



APPEL A PROJETS 2008

Programme d'Actions Intégrées de Recherche LYMPHOMES

Date limite d'envoi des dossiers aux Cancéropôles : 14 avril 2008

SOMMAIRE

1. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'APPEL A PROJETS	P. 3
1.1. CONTEXTE	
1.2. OBJECTIFS	
2. CHAMP DE L'APPEL A PROJETS	P. 5
3. MODALITES DE PARTICIPATION	P. 6
4. CRITERES D'ELIGIBILITE ET D'EVALUATION DES PROJETS	P. 7
4.1. CRITERES D'ELIGIBILITE	
4.2. CRITERES D'EVALUATION	
5. DISPOSITIONS GENERALES POUR LE FINANCEMENT	P. 8
6. CALENDRIER DE L'APPEL A PROJETS ET DE LA SELECTION	P. 9
7. MODALITES DE SOUMISSION	P. 10
8. NOTIFICATION ET PUBLICATION DES RESULTATS	P. 11
9. CONTACTS	P. 11

1. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'APPEL A PROJETS

1.1. CONTEXTE

Les lymphomes constituent un groupe hétérogène de tumeurs malignes du tissu lymphoïde. La classification OMS¹ a permis d'unifier et de rationaliser les différentes classifications des hémopathies lymphoïdes, en distinguant les proliférations B ou T développées à partir des cellules précurseurs de celles développées à partir de cellules matures. Dans cette dernière catégorie, la classification distingue plus de 20 entités différentes. Cependant l'origine cellulaire physiologique des lymphoproliférations n'est pas encore clairement identifiée et définie selon les différentes entités pathologiques des lymphomes B et T.

Selon plusieurs études, l'incidence de ces tumeurs est en augmentation régulière depuis ces vingt dernières années dans les pays développés, indépendamment des progrès réalisés dans l'amélioration des méthodes de diagnostic et de l'infection par le VIH dont ces tumeurs constituent l'une des complications à la phase de SIDA. Certains facteurs étiologiques sont actuellement bien identifiés (déficits immunitaires congénitaux et acquis, certaines maladies auto-immunes, infections bactériennes, virus du groupe herpès...). D'autres facteurs susceptibles de favoriser la survenue d'un lymphome sont fortement suspectés, cependant leurs rôles n'ont pas été formellement démontrés. La sensibilité individuelle et le rôle des déterminants constitutionnels vis-à-vis des facteurs environnementaux sont de ce fait, des sujets d'intérêts.

La lymphomagenèse est associée à la dérégulation d'au moins six grands groupes fonctionnels : le différenciation, le cycle, l'apoptose, la prolifération, l'auto-renouvellement et l'instabilité génomique. Les modes de progression des lymphomes (depuis les étapes les plus précoces précédant les manifestations cliniques jusqu'aux étapes ultimes de la transformation) et leurs facteurs prédictifs, ainsi que la réponse aux nouveaux agents anti-cancéreux, pourraient être autant de connaissances à approfondir dans le cadre ce programme.

Les progrès thérapeutiques récents proviennent essentiellement de nouvelles molécules, dont le mode d'action repose sur des concepts innovants : immunothérapie, ciblage de voies cellulaires spécifiques, du micro-environnement et de l'angiogenèse. Cependant les mécanismes d'action et de résistance aux nouveaux agents sont souvent incomplètement compris et pourraient faire l'objet d'essais cliniques de phase I et II ou d'études de preuve de concept.

L'amélioration du pronostic de certains lymphomes au cours des dernières décennies (maladie de Hodgkin notamment) a rendu nécessaire une meilleure compréhension de la qualité de vie à long terme des anciens patients. En effet, les progrès sensibles en matière de survie ont été obtenus au prix de traitements souvent agressifs, impliquant des complications tardives. Depuis le milieu des années 80, des études ont mis en évidence les dimensions non seulement médicales mais psychosociales des difficultés tardives rencontrées par ces patients, souvent de jeunes adultes (âge moyen au diagnostic en 2000 : 42 ans) : niveaux élevés et persistants d'anxiété, de fatigue, de limitation du fonctionnement physique, cognitif et social, notamment. Cependant, peu d'études prospectives ont exploré ces dimensions psychologiques en France et les facteurs prédictifs de la qualité de vie des patients atteints de lymphomes pourraient faire l'objet d'investigations aussi approfondies que pour d'autres types de cancer (styles de coping ou stratégies d'ajustement mental à la maladie, par exemple).

¹ Dernière mise à jour 2008 en cours

Afin de structurer la recherche sur les lymphomes et dans la perspective d'une meilleure compréhension des circonstances associées au développement de ces pathologies (il n'existe à ce jour pas de moyens reconnus pour prévenir l'apparition d'un lymphome), l'Institut National du Cancer a décidé de lancer un nouveau programme intitulé **Programme d'Action Intégrées de Recherche sur les lymphomes (P.A.I.R. Lymphomes)**. Il s'inscrit dans la continuité de la volonté de l'INCa d'accompagner la recherche par des actions thématiques.

Ce programme transversal devrait permettre de couvrir les questions de biologie fondamentale, de recherche clinique, d'épidémiologie, de développement de technologies innovantes dans le diagnostic et le traitement des lymphomes et d'amélioration de la condition des patients.

L'Institut National du Cancer

Institution publique autonome créée par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, l'Institut National du Cancer a une vocation d'Agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie. Il est chargé d'impulser et de coordonner la lutte contre le cancer en France, de mettre en œuvre une politique de recherche sur le cancer et de garantir aux malades l'égalité d'accès aux soins.

Dans sa composition, l'Institut National du Cancer associe l'Etat et les acteurs de la lutte contre le cancer, professionnels de la santé, de la recherche, et représentants de patients. Il travaille avec ses deux ministères de tutelle – recherche et santé - qui le financent à part égales.

La principale mission de l'Institut National du Cancer est l'expertise en cancérologie, à travers l'anticipation des problématiques, l'évaluation, le suivi, la diffusion, la gestion et l'animation de projets. L'Institut agit avec et à travers les opérateurs via des partenariats, appels à projets compétitifs, financement des projets, actions incitatives et accompagnement des expérimentations.

Il intervient notamment pour :

- Coordonner la prévention, le diagnostic précoce et impulser une dynamique sur le dépistage ;
- Accompagner l'évolution du système de soins pour permettre à chaque patient un accès égal, sur tout le territoire, à des soins de qualité ;
- Stimuler une recherche en cancérologie innovante et compétitive et accélérer le transfert entre la connaissance et la pratique de soins.

1.2. OBJECTIFS

L'objectif majeur de ce programme est d'apporter une compréhension approfondie de l'étiopathologie et de la pathogenèse des lymphomes et de permettre le développement d'innovations diagnostiques et thérapeutiques. Les projets doivent permettre une approche intégrative des questions à l'interface de l'épidémiologie, de la biologie et de la clinique.

L'impact spécifique des lymphomes malins non-hodgkiniens (LMNH) et de leurs traitements sur la vie des patients a été peu étudié, alors même que ce type de lymphome est beaucoup plus fréquent que le lymphome hodgkinien dans la population et que son incidence comme sa mortalité sont croissantes au cours des deux dernières décennies (en moyenne, de 4 à 5% par

an)². Par ailleurs, l'introduction récente de nouveaux protocoles thérapeutiques (traitements ciblés, immunothérapie par anticorps monoclonaux...) pourrait améliorer dans les prochaines années la survie des patients atteints de lymphomes malins non-hodgkiniens, comme pour d'autres types d'hémopathies lymphoïdes et poser ici encore la question de la qualité de vie à moyen ou long terme des patients traités. Ces connaissances devraient donner lieu à des propositions adaptées de prise en charge psychologique et d'accompagnement ou de réhabilitation sociale des patients. Dans ce contexte également, des analyses économiques de type coût-efficacité seraient utiles pour identifier les stratégies thérapeutiques optimales, compte tenu du caractère onéreux de certains de ces traitements innovants. Les projets de recherche en SHS pourront inscrire leurs investigations empiriques comme volets spécifiques d'études cliniques d'innovations thérapeutiques ou d'interrogation de cohortes épidémiologiques.

En épidémiologie descriptive, les projets pourront viser notamment l'actualisation des données d'incidence, de mortalité et de survie de l'ensemble des hémopathies lymphoïdes (au sens large, incluant les LLC, le myélome, la Maladie de Hodgkin...) en population générale et leurs tendances d'évolution à court et long terme (projections). Des projets d'études de faisabilité sont également recevables. Dans une perspective analytique, des propositions d'étude sur les déterminants du risque de survenue des lymphomes sont attendues : expositions environnementales et professionnelles, infections, modes de vie et consommations alimentaires, facteurs génétiques et interactions gène-environnement. Les approches pluridisciplinaires feront l'objet d'une attention privilégiée.

2. CHAMP DE L'APPEL A PROJETS

Cet appel à projet a pour ambition de répondre à des questions issues de tous les champs disciplinaires :

- **de l'épidémiologie génétique** (constitution de base de données, prospectives cliniques et biologiques, observation des données existantes des registres spécialisés, suivi de cohorte, analyse du rôle des déterminants constitutionnels génétiques et épigénétiques, amélioration de la qualité, de l'accès et de l'utilisation des ressources biologiques...);

- **de la biologie de la lymphomagenèse** (cellules souches, origine cellulaire physiologique des lymphoproliférations, étapes de la progression pré-tumorale/tumorale, micro-environnement tumoral, mécanismes d'action des facteurs de risque, voie de signalisation, lymphomagenèse et infections, création de modèles pré-cliniques, réponse immune et lymphomagenèse...), interactions environnementales ;

- **des techniques innovantes de diagnostic** (imagerie fonctionnelle interventionnelle, nouvelles techniques de conditionnement et d'analyse, nouveaux marqueurs biologiques, évaluation des techniques de CGH array, nouvelles techniques de diagnostics, évaluation de la qualité et de la standardisation des comptes-rendus anatomopathologiques...);

² près de 10 000 cas incidents sont estimés et plus de 5 000 décès observés en France en 2000, cf. L. Remontet et al., *Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000*, InVS, 2003. Cf. aussi X. Troussard, M. Maynadié et al., "Incidence et survie des hémopathies malignes : données générales et situation chez les plus de 75 ans – France, 1989-1997", in *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* (InVS), n° 9-10, mars 2007.

- **de la recherche clinique de transfert** (études des mécanismes de sensibilité et de résistance aux nouveaux agents, structurations innovantes pour favoriser les essais précoces, études de preuve de concept dans les lymphomes...);

- **des sciences humaines et sociales** et de l'épidémiologie et de la santé publique (approche comparative de coût et efficacité des pratiques de prise en charge, les lymphomes et la société économique, la qualité de vie des patients...);

Les études pourront porter sur les Lymphomes Malins Non Hodgkiniens, quelle que soit la localisation (LMNH) et les Lymphomes Hodgkiniens (LH). Cependant les lymphomes survenant au cours des déficits immunitaires congénitaux ou acquis (sujets HIV ou transplantés), le myélome multiple ou la leucémie lymphoïde chronique (LLC) sortent du cadre de l'appel à projet.

Dans le cadre de cet appel à projet, les actions intégratives et/ou multidisciplinaires seront particulièrement encouragées.

3. MODALITES DE PARTICIPATION

3.1. DUREE DES PROJETS

Les projets doivent avoir une durée de 36 mois.

3.2. EQUIPES ELIGIBLES

Les projets devront émaner d'au moins 3 équipes appartenant à des unités de recherche différentes et/ou d'équipes d'organismes différents.

Les projets associant des équipes de plusieurs Cancéropôles sont encouragés.

Les équipes appartiennent aux organismes suivants :

- organismes publics de recherche (université, EPST, EPIC, ...);
 - Organisations à but non lucratif (associations, fondations, ...);
 - Etablissements de santé;
 - Réseaux de cancérologie;
 - Entreprises.
- La participation de partenaires industriels est possible dans la mesure où le coordinateur de projet appartient au monde académique.
 - La participation d'équipes étrangères est possible dans la mesure où celles-ci assurent leur propre financement dans le projet.

- Pour chaque projet soumis, les équipes participantes désigneront un coordonnateur scientifique du projet et un organisme gestionnaire, destinataire des financements. En plus de son rôle scientifique et technique, le coordonnateur est responsable de la mise en place des modalités de la collaboration entre les équipes participant au projet, de la production des documents requis (rapports et bilan scientifiques), de la tenue des réunions, d'avancement et de la communication des résultats.
- L'organisme gestionnaire est contractuellement responsable devant l'INCa de l'avancement du projet, de la transmission de l'ensemble des rapports scientifiques et financiers prévus dans la convention, et du reversement des fonds aux équipes participantes.
- Dans la mesure où le projet implique plusieurs équipes appartenant à des organismes différents et bénéficiant d'une partie des fonds attribués, l'organisme gestionnaire, signataire de la convention doit être doté d'un comptable public.
- En terme de participation effective des équipes, au moins un acteur dans chaque équipe consacrera la majorité de son activité au projet. Le coordonnateur du projet doit être impliqué au moins à 30 % de son temps dans le projet.

3.3. POST DOCTORANT

Le financement de post doctorants est possible dans le projet.

4. CRITERES D'ELIGIBILITE ET D'EVALUATION DES PROJETS

Les projets sont présélectionnés sur la base des critères d'éligibilité, puis soumis à la procédure d'évaluation telle que publiée sur le site Internet de l'INCa.

4.1. CRITERES D'ELIGIBILITE DES PROJETS

Pour être éligibles, les projets doivent satisfaire les conditions suivantes :

1. Le dossier doit être soumis dans les délais indiqués Ch 6 au Cancéropôle de référence
2. Le dossier de candidature doit être dûment complété et comprendre tous les documents requis, et doit être adressé sous forme électronique et sous forme papier, selon les modalités figurant au Ch 7 ;
3. Le projet doit répondre aux objectifs du présent appel à projets et tenir compte des champs identifiés ;
4. Les projets devront avoir une durée conforme à la durée indiquée au Ch 3.1 ;
5. Les projets devront émaner d'au moins 3 équipes appartenant à des unités de recherche différentes et/ou d'équipes d'organismes différents ;
6. Un calendrier des étapes-clés par semestre devra être présenté. Ce calendrier sera l'élément essentiel pour le suivi des résultats.

Important : les dossiers ne satisfaisant pas aux critères d'éligibilité énumérés dans l'appel à projets ne seront pas soumis à avis d'expert extérieur et ne pourront en aucun cas faire l'objet d'un financement de l'INCa.

4.2. CRITERES D'ÉVALUATION DU PROJET

4.2.1 Qualités scientifiques et/ou techniques

- Originalité du projet
- Clarté des objectifs
- Positionnement du projet dans le contexte national et international
- Caractère innovant de l'approche proposée, pertinence méthodologique
- Perspectives d'applications, stratégie de valorisation envisagée
- Niveau d'excellence et d'expertise des responsables et des équipes participant au projet
- Complémentarité des différentes équipes associées au projet et valeur ajoutée liée à l'organisation du projet

4.2.2 Faisabilité

- Adéquation entre les ressources humaines, l'environnement technologique, sanitaire et/ou médico-social et les besoins du projet (exemple : base de données descriptives, centres de ressources biologiques, mise à disposition de ressources biologiques de qualité et associées à des données cliniques en respectant les règles éthiques en vigueur, plates formes génomiques, centre de calcul, structure d'accueil...)
- Crédibilité du calendrier du projet
- Crédibilité et justification du financement demandé
- Aspect managérial : qualité de l'organisation de la collaboration entre les équipes candidates, planification de la production de documents de synthèse, de la tenue des réunions de suivi et de la mise en forme des résultats

4.2.3 Potentiel de valorisation et applications (si pertinent)

- Impact à moyen terme dans la prise en charge des patients
- Potentiel industriel et impact socio-économique
- Perspectives en termes de propriété intellectuelle (dépôt de brevet,...)
- Perspectives en termes de communication

5. DISPOSITIONS GENERALES POUR LE FINANCEMENT

Le financement est attribué pour la durée du projet de 3 ans.

Les aides accordées peuvent financer :

- de l'équipement³ (un co-financement est demandé pour tout équipement dépassant 150 K Euros TTC)
- du fonctionnement
- des frais de missions
- un recrutement de scientifiques post-doctorants, d'ingénieurs, de techniciens ou d'autres professionnels. Le recrutement de doctorants ne sera pas financé.

Les postes budgétaires sont fongibles pendant l'exécution du projet.

Les frais de gestions s'élèvent au maximum à 4% du montant de la subvention allouée par l'INCa.

Le financement attribué à chaque projet sera apporté sous forme d'une subvention dans le cadre d'une convention entre l'INCa et l'organisme gestionnaire désigné dans le dossier de candidature. Les modalités de versement de la subvention dépendent de la durée de la convention liée au projet.

Pour les projets d'une durée de trois ans :

Le paiement s'effectuera en quatre versements : 30% à la signature de la convention, 30% la deuxième année après validation du premier rapport intermédiaire, 30% la troisième année après validation du second rapport intermédiaire et 10% à la validation du rapport final.

6. CALENDRIER DE L'APPEL A PROJETS

Date de lancement de l'appel à projets : 14 février 2008

Date limite d'envoi des dossiers de candidature par les coordonnateurs de projets à leur Cancéropôle de référence :

- sous format électronique : -le lundi 14 avril 2008 avant minuit à l'adresse électronique du Cancéropôle de référence
- Sous format papier :
 - par envoi postal à l'adresse du Cancéropôle de référence, au plus tard le vendredi 18 avril, le cachet de la poste faisant foi ;
 - par livraison sur place aux heures de bureau à l'adresse du Cancéropôle de référence au plus tard le vendredi 18 avril

³ Est considéré comme entrant dans la rubrique équipement tout matériel dépassant 500 Euros

Date prévisionnelle de réunion du comité d'évaluation : juin 2008

Date prévisionnelle de publication et notification des résultats : juillet 2008

7. MODALITES DE SOUMISSION

Le dossier de candidature devra comprendre l'ensemble des éléments requis et nécessaires à l'évaluation scientifique et technique du projet :

Le dossier de candidature pré rempli par chaque Cancéropôle est disponible sur chaque site web du Cancéropôle de référence :

www.canceropole-gso.org

www.canceropole-grandouest.com

www.canceropole-lara.com

www.canceropole-paca.com

www.canceropole-idf.fr

www.canceropole-nordouest.org

www.canceropole-ge.org

Par ailleurs et pour information, Le dossier de candidature type est disponible sur le site de l'INCa

www.e-cancer.fr/

La description scientifique et technique du projet devra être rédigée en anglais.

Le résumé du projet doit être transmis en français et en anglais.

Les dossiers soumis sous forme électronique et sous forme papier devront comporter les mêmes éléments techniques et scientifiques.

Le coordonnateur du projet envoie au Cancéropôle son dossier de candidature en version électronique et papier (1 original et 1 copie) avec les signatures requises.

Le Cancéropôle complète le dossier (avis facultatif), le signe et l'envoie à l'INCa.

Le nom du document envoyé par courriel, au format Word ou Rtf, doit impérativement se présenter sous la forme suivante :

LYM.NOM.prénom.doc ou LYM.NOM.prénom.rtf (nom du coordonnateur du projet)

La taille du dossier complet ne doit pas excéder 4 Mo

8. NOTIFICATION ET PUBLICATION DES RESULTATS

Les résultats seront communiqués par écrit au coordonnateur du projet et une copie sera adressée aux Cancéropôles.

Ils seront notifiés transmis aux représentants légaux des établissements gestionnaires des fonds.

Ils seront publiés sur le site Internet de l'Institut National du Cancer.

Après notification des décisions prises par l'Institut, une convention précisant les modalités de versement de la subvention allouée sera signée entre l'Institut National du Cancer et l'organisme gestionnaire des fonds.

9. CONTACTS

Pour toute information de nature scientifique ou administrative contacter :

aap2008.rech.lymphomes@institutcancer.fr