



APPEL A PROJETS 2009

Programme d'Actions Intégrées de Recherche

Carcinome Hépatocellulaire

Date limite d'envoi du dossier au Cancéropôle : 18 Novembre 2008

SOMMAIRE

1. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'APPEL A PROJETS	P. 3
1.1 CONTEXTE	P. 3
1.2 OBJECTIFS	P. 5
2. CHAMP DE L'APPEL A PROJETS	P. 6
3. MODALITES DE PARTICIPATION	P. 8
4. CRITERES D'ELIGIBILITE ET D'EVALUATION DES PROJETS	P. 8
4.1 CRITERES D'ELIGIBILITE DES PROJETS	P. 9
4.2 CRITERES D'EVALUATION DU PROJET	P. 9
5. DISPOSITIONS GENERALES POUR LE FINANCEMENT	P. 10
6. CALENDRIER DE L'APPEL A PROJETS	P. 11
7. MODALITES DE SOUMISSION	P. 11
8. PUBLICATION DES RESULTATS	P. 12
9. CONTACT	P. 12

1. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'APPEL A PROJETS

1.1 CONTEXTE

Le carcinome hépatocellulaire (CHC), le plus fréquent des cancers primitifs du foie, est le huitième cancer le plus fréquent et la troisième cause de décès par cancer dans le monde. Dans plus de 80% des cas, cette tumeur complique une cirrhose sous-jacente et plus rarement une hépatopathie chronique non cirrhotique, les cas survenant sur foie totalement sain étant très rares.

La particularité des CHC observés en France est l'étiologie principalement alcoolique de la cirrhose sous-jacente (70% des cas environ), alors que l'étiologie est principalement due au virus de l'hépatite C en Europe du sud et au Japon, et au virus de l'hépatite B en Asie et en Afrique. Actuellement, la médiane de survie est de quelques mois et le taux de survie à 5 ans sans traitement est inférieur à 5 %, ce qui en fait l'un des cancers les plus graves.

Les traitements curatifs aujourd'hui disponibles sont : la résection chirurgicale (réalisable dans seulement 10% des cas), la transplantation hépatique (ne s'appliquant qu'aux tumeurs petites et peu nombreuses et à celles survenant sur une cirrhose sévère), la destruction percutanée (par alcoolisation ou radiofréquence, pour les tumeurs localisées de moins de 4 cm, notamment si la fonction hépatique est incompatible avec une intervention chirurgicale) et la radiothérapie métabolique (injection de lipidiol radioactif). Actuellement, les meilleurs résultats sont observés avec la transplantation (70% de survie à 5 ans).

Malheureusement, pour la majorité des patients, une option curative n'est pas envisageable, du fait des caractéristiques tumorales (taille, localisation, nombre de tumeurs, existence de métastases), et/ou de la sévérité de la maladie hépatique sous-jacente. Le seul traitement palliatif ayant démontré une efficacité sur la survie est la chimioembolisation artérielle hépatique. Cette efficacité n'existerait que chez les patients présentant une cirrhose virale. Par ailleurs, la chimioembolisation ne peut être réalisée que chez des patients possédant une bonne fonction hépatique. Pour tous les autres malades, d'emblée en situation palliative ou après récurrence, aucun traitement médicamenteux n'a fait la preuve de son efficacité.

En France, plus d'une centaine d'équipes de recherche travaillent sur le CHC. De la biologie fondamentale à la recherche clinique appliquée, de nombreux projets de recherche de grande qualité y sont développés avec une très bonne visibilité internationale.

Dans ce contexte, l'Institut National du Cancer (INCa), l'Association pour la Recherche contre le Cancer (ARC) et l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS) ont souhaité œuvrer ensemble en unissant leurs compétences et leur savoir-faire afin de soutenir et de développer les recherches sur le Carcinome Hépatocellulaire en France. Ainsi, l'INCa, l'ARC et l'ANRS mettent en œuvre conjointement un Programme d'Actions Intégrées de Recherche (PAIR) ayant pour ambition de faire coopérer toutes les disciplines scientifiques (la recherche fondamentale, la recherche clinique, l'épidémiologie et les sciences humaines et sociales) autour de projets structurants.

L'Institut National du Cancer (INCa)

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.

L'Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC)

L'ARC, association reconnue d'utilité publique, s'est donnée pour missions le soutien à la recherche sur le cancer et la diffusion de l'information sur l'avancée des connaissances. L'Association pour la Recherche sur le Cancer est aujourd'hui un lien essentiel entre ses donateurs, qui ont confiance en la recherche sur le cancer, et les chercheurs dont les travaux ne pourraient être menés sans le soutien financier durable du public, unique source de revenus de l'association.

Pour que la recherche française en cancérologie puisse progresser, pour permettre aux chercheurs de mener leurs projets depuis la recherche fondamentale jusqu'à la recherche clinique, l'ARC a mis en place une politique scientifique complète et dynamique de soutien à la recherche.

Au delà de son soutien récurrent depuis une dizaine d'années à la recherche sous forme d'aides aux jeunes chercheurs, de subventions fixes, libres et d'équipements, l'ARC souhaite favoriser l'émergence de projets novateurs car elle est convaincue que des idées nouvelles sont nécessaires pour trouver les solutions de demain.

Pour accomplir ces missions l'ARC verse chaque année une moyenne de 28 millions d'euros à la recherche.

L'Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS)

Créée officiellement en 1992, l'ANRS est un groupement d'intérêt public (GIP) qui mène ses actions avec le soutien des ministères en charge de la Recherche, de la Santé et des Affaires étrangères et les principaux organismes de recherche français : l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), le Centre national de recherche scientifique (CNRS), l'Institut Pasteur et l'Institut de recherche pour le développement (IRD). Elle s'appuie également sur un réseau de cliniciens appartenant au secteur hospitalier pour la conduite de ses essais thérapeutiques.

L'ANRS est présente dans l'ensemble des champs scientifiques : recherches biologique fondamentale, vaccinale, clinique et épidémiologique, essais thérapeutiques, recherches en santé publique, en sciences de l'homme et de la société. L'agence anime et soutient également des programmes de recherche dans les pays en développement.

S'agissant de la recherche sur les hépatites, les grandes missions de l'agence sont :

- La recherche fondamentale : mieux comprendre les mécanismes de l'infection par les hépatites et identifier de nouveaux moyens de la combattre ;
- La recherche clinique : évaluer de nouvelles stratégies de traitement plus efficaces, plus simples et mieux tolérées ;
- La recherche en santé publique et en sciences sociales : améliorer les connaissances sur les dimensions sociales, psychologiques et culturelles de l'infection par les hépatites virales et contribuer aux stratégies de prévention et de prise en charge des personnes atteintes ;
- La recherche dans les pays en développement : connaître l'épidémie des hépatites virales dans ces pays et proposer des stratégies adaptées de prise en charge et de prévention.

1.2 OBJECTIFS

Les deux objectifs majeurs de ce programme sont, d'une part, **une meilleure compréhension des mécanismes** concourant au développement des carcinomes hépatocellulaires et, d'autre part, le **développement d'innovations** diagnostiques et thérapeutiques. En outre, les projets doivent permettre de fédérer les équipes de recherche françaises par une approche transversale des questions posées à l'interface de l'épidémiologie, des sciences humaines et sociales, de la biologie et de la clinique. Ces rapprochements entre différentes disciplines doivent permettre aux patients de bénéficier plus rapidement des avancées de la recherche. Il s'agira, en particulier, d'accroître les savoirs concernant le CHC, de mettre au point des approches thérapeutiques innovantes et de procurer aux cliniciens des outils et des critères pour mieux orienter la thérapie.

2. CHAMP DE L'APPEL A PROJETS

Cet appel à projet a donc pour ambition de répondre à des questions issues de tous les champs disciplinaires qui se verront traitées par une approche transversale et intégrée.

- *Epidémiologie / Diagnostic / Prévention / Dépistage*

Au niveau national, les données épidémiologiques sur le CHC manquent de précision ; et même si certaines données existent, elles ne couvrent pas tout le territoire. C'est pourquoi il serait souhaitable d'améliorer la qualité de ces données en favorisant, par exemple, les collaborations inter-registres ou en réalisant des études permettant d'évaluer formellement l'évolution réelle de l'incidence et de la mortalité du CHC en France. En outre, l'analyse de cohortes existantes ou la création de nouvelles cohortes permettrait de mieux comprendre l'apparition des événements liés au CHC ainsi que d'identifier les différents facteurs de risque (suivi de cohortes de patients atteints de cirrhoses alcooliques, de NASH, de CHC sur foie pathologique et sur foie sain, etc.).

Le diagnostic du CHC est très souvent lié à la complication d'une hépatopathie chronique n'ayant pas été diagnostiquée préalablement. Ainsi, la mise en place de circuits de prise en charge et de prévention mieux adaptés pourrait avoir un impact positif sur la mortalité de ces patients. De plus, une meilleure surveillance de ces derniers avant et après traitement pourrait être mise en œuvre grâce à l'évaluation et à la comparaison de différents procédés d'imagerie médicale et de marqueurs biologiques issus de la recherche translationnelle.

- *Thérapeutique*

En termes de thérapie, les études cliniques menées dans le cadre de cet appel à projets devront permettre une meilleure prise en charge des patients (critères de début et de fin de traitement, mise en place de nouvelles stratégies thérapeutiques, etc.). S'agissant des traitements curatifs, l'approche chirurgicale est la plus efficace. Par exemple, la transplantation hépatique des CHC répondant aux critères dits de Milan permet une survie globale de 70 % à 10 ans. Néanmoins, de plus en plus de patients subissent une transplantation hépatique en dehors de ces critères avec des taux de survie très satisfaisants (>50 % à 5 ans). Cependant, considérant la pénurie de greffons il paraît d'une importance majeure d'étudier les relations coût/bénéfice de l'extension de ces critères et leurs résultats, ainsi que l'évaluation de nouveaux traitements d'attente avant transplantation ; ceci dans un souci d'utilisation optimisée des greffons disponibles pour le bénéfice d'un plus grand nombre de patients.

Le fait qu'il n'existe qu'un seul traitement ciblé ayant démontré son efficacité contre le CHC doit encourager les recherches cliniques dans des domaines innovants : techniques innovantes de chirurgie résective, optimisation des traitements radiologiques interventionnels, développement de thérapie cellulaires et géniques, etc.

- Recherche fondamentale et translationnelle

En France, les recherches de grande qualité sur le CHC ont permis d'importantes avancées tant au niveau fondamental que translationnel.

Ainsi, les études fondamentales (a) de la compréhension des mécanismes de la carcinogénèse viro-induite ou pas, (b) du microenvironnement tumoral, (c) de la classification moléculaire des CHC, (d) des altérations génétiques et épigénétiques ainsi que (e) d'identification de nouvelles voies de signalisation carcinogènes et leur coopération avec celles déjà identifiées pourront être soutenues. En outre, des domaines moins étudiés jusqu'à présent, comme la susceptibilité génétique au CHC et la tumorigenèse liée à l'alcool ou sur foie sain, pourraient être d'un grand intérêt afin d'acquérir une meilleure compréhension des mécanismes concourant au développement des CHC. Les projets associant plusieurs disciplines (virologie, biologie cellulaire, biologie moléculaire, etc.) seront particulièrement appréciés.

La recherche translationnelle a, elle aussi, connu de grands succès avec l'identification de nouveaux marqueurs précoces de survenue des CHC, par exemple. C'est pourquoi les études soutenues dans le cadre de cet appel à projets devront permettre d'améliorer le diagnostic précoce du CHC (validation de marqueurs de diagnostic, etc.) ainsi que la prise en charge thérapeutique (identification et validation de marqueurs pronostiques de réponse et de résistance aux traitements, etc.). Pour ce faire, les études génomiques et la mise en place d'outils innovants seront particulièrement appréciées (nouveaux modèles animaux et cellulaires, etc.).

De manière générale et afin de mener à bien ces approches interdisciplinaires, la collecte systématique d'échantillons biologiques dans les essais thérapeutiques doit être encouragée : prélèvements tissulaires tumoraux, péri-tumoraux, sanguins (sérum et sang total) et urinaires. Ainsi, la mise en place des projets doit procéder d'une réflexion multidisciplinaire en amont devant s'appuyer sur les bases de données descriptives, les centres de ressources biologiques, les plateformes génomiques, les centres de calcul, la mise à disposition de ressources biologiques de qualité et associées à des données cliniques en respectant les règles éthiques en vigueur, etc.

Ainsi, les éléments suivants seront particulièrement appréciés :

- Homogénéisation et mise en commun des données cliniques des patients
- Homogénéisation du recueil biologique et des biothèques : chaîne de prélèvements, nécessité de sang total en plus du sérum
- Nécessité de prélèvements tumoraux par biopsie, en particulier pour la classification des tumeurs, le suivi d'éventuelles modifications du phénotype sous traitement, l'étude des voies de la carcinogénèse

3. MODALITES DE PARTICIPATION

- Les projets doivent avoir une durée de 36 mois.
- 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 projets devront émaner d'équipes appartenant à des unités de recherche et/ou d'organismes différents, et associeront au moins trois équipes. Les projets associant des équipes de plusieurs Cancéropôles sont encouragés.

Equipes éligibles :

- Les équipes appartiennent aux organismes suivants :
 - Organismes publics de recherche (université, EPST, EPIC,) ;
 - Organisations à but non lucratif (associations, fondations, ...) ;
 - Etablissements de santé ;
- La participation de partenaires industriels est possible dans la mesure où le coordonnateur 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 bilans 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.

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. Il est à noter que l'évaluation des projets sera effectuée conjointement par l'INCa, l'ARC et l'ANRS.

4.1 CRITERES D'ELIGIBILITE DES PROJETS

Pour être éligibles, les projets doivent répondre aux conditions suivantes :

1. Le dossier doit être soumis avant le 18 novembre 2008 au Cancéropôle de référence ;
2. Le dossier de candidature, **rédigé en anglais**, doit être dûment complété et comprendre tous les documents requis. Le dossier de candidature type est disponible sur les sites de l'INCa (www.e-cancer.fr), de l'ANRS (www.anrs.fr/) et de l'ARC (www.arc.asso.fr) et doit être adressé sous forme électronique et sous forme papier, selon les modalités figurant au Ch 7 ;
3. Les équipes doivent être éligible au sens (cf Ch 3) ;
4. Le projet doit répondre aux objectifs du présent appel à projets et tenir compte des champs identifiés ;
5. Les projets devront avoir une durée de 36 mois ;
6. Les projets devront émaner d'au moins 3 équipes appartenant à des unités de recherche différentes et/ou d'organismes différents ;
7. Un calendrier semestriel des étapes-clés du projet devra être présenté.

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.

4.2 CRITERES D'EVALUATION 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, plateformes (ou plates-formes) génomiques, centre de calcul, structure d'accueil...)

- Crédibilité du calendrier du projet
- Crédibilité et justification du financement demandé (adéquation entre le projet proposé et la demande budgétaire qui devra être détaillé)
- 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 et publications
- Création de structures (réseau, plateforme, ...)

5. DISPOSITIONS GENERALES POUR LE FINANCEMENT

Le financement est attribué pour la durée du projet (36 mois).

Les aides accordées peuvent financer :

- de l'équipement¹ (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.

Attention : tout changement d'affectation de crédit, entre ligne du budget, supérieur à 20% doit faire l'objet d'une demande préalable du coordinateur au cofinancier.

Les dépenses doivent être payées pendant la durée contractuelle du projet. Toute dépense effectuée au-delà des dates contractuelles sera rejetée.

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

¹ Est considéré comme entrant dans la rubrique équipement tout matériel dépassant 500 Euros

Le financement attribué à chaque projet sera apporté sous forme d'une subvention dans le cadre d'une convention entre le ou les financeurs (l'ARC, l'INCa et l'ANRS selon le cas) d'une part et l'organisme gestionnaire désigné dans le dossier de candidature d'autre part.

6. CALENDRIER DE L'APPEL A PROJETS

Date de lancement de l'appel à projets : **18 septembre 2008**

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

- sous format électronique : - le **18 novembre 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 **18 novembre**, 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 **18 novembre**

Date prévisionnelle de réunion du comité d'évaluation : **mars 2009**

Date prévisionnelle de publication des résultats : **avril 2009**

7. MODALITES DE SOUMISSION

Le dossier de candidature, rédigé en anglais, devra comprendre l'ensemble des éléments requis et nécessaires à l'évaluation scientifique et technique du projet.

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 2 copies) avec les signatures requises.

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

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

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

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

La taille du dossier complet ne doit pas excéder 4 Mo

8. PUBLICATION DES RESULTATS

Les résultats seront publiés sur les sites Internet de l'ARC, de l'ANRS et de l'Institut National du Cancer.

Ils seront communiqués par écrit au coordonnateur du projet et une copie sera adressée aux Cancéropôles ainsi qu'aux représentants légaux des établissements gestionnaires des fonds.

Une convention précisant les modalités de versement de la subvention allouée ainsi que les modalités de déroulement du projet sera signée entre l'ARC, l'INCa et l'ANRS (selon le cas) et l'organisme gestionnaire des fonds.

9. CONTACTS

Pour toute information de nature scientifique ou administrative contacter :

aapchc2009@institutcancer.fr