pour lancer le processus informatique. Chaque année, quelques Po supplémentaires devront être ajoutés pour accumuler la quantité croissante de données et, de ce fait, l'équipement devrait être mis à jour et remplacé après 5 ans.

Tout ceci, y compris les exigences concernant la bande passante, est compatible avec la technologie actuelle. Des centres tels que l'Institut Curie ont des installations qui sont seulement d'un ordre de grandeur inférieur à ce nombre, rendant réaliste le changement d'échelle dans les 5 prochaines années.

- Dans un second scénario, le WGS est choisi en plus du séquençage de l'ARN et seulement les identifications de variations de séquence (toutes) sont stockées. Les analyses informatiques sont réalisées localement et sont ensuite centralisées. Dans ce cas-là, 8 centres régionaux avec un stockage d'environ un Po et des noyaux de 3 K sont nécessaires, ainsi qu'un nœud central avec des capacités 10 fois supérieures.

Finalement, on ne peut exclure un scénario intermédiaire dans lequel, durant une période transitoire (au moins jusqu'à ce que les procédures et le logiciel soient stabilisés), toutes les données brutes devraient être également stockées.

Quel que soit le scénario, il faut actuellement prévoir le développement et l'organisation des installations informatiques ayant des capacités une à trois fois supérieures à celles dont nous disposons pour le moment dans le domaine de la cancérologie et de la médecine. Il faudra répondre aux questions de la qualité et de certification à tous les niveaux de l'organisation, y compris pour le séquençage, l'infrastructure informatique et les solutions logicielles. La préservation des données nécessitera également que les données soient dupliquées ou tripliquées, avec des répercussions de même proportion sur les volumes de stockage (ou sur le coût) présentés ci-dessus.

Une des dernières questions essentielles concerne l'implication de partenaires privés dans la mise en place et le management de telles installations, à la fois pour le séquençage, l'analyse et le stockage des données. Étant donné l'évolution rapide de la technologie dans les domaines à la fois bio-technologique comme informatique et bio-informatique, la sous-traitance pourrait offrir une plus grande flexibilité. Néanmoins, cela comprendrait également des contraintes comme une certaine fragilité, une forte dépendance et un coût plus élevé.

2

LE REGISTRE DES ESSAIS CLINIQUES

Grandes étapes de gestion du registre des essais de recherche clinique de l'INCa

	2007-2008	2009-2010	2011-2012	2013	2014	2015
Collaborations nationales	<ul style="list-style-type: none"> • Instauration d'un dialogue avec l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament, ex AFSSAPS). 	<ul style="list-style-type: none"> • 2009 : Accord entre l'INCa et l'ANSM favorable à la transmission des informations sur les essais cliniques de médicaments autorisés par l'ANSM. • 2010 : collaboration opérationnelle avec l'ANSM. • Plusieurs réunions avec l'ASIP santé (Agence des systèmes d'information partagés de santé) en vue de développer l'accès des médecins au registre pendant des consultations multidisciplinaires des patients. 	<ul style="list-style-type: none"> • Au total, 325 essais ont été transmis par l'ANSM (depuis septembre 2010) ; 174 essais ont été inscrits dans le registre de l'INCa. • Discussion avec l'ANSM sur la transmission des informations concernant les essais non médicamenteux. • Collaboration avec les 3 principaux acteurs publics nationaux en matière d'assurance de soins de santé : affichage du lien vers le registre de l'INCa sur leur site internet. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ouverture d'une réflexion avec les sociétés Santor et Springer pour le développement d'une application mobile, « Registre des essais cliniques », à disposition des oncologues en activité. • Initiation d'une collaboration avec la Ligue nationale contre le cancer pour sensibiliser les comités de patients à la recherche clinique et l'utilisation du registre des essais cliniques. 	<ul style="list-style-type: none"> • Modification de l'accord entre l'INCa et l'ANSM pour une transmission à l'INCa de tous les essais autorisés sur le cancer. • Initiation de la procédure de récupération des résultats des essais cliniques en vue de les publier sur le site web de l'INCa, avec la collaboration des comités de patients. 	<ul style="list-style-type: none"> • Initiation d'une réflexion pour développer un site internet permettant aux promoteurs d'enregistrer directement leurs essais cliniques dans le registre.
Collaborations internationales	<ul style="list-style-type: none"> • Collaboration avec le NCI américain : transmissions directes des données issues d'essais cliniques français pour intégration au registre PDQ (Physician Data Query) du NCI. 	<ul style="list-style-type: none"> • En raison de modifications apportées par le NCI dans le processus d'enregistrement des essais, fin de la transmission directe de l'INCa dans le registre PDQ du NCI. 				
Quelques chiffres	<ul style="list-style-type: none"> • 100 essais publiés à partir de 50 promoteurs académiques. • 2008 : publication des essais cliniques menés par les industriels. 	<ul style="list-style-type: none"> • Plus de 1 000 essais cliniques publiés dans le registre. 	<ul style="list-style-type: none"> • La page internet de l'INCa la plus visitée : plus de 200 000 visites en mai 2011. 	<ul style="list-style-type: none"> • Plus de 1 500 essais cliniques publiés dans le registre. 	<ul style="list-style-type: none"> • Plus de 1 780 essais cliniques publiés dans le registre. 	<ul style="list-style-type: none"> • Plus de 1 920 essais cliniques publiés dans le registre.

Répartition des essais cliniques enregistrés selon plusieurs critères au 15 mai 2015

	Total	Ouvert
Total	1 923	602
Académique	1 177	427
Industriel	746	175

CLASSEMENT ANATOMIQUE*	Total	Ouvert
Sein	272	80
Prostate	106	35
Appareil respiratoire	196	52
Côlon and rectum	155	54
Voies aérodigestives supérieures (VADS) et ORL	90	27
Foie et voies biliaires	78	26
Appareil urinaire	66	16
Appareil génital féminin	104	40
Appareil digestif (autre que côlon et rectum)	101	29
Peau - Mélanomes	67	16
Sang - Hématologie	375	98
Système nerveux	94	32
Sarcomes	56	21
Appareil génital masculin	7	1
Système endocrinien	27	9
Métastases	73	21
Autres	180	58

TYPE DE FINANCEMENT	Total	Ouvert
Académique	330	156
Industriel	303	82
Mixte	79	20
Non précisé	394	132

INTERVENTION*	Total	Ouvert
Médicament**	1 323	348
Radiothérapie	190	75
Imagerie	112	40
Chirurgie	117	67
Greffe	57	15
Pharmacologie - Recherche translationnelle	142	38

PHASE	Total	Ouvert
I	160	52
I-II	129	43
II	619	154
II-III	26	6
III	484	123
IV	30	4
Sans	341	135

*L'addition peut être supérieure au total puisque certains essais appartiennent à plusieurs catégories.

**Inclut également des vaccins.

3

LA NOUVELLE CLASSIFICATION CSO

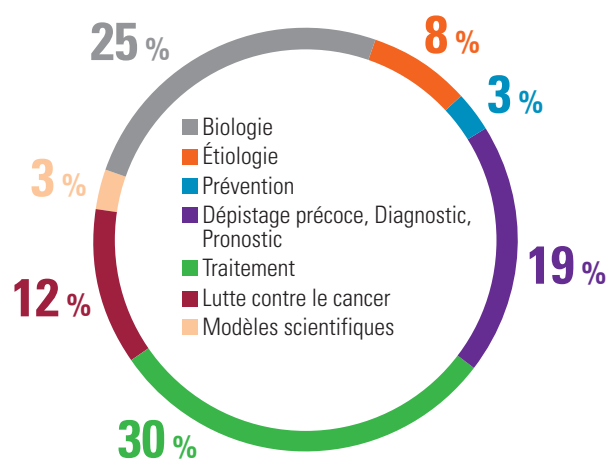
La Common Scientific Outline, ou CSO, est un référentiel d'indexation scientifique organisé autour de sept grands domaines d'intérêt de la recherche sur le cancer, dans le but de coder les projets en fonction de leurs objectifs. Le développement de la CSO établit un cadre pour améliorer la coordination entre les organisations de recherche et permet de comparer les portefeuilles de projets financés par des organismes à but non lucratifs et gouvernementaux. Les 7 grandes catégories de la CSO sont les suivantes :

- biologie ;
- étiologie (causes du cancer) ;
- prévention ;
- dépistage précoce, diagnostic et pronostic ;
- traitement ;
- lutte contre le cancer, survie et résultats de la recherche ;
- systèmes de modèles scientifiques.

En tant que membre du consortium ICRP (International Cancer Research Partnership), l'INCa et ses partenaires utilisent cette classification pour coder les projets financés.

Par exemple, la figure 25 présente la liste des investissements français en recherche sur le cancer fait par l'INCa, le ministère de la Santé (DGOS) et l'Inserm pour l'ITMO Cancer d'Aviesan en fonction de cette classification entre 2007 et 2014.

Fig. 25. Financement de la recherche sur le cancer en France entre 2007 et 2014 selon la classification CSO



Il est à noter que la répartition des investissements est homogène entre les essais cliniques et l'évaluation de molécules innovantes dans le cadre d'essais de phase précoce (CSO5 Traitement) et la recherche en biologie du cancer (CSO1 Biologie). Ces domaines sont en effet couverts par les appels à projets les plus importants de l'INCa et du ministère de la Santé (DGOS).

Par ailleurs, le développement de nouvelles technologies pour le diagnostic et le pronostic du cancer (CSO4 Dépistage précoce, diagnostic et pronostic) et les questions relatives aux soins et à la prise en charge des patients (CSO6 Lutte contre le cancer, survie et résultats de la recherche) représentent respectivement 19% et 12%. Ces financements sont en adéquation avec les priorités de la France et du Plan cancer 2014-2019.

La recherche en Étiologie (CSO2) et en Prévention (CSO3) est moins représentée, et c'est pour cette raison que le Plan cancer 2014-2019 tend à vouloir renforcer ces sujets de recherche. Afin de remplir ces objectifs, l'INCa propose un appel à projets spécifique depuis 2012, ainsi qu'une nouvelle chaire universitaire sur la recherche en prévention du cancer en 2015.

Enfin, il est à noter que les modèles scientifiques (CSO7) représentent la thématique la moins financée. Cette tendance est également observée par les partenaires internationaux utilisant également la classification CSO. En effet, les chercheurs développent de nouveaux modèles scientifiques en fonction de leurs besoins spécifiques pour la réalisation de leurs projets de recherche : ce ne sont donc pas des objectifs de recherche en tant que tels mais plutôt des outils.

Suite à cette observation, la classification CSO a été mise à jour afin de respecter les tendances de recherche des projets soumis et financés. Par conséquent, la CSO 7 a été supprimée et directement intégrée dans les différentes sections du référentiel (ressources et infrastructures). De plus, les sous-catégories ont été clarifiées et enrichies (ex : ajout de la recherche relative aux cellules souches cancéreuses).

Les 6 nouvelles sections de la CSO sont :

CSO1 BIOLOGIE

- Fonctionnement normal
- Déclenchement du cancer : aberrations chromosomiques
- Déclenchement du cancer : oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs
- Évolution du cancer et métastase
- Ressources et infrastructures liées à la biologie

CSO2 ÉTIOLOGIE (CAUSES DU CANCER)

- Facteurs exogènes liés à l'origine et à la cause du cancer
- Facteurs endogènes liés à l'origine et à la cause du cancer
- Interactions entre les gènes et/ou les polymorphismes génétiques et les facteurs exogènes et/ou endogènes
- Ressources et infrastructures liées à l'étiologie

CSO3 PRÉVENTION

- Interventions visant à prévenir le cancer : comportements personnels (non alimentaires) qui agissent sur le risque de cancer
- Interventions alimentaires pour réduire le risque de cancer et science de la nutrition dans la prévention du cancer
- Chimio-prévention
- Vaccins
- Méthodes de prévention complémentaires et parallèles
- Ressources et infrastructures liées à la prévention

CSO4 DÉPISTAGE PRÉCOCE, DIAGNOSTIC ET PRONOSTIC

- Développement de technologies et/ou découverte de marqueurs
- Évaluation de technologies et/ou de marqueurs selon les paramètres fondamentaux des méthodes utilisées
- Essais de technologies et/ou de marqueurs en milieu clinique
- Ressources et infrastructures liées au dépistage précoce, au diagnostic ou au pronostic

CSO5 TRAITEMENT

- Traitements localisés - découverte et mise au point
- Traitements localisés - applications cliniques
- Traitements systémiques - découverte et mise au point
- Traitements systémiques - applications cliniques
- Méthodes de traitement complémentaires et parallèles
- Ressources et infrastructures liées au traitement et à la prévention de la récurrence

CSO6 LUTTE CONTRE LE CANCER, SURVIE ET RÉSULTATS DE LA RECHERCHE

- Prise en charge des patients et survie
- Surveillance
- Médecine comportementale dans la population
- Services de santé, analyses des politiques économiques et de santé
- Sensibilisation et communication
- Soins en fin de vie
- Éthique et confidentialité dans le domaine de la recherche sur le cancer
- Ressources et infrastructures liées à la lutte contre le cancer, à la survie et aux résultats de la recherche

4

POINT D'ÉTAPE DU PLAN CANCER 2014-2019 ACTIONS DE RECHERCHE

GARANTIR LA CRÉATIVITÉ ET LA COMPÉTITIVITÉ DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE POUR ACCROÎTRE NOTRE CONNAISSANCE DES DÉTERMINANTS DES CANCERS

La recherche fondamentale, qui permet de progresser dans la compréhension des mécanismes de développement des cancers, est la source de tous les progrès en matière de prévention, de diagnostic et de traitements. Le Plan cancer garantit le financement d'une recherche fondamentale d'excellence en lui dédiant plus de 50% de ses crédits de recherche, via des appels à projets organisés par l'Institut national du cancer et l'ITMO Cancer d'Aviesan. Au sein de ces appels à projets seront favorisées les dynamiques interdisciplinaires alliant biologie, mathématiques,

bioinformatique, physique, chimie et sciences humaines et sociales. Les actions visant à réduire l'impact des déterminants du cancer nécessitent des efforts et des investissements dans le domaine des technologies (biotechnologies pour la santé, technologies de tous les aspects de la génomique, imagerie, robotique, instrumentations, informatique...) et dans le domaine de la santé publique (épidémiologie, dépistage et prévention). La recherche portant sur les déterminants environnementaux et sociaux des cancers sera intensifiée, mobilisant notamment la toxicologie, l'épigénétique, l'épidémiologie moléculaire et analytique et les disciplines impliquées en sciences humaines et sociales et économie de la santé.

Action 12.5 : Développer l'observation et la surveillance et améliorer la connaissance concernant les cancers liés aux expositions environnementales en population générale

Responsable et associés	INVS	ANSES, INCa, IReSP, ITMO cancer	
JALONS			
			DATE
			STATUT
<i>Publication par l'Anses d'un numéro des cahiers de la recherche faisant le point sur les projets de recherche en cours sur la thématique Cancer-Environnement</i>			01/12/2014
<i>Sélection des projets de l'APR PNR EST 2014 retenus pour financement et lancement de l'appel 2015 avec une rubrique « cancer et environnement » (Anses)</i>			01/12/2014
<i>Étude d'impact sanitaire de l'exposition aux sous-produits de chloration de l'eau potable sur le cancer de la vessie (InVS/E1).</i>			30/06/2015
<i>Sélection des projets de l'APR PNR EST 2015 retenus pour financement et lancement de l'appel 2016 avec une rubrique « cancer et environnement » (Anses)</i>			01/10/2015
<i>Analyses statistiques des niveaux de biomarqueurs d'exposition et de leurs déterminants. Rapport final du volet périnatal du programme national (InVS)</i>			31/12/2015
<i>Étude de faisabilité pour la surveillance multisites de l'incidence des cancers autour des centrales nucléaires (InVS/E3).</i>			31/12/2015
<i>Étude pilote sur l'évaluation des expositions environnementales des cas de mésothéliome recueillis dans le cadre de la DO (InVS/E2)</i>			31/12/2015

AVANCEMENT

Le numéro spécial Cancer des Cahiers de la recherche a été publié et distribué aux rencontres scientifiques du 28 novembre 2014. Il est en ligne sur le site de l'Anses <https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche>.

Les résultats de l'APR PNREST 2014 ont été publiés le 9 décembre 2014. Sur 33 projets soumis, cinq sont soutenus par l'ITMO Cancer d'Aviesan (0,89 M€). <https://www.anses.fr/fr/content/programme-national-recherche-%C2%AB-environnement-sant%C3%A9-travail-%C2%BB-33-projets-s%C3%A9lectionn%C3%A9s-57>.

Les résultats de l'Appel à projets de l'ITMO Cancer de 2015 portant sur les effets de l'exposition aux facteurs de risques environnementaux sur le cancer ont été publiés. Trente-deux projets ont été déposés, soit une augmentation de 33 % par rapport à 2014. Huit projets ont été sélectionnés pour un montant total de 3,16 M€.

Action 13.1 : Garantir l'indépendance et la créativité de la recherche en assurant un taux de financement pour la recherche fondamentale sur le cancer supérieur à 50% des crédits de l'ensemble des appels à projets de l'INCa et de l'Aviesan cancer

Responsable et associés	INCa, ITMO cancer		
JALONS		DATE	STATUT
<i>Appel à projets libre Biologie et sciences du cancer-PLBIO2014</i>		<i>31/12/2014</i>	<i>Terminée</i>
<i>Appes à projets thématiques dédiés à la recherche fondamentale-2014</i>		<i>31/12/2014</i>	<i>Terminée</i>
<i>Appel à projets libre Biologie et sciences du cancer-PLBIO2015</i>		<i>31/12/2015</i>	<i>En cours</i>
<i>Appels à projets thématiques dédiés à la recherche fondamentale-2015</i>		<i>31/12/2015</i>	<i>En cours</i>
AVANCEMENT			
L'ensemble des montants alloués aux projets dédiés à la recherche fondamentale en 2014 est de 44,18 M€ pluriannuel, soit 53% des crédits de l'ensemble des appels à projets gérés par l'INCa et l'ITMO Cancer.			
Les résultats de l'appel à projets « Physique, mathématiques, sciences de l'ingénieur appliqués au cancer-2015 » ont été publiés et 13 projets ont été retenus pour financement à hauteur de 4,80 M€ pluriannuels.			

Action 17.11 : Maintenir le principe d'appels à projets libres et compétitifs comme principale modalité de sélection des projets de recherche sur le cancer

RÉDUIRE L'INCIDENCE, LA MORTALITÉ ET L'IMPACT SOCIAL DES CANCERS PAR LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE ET LA RECHERCHE CLINIQUE

La recherche translationnelle et la recherche clinique concrétisent les découvertes issues de la recherche fondamentale en progrès de santé publique et avancées diagnostiques et thérapeutiques. Les projets de recherche qui ont pour objectif d'identifier de nouvelles opportunités de diagnostic précoce et d'améliorer la survie des malades ou qui permettront de réduire les effets secondaires et les séquelles - grâce à des traitements moins toxiques ou par des processus de désescalade thérapeutique - seront soutenus en priorité. Les populations les plus vulnérables, et en particulier les enfants et les personnes âgées, ainsi que les personnes atteintes des formes de cancers les plus rares ou les plus graves, doivent être au cœur de ces recherches.

Le Plan cancer prévoit de doubler le nombre des patients inclus dans les essais thérapeutiques, soit un objectif de 50 000 personnes incluses par an en 2019, en corrigeant les inégalités géographiques d'accès à la recherche clinique : obligation d'ouvrir des centres investigateurs dans les DOM ; meilleure répartition des équipes mobiles de recherche clinique ; amélioration de la couverture territoriale des centres d'essais précoces (CLIP²), incluant la labellisation de centres dédiés

aux enfants. En complément, l'information des patients sur les recherches en cours et à venir et sur leurs résultats sera amplifiée. Afin de soutenir la lutte contre le tabagisme, le Plan prévoit de développer un programme pluriannuel d'actions intégrées de recherche et d'intervention sur la problématique des cancers liés au tabac dont les résultats concourront à l'élaboration des stratégies de lutte plus efficaces. Au-delà du tabac, la recherche interventionnelle dans le domaine de la prévention et du dépistage des cancers sera mobilisée pour favoriser les changements de comportements et corriger les inégalités d'accès et de recours aux politiques publiques.

La compréhension des conséquences sociales du cancer et de son retentissement sur la vie des personnes malades et de leur entourage s'appuie sur des sources multiples (observatoires, baromètres, cohortes, études ad hoc). Les dispositifs d'observation et de recherche seront consolidés et la recherche en sciences humaines et sociales et en santé publique sera encouragée pour développer et actualiser les connaissances sur les trajectoires des patients et sur leurs conditions de vie jusqu'à plusieurs années après le diagnostic initial de cancer. Plus en amont, il s'agit de mieux comprendre et accompagner les politiques de prévention, incluant la vaccination, par des études en population.

Action 5.1 : Optimiser l'organisation de la recherche translationnelle en associant les financements institutionnels (DGOS/ITMO Cancer/INCa via le budget de l'ANR) dans des appels à projets uniques de l'INCa

Responsable et associés	Aviesan	DGOS, INCa, DGRI	
JALONS		DATE	STATUT
<i>Lancement annuel de l'appel à projets récurrent de recherche translationnelle (PRT-K 2014)</i>		<i>31/03/2014</i>	<i>Terminée</i>
<i>Sélection par le comité d'évaluation des projets à financer dans l'appel à projets de recherche translationnelle (Résultats PRT-K 2014)</i>		<i>31/03/2014</i>	<i>Terminée</i>
<i>Lancement annuel de l'appel à projets récurrent de recherche translationnelle (PRTK 2015)</i>		<i>31/03/2015</i>	<i>Terminée</i>
AVANCEMENT			

L'appel à projets de recherche translationnelle en cancérologie 2014 (PRT-K2014) cofinancé par l'INCa et la DGOS s'est déroulé conformément au calendrier prévu. 138 lettres d'intention ont été initialement soumises dont 47 ont été retenues à l'issue du 1^{er} comité d'évaluation qui s'est déroulé le 19 juin 2014. 16 projets ont finalement été sélectionnés pour un financement suite au 2^e comité d'évaluation qui s'est déroulé le 27 novembre 2014.

Action 5.2 : Inclure 50 000 patients par an dans des essais thérapeutiques en 2019

Responsable et associés	INCa, ITMO cancer	DGOS	
JALONS (AUCUN EN 2014-2015)		DATE	STATUT
AVANCEMENT			
Le nombre de patients inclus en 2014 est de 42 803.			

 Action 5.3 : Poursuivre l'effort de développement de centres d'essais précoces (CLIP²) pour une meilleure couverture territoriale et favoriser la création de centres dédiés aux enfants

Responsable et associés	INCa, ITMO cancer		
JALONS		DATE	STATUT
<i>Publication d'un appel à projets Essai Précoce</i>		28/04/2014	Terminée
<i>Publication de l'appel à candidatures Labellisation CLIP²</i>		08/07/2014	Terminée
<i>Notification de la labellisation des CLIP²</i>		31/03/2015	Terminée
2 nouveaux essais cliniques autorisés		31/12/2015	En cours
AVANCEMENT			
Deux appels à projets « essai clinique précoce » ont été lancés au cours de l'année 2014, le 1 ^{er} portait sur 5 molécules innovantes du laboratoire Novartis, le second sur 6 molécules du laboratoire Astra Zeneca.			
L'appel à candidatures « labellisation de centres d'essais cliniques de phase précoce » a été lancé en juillet 2014. Cela a permis de labelliser 16 centres, dont six avec une compétence en recherche clinique de phase précoce chez l'enfant.			
Juin 2015 : Dans le cadre de l'appel à projets sur les molécules du laboratoire Novartis, un essai clinique a été sélectionné ; concernant celui avec les molécules du laboratoire AstraZeneca, six essais cliniques ont été sélectionnés.			

Action 8.3 : Améliorer la prise en compte des séquelles physiques des traitements des cancers

Responsable et associés	INCa		
JALONS		DATE	STATUT
<i>Mise en place groupe transversal INCa SELT (séquelles à long terme)</i>		30/06/2014	Terminée
<i>Premier document de synthèse groupe SELT (séquelles à long terme)</i>		31/12/2014	Terminée
Lancement de l'appel à projets PHRC-K soutenant des projets de recherche clinique portant sur les mécanismes de développement des lésions séquellaires après traitement		30/06/2015	En cours
Mise à disposition d'informations sur les séquelles à destination des MG via les guides parcours		31/12/2015	En cours

Action 8.7 : Favoriser l'observation et la recherche dédiée à la prévention des risques de second cancer

Responsable et associés	Fondation ARC	INCa, IReSP	
JALONS		DATE	STATUT
<i>Validation du calendrier des actions à mener sur la durée du Plan par responsables de l'action, identification de potentiels partenaires</i>		31/12/2014	Terminée
<i>Identification des chercheurs/acteurs terrain à solliciter et concertations</i>		30/06/2015	Terminée
Publication du rapport INCa sur tabagisme des patients atteints de cancer		30/06/2015	En cours
Séminaire réunissant les acteurs potentiellement intéressés par les appels à projets qui seront lancés		31/12/2015	En cours
Kick-off des travaux du réseau pluridisciplinaire sur la thématique « professionnels de santé »		31/12/2015	Non débutée
Publication du rapport INCa activité physique et cancer		31/12/2015	Non débutée
AVANCEMENT			
La publication du rapport INCa sur tabagisme des patients atteints de cancer est reportée au 31/12/2015.			

Action 9.17 : Conforter et coordonner les dispositifs d'observation et de recherche sur la vie pendant et après le cancer

Responsable et associés	INCa	INPES, LNCC, IReSP, ITMO cancer	
JALONS		DATE	STATUT
<i>Lancement d'une étude sur les freins à la reconstruction mammaire à la suite d'un cancer du sein (LNCC)</i>		30/06/2014	Terminée
<i>Soutien de projets de recherche (IReSP)</i>		23/09/2014	Terminée
<i>Lancement du « baromètre Cancer »</i>		31/10/2014	Terminée
<i>Publication du rapport 2014 de l'Observatoire Sociétal des Cancers (LNCC)</i>		23/04/2015	Terminée
<i>Enquête terrain pour le « baromètre Cancer »</i>		31/05/2015	Terminée
Étude de faisabilité de l'Étude transversale sur la vie 5 ans après le cancer (VICAN 5)		01/09/2015	En cours
Recueil des données et enquête de terrain de VICAN 5		01/09/2015	En cours
Choix d'une thématique pour les travaux 2016 de l'Observatoire Sociétal des Cancers (LNCC)		31/12/2015	Non débutée

Action 11.13 : Améliorer la connaissance des perceptions et des comportements vis-à-vis des facteurs de risque de cancers

Responsable et associés	INCa	INPES, IReSP	
JALONS		DATE	STATUT
<i>Enquête terrain du baromètre Cancer</i>		31/05/2015	Terminée
Réunion avec les partenaires pour évaluer les besoins de faire des enquêtes en fonction de l'avancement du baromètre cancer.		30/06/2015	Non débutée
Réunion avec les partenaires pour évaluer les besoins de faire des enquêtes en fonction de l'avancement du baromètre cancer.		31/12/2015	Non débutée

Action 11.14 : Faire de la recherche interventionnelle un véritable outil de prévention et de changement de comportements

Responsable et associés	INCa	Fondation ARC, IReSP	
JALONS		DATE	STATUT
<i>Organisation colloque recherche interventionnelle contre le cancer</i>		31/12/2014	Terminée
<i>Publication de l'appel à projets récurrent Recherche Interventionnelle santé des populations</i>		30/06/2015	Terminée
Publication de l'appel à projets récurrent PRIORITE Cancers Tabac		29/08/2015	En cours

Action 17.9 : Favoriser, grâce au suivi de la qualité des pratiques cliniques, à des critères d'agrément exigeants et aux recommandations de bonne pratique, la pertinence des actes et la focalisation des moyens sur les prises en charge conformes aux standards

CONFORTER L'AVANCE DE LA FRANCE DANS LE DÉPLOIEMENT DES THÉRAPIES CIBLÉES ET DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

Au cours des deux premiers Plans cancer, la France s'est dotée d'une organisation permettant de traiter un patient en fonction des spécificités génétiques et biologiques de sa tumeur mais également en tenant compte des caractéristiques propres à la personne, qui affectent sa sensibilité au processus de cancérogénèse et aux traitements. Cette organisation unique au monde s'appuie sur le dispositif d'oncogénétique d'une part, et les plateformes de génétique moléculaire d'autre part. L'apport des nouvelles technologies du séquençage doit permettre que tous les patients à risque génétique puissent bénéficier d'un diagnostic individualisé dans des délais compatibles avec une prise en charge thérapeutique efficace. Le maillage territorial des consultations d'oncogénétique sera donc renforcé.

En ce qui concerne les plateformes de génétique moléculaire des tumeurs, leur financement sera pérennisé et les délais de réalisation des tests seront réduits. Les conditions d'analyse complète du génome des tumeurs par les nouvelles technologies de séquençage devront être mises en place d'ici la fin du Plan, en ayant démontré la faisabilité et l'utilité de cette approche. Un objectif de séquençage de 50 000 tumeurs par an est fixé en 2019. Le développement exponentiel des thérapies ciblées préfigure une profonde évolution de la pratique clinique, des révolutions thérapeutiques dans de nombreux cancers mais aussi des impacts économiques qui appellent à la promotion d'une politique globale sur les technologies et le médicament en cancérologie pour tout à la fois stimuler l'émergence de l'innovation, garantir son accès au plus grand nombre et en contrôler les coûts. Cette politique s'appuiera sur de nouveaux processus d'évaluation, et sur une évolution des modes de tarification pour les traitements innovants, à la fois plus rapides et évolutifs.

Action 5.5 : Définir des priorités en matière de développement des médicaments anticancéreux

Responsable et associés	ANSM	DGOS, DGS, INCa, DGRI	
JALONS		DATE	STATUT
<i>Réunion des responsables et responsables associés de l'action : définition des objectifs, accord sur le plan d'actions à mettre en œuvre</i>		01/11/2014	Terminée
Définition de critères de priorité		01/12/2015	En cours
AVANCEMENT			
Un groupe d'experts est en cours de création pour proposer des critères de priorisation du développement des médicaments.			

Action 5.6 : Adapter les essais cliniques aux évolutions conceptuelles induites par l'arrivée des thérapies ciblées

Responsable et associés	INCa	DGOS, ANSM, DGRI	
JALONS		DATE	STATUT
<i>Lancement de l'essai clinique AcSé Vemurafenib</i>		26/12/2014	Terminée
Demande d'autorisation d'au moins 1 essai soit guidé par la génomique, soit transpathologie, soit évaluant une association de médicaments innovants		31/12/2015	Non débutée
AVANCEMENT			
L'essai AcSé vemurafenib initié en juillet 2014 a inclus 23 patients au 4 juin 2015. L'ensemble des responsables et partenaires associés s'est réuni le 1 ^{er} avril 2015. La discussion a porté sur la nécessité de réaliser un état des lieux des essais adaptatifs conduits en France et à l'international.			

Action 6.1 : Faire évoluer le dispositif d'oncogénétique et améliorer son accès

Responsable et associés	INCa	DGOS	
JALONS		DATE	STATUT
<i>Publication de la synthèse de l'activité d'oncogénétique 2013</i>		19/12/2014	Terminée
Publication du tableau de bord de l'activité d'oncogénétique 2014		18/12/2015	Non débutée
Publication du bilan 2013-2014 des programmes de suivi des personnes prédisposées au cancer		18/12/2015	Non débutée
Syndrome de Lynch et test MSI: finalisation des actions concernant l'optimisation de l'accès à une consultation d'oncogénétique		18/12/2015	Non débutée

AVANCEMENT

L'arrivée sur le marché des inhibiteurs de PARP va impacter l'organisation de la génétique oncologique en France. L'autorisation de mise sur le marché obtenue par l'Olaparib en décembre 2014 a ainsi incité l'INCa à mettre en place une phase pilote spécifique comprenant plusieurs mesures : soutien de 5 centres de criblage BRCA ayant pour objectif d'identifier le statut BRCA des patientes éligibles à l'inclusion dans l'essai clinique européen PAOLA1, appui des autres équipes françaises afin de mettre rapidement en place l'analyse NGS des gènes BRCA sur prélèvement tumoral, poursuite des travaux engagés en 2014 avec le comité de cliniciens, oncogénéticiens et biologistes.

Action 6.2 : Conforter l'accès aux tests moléculaires

Responsable et associés	INCa	DGOS	
JALONS		DATE	STATUT
<i>Réalisation d'une enquête sur les délais de réalisation des tests moléculaires dans les plateformes de 5 Agences Régionales de Santé</i>		31/08/2014	Terminée
<i>Réalisation d'une enquête sur l'accès aux tests moléculaires auprès des oncologues prescrivant des traitements par chimiothérapie</i>		31/12/2014	Terminée
Procédure d'inscription à la nomenclature des tests en sortie de référentiel BHN opérationnelle		31/12/2015	Non débutée
Résultats de l'étude sur l'étude de l'impact économique du recours aux techniques de NGS ciblé		31/12/2015	Non débutée

AVANCEMENT

Deux enquêtes prospectives ont été réalisées dans 5 régions pilotes pour évaluer l'accès des patients aux tests moléculaires sur le territoire. La première enquête réalisée dans les plateformes de génétique moléculaire a permis de mesurer les délais de réalisation des tests moléculaires et d'identifier les établissements prescripteurs dans chaque région. L'analyse des données de la deuxième enquête, réalisée auprès des oncologues, permettra de caractériser plus finement les pratiques de prescription des tests en fonction des établissements de prise en charge des patients. Des réflexions ont débuté en concertation avec la DGOS pour adapter les modalités de financement des tests moléculaires au déploiement des nouvelles technologies de séquençage.

Action 6.3 : Mettre en œuvre dès 2014 des essais cliniques incluant l'analyse de l'exome tumoral sur 3 000 patients atteints de cancers du sein, cancers du côlon, cancers du poumon et sarcomes pour démontrer la faisabilité à grande échelle de ces approches et leur utilité dans la prise en charge des patients

Responsable et associés	INCa	Aviesan	
JALONS		DATE	STATUT
<i>Ouverture aux inclusions des essais SAFIRO2 sein et poumon (séquençage ciblé)</i>		31/12/2014	Terminée
Autorisation de nouveaux essais guidés par la génomique avec séquençage de l'exome		31/12/2015	En cours
AVANCEMENT			
Les essais Safir02-Breast et Safir02Lung sont ouverts aux inclusions depuis mars 2014 pour les cancers du sein et du poumon. Ils ont recours au NGS ciblé.			
Des essais cliniques guidés par le séquençage de l'exome sont en cours de mise en œuvre dans les cancers colorectaux et les sarcomes.			

Action 6.4 : Soutenir la mise en œuvre et la réalisation du séquençage à haut débit de l'ensemble des cancers à la fin du Plan

Responsable et associés	INCa	DGOS, ITMO cancer	
JALONS		DATE	STATUT
<i>Mise en place d'un groupe de suivi des projets de déploiement du séquençage de nouvelle génération en routine clinique</i>		30/06/2014	Terminée
Élaboration d'un guide de bonnes pratiques pour les analyses réalisées par des techniques de NGS ciblées		30/06/2015	En cours
Validation technique des projets de séquençage de l'exome tumoral dans le cadre des essais cliniques		31/12/2015	Non débutée
AVANCEMENT			
9 projets pilotes ont été financés en 2014 pour l'implémentation du NGS ciblée à visée diagnostique dans les laboratoires d'oncogénétique et les plateformes de génétique moléculaire. Fin 2014, 10 laboratoires d'oncogénétique et 2 laboratoires de génétique moléculaire utilisent le NGS en routine clinique pour une partie de leur activité.			
4 équipes référentes en bioinformatique ont été sélectionnées. Ces équipes ont pour mission de développer des outils d'analyse bioinformatique des données générées en NGS et de mettre en place les conditions permettant la diffusion de ces outils à l'ensemble des plateformes.			
Un groupe de travail a été mis en place sous l'égide de l'INCa pour établir des recommandations sur la validation technique du NGS en vue du passage en routine et, à terme, de l'accréditation des laboratoires selon la norme ISO 15189. Le document est en cours de finalisation et sera publié à l'automne 2015.			

Action 6.5 : Générer et comprendre les grandes données

Responsable et associés	Aviesan	INCa, DGRI	
JALONS		DATE	STATUT
Démarrage des réflexions du groupe de travail		22/12/2014	Terminée
Réception des propositions sur l'organisation, le stockage et l'interprétation des données		31/05/2015	Terminée
Programmation de la mise en œuvre de l'action		30/09/2015	Non débutée

Action 6.6 : Développer de nouveaux modèles expérimentaux pour valider les données de génomique, développer de nouveaux marqueurs dérivés de la protéomique, tester le criblage de nouveaux médicaments et valoriser ces programmes

Responsable et associés	INCa, ITMO cancer		
JALONS		DATE	STATUT
Symposium sur les résultats des projets ICGC France		31/12/2015	Non débutée
AVANCEMENT			

En décembre 2014, l'ITMO Cancer a soutenu un nouveau projet de génomique dans le cadre du consortium international ICGC sur les leucémies prolymphocytaires B.

Une réflexion a été initiée pour la mise en place d'un programme dédié à la validation fonctionnelle des données génomiques générées par les projets nationaux et internationaux.

Action 6.7 : Développer des algorithmes d'identification des anomalies moléculaires responsables des cancers et rendre prioritaires les projets visant à développer les outils d'aide à la décision thérapeutique dans le cadre du programme de recherche sur la performance du système de soins

FAIRE ÉVOLUER LES ORGANISATIONS DE LA RECHERCHE SUR LES CANCERS ET LES PARCOURS PROFESSIONNELS

Dans le champ de la recherche, l'articulation forte entre l'Institut national du cancer et l'ITMO Cancer d'Aviesan sera reconduite, au travers d'une nouvelle convention cadre entre les deux institutions. Le pilotage scientifique des crédits de recherche du Plan cancer est confié à l'INCa dans ce cadre.

Le continuum entre recherche fondamentale, recherche translationnelle et recherche clinique, ainsi que la collaboration entre les disciplines seront confortés au sein des sites de recherche intégrés sur le cancer (SIRIC). Ceux-ci seront régulièrement évalués, notamment à l'occasion de la nouvelle procédure de labellisation engagée à l'issue des cinq premières années de leur existence.

Les missions des Cancéropôles interrégionaux seront redéfinies, au profit d'une meilleure articulation avec les SIRIC et avec les

structures sanitaires régionales, au premier rang desquelles les Agences régionales de santé et les réseaux régionaux de cancérologie, avec lesquels ils interagiront pour un accès plus aisé des patients à la recherche clinique.

Les échanges entre les représentants des usagers et des personnes malades et les chercheurs seront encouragés, afin que les problématiques soulevées par les patients soient traduites en questions de recherche.

Les évolutions de la recherche biomédicale impliquent également des adaptations dans les parcours professionnels, en veillant tout particulièrement au décloisonnement des disciplines mobilisées, de la biologie aux sciences humaines et sociales en passant par l'épidémiologie et les sciences de l'ingénieur. Des aides spécifiques seront attribuées aux universités qui mettent en place des doubles formations, par exemple entre biologie et mathématiques, santé et statistiques.

Action 5.4 : Associer les patients et leurs représentants aux essais cliniques et dans le parcours permettant l'accès à ces recherches

Responsable et associés	LNCC	INCa	
JALONS		DATE	STATUT
<i>Intégration des patients et leurs représentants dans la conception et la relecture des protocoles d'essais cliniques</i>		31/12/2014	Terminée
Faire participer les comités de patients en recherche biomédicale dans la diffusion des résultats d'essais cliniques		31/12/2015	Non débutée
Intégrer dans le registre des essais cliniques de l'INCa les résultats des essais cliniques achevés		31/12/2015	Non débutée
AVANCEMENT			

La participation des patients, à travers les comités de patients pour la recherche biomédicale, dans toutes les étapes de conception et de relecture des protocoles est mise en route. Une convention de partenariat INCa-LNCC est en cours de finalisation permettant de donner des moyens financiers suffisants pour le déploiement de cette mesure.

85 relecteurs composent le Comité de patients pour la recherche clinique - 97 protocoles ont été relus en 2014 (92 Notes d'information/2 lettres d'intention PHRC/3 préprojets de protocoles (synopsis avancé).

91 relecteurs composent le Comité de patients pour la recherche clinique - depuis le 01/01/2015, 37 protocoles ont été relus (à la date du 26/05/2015)

La Ligue nationale contre le cancer a mené une enquête anonyme afin de connaître les raisons pour lesquelles une personne atteinte de cancer accepte ou refuse de participer à un essai clinique. L'enquête a été diffusée sur internet et en version papier, via les Comités départementaux de la Ligue, les ERI et les associations de patients de février à fin avril 2015. Il y a eu 336 consultations du questionnaire dont 262 réponses exploitables en cours d'analyse.

Action 5.11 : Clarifier le processus de repérage et d'évaluation des innovations technologiques et des évolutions organisationnelles qu'elles engendrent

Responsable et associés	DGOS	INCa, DGRI, ITMO Cancer, ITMO Technologies pour la santé	
JALONS			DATE
			STATUT
Conception du Comité de Veille Technologique (CVT) et définition du périmètre de la veille technologique			31/12/2014
Ajustement du dispositif d'évaluation des actes et dispositifs médicaux : évaluation des consommables onéreux			30/05/2015
<i>Ajustement du dispositif d'évaluation des actes et dispositifs médicaux : forfait innovation</i>			<i>30/06/2015</i>
			<i>Terminée</i>
Définition par le CVT des modalités de veille technologique sur la base des recommandations internationales, des bulletins et de la communication			30/06/2015
<i>Poursuite du programme PREPS permettant d'évaluer des modalités organisationnelles innovantes</i>			<i>30/06/2015</i>
			<i>Terminée</i>
Déploiement des modalités de veille technologique définies par le CVT à l'ensemble des acteurs locaux (DRCL...)			31/12/2015
			Non débutée
AVANCEMENT			
Des travaux préparatoires ont été engagés en 2014 autour de la structuration d'un dispositif de veille technologique nationale, permettant une première approche du processus de remontée des données, du périmètre des technologies éligibles, des acteurs locaux à mobiliser. Ces travaux se sont poursuivis au 1 ^{er} semestre 2015 avec l'objectif de consolider le pilotage du projet au niveau national.			
Les travaux permettant l'évaluation et la prise en charge des consommables onéreux invasifs sont en cours (création d'un titre V dédié au sein de la LPP). Cette mise en place requiert des travaux réglementaires (décret et arrêtés en cours de préparation) qui seront publiés d'ici à la fin de l'année 2015.			
Concernant le forfait innovation, l'ensemble des textes juridiques et guides informatifs seront publiés courant juin-juillet 2015. Le dispositif sera alors pleinement fonctionnel dès juillet.			
Le programme PREPS est poursuivi (campagne 2015), sans nécessité de créer un programme spécifique pour le cancer, le PREPS actuel couvrant d'ores et déjà pleinement ce besoin.			

Action 13.2 : Soutenir le continuum entre une recherche fondamentale d'excellence et la recherche clinique dans les sites de recherche intégrée sur le cancer (SIRIC)

Responsable et associés	INCa, ITMO cancer	DGOS, DGRI	
JALONS			DATE
			STATUT
Validation de la procédure de l'évaluation à mi-parcours des SIRIC 2011 et 2012			31/10/2014
Constitution du comité d'évaluation international			30/06/2015
Auditions des SIRIC par le comité d'évaluation international			31/12/2015
			Non débutée
AVANCEMENT			
La procédure et le calendrier de l'évaluation à mi-parcours des SIRIC 2011 et 2012 ont été établis et validés avec les partenaires financeurs (la DGOS et l'Inserm pour le compte de l'ITMO Cancer). Un courrier d'information a été envoyé aux SIRIC.			

Action 13.3 : Faire évoluer les formations initiales pour répondre aux besoins de la recherche en cancérologie

Responsable et associés	DGESIP	INCa, DGRI, ITMO cancer	
JALONS		DATE	STATUT
Travail conjoint DGESIP, INCa et ITMO Cancer pour identifier des écoles doctorales susceptibles d'accueillir des étudiants issus d'autres disciplines		31/12/2015	Non débutée
AVANCEMENT			
L'ITMO Cancer soutient depuis 2011 l'École Doctorale « Frontières du vivant » qui vise à promouvoir des projets nécessitant le croisement de disciplines telles que les mathématiques, la médecine, la chimie, la physique, l'informatique, les sciences de l'ingénieur, la pharmacie, les sciences cognitives, les sciences sociales ou l'épistémologie. En 2014, l'ITMO Cancer a financé 2 doctorants travaillant dans le domaine du cancer.			

Action 13.4 : Renforcer l'attractivité des métiers de la recherche en lien avec la cancérologie

Responsable et associés	Aviesan	DGRI	
AVANCEMENT			
Les résultats de l'Appel à projets Formation à la recherche translationnelle de l'ITMO Cancer ont été publiés. L'appel à projets connaît un succès de plus en plus marqué auprès des médecins, pharmaciens et vétérinaires qui souhaitent se former à la recherche translationnelle			

Action 14.1 : Généraliser pour le cancer la participation des usagers dans les instances de pilotage, de gestion ou de production de soins ou de recherche

Responsable et associés	INCa, ITMO cancer	DGOS, DGRI	
JALONS		DATE	STATUT
<i>Intégration de représentants des usagers du système de santé dans le comité de pilotage du Plan cancer</i>		30/06/2014	Terminée
<i>Nomination de représentants des usagers au conseil scientifique et au comité de déontologie et d'éthique de l'INCa</i>		31/12/2014	Terminée
<i>Implication des usagers dans la constitution des groupes techniques permanents dédiés aux dépistages des cancers</i>		30/06/2015	Terminée
AVANCEMENT			
Trois représentants des personnes atteintes de cancer, de leurs proches et des usagers du système de santé et des personnes atteintes de cancer ont été nommés membres du comité de pilotage du Plan cancer 2014-2019 : la présidente de la Ligue nationale contre le cancer, la présidente du Collectif interassociatif de la santé et le président de l'Union nationale des associations de parents d'enfants atteints de cancer ou de leucémie. La participation de représentants des usagers et des personnes malades a été étendue à l'ensemble des instances consultatives de l'Institut national du cancer : un représentant a intégré le Comité de déontologie et d'éthique de l'INCa, et deux représentants ont été nommés membres du conseil scientifique de l'Institut. Un appel à candidatures a été organisé en avril 2015 pour constituer les comités techniques et de prospective sur les dépistages des cancers. Des représentants des usagers et associatifs ont été sélectionnés pour participer à chacun des trois comités. Les représentantes des usagers au conseil scientifique de l'INCa ont été sollicitées pour participer au suivi du programme SIRIC. La thématique de la coopération entre les représentants des usagers et les SIRIC devrait être mise à l'ordre du jour du séminaire annuel des SIRIC de septembre 2015. Enfin, une réunion rassemblant les associations de personnes ayant été confrontées à un cancer a été organisée le 31 mars 2015 à l'INCa pour échanger sur les modes de coopération entre les associations et les institutions et organismes intervenant dans le champ du cancer.			

Action 16.6 : Recentrer les missions des Cancéropôles sur des champs non couverts par d'autres organisations (émergence de projets dans des thématiques et technologies innovantes et de jeunes équipes, priorités régionales ou interrégionales de recherche incluant sa valorisation)

Responsable et associés	INCa	DGOS, DGRI	
JALONS		DATE	STATUT
<i>Parution du texte de l'appel à candidature Labellisation 2015-2017</i>		19/03/2014	Terminée
<i>Parution des résultats de l'appel à candidatures Labellisation 2015-2017</i>		30/09/2014	Terminée
<i>Signature des Contrats d'Objectifs et de Performance</i>		29/05/2015	Terminée
Suivi des missions des Cancéropôles conformément aux COP		30/12/2015	Non débutée

Action 16.7 : À l'issue des cinq années d'existence des 8 SIRIC, organiser en 2016 un nouvel appel à candidatures ouvert aux structures précédemment financées ou à de nouveaux projets

Responsable et associés	INCa	DGOS, DGRI	
JALONS		DATE	STATUT
<i>Validation du calendrier de l'appel à candidatures</i>		31/12/2014	Terminée
Validation de la procédure de l'appel à candidatures avec les partenaires (Inserm, DGOS)		31/12/2015	Non débutée

AVANCEMENT

La période de lancement et de déroulement de l'appel à candidatures pour la nouvelle labellisation des SIRIC a été validée par l'INCa. La réflexion a été menée en tenant compte de la nécessité de synchroniser les calendriers et de lancer un appel à candidatures unique pour le renouvellement des SIRIC 2011 et 2012 et pour les nouvelles candidatures.

Action 16.8 : Articuler les actions des SIRIC et des Cancéropôles pour renforcer les forces de recherche sur un territoire donné

Responsable et associés	INCa	DGOS, DGRI	
JALONS		DATE	STATUT
<i>Recommandations spécifiques suite à la nouvelle labellisation des Cancéropôles et section dédiée dans le rapport évaluation mi-parcours SIRIC</i>		31/12/2014	Terminée
Critère d'évaluation spécifique dans l'évaluation mi-parcours des SIRIC (évaluation des rapports + auditions)		30/06/2015	En cours

AVANCEMENT

L'importance de l'articulation entre les Cancéropôles et les SIRIC a été précisée dans les modalités de la nouvelle labellisation 2014 des Cancéropôles notamment à travers le dossier de candidatures puis le Contrat d'Objectifs et de Performances qui a été signé par les structures interrégionales. De la même façon, ce point fait l'objet d'une attention particulière dans le cadre de l'évaluation à mi-parcours des SIRIC.

Action 16.9 : Soutenir le développement des programmes de lutte contre le cancer des agences internationales, notamment leurs volets d'actions envers les pays francophones de l'Afrique subsaharienne et du sud de la Méditerranée

Responsable et associés	INCa	Aviesan Sud, ITMO cancer	
JALONS		DATE	STATUT
<i>Rapport état des lieux des registres de cancers au Sénégal et Côte d'Ivoire</i>		31/07/2014	Terminée
<i>Soutien réunion annuelle du réseau Méditerranée EUROMED (décembre 2014)</i>		25/12/2014	Terminée
<i>Renouvellement convention avec les autorités de santé du Sénégal</i>		29/01/2015	Terminée
<i>Réunion stratégique OMS</i>		27/04/2015	Terminée
Collaborative Center OMS - faisabilité du dépistage du cancer du col par test HPV au Maghreb		15/10/2015	En cours
Préparation réunion groupe prostate AORTIC 2015		03/12/2015	En cours
Soutien au Global Initiative for Cancer Registries de l'IARC		31/12/2015	En cours
AVANCEMENT			

L'INCa apporte un soutien financier au centre collaborateur de l'OMS « détection précoce et dépistage des cancers » de Turin pour la poursuite du réseau Euromed dédié au développement de programmes de prévention secondaire dans les pays du pourtour méditerranéen. Une étude est en cours pour étendre ce soutien à une phase pilote de dépistage du cancer du col de l'utérus dans les pays du Maghreb.

L'INCa apporte également un soutien financier à l'initiative mondiale pour le développement des registres du cancer (GICR), coordonnée par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). Ce soutien cible deux registres du cancer en Afrique francophone.

L'INCa travaille étroitement avec AORTIC (l'organisation africaine pour la recherche et l'enseignement sur le cancer), au développement de nouveaux réseaux recherche/santé publique en Afrique francophone, ciblés sur les cancers du col de l'utérus et de la prostate.

L'INCa a également participé à la réunion technique stratégique de l'OMS visant à définir les actions prioritaires de l'OMS dans la lutte contre le cancer

Action 16.10 : Développer des réseaux collaboratifs entre la France et les pays du sud dans le domaine de la recherche et de la santé publique, en s'appuyant notamment sur les infrastructures développées par les partenaires d'Aviesan Sud (IRD, Instituts Pasteur, Fondation Mérieux, etc.) dans les pays ciblés

Responsable et associés	INCa	Aviesan Sud, ITMO cancer	
JALONS		DATE	STATUT
Coopération multilatérale Afrique/AORTIC recherche/santé publique HPV: séminaire du réseau HPV		27/01/2015	Terminée
Coopération recherche Fondation Mérieux du Laos: projet HPV - HIV		10/09/2015	En cours
AVANCEMENT			
L'INCa renforce ses liens avec les partenaires d'Aviesan Sud en finançant des projets de recherche en Asie (Laos, Thaïlande) et en Afrique (Gabon, Madagascar, Cameroun, Côte d'Ivoire, Sénégal). Le renouvellement de l'accord-cadre de partenariat signé avec l'IRD s'inscrit dans cette coordination stratégique.			
L'INCa apporte son soutien à des projets de recherche sur les cancers liés aux infections, qui sont dominants dans les pays du Sud, en vue de définir une stratégie de prévention et d'évaluer la valeur prédictive des différentes méthodes de dépistage.			
L'INCa est à l'initiative du développement d'un réseau collaboratif associant 5 pays d'Afrique francophone (Sénégal, Gabon, Côte d'Ivoire, Cameroun, et Madagascar) pour la lutte contre le cancer du col de l'utérus, qui fait partie des priorités définies par l'OMS dans le plan d'action 2013-2020 sur les maladies non transmissibles.			
L'INCa a organisé une réunion de préfiguration avec des représentants de 9 pays africains pour la mise en place d'un réseau francophone de recherche sur le cancer de la prostate incluant des équipes de France métropolitaine, des Antilles et d'Afrique subsaharienne.			

Action 16.11 : Participer activement aux actions de coordination des financeurs internationaux de la recherche sur le cancer et les prolonger avec les pays européens et les États-Unis, et avec les pays émergents en proposant des solutions partagées par tous

Responsable et associés	INCa	Aviesan international	
JALONS		DATE	STATUT
<i>Signature du Melbourne Call for international action and research on Tobacco control and cancer</i>		05/12/2014	Terminée
<i>Réunion de l'International Consortium for Action and Research on Tobacco (ICART)</i>		19/03/2015	Terminée
AVANCEMENT			
L'INCa a participé en mars 2015 au meeting organisé par le CRUK et le NCI, pilotes du groupe de travail créés à l'issue du meeting des financeurs internationaux de la recherche, suite à son engagement lors de la conférence de Melbourne de décembre 2014. Des propositions pour le programme (amélioration et visibilité du réseau, clarification le rôle des financeurs, action sur les leviers les plus pertinents) ont été soumises au CRUK et au NCI lors de cette réunion. Des propositions d'actions seront soumises aux partenaires dans les prochains mois. L'INCa a d'ores et déjà accepté de contribuer financièrement au consortium			

Action 17.12 : Conforter le suivi scientifique des projets financés

Responsable et associés	INCa, ITMO cancer	DGOS	
-------------------------	-------------------	------	--

JALONS	DATE	STATUT
Mission Aviesan pour la programmation de la recherche en santé	31/12/2015	En cours

AVANCEMENT

En 2014, les ministres chargés de la recherche et de la santé ont confié à Aviesan la mission de « préparer un plan d'action et d'organiser la programmation de la recherche en santé », dans l'optique d'une mise en œuvre en 2015. L'analyse des groupes de travail mis en place porte sur les réponses apportées par l'ensemble des structures associées aux ministères chargés de la recherche et/ou de la santé et responsables d'appels à projets de recherche en santé. Elle permet de mettre en évidence que les méthodologies suivent une trame globalement commune (évaluation externe/comité scientifique/pilotage stratégique). Néanmoins, aucun appel à projets n'est superposable à un autre, mais il semble souhaitable de converger vers des procédures communes ou cohérentes pour chacune des étapes. Par ailleurs, dans le cadre de l'évolution de ses systèmes d'information, l'INCa développe un outil de Gestion Intégrée des Projets Suivis par l'Institut.

Action 17.13 : Développer des outils partagés d'évaluation des projets de la recherche en cancérologie

Responsable et associés	INCa, ITMO cancer	Inserm, DGRI	
-------------------------	-------------------	--------------	--

JALONS	DATE	STATUT
<i>Démarrage de la réflexion</i>	15/10/2014	Terminée
Benchmark des outils existants à l'échelle internationale	31/12/2015	En cours

AVANCEMENT

En 2014, la réflexion a été initiée avec différents partenaires financeurs de la recherche sur le territoire national (Inserm, Cancéropôles, ANR...) et a permis d'identifier les intérêts communs à mettre en œuvre une méthodologie d'évaluation ex post ainsi que de disposer d'outils adaptés pour les évaluations ex ante (cf. action 17.12).

PARTAGER ET DIFFUSER LES RÉSULTATS DE LA RECHERCHE

Les données brutes et les résultats des recherches doivent être partagés au sein de la communauté scientifique nationale, européenne et internationale, notamment dans le cadre de l'Alliance mondiale pour la génomique des cancers (Global alliance) afin d'accélérer les progrès médicaux. Les avancées scientifiques seront régulièrement communiquées auprès de l'ensemble des citoyens, dans le souci de rendre compte des efforts de la nation en matière de recherche sur les cancers.

Action 7.16 : Améliorer l'information sur les essais cliniques en cancérologie

Responsable et associés	INCa	LNCC (Ligue)		
JALONS			DATE	STATUT
<i>Réflexion d'équipe - process de collaboration - création formulaire</i>			30/09/2014	Terminée
Validation du process final			30/12/2015	En cours
AVANCEMENT				
Les résultats à publier et la validation de ces résultats restent encore à déterminer. La recherche de solution à ces problématiques est responsable du retard constaté de la mise en œuvre de cette action.				

Action 13.5 : Partager les informations et les données aux niveaux national et international entre professionnels et avec le grand public

Responsable et associés	INCa, ITMO cancer			
JALONS			DATE	STATUT
GLOBAL ALLIANCE : Signature de l'accord d'adhésion			30/12/2014	En cours
<i>GLOBAL ALLIANCE 3^e meeting plénier</i>			11/06/2015	Terminée
AVANCEMENT				
La signature de l'accord d'adhésion à l'initiative internationale Global Alliance for Genomics and Health est en cours d'analyse juridique et stratégique. L'INCa, compte tenu de son rôle de coordination et financement de la recherche et l'innovation, souhaite promouvoir une position commune avec les établissements français sur le partage des données cliniques et génétiques, avant de s'engager.				



52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (0) 1 41 10 50 00
Fax +33 (0) 1 41 10 50 20
diffusion@institutcancer.fr

Publié par l'Institut national du cancer
Tous droits réservés – Siren 185 512 777

Réalisé par  BRIEF

ISSN 2276-5751

ISBN: 978-2-37219-152-4

ISBN net: 978-2-37219-153-1

DEPÔT LÉGAL OCTOBRE 2015

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (0) 1 41 10 50 00
Fax +33 (0) 1 41 10 50 20
diffusion@institutcancer.fr

RAPCSFRA15

e-cancer.fr

