

Institut national du cancer

Rapport scientifique

2012-2013



CE DOCUMENT S'INSCRIT DANS LA MISE EN ŒUVRE DU
PLAN CANCER 2009-2013.

Mesures 1, 2, 3, 4 et 5 de la Recherche.

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 novembre 2013. Il est disponible à l'adresse suivante :

Institut National du Cancer (INCa)

Direction de la recherche

52, avenue André Morizet – 92100 Boulogne-Billancourt

www.e-cancer.fr

© 2013. Institut National du Cancer (INCa)

SOMMAIRE

PRÉAMBULE	6	3. RENFORCEMENT DU SOUTIEN À LA RECHERCHE EN BIOLOGIE, GÉNOMIQUE ET SCIENCES DU CANCER	68
Indicateurs de la recherche	8	3.1. Les programmes de recherche dédiés	68
Indicateurs des essais cliniques	10	3.2. Le programme de génomique et le programme d'épigénomique	73
Plateformes de génétique moléculaire : indicateurs d'activité	12		
Actions internationales	14		
<hr/>			
RÉSUMÉ	19	4. RENFORCEMENT DU SOUTIEN À LA RECHERCHE EN SCIENCES SOCIALES, ÉPIDÉMIOLOGIE ET SANTÉ PUBLIQUE	78
<hr/>			
Partie 1.		4.1. Les programmes de recherche	78
SYNTHÈSE DES PRÉCÉDENTES RECOMMANDATIONS FORMULÉES PAR LES MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE ET DES PROGRÈS RÉALISÉS	23	4.2. Organisation de la recherche, structures et infrastructures pour l'épidémiologie et la recherche en santé publique	81
<hr/>			
Partie 2.		5. LES CANCÉROPÔLES	84
RAPPORT D'ACTIVITÉ DE RECHERCHE SUR LE CANCER 2012-2013 ET SYNTHÈSE	31	6. LES PRINCIPAUX ÉVÈNEMENTS DE 2012-2013	87
1. RENFORCEMENT DU SOUTIEN À LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE ET INTÉGRÉE	33	7. ÉVOLUTION DES PROGRAMMES INTERNATIONAUX	90
1.1. Les programmes de recherche visant au renforcement de la transdisciplinarité et du transfert des connaissances vers la pratique clinique	33	7.1. Programmes européens de coordination de la recherche	90
1.2. Nouvelles actions pour renforcer les structures et infrastructures consacrées à la recherche translationnelle / intégrée	44	7.2. Thaïlande – Premiers résultats du programme de recherche « PapilloV », « Infections par le HPV et lésions associées du col de l'utérus chez les femmes thaï atteintes du VIH ».	91
2. SOUTIEN RENFORCÉ À LA RECHERCHE CLINIQUE ET AU DÉVELOPPEMENT D'ESSAIS PRÉCOCES POUR DES MOLÉCULES INNOVANTES	54	7.3. Afrique – Renforcement des capacités de lutte contre le cancer et nouvelles étapes vers une meilleure coordination	92
2.1. Les programmes de recherche clinique sur le cancer	54	8. OBSERVATOIRE DES INVESTISSEMENTS DE LA RECHERCHE SUR LE CANCER ET BILAN DES INVESTISSEMENTS DE RECHERCHE	93
2.2. Organisation de la recherche clinique, renforcement des structures et infrastructures	59		

**Partie 3.
PERSPECTIVES** 101

**1. ORIENTATIONS STRATÉGIQUES DE RECHERCHE SUR
LE CANCER : RAPPORT CONJOINT DE L'ITMO CANCER
ET DE L'INCa** 102

1.1. Les grands enjeux 103

1.2. Etat des lieux et forces en France 104

1.3. Propositions 104

2. CINQ PRIORITÉS D' ACTIONS POUR 2013-2014 108

2.1. Lutter contre les cancers attribuables au tabac par
un programme ambitieux d'actions transversales
de recherche, soins et santé publique 108

2.2. Mettre en place le partage des bases de données
biologiques, cliniques, épidémiologiques 112

2.3. Favoriser le rapprochement Enseignement/Recherche
et renforcer le soutien à la formation interdisciplinaire 118

2.4. Soutenir une recherche française en cancérologie
ambitieuse pour des bénéfices rapides et significatifs
pour la population et les patients 121

2.5. Relever les nouveaux défis dans la lutte contre le cancer :
perspectives européennes et internationales 125

CONCLUSION 128

ANNEXES 131

PRÉAMBULE

Ce rapport au Conseil scientifique international est le 7^{ème} produit par l'Institut National du Cancer depuis 2007. C'est l'occasion de remercier les membres de ce conseil d'avoir accompagné l'Institut dans sa structuration, de l'avoir orienté et encouragé dans ses actions. l'INCa en lien avec l'Institut Cancer de l'Aviesan, au travers des deux plans successifs qui s'achèvent et au moment où un troisième plan national est en cours d'élaboration, aura incité et structuré de profondes modifications dans le paysage de la recherche sur le cancer en France. Avec le soutien de ses deux ministres de tutelle, de son conseil scientifique international et de son conseil d'administration, il aura permis un soutien financier – maintenu puis amplifié en période de restriction budgétaire – aux projets de recherche, selon des modalités transparentes, avec une évaluation internationale et la participation de représentants de patients dans tous les appels à projets, dans tous les domaines de la recherche : biologie, clinique, de transfert, SHS, épidémiologie et santé publique. Tous les objectifs du plan 2009-2013 dans le domaine de la recherche ont été atteints voire dépassés. Au-delà des actions qui seront privilégiées dans le prochain plan, le renforcement de programmes déjà engagés sera à réaliser dans les années à venir, au premier plan desquels le programme SIRIC. Les huit sites labellisés ont commencé à coordonner leurs programmes et devront être les moteurs de la génomique clinique, de l'évaluation et de la diffusion des innovations, inclure plus fortement les sciences humaines et sociales, les mathématiques, la physique et être des référents locaux et régionaux en matière de recherche clinique et de valorisation de leurs acquis scientifiques au bénéfice des patients. Ils devront également, en interface avec les bases de données clinicobiologiques créées, les plateformes de génétique moléculaire et de génétique constitutionnelle, et avec les intergroupes coopérateurs préparer notre pays à la constitution de bases de données biologiques et cliniques interactives larges, ouvertes à la communauté nationale et internationale pour accélérer notre compréhension des cancers et leur traitement. Les intergroupes coopérateurs ont dépassé les ambitions individuelles des groupes et sociétés savantes pour se structurer en groupes nationaux de pathologie et développer de grands projets de recherche clinique et biologique

visant à améliorer la survie des patients. Le programme hospitalier de recherche clinique en cancérologie géré par l'INCa devra les aider à matérialiser ces projets, leur permettre d'accroître leur visibilité internationale et s'ouvrir largement aux coopérations internationales.

La France est un pays où la prévention primaire reste insuffisamment ancrée dans la conscience collective. Nous maintenons des chiffres très mauvais en matière de consommation du tabac, en particulier chez les jeunes. Une réflexion a été engagée sur ce sujet avec les autres agences en charge de cette problématique, qui va se matérialiser par le financement de projets de recherche en prévention primaire d'une part et par le lancement d'un programme de recherche pluri-disciplinaire récurrent sur les cancers liés au tabac d'autre part.

L'INCa a développé une politique très dynamique ces dernières années, remarquée par nos voisins européens et américains sur le développement de l'accès aux thérapeutiques ciblées pour les patients qui le justifient sur la base de tests moléculaires. Plus de 60 000 patients ont bénéficié de ces tests en 2012. Notre objectif est d'accompagner le développement prévisible d'une médecine basée sur les paramètres biologiques spécifiques de la tumeur et des individus en développant la capacité des établissements de recherche et de traitement à réaliser des tests plus élaborés, dont le séquençage des exomes, des ARN et la quantification des protéines normales ou altérées. C'est un réel enjeu de santé qu'il s'agit de maîtriser afin de démontrer que ces tests sophistiqués et encore coûteux ont leur place et jouent un rôle dans la prise en charge et la décision thérapeutique en améliorant la survie et la qualité de vie.

C'est un des challenges de l'innovation des cinq prochaines années avec lequel l'INCa, les autorités et les établissements de santé doivent se confronter pour offrir aux patients en France la meilleure prise en charge possible.

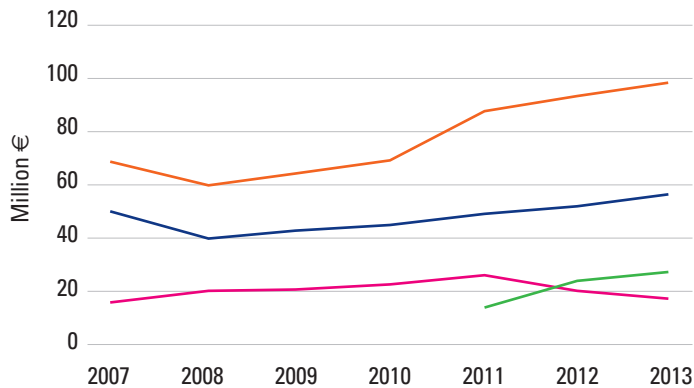
Professeur Fabien Calvo

Directeur de la recherche
et de l'innovation

INDICATEURS DE LA RECHERCHE

FINANCEMENT ANNUEL DES PROGRAMMES DE RECHERCHE SUR LE CANCER

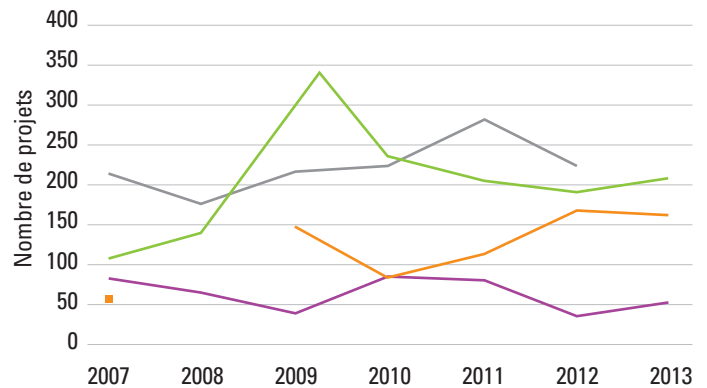
* Les montants 2013 sont basés sur un prévisionnel budgétaire



■ Total
■ Total INCa
■ Total DGOS
■ Total Aviesan

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

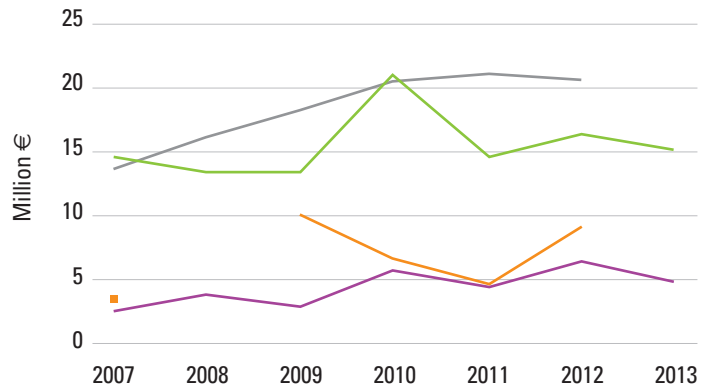
* pas d'appels à projets de recherche translationnelle en 2008



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

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

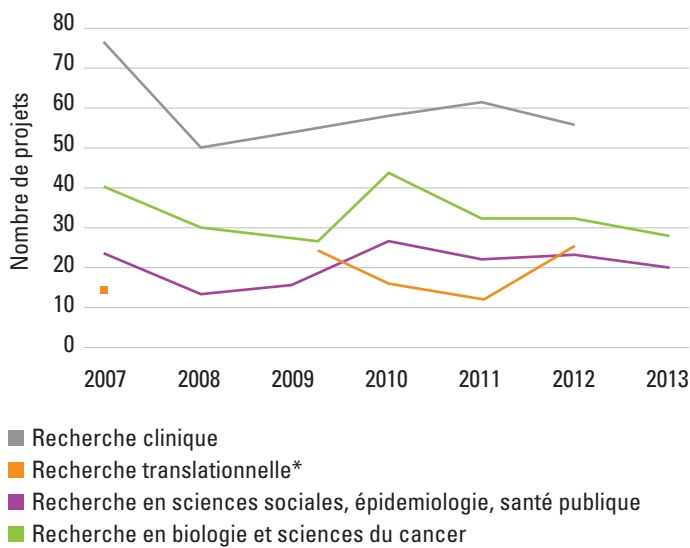
* pas d'appels à projets de recherche translationnelle en 2008



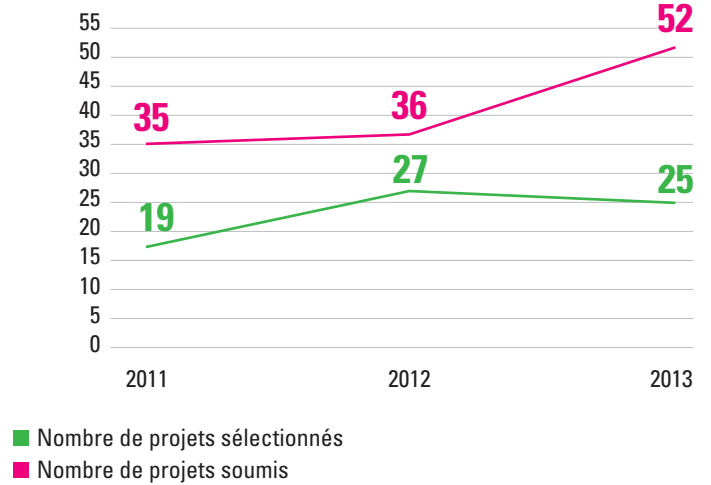
■ Recherche clinique
■ Recherche translationnelle*
■ Recherche en sciences sociales, épidémiologie, santé publique
■ Recherche en biologie et sciences du cancer

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

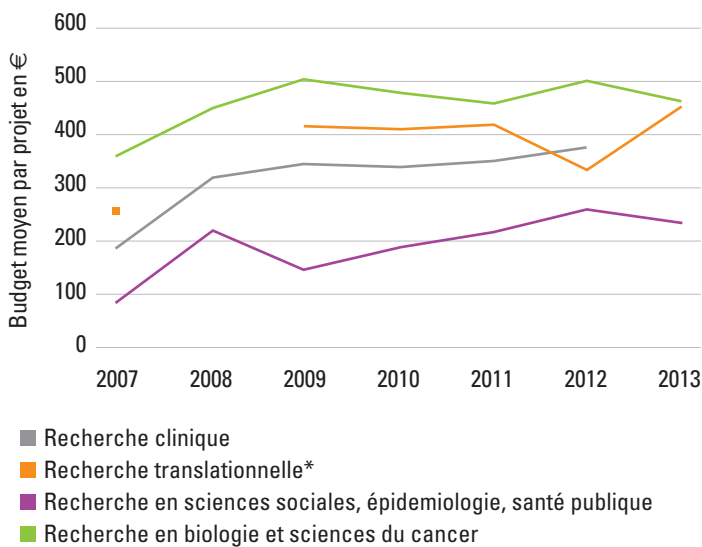
* pas d'appels à projets de recherche translationnelle en 2008



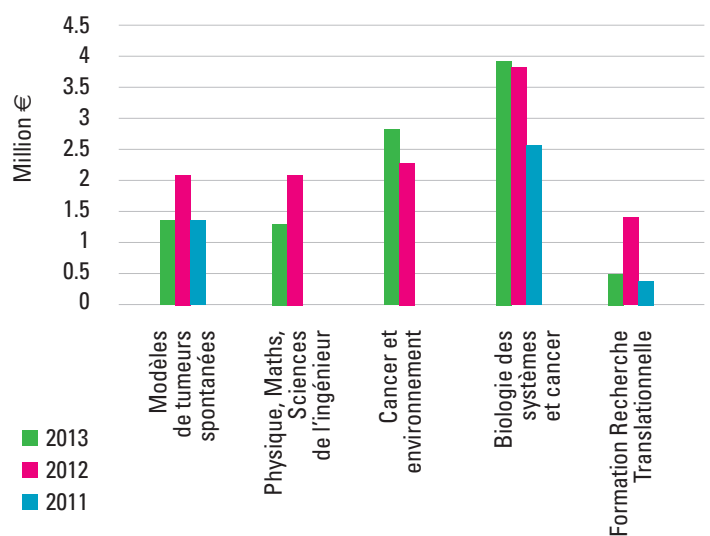
FORMATION À LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE



ÉVOLUTION DU BUDGET MOYEN ACCORDÉ PAR PROJET DE RECHERCHE * pas d'appels à projets de recherche translationnelle en 2008

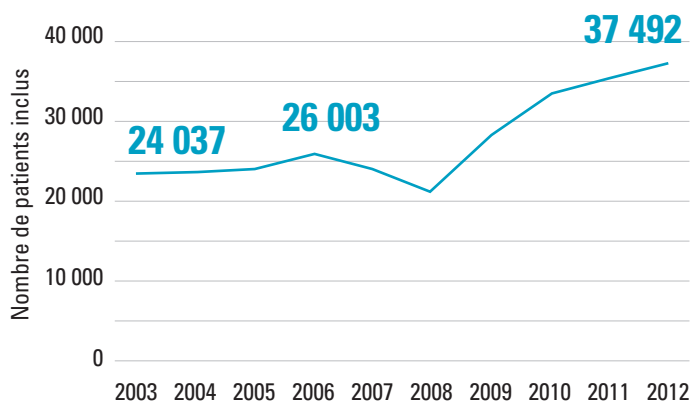


FINANCEMENTS (M€) ACCORDÉS AUX APPELS À PROJETS DU PLAN CANCER GÉRÉS PAR L'INSERM

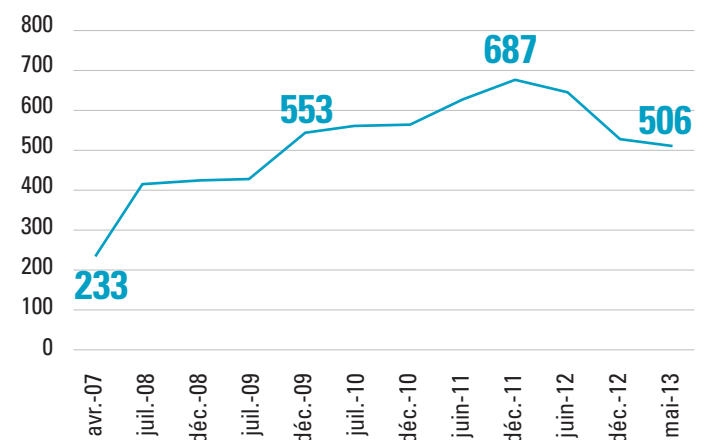


INDICATEURS DES ESSAIS CLINIQUES

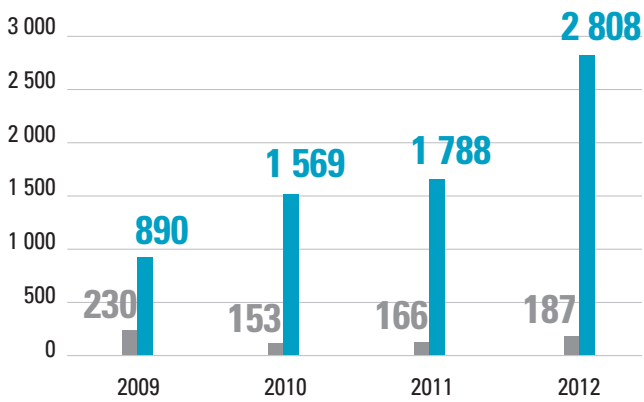
ÉVOLUTION DE L'INCLUSION DANS LES ESSAIS CLINIQUES



NOMBRE D'ESSAIS CLINIQUES OUVERTS À L'INCLUSION ET PUBLIÉS DANS LE REGISTRE NATIONAL (15 MAI 2013)



ESSAIS CLINIQUES DE PHASE PRÉCOCE DES CENTRES LABELLISÉS
INCa – CLIP²

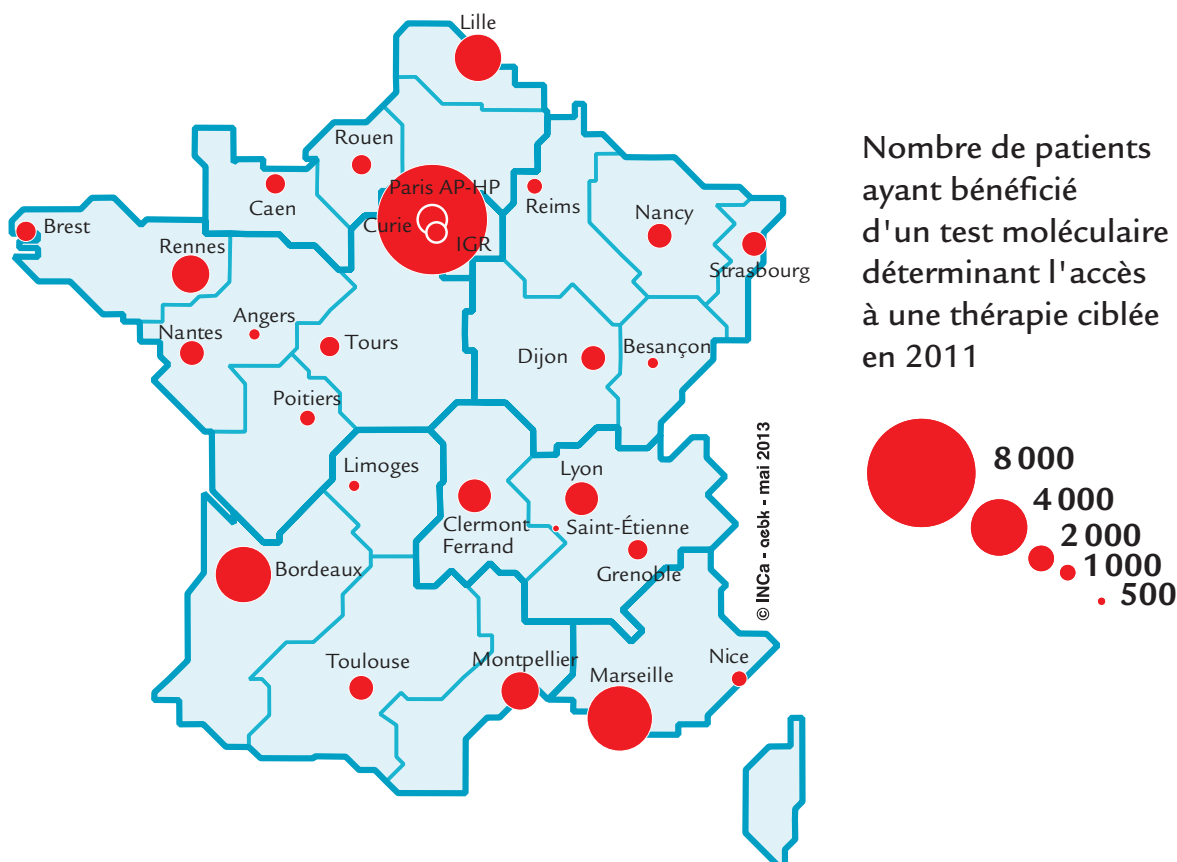


- Nombre essais phase I/II
- Nombre patients inclus dans essais phase I/II

PLATEFORMES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE : INDICATEURS D'ACTIVITÉ

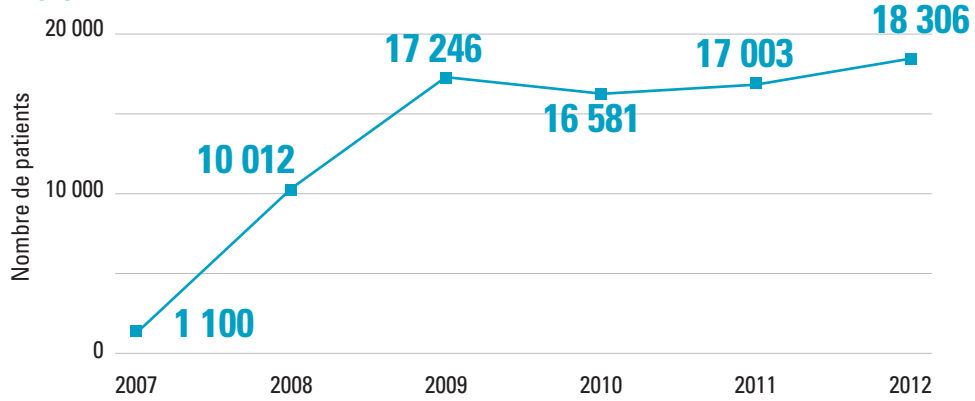
La caractérisation moléculaire des tumeurs est devenue un facteur décisif dans le choix des stratégies thérapeutiques pour les patients atteints de cancer, et les autorisations de mise sur le marché des médicaments pour des sous-groupes moléculaires de tumeurs rendent obligatoires la réalisation de tests moléculaires. Afin de garantir un large accès au profilage moléculaire des tumeurs, l'INCa et le ministère de la Santé français ont mis en place et développé un réseau national composé de 28 centres régionaux de génétique moléculaire. En 2011, des tests moléculaires ont été réalisés pour 61 784 patients atteints de cancer dans le cadre de leur prise en charge.

Activité des 28 centres de génétique moléculaire en France en matière de dépistage moléculaire prédictif en 2011

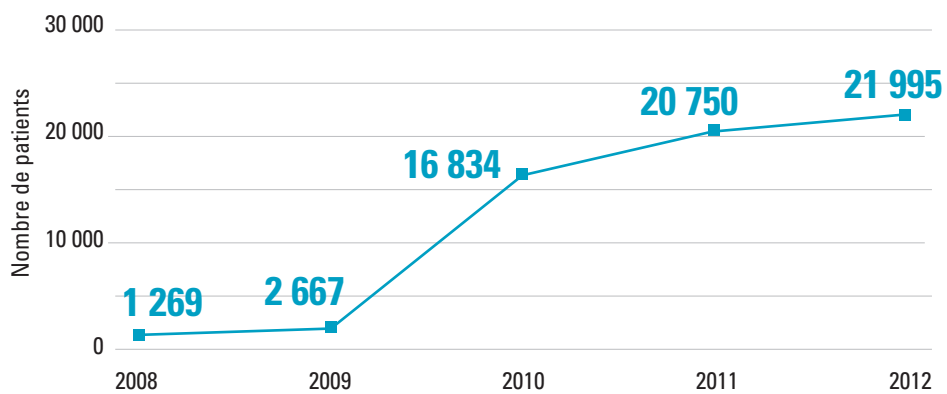


Source : INCa, rapport d'activité 2011 des plateformes de génétique moléculaire ;
Traitement : Pôle Recherche et Innovation - INCa - 2013

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



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



ACTIONS INTERNATIONALES

OMS

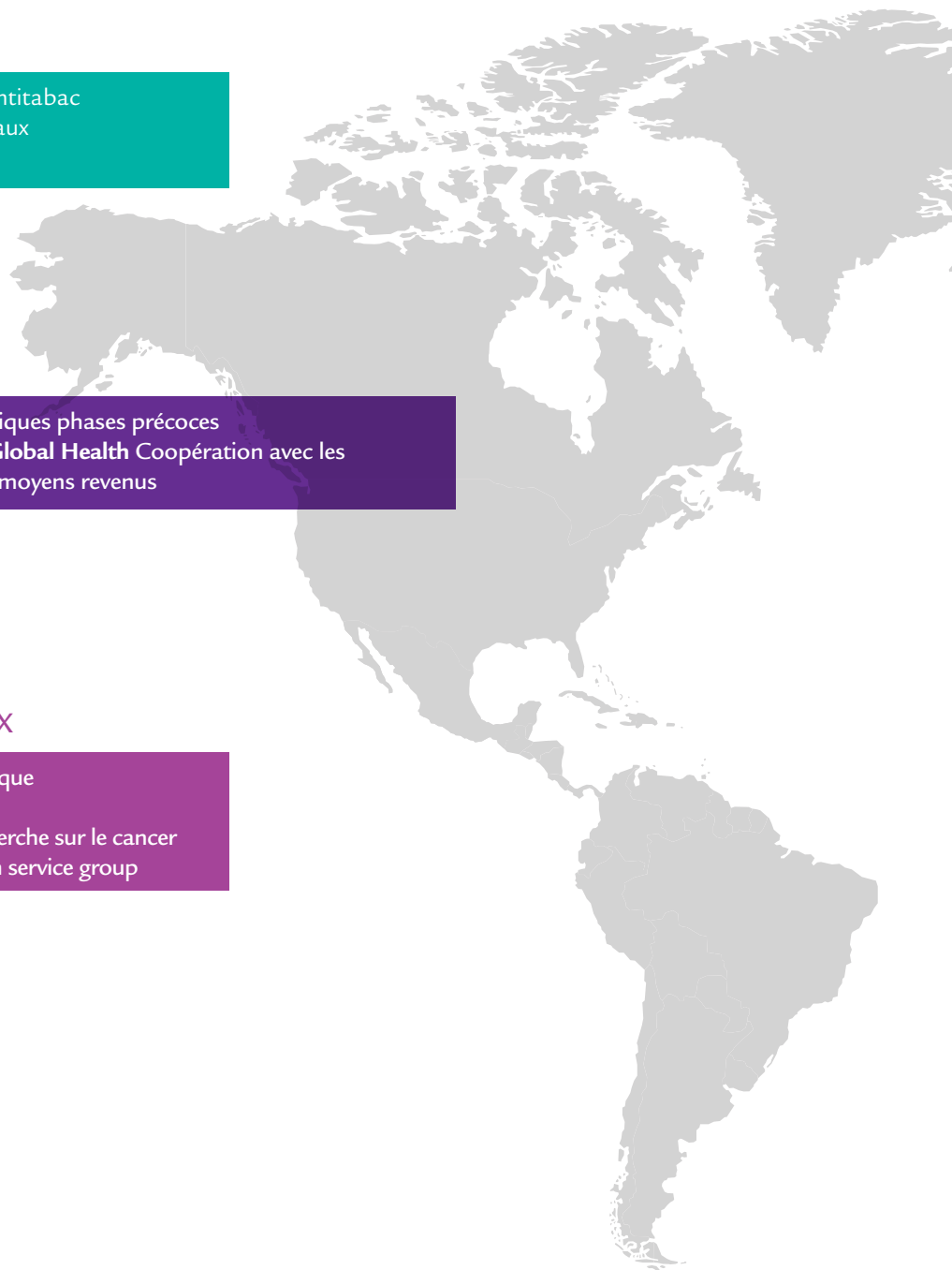
CCLAT Convention cadre de la lutte antitabac
OMS Financement /participation travaux
CIRC Siège au Comité des directeurs

US NCI

CTEP Essais cliniques phases précoces
Coordination /Global Health Coopération avec les
pays à faibles et moyens revenus

CONSORTIA INTERNATIONAUX

ICGC Consortium international génomique
du cancer/ GLOBAL ALLIANCE
ICRP Partenariat International de recherche sur le cancer
ICISG International Cancer information service group



CONSORTIA EUROPÉENS

TRANSCAN – Recherche translationnelle :
25 partenaires, 19 pays
EPAAC – Partenariat européen de lutte contre le cancer :
36 partenaires, 27 pays
BASIS – Recherche : étude génétique somatique du cancer
du sein : 13 partenaires, 8 pays
CSA PerMed – Médecine personnalisée :
30 partenaires, 16 pays
CANCON – Directives européennes pour l'amélioration
de la qualité dans la prise en charge globale du cancer

AIEA-PACT

Renforcement de capacités, formation, programmes de
lutte contre le cancer

ASIE : THAÏLANDE/LAOS

Recherche/santé publique Cancer du col de l'utérus
(HPV/VIH)

CIRC / Initiative globale pour le développement de registres
du cancer dans les pays à faibles et moyens revenus

Appui technique, formation et aide à la mise en réseau

AFRIQUE

Sénégal Accord de coopération, recherche, coordination,
formation, renforcement de capacités

Côte d'Ivoire Accord de coopération, santé publique/
recherche/formation

Réseau de télépathologie Soutien au diagnostic
(lymphome)

Mauritanie Accord de coopération, formation

Coordination avec OAREC

PORTEFEUILLE INTERNATIONAL DE L'INCa

Activités, *consortia* et programmes internationaux 2013 – 2014

	Consortia internationaux	Europe et pays à hauts revenus
Lutte contre le cancer		EPAAC – Partenariat européen de lutte contre le cancer (l'INCa est co-leader du groupe de travail (WP – Work Package) sur la « coordination de la recherche » et membre du WP « traitement du cancer/ cancers rares ») CANCON – Recommandations européennes pour l'amélioration de la qualité de la prise en charge globale du cancer (l'INCa est leader du WP « survie et réadaptation », et membre actif du WP « prise en charge intégrée » et du WP « dépistage ») – date de début : février 2014
Biologie du cancer/ génomique	ICGC – International cancer genomic consortium (l'INCa est un membre fondateur et fait partie du comité exécutif de l'ICGC/ 4 projets financés : cancer du sein, du foie, de la prostate et sarcome d'Ewing) Global Alliance (se consacre à la mise en place d'un partage sécurisé des données génomiques et cliniques)	BASIS – Projet européen de recherche sur l'étude génétique somatique du cancer du sein
Médecine personnalisée		CSA PerMed – Action européenne concertée sur la médecine personnalisée (l'objectif global est de développer un agenda européen de la recherche stratégique en médecine personnalisée)
Recherche translationnelle		TRANSCAN – Réseau européen de soutien à la recherche translationnelle (lancement de 3 appels à projets européens conjoints : « validation des biomarqueurs », « prévention primaire et secondaire », et « prévention tertiaire »)
Recherche clinique	US NCI CTEP – L'INCa coordonne la participation des centres d'études cliniques français aux appels à projets du NCI américain pour les essais cliniques de phase précoce IRCI – initiative internationale sur les cancers rares (l'INCa rejoindra le Conseil de l'initiative Internationale sur les cancers rares et contribuera au développement de ce projet et à ses objectifs recherche)	EPAAC – Partenariat européen de la lutte contre le cancer (l'INCa est co-leader du WP « coordination de la recherche »/ un projet pilote de type CLIP ² sur les essais cliniques de phase précoce est en cours)
Prévention	OMS (Organisation mondiale de la santé) – Convention-cadre pour la lutte anti-tabac	TRANSCAN – Réseau européen sur la recherche translationnelle (lancement de 2 appels européens conjoints : « prévention primaire et secondaire » et la « prévention tertiaire »)
Diagnostic/ Dépistage		CANCON – Recommandations européennes pour l'amélioration de la qualité de la prise en charge globale du cancer (l'INCa est un membre actif du WP « dépistage ») – date de début : fév. 2014
Prise en charge du cancer / survie		EPAAC – Partenariat européen de lutte contre le cancer (l'INCa est un membre actif du WP « prise en charge du cancer/ cancers rares ») CANCON – Directives européennes pour l'amélioration de la qualité de la prise en charge globale du cancer (l'INCa est responsable du WP « survie et réadaptation », et membre du WP « prise en charge globale du cancer ») – date de démarrage février 2014
Registres du cancer		
Programmes de renforcement des compétences et de formation		
Réseaux de recherche	ICRP International Cancer Research Portfolio ICISG International Cancer Information Service Group	
Santé mondiale	Réunion annuelle des financeurs de la recherche sur le cancer	

Pays à faibles et moyens revenus

AIEA (Agence internationale de l'énergie atomique) – programme PACT sur le cancer / (l'INCa contribue aux programmes de lutte contre le cancer PACT et aux actions de formations destinées aux pays francophones à faibles et moyens revenus).

Thaïlande : Étude financée par l'INCa : « PapilloV » – Infection par le papillomavirus humain (HPV) et lésions du col de l'utérus chez les femmes infectées par le VIH recevant une thérapie antirétrovirale en Thaïlande (investigateurs principaux : IRD et ministère de la Santé publique de Thaïlande)

Laos : Étude financée par l'INCa : « LaoCol-VP » – Etude coût/efficacité du dépistage des lésions du col de l'utérus par détection du HPV comparée au frottis cervical chez les femmes infectées par le VIH au Laos (investigateur principal : Centre d'infectiologie Charles Mérieux du Laos)

CIRC/Initiative globale pour le développement de registres du cancer dans les LMIC (pays à faibles et moyens revenus) – soutien des réseaux régionaux / renforcement de capacités dans les pays francophones subsahariens / développement de matériel et de modules de formation en français (à formaliser)

Sénégal – accord de coopération / recherche et santé publique, renforcement des compétences, formation, lutte contre le cancer

Côte d'Ivoire – accord de coopération recherche et santé publique, renforcement des compétences, formation, lutte contre le cancer

Mauritanie – accord de coopération, formation

AIEA (Agence internationale de l'énergie atomique) – programme PACT sur le cancer/ renforcement de capacités, éducation et formation, programmes de lutte contre le cancer

Réseau télépathologie : diagnostic du lymphome

Coordination avec OAREC (Organisation Africaine pour la REcherche et la formation sur le Cancer) – (à formaliser)



RÉSUMÉ

Le septième rapport au conseil scientifique de l'INCa marque la dernière année des actions de recherche en cancérologie entreprises dans le cadre des deux plans cancer successifs, 2003-2007 et 2009-2013.

Le paysage de la recherche et de la santé dans le domaine de l'oncologie a profondément été bouleversé ces dernières années donnant aujourd'hui à la France des atouts majeurs pour renforcer ses programmes innovants et en initier de nouveaux. Parmi les initiatives clés, la structuration de huit sites de recherche intégrée sur le cancer SIRIC et de 16 centres d'essais cliniques de phases précoces CLIP² ont été établis, avec le réseau des 28 plateformes de biologie moléculaire, les bases solides permettant de dresser au plus haut niveau les activités de recherche sur le cancer en France.

La première partie du rapport présente une synthèse des recommandations du conseil scientifique de l'INCa depuis 2007 et la prise en compte de ces recommandations par la mise en place ou le renforcement d'actions majeures. Six domaines d'actions ont été considérés :

- Recherche translationnelle : la mise en place d'une coordination du réseau des SIRIC et d'une étude d'analyse qualitative de leurs principaux enjeux organisationnels et scientifiques, ainsi que la préparation de la mise en place de chaires d'excellence, sont les principales actions construites en 2013.
- Génétique moléculaire et articulation recherche : les actions les plus récentes reflètent la mise en place d'une meilleure intégration des programmes de recherche et les plateformes cliniques pour accélérer la médecine personnalisée.

- Stratégie de recherche en santé publique : les actions les plus récentes reflètent le renforcement des collaborations entre les différentes agences notamment pour la conduite d'appels à projets.
- Evaluation et performance de la recherche clinique : les actions les plus récentes reflètent l'accélération des partenariats public-privé et la mise en place d'essais de molécules innovantes en phase précoce (huit molécules depuis 2009) ainsi que le monitoring des inclusions montrant une augmentation de 72 % entre 2008 et 2013.
- International : les actions les plus récentes reflètent la mise en place de nouvelles actions pilotes de coordination de la recherche sur le cancer dans le cadre du programme européen EPAAC visant notamment une structuration et un engagement des parties prenantes sur les phases précoces des essais cliniques.
- Communication : les événements scientifiques organisés en 2012 et 2013 ont bénéficié d'une très haute visibilité notamment par la présence des plus hauts représentants de l'Etat.

La seconde partie de ce rapport dresse un état des lieux exhaustif des actions de recherche réalisées en 2012 et 2013 et fait le bilan des actions conduites depuis 2007 pour les quatre grands domaines de recherche : Recherche translationnelle ; Recherche clinique ; Biologie et sciences du cancer ; Recherche en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique.

Au total, pour l'ensemble des partenaires impliqués sur les actions recherche du Plan cancer 2009-2013, **900 projets ont été soumis aux appels à projets de 2013, soit une augmentation de près de 5 % par rapport à 2012** (859 projets soumis en 2012) ; les investissements pour les 12 appels à projets qui ont été évalués à la date de rédaction de ce rapport (juillet 2013) et qui ont conduit à la sélection de **154 projets de recherche sont de plus de 46 M€** (les appels à projets de recherche clinique PHRC et PRME-K ne seront évalués qu'en novembre 2013 ; l'estimation des investissements 2013 pour la recherche clinique est de 22 M€, sur la base des dépenses des années antérieures). La sélectivité des appels à projets reste stable pour le programme libre de biologie (15,8 % vs 16,7 % en 2012-2013) et s'est légèrement accrue pour le programme

de recherche translationnelle (12 % vs 16 % en 2012). La sélectivité du programme libre en SHS, épidémiologie et santé publique est quant à elle supérieure à 30 % (37 % en 2013 vs 39 % en 2012). Un taux de sélectivité de 30 % s'applique également au programme dédié à la recherche en physique, mathématiques et sciences de l'ingénieur appliqués au cancer mené par l'Institut cancer de l'Alliance Aviesan (32 % vs 39 % en 2012). A ces investissements pour les programmes de recherche, s'ajoutent le soutien aux structures et infrastructures de recherche, avec notamment en 2012-2013 la labellisation d'intergroupes coopérateurs (au total 8 intergroupes labellisés 2012-2013, 0,3 M€ en 2013), le soutien d'un nouveau programme de séquençage du génome de rétinoblastomes et carcinosarcomes (1,2 M€) dans le cadre du consortium international ICGC et la construction de bases clinicobiologiques (4 BCB en 2012 et d'autres en cours de sélection pour 2013).

Les efforts déployés en recherche clinique se traduisent par une augmentation continue de l'inclusion des patients dans les essais cliniques, 72 % d'augmentation depuis 2008 ; une progression majeure de 200 % est à noter pour les inclusions réalisées dans les essais de phase précoce menés par les CLIP².

La partie 2 du rapport scientifique présente également une synthèse sur les coûts de la chimiothérapie en France estimés à 2,8 Mds€ ainsi que la synthèse des financements accordés par les cancéropôles pour l'émergence de plateformes et le partage de ressources au sein de la communauté scientifique.

Le projet pilote Helios est présenté dans cette partie, tout comme le bilan des investissements de recherche ; la répartition des financements pour les quatre grands appels à projets de recherche sur la période 2007-2012 est représentée par des cartes :

- Recherche translationnelle : 34,5 M€ ;
- Recherche clinique : 122 M€ ;
- Biologie et sciences du cancer : 92 M€ ;
- Recherche en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique : 27,4 M€.

L'estimation des dépenses de recherche pour 2013 pour l'ensemble des partenaires est de 99 M€.

Enfin, la troisième partie présente les orientations stratégiques de recherche sur le cancer établies en concertation avec l'Institut cancer de l'Alliance Aviesan, et quelques perspectives en termes de priorités d'action ; les cinq priorités ont été discutées avec le conseil scientifique international de l'INCa lors de la réunion annuelle de ses membres le 7 octobre 2013.

- Priorité 1 : Initier un programme d'actions transversal recherche/soins/santé publique pour lutter contre les cancers attribuables au tabac ;
- Priorité 2 : Mettre en place le partage des bases de données biologiques, cliniques, épidémiologiques ;
- Priorité 3 : Favoriser le rapprochement Enseignement/Recherche et renforcer le soutien à la formation interdisciplinaire ;
- Priorité 4 : Soutenir une recherche française en cancérologie ambitieuse pour des bénéfices rapides et significatifs pour la population et les patients ;
- Priorité 5 : Relever de nouveaux défis de la lutte contre le cancer : perspectives européennes et internationales.

Partie 1.

SYNTHÈSE DES PRÉCÉDENTES RECOMMANDATIONS FORMULÉES PAR LES MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE ET DES PROGRÈS RÉALISÉS

Ce chapitre regroupe les principales recommandations (2007-2012) classées en six thèmes principaux, et résume les principales actions réalisées par l'INCa :

- 1 - Priorité donnée à la recherche translationnelle ;
- 2 - Génétique moléculaire, biologie et sciences du cancer ;
- 3 - Évaluation et principaux indicateurs de performance de la recherche clinique ;
- 4 - Stratégies de recherche en santé publique et sciences humaines et sociales ;
- 5 - Collaborations aux niveaux national, européen et international ;
- 6 - Communication.

PRIORITÉ DONNÉE À LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE ET FORMATION PLURIDISCIPLINAIRE

2007	<ul style="list-style-type: none"> • Le Conseil soutient le plan d'investissement élaboré par l'INCa pour la formation de médecins / scientifiques et chercheurs en recherche translationnelle. • Se concentrer sur quelques programmes de haute priorité. • Réduire le nombre d'appels à projets.
2009	<ul style="list-style-type: none"> • Le Conseil donne la priorité à la recherche translationnelle qui doit être une mission essentielle de l'INCa. • Il recommande la mise en place d'un processus d'évaluation spécifique et d'un développement attractif des carrières. • Définir les critères pour les centres d'excellence (comparables aux centres de lutte contre le cancer en Europe et en Amérique du Nord) et établir un processus avant de procéder à un appel national. • Fort soutien aux actions mises en place pour simplifier le panorama des sciences de la vie.
2011	<ul style="list-style-type: none"> • Fort soutien à l'initiative des SIRIC (sites de recherche intégrée sur le cancer). Le Conseil recommande une augmentation du nombre des SIRIC et de leur budget et le développement de la mise en réseau des SIRIC. • Le Conseil recommande de maintenir un équilibre entre le soutien des SIRIC et les études menées par les groupes coopérateurs et à l'initiative des chercheurs. • L'INCa devrait jouer un rôle actif dans la promotion de la formation et du développement des carrières de la prochaine génération des chercheurs spécialisés en recherche translationnelle.
2012	<ul style="list-style-type: none"> • Le Conseil est très satisfait de l'implémentation du programme des Sites de Recherche Intégrée sur le Cancer (SIRIC) et le nombre de 8 centres d'excellence de recherche translationnelle est suffisant. Nous recommandons fortement que les SIRIC développent des activités et des plateformes communes. • Le Conseil encourage fortement l'INCa à poursuivre son investissement dans la formation et l'enseignement dans toutes les disciplines incluant la bioinformatique, la recherche fondamentale, translationnelle et clinique, ainsi que les sciences du comportement.
Actions réalisées et en cours	<p>Réalisées</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2009 : Orientations conjointes stratégiques de recherche publiées par l'INCa et l'ITMO cancer. • Soutien récurrent à la recherche translationnelle à partir de 2009. • Soutien récurrent à la formation en recherche translationnelle à partir de 2008. • Création et labellisation des sites de recherche intégrée SIRIC : 2 en 2011, 6 en 2012. • Participation à l'initiative européenne ERA-Net pour soutenir les programmes conjoints de recherche translationnelle. • 2012 : Première évaluation du programme de formation des étudiants en médecine afin qu'ils puissent participer à la recherche translationnelle. • 2013 : Groupe de travail pour la coordination et la programmation de la méthodologie d'évaluation des SIRIC. <p>En cours</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chaire d'excellence pour la progression des carrières : chaire de recherche translationnelle en cancérologie, et chaire de prévention.

GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE, BIOLOGIE ET SCIENCES DU CANCER

<p>2007</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Le Conseil soutient l'expansion d'un registre national des tumeurs. L'allocation de ressources serait plus efficace si elle était fondée sur des données plus précises. • La génomique et l'épigénétique sont des domaines prioritaires à soutenir. • Le soutien des tumorothèques à l'échelle de l'institution devrait s'orienter vers la collecte de ressources biologiques accompagnées d'annotations cliniques de haute qualité. • Se concentrer sur quelques programmes de haute priorité. • Réduire le nombre d'appels à projets
<p>2010</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Le Conseil recommande de reconsidérer le nombre de plateformes de diagnostic moléculaire et d'améliorer l'interaction avec la recherche fondamentale/translationalnelle et se concentrer sur les systèmes d'informations entre les plateformes et les données cliniques. • Le Conseil soutient le développement de la recherche en épigénomique et sur le microenvironnement tumoral. • Le Conseil soutient la formation des cliniciens et des chercheurs aux nouvelles compétences associées avec le diagnostic moléculaire et le pronostic du cancer.
<p>2011</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Le Conseil encourage le développement du traitement des données bioinformatiques et médicales ainsi que la recherche sur des systèmes complexes en collaboration avec d'autres organismes de recherche.
<p>2012</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Le Conseil recommande que les grandes installations de NGS soient implémentées dans certains sites SIRIC et que les services soient partagés avec l'ensemble de la communauté en oncologie. Les compétences complémentaires en bioinformatique et la gestion des données cliniques doivent être disponibles dans ces centres. • Le programme de recherche en biologie du cancer est un atout important et nécessite un financement durable.
<p>Actions réalisées et en cours</p>	<p>Réalisées</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2011-2013 : Appels à projets <ol style="list-style-type: none"> 1) constitution de bases de données clinicobiologiques nationales. 2) projets de recherche en mathématiques, physique, sciences de l'ingénieur et cancer. 3) projets de recherche fondés sur la biologie des systèmes. • 2011 : Publication de recommandations institutionnelles pour la constitution de collections de tumeurs pour les programmes de recherche. • 2013 : Publication d'un rapport sur les avancées de la recherche en biologie du cancer financées par les appels à projets de l'INCa et la Fondation ARC : <i>Rôle du microenvironnement dans la tumorigénèse et la progression tumorale.</i> <p>En cours</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rapport stratégique pour l'organisation nationale de bioinformatique et les besoins propres à l'oncologie. • Intégration des programmes de recherche en génomique et des plateformes cliniques.

ÉVALUATION ET PRINCIPAUX INDICATEURS DE PERFORMANCE DE LA RECHERCHE CLINIQUE

2008	<ul style="list-style-type: none"> • Le Conseil encourage la mise en place de plus d'indicateurs clés de performance (KPI), particulièrement dans les essais cliniques (par ex. délai de mise en place des études, nombre de patients, clôture de bases de données ...) et de clarifier la gestion des essais cliniques (par ex, centres de données, EMRC). • En prévision d'une réduction de financements conjoncturels, le Conseil Scientifique suggère de continuer à privilégier le financement intégral des meilleurs projets.
2010	<ul style="list-style-type: none"> • Le Conseil soutient la mise en œuvre des principaux indicateurs de performance (KPI) et des faits marquants pour vérifier la bonne marche de la stratégie scientifique.
2012	<ul style="list-style-type: none"> • Le Conseil encourage la conception d'essais cliniques innovants et les méthodes permettant d'évaluer la valeur du NGS.
Actions réalisées et en cours	<p>Réalisées</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réunions de suivi annuelles pour faire le point sur les succès et les échecs de la recherche clinique. • Indicateurs de performance des projets sélectionnés au programme hospitalier de recherche clinique PHRC. <p>En cours</p> <ul style="list-style-type: none"> • Soutien aux essais randomisés évaluant l'apport du NGS au traitement des patients. • Indicateurs de performance des partenariats public-privé pour les essais cliniques de phase précoce. • Observatoire des investissements de santé HELIOS.

STRATÉGIES DE RECHERCHE EN SANTÉ PUBLIQUE, SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES

2007	<ul style="list-style-type: none"> Le Conseil soutient le développement de la recherche sur le dépistage, le diagnostic précoce et les stratégies de prévention.
2010	<ul style="list-style-type: none"> Le Conseil recommande de développer une stratégie spécifique pour la recherche en prévention (y compris les sciences comportementales et sociales, l'épidémiologie, la santé publique, les statistiques, les sciences économiques...).
2012	<ul style="list-style-type: none"> Le Conseil approuve les principales recommandations de l'excellent rapport de stratégie de prévention. Les principales composantes clés sont le renforcement des forces de recherche, la coordination avec les autres financeurs et le développement des mesures de comportement. Compte tenu de la prévalence croissante choquante du tabagisme en France, le Conseil recommande spécifiquement la mise en place de programmes dédiés dans l'objectif de développer et évaluer des interventions pour inverser cette tendance.
<p>Actions réalisées et en cours</p>	<p>Réalisées Rapport stratégique de recherche sur la prévention du cancer : changer les comportements sanitaires et leurs facteurs déterminants individuels et collectifs.</p> <p>En cours</p> <ul style="list-style-type: none"> Programme de recherche en prévention élaboré en collaboration avec l'IRESP (lancement fin 2013). Elaboration d'un programme d'actions commun recherche/santé publique pour lutter contre les cancers attribuables au tabac.

INTERACTIONS NATIONALES, EUROPÉENNES ET INTERNATIONALES

2007	<ul style="list-style-type: none"> • Le Conseil encourage une approche intégrée au sein de l'Union Européenne. • Le Conseil encourage les incitations financières pour les groupes coopérateurs souhaitant consolider et étudier des sujets spécifiques.
2008	<ul style="list-style-type: none"> • Chaque fois que cela sera possible, il faudra donner la priorité aux projets pour lesquels les collaborations européennes sont engagées ou envisagées. • Cette information devrait être contenue dans le dossier de candidature. • Nécessité de poursuivre son action par le biais de méthodes efficaces visant à engager le secteur pharmaceutique. Un modèle qui pourrait être considéré est l'initiative du CRADA du NCI américain.
2009	<ul style="list-style-type: none"> • Le Conseil encourage l'INCa à travailler avec les associations de malades pour renforcer les programmes de recherche stratégiques. • Le Conseil recommande vivement de mettre en œuvre des actions pour simplifier le panorama des sciences de la vie. • Le Conseil recommande de renforcer les liens avec les agences règlementaires, les grands groupes coopérateurs existants et encourager l'émergence de nouveaux grands groupes coopérateurs afin d'améliorer l'efficacité des essais cliniques.
2010	<ul style="list-style-type: none"> • Le Conseil encourage davantage d'interaction avec les deux principales associations et la mise en œuvre de synergies optimales. • Le Conseil soutient les efforts déployés pour accroître la collaboration entre les différents groupes coopérateurs à l'échelle nationale et internationale.
Actions réalisées et en cours	<p>Réalisées</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'INCa est partenaire de trois projets européens visant à coordonner la recherche : projet BASIS sur la recherche en génomique du cancer, TRANSCAN en matière de recherche translationnelle, EPAAC pour la coordination de la recherche sur le cancer à l'échelle européenne, CSA PerMed, CANCON. • Interface/collaboration avec le secteur pharmaceutique et entreprises de biotechnologie. • L'INCa renforce sa place de leader par les communications internationales pour une médecine personnalisée. • 2012 -2013 : Labellisation d'intergroupes coopérateurs. <p>En cours</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nouvelles actions pilotes dans le cadre du programme européen EPAAC pour engager l'industrie pharmaceutique et organiser l'offre académique sur les phases précoces de la recherche clinique.

COMMUNICATION

2008	<ul style="list-style-type: none"> • Comme partie intégrante de sa responsabilité en tant que leader dans le domaine de la lutte contre le cancer, l'INCa devrait : <ul style="list-style-type: none"> - Sponsoriser des symposiums internationaux - Continuer ses actions de leadership en information des publics - Exercer un rôle de leader dans les questions liées à la survie au cancer
2009	<ul style="list-style-type: none"> • Le Conseil recommande d'organiser davantage de symposiums internationaux pour augmenter la visibilité de l'INCa.
2010	<ul style="list-style-type: none"> • Le Conseil encourage l'INCa à développer régulièrement des événements scientifiques internationaux et à favoriser une meilleure communication à propos de la stratégie scientifique.
2012	<ul style="list-style-type: none"> • Le Conseil est très satisfait de la qualité et de la concision du rapport scientifique.
<p>Actions réalisées et en cours</p>	<p>Réalisées</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cofinancement de programme d'actions intégrées de recherche : PAIR (INCa/Fondation ARC/Ligue). • Cofinancement (Fondation ARC/INCa) du programme de recherche « cancer et travail ». • Symposium annuel sur les inégalités. • Symposium sur l'environnement et le cancer. • Symposium sur la qualité de la vie et le cancer. • Conférence internationale sur le microenvironnement des tumeurs. • 2012 : Symposium sur cancer et inégalités. • 2012 : Rencontres Internationales de Recherche. • 2012 : Forum international de prospective de recherche et traitement sur le cancer. • 2013 : Symposium international sur nutrition et cancer. • Rapport stratégique sur un programme de recherche sur la prévention du cancer : changer les comportements sanitaires et leurs facteurs déterminants individuels et collectifs. • 2013 : Rapport sur les principaux progrès sur le microenvironnement des tumeurs (programme cofinancé par l'INCa/ la Fondation ARC).



Partie 2.

RAPPORT D'ACTIVITÉ DE RECHERCHE SUR LE CANCER 2012-2013 ET SYNTHÈSE

Le travail de l'INCa dans le domaine de la recherche sur le cancer est fondé d'une part sur la gestion d'appels à projets et le suivi des travaux des projets sélectionnés, et d'autre part sur la coordination d'actions et de programmes qui visent à augmenter les liens interdisciplinaires.

En plus des appels à projets libres lancés chaque année dans les quatre principaux domaines de recherche – **biologie du cancer, recherche translationnelle, recherche clinique et recherche en sciences sociales, épidémiologie et santé publique**, l'INCa gère un appel consacré au **programme d'actions intégrées de recherche qui cible des types spécifiques de tumeurs (programme PAIR)**.

L'INCa a également renouvelé son appel à projets de **recherche interventionnelle pour réduire les inégalités face au cancer**, et les trois dernières années, de nouveaux programmes de recherche définis par le Plan cancer ont été organisés en coordination avec **l'Institut cancer de l'Alliance Aviesan** (gestion par l'Inserm) : **physique, mathématiques et cancer, risques environnementaux et cancer, modèles de tumeurs spontanées et biologie des systèmes**.

Enfin, un effort majeur a été engagé pour créer et soutenir des **sites de recherche intégrée sur le cancer (SIRIC)** et pour développer des partenariats public-privé afin de soutenir des **essais cliniques de phase précoces de molécules innovantes** dans les centres CLIP² labellisés par l'INCa.

Tableau 1/ Appels à projets financés par l'INCa, la DGOS et l'Aviesan-ITMO Cancer

Appel à projets	Nombre de projets présentés		Nombre de projets sélectionnés (% sélection)		Financement (en millions d'euros)	
	2012	2013	2012	2013	2012	2013
Biologie et sciences du cancer (INCa)	191	208	32 (16,7 %)	33 (15,8 %)	15,9	15,1
Recherche clinique PHRC (DGOS)	226	240	54 (23,9 %)	En cours	20,25	En cours
PREM K (programme de recherche médico-économique en cancérologie, ancien STIC) (DGOS)	12	16	3 (25 %)	En cours	0,5	En cours
Programme d'Actions Intégrées de Recherche (INCa-Fondation ARC-Ligue)	39 (gynéco)	25 (mélanome)	6 (15,4 %) (gynéco)	9 (36 %) (mélanome)	3,4 (gynéco)	5,1 (mélanome)
Recherche translationnelle (INCa-DGOS)	164	163	26 (16 %)	19 (11,6 %)	9	8,4
Formation en recherche translationnelle (ITMO cancer)	36	52	27 (75 %)	25 (48 %)	2,1	1,5
Sciences sociales, épidémiologie, santé publique (INCa)	41	54	16 (39 %)	20 (37 %)	3,8	4,8
Recherche interventionnelle visant à réduire les inégalités (INCa)	19	10	5 (26,3 %)	3 (30 %)	2,2	0,7
Recherche sur les inégalités d'accès aux soins en cancérologie (IReSP)	NA	5	NA	1 (20%)	NA	0,1
Cancer et emploi (INCa- Fondation ARC)	9	NA	3 (33 %)	NA	0,48	NA
Biostatistiques et cancérologie (IReSP)	NA	23	NA	9 (39 %)	NA	1,3
Physique, mathématique, sciences de l'ingénieur et cancer (ITMO cancer)	57	54	21 (37 %)	19 (35 %)	4,1	4
Cancer et risques environnementaux (ITMO cancer)	23	22	9 (39 %)	7 (32 %)	2,4	2,8
Tumeurs spontanées (ITMO cancer)	9	9	4 (44 %)	2 (22 %)	1,45	0,57
Biologie des systèmes (ITMO cancer)	21	22	4 (19 %)	4 (18 %)	2,7	1,5

1 RENFORCEMENT DU SOUTIEN À LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE ET INTÉGRÉE

1.1. LES PROGRAMMES DE RECHERCHE VISANT AU RENFORCEMENT DE LA TRANSDISCIPLINARITÉ ET DU TRANSFERT DES CONNAISSANCES VERS LA PRATIQUE CLINIQUE

Mesure phare du Plan cancer 2009-2013, et action majeure dans le domaine de la recherche, l'action 1.1 du Plan cancer vise à renforcer la recherche translationnelle par le biais de financements ciblés fondés sur des appels à projets et par une politique de sites labellisés de recherche multidisciplinaire et intégrée.

L'INCa, en partenariat avec le ministère de la Santé (DGOS), continue de soutenir la recherche translationnelle en lançant un appel à projets permettant le financement de projets de recherche compétitifs.

Le but de cette action, lancée pour la première fois en 2007, et récurrente depuis 2009, est de promouvoir les projets interdisciplinaires, regroupant des chercheurs de laboratoire et des cliniciens pour qu'ils partagent et combinent leur expertise spécifique afin de favoriser la traduction des découvertes scientifiques et médicales en progrès cliniques pour les patients atteints de cancer.

1.1.1. LE PROGRAMME DÉDIÉ À LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

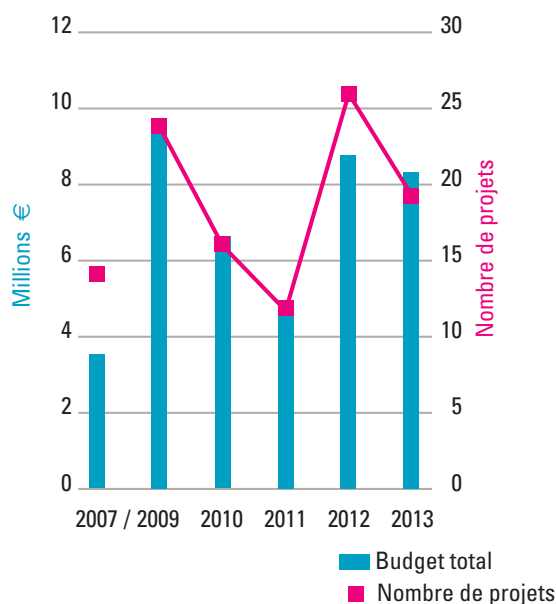
La mobilisation sur l'édition 2013 de l'appel à projets de recherche translationnelle (162 projets déposés) a une nouvelle fois démontré l'engagement et les efforts produits par la communauté médicale et scientifique française pour accélérer le transfert des découvertes vers la pratique clinique au bénéfice des patients.

Tableau 2/ Appel à projets en recherche translationnelle sur le cancer

Année	2012	2013
Institutions de financement	INCa / DGOS (ministère de la Santé)	
Objectif	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 pluridisciplinaires en étroite collaboration avec les acteurs cliniques dans le but d'améliorer la prévention, la détection précoce, le diagnostic, les traitements et la prise en charge globale des patients atteints de pathologies cancéreuses.	
Financement	8,947 M€ INCa : 5,065 M€ DGOS : 3,882 M€	8,399 M€ INCa : 4,445 M€ DGOS : 3,954 M€
Résultats :		
Projets présentés	164 lettres d'intention	163 lettres d'intention
Projets sélectionnés	26	19
Taux de sélection	16 %	11,6 %

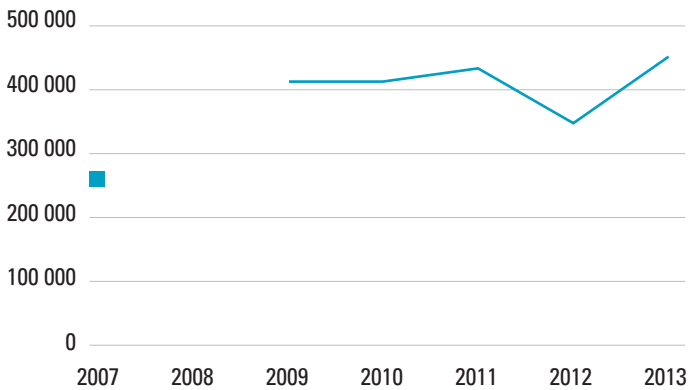
Depuis 2007, 729 projets ont été soumis à cet appel à projets, 111 ont été sélectionnés et financés, avec un taux de sélection global de 15,2 %. L'investissement alloué pour ces projets depuis 2007 est de 42,5 M€ (figure 1).

Fig. 1/ Évolution de la sélection pour le programme de recherche translationnelle



Il est à noter qu'à budget total similaire (8,4 M€ versus 8,9 M€ respectivement pour 2013 et 2012), le nombre de projets financés est moins important en 2013 (19 versus 26), le coût moyen des projets supérieur en 2013 (442 K€ versus 344 K€) et les projets rassemblent un nombre élevé d'équipes, avec 12 *consortia* d'au moins 10 équipes dont 2 rassemblent plus de 30 équipes ; le taux de sélection des projets en 2013 est cohérent avec la qualité des projets évalués par le jury international.

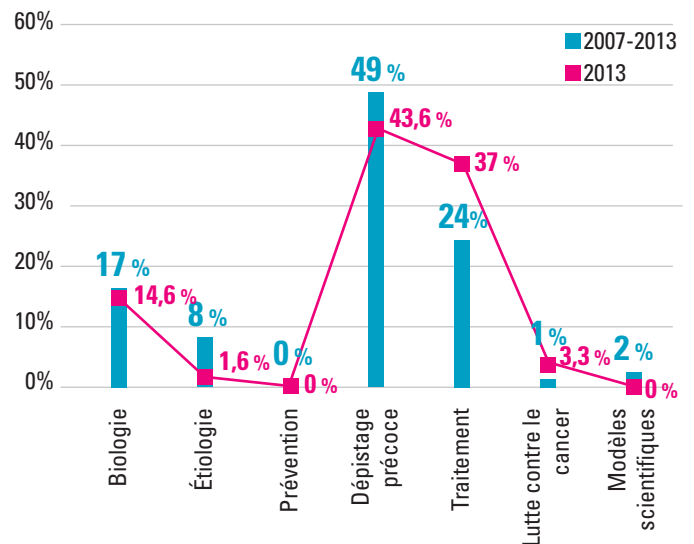
Fig. 2/ Budget moyen des projets financés, en euros



La typologie des projets financés en 2013 correspond au profil caractéristique de la recherche translationnelle (figure 3) avec la majeure partie du budget allouée à deux principales catégories de projets de recherche :

- projets portant sur le développement de techniques ou de biomarqueurs (génétiques, biologiques, immunologiques, microbiologiques) ;
- projets portant sur l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients incluant des projets sur le développement de nouvelles stratégies et sur les mécanismes de résistance aux traitements.

Fig. 3/ Répartition du budget alloué au programme de recherche translationnelle 2013 présenté en comparaison du profil général 2007-2013



On observe que près de la moitié des projets sélectionnés en 2013 font appel à des analyses génomiques (génotypage, séquençage). Ces études basées sur l'utilisation de technologies haut débit, qui génèrent de grandes quantités de données, justifient un renforcement de la dimension pluridisciplinaire des projets, avec notamment l'adjonction de compétences en bioinformatique pour permettre l'analyse et l'interprétation des résultats obtenus.

L'hématologie est la spécialité la plus représentée dans le financement 2013 avec 30 % du budget alloué, mais de nombreuses autres pathologies cancéreuses sont également étudiées dans les projets sélectionnés (cancer pancréatique, hépatoblastome, tumeurs pédiatriques, cancer du sein, cancer colorectal, etc.)

Faits marquants 2012-2013

45 projets de "recherche translationnelle" ont été sélectionnés pour un financement pluriannuel (INCa et DGOS) de **17 millions d'euros**.

1.1.2. LE PROGRAMME DÉDIÉ À LA FORMATION EN RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

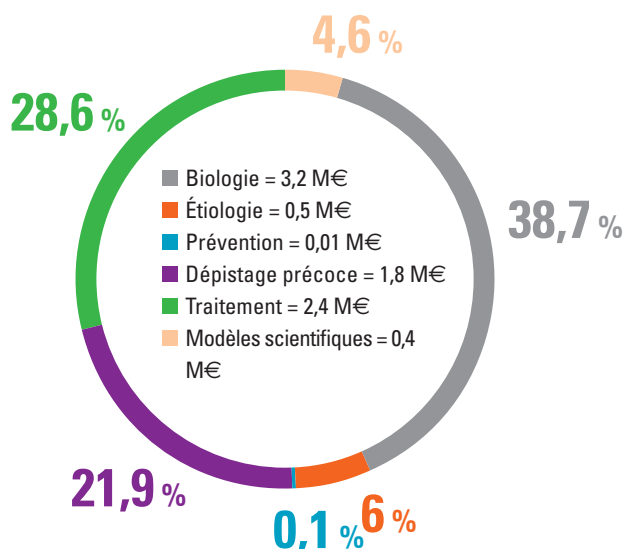
Dans le cadre de sa politique de soutien à la recherche translationnelle, l'INCa, en coordination avec Aviesan-ITMO Cancer, au cours de ces trois dernières années, offre également un programme spécifique sous la forme d'un appel à candidatures récurrent, initié en 2007, pour permettre à de jeunes médecins en formation qui souhaitent terminer leurs études de médecine en prenant part à la recherche translationnelle sur le cancer. Ce soutien est apporté par l'octroi aux candidats de subventions compétitives pendant une durée d'un à trois ans pour terminer une maîtrise ou un internat postdoctoral, ou encore pour préparer une thèse doctorale sur un sujet de recherche exceptionnel. Les étudiants préparant un doctorat en pharmacie ou en sciences vétérinaires sont admissibles à cet appel.

Tableau 3/ Résultats du programme de formation en recherche translationnelle en 2012-2013

Année	2012	2013
Institutions de financement	Aviesan/ITMO Cancer	
Objectif	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.	
Financement en M€	2 086	1 511
Résultats :		
Projets présentés	36	52
Projets sélectionnés	27	25
Taux de sélection	75 %	48 %

Entout, **130 bourses de formation à la recherche translationnelle ont été attribuées pour un montant de 8,3 M€ depuis 2007** (50 % de taux de succès), dont 11 postdoctorants et 45 thèses (figure 4).

Fig. 4/ Répartition des financements totaux 2007-2013 attribués à la formation à la recherche translationnelle



Faits marquants 2012-2013

52 candidats sélectionnés pour la formation en recherche translationnelle, **pour un financement de 3,5 M€** (Aviesan-ITMO Cancer).

1.1.3. LE PROGRAMME EUROPÉEN DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE EN CANCÉROLOGIE

L'ERA-Net TRANSCAN, thématisé sur la recherche translationnelle en oncologie, implique désormais 19 pays représentés par 29 institutions et organismes de financement, dont l'INCa.

Le programme TRANSCAN vise à mettre en place une coordination européenne des programmes nationaux de recherche translationnelle sur le cancer et un cofinancement des projets de recherche sélectionnés dans les 3 appels à projets communs prévus pendant toute la durée de TRANSCAN.

L'INCa participe activement à la définition et à l'organisation des appels à projets, ainsi qu'au financement des projets de recherche sélectionnés. L'INCa est plus spécifiquement chargé de coordonner le module dédié à la formation et à la promotion de la multidisciplinarité. Aidés des recommandations du conseil scientifique de TRANSCAN, les membres du réseau se mettent d'accord chaque année sur la définition d'un champ pour le nouvel appel à projet qui sera lancé.

Par ailleurs, il est prévu une analyse globale des financements alloués par les partenaires à la recherche translationnelle en cancérologie en s'appuyant sur la classification CSO définie par le réseau international ICRP.

Tableau 4/ ERA-NET : la recherche translationnelle sur le cancer/TRANSCAN

Objectif de TRANSCAN	Coordonner les activités des organismes de financement nationaux et régionaux en matière de recherche translationnelle sur le cancer au niveau européen avec le lancement de 3 appels à projets transnationaux communs (JTC). Site Internet : http://www.transcanfp7.eu/transcan/index.php	
Modules de travail TRANSCAN (workpackage)	1. Management et coordination du réseau	
	2. Enquête et analyse des financements nationaux de la recherche translationnelle.	Partage de l'expérience de l'INCa avec les partenaires TRANSCAN dans le codage des CSO
	3. Préparation des 3 appels à projets conjoints (JTC)	Définition par l'INCa et ses partenaires, en 2012 du champ du 2 ^{ème} appel à projets (JTC2012) et en 2013 du champ du 3 ^{ème} appel à projets (JTC2013) et mise en œuvre de leur processus d'évaluation
	4. Mise en œuvre des 3 appels à projets conjoints (JTC).	En 2013, l'INCa assure le secrétariat pour l'ensemble du processus du 2 ^{ème} appel à projets (JTC2012)
	5. Mise en œuvre des activités de formation et de promotion de la multidisciplinarité	INCa est leader de ce workpackage pour les 3 appels à projets
	6. Suivi des activités du réseau et pérennité	
Appels à projets (JTC)	3 appels à projets lancés en 3 ans Dates de lancement : fin 2011, 2012 et 2013 Procédure en deux étapes : lettres d'intention + projets complets Publication des résultats en octobre de l'année N +1 Début du financement en avril de l'année N +2	

Tableau 5/ ERA-NET TRANSCAN – Les appels à projets

Champ des appels à projets	1^{er} appel à projets : JTC2011 «Validation de biomarqueurs pour le développement de la médecine personnalisée en cancérologie »	2^{ème} appel à projets : JTC2012 « Recherche translationnelle ciblant la prévention primaire et secondaire des cancers »	3^{ème} appel à projets : JTC2013 « Recherche translationnelle ciblant la prévention tertiaire des cancers » en cours de définition pour un lancement en décembre 2013
	Pour les 3 appels à projets Au sein des projets, il est possible d'ajouter une partie spécifique se rapportant à la formation (courte ou longue) ou au renforcement de la multidisciplinarité. Cette composante additionnelle qui doit cependant être en lien avec les objectifs de la recherche ne sera financée que si celle-ci est bien évaluée.		
Financement des appels à projets	1^{er} appel à projets : JTC2011 15 partenaires financeurs : Allemagne, Autriche, Belgique, Espagne, France, Grèce, Israël, Italie, Lettonie, Luxembourg, Pologne, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Turquie Budget global : 10,6 M€ (dont 1,3 M€ de l'INCa)	2^{ème} appel à projets : JTC2012 15 partenaires financeurs : Allemagne, Autriche, Belgique, France, Israël, Italie, Lettonie, Luxembourg, Norvège, Pays Bas, Pologne, Portugal, Roumanie, Slovaquie, Turquie Budget prévisionnel global : 14,31 M€ (dont 1,5 M€ de l'INCa et 0,3/0,5 M€ de la Fondation ARC)	
Résultats des appels à projets	1^{er} appel à projets : JTC2011 Nombre de lettres d'intention soumises : 117 incluant 579 équipes Nombre de projets complets : 34 Nombre de projets sélectionnés : 10 Participation des équipes françaises 60 lettres d'intention incluant 80 équipes/18 coordinateurs 22 projets complets incluant 29 équipes/ 7 coordinateurs 6 projets sélectionnés incluant 7 équipes/1 coordonnateur	2^{ème} appel à projets : JTC2012 Nombre de lettres d'intention soumises : 55 incluant 257 équipes Nombre de projets complets : 22 Nombre de projets sélectionnés : en attente (octobre 2013) Participation des équipes françaises 28 lettres d'intention incluant 36 équipes/7 coordinateurs 13 projets complets incluant 18 équipes/3 coordinateurs	

FOCUS sur les projets financés dans le JTC 2011

Le nombre de réponses au 1^{er} appel à projets met en évidence l'intérêt des équipes européennes pour la mise en œuvre des phases les plus avancées du développement des biomarqueurs en vue de leur application à la clinique. Cela souligne également le dynamisme et la volonté des chercheurs d'agrandir leur collaboration scientifique au niveau européen afin de partager une expertise complémentaire, de bénéficier de l'accès à des technologies spécifiques et à des plateformes hautement qualifiées et de constituer de plus grandes cohortes de patients ou de plus grandes collectes d'échantillons.

Sur les 10 projets retenus pour un financement par les partenaires TRANSCAN, plus de la moitié des projets financés portent sur des biomarqueurs ayant pour but de prédire l'efficacité ou la toxicité des traitements administrés aux patients :

- Utilisation de la médecine nucléaire pour prédire l'efficacité de l'hormonothérapie dans le cancer du sein.
- Implication des voies de réparation de l'ADN pour

prédire l'efficacité des chimiothérapies dans le cancer colorectal, le cancer du poumon et le cancer du sein.

- Intérêt du suivi des biomarqueurs immunitaires après greffe de cellules souches hématopoïétiques et également dans le traitement des cancers du sein et de l'ovaire.

Ceci témoigne de la poursuite des efforts engagés dans le développement de la médecine personnalisée afin d'adapter au mieux les prises en charge thérapeutiques aux caractéristiques de chaque patient et de leur tumeur.

Deux projets sont spécifiquement dédiés à l'amélioration du diagnostic par l'utilisation de la médecine nucléaire dans l'indication du cancer de la thyroïde et par l'étude des altérations génétiques dans les leucémies.

Enfin les biomarqueurs à visée pronostique font l'objet de deux projets, l'un utilisant les techniques de génomique dans le sarcome d'Ewing et l'autre la détection des cellules tumorales circulantes dans le cancer de la prostate.

FOCUS sur la thématique du JTC 2012 « La recherche translationnelle ciblant la prévention primaire et secondaire des cancers »

Le nombre de projets soumis dans le cadre du 2^{ème} appel à projets TRANSCAN (55 vs 117 pour le JTC2011) témoigne de l'originalité de la thématique choisie. En effet, les partenaires TRANSCAN soutenus par les recommandations de leur conseil scientifique ont souhaité promouvoir l'apport de la recherche translationnelle aux questions posées par la prévention primaire et secondaire des cancers. La complexité méthodologique des études et la nécessité d'accès à des cohortes de patients rendent difficile la mise en place de ces travaux, mais leur impact attendu est important en termes de santé publique et de structuration de la recherche européenne dans ce domaine.

1.1.4. DÉVELOPPEMENT DES MODÈLES DE TUMEURS SPONTANÉES ET ALTERNATIVES AUX ESSAIS CLINIQUES

L'initiative stratégique visant à soutenir le développement de modèles de tumeurs spontanées et les alternatives aux essais cliniques, décidée par la première mesure du Plan cancer a été lancée pour la première fois en 2011 puis renouvelée en 2012 et en 2013 à l'aide d'appels à projets. Les objectifs consistent à encourager les différentes disciplines à travailler ensemble et à intégrer les recherches menées sur les cancers spontanés qui se manifestent chez les animaux, et tout particulièrement chez les chiens, dans des études menées à l'échelle mondiale sur la biologie du cancer, ainsi que sur le pronostic, le diagnostic et le traitement des cancers se manifestant chez les êtres humains. Avant cet appel ciblé et à partir de 2009, l'INCa a multiplié ses efforts pour mobiliser les différentes communautés de recherche (biologistes, cliniciens et vétérinaires) autour de séminaires et de réunions ciblées. Des collaborations ont été engagées avec des partenaires européens et une interface a été mise en place avec le consortium américain sur les essais en oncologie comparative.

Tableau 6/ Principales caractéristiques du programme de recherche sur les modèles de tumeurs spontanées

Année	2012	2013
Institutions de financement	Aviesan /ITMO Cancer	
Objectif	Accroître la collaboration entre les vétérinaires, les chercheurs et les cliniciens afin de promouvoir le transfert des résultats de recherche sur le cancer par le soutien de projets de recherche et le développement d'outils pour le suivi des traitements des cas de cancer spontané se manifestant chez les animaux dont le diagnostic et le traitement pourraient constituer des perspectives chez les êtres humains.	
Financement en M€	1,45	0,57
Résultats :		
Projets présentés	9	9
Projets sélectionnés	4	2
Taux de sélection	44 %	22 %

Fig. 5/ Modèles de tumeurs spontanées 2011-2013 : 2,5 M€

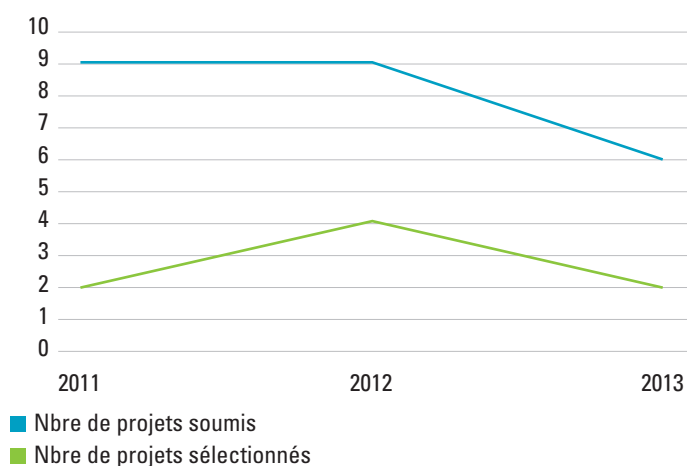
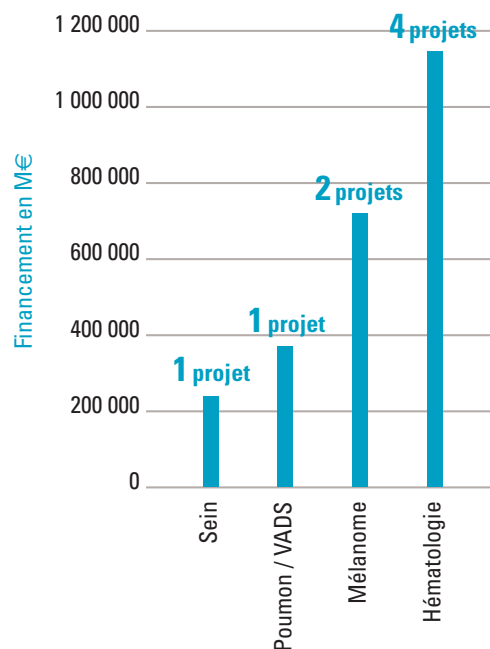


Fig. 6/ Tumeurs spontanées : financement accordé par type de cancer, 2011-2013



La mise en place d'un consortium européen

La dynamique européenne en oncologie comparative initiée par l'INCa et l'ITMO cancer a permis une mobilisation des vétérinaires et des cliniciens qui ont porté une candidature COST (Union européenne). Celle-ci est dans les phases finales du processus, et rassemble une dizaine de pays partenaires autour d'un noyau porteur constitué d'équipes françaises, britanniques, danoises, italiennes.

Ce projet, intitulé ACT (Interdisciplinary consortium for Accelerated Cancer Translational Research), vise à favoriser l'émergence de nouveaux modèles précliniques qui sont nécessaires ; les tumeurs spontanées chez le chien présentent des caractéristiques cliniques, pathologiques, immunologiques, moléculaires, diagnostiques et thérapeutiques similaires à celles développées par l'Homme. Il s'agit de développer des concepts thérapeutiques innovants pour le cancer à partir de modèles spontanés animaux.

Dans ce cadre, un réseau multidisciplinaire d'experts européens en médecine humaine et vétérinaire sera développé afin de favoriser les échanges, la formation et la dissémination de l'information, mais aussi accélérer la translation vers la pratique clinique en oncologie comparative. La collaboration avec le réseau des CLIP² est amorcée, et un atelier de travail aura lieu en janvier 2014.

Faits marquants 2012-2013

Nouvel appel à projets, "Modèles de tumeurs spontanées", géré conjointement par l'INCa et l'ITMO Cancer ; première édition en 2011

- 8 projets depuis 2011, 2,5 millions d'euros (Aviesan-ITMO cancer).
- Établissement d'un réseau européen d'oncologie comparative.

1.1.5. LE PROGRAMME D' ACTIONS INTÉGRÉES DE RECHERCHE RENOUVELÉ POUR UN TYPE SPÉCIFIQUE DE TUMEURS

En 2007, l'INCa a lancé un programme thématique annuel consacré à une pathologie spécifique. Le programme intitulé «Programme d'actions intégrées de recherche» (PAIR), vise à rassembler les communautés scientifique et médicale spécialisées dans cette pathologie. Les projets couvrent l'ensemble des domaines de recherche tels que la biologie, la recherche clinique, l'épidémiologie, les technologies innovantes, la prévention, le dépistage, le diagnostic, le traitement et les sciences sociales.

Ce programme spécifique est organisé en deux étapes : le travail préparatoire est effectué par un comité d'organisation scientifique pour identifier le contexte et définir les domaines de recherche à cibler dans l'appel à projets et un séminaire national est organisé avant le lancement de l'appel pour rassembler les communautés scientifique et médicale et favoriser la mise en place de grands *consortia*.

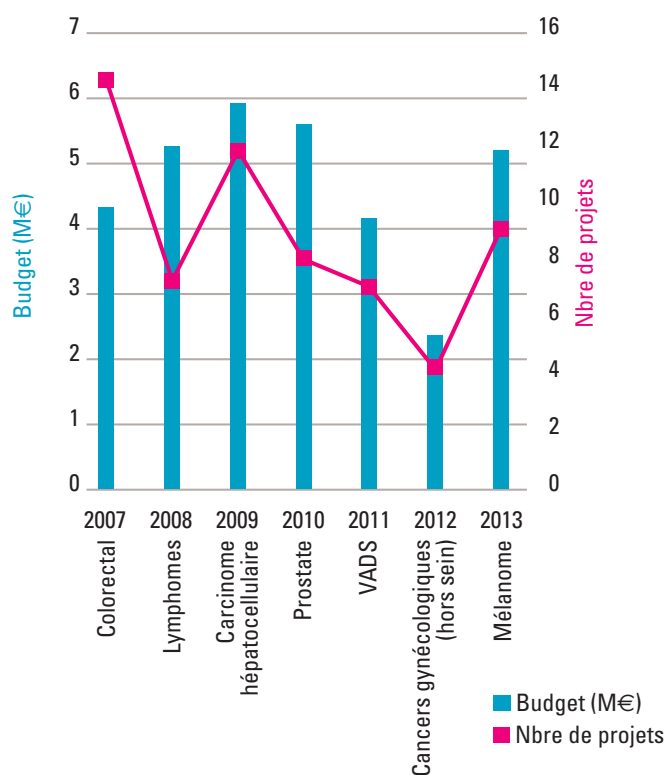
Un partenariat entre trois financeurs majeurs de la recherche sur le cancer – la Fondation ARC, la Ligue nationale contre le cancer et l'INCa – a été initié et chacun des trois partenaires contribue au financement des projets sélectionnés. Après les cancers gynécologiques en 2012 et avant les formes précoces du cancer du sein en 2014, en 2013 le PAIR s'est concentré sur les mélanomes. L'augmentation significative de l'incidence du mélanome ces dernières années (de 2 210 en 1980 à 9 780 en 2011 selon les estimations de l'InVS), qui touche des sujets jeunes, et quelques avancées récentes en matière de recherche thérapeutique justifient une mobilisation importante autour de cette tumeur.

Tableau 7/ Principales caractéristiques du programme d'actions intégrées de recherche

Année	2013 (mélanomes)
Institutions de financement	INCa Fondation ARC Ligue nationale contre le cancer
Objectif	Accroître la collaboration des équipes de recherche françaises et tirer des enseignements originaux dans les questions situées à l'interface de l'épidémiologie, des sciences humaines et sociales, des sciences économiques, de la santé publique, de la biologie et de la clinique. Il est donc fortement recommandé de développer dans le cadre de cet appel à projets de collaboration des projets impliquant différentes disciplines.
Financement en M€	5,12
Résultats :	
Projets présentés	25
Projets sélectionnés	9 (dont 2 financés par l'INCa exclusivement)
Taux de sélection	36 %

Depuis 2007, 7 programmes d'actions intégrées de recherche sur des cancers spécifiques ont été gérés par l'INCa. Dans l'ensemble, 63 projets ont été sélectionnés, ce qui représente un financement total de 33,9 M€ (figure 7).

Fig. 7/ Évolution du programme PAIR 2007-2013 : nombre de projets sélectionnés et financement accordé



1.2. NOUVELLES ACTIONS POUR RENFORCER LES STRUCTURES ET INFRASTRUCTURES consacrées à la recherche translationnelle/intégrée

1.2.1. La coordination des sites de recherche intégrée sur le cancer SIRIC

Le Plan cancer 2009-2013 portait parmi ses objectifs « phares » à atteindre en 2013, la labellisation de sites de recherche pluridisciplinaires associant les différentes dimensions de la recherche (fondamentale, clinique, santé publique, épidémiologie, sciences humaines et sociales) grâce à la concentration d'une masse critique d'experts (médecins, chercheurs, ingénieurs, soignants et malades) engagée dans les contraintes – notamment de compétitivité et d'assurance qualité – de la recherche translationnelle.

En instaurant une politique compétitive de labellisation de sites, l'ambition de l'INCa est d'offrir à la recherche translationnelle en cancérologie de nouvelles conditions opérationnelles, permettant d'optimiser et d'accélérer la production de nouvelles connaissances et de favoriser leur diffusion et leur application dans la prise en charge des cancers.

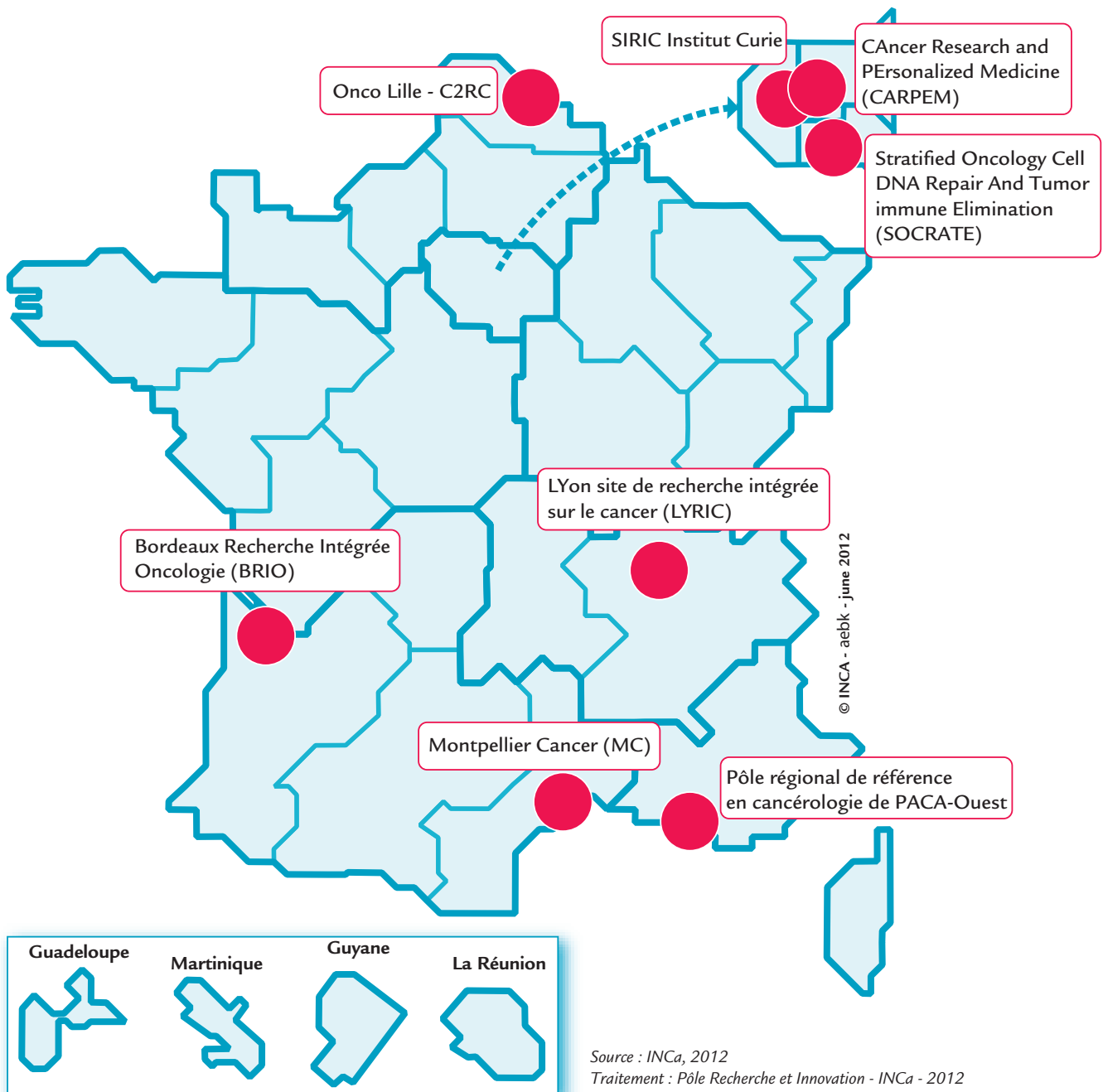
Cet objectif s'est traduit par la labellisation pour une durée de 5 ans de 8 SIRIC (Sites de Recherche Intégrée sur le Cancer) à la suite de 2 appels à candidatures lancés en 2010 (2 SIRIC labellisés en 2011) et en 2011 (6 SIRIC labellisés en 2012).

Le budget alloué à ce programme est de 64 M€ et il est cofinancé par l'INCa, Aviesan-ITMO Cancer et le ministère de la Santé (DGOS).

Les SIRIC doivent devenir des sites nationaux de référence pour la recherche en cancérologie, avec deux missions principales l'élaboration et la conduite de programmes de recherche intégrée et la mise en place de programmes de diffusion des connaissances et des nouvelles pratiques.

Chaque SIRIC porte des programmes spécifiques, représentatifs des expertises et des stratégies du site. La réalisation des objectifs individuels et le partage d'objectifs convergents entre les SIRIC constituent les bases essentielles des critères d'évaluation qui conditionneront leur pérennisation.

Fig. 10/ Localisation des 8 SIRIC en France



Mise en place de la coordination des SIRIC

L'INCa est particulièrement attaché à la mise en place d'une coordination permettant l'accompagnement et le suivi du programme. Les objectifs prioritaires de la coordination des SIRIC se situent à trois niveaux principaux :

1) Donner un cadre aux interfaces entre les SIRIC :

- permettre les partages d'expériences et des évolutions concertées sur les aspects managérial, organisationnel et institutionnel (**réunion annuelle des managers de SIRIC dont la première s'est tenue en juin 2013**) ;
- encourager et faciliter les échanges scientifiques entre SIRIC afin de susciter des collaborations et d'optimiser le périmètre des projets. **Un premier séminaire d'interface a réuni les 8 SIRIC en février 2013** avec pour objectif un partage d'informations sur leurs programmes de recherche respectifs et l'identification de domaines de complémentarité ;
- constituer une force de proposition sur les évolutions de la recherche translationnelle : structuration des métiers, valorisation professionnelle, expertises pour proposer des recommandations et priorités des orientations de la recherche.

Chaque SIRIC a nommé 2 représentants pour **constituer un comité d'experts « recherche translationnelle » qui se réunira pour la première fois à l'automne 2013** ;

- développer des interfaces avec les bases clinicobiologiques, assurer un leadership dans le développement de la médecine guidée par la génomique et dans le développement de l'immunothérapie, intégrer les sciences « périphériques » (mathématiques, physique et SHS) et renforcer les relations avec leur environnement géographique pour promouvoir la recherche clinique.

2) Le choix de la création et du financement des SIRIC amène à les positionner également comme des partenaires en pointe pour le déploiement d'actions nationales telles que :

- intégration des mathématiques et de la physique ;
- déploiement de la génétique tumorale ;
- promotion des recours thérapeutiques par la recherche clinique ;
- intégration des sciences sociales et de la santé publique.

3) Développer une analyse qualitative des actions conduites par les SIRIC

Les SIRIC constituent un sujet d'analyse particulièrement attendu puisqu'ils touchent à la fois à l'organisation de la

recherche, à la production de nouvelles connaissances et à leur transfert en pratiques cliniques.

L'analyse qualitative de la mise en œuvre des SIRIC sera réalisée en collaboration avec une équipe du Centre de Sociologie des Organisations (CSO, UMR CNRS-Sciences Po) dont les axes scientifiques portent sur les transformations des modalités de l'action publique, notamment dans les domaines de la recherche et de la santé, et sur l'analyse de la production des savoirs.

Du point de vue du CSO, les SIRIC forment un exemple particulièrement intéressant de politique publique, puisqu'ils visent à stimuler et à améliorer la coopération et la coordination entre acteurs. En l'occurrence, il s'agit de mieux coordonner les activités cliniques et les activités de recherche – y compris celles qui relèvent des sciences humaines et sociales – ce qui est novateur dans le secteur biomédical. Il est attendu une accélération et une amélioration de leurs échanges et, en particulier, la traduction des savoirs de recherche dans la pratique clinique. Bref, les SIRIC constituent une initiative publique originale pour promouvoir ce que les acteurs de la santé appellent la « recherche translationnelle ». De ce fait, leur analyse permettrait de contribuer à l'axe transversal du CSO qui s'intéresse aux transformations des modalités de l'action publique.

Un deuxième axe de réflexion transversal du CSO concerne l'analyse de la production des savoirs, en particulier scientifiques. Les membres du laboratoire entendent notamment étudier d'une part en quoi consiste l'activité d'organisation de la recherche, qui est une activité fortement marquée par la sérendipité, et d'autre part l'impact des processus organisationnels sur les types, natures et formes de savoirs produits. Dans cette perspective, la pertinence des SIRIC comme objet de recherche paraît évidente.

Faits marquants 2012-2013

Coordination des activités des 8 SIRIC.

1.2.2. STRUCTURATION DE LA VALORISATION SCIENTIFIQUE DES BIOBANQUES ET FINANCEMENT DE BASES DE DONNÉES CLINICOBIOLOGIQUES MULTICENTRIQUES

L'objectif, engagé par l'INCa depuis plusieurs années, de rationalisation de la conservation des ressources biologiques dans les tumorothèques et de leur valorisation pour la recherche en cancérologie, a été poursuivi et renforcé en 2012 et 2013.

Les actions et recommandations de l'INCa gardent pour ambition l'optimisation de l'organisation des tumorothèques en vue de la **constitution de collections et de bases de données associées**, au plan local et dans le cadre de réseaux multicentriques.

Coordination des tumorothèques

L'indice de contribution scientifique des tumorothèques, calculé sur la base de l'analyse des rapports d'activité 2009, a conduit à un réajustement de l'enveloppe MERRI 2012 allouée aux tumorothèques. La nouvelle modalité de calcul et de répartition des crédits de soutien MERRI prend notamment en compte les volumes d'activités déclarés dans les rapports d'activités : flux entrant (nombre de nouveaux dossiers patients), flux sortant (nombre d'échantillons utilisés pour des projets de recherche) et pondération par la certification qualité. Cette réévaluation a permis de remobiliser les responsables de tumorothèques pour prendre en compte les finalités scientifiques des activités de préparation, de stockage et de mise à disposition des échantillons biologiques.

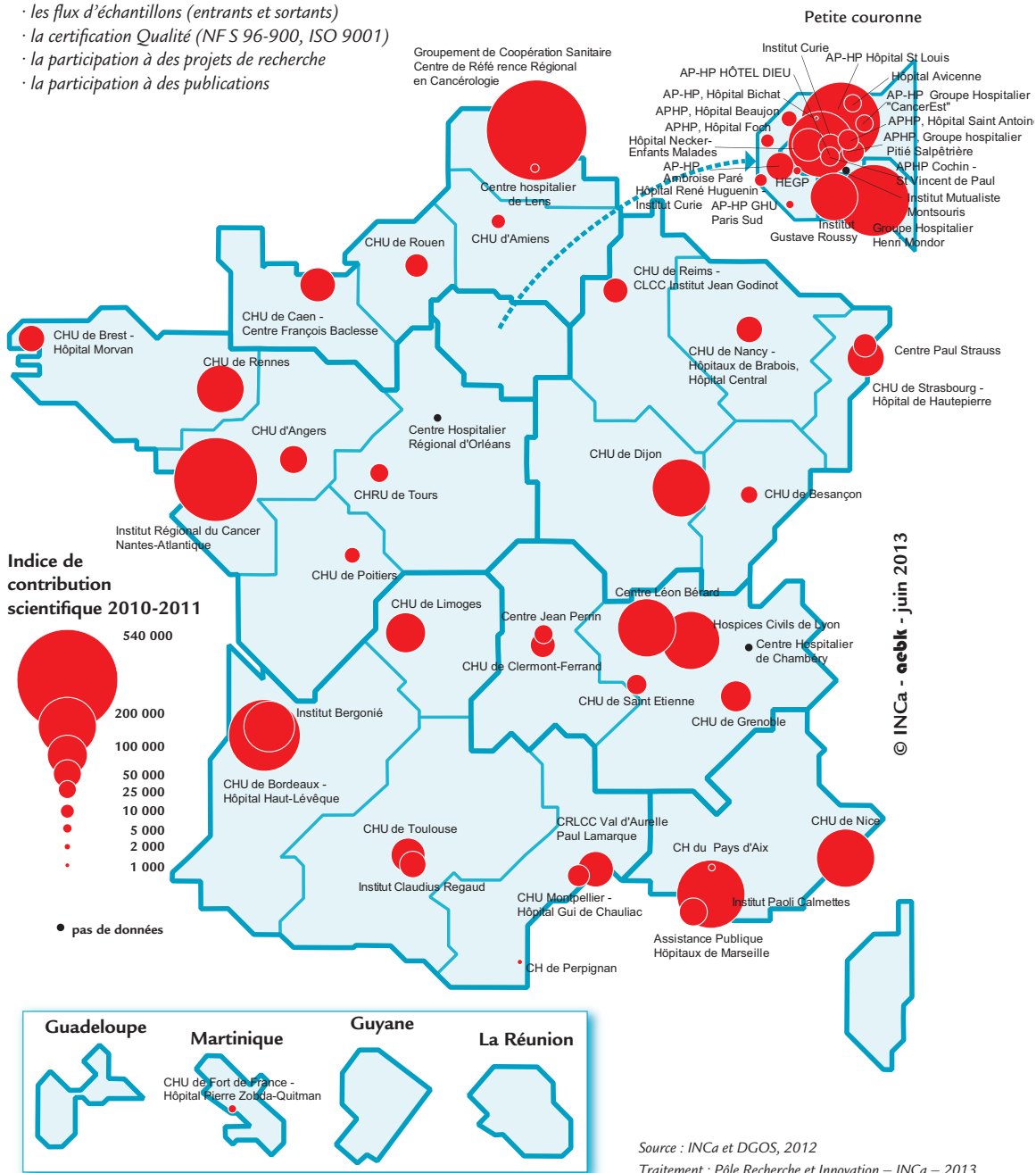
En 2012, le formulaire de saisie en ligne des rapports d'activité des tumorothèques pour 2010-2011 a été amélioré en concertation avec le groupe de travail « ressources biologiques » de l'INCa (représentants des Cancéropôles). Le rapport d'activité en ligne permet un suivi exhaustif des activités sanitaires et scientifiques par type pathologique (CIM 10), l'évaluation des contributions scientifiques des tumorothèques est plus précise et plus spécifique.

Les données recueillies permettent non seulement d'affiner les critères d'évaluation et d'indice de contribution scientifique, mais aussi de donner une meilleure visibilité aux collections locales et nationales, à la qualité d'organisation des tumorothèques et à leurs activités de contribution scientifique (réseaux thématiques, programmes de recherche, recensement dans des publications). Une sélection de données permettra d'établir une fiche signalétique de chaque tumorothèque et d'afficher sur le site internet de l'INCa les principales caractéristiques des tumorothèques, ainsi que leurs collections. La richesse des données recueillies permet à l'INCa de développer une base de données comme outil de valorisation et d'orientation stratégique des ressources biologiques.

Fig. 11/ Contribution scientifique 2010-2011 des tumorothèques financées par l'INCa et la DGOS

Indices de contributions scientifiques des tumorothèques, calculés sur la base des rapports d'activités 2010-2011 et selon les critères suivants :

- les flux d'échantillons (entrants et sortants)
- la certification Qualité (NFS 96-900, ISO 9001)
- la participation à des projets de recherche
- la participation à des publications



Bases de données clinicobiologiques (BCB) à visée nationale

L'objectif de l'appel à projets BCB initié en 2011 est de stimuler la fédération de différents acteurs pour constituer, autour d'une pathologie commune, des bases clinicobiologiques associées à des échantillons biologiques. Ces BCB doivent permettre d'optimiser le recueil d'informations, leur intégration et leur exploitation transversale à travers différentes disciplines de recherche (épidémiologique, fondamentale, translationnelle, clinique).

Tableau 8/ La base de données clinicobiologiques : un outil de recherche stratégique

Objectifs	<ul style="list-style-type: none"> • Effectuer des recherches en épidémiologie analytique et en santé publique • Effectuer des recherches en biologie et favoriser le développement des essais cliniques • Aider les scientifiques à comprendre et à expliquer certains phénomènes, de l'interaction moléculaire à l'ensemble du métabolisme des organismes dans des situations normales et pathologiques • Permettre l'identification des stratégies potentielles de diagnostic et l'analyse de sous-types de cancers
Structure	Une organisation multicentrique qui a pour objectif de normaliser la collecte des données et le partage avec les communautés scientifique et médicale
Données stockées	<ul style="list-style-type: none"> • Historique de la maladie (antécédents médicaux et historique du traitement) • Données administratives (géographiques et professionnelles) et données socioéconomiques • Données cliniques et biologiques (résultats des examens biomédicaux et paramédicaux) • Données comportementales individuelles et collectives et données environnementales
Financement	2,3 M € (3 ans)

1) Optimiser le recueil d'information associé aux collections :

- en créant (ou en structurant) un réseau médico-scientifique multicentrique permettant de travailler à l'échelle nationale ;
- en développant l'interopérabilité de systèmes d'informations disponibles dans les différentes bases préexistantes ;
- en favorisant une démarche qualité nationale dans le recueil, la gestion et l'échange des données cliniques, épidémiologiques et biologiques ;
- en créant (ou en optimisant), autour de collections biologiques, une organisation de réseaux multicentriques et multidisciplinaires pour le recueil de données standards notamment entre les cohortes, les biobanques, et les différents acteurs de soins.

2) Optimiser l'exploitation des données :

- en favorisant l'intégration, la mise en commun et le partage à l'échelle nationale, de toutes les données utiles à une communauté scientifique experte ;
- en favorisant l'accès des données thématiques aux équipes de recherche ;
- en facilitant le recensement des ressources biologiques et les choix de constitution de collections stratégiques, (ressources biologiques associées à des données cliniques et analytiques définies) ;
- en favorisant des études épidémiologiques transversales pour examiner la part des facteurs environnementaux dans la survenue du cancer et l'influence des facteurs sociaux dans l'occurrence, la prévention, le dépistage et la prise en charge ;
- en permettant la production d'un tableau de bord annuel pour optimiser les décisions de soutien à des projets de recherche. La synthèse du tableau de bord pourra être, le cas échéant, mise à disposition du public et présentée par l'INCa lors de communications sur son site internet.

Cet appel à projets renforce la structuration de réseaux thématiques que l'INCa accompagnera dans l'organisation de leur gouvernance, afin de développer autant que possible un « modèle » favorisant le partage de données et de ressources biologiques pour des projets d'envergure nationale.

L'appel à projets BCB 2012 a conduit à la soumission de 14 dossiers de candidatures, dont 4 ont été sélectionnés pour être financés pour 3 ans. 9 BCB sont donc actuellement soutenues par l'INCa et le 3^{ème} appel à projets a été lancé en mars 2013.

Premiers impacts

- Après 10 ans d'une politique nationale menée par les ministères de la Santé et de la Recherche, confiée à l'INCa en 2005, la France s'est dotée d'une véritable organisation permettant la consolidation des objectifs scientifiques des tumorothèques.
- Un rapport d'activité affiné et un suivi national des activités des tumorothèques selon des paramètres traduisant leurs activités de contribution à la recherche.
- Un financement de soutien en fonction des contributions mesurées, qui renforce les tumorothèques qui s'investissent dans des réseaux de recherche locaux et nationaux.
- Une approche structurante de la valorisation en réseaux des collections de ressources biologiques, par le soutien, par un appel à projets, à la constitution de bases de données clinicobiologiques.

1.2.3. SOUTIEN AUX « PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES DES SCIENCES DE LA VIE » : LE PROGRAMME IBISA

L'INCa, en collaboration avec Aviesan-ITMO Cancer, est impliqué dans l'organisation et le soutien des plateformes technologiques de recherche coordonnées par le GIS IBISA (Groupement d'intérêt scientifique pour la biologie, les soins de santé et les infrastructures agronomiques).

La figure 12 présente toutes les plateformes certifiées par le GIS IBISA et la figure 13 présente les différentes plateformes qui ont reçu un soutien pour la recherche sur le cancer depuis 2008, soit au total plus de 9 M€. Ce soutien représente plus de la moitié des investissements réalisés pour ces plateformes au niveau national.

Fig. 12/ Les plateformes et infrastructures des sciences de la vie certifiées IBiSA

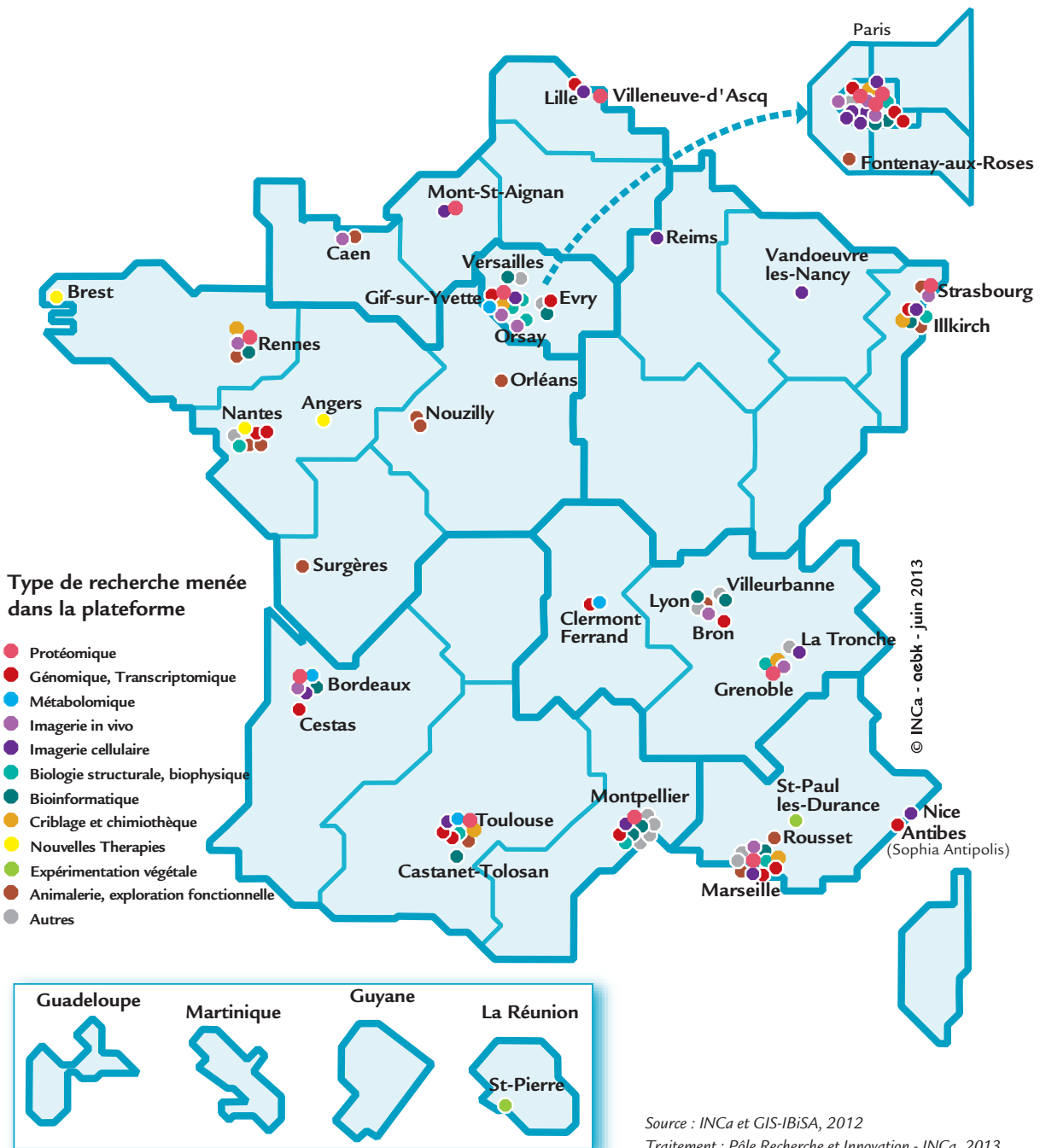
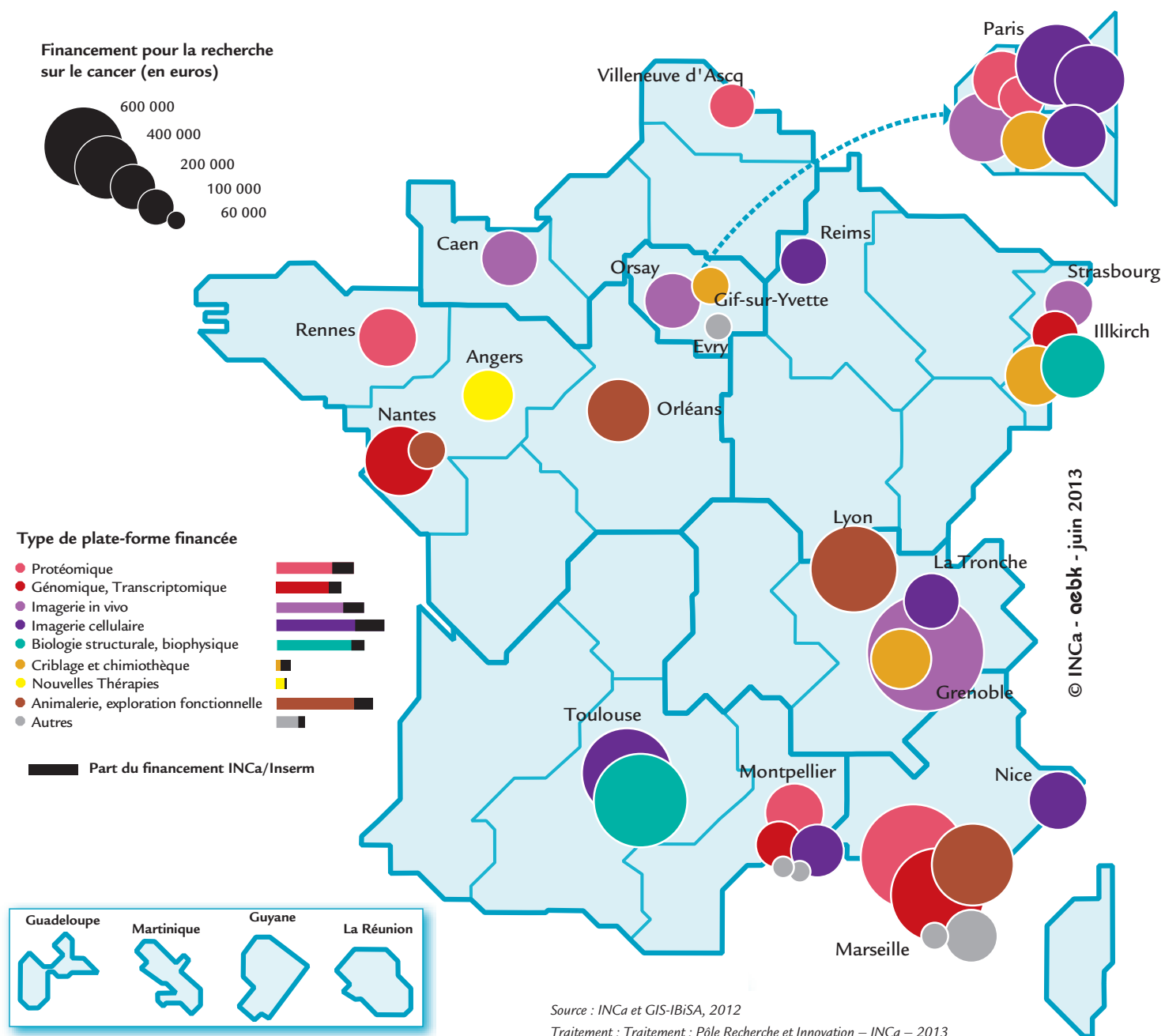


Fig. 13/ Les plateformes et infrastructures des sciences de la vie pour la recherche sur le cancer avec certification IBiSA : soutien apporté depuis 2008, 9 M€



L'INCa et depuis 2011 l'ITMO Cancer apportent en priorité leur soutien aux plateformes dont les activités sont partiellement ou entièrement axées sur la recherche sur le cancer. Un soutien est accordé pour une large gamme de spécialités technologiques.

Néanmoins, des efforts particuliers ont été fournis sur la période 2008-2012 dans les domaines suivants :

- Imagerie *in vivo* (5 plateformes, 1,4 M€) et imagerie cellulaire (8 plateformes, 2 M€)
- Protéomique (6 plateformes : total 1,4 M€)
- Génomique et transcriptomique (4 plateformes, 1 M€)
- Criblage et chimiothèque (4 plateformes, 0,7 M€)
- Dépistage et bibliothèques combinatoires (4 plateformes, 0,7 M€)

Dès 2011, l'INCa et l'ITMO Cancer ont commencé à redéfinir les priorités nationales en termes de soutien apporté aux plateformes technologiques pour les besoins spécifiques de chaque domaine de la recherche sur le cancer, en tenant compte des « investissements d'avenir » apportés par l'État aux laboratoires d'excellence et « gros » équipements (voir Rapport scientifique de l'INCa 2010-2011, Partie 3, chapitre 1.5).

2 SOUTIEN RENFORCÉ À LA RECHERCHE CLINIQUE ET AU DÉVELOPPEMENT d'essais précoces pour des molécules innovantes

2.1. LES PROGRAMMES DE RECHERCHE CLINIQUE SUR LE CANCER

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

2.1.1. LE PROGRAMME HOSPITALIER DE RECHERCHE CLINIQUE (PHRC) NATIONAL SUR LE CANCER

Le PHRC cancer permet la sélection compétitive des meilleurs projets de recherche clinique. Le plan stratégique défini par l'INCa et le ministère de la Santé vise principalement à l'émergence de :

- grandes études thérapeutiques sous la forme d'essais multicentriques coopérateurs, pour établir des normes internationales de pratique clinique ;
- essais de validation clinique de techniques innovantes dans les domaines thérapeutiques et diagnostiques.

Les objectifs cliniques pragmatiques et la simplification des essais pour l'inclusion des patients sont des paramètres importants évalués lors de la sélection des projets.

En 2013, sur 240 lettres d'intention soumises au PHRC cancer, 109 projets ont été retenus pour une évaluation finale en novembre 2013.

Tableau 9/ Principales caractéristiques du Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) sur le cancer

Année	2012	2013
Institution de financement	Ministère de la Santé	
Objectifs	<ul style="list-style-type: none"> • 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 	
Financement en M€	20,25	21 (prévisionnel)
Résultats :		
Projets présentés	226	240
Projets sélectionnés	54	-
Taux de sélection	23,9 %	-

Tableau 10/ Types de projets sélectionnés à l'étape de lettres d'intention au PHRC cancer 2013

	Nombre de projets
Traitements systémiques	46
Traitements localisés	23
Combinaisons de traitements localisés et systémiques	11
Dépistage précoce, diagnostic et pronostic	18
Chimio-prévention, vaccins	3
Autre	8
Total	109

Près de 75 % des lettres d'intention sélectionnées sont des projets d'études thérapeutiques :

- plus de la moitié (57,5 %) de ces projets d'études thérapeutiques a pour objet des traitements systémiques ;
- la chirurgie, la radiothérapie et les combinaisons thérapeutiques comportant au moins l'une de ces dernières modalités concernent le reste (42,5 %) des projets d'études thérapeutiques.

Le dépistage précoce, le diagnostic ou le pronostic constituent l'objectif de 16,5 % des lettres d'intention sélectionnées.

Fig. 14 / Évolution de la sélection et du financement du programme PHRC cancer

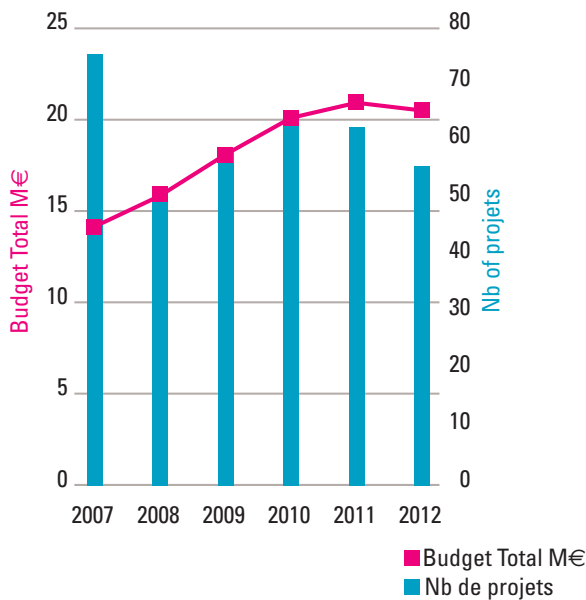
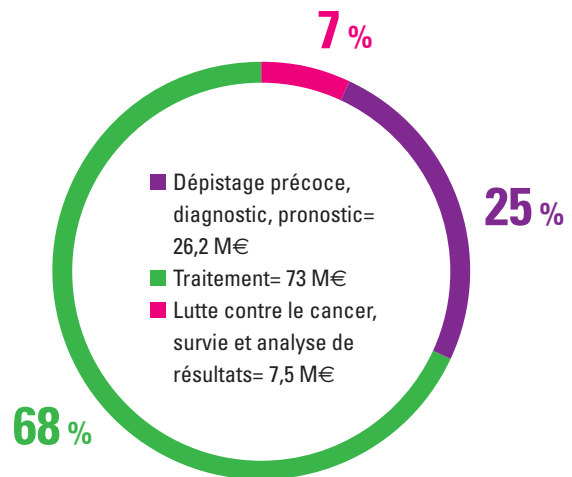


Fig. 15/ Répartition des financements totaux 2007-2012 attribués au PHRC Cancer



Remarque : la catégorie « dépistage précoce, diagnostic, pronostic » inclut des essais de phase précoce (voir CSO en annexe)

Faits marquants 2013

Collaboration entre l'INCa et le ministère de la Santé pour le programme hospitalier de recherche clinique sur le cancer.

240 lettres d'intention soumises, 109 projets présélectionnés pour une évaluation finale.
Budget prévisionnel de 21 millions d'euros

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

En 2013, le ministère de la Santé a souhaité remplacer le programme de soutien aux techniques cliniques innovantes (le programme STIC) par le PRME en cancérologie. En plus de l'axe évaluant les technologies innovantes, ce programme inclut également un axe évaluant les parcours de soins en cancérologie intégrant des technologies de santé. L'ensemble des technologies de santé innovantes, incluant les médicaments, sont concernées.

Le PRME-K a pour objet les technologies de santé à vocation diagnostique, thérapeutique ou de dépistage préalablement validées lors d'un essai clinique ; ce programme pourrait potentiellement améliorer le système actuel de soins. Les études doivent donc inclure une évaluation médicale et économique de la technologie innovante ou du parcours de soins intégrant la technologie innovante.

Tableau 11/ Principales caractéristiques du STIC (2012) et du PRME-K (2013)

Année	2012 (STIC)	2013 (PRME-K)
Institution de financement	Ministère de la Santé (DGOS)	
Objectif	Apporter au système de soins de santé des changements importants par l'utilisation de technologies dans le diagnostic ou le traitement, validées par une phase de recherche clinique préalable. Les projets sont basés sur l'évaluation médicale et financière de l'innovation.	
Financement en M€	0,5 M€	2 M€ (prévisionnel)
Résultats :		
Projets présentés	12	16
Projets sélectionnés	3	-
Taux de sélection	25 %	-

En 2013, sur 16 lettres d'intention soumises au PRME cancer, 9 projets ont été retenus pour une évaluation finale en novembre 2013 pour budget global prévisionnel de 2 millions €.

Faits marquants 2013

Collaboration entre l'INCa et le ministère de la Santé : le programme de soutien aux technologies innovantes sur le cancer (STIC) est remplacé par le programme de recherche médico-économique sur le cancer (PRME-K) avec un axe évaluant les technologies de santé innovantes à vocation diagnostique, thérapeutique ou de dépistage et un axe évaluant les parcours de soins intégrant des technologies innovantes de santé.

2.1.3. SUCCÈS DU NOUVEL APPEL À PROJETS D'ESSAIS CLINIQUES DE PHASE PRÉCOCE : neuf molécules innovantes issues de partenariats public-privé

La collaboration mise en place avec le NCI CTEP à partir de 2009 (voir le tableau 12) et la création du réseau des centres d'essais cliniques de phase précoce en 2010 sont les deux éléments clés qui ont permis la naissance de cette nouvelle initiative nationale.

Tableau 12/ Étapes importantes de la coopération NCI américain-INCa

	2010	2011-2012	2013
Coopération NCI américain/INCa	<ul style="list-style-type: none"> • Signature d'un accord pour faciliter l'accès aux nouveaux médicaments pour les patients en France. • L'INCa est la seule institution européenne impliquée dans la coopération avec le NCI pour ces essais académiques de phase précoce. 	<ul style="list-style-type: none"> • Février : preuve de concept faite avec l'étude CHONDROG (Inhibiteur de la voie Hedgehog testé dans le chondrosarcome de stade avancé) : inclusion terminée (45 patients) et présentation des premiers résultats lors de la réunion de l'ASCO en 2012. • Novembre : étude AKTIL (lymphomes B diffus à grandes cellules) 	<ul style="list-style-type: none"> • Étude CHONDROG : projet de publication. • Étude AKTIL : 22 patients inclus à ce jour (51 patients prévus).

Aujourd'hui, les entreprises pharmaceutiques internationales s'engagent à fournir des molécules en cours de développement dans le cadre des appels à projets de l'INCa destinés aux centres labellisés INCa de phase précoce (CLIP²). Les CLIP² présentent des projets d'essais cliniques académiques visant à tester des molécules dans des indications ou des pathologies différentes de celles qui sont prévues dans le plan de développement des laboratoires. Suite à la signature d'accords de collaboration avec différents laboratoires pharmaceutiques, l'INCa a lancé depuis 2011, des appels à projets portant sur 9 molécules innovantes (voir figure 16).

Fig.16/ Molécules innovantes et partenariats public-privé : indicateurs de performance

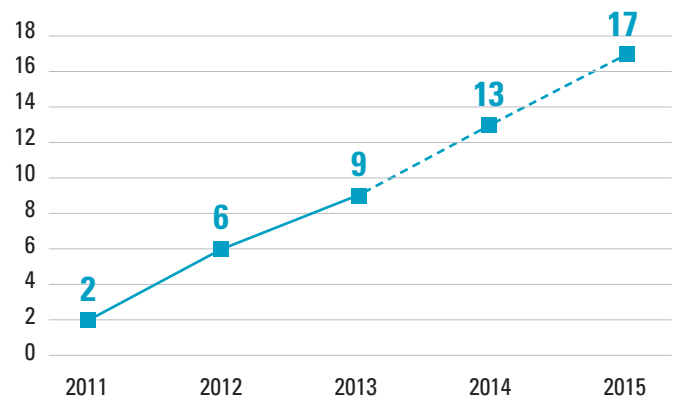


Tableau 13/ Mise en place de la collaboration INCa avec les laboratoires pharmaceutiques

	2010	2011-2012	2013
Collaboration avec des laboratoires pharmaceutiques	<ul style="list-style-type: none"> • Plusieurs réunions organisées pour discuter d'une collaboration directe entre l'INCa et les laboratoires pharmaceutiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Mise en œuvre du processus • Juin 2011 : avis favorable du comité d'éthique • Novembre 2011 : 1^{er} appel à projets lancé par l'INCa • Fin 2012 : 6 appels à projets lancés • 1^{ère} étude ouverte : PIK ORL dans le cancer de la tête et du cou 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 nouveaux appels à projets lancés • 5 essais cliniques devraient être initiés

Pour lancer ces appels à projets d'essais cliniques précoces, cinq étapes sont nécessaires entre l'identification de la molécule et le début de l'essai.

Fig. 17/ Schéma d'organisation du partenariat public-privé

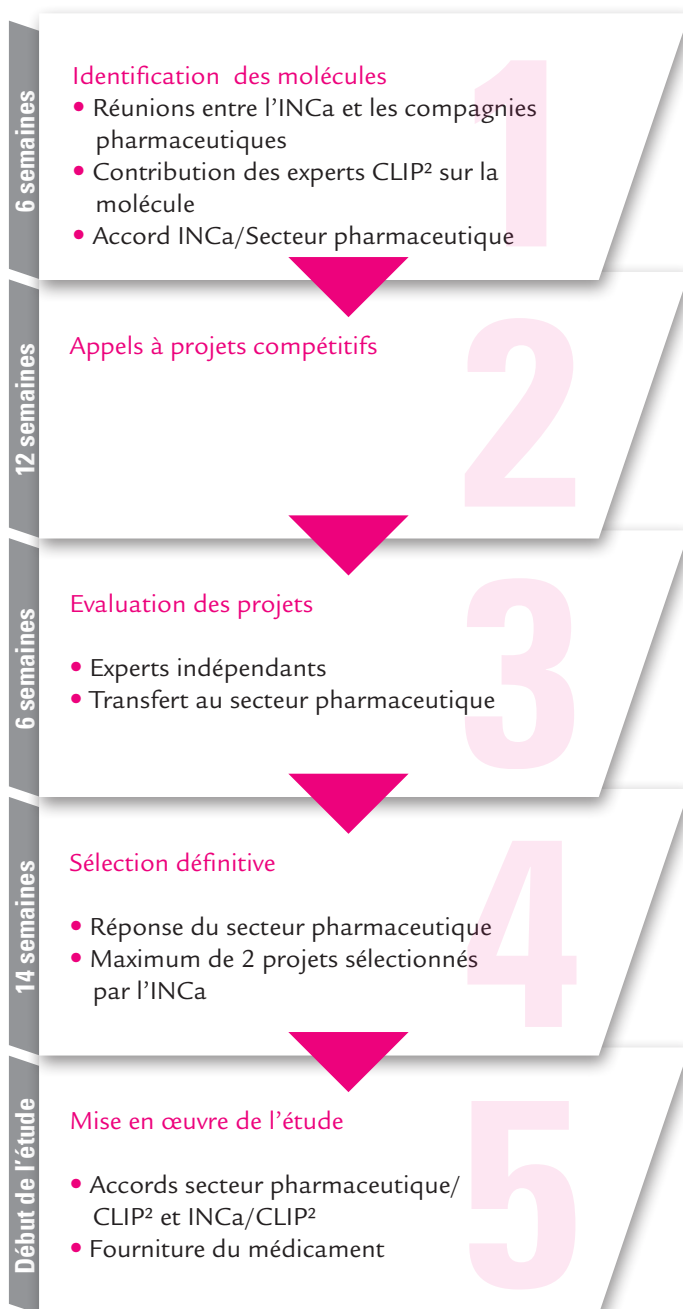


Tableau 14/ Molécules proposées au programme d'essais cliniques de phase précoce

Objectif	<ul style="list-style-type: none"> Faciliter l'accès aux patients à de nouvelles molécules Au maximum 2 projets sont financés pour chaque molécule. Le financement est assuré par l'INCa et la Fondation ARC		
Date de lancement de l'appel à projets	Molécules innovantes	Projets présentés	Projets sélectionnés
Novembre 2011	inhibiteur PI3K/mTOR inhibiteur PI3K	18 4	1 (sarcome de Kaposi) 1 (cancer de la tête et du cou)
Avril 2012	inhibiteur PI3K/mTOR anti CDK 4/6	13 7	1 (leucémie myéloïde et myéodysplasie) 2 (GIST / mélanome métastatique)
Juillet 2012	inhibiteur P70/AKT	20	2 (tumeurs solides/cancer du sein)
Août 2013	Ac monoclonal anti EGFR	14	Suspendu
2013	virus oncolytique	AAP en cours	
2013	P38 MAPK inh	AAP en cours	
2013	anti HER3	AAP à venir	
2013	Plusieurs contacts en cours avec d'autres laboratoires		

Le tableau 14 reprend les différentes collaborations établies à ce jour.

Faits marquants 2012-2013

Des partenariats entre l'INCa et les laboratoires pharmaceutiques ont été conclus pour 9 molécules innovantes qui sont actuellement testées ou le seront dans le cadre d'essais cliniques de phase précoce après une évaluation indépendante. Ces études sont réalisées *via* l'organisation des CLIP².

2.2. ORGANISATION DE LA RECHERCHE CLINIQUE, 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, une de ces mesures étant la labellisation des centres cliniques 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 ;
- faire connaître les projets de recherche clinique en cours et augmenter les inclusions dans les études.

2.2.1. INITIATIVE : RÉSEAU DE CENTRES D'ESSAIS DE PHASE PRÉCOCE CLIP²

Permettre l'accès à des médicaments innovants est un objectif du Plan cancer 2009-2013, cet accès se fait notamment dans le cadre des collaborations mises en place par l'INCa avec les laboratoires pharmaceutiques, qui acceptent de mettre à disposition leurs molécules à un réseau structuré de centres labellisés par l'INCa.

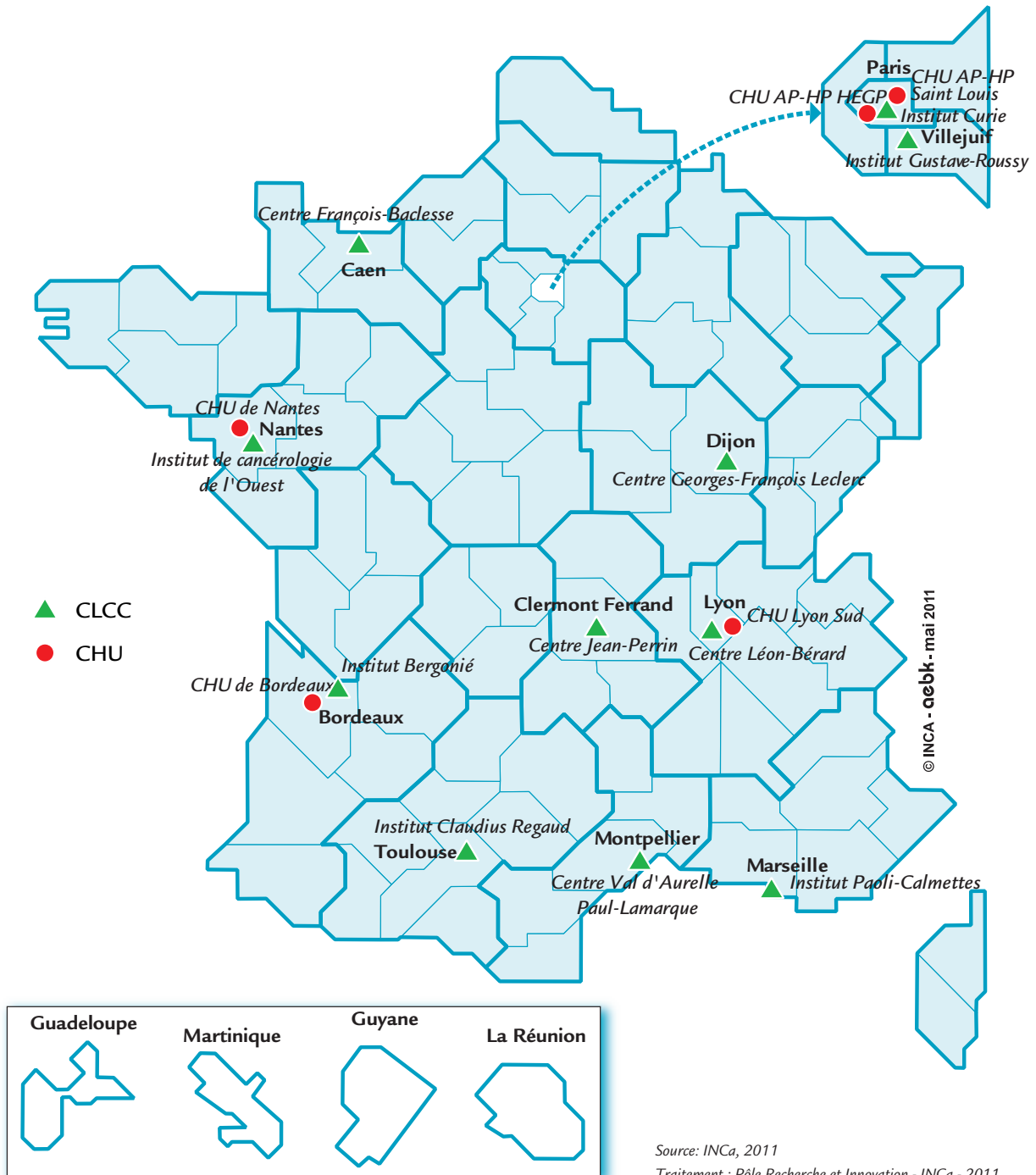
Tableau 15/ Les centres labellisés INCa de phase précoce – 16 centres CLIP² labellisés en 2010

Financement	9 millions d'euros sur plus de quatre ans
Partenariat	<ul style="list-style-type: none"> • Fondation ARC pour la recherche sur le cancer • Le Centre national pour la gestion des essais sur des produits de santé ou CeNGEPS (Groupement d'intérêt public) • La Fondation Lilly
Objectifs	<p>Il s'agit au travers des CLIP² de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • obtenir de meilleurs résultats thérapeutiques pour les patients atteints d'un cancer ; • favoriser l'accès à l'innovation pour les patients atteints d'un cancer ; • tester des indications en dehors du plan de développement mené par les laboratoires pharmaceutiques ; • augmenter la qualité et le nombre des essais cliniques de phase précoce ; • couvrir toutes les pathologies cancéreuses (y compris l'hématologie, les cancers pédiatriques, les cancers rares...) ; • accroître la visibilité et l'attractivité de la recherche clinique académique française auprès des industriels ; • proposer un cadre de coordination entre le public et le secteur privé pour stimuler le développement de médicaments par la recherche académique.

Premiers impacts

- L'INCa est identifié comme une institution pionnière en Europe capable de mettre en place une procédure harmonisée
- Augmentation du nombre de patients inclus dans les essais cliniques de phase précoce (près de 300 % en trois ans)
- Leadership des investigateurs en recherche clinique : présentations orales lors des conférences internationales majeures, de plus en plus de propositions pour des études de phase I promues par des industriels dans les centres CLIP²
- Demandes croissantes des laboratoires pharmaceutiques pour participer à ce programme

Fig.18/ Carte des CLIP²



Les tableaux 16 à 18 montrent le nombre d'essais cliniques par phase (I, I / II et II) menés par CLIP², selon le type de promoteur et le nombre de patients inclus depuis 2009. Le nombre d'essais cliniques augmente depuis 2010 dans chaque phase.

Tableau 16/ Nombre de nouveaux essais cliniques de phase précoce ouverts dans les CLIP²

Nombre d'essais cliniques	2009	2010	2011	2012
Phase I	41	35	43	56
Phase I/II	30	16	20	25
Phase II	159	102	103	106
Total	230	153	166	187

Le nombre de patients inclus dans les essais de phase précoce augmente également chaque année.

Tableau 17/ Nombre de patients inclus dans des essais cliniques de phase précoce menés par les CLIP²

Nombre de patients	2009	2010	2011	2012
Phase I	186	394	551	802
Phase I/II	117	131	115	222
Phase II	687	1 044	1 122	1 784
Total	990	1 569	1 788	2 808

Dans les essais de phase précoce, la promotion est assurée pour une grande partie par les laboratoires pharmaceutiques, surtout pour les phases I. Le nombre croissant d'essais initiés en 2012 dans les 16 CLIP² montre également un investissement plus important en recherche clinique précoce des laboratoires en France. Cette volonté des laboratoires de développer leurs molécules sur le territoire peut être attribuée au fait que les CLIP² offrent un gage de qualité et de savoir-faire en matière d'essais cliniques précoces.

Tableau 18/ Pourcentage d'essais cliniques de phase précoce conduits par CLIP² par type de promoteur

		Promoteur académique	Promoteur industriel
Total	2010	43,5 %	56,5 %
	2011	46 %	54 %
	2012	39,6 %	60,4 %
Phase I	2010	18 %	82 %
	2011	20 %	80 %
	2012	17,8 %	82,2 %
Phase I/II	2010	28 %	72 %
	2011	31 %	69 %
	2012	44 %	56 %
Phase II	2010	53,5 %	46,5 %
	2011	57 %	43 %
	2012	50 %	50 %

Ces initiatives facilitent l'accès à des médicaments innovants pour les patients en France. L'accord passé entre le NCI américain et l'INCa et le processus mis en œuvre entre l'INCa et les entreprises pharmaceutiques sont nouveaux en Europe. Ce type de partenariat public-privé sert de pilote dans le cadre du programme EPAAC. Il s'agit de proposer un modèle de coordination entre pays européens. En effet, une coopération européenne permettra de gagner du temps pour les inclusions dans la conduite des essais cliniques de phase précoce et tout spécialement dans le cas des cancers rares en combinant progrès scientifique et qualité pour un impact positif sur la santé.

2.2.2. NOUVELLE INITIATIVE : LA LABELLISATION DE NOUVEAUX INTERGROUPE COOPÉRATEURS

Après la labellisation de 16 CLIP² (centres d'essais cliniques de phase précoce sur le cancer) en 2010 et de 8 SIRIC (sites de recherche intégrée sur le cancer) en 2011 et 2012, l'INCa a organisé une évaluation compétitive visant à labelliser des intergroupes coopérateurs. Les buts de cette action sont de dynamiser la recherche clinique d'une part et de renforcer les ressources de la recherche multidisciplinaire d'autre part. Cette action est conduite conformément aux objectifs des mesures 1 et 4 du Plan cancer 2009-2013.

Tableau 19/ Labellisation d'intergroupes coopérateurs

Financement	0,3 M€ en 2013
Objectifs	<ul style="list-style-type: none"> • Renforcer la coopération entre les groupes coopérateurs • Impliquer les groupes coopérateurs du domaine du cancer dans la mise en œuvre des actions de recherche clinique du Plan cancer 2009-2013 • Augmenter le nombre des inclusions de patients dans les essais cliniques en cancérologie

En 2012 puis en 2013, la labellisation d'intergroupes coopérateurs a été mise en œuvre par le biais de deux appels à candidatures. Le premier appel à candidatures a été lancé en mars 2012 et évalué par un comité international d'évaluation en juillet 2012. Le deuxième appel à candidatures a été lancé en mars 2013 et évalué par le comité international d'évaluation en juin 2013. Ces appels à candidatures ont suivi un processus de deux ans, initié par les recommandations du Conseil scientifique international de l'INCa et prolongé par les souhaits des comités consultatifs (des malades, de leurs proches et des usagers et des professionnels de santé) de l'INCa pour mobiliser les groupes coopérateurs.

Les intergroupes coopérateurs labellisés en 2012 sont :

- l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique (IFCT) ;
- l'Intergroupe Lysa-Lysarc de recherche sur les lymphomes (Lymphoma Study Association - Lysa - issu de la fusion du Gela et du comité lymphome du Goelams) ;
- l'Intergroupe francophone du myélome (IFM) ;
- l'Intergroupe ORL qui regroupe le Gortec (Groupe d'oncologie radiothérapie tête et cou), le Gettec (Groupe d'étude des tumeurs de la tête et du cou) et le Gercor ;
- l'Intergroupe sur les tumeurs digestives qui rassemble la Fédération francophone de cancérologie digestive (FFCD) et le Gercor ;
- l'Intergroupe Arcagy-Gineco (Association de recherche sur les cancers dont gynécologiques et le Groupe d'investigateurs nationaux pour l'étude des cancers ovariens et du sein).

Deux nouveaux groupes coopérateurs devraient être labellisés en 2013.

2.2.3. MISE EN RÉSEAU DES ÉQUIPES DE RECHERCHE CLINIQUE POUR CONTRIBUER AU RECRUTEMENT DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER DANS LES ESSAIS CLINIQUES

Depuis 2006, l'INCa et le ministère de la Santé ont mis en place 26 équipes mobiles de recherche clinique (EMRC). L'objectif est de créer des conditions favorables pour les chercheurs hospitaliers (publics ou privés) à participer à des essais cliniques. Environ 70 ETP (attachés de recherche clinique et techniciens) ont été financés et sont basés dans plus de 160 hôpitaux partout en France.

Tableau 20/ Réseau des équipes cliniques visant à favoriser le recrutement des patients

Financement	3 M€/an, récurrent depuis septembre 2007, octroyé par le ministère de la Santé
Objectifs	<ul style="list-style-type: none"> • Promouvoir la participation aux essais cliniques de chercheurs hospitaliers • Assurer l'égalité d'accès aux essais cliniques pour les patients dans tous les types d'hôpitaux en France • Assurer une bonne qualité des données recueillies au cours des essais cliniques
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> • Des indicateurs quantitatifs fiables : nombre de patients inclus dans des essais cliniques par ETP • Évaluation qualitative réalisée par un comité spécial fondée sur les rapports complets portant sur la gestion et l'organisation des équipes

Premiers impacts

Le nombre de patients inclus dans des essais cliniques a doublé entre 2007 et 2012.

En 2012, 160 hôpitaux ont effectivement déclaré le recrutement des patients par le réseau des équipes cliniques (au moment de la mise en œuvre, plus de 220 hôpitaux ont déclaré qu'ils souhaitaient recevoir l'aide d'une de ces équipes).

Grâce à l'évaluation positive de ce programme, le ministère de la Santé en a augmenté le financement à 3,4 M€ (13 %) en 2012.

2.2.4. RÉSEAU DES CENTRES DE TRAITEMENT DES DONNÉES

Afin de garantir la qualité des données des essais cliniques, l'INCa a apporté son soutien à 11 centres de traitement des données (CTD) depuis 6 ans.

Fig. 19/ Carte des centres de traitement des données

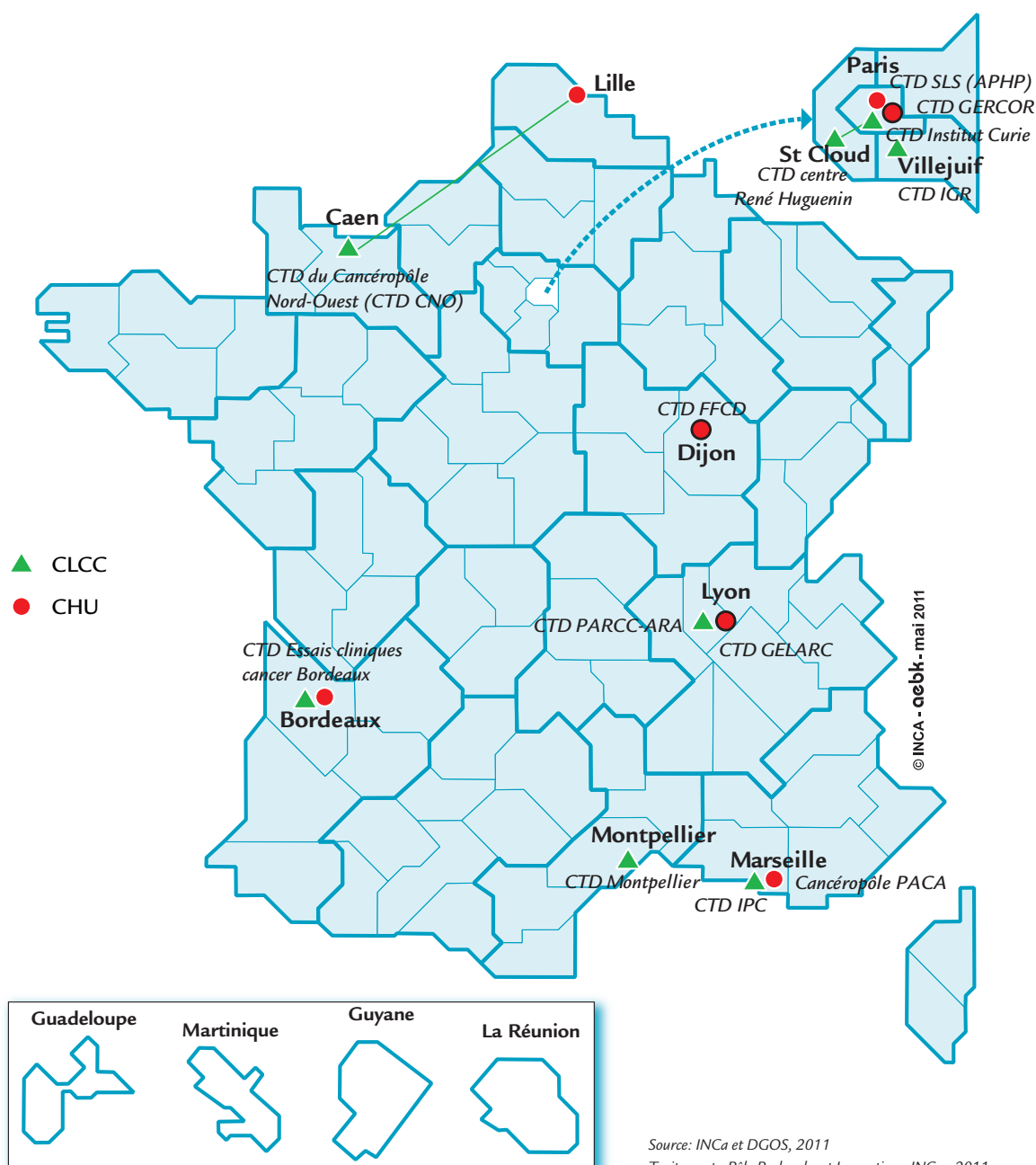


Tableau 21/ Réseau des centres de traitement des données

Financement	<ul style="list-style-type: none"> Phase pilote en 2008 (1 M€ apporté par l'INCa), financement récurrent du ministère de la Santé (DGOS) depuis 2009. En outre, les CTD reçoivent un financement provenant d'autres sources pour la gestion des projets de recherche
Objectifs	<ul style="list-style-type: none"> Fournir une assistance logistique en informatique pour garantir la qualité des données collectées (mises à jour et contrôles qualité) : soutien de la conception du formulaire de rapport d'enquête, saisie des données et le contrôle de ladite saisie, traçabilité des données, gel des bases de données et suivi à long terme des données des patients Contribuer à l'expertise de la gestion du projet : en assurant la randomisation, la coordination de la collecte des données, la vérification et la correction des données Fournir une expertise méthodologique pour la conception des protocoles, des rapports d'enquête et des formats des données, et l'expertise statistique pour l'analyse des résultats et le brouillon de la publication
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> Rapports d'activité annuels Accords signés CTD / INCa pour un processus formel d'évaluation

Tableau 22/ Activités des CTD

	Valeurs extrêmes	
	2011	2010
Effectifs (nombre d'équivalents à temps plein)	2,0 – 48,5	3,0 – 57,7
Nombre de projets de recherche biomédicale	10 – 138	10 – 139
<ul style="list-style-type: none"> Incluant la phase I à III des essais cliniques (%) Incluant les projets internationaux (%) 	28,6 – 100 0 – 58,3	31,6 – 100 0 – 70
Nombre de patients inclus dans les projets	239 – 2 923	310 – 1 291
Nombre de patients inclus dans les projets depuis la création des CTD*	605 – 11 611	716 – 10 512
Projets avec promoteurs académiques	72,9 – 100	72,7 – 100
Projets analysés au cours de l'année (analyse intermédiaire ou finale)	0 – 53	3 – 14
Nombre de publications par an	0 – 77	0 – 50
Nombre de CTD fournissant un soutien méthodologique	3	5
Nombre de CTD ayant mené leurs propres projets méthodologiques	8	7
Nombre de CTD ayant financé des projets de recherche	8	8

*Certaines installations existaient déjà avant d'être certifiées comme CTD en 2007.

Premiers impacts

Collaborations en matière d'épidémiologie clinique, avec soumission de projets aux appels à projets libres de recherche en SHS, épidémiologie, santé publique.

Initiative HUB des CTD en matière de méthodologie biostatistique dans les phases I des essais cliniques, notamment de formation des CLIP².

Projet DATECAN : Critères d'évaluation communs pour les essais cliniques (sein, digestif, urogénital, sarcome).

Certains CTD ne gèrent pas plus de 10 études par an, alors que d'autres peuvent gérer jusqu'à 139 études par an. En outre, ils diffèrent en termes de capacités à fournir un soutien en biostatistique à des projets de recherche et à conduire leurs propres études méthodologiques.

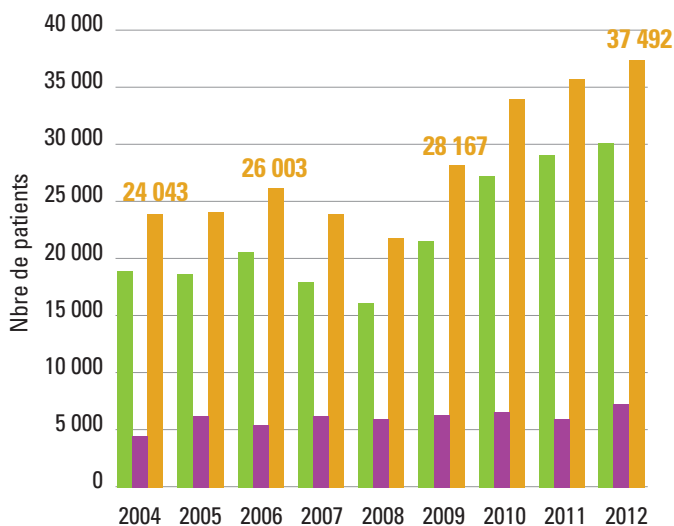
Le tableau 22 ci-dessus résume la forte hétérogénéité des activités menées par certains d'entre eux.

2.2.5. RECRUTEMENT DE PATIENTS DANS LES ESSAIS CLINIQUES : AUGMENTATION DE 72 % ENTRE 2008 ET 2012

L'étude annuelle menée par l'INCa de pair avec les organisations sanitaires recevant un financement par le biais des plans cancer a permis l'évaluation des activités de recherche clinique sur le cancer en 2012. Toutes les organisations ont pris part à cette étude. En France, une hausse sensible du nombre de patients inclus dans les essais cliniques a été remarquée : une augmentation de 72 % entre 2008 (année de référence) et 2012, + 90 % pour les patients participant aux essais académiques et + 24 % pour les patients participant aux essais industriels au cours de la même période.

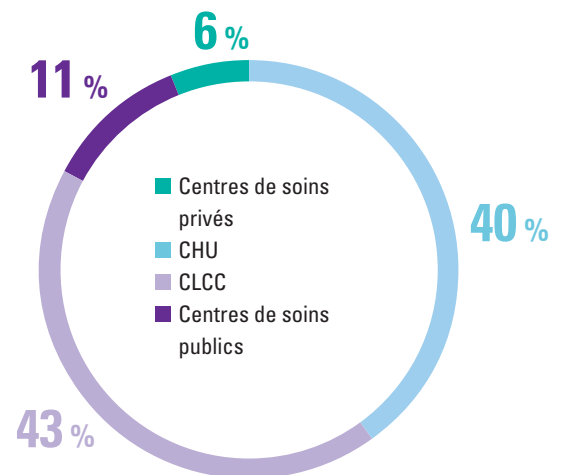
La figure 20 décrit l'évolution du recrutement des patients enregistrés dans l'enquête annuelle de l'INCa et la figure 21 montre la répartition de ce recrutement dans les différents types de structures de soins.

Fig. 20/ Recrutement des patients dans des essais cliniques sur le cancer en France en 2012 (enquête INCa)



- Nbre de patients inclus dans les essais académiques
- Nbre de patients inclus dans les essais industriels
- Total des inclusions

Fig. 21/ Recrutement des patients dans des essais cliniques sur le cancer en fonction du type de prestataire de soins en 2012 (enquête INCa)



Le recrutement des patients dans les essais menés dans les centres de lutte contre le cancer (CLCC) a augmenté de 78 % à partir de 2008, et de 27 % dans les centres hospitalo-universitaires (CHU). Le taux d'inclusion dans les essais académiques par rapport aux essais industriels est 82/18.

2.2.6. LE REGISTRE DES ESSAIS CLINIQUES DE RECHERCHE SUR LE CANCER DE L'INCa

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

Tableau 23/ Le registre des essais cliniques en cancérologie

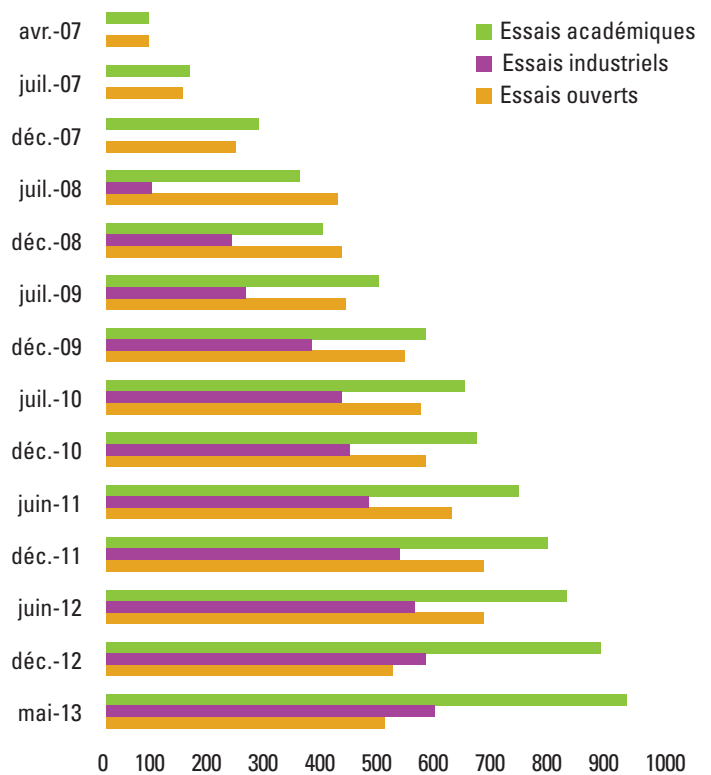
Objectif	Créé en 2007 pour fournir des informations de haute qualité sur les essais cliniques menés en France
Résultat	1 546 essais cliniques publiés sur le site web de l'INCa en mai 2013 : <ul style="list-style-type: none"> • 506 essais avec inclusion de patients, promus par plus de 212 organismes industriels et académiques • 60 % des essais enregistrés sont de promotion académique

Premiers impacts

Augmentation régulière du nombre de visiteurs du registre des essais cliniques.

Développement de l'accès direct et interactif pour les médecins au cours des réunions de concertation pluridisciplinaire.

Fig. 22/ Nombre d'essais cliniques publiés au 15 mai 2013



Depuis sa création, le registre des essais cliniques en cancérologie de l'INCa ne cesse d'évoluer, avec le souci d'apporter une information accessible au grand public, en facilitant la recherche et la sélection d'essais cliniques.

Depuis début 2012, les visiteurs du registre des essais cliniques ont la possibilité, grâce à un module de recherche multicritères, de cibler leur recherche de façon plus précise par différents critères de sélection, tel que le promoteur ou l'organe cible mais également par le critère géographique grâce au module de géolocalisation intégré au registre.

Depuis la mise en place de ce nouveau portail Internet en 2012, on comptabilise entre 40 000 et 70 000 visites/mois (nouveau système d'exploitation).

3 RENFORCEMENT DU SOUTIEN À LA RECHERCHE EN BIOLOGIE, GÉNOMIQUE ET SCIENCES DU CANCER

3.1. LES PROGRAMMES DE RECHERCHE DÉDIÉS

La recherche axée sur la biologie du cancer permet d'accroître les connaissances fondamentales dans le domaine de l'oncogénèse, de l'évolution et de la progression du cancer. La compréhension des mécanismes biologiques ouvre de nouvelles perspectives de progrès pour les traitements, la prévention des mécanismes de résistance ainsi que le développement d'outils grâce à la mise en place de projets impliquant la physique, les mathématiques ou l'informatique.

Afin de promouvoir et soutenir ces progrès dans la durée, l'INCa lance un appel à projets récurrent, ciblé sur la biologie et les sciences du cancer, et est associé à d'autres organismes financeur de la recherche pour renforcer les nouveaux domaines de recherche. De plus, l'INCa participe activement au programme international de génomique du cancer (ICGC).

3.1.1. BIOLOGIE ET SCIENCES FONDAMENTALES POUR LA RECHERCHE SUR LE CANCER : PROGRAMME ET BUDGET LES PLUS IMPORTANTS DE RECHERCHE LIBRE GÉRÉS PAR L'INCa

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

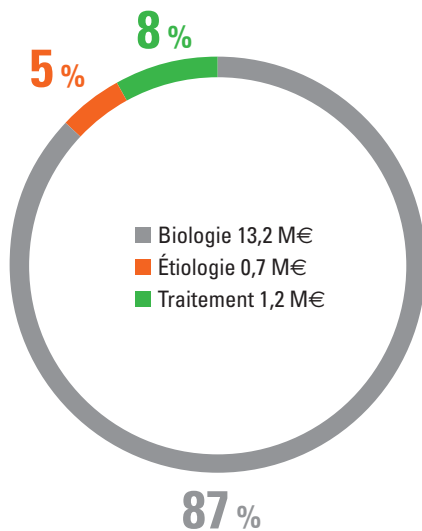
Tableau 24/ Caractéristiques du programme de recherche en biologie et sciences fondamentales relatif au cancer

Année	2012	2013
Institution de financement	INCa	
Objectifs	<ul style="list-style-type: none"> • Acquérir de nouvelles connaissances et développer de nouveaux outils pour ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques • Ouvert à tous les domaines de la recherche cognitive et aux disciplines scientifiques impliquées dans la recherche en biologie tumorale, cet appel 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 	
Financement en M€	15,9	15,1
Projets présentés	191	208
Projets sélectionnés	32	33
Taux de sélection	16,7 %	15,8 %

En 2013, 33 des 208 projets présentés ont été sélectionnés. Le taux de sélection approximativement de 16 %, reste conforme aux recommandations du conseil scientifique international de l'INCa et aux normes internationales afin de maintenir une évaluation compétitive. Le financement global pour les 33 projets sélectionnés est 15,1 M€.

En conformité avec les objectifs de l'appel, près de 87 % des projets financés visent, selon la classification CSO, à étudier les mécanismes biologiques de la transformation cellulaire et la progression de la maladie (figure 23).

Fig. 23/ Répartition du financement accordé aux projets sélectionnés en 2013 pour le programme Biologie et Sciences du Cancer



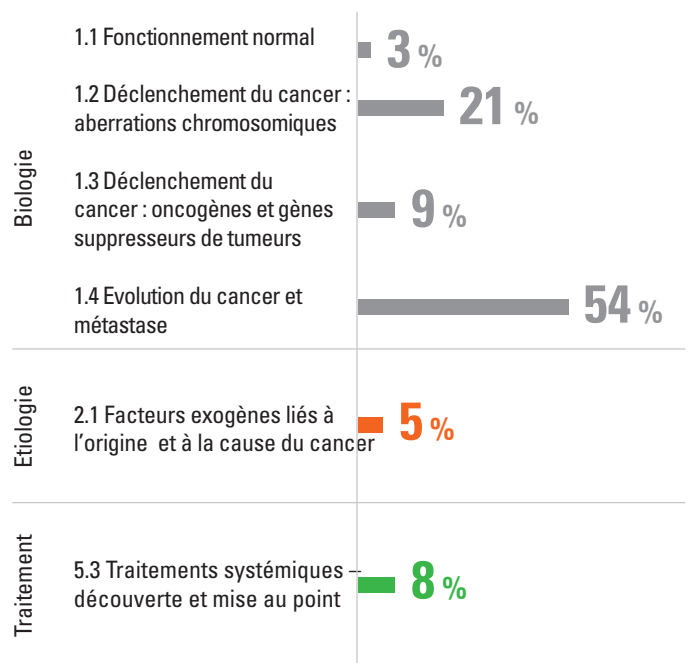
Une analyse plus détaillée (figure 24) montre que plus de 50 % des projets biologiques sont axés sur les processus liés au développement du cancer et à son interaction avec le microenvironnement de la tumeur (adaptations métaboliques, microenvironnement immunitaire, invasion, métastase ou angiogenèse). Environ 21 % portent spécifiquement sur les mécanismes de réparation de l'ADN et sur la régulation épigénétique de l'expression génique, tandis que 10 % des projets étudient les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs. Enfin, 3 % des projets retenus ont pour objet le fonctionnement cellulaire normal.

Le deuxième domaine d'intérêt de la classification CSO concerne les traitements. 8 % des projets étudient soit les mécanismes de réponse et de résistance aux traitements, soit l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.

Il est intéressant de remarquer qu'en 2013 près de 5 % des projets visent à identifier et étudier les facteurs exogènes liés à l'origine et à la cause du cancer : les facteurs environnementaux, les agents infectieux bactériens et viraux ou le mode de vie, et les interactions entre ces facteurs et les protéines impliquées dans la régulation cellulaire.

Cette observation met en évidence le fait que l'impact de l'environnement sur des cancers spécifiques prend une place croissante dans la recherche fondamentale.

Fig. 24/ Analyse détaillée de la répartition des projets sélectionnés en 2013 par type d'étude (catégories CSO)



Depuis 2007, 235 projets ont été attribués sur les 1 436 projets soumis au programme de recherche en biologie du cancer, pour un budget total de près de 108 M€.

Le nombre de lettres d'intention (LI) soumises en 2013 reste très élevé. Ce programme est le plus attractif des programmes élaborés par l'Institut en nombre de candidatures.

Ces observations conduisent à deux conclusions :

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

Tableau 25/ Evolution de la sélection et du financement du programme de recherche en biologie et sciences du cancer

Année	Projets présentés	Projets sélectionnés	Financement en M€	Taux de sélection
2007	106	40	14,4	37,70%
2008	145	30	13,5	20,70%
2009	342	27	13,5	7,90%
2010	241	43	20,8	17,80%
2011	203	30	14,9	17,78%
2012	191	32	15,9	16,75%
2013	208	33	15,1	15,80%
Total	1 436	235	108,1	16,36%

Un changement s'observe dans la répartition des projets selon les diverses sous-catégories biologiques. On note une augmentation du pourcentage de projets axés sur la régulation génétique et épigénétique de l'expression des gènes, en particulier sur les mécanismes de réparation de l'ADN. Cette tendance peut être liée à l'augmentation des outils disponibles pour mener à bien ce type de recherche. Par ailleurs, les études portant sur l'évolution et la progression du cancer fondées sur les interactions avec le microenvironnement de la tumeur restent des sujets très représentés (principalement sur les régulations des processus métastatiques et de l'angiogenèse). Les projets liés à l'étiologie du cancer sont en légère augmentation depuis 2012.

Le nombre de projets axés sur la détection précoce du cancer diminue progressivement depuis que l'Institut a lancé un appel à projets ciblé sur la recherche translationnelle. Aucun projet de ce type n'a été financé en 2013.

Le nombre de projets axés sur les traitements reste stable et ces derniers sont spécifiquement orientés 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.

3.1.2. SUCCÈS DU PROGRAMME DE RECHERCHE EN PHYSIQUE, MATHÉMATIQUES ET SCIENCES DE L'INGÉNIEUR RELATIFS AU CANCER

Suite au succès du premier appel de 2011, l'appel à projets « physique et cancer » a été renouvelé en 2012 et 2013 avec une augmentation significative du budget pour les 2^{ème} et 3^{ème} sessions (+70 %). Parmi les 54 projets évalués cette année, 19 d'entre eux ont été sélectionnés. Le taux de sélection est comparable à 2012 (37 %) ainsi que le budget global pluriannuel (4 M€). Cet appel à projets est géré par Aviesan pour l'ITMO cancer dans le cadre des actions du Plan cancer. Il est mené en étroite collaboration avec l'INCa.

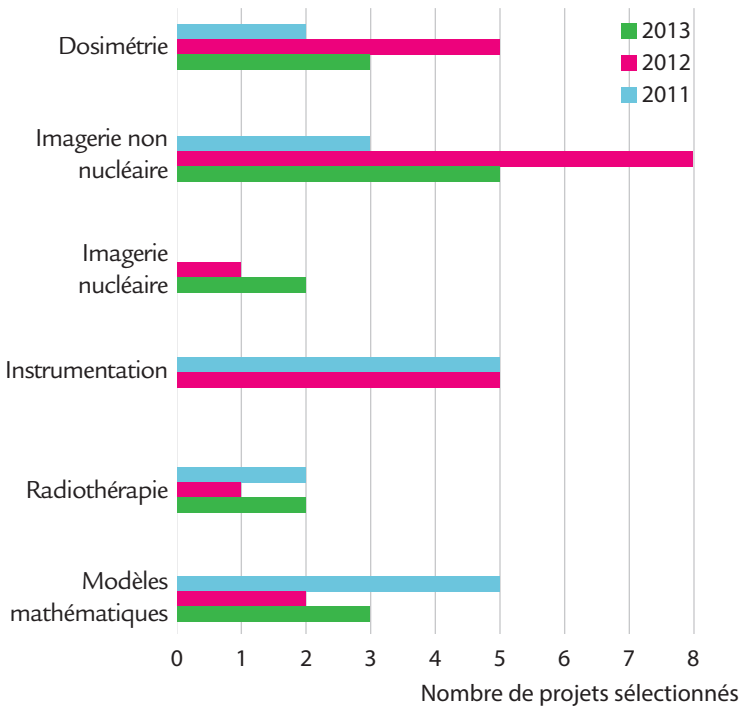
Au total depuis le lancement de cette initiative, 57 projets de recherche (10 M€) sont menés à l'interface de la biologie, des mathématiques et de la physique dans le domaine du cancer.

Tableau 26/ Caractéristiques du programme

Année	2011	2012	2013
Institution de financement	Aviesan - ITMO cancer		
Objectif	Attirer les physiciens, mathématiciens et ingénieurs vers la recherche sur le cancer afin d'améliorer la compréhension, le diagnostic ou la gestion thérapeutique du cancer		
Financement M€	2,6	4,1	4
Résultats :			
Projets soumis	64	63, éligibles 57	55, éligibles 54
Projets sélectionnés	17	21	19
Taux de sélection	26 %	37 %	35 %

Sur les 54 projets évalués en 2013, 13 avaient été présentés les années précédentes. Des projets audacieux et innovants conduits par de jeunes *consortia* ont été sélectionnés.

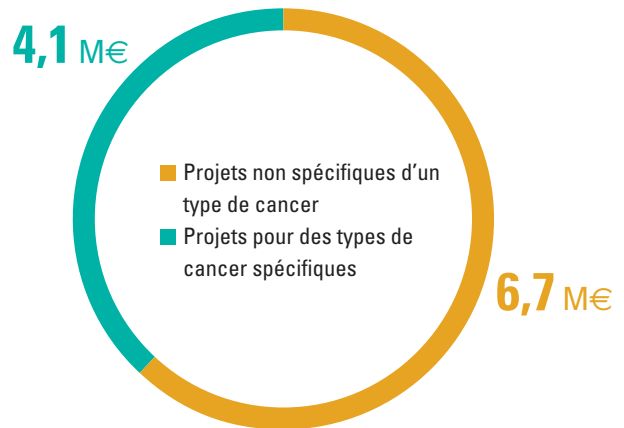
Fig. 25/ Physique, Mathématiques et Sciences de l'Ingénieur pour le cancer



	2011	2012	2013
Dosimétrie	2	5	3
Imagerie non nucléaire	3	8	5
Imagerie nucléaire	0	1	2
Instrumentation	5	5	0
Radiothérapie	2	1	2
Modèles mathématiques	5	2	3

Sur la période 2011-2013, plus de 60 % du budget total est attribué à des projets qui ne portent pas sur un type de cancer spécifique mais bien le développement de technologies ou de modèles.

Fig. 26/ Programme Physique, Mathématiques et Sciences de l'Ingénieur appliqués au cancer 2011-2013 (10,8 M€)



Parmi les types de cancer ciblés par le développement de nouvelles approches diagnostiques ou pronostiques, le cancer bronchique et les cancers du système nerveux central sont les deux types de cancer les plus présents dans les projets soutenus.

Sur la période 2011-2013, on compte 10 études de développement de modèles mathématiques. Ces projets impliquent au total 25 équipes issues de différents organismes de recherche et réparties sur l'ensemble du territoire.

Ces modèles intègrent les processus multifactoriels de la tumorigénèse (altérations génétiques, microenvironnement...) résultant d'interactions complexes (immunes et inflammatoires...) et récapitulent les propriétés invasives (évolution de la taille tumorale) ainsi que celles de résistance aux traitements (chimiothérapie, radiothérapie).

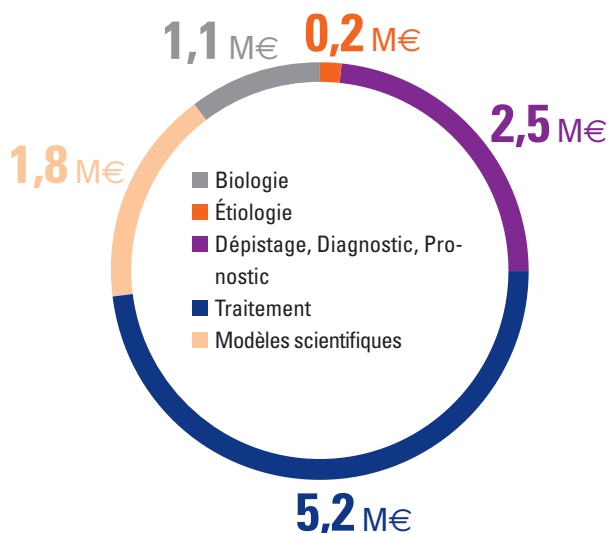
Les modèles intègrent la pharmacocinétique des médicaments, la dynamique de la croissance tumorale, la variabilité individuelle, la réponse aux traitements, la prédiction de leur efficacité en termes de survie ainsi que l'évolution darwinienne de la malignité.

Ces modèles proposent des simulations numériques visant à :

- mimer l'effet biomécanique exercé par le stroma ou de la composition ionique et du volume cellulaire sur la tumeur ;
- remplacer des mesures de planification des traitements en radiothérapie (TPS) par un modèle mimant les mouvements respiratoires afin de réaliser leur contrôle de qualité automatisé et augmenter la radioprotection ;
- identifier les meilleurs protocoles *in silico* d'administration de deux médicaments (anti-angiogénique et chimiothérapie) pour le traitement du cancer colorectal ;
- décrire les relations entre cinétique d'apparition et disparition de *foci* nucléaires de la réparation de l'ADN ; la condensation/décondensation de la chromatine et faire de l'immunofluorescence un outil fiable prédictif ;
- proposer des « essais cliniques simulés » de survie en fonction du temps de développement de la taille des tumeurs ;
- optimiser les paramètres de prédiction des doses d'irradiation à appliquer au bénéfice de l'hadronthérapie.

Enfin, les projets visant la mise au point de nouveaux traitements localisés ont reçu depuis 2011 près de 50 % des investissements engagés sur la période.

Fig. 27/ Répartition du financement attribué au programme Physique, Mathématiques, Sciences de l'Ingénieur appliqués au cancer, 2011-2013 par catégorie CSO



Faits marquants 2013

Nouvel appel à projets « Physique et Cancer » traité conjointement par l'ITMO Cancer et l'INCa ; première édition en 2011.

19 projets sélectionnés et financés, 4 millions d'euros

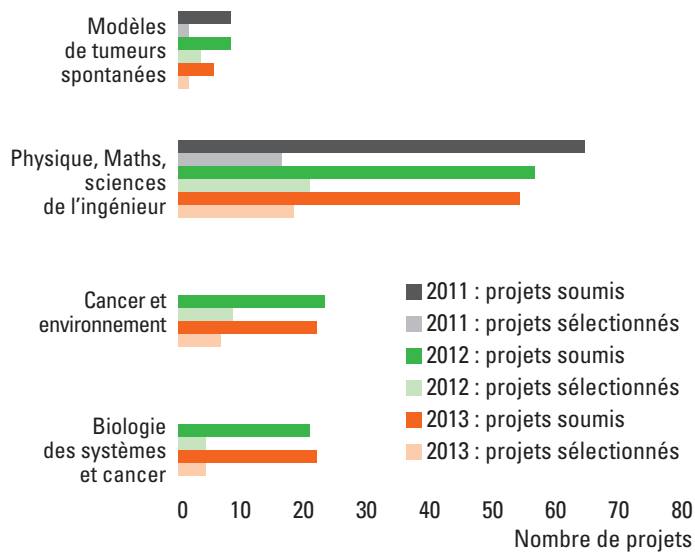
(Aviesan - ITMO Cancer).

3.1.3. RENOUELEMENT DE L'INITIATIVE DE SOUTIEN À LA RECHERCHE EN BIOLOGIE DES SYSTÈMES POUR LE CANCER

Le soutien à la biologie des systèmes est une priorité du Plan cancer 2009-2013 et un premier appel à projets a été mis en place en 2012, il est géré par Aviesan pour l'ITMO cancer en étroite collaboration avec l'INCa ; les objectifs principaux sont le soutien à la recherche multidisciplinaire d'amont (mathématiques, physique, chimie, informatique, biologie, etc.), afin de progresser vers la modélisation des processus complexes ou de la biologie intégrante, dans le domaine du cancer.

Cet appel à projets nouveau en France a suscité plus de 20 dossiers par appel. Depuis 2012, 8 projets de biologie des systèmes ont été sélectionnés pour un montant total de 3,6 millions d'euros.

Fig. 28/ Vue d'ensemble des projets soumis et sélectionnés dans le cadre des appels à projets gérés par Aviesan – ITMO Cancer dans le cadre du Plan cancer entre 2011 et 2013



	Modèles de tumeurs spontanées	Physique, Mathématiques, Sciences de l'ingénieur	Cancer et environnement	Biologie des systèmes et cancer
■ 2011 : projets soumis	9	64		
■ 2011 : projets sélectionnés	2	17		
■ 2012 : projets soumis	9	57	23	21
■ 2012 : projets sélectionnés	4	21	9	4
■ 2013 : projets soumis	6	54	22	22
■ 2013 : projets sélectionnés	2	19	7	4

3.2. LE PROGRAMME DE GÉNOMIQUE ET LE PROGRAMME D'ÉPIGÉNOMIQUE

La génomique regroupe un ensemble d'analyses qui permettent d'étudier le génome d'un individu, depuis la cartographie, l'identification, et le séquençage des gènes jusqu'à l'étude de leurs fonctions et du contrôle de leur expression.

Certains cancers peuvent être liés à la transmission héréditaire de mutations dites constitutionnelles mais dans la majorité des cas, le processus de développement d'une tumeur est lié à l'acquisition de mutations somatiques.

Grâce à l'avènement des techniques de génotypage et de séquençage haut débit, il est désormais possible d'identifier les altérations somatiques caractéristiques d'une tumeur.

3.2.1. LE CONSORTIUM INTERNATIONAL DE GÉNOMIQUE DU CANCER

Le consortium international de génomique du cancer (ICGC) a été créé en 2007 avec pour objectifs de :

- identifier les altérations génétiques responsables des cancers ;
- identifier de nouvelles cibles thérapeutiques ;
- sélectionner les médicaments actifs basés sur la génomique de la tumeur.

Afin d'atteindre ces objectifs, le consortium ICGC s'est fixé comme but d'obtenir une description complète des variations génomique, transcriptomique et épigénomique dans 50 types et/ou sous-types de tumeurs différents qui ont une importance clinique et sociétale à travers le monde. Le nombre d'échantillons minimum défini pour ces analyses est de 500 par type/sous-type de tumeur.

Le consortium international de génomique du cancer constitue l'un des projets de recherche biomédicale des plus ambitieux depuis le projet Génome humain. Ce consortium favorise la coordination de projets à large échelle et le partage de l'information produite. Ce partage est de nature à accélérer le développement d'outils performants de prévention, de diagnostic et de traitement de plusieurs types de cancers.

Au 30 septembre 2013, l'ICGC a reçu les engagements d'organismes de financement pour 64 équipes projets dans 15 pays (Asie, Australie, Europe, Amérique du Nord) pour étudier les génomes de plus de 24 000 tumeurs. D'autres pays et organisations ont prévu de rejoindre l'ICGC.

Tableau 27/ Principaux objectifs de l'ICGC et premiers résultats

Recueillir environ 500 paires tumeurs / tissus sains de chacun des 50 principaux types de cancer ;

Réaliser l'analyse globale du génome de chaque tissu concerné (constitutionnel et somatique) : génome, transcriptome et méthylome ;

Mettre les données à la disposition de la communauté scientifique et du public.

Premiers résultats :

7^{ème} congrès scientifique d'ICGC à Heidelberg en Allemagne (9 au 11 décembre 2012)

64 projets sont en cours, tous les grands types tumoraux sont couverts ;

22 670 adultes et 2 000 cas pédiatriques sont analysés ;

un nouveau système de soumission de données a été développé ;

un nouveau portail des données à venir ;

le format des données cliniques va être révisé ;

Faits marquants 7^{ème} congrès ICGC :

- Le séquençage des tumeurs fixées en paraffine semble de qualité satisfaisante.
- Des données préliminaires suggèrent que le séquençage des ARN pourrait également être réalisé sur les tumeurs fixées dans de bonnes conditions.
- Une analyse des données de séquençage a également été faite dans 20 laboratoires dans le monde montrant qu'à partir d'une même base de données les laboratoires identifient des mutations allant de 500 à 2 500 en fonction des filtres mis en place dans les laboratoires. Ceci conduit à une harmonisation des process informatiques.

Le programme ICGC : Premiers résultats

Un bilan des projets engagés a été présenté lors du 6^{ème} colloque scientifique de l'ICGC, organisé par l'INCa à Cannes en mars 2012 et lors du 7^{ème} colloque scientifique en décembre 2012 à Heidelberg : plus de 22 000 échantillons tumoraux ont déjà fait l'objet d'un séquençage dans le monde dont les premiers résultats publiés sont présentés sur le site ICGC.

Les premiers résultats sur le cancer du foie mettent en évidence 4 nouveaux gènes fréquemment mutés dans les tumeurs hépatiques qui sont impliqués dans l'initiation des carcinomes hépatocellulaires (Guichard et al., Nature Genetics, 2012, 694-698). L'étude du rôle physiologique des protéines issues de ces gènes et des voies de signalisation impliquées sont en cours.

Les équipes participant au programme de génomique du cancer du sein, incluant la France, ont pu suivre l'évolution tumorale de 21 cancers du sein grâce à une analyse extrêmement fine et inégalée des résultats de séquençage du répertoire complet de ces tumeurs. Ces nouveaux algorithmes développés spécifiquement mettent en lumière la complexité des événements aboutissant à l'oncogenèse et analyse les liens potentiels avec l'hétérogénéité intratumorale (Nik-Zainal et al., Cell, 2012, 979-993 et 994-1007).

Les résultats issus des programmes des cancers du foie et du sein ont des implications très importantes pour améliorer la compréhension du développement tumoral et ouvrent de nouvelles perspectives en thérapie ciblée.

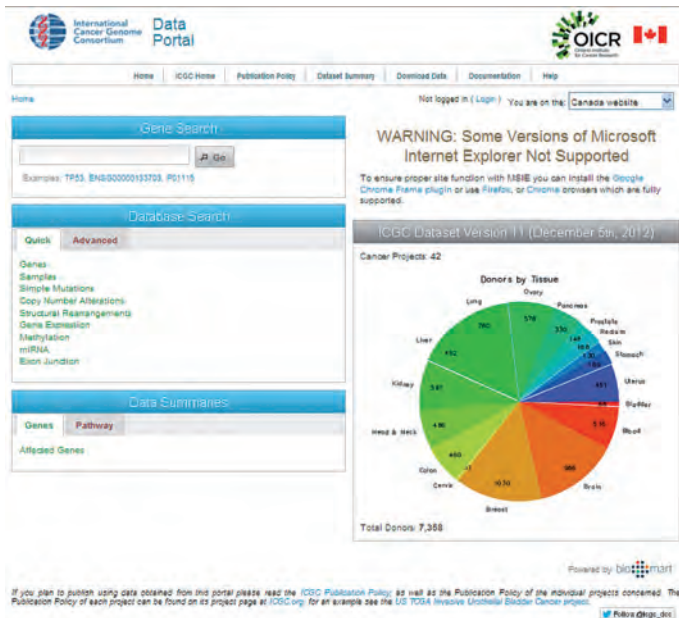
Tableau 28/ Les données génétiques produites par le consortium ICGC

	Total des échantillons en cours		Total des échantillons soumis au Centre de coordination des données	
	Tumeurs	Témoins	Tumeurs	Témoins
Donneurs consentants	19 339	9 470	334	332
Échantillons pour lesquels le diagnostic a été confirmé par le projet	16 737	8 830	334	332
Pathologie/annotation (tumeur principale)	16 685	2 315	216	210
Annotation clinique (donneur)	8 173	2 190	321	319
Exome	3 336	3 707	254	254
Génome entier	1 098	1 062	95	93
Variation du nombre de copies	7 001	5 820	50	52
Réarrangements structurels	315	285	8	8
Transcriptome (Séquence d'ARN)	2 610	207	17	0
Transcriptome (ensemble)	3 042	182	1 915	4
Micro-ARN	5 750	343	945	1
Méthylation (ensemble)	4 204	851	1 470	0
Méthylation (séquençage de nouvelle génération)	49	14	70	0

En marge de ce programme international, une **Global Alliance** a été créée pour favoriser le partage de données de génomique et de clinique. Son principal objectif est d'accélérer les progrès médicaux, en encourageant l'accès généralisé aux données génomiques et cliniques grâce à la définition d'un cadre commun de normes internationales techniques, opérationnelles et déontologiques permettant d'assurer l'interopérabilité sécurisée et responsable des plateformes de recherche en génomique. L'INCa en est l'un des membres fondateurs.

3.2.2. LE PORTAIL DE DONNÉES ICGC

En 2012, ICGC a publié les données génétiques provenant d'une série d'études sur différents types de cancer. Les données peuvent maintenant être utilisées par les chercheurs du monde entier, pour aider à faire avancer leurs propres projets de recherche. La dernière version des données du consortium comprend les premiers résultats de l'étude du syndrome myélodysplasique au Royaume-Uni, auxquels s'ajoutent les travaux de recherche sur le cancer du foie en France et un projet sur le cancer du cerveau chez l'enfant en Allemagne.



La diffusion des données devrait aider les chercheurs à travers le monde à acquérir de nouvelles connaissances sur la façon dont ces cancers se développent, et ouvrir de nouvelles voies à la recherche de cibles thérapeutiques.

De plus, parce qu'il y a d'importantes différences génétiques et de mode de vie entre des patients, les données des projets seront comparées.

C'est le cas par exemple, du projet français qui va comparer des cas de cancer de la prostate chez des patients en France métropolitaine et aux Antilles, ou encore les projets sur le cancer du sein au Royaume-Uni, en France et aux Etats-Unis.

3.2.3. LES RÉSULTATS DE LA PARTICIPATION FRANÇAISE AU CONSORTIUM INTERNATIONAL ICGC

Le programme ICGC est une opportunité engagée par l'INCa et l'Aviesan dans le domaine de la génomique à grande échelle. Depuis la coordination des ressources biologiques jusqu'à l'investissement dans les plateformes de séquençage haut débit, toutes les étapes de l'analyse génomique sont mises à contribution avec des enjeux qualitatifs et quantitatifs majeurs.

Programme de génomique du cancer du foie (Jessica Zucman, UMRS U674)

Les travaux menés par l'équipe de Jessica Zucman-Rossi (Unité Inserm 674 « Génomique fonctionnelle des tumeurs solides ») ont identifié 4 gènes et des voies de signalisation n'ayant jamais été décrits dans les tumeurs du foie. (ARID1A, RPS6KA3, IRF2 et NFE2L2, Guichard et al., 2012, Nature Genetics, Vol44,6,694-700).

En 2013, 4 projets de validation fonctionnelle ont été lancés pour une durée d'un an :

- signalisation du stress du réticulum endoplasmique/oxydant dans le carcinome hépatocellulaire : contribution de la charge en protéines sécrétées mépliées ;
- activation de la voie Wnt/bétacatéline dans les carcinomes hépatocellulaires non mutés pour le gène CTNNB1 ;
- rôle du remodelage chromatinien dans la cancérogenèse hépatique ;
- rôle de la perte de fonction de la protéine RSK2 dans les carcinomes hépatocellulaires.

**Programme de génomique du cancer du sein
(Gilles Thomas, Fondation synergie Lyon Cancer)**

L'objectif d'ici mai 2014 est d'atteindre l'analyse complète du génome de 75 cancers du sein HER2+ (15 % des cancers du sein) séquencés (génomome complet, épigénomome, ARN).

L'analyse comparative de multiples tumeurs d'un même type tumoral doit conduire à l'identification de mutations récurrentes, pouvant avoir été à l'origine d'une sélection clonale (driver mutation) et identifier les différentes voies métaboliques altérées. En parallèle, une étude du génome constitutionnel portant sur près de 8 000 échantillons de cancers du sein, dont 3 000 cancers HER2+, doit débuter en 2013 visant à identifier des facteurs de risques spécifiques de cette tumeur de mauvais pronostic.

**Programme de génomique du cancer de la prostate
(Olivier Cussenot, Hôpital Tenon)**

En janvier 2011 a débuté le projet de génomique du cancer de la prostate, « Molecular dissection of Aggressive Prostate Cancer according to microenvironment and genetic background ». Cette étude devrait montrer si des événements moléculaires spécifiques de l'agressivité (progression et métastases, résistance à la castration...) sont mis en œuvre tôt dans l'évolution de la maladie.

Le projet prévoit d'inclure 100 prélèvements de tumeurs de cancer de la prostate agressif (haut grade) recueillis lors d'une prostatectomie, de séquencer le génome complet et de valider les événements identifiés. La réalisation du programme se fait en collaboration avec le Centre national d'analyse génomique (CNAG) de Barcelone.

Une première étape porte sur le séquençage de 15 couples d'ADN tumeur/normal provenant de patients d'origine caucasienne et 15 couples d'ADN tumeur/normal provenant de patients d'origine antillaise dont les formes sont plus agressives.

**Programme de génomique du sarcome d'Ewing
(Olivier Delattre, Institut Curie)**

Le but de ce projet est d'identifier les événements génomiques impliqués dans le développement du sarcome d'Ewing. Il est prévu de réaliser le séquençage du génome complet ainsi que le séquençage des ARN d'une série de 100 sarcomes d'Ewing, en comparant les cas métastatiques d'emblée aux cas localisés au moment du diagnostic et peu évolutifs secondairement.

Les 15 premiers échantillons ont été séquencés au CNAG de Barcelone et 85 autres sont en cours.

Programme de génomique des tumeurs rares

Le dernier programme portera sur le séquençage de plusieurs types de tumeurs rares.

Le premier projet qui vient d'être défini concerne le rétinoblastome.

Deux autres projets sont en cours de finalisation, les carcinosarcomes utérins et les leiomyosarcomes.

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

L'un des objectifs de l'INCa est d'amener la recherche en sciences sociales et en santé publique appliquée à la cancérologie en France au meilleur niveau international. Conformément au Plan cancer, des efforts particuliers sont consacrés pour accroître la recherche fondamentale et interventionnelle afin de réduire les inégalités sociales face au cancer et d'augmenter l'impact des mesures de prévention du cancer, la participation au dépistage et l'accès aux soins.

Pour atteindre cet objectif, l'INCa a noué des liens avec d'autres organismes nationaux afin de combiner expériences et savoir-faire pour décider comment modifier notre approche des facteurs de risques environnementaux et comportementaux.

L'action de l'INCa est complémentaire au soutien national exceptionnel fourni aux grandes cohortes en France dans le cadre du programme « Investissements d'avenir ».

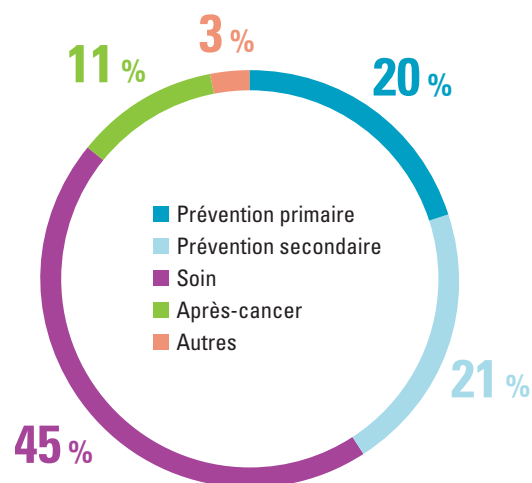
4.1. LES PROGRAMMES DE RECHERCHE

4.1.1. RECHERCHE INTERVENTIONNELLE EN SANTÉ DES POPULATIONS : 2013, ANNÉE DE CONSOLIDATION

En 2013, l'INCa a poursuivi son soutien à la recherche interventionnelle en santé des populations (RISP), via l'appel à projets dédié et mis en place dès 2010.

La figure 29 indique la répartition par thème des projets déposés (N=76). Sur l'ensemble des appels à projets, 11 projets ont été sélectionnés.

Fig. 29/ Appel à projets RISP : répartition des thèmes des projets soumis 2010-2013



Les trois projets de 2013 portent sur :

- la prévention du tabagisme chez les jeunes (éducation « par les pairs ») ;
- la réduction de l'exposition des agriculteurs aux pesticides ;
- la réduction des inégalités en matière de fardeau supporté par les aidants de personnes âgées atteintes de cancer.

Le relai de cet appel à projets de recherche interventionnelle de l'INCa sera pris en 2014 par la mobilisation de tous les acteurs de la prévention et un appel à projets de recherche sur la prévention primaire sera organisé avec l'IRéSP. Les autres partenaires financeurs sont : ANRS, CNAMTS, CNSA, DGS, Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, INPES, MILDT, RSI.

Enfin, la contribution de l'INCa à différents groupes de travail relatifs à la recherche interventionnelle en santé publique (RISP) a conduit à constater le besoin important d'un rapprochement entre décideurs et chercheurs en santé publique (production de données probantes, sélection d'interventions efficaces, etc.).

4.1.2. LE PROGRAMME RÉCURRENT DE RECHERCHE EN SCIENCES SOCIALES, ÉPIDÉMIOLOGIE ET SANTÉ PUBLIQUE

Un des principaux objectifs du Plan cancer 2009-2013 est de rassembler la communauté des chercheurs en sciences sociales, épidémiologie et santé publique afin qu'ils s'engagent dans un plus grand nombre de projets de recherche dans ces disciplines. Au-delà de la coordination, réalisée avec les cancéropôles pour accroître la taille, la qualité des projets et les efforts de communication fournis avec la communauté par le biais de colloques INCa, ce soutien passe par un appel à projets récurrent à l'initiative des investigateurs. Ces appels « libres » sont néanmoins orientés par les priorités du Plan cancer pour attirer l'attention des chercheurs sur des questions importantes ou encore faiblement explorées.

Tableau 29/ Principales caractéristiques du programme récurrent de recherche en sciences sociales, épidémiologie et santé publique

Année	2012	2013
Institutions de financement	INCa	
Objectif	Mobiliser la communauté des chercheurs sur des sujets de recherche en sciences sociales, sciences humaines, épidémiologie et santé publique.	
Financement en M€	3,88	4,81
Projets évaluables reçus	41	54
Projets sélectionnés	16	20
Taux de sélection	39 %	37 %

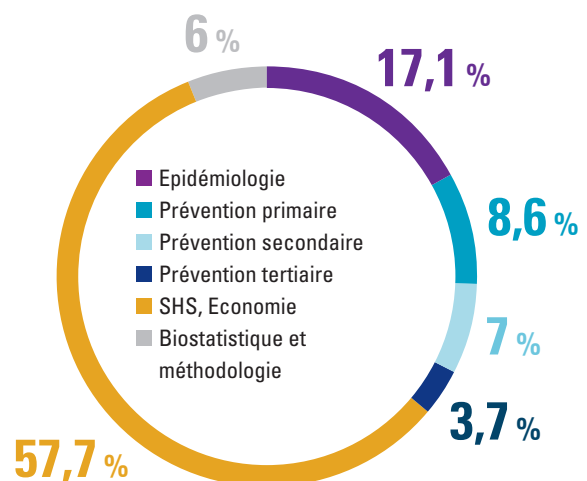
Sur 54 projets libres déposés, 20 ont été sélectionnés (soit 35 %), pour un montant total de 4,81 M€ (moyenne : 240 K€ par projet) en augmentation significative par rapport à 2012.

Thèmes abordés :

- psycho-oncologie (santé perçue, aidants, qualité de vie, neurologie) ;
- sociologie (inégalités sociales, parcours de soins, après-cancer, réinsertion professionnelle, information de la parentèle à risque, patients âgés) ;
- économie (prévention, médecin généraliste, aidants des patients âgés) ;
- activité physique, génétique et éthique, parcours et trajectoires de soins ;
- facteurs de risques (nutrition, reproduction, expositions professionnelles et environnementales), prévention tertiaire (traitement adjuvant) ;
- trajectoires de soins, innovations.

Un peu plus de la moitié des projets sont clairement pluridisciplinaires.

Fig. 30/ Répartition par CSO du programme de recherche en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique



4.1.3. NOUVELLES INITIATIVES DÉVELOPPÉES EN COLLABORATION AVEC D'AUTRES ORGANISMES POUR SOUTENIR LA RECHERCHE SUR LES RISQUES ENVIRONNEMENTAUX

Depuis 2012, un appel spécifique a été lancé par l'ITMO cancer d'Aviesan pour renforcer le soutien de la recherche dans le domaine de l'exposition aux facteurs de risques environnementaux : 45 projets ont été soumis au total.

Tableau 30 / Effets de l'exposition aux facteurs de risque environnementaux sur le cancer

Année	2012	2013
Institution de financement	Aviesan – ITMO cancer	
Objectif	Améliorer la connaissance des effets différés de l'exposition des individus aux facteurs de risques liés à l'environnement, en termes d'analyse des risques d'apparition et de progression de cancers	
Financement en M€	2,4	2,8
Projets présentés	23	22
Projets sélectionnés	9	7
Taux de sélection	39 %	32 %

L'appel à projets 2013 du Programme National de Recherche en Environnement-Santé-Travail de l'ANSES a vu doubler le nombre de projets déposés dans le domaine de l'évaluation et l'analyse des risques environnementaux sur le cancer indiquant une forte mobilisation de la communauté scientifique sur ces sujets (tableau 31).

Tableau 31/ Principales caractéristiques du programme Recherche en Environnement-Santé-Travail

Année	2011	2012	2013
Institutions de financement	Anses / Aviesan – ITMO cancer		
Objectifs	Évaluer et analyser des risques environnementaux pour la santé humaine dans la population générale ou au travail. Des risques émergents aux risques connus, qui soulèvent des polémiques scientifiques complexes, et qui incluent dans la même approche des concepts, des méthodes ou des outils de différentes disciplines		
Financement en M€	1,26	1,2	0,85
Résultats :			
Projets présentés	31 lettres d'intention	20 lettres d'intention	44 lettres d'intention
Pré-sélection	9	9	20
Projets sélectionnés	9	7	6
Taux de sélection	29 %	35 %	14 %

En 2013, au total 9 projets de cet appel à projets portent sur le cancer, 6 d'entre eux entrent dans les financements du Plan cancer, les 3 autres sont soutenus par le ministère du Travail et l'ADEME (Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie).

Parmi les études retenues cette année, le rôle de l'exposition aux UV dans la survenue des hémopathies malignes, l'exposition prénatale aux pesticides dans la survenue des leucémies aiguës (LA) de l'enfant, l'impact des expositions multiples aux substances cancérigènes et la recherche de biomarqueurs d'exposition à des mélanges de polluants ou à des familles de polluants cancérigènes (avérés ou suspectés), l'impact des facteurs de risques environnementaux, professionnels et comportementaux en fonction des prédispositions génétiques, les modèles d'évaluation quantitative de l'excès de risque de cancer des voies respiratoires pour les expositions professionnelles et environnementales aux agents cancérigènes certains, en particulier à faibles doses.

Faits marquants 2012-2013

36 projets financés en sciences humaines et sociales, santé publique et épidémiologie et en recherche interventionnelle.

4.2. ORGANISATION DE LA RECHERCHE, STRUCTURES ET INFRASTRUCTURES POUR L'ÉPIDÉMIOLOGIE ET LA RECHERCHE EN SANTÉ PUBLIQUE

Reconnaissant l'importance de leur rôle dans la recherche en épidémiologie et santé publique, le Plan cancer 2009-2013 a fait du soutien des cohortes une action spécifique de la mesure des risques environnementaux et comportementaux (action 3.5 du Plan cancer). 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 TGIR et investissements d'avenir (16 cohortes au total).

2 COHORTES TGIR :

E3N

Le financement pour E3N permet de recueillir des prélèvements salivaires sur les sujets de la cohorte afin de disposer de leur ADN.

Constances

La réunion de lancement officielle de la cohorte a eu lieu le 7 mars 2013.

Tableau 32/ Soutien apporté aux cohortes (action 3.5 du Plan cancer 2009-2013)

Année	2009	2011	2012	2012-2013
Institutions de financement	TGIR	Complément au Grand emprunt		INCa/IRESP : Etudes ancillaires INCa/ IRESP : Recherche mathématique et statistique appliquée à la cancérologie
Objectif	Financer des investissements structurels dans les outils d'infrastructure pour l'épidémiologie et la santé publique : grandes cohortes nationales.			Financer des études complémentaires sur les outils de grandes infrastructures.
Financement en M€	€2 M	€1 M	€1 M	0,86 (études ancillaires) 1,3 (Recherche mathématique)
Projets sélectionnés	E3N, Constances	5 Canto, Coblance, Cryostem, E4N, Hope-Epi		8 sélectionnés 9 sélectionnés

Tableau 33/ Principales caractéristiques des cohortes (Investissement d'Avenir)

	E4N	Canto	Hope-Epi	COBLAnCE	Cryosystem
Financement	7,95 M€	18,8 M€	5,6 M€	2 M€	3,4 M€
Objectifs	<ul style="list-style-type: none"> Analyser les facteurs familiaux et génétiques chez les femmes recrutées dans la cohorte E3N. Evaluer les effets de l'exposition à certains facteurs environnementaux dès le début de la vie sur la santé des personnes à l'âge adulte (cohorte prospective auprès des jeunes adultes). 	Etudier la toxicité chronique des traitements contre le cancer chez 20 000 patientes souffrant d'un cancer du sein localisé. Identifier les indicateurs prédictifs de toxicité chronique.	<ul style="list-style-type: none"> Identifier les risques environnementaux et génétiques liés au cancer de l'enfant. Identifier les disparités entre traitements et effets secondaires à court et à long terme. 	Identifier les biomarqueurs prédictifs de la progression du cancer de la vessie par le suivi pendant plus de 9 ans des données épidémiologiques, économiques, urologiques, des données de biologie pathologique et moléculaire de 2 000 patients atteints d'un cancer, émanant de 17 centres cliniques répartis à travers la France.	Caractériser la maladie du greffon contre l'hôte (rejet de greffe) en prélevant des échantillons de cellules souches du système immunitaire chez les patients transplantés, afin de comprendre la physiopathologie, les facteurs prédictifs liés à sa manifestation, la réponse aux agents immunosuppresseurs, et le pronostic à long terme.
Résultats attendus	<ul style="list-style-type: none"> Découvrir les facteurs de risque biologiques et génétiques de certaines maladies pour la population générale Et mettre en œuvre des procédures de prévention. 	Développement de nouveaux traitements, amélioration de la qualité de vie et diminution des coûts de santé.	<ul style="list-style-type: none"> Optimisation des traitements, amélioration de la qualité de vie des patients suite au traitement. Plusieurs partenaires d'HOPE-épidémiologie sont directement impliqués dans la recherche internationale¹. 	Travail sur des diagnostics plus précis et plus précoces, et éventuellement sur des traitements plus ciblés.	Réduire les complications liées à la greffe de moelle osseuse effectuée pour lutter contre les cancers du sang, et par conséquent augmenter les taux de succès.
Etat d'avancement 2011-2012	Conception, impression et affranchissement du questionnaire qui permet le recrutement des sujets d'E4N. Une 1 ^{re} phase pilote a été réalisée avec ce questionnaire et a nécessité le recrutement de 5 techniciens.	Le recueil de données sur 209 patientes incluses dans la cohorte. La totalité de la cohorte est pour l'instant de 1300 patientes.	Le projet HOPE-EPI est décliné selon 3 axes portés par 3 équipes. Les différentes avancées ont pu être réalisées : <ul style="list-style-type: none"> 25 000 patients inclus. suivi de 11 572 patients survivants de cancer à 5 ans. 1 545 patients sont inclus avec eCRF complet de 2004 à 2011 dont 379 patients inclus en 2011. 	55 patients ont été recrutés dans le premier centre de recrutement.	Le recrutement des patients a récemment commencé : aujourd'hui 4 unités de greffes partenaires sont opérationnelles pour ce projet, 17 autres ont progressivement été ouvertes au premier semestre 2013.

1 - l'ACCIS [Système automatisé d'informations sur cancer infantile], l'ENCR [Réseau européen des registre du cancer], le CIRC [Centre international de recherche sur le cancer], l'Eurocare, le FSSC (PanCare) et le CLIC (Cancer et leucémie infantile).

APPEL À PROJETS 2011 « SOUTIEN À DES ANALYSES SECONDAIRES DE DONNÉES RECUEILLIES DANS LE CADRE DE GRANDES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES EN CANCÉROLOGIE »

8 projets ont été retenus pour financement : 4 projets de 24 mois, 3 projets de 12 mois et 1 projet de 7 mois.

7 projets sont en cours actuellement. Sur ces 7 projets, 4 projets ont fait l'objet d'une évaluation intermédiaire en décembre 2012. 1 projet est terminé. Le séminaire de clôture de cet appel à projets (restitution des résultats) est prévu vers mi-2014.

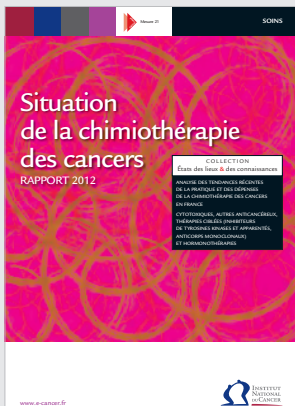
APPEL À PROJETS 2012 « SOUTIEN À LA RECHERCHE MATHÉMATIQUE ET STATISTIQUE APPLIQUÉE À LA CANCÉROLOGIE »

9 projets ont été retenus pour financement.

AUTRES FINANCEMENTS

Dans le cadre de l'appel à projets 2012 « Éducation thérapeutique du patient », un projet ayant trait au cancer a été retenu pour financement et sera financé sur le budget du Plan cancer, « Développement et évaluation d'une intervention d'éducation thérapeutique portée sur l'adhésion de patientes traitées par hormonothérapie dans la prise en charge du cancer du sein ».

Le coût de la chimiothérapie



Le montant total des dépenses d'hospitalisation pour chimiothérapie augmente en France.

Comme pour toutes les affections de longue durée en France, l'ensemble des dépenses liées au cancer sont prises en charge par l'État ; le financement des médicaments administrés durant un séjour hospitalier est inclus dans

un tarif forfaitaire qui couvre l'ensemble des prestations prises en charge pour le patient. Toutefois, les médicaments particulièrement onéreux qui correspondent aux thérapies innovantes (notamment les thérapies ciblées administrées par voie intraveineuse) ne peuvent entrer dans ces tarifs et sont inscrits sur une liste en sus (pris en charge dès lors qu'ils sont utilisés en respectant le cadre réglementaire du bon usage).

Coût total des médicaments anticancéreux en 2011 : aux alentours de **2,8 Mds€** répartis ainsi :

- à l'hôpital : chimiothérapies appartenant à la liste en sus environ **1,44 Mds€**, et celles incluses dans les tarifs autour de **70 M€** ;
- en ville : médicaments anticancéreux majoritairement d'administration orale, environ **1,3 Mds€**.

Les dépenses liées aux thérapies ciblées augmentent et sont concentrées sur peu de molécules :

- à l'hôpital, **5 molécules représentent 75 % des dépenses** de la liste en sus (trastuzumab, rituximab, bevacizumab, pemetrexed et cetuximab) ;
- en ville **environ 50 % des dépenses concernent les thérapies ciblées** (comme imatinib, erlotinib, sunitinib, sorafenib, dasatinib).

En conclusion, le coût estimé de **2,8 Mds€ en 2011** concorde avec les données du rapport de l'ANSM, « Analyse des ventes de médicaments en France », publié en octobre 2012, qui présente les chiffres d'affaires réalisés par les industries de la santé par aire thérapeutique. Selon le périmètre de médicaments anticancéreux que l'on utilise, ce chiffre d'affaires devrait se situer **entre 2,4 et 3,6 Mds€**.

5

LES CANCÉROPÔLES

Après le processus d'évaluation conduit par l'Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (AERES) en 2011, l'INCa a labellisé les 7 cancéropôles pour la période 2011-2014. La fin de la convention de labellisation en juin 2014 et l'annonce du 3^{ème} Plan cancer ont été l'opportunité de dresser le bilan des actions menées par les cancéropôles.

La création des cancéropôles est une des premières mesures structurantes engagées par le premier Plan cancer en 2003, et constituait une action majeure pour renforcer la dynamique de recherche nationale en s'appuyant sur une mobilisation des acteurs au niveau régional ou interrégional.

Après 10 ans d'existence, les cancéropôles ont ainsi acquis une assise géographique et institutionnelle reconnue. Cela a permis de générer un fort investissement des collectivités territoriales, industriels, FEDER qui trouvent dans les cancéropôles un interlocuteur pour abonder la recherche en oncologie (financements régionaux de 10,3 M€ en 2012 et de 9,1 M€ de la part de l'INCa).

LE BILAN DE LEURS ACTIONS IDENTIFIE EN PARTICULIER LES ÉLÉMENTS SUIVANTS :

- Les cancéropôles ont développé une capacité de soutien à la structuration et à la mutualisation technologique. Ils ont en particulier mis en place une coordination opérationnelle des ressources biologiques autour de la création des Tumorothèques Virtuelles Régionales, visant à rationaliser la constitution de collections et à harmoniser les pratiques d'utilisation des ressources biologiques en recherche.
- Les cancéropôles ont également contribué à l'optimisation et à l'émergence de plateformes technologiques par des cofinancements d'équipements et de personnel, des appuis technologiques, des formations, etc. Initiées pour répondre à des objectifs locaux, un certain nombre d'actions ont été déployées dans une configuration interrégionale voire nationale, comme par exemple, la coordination des tumorothèques, le partage d'expertises en histopathologie expérimentale et en microscopie virtuelle ou encore la réponse aux besoins en matière de bioinformatique.
- Les actions d'animation scientifique conduites par les cancéropôles ont permis d'accompagner le développement de partenariats académique/industriel, notamment dans le cadre de dispositifs de financement de maturation de projets, nationaux (MATWIN) ou régionaux (PdC du CLARA*).
- Par leur connaissance de terrain, les cancéropôles ont acquis une grande capacité de mobilisation des équipes et un potentiel de réactivité important sur des sujets émergents et innovants. Ils ont ainsi développé des expériences d'émergence de projets de recherche et leur accompagnement. A titre indicatif, entre 2008 et 2012, 296 projets émergents ont été financés par les cancéropôles (hors IDF) dont 60 % a trouvé des financements aux appels à projets nationaux par la suite.

Tableau 34/ Financements accordés par les cancéropôles aux plateformes et aux ressources partagées 2008-2013

	Financements accordés par les cancéropôles pour l'émergence de plateformes (2008-2013)			Financements accordés par les cancéropôles pour la mise en place de ressources partagées à disposition de la communauté scientifique (2008-2013)		
	Nombre de plateformes financées par le cancéropôle	Montants accordés aux plateformes par le cancéropôle	Plateformes financées ayant obtenu un label (IBiSA, INCa)	Total Ressources/ programmes structurants	Tumurothèques	Histopathologie
CLARA	7	56 000 000	5	1 535 000		
PACA	20	2 630 335	12	2 481 000	114 000	998 000
NO	4	560 000	2	179 045	148 545	30 500
GSO	9	1 423 000		2 058 000	1 300 000	555 000
GO	6	345 138	5	1 098 525	77 892	
GE	3	455 000	2	400 000	200 000	180 000
IDF				2 597 342	170 000	
Total	49	61 413 473	26	10 348 912	2 010 437	1 763 500

*Le cancéropôle CLARA a permis le financement d'équipements lourds (IRM par exemple) pour le développement de nouvelles activités de recherche sur une plateforme imagerie.

Le bilan des actions des cancéropôles ainsi que l'évolution de l'organisation de la recherche en cancérologie ont conduit l'INCa à proposer dans le cadre du 3^{ème} Plan cancer une redéfinition du périmètre des missions des cancéropôles centrées sur leur capacité à organiser une animation scientifique et à faire émerger des projets et des actions structurantes innovantes.

L'animation scientifique est un enjeu fort en recherche puisqu'elle permet de mobiliser et rassembler les compétences et les expertises, dans une logique de décloisonnement institutionnel, disciplinaire et sectoriel. S'appuyant sur une connaissance du terrain construite depuis 10 ans, les cancéropôles sont bien positionnés pour assurer cette animation scientifique au niveau territorial en fédérant les acteurs de la recherche au travers d'axes scientifiques et/ou de groupes de travail thématiques et pertinents.

Cette animation scientifique devra être guidée par des priorités qui encadreront les actions spécifiques des cancéropôles appropriées au contexte régional ou interrégional.

7 priorités adressées aux cancéropôles

- Soutenir l'émergence de nouveaux projets et de nouvelles actions structurantes ;
- Renforcer la pluridisciplinarité scientifique et la complémentarité des expertises ;
- Renforcer la compétitivité des projets de recherche soumis aux appels à projets ;
- Renforcer la détection et de la valorisation de l'innovation ;
- Renforcer le soutien aux jeunes chercheurs ;
- Rechercher des cofinancements régionaux ;
- Contribuer au développement de projets européens par des rapprochements avec des structures régionales européennes.

Trois missions spécifiques de l'animation scientifique seront confiées aux cancéropôles pour répondre à ces priorités

- **Soutien à l'émergence de nouveaux projets au travers de la mise en place d'appels à projets dédiés par cancéropôle**
Ces appels à projets devront se focaliser plus particulièrement sur des projets de rupture technologique, des projets multidisciplinaires et seront préférentiellement orientés vers les jeunes chercheurs. Ils devront également permettre de favoriser la recherche dans des domaines clés pour lesquels la France est en retard (SHS-E-SP, prévention par exemple).
- **Expérimentation d'actions structurantes**
Afin de participer à l'évolution de la recherche et à la mutualisation des moyens, les cancéropôles doivent stimuler l'émergence de nouvelles technologies sur leur territoire (plateformes accompagnées dans un temps limité). De plus, l'INCa pourra s'appuyer et encadrer les cancéropôles pour constituer une force de proposition pour un déploiement national d'actions structurantes initiées à l'échelle régionale. Réciproquement, les cancéropôles pourront être sollicités pour contribuer à l'implantation locale de nouvelles actions structurantes pilotées par l'INCa.
- **Accompagnement des projets**
En dehors de la phase de consolidation des résultats préliminaires (émergence), les cancéropôles sont en capacité d'accompagner le développement des projets de recherche en proposant des offres spécifiques aux chercheurs (accompagnement à la gestion de projet, orientation vers les interlocuteurs de la valorisation économique, montage de projets européens, accompagnement spécifique des jeunes équipes).

6

LES PRINCIPAUX ÉVÈNEMENTS DE 2012-2013



© Agence Fizzy

ACTION PRIORITAIRE DU PLAN CANCER 2009-2013 :

LES 4^{ÈMES} RENCONTRES INTERNATIONALES DE RECHERCHE

Les 4^{ÈMES} RIR centrées en 2012
sur « **Cancer : Recherche et
Innovations** » placées sous
le patronage du Premier
ministre, ont été organisées en
partenariat avec l'Institut cancer
de l'Alliance Aviesan et l'ARIIS.
La journée a réuni 28 entreprises

du médicament et entreprises
de biotechnologie ainsi que 54 chercheurs académiques, ces
derniers représentant l'excellence de la recherche française sur
la compréhension des processus cancéreux.

Ces rencontres ont permis de faire progresser le nombre de
collaborations entre les chercheurs et les entreprises présentes
au rendez-vous. Les collaborations se sont poursuivies au-delà
de l'évènement, 35 nouveaux contacts ont été établis pour 13
des chercheurs sélectionnés et impliquent 14 entreprises. Ces
rencontres ont également permis de formaliser des contacts
existants.

Le Premier ministre, M. Jean-Marc Ayrault, y est intervenu.

SÉMINAIRE DE RESTITUTION DES PROJETS DE FORMATION À LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE EN CANCÉROLOGIE

Plus de 80 participants ont assisté le 27 novembre 2012 au
séminaire organisé par l'INCa portant sur la formation à la
recherche translationnelle dont l'objectif était la restitution des
projets financés dans le cadre du Plan cancer et un partage sur
les enjeux et opportunités en France et en Europe.

M. Roger Genet, directeur de la Recherche et de l'Innovation, a
introduit ce séminaire en rappelant le soutien apporté par son
ministère aux actions déployées par l'INCa pour promouvoir la
recherche translationnelle en cancérologie en France.

Parmi les 103 bénéficiaires des subventions de formation, huit
ont présenté leurs travaux de recherche et les retombées de leur
formation dans leur projet de carrière.

Initié en 2007 et financé par l'INCa jusqu'en 2010, puis par
l'ITMO Cancer de l'Aviesan, l'appel à candidatures récurrent
pour le soutien à la formation à la recherche translationnelle a
permis d'investir près de 6,7 M€ dans 103 projets de formation.
Cet appel à candidatures s'adresse à des médecins, dentistes,
vétérinaires et pharmaciens qui abordent un troisième cycle
de formation dans la perspective d'une activité de recherche
(master 2, doctorat, post-doctorat en France ou à l'étranger).

Une enquête de l'INCa auprès des 50 bénéficiaires ayant
terminé leur projet et une enquête de l'association AERIO
(Association d'enseignement et de recherche des internes en
oncologie) ont montré la satisfaction globale des étudiants
à réaliser cette double formation de médecins chercheurs
mais également les difficultés rencontrées en pratique pour un
investissement durable dans les travaux de recherche, surtout
lors des premières années d'exercice de la médecine.



Roger Genet (DGRI) a ouvert le séminaire sur la formation à la recherche translationnelle le 27 novembre 2012

2^{ème} forum international de prospective de recherche et traitement pour le cancer

À la différence des très nombreuses rencontres en cancérologie qui, chaque année, présentent les avancées majeures de recherche tant fondamentale que clinique, l'objectif de ce forum international est de réunir les chercheurs, cliniciens et représentants de l'industrie pharmaceutique pour échanger par de multiples prismes d'observation sur quelques domaines majeurs et dégager les possibles voies d'accélération de la transformation des découvertes en thérapies futures. En 2012, une session spéciale a également été organisée afin de renforcer la coordination des approches interdisciplinaires.

La prospective en matière de génomique des cancers a permis de débattre de la « véritable tempête » telle que décrite par Thomas Hudson (Ontario Institute for Cancer Research) sous l'impact de l'évolution des technologies de séquençage et la nécessité d'anticiper le flux de données génomiques. Pour prendre un peu de recul face à ce déferlement, outre T. Hudson, se sont joints au débat une philosophe, Barbara Prainsack, du King's College à Londres, un médecin, Jean-Yves Blay qui dirige à Lyon l'un des huit sites de recherche intégrée sur le cancer (SIRIC) labellisés par l'INCa au niveau national français et feu David Cox, alors vice-président d'un grand laboratoire pharmaceutique (Pfizer).

Deux grands axes prospectifs se sont dégagés de leurs interventions : la nécessité d'un "retour à la biologie", pour mieux comprendre les processus à l'œuvre derrière les multiples anomalies génomiques observées et l'exigence d'une collaboration à tous les niveaux, pour prendre en compte l'éclatement de la classification des cancers produite par la caractérisation moléculaire des tumeurs.

L'intégration des patients dans de tels projets soulève évidemment de nombreux problèmes éthiques et sociaux (*Toward Precision Medicine : Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease, 2011*). Selon B. Prainsack, leur résolution passe d'abord par des recherches empiriques sur les vrais besoins et les attentes réelles des individus. Les solutions ne seront « politiquement robustes » qu'avec l'apport de travaux en collaboration avec des chercheurs en sciences sociales pour garantir un égal accès à ces nouvelles formes de médecine personnalisée. Co-dirigé par B. Prainsack, le projet européen sur ce sujet va prochainement publier son rapport final (*Personalised Medicine for the European citizen – towards more precise medicine for the diagnosis, treatment and prevention of disease*).

ANIMATION SCIENTIFIQUE INCa-CANCÉRÔPÔLES EN 2012-2013

À l'occasion de la signature en 2011 de la convention de labellisation, l'INCa et les cancéropôles ont mis en place des groupes de travail thématiques pour lesquels des enjeux stratégiques et opérationnels avaient été préalablement identifiés.

Deux groupes de travail en sciences humaines et sociales-épidémiologie-santé publique, portant sur la nutrition et sur les inégalités sociales, ont pour objectifs principaux de faciliter l'émergence de projets de recherche collaboratifs dans le but de renforcer la production de la recherche française dans ces domaines.

Deux séminaires ont été co-organisés en 2012 :

- un séminaire du groupe de travail « nutrition » en collaboration avec le réseau Nacre. Organisé en marge du colloque international Nutrition de l'INCa le 20 juin 2013, il a réuni 110 participants afin de favoriser l'émergence de projets de recherche nutrition et cancer ;
- un séminaire organisé en juin 2012 par le groupe de travail Inégalités sociales. Trois ateliers ont été organisés à cette occasion (réinsertion, déterminants et prise en charge) afin de faciliter les échanges sur ces thématiques, identifier les verrous et les actions à entreprendre pour améliorer la recherche dans ces différents domaines.



Dans le cadre des collaborations INCa-cancéropôles pour l'organisation de colloques, un séminaire a été organisé en juin 2013 à Lille sur une thématique émergente, l'impact des cancers et des traitements sur les fonctions cognitives. Il a rassemblé 105 personnes autour d'interventions des principaux acteurs français.

7 ÉVOLUTION DES PROGRAMMES INTERNATIONAUX

7.1. PROGRAMMES EUROPÉENS DE COORDINATION DE LA RECHERCHE

EPAAC – EUROPEAN PARTNERSHIP FOR ACTIONS AGAINST CANCER

Le Partenariat européen de lutte contre le cancer (EPAAC) a été initié en 2010, suite à la communication de la Commission européenne au Parlement européen, au Conseil européen et au Comité économique et social européen (COM(2009) 291). Cette communication a défini l'orientation stratégique des futures actions européennes en matière de lutte contre le cancer. L'objectif du groupe de travail 8 (WP8) de l'EPAAC est de définir d'ici 2013 une approche concertée pour la coordination d'un tiers de la recherche sur le cancer en Europe, toutes sources de financement confondues. Cet objectif ayant été jugé dès le début extrêmement ambitieux, étant donné la durée limitée du projet et le niveau de ressources attribué, le groupe de travail, copiloté par l'INCa et l'ECCO (European Cancer Organisation), a alors décidé de concentrer ses efforts sur des domaines et des sujets à valeur ajoutée en terme de coordination européenne. L'avis de la communauté scientifique en cancérologie et des financeurs de la recherche a été sollicité, afin d'obtenir des informations essentielles sur les mécanismes de prise de décision, de financement et de mise en œuvre de la recherche sur le cancer. Les domaines de la recherche sur le cancer pouvant le plus bénéficier de la coordination européenne ont été identifiés et hiérarchisés pour les actions ultérieures. D'importantes orientations de coordination ont émergé des informations collectées et des réunions des parties prenantes. Deux domaines ont été considérés comme étant particulièrement appropriés pour des initiatives pilotes potentielles servant d'exemples de nouvelles méthodes de coordination :

- des essais cliniques portant sur la médecine personnalisée ;
- la recherche sur l'impact de l'organisation des soins.

Le projet pilote conduit par l'INCa sur les essais cliniques de phase précoce, qui accélère l'accès des patients aux nouveaux médicaments en développement est décrit ci-après. Cette

proposition de projet pilote vise à tester une nouvelle méthode de coordination de la recherche européenne sur le cancer en ouvrant à d'autres pays et/ou en interfaçant des programmes nationaux de coordination qui se sont avérés de la plus haute utilité. Plusieurs raisons ont contribué à choisir le domaine des études cliniques de phases précoces (notamment, les études sont aujourd'hui décisives dès les phases précoces du développement clinique pour les essais plus complexes et les populations ciblées ; les grands pays ont commencé à structurer les activités de recherche clinique sur le cancer *via* des réseaux et des programmes coordonnés, et les partenariats public-privé qui en ont découlé sont devenus essentiels pour que les stratégies des industries pharmaceutiques et des organismes publics puissent relever ce défi). Ces programmes nationaux centrés sur le patient sont particulièrement prometteurs pour stimuler la coordination de la recherche sur le cancer au niveau européen, car ils apportent généralement des services de grande qualité et ils constituent une porte d'entrée unique pour l'expertise clinique et scientifique. Les programmes français CLIP² et britannique Alliance sont particulièrement intéressants pour les essais de phase précoce sur les thérapies contre le cancer.

L'INCa a organisé une réunion à Paris en octobre 2012 qui a abouti à un accord des participants sur le fait que la coordination pilote suggérée doit être mise en œuvre par étape, en commençant par évaluer la possibilité d'associer les programmes britannique et français, en tirant pleinement profit de leurs structures communes :

- un cadre organisationnel (c'est-à-dire, un réseau de centres de recherche clinique labellisés associé à des infrastructures de biologie moléculaire), qui permet de mener des essais cliniques de phase précoce très innovants, basés sur les biomarqueurs, dans un délai compétitif ;
- un partenariat avec l'industrie pharmaceutique ;
- un champ d'application des essais de phases I/II envisagé pour les nouveaux médicaments expérimentaux dans des indications en dehors du programme principal du laboratoire pharmaceutique.

Les principales organisations impliquées dans les programmes britanniques et français, ainsi qu'un laboratoire pharmaceutique, se sont rencontrés en avril 2013 et ont examiné les étapes de leurs programmes. Il a été décidé de cibler la collaboration entre les programmes sur la réalisation d'essais cliniques, soit sur des cancers rares, pour atteindre, par exemple, suffisamment de patients, soit sur de nouvelles thérapies ou combinaisons pour les besoins médicaux non satisfaits. En conclusion, il semble possible, malgré certaines divergences dans les procédures, de pouvoir coordonner les deux programmes et de lancer des appels à proposition conjoints dans les réseaux britannique et français, qui mèneraient à des études multicentriques transnationales. Les étapes suivantes ont été convenues, et les méthodologies complètes de coordination sont en cours d'élaboration.

Des discussions préliminaires pour étendre le projet pilote sont en cours aux Pays-Bas et en Italie. Une étape essentielle concerne la définition de méthodes communes pour évaluer l'excellence des sites cliniques. En effet, la labellisation du centre est indispensable pour que le laboratoire pharmaceutique donne accès à ses médicaments ; elle améliore également la visibilité et la qualité des centres, et l'attractivité de l'Europe. La définition d'un ensemble commun de critères pour l'assurance qualité ne doit cependant pas effacer les spécificités de chaque centre. La valeur du réseau repose également sur la complémentarité des centres. Comme le montrent les exemples nationaux, la qualité et le niveau scientifique des essais de phase précoce et des tests de biologie moléculaire devraient augmenter de manière globale.

TRANSCAN – COORDINATION DE LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

Le programme TRANSCAN, qui a démarré en 2011, est un autre exemple d'initiative coordonnée soutenu par la Commission européenne. La Commission européenne finance les activités du réseau, alors que les activités de recherche conjointe issues des appels à projets d'ERA-NET sont financées par les organisations membres impliquées.

TRANSCAN fait le lien entre les programmes de financement de la recherche translationnelle sur le cancer dans 19 États européens.

Parmi les principales réussites dans le cadre de TRANSCAN, on peut citer la définition rapide de la structure de gouvernance du réseau, notamment un comité scientifique consultatif international assurant la préparation et la mise en œuvre d'appels à projets transnationaux conjoints. Le premier appel à projets lancé en 2011 portait sur la « Validation des



biomarqueurs pour la médecine personnalisée en cancérologie » avec un budget d'environ 14 millions d'euros. Le deuxième appel à projets « La recherche translationnelle en prévention primaire et secondaire du cancer », a été lancé en 2012. La sélection des projets est en cours. (voir chapitre 1.1.3 page 37. pour plus d'informations sur les résultats scientifiques des appels à projets conjoints). L'INCa est actuellement chargé du secrétariat de cet appel. Le réseau TRANSCAN s'est élargi et compte désormais 29 organisations de financement en Europe, suite à la récente adhésion de trois associations caritatives. TRANSCAN a choisi d'utiliser le système de classification Common Scientific Outline (CSO) pour coder les projets et les programmes de recherche financés par ses membres. L'évaluation de TRANSCAN à mi-parcours sera menée en fonction d'un ensemble d'indicateurs de performances et permettra de planifier la pérennisation du réseau et/ou son renouvellement dans le prochain cadre Horizon 2020.

7.2. THAÏLANDE

Premiers résultats du programme de recherche « PapilloV », « Infections par le HPV et lésions associées du col de l'utérus chez les femmes thaï atteintes du VIH ».

En Thaïlande, le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes, avec une incidence annuelle de 24,5 cas pour 100 000 femmes-années et 5 216 décès par an et reste une menace majeure pour les femmes séropositives au VIH, même pour celles sous traitement. À la fin de l'année 2009, on estimait que 210 000 femmes vivaient avec le VIH. La Thaïlande offre un accès gratuit au traitement antirétroviral depuis 2003.

Le principal objectif de l'étude « PapilloV » est de remédier au manque d'informations relatives à l'écologie du HPV et aux facteurs de risques 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 fournira également la répartition des génotypes du HPV impliqués, et évaluera 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 sur trois ans est menée au sein de la cohorte PHPT³ (femmes séropositives recevant un traitement antirétroviral en Thaïlande) et inclura 884 femmes. Le suivi de ces femmes inclut des frottis cervicaux et un dépistage du HPV une fois par an, avec un traitement et un suivi plus intensifs pour les femmes présentant des lésions du col de l'utérus ou une infection HPV-HR.

Les inclusions ont commencé en février 2012. Au 1^{er} janvier 2013, 640 femmes avaient été incluses, dans 25 hôpitaux dans toute la Thaïlande. L'âge médian des femmes était de 40,2 ans. La durée médiane du traitement antirétroviral était de 7,3 ans. La plupart des femmes répondait bien au traitement antirétroviral ; 96 % d'entre elles avaient une charge virale indétectable et 95 % d'entre elles présentaient une restauration immunitaire ($CD4 > 250$ cellules/mm³). Une consultation gynécologique de référence, comprenant un frottis cervical et un dépistage du HPV, a été réalisée chez toutes les participantes.

Résultats préliminaires :

- 614 femmes indiquaient un taux global initial de prévalence du HPV-HR de 25 % ;
- les HPV 16 et 18 étaient présents chez respectivement 2,7 % et 1,1 % des femmes ;
- les génotypes les plus fréquents étaient le HPV 39 et le HPV 52 avec 9,2 % de tests positifs au HPV pour un ou deux de ces génotypes ;
- parmi les femmes infectées par le HPV-HR, 21 % présentaient plusieurs infections ;
- les résultats des frottis sont actuellement disponibles pour 557 femmes. Parmi elles, 6,8 % ont un résultat anormal avec 24 % de lésions de grade élevé.

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.

7.3. AFRIQUE

Renforcement des capacités de lutte contre le cancer et nouvelles étapes vers une meilleure coordination

Les efforts conjoints avec nos partenaires africains de la région subsaharienne ont été mis en œuvre essentiellement pour renforcer les compétences médicales et techniques de lutte contre le cancer et pour mettre en place des échanges entre professionnels. Les priorités de recherche font actuellement l'objet de discussions, pour résoudre les problèmes liés à la lutte contre le cancer dans un contexte de ressources limitées. Les sujets actuels comprennent le rôle du papillomavirus humain dans le cancer du col de l'utérus, ainsi que les évaluations de l'efficacité des méthodes de dépistage et de traitement.

Le développement de plans cancer nationaux constitue une étape de grande importance pour étendre la perspective de la lutte contre le cancer dans les pays à revenus faibles et moyens. L'INCa s'est joint à l'effort du programme PACT de l'Agence Internationale de l'Energie Atomique et a financé l'organisation d'une réunion sous-régionale à Nouakchott en novembre 2012, consacrée à la conception et à la mise en œuvre de plans cancer nationaux avec la participation de cinq pays francophones d'Afrique de l'Ouest. Les pays sélectionnés avaient reçu une mission impACT. L'intérêt d'un Plan cancer pour renforcer l'efficacité du traitement du cancer par radiothérapie était au cœur des discussions pendant cette réunion de trois jours.

En septembre 2012, une conférence de deux jours intitulée « Cancer en Afrique : établissement de collaborations de recherche transnationales, pour atténuer le fardeau du cancer » a été organisée à Londres, conjointement par l'Africa Oxford Cancer Foundation (AfrOx), l'Africa Organisation for Research and Training in Cancer (AORTIC), l'Institut national du cancer des États-Unis (NCI), l'Institut national du cancer du Brésil (InCa) et l'Institut National du Cancer en France (INCa). La nécessité d'une recherche pertinente au niveau local a été mise en avant pour soutenir la mise en œuvre de programmes coût/efficacité de lutte contre le cancer. Plusieurs sujets liés à l'importance de la recherche sur le cancer pour le développement en Afrique ont été traités (comme par exemple, un modèle approprié permettant de soutenir la recherche clinique et translationnelle pour le bénéfice des patients africains). Ceci a été considéré comme une première étape coordonnée pour le renforcement de la réponse mondiale au cancer en Afrique.

2 - Institut de Recherche pour le Développement (IRD), ministère thaïlandais de la Santé publique, Faculté des Sciences médicales associées de l'Université de Chiang Mai, Centre National de Référence des Papillomavirus Humains, Institut Pasteur, Institut national d'études démographiques (INED) en France.

3 - 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

8

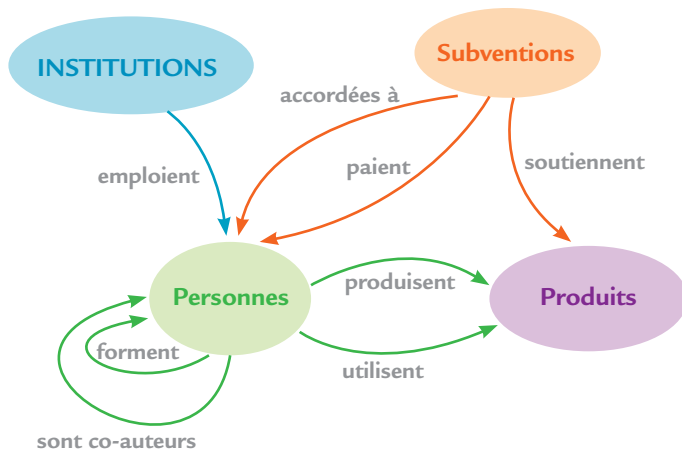
OBSERVATOIRE DES INVESTISSEMENTS DE LA RECHERCHE SUR LE CANCER ET BILAN DES INVESTISSEMENTS DE RECHERCHE

Une mission évaluation a été créée au sein du Pôle recherche et innovation ainsi qu'un réseau transversal de référents de l'évaluation permettant de disposer d'une vision globale afin de mener en cohérence l'évaluation des actions de recherche, soins et santé publique.

La mission évaluation a consacré son activité à la création d'un observatoire des investissements en matière de recherche.



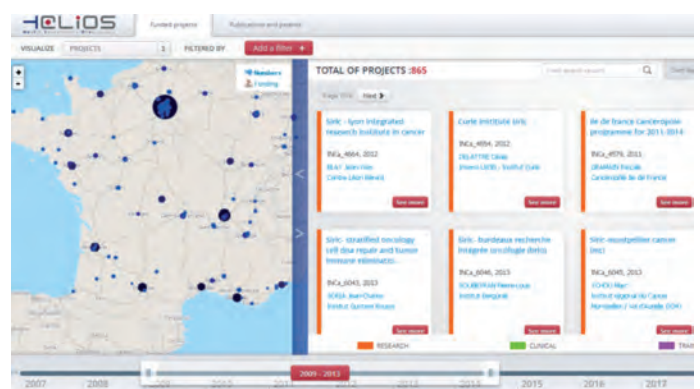
HELIOS est un observatoire destiné à documenter les investissements et les résultats des investissements de recherche sur le cancer. Le cadre sous-jacent de l'étude se base sur l'idée que les financements de la recherche, influence la production scientifique, en agissant sur la création et la transmission des idées scientifiques au travers des réseaux scientifiques. Le projet a pour objectif à long terme de suivre les activités des réseaux pour mesurer les « produits » scientifiques, sociaux, économiques et professionnels générés en conséquence des interactions.



Le prototype de visualisation des données développé montre que :

- les données relatives aux subventions peuvent être reconçues pour identifier qui est soutenu : les investigateurs principaux ainsi que les personnes appartenant aux équipes de recherche. Ces données peuvent être utilisées pour décrire les collaborations existantes au démarrage des projets ;
- les données textuelles des subventions sont suffisantes pour décrire quelle recherche est en cours de réalisation, en résumant les termes utilisés dans les demandes de subventions et les publications. Les informations textuelles peuvent être utilisées pour générer des domaines thématiques de recherche et apporter une autre idée sur le type de recherche en cours de réalisation. En outre, il est possible d'effectuer une comparaison avec les mêmes domaines thématiques d'autres agences fédérales telles que les National Institutes of Health.

Fig. 31/ Vue d'une page du prototype HELIOS



Les liens entre les chercheurs financés dans le domaine du cancer et les chercheurs en France et dans d'autres pays, notamment dans le secteur privé, peuvent être établis pour décrire avec qui la recherche est effectuée, à savoir les réseaux scientifiques de collaboration.

Ces liens peuvent être visualisés entre chercheurs et entre centres ou laboratoires de recherche.

Les données peuvent également être utilisées pour décrire où est effectuée la recherche financée par l'INCa, que ce soit par l'institution de recherche ou par les institutions de collaboration.

Les données d'investissements couvrent près de 1 300 projets de recherche et infrastructures, les résultats en termes de

productions scientifiques sont illustrés par un corpus de 100 000 publications dont les 2/3 incluent comme auteur un chercheur qui a reçu des financements de recherche sur la période 2007-2012 et 2 000 brevets associés aux chercheurs sont référencés dans HELIOS.

Cet observatoire agit en tant que preuve du concept pour élaborer des outils du même type, afin de mesurer et visualiser les investissements effectués en France au cours des différents plans de santé et donc pour fournir des éléments tangibles sur l'impact des financements engagés. L'observatoire fournit de nouveaux indicateurs sur les relations avec le secteur privé, la collaboration, les liens avec la recherche internationale et la portée géographique de l'INCa ainsi que le financement de l'Institut Cancer de l'Alliance Aviesan et le financement de la recherche clinique dans le domaine du cancer par la DGOS.

Domaines thématiques les plus représentés parmi les projets sur la période 2007-2012

Rang	Nbre Projets	Domaines thématiques
1	152	pathway mechanism target molecular model team therapeutic identify cellular cancer approach ...
2	130	trial arm patient phase randomized year treatment iii standard survival month rate experimental qual...
3	116	molecular clinical analysis gene biomarker marker sample genomic profile identify signature prognost...
4	97	patient month criteria year inclusion treatment secondary evaluation rate primary follow number week...
5	64	chemotherapy response patient survival advanced treatment metastatic cancer rate gemcitabine cisplat...
6	55	treatment therapy anti clinical therapeutic therapies agent efficacy targeted drug combination trial...
7	52	cancer breast women invasive impact colon diagnosis increase determine diagnosed frequent analyze ...
8	52	aml leukemia acute myeloid leukemic cell blast prognosis flt leukaemia patient pim therapeutic lymph...
9	48	cell immune tlr response responses mechanism effector dendritic system lymphocyte function innate...
10	47	survival patient prognostic year recurrence free factor prognosis disease stage analysis outcome poo...
11	46	radiation radiotherapy dose irradiation therapy doses local volume treatment toxicity irradiated ext...
12	43	pathway kinase activation signaling phosphorylation activated protein akt inhibitor erk tyrosine inh...
13	41	model human cell vivo vitro mice animal mouse line effect murine xenograft experimental tested nude ...
14	41	endothelial vegf angiogenesis hypoxia angiogenic factor vascular growth anti hif vessel cell effect ...

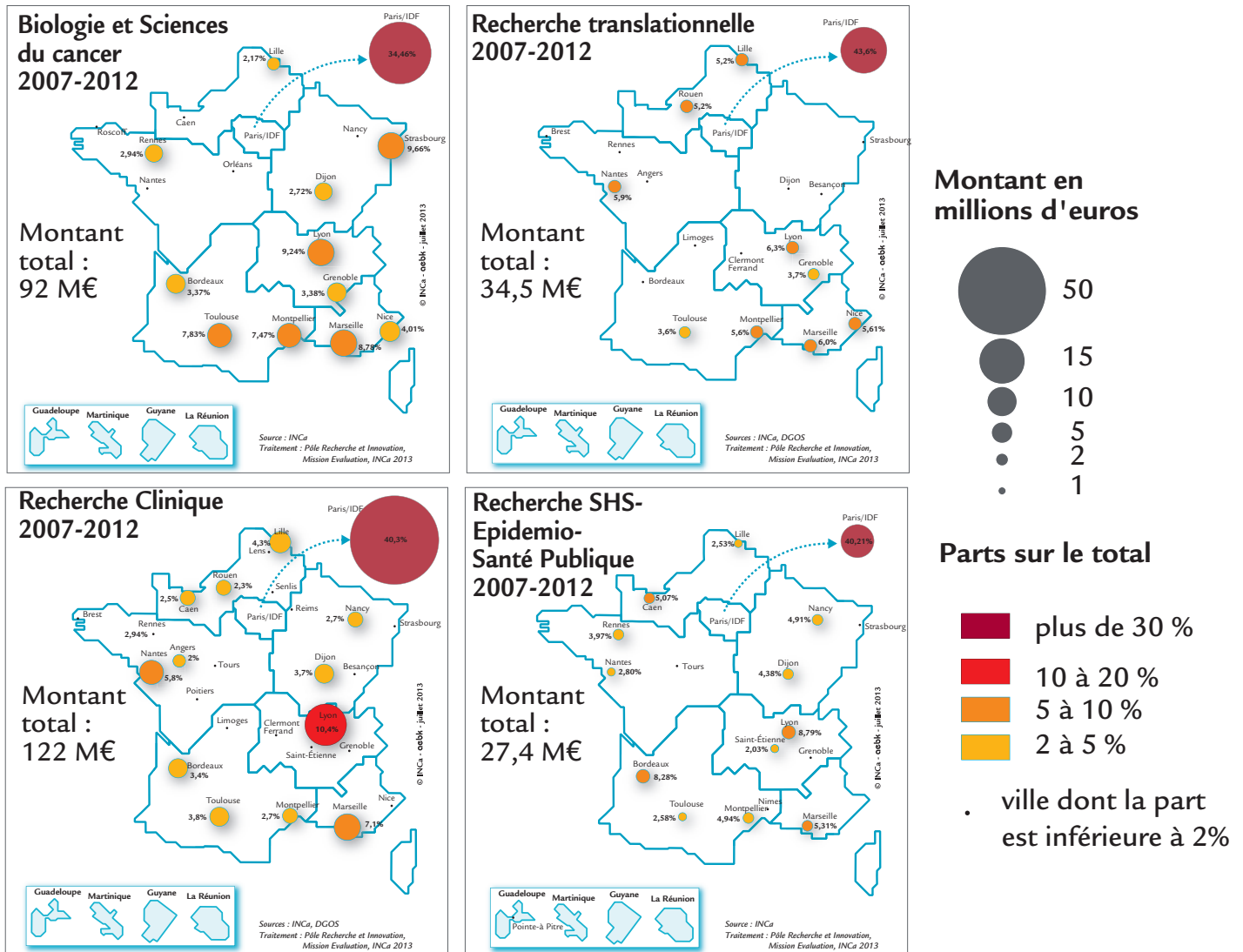
Domaines thématiques les plus représentés dans les publications sur la période 2000-2011

Rang	Nbre Publications	Domaines thématiques
1	4999	patient month year median follow range cases age method percent underwent occurred died time twenty ...
2	4965	binding domain structure protein site terminal interaction peptide residues structural acid complex ...
3	4884	case diagnosis cases report rare year pancreatic lesion examination duct revealed cyst man biliary w...
4	4308	reaction compound derivative acid ring synthesis yield dot synthesized methyl step amino prepared bo...
5	4116	expression gene mrna protein expressed level transcription regulation human regulated transcriptiona...
6	3921	surgery surgical resection postoperative complication procedure morbidity patient laparoscopic opera...
7	3891	pathway kinase activation signaling phosphorylation activated protein akt inhibitor erk tyrosine inh...
8	3758	alpha tnf cytokine factor ifn production beta macrophage kappa inflammatory necrosis induced interle...
9	3719	sequence gene region genome site element promoter human protein family conserved repeat transcriptio...
10	3589	cd cell lymphocyte blood peripheral tcr subset ccr antigen expression expressed surface specific mol...
11	3380	cell apoptosis death induced apoptotic caspase fas activation mediated induce effect dependent induc...
12	3371	hiv infection virus infected viral human viruses immunodeficiency load antiretroviral aid count hhv ...
13	3348	ratio interval risk age confidence association regression analysis odd factor multivariate hazard ad...

Ce travail réalisé sur la période 2007-2012 a permis de visualiser la répartition des investissements de recherche par ville du coordonnateur des projets pour les 4 grands programmes libres de recherche en biologie, recherche translationnelle, recherche clinique, et recherche en sciences humaines et sociales.

Les cartes (figure 32) montrent que entre 30 à 40 % du budget est porté par des projets des centres de recherche et centres hospitaliers de Paris et de la région parisienne.

Fig. 32/ Répartition des financements par domaine de recherche et par ville



FINANCEMENTS GLOBAUX POUR 2013 ET SUR LA PÉRIODE DU PLAN CANCER 2009-2013

Pour l'année 2013, les nouveaux engagements de dépenses pour les appels à projets s'élèvent à 47,5 M€ ; on peut estimer à 70 M€ d'ici la fin de l'année, le montant total des engagements incluant les projets de recherche clinique (PHRC et PRME- K). Ceci explique pourquoi le profil de typologie des projets cette année révèle que 40 % des financements sont des projets portant sur des questions de biologie du cancer et 21 % seulement sur le traitement.

Pour l'année 2013 et à la date de rédaction de ce rapport on estime les dépenses de recherche pour le cancer à près de 100 M€ ; les dépenses sont réparties en cinq catégories :

- projets libres (ceux-ci concernent les 4 grands domaines de recherche, biologie, clinique, translationnelle et sciences humaines et sociales-épidémiologie-santé publique) ;
- projets ciblés sur un type de tumeurs (l'INCa et les associations Fondation ARC et Ligue soutiennent un programme d'actions intégrées de recherche sur un type de tumeurs, voir page 42) ;
- projets thématiques (les programmes de recherche ciblée concernent notamment les inégalités face aux cancers, les risques environnementaux, les molécules innovantes en phase précoce d'essais cliniques, cancer et travail etc.) ;
- plateformes, ressources et infrastructures (les SIRIC, CLIP², intergroupes coopérateurs, cohortes, base clinicobiologiques etc.) ;
- la formation et les jeunes équipes d'excellence (notamment les équipes ATIP Avenir, la formation à la recherche translationnelle).

Sur environ 100 M€ de dépenses, près de 45 M€ concernent les programmes libres de recherche ; cette répartition est conforme à l'action 5.3 du Plan cancer 2009-2013 « Maintenir le niveau de financement de la recherche sur projets libres à l'initiative des investigateurs, sur des programmes de 4 à 5 ans, à 50 % des appels à projets de recherche de l'INCa ».

Fig. 33/ Financement de la recherche sur le cancer 2013 (47,5 M€) (sans la recherche clinique)

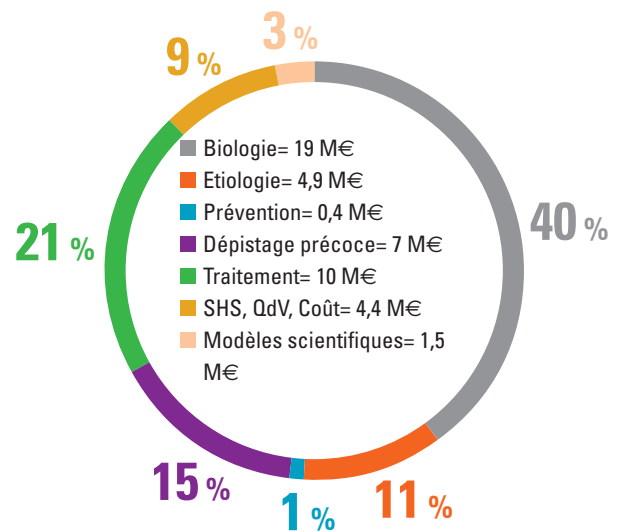
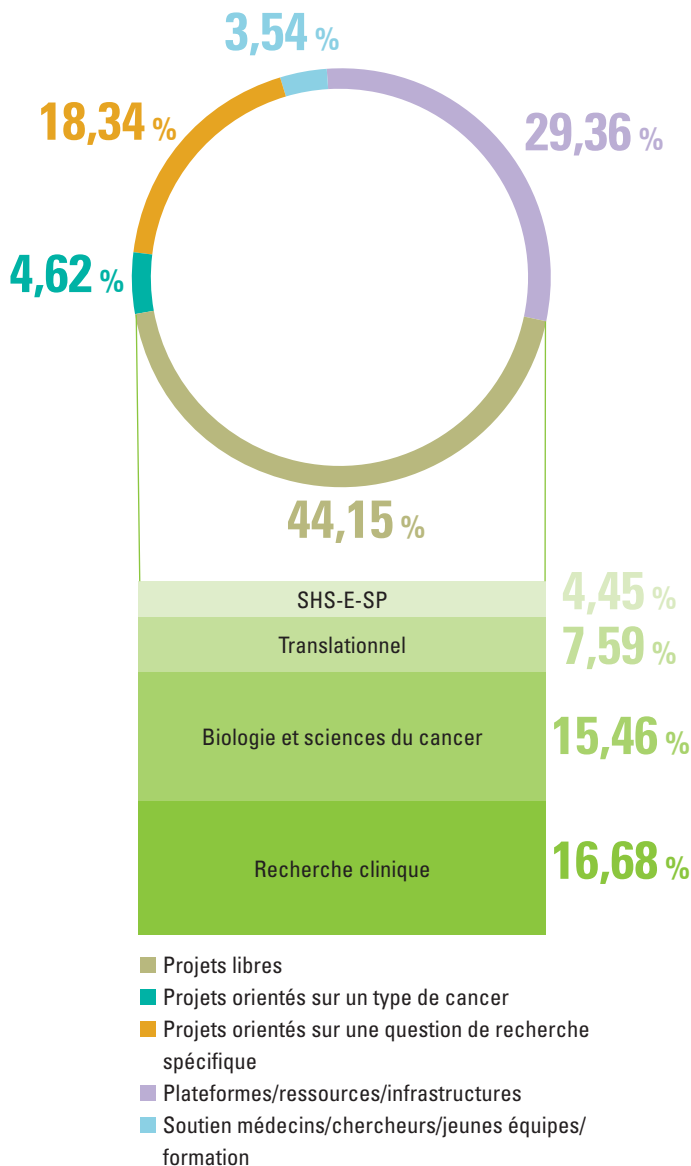
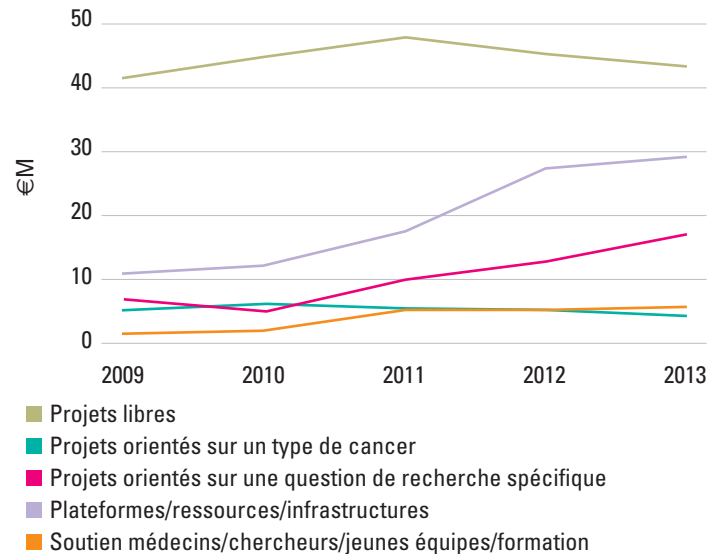


Fig. 34/ Répartition des financements cancer 2013
(INCa, DGOS, Aviesan-ITMO Cancer) : Dépenses 99 M€



Depuis 2009, on note une forte augmentation du budget accordé (multiplié par 3 entre 2009 et 2013) aux plateformes et infrastructures pour la recherche, ainsi qu'une progression constante des investissements dédiés aux axes de recherche prioritaire du Plan cancer (budget multiplié par 3 entre 2009 et 2013) ; voir figure 35.

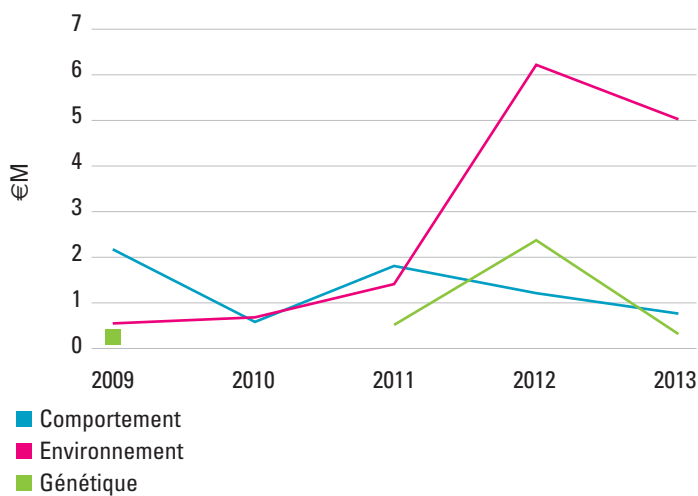
Fig. 35/ Evolution des financements par type de programme 2009-2013



Parmi les priorités du Plan cancer, la recherche sur les facteurs de risques de cancer a fait l'objet de développement de programmes dédiés et les collaborations avec d'agences de financement, notamment l'ANSES et l'IRESP, ont été renforcées depuis 2011 ; ainsi, le nombre de projets sélectionnés dans le domaine des facteurs de risques environnementaux, comportementaux et génétiques a progressé de manière très significative.

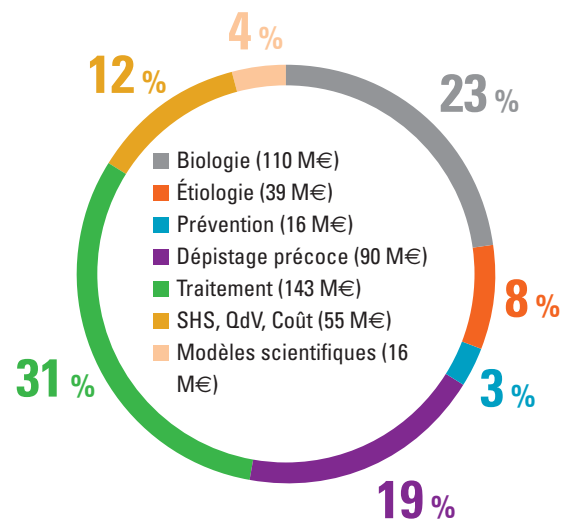
À la date de rédaction de ce rapport, on peut estimer la part du budget engagée pour ces domaines à 13 % des engagements sur l'ensemble des appels à projets de 2013 ; en effet, pour un engagement pluriannuel de 46 M€ (en attente des résultats des programmes de recherche clinique) 6,2 M€ concerne des projets ciblant l'étude des facteurs de risques. L'objectif fixé par le Plan cancer de 15 % est donc pratiquement atteint.

Fig. 36/ Priorité du Plan cancer : recherche sur les facteurs de risques



Pour finir, une analyse de 1 292 projets sélectionnés sur la période 2007-2013 a été réalisée (soit plus de 100 appels à projets et appels à candidatures pour la labellisation d'infrastructures) ; les investissements sur cette période sont de 469 M€, et la distribution selon les différentes catégories de recherche est indiquée dans la figure 37.

Fig. 37/ Financement de la recherche sur le cancer 2007-2013 – Projets et infrastructures ; 469 M€





Partie 3.

PERSPECTIVES

Les orientations stratégiques de la recherche ont été rédigées par l'INCa et Aviesan – ITMO cancer, auxquelles ont contribué les membres du Conseil scientifique international.

Cinq actions prioritaires pour 2013-2014 sont issues de ces réflexions :

- 1 - lutter contre les cancers attribuables au tabac par un programme ambitieux d'actions transversales de recherche, soins et santé publique
- 2 - mettre en place le partage des bases de données biologiques, cliniques, épidémiologiques
- 3 - favoriser le rapprochement Enseignement/Recherche et renforcer le soutien à la formation interdisciplinaire
- 4 - soutenir une recherche française en cancérologie ambitieuse pour des bénéfices rapides et significatifs pour la population et les patients
- 5 - relever les nouveaux défis dans la lutte contre le cancer : perspectives européennes et internationales

Cette partie présente les actions qui pourraient être mises en œuvre pour chacune de ces cinq priorités.

1

ORIENTATIONS STRATÉGIQUES DE RECHERCHE SUR LE CANCER : RAPPORT CONJOINT DE L'ITMO CANCER ET DE L'INCa⁴

La fréquence des cancers, en augmentation régulière jusqu'alors, est en cours de stabilisation dans notre pays. Les efforts continus de prévention primaire et le développement des programmes de dépistage des formes précancéreuses ou précoces de tumeurs ces dix dernières années ont permis une réduction des taux d'incidence. Malgré une baisse globale régulière de la mortalité, le cancer reste encore la première cause de décès (près de 148 000 en 2012). Ces chiffres ne doivent pas masquer une réalité complexe ; certaines tumeurs sont en nette régression ou sont bien mieux traitées, alors que d'autres, de mauvais pronostic, sont marquées par une augmentation significative. L'impact du cancer sur la société reste considérable. Il est la première cause d'appréhension des Français face aux problèmes de santé. Un effort particulier a été fait par l'État pour lutter contre le cancer dans notre pays, grâce à trois plans successifs depuis 2003, le dernier en cours d'élaboration devant couvrir la période 2014-2018. Le Plan 2009-2013 avait mis la recherche comme premier objectif, avec un soutien affirmé au continuum de la recherche, des bases fondamentales au transfert vers le patient. Il encourageait les collaborations interdisciplinaires, l'arrivée de thématiques nouvelles dans le champ du cancer renforçait et identifiait la recherche translationnelle et clinique comme des priorités au bénéfice des malades et des citoyens. Il permettait aussi des avancées dans la structuration de la recherche sur le cancer par la création de 8 sites de recherche intégrée sur le cancer (SIRIC), une harmonisation des responsabilités et de la cohésion du travail entre l'Institut national du cancer (INCa), et l'Alliance des sciences de la vie et de la santé (Aviesan), qui proposaient des orientations stratégiques partagées pour la recherche en 2010.

Ce document a été également élaboré dans la perspective du 3^{ème} Plan cancer annoncé par le président de la République. Il constitue la contribution des acteurs de la recherche et des agences en charge de la programmation de la recherche et de l'innovation.

Devant l'ampleur du problème médical, économique et social posé par les cancers, la programmation de la recherche contre les maladies tumorales continue à porter des objectifs de réduction de la mortalité liée à ces pathologies, de faire reculer la fréquence globale et celle des tumeurs les plus graves, et d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients par des traitements plus efficaces et moins toxiques. Il impose une réflexion plus globale devant l'augmentation de la survie afin d'améliorer le retour à une vie sociale normale après la phase de traitement.

L'ANALYSE DES DÉTERMINANTS DU CANCER ET LES ACTIONS VISANT À RÉDUIRE LEUR IMPACT NECESSITENT :

- de renforcer la recherche fondamentale dans le domaine de la santé (prévention primaire, secondaire et tertiaire) et d'en favoriser le transfert, jusqu'à des interventions, des implémentations en population et la prise en charge thérapeutique ;
- d'organiser la rupture de frontières entre disciplines ;
- d'exploiter les avancées permises par le développement des composantes de la génomique tout en amplifiant les efforts et les investissements dans le domaine des technologies.

4 - Ont participé à la réflexion et à la rédaction de ce document : ITMO Cancer :

Fabien Calvo (Directeur de l'ITMO Cancer), Alain Eychene (Directeur adjoint de l'ITMO Cancer), Jean-Paul Borg, Salem Chouaib, Jean Clairambault, Jacqueline Clavel, Catherine Dargemont, Olivier Delattre, Robin Fahraeus, Jean-Jacques Feige, Jacqueline Godet, Sophie Gomez, Annick Harel-Bellan, Urszula Hibner, Claire Julian Reynier, Claudine Junien, Claude Leclerc, Patrick Mehlen, Patrick Peretti-Watel, Eric Solary, Bertrand Tavitian, Valérie Thibaudeau (Coordinatrice des affaires scientifiques, INCa), Gilles Thomas, Nathalie Varoqueaux

Conseil scientifique international de l'Institut National du Cancer :

Geneviève Almouzni, Jean-Pierre Bizzari, Jean-Yves Blay, Nancy Davidson, Anne Eichman, Judy Garber, Yann Gauduel, Denis Hémon, Daniel Louvard, Bernard Malissen, Theresa Marteau, Michel Marty, Jacques Pouyssegur, Jean-Charles Soria, Michael Stratton, Karin Tarte, Bruno Varet, Robert Weinberg, Otmar Wiestler

1.1. LES GRANDS ENJEUX

Enjeux scientifiques

Comme pour d'autres pathologies, la recherche sur le cancer recouvre un champ cognitif très large, incluant l'étude des régulations physiologiques de la cellule et ses interactions avec son environnement, pour en appréhender leurs dérégulations pathologiques. L'étendue de ce périmètre impose l'étude de systèmes modèles, du plus rudimentaire au plus complexe, qui permette l'analyse de la croissance, du développement, de la migration et de la colonisation tumorales et des mécanismes de résistance aux thérapies. L'analyse des déterminants du cancer et les actions visant à réduire leur impact nécessitent des efforts et des investissements dans le domaine des technologies (biotechnologies pour la santé, séquençage et technologies de la génomique, imagerie, robotique, instrumentation, informatique, médicament...) et dans le domaine de la santé publique (épidémiologie, dépistage et prévention) indispensables au développement de la recherche clinique, thérapeutique ou translationnelle. Le grand enjeu reste la transition d'une médecine de précision actuelle à une médecine réellement adaptée à chaque individu.

Cette redéfinition des pathologies tumorales nécessite de poursuivre le développement et l'utilisation des technologies à grande échelle, de les associer entre elles (génomique/protéomique/métabolomique) et d'intégrer l'ensemble des données dans notre compréhension des cancers et de leur évolution.

Enjeux médicaux et de santé publique

L'Alliance Aviesan-ITMO Cancer et l'INCa souhaitent, au-delà du socle de recherche fondamentale indispensable et dont l'impact est imprévisible, privilégier trois axes stratégiques de recherche, articulés autour d'objectifs de santé des populations. Ces axes sont générateurs d'échanges et d'allers et retours entre recherche fondamentale et recherche appliquée.

- **Axe 1 : Recherche et innovation pour une définition nouvelle** « des maladies cancéreuses » adaptée aux objectifs du diagnostic précoce et au développement de nouveaux outils thérapeutiques. Cet axe représente un objectif d'évolution à l'horizon de cinq ans de la médecine personnalisée. Il justifie des investissements en équipements et en personnels dédiés à l'analyse des données, à l'interactivité de celles-ci et à leur partage entre scientifiques à l'échelon européen et mondial. Il se prolonge par une recherche sur le médicament, une recherche en chirurgie moins invasive et des approches originales sur les technologies ainsi que des évolutions innovantes incluant l'utilisation des radiations ionisantes ;
- **Axe 2 : Recherches en prévention primaire**, en particulier sur les conduites à risques et sur l'analyse et la correction de ses échecs : mise en évidence des profils d'exposition aux facteurs de risques, et approches ciblées des individus et des populations, en particulier les plus vulnérables. Cette recherche s'appuie en amont sur la génétique, la compréhension des addictions, les interactions hôte-environnement, l'étude du protéome et du métabolisme et se décline en aval sur les sciences politiques, économiques, humaines et sociales ;
- **Axe 3 : Recherches permettant d'identifier des populations** exposées aux risques de cancers et d'en faciliter le suivi par des stratégies de diagnostic précoce (prévention secondaire). Cette recherche fait intervenir l'épidémiologie moléculaire et génétique, l'imagerie et le développement technologique autour des marqueurs biologiques. Elle se prolonge par des interventions sur les populations déjà guéries d'un cancer pour la prévention de la récurrence ou de la survenue d'un nouveau cancer.

1.2. ÉTAT DES LIEUX ET FORCES EN FRANCE

L'impulsion donnée par les plans cancer s'est accompagnée de la coordination des actions menées par l'INCa, financeur des programmes de recherche, et par Aviesan qui regroupe les opérateurs de la recherche sur le cancer. Le directeur de la recherche de l'INCa est le directeur de l'ITMO Cancer d'Aviesan. Aviesan et l'INCa ont défini ensemble les orientations stratégiques de ce document, qui sont le fruit des réflexions du conseil scientifique international de l'INCa et des experts de l'ITMO Cancer. Le dernier Plan cancer a permis d'importantes modifications des structures dédiées à la recherche sur le cancer avec la création et la labellisation de huit sites de recherche intégrée sur le cancer (SIRIC) et de 16 centres d'essais cliniques précoces (CLIP²). Il a permis une meilleure visibilité de la recherche française et une amélioration nette de sa qualité, au troisième rang en Europe. Cette programmation de la recherche a permis également de renforcer l'implication dans ce domaine de santé d'équipes de chercheurs en sciences humaines et sociales, en épidémiologie et en sciences physiques et mathématiques. Un recensement des équipes des différents organismes travaillant sur le cancer a été effectué. De même, le suivi des équipements à vocation régionale ou nationale (IBiSa, investissements d'avenir) a été réalisé. Certaines faiblesses apparaissent encore dans les domaines de la génomique en matière d'équipement et, surtout, d'analyse des données et dans les sciences de l'ingénieur, ainsi que dans la translation de la recherche fondamentale vers ses applications au patient.

Les équipes françaises en cancérologie ont démontré leur forte attractivité vis-à-vis des industries internationales de santé, notamment en recherche clinique, domaine très performant à haute visibilité qui bénéficie aux patients. Des coopérations en recherche fondamentale ont pu également se développer avec le soutien de l'ARIIS, matérialisées par les 4^{èmes} rencontres internationales de la recherche sur le cancer inaugurées par le Premier ministre en novembre 2012. Une analyse de plus de 2 000 brevets sur le cancer a été effectuée à cette occasion.

Il apparaît nécessaire de continuer à faire des efforts pour que cette visibilité scientifique soit partagée avec nos concitoyens, avec une meilleure communication et une information accessible à tous.

1.3. PROPOSITIONS

1.3.1. ORGANISATIONNELLES

Les efforts de structuration réalisés ces dernières années, notamment dans le cadre des investissements d'avenir, et la création des SIRIC font penser que ces efforts justifient d'être prolongés par l'articulation des structures pour valoriser leur impact. Le continuum entre la recherche fondamentale, l'observation des cancers, la recherche translationnelle, la recherche clinique et la valorisation des acquis doit être garanti ainsi que l'enrichissement apporté par les sciences humaines et sociales dans toutes les problématiques. Les interfaces entre disciplines et une meilleure interaction entre organismes de recherche (EPST et universités pour les passerelles et la recherche translationnelle, Inserm-CNRS et INRIA pour la bioinformatique et la mise à disposition des données clinicobiologiques, Inserm-CNRS et INRA pour le métabolisme...) sont également nécessaires et font partie des ambitions d'Aviesan Cancer et de l'INCa. Enfin, au niveau des Alliances, les interfaces entre les ITMO Santé Publique, Métabolisme, Génétique, Hématologie, Infection et Immunité avec l'ITMO Cancer sont une réalité permanente et doivent accompagner les coopérations inter-alliances, notamment avec Athéna et AllEnvi. D'autres interfaces doivent être approfondies pour des raisons stratégiques avec les écoles d'ingénieurs, d'informatique, de mathématiques ainsi que les écoles vétérinaires.

1.3.2. SCIENTIFIQUES, TECHNOLOGIQUES ET MÉDICALES

Génomique et médecine personnalisée

La transition vers la médecine personnalisée comporte plusieurs volets dont des développements technologiques et biologiques. La France s'est engagée en 2010 dans le séquençage de 2 500 tumeurs dans le cadre du consortium international de génomique (ICGC). Cet effort doit être poursuivi à son terme et complété par la validation in vitro et in vivo des voies de signalisation identifiées et le développement de modèles animaux pertinents et utiles au diagnostic et à la thérapeutique. L'interface entre généticiens et experts de la protéomique doit être réalisée pour progresser dans le domaine des biomarqueurs. Le développement des techniques peu invasives (plasma, ponctions, fluides...) doit être encouragé, ainsi que l'analyse fine de l'hétérogénéité tumorale. Enfin, il reste crucial d'assurer dans de bonnes conditions la transition d'une recherche cognitive sur des cohortes de patients à l'échelon individuel en clinique. Ce passage nécessite une forte implication des chercheurs et des bio-informaticiens dans le support aux équipes de biologie clinique. Il est prévu dans un délai de deux ans de réaliser à l'échelle nationale des analyses

sur des panels de gènes, puis de généraliser les capacités de séquençage complet du génome dans les cinq ans à venir pour les patients qui le justifient.

Il est dans le même temps essentiel de faire la preuve que ces analyses extensives du génome ont un réel impact pour les patients. Il est souhaitable, au moins pour les pathologies fréquentes, de faire la preuve que la génomique, par ses retombées sur les choix thérapeutiques, offre un réel bénéfice de survie pour les patients. Pour cela, des essais cliniques randomisés ayant ces objectifs doivent être réalisés rapidement. Les investissements de ces dernières années en protéomique et le renouvellement des technologies sur les sites impliqués semblent montrer que la France a les structures nécessaires pour l'analyse des protéines liées aux cancers. Il apparaît justifié de développer une analyse quantitative et ciblée, dans le sérum, le plasma ou les tissus des patients, à la lumière des résultats de la génomique des tumeurs ou des hypothèses générées par les connaissances en physiopathologie.

Les avancées en génomique permettent de mettre en évidence un grand nombre d'altérations moléculaires dont le retentissement n'est que très peu connu au niveau des structures, des fonctions et des quantités de protéines. L'association de la protéomique aux données de génomique permettrait de reconsidérer notre manière de diagnostiquer les cancers, de développer une nouvelle génération de biomarqueurs et de mieux traiter les patients. Ces programmes s'accompagnent d'une demande croissante en informatique pour le stockage, la traçabilité, le partage et le flux rapide d'informations entre services cliniques, biobanques et chercheurs et, bien entendu, en analyse de données. Malgré des efforts récents, il reste difficile de maintenir une visibilité des centres de ressources français face aux grandes infrastructures nord-américaines et britanniques. Au-delà de nos propres capacités, il apparaît souhaitable d'intégrer nos données à celles générées en Europe, probablement dans le cadre de l'EMBL (European Molecular Biology Laboratory).

Médicament, pharmacologie moléculaire et biomarqueurs

L'essor, ces dernières années, des thérapies ciblant des anomalies spécifiques de la cellule tumorale ou de son environnement a permis l'émergence d'une nouvelle gamme thérapeutique agissant sur d'autres cibles moléculaires que la réparation, la duplication de l'ADN ou la mitose. Les résultats cliniques ont permis de mettre en évidence que les patients non sélectionnés sur la base d'une anomalie moléculaire ciblée sont d'emblée résistants et que, chez les patients ayant une tumeur sensible, le développement de résistances secondaires est fréquent. Identifier et contourner ces résistances sont des problématiques

récurrentes, qui nécessitent les contributions de la biologie fondamentale, de la pharmacochimie et de la recherche clinique.

Les sites capables de développer l'analyse des interactions protéines-protéines existent maintenant sur le territoire et pourraient d'une part accélérer la connaissance de la biologie des régulations cellulaires, ainsi que le diagnostic, et d'autre part innover dans le développement de nouvelles thérapeutiques ciblées. Il apparaît nécessaire de poursuivre l'effort collaboratif avec les industriels dans ces champs encore essentiellement académiques, pour une meilleure valorisation de la recherche, et d'y associer les forces en biologie structurale, pharmacochimie, modélisation mathématique et informatique.

Le développement d'une filière médicament, de l'identification des cibles jusqu'à la preuve du concept, est souhaité par le monde de la recherche et les pouvoirs publics. Les obstacles semblent être liés essentiellement à une rigidité des structures de recherche qui ne facilite pas les mouvements de personnels, en particulier des chercheurs, et à des problèmes culturels. Beaucoup d'obstacles pourraient être levés en libérant des personnels ingénieurs, techniciens et académiques dans une filière applicative valorisée. L'introduction forte des sciences de l'ingénieur dans les modules d'enseignement de recherche est une nécessité à l'adaptation des futurs diplômés, ainsi que la création de ponts avec les écoles spécialisées.

Métabolisme, infection, inflammation, immunologie et cancer

Ces problématiques à l'interface d'autres disciplines concernent la genèse, le contrôle et l'échappement des tumeurs, la prévention primaire et tertiaire, et constituent pour les patients de grands espoirs thérapeutiques. Leur appréhension par les chercheurs nécessite des collaborations de champs disciplinaires entre les instituts thématiques de l'Alliance, en favorisant l'animation d'axes transversaux dans ces domaines. Ils justifient un réinvestissement dans la formation sur des disciplines négligées ces dernières décennies comme la biochimie, la physiologie et les technologies de santé, ainsi que le recrutement de chercheurs. Nombre de nouveaux médicaments actifs ont été développés à partir de recherches fondamentales réalisées en France, notamment sur la régulation des effecteurs immunitaires, sans aucun bénéfice sociétal ou économique. D'autres secteurs voisins s'ignorent comme la protéomique et l'étude des lipides. Enfin, la nécessité d'intégrer des approches variées dans un système complexe avec l'aide des mathématiciens et des physiciens est sans doute une des bases du progrès dans notre compréhension des cancers. Le développement des modèles animaux pour la validation de ces approches rend encore plus sensible le besoin en pathologistes vétérinaires.

Sciences humaines et sociales et santé publique

La France est un des pays d'Europe où les inégalités de santé face au cancer liées au statut social sont les plus marquées. Elles sont pour l'essentiel associées à un échec de la prévention, à une faible adhésion au dépistage et à un diagnostic tardif. Les recherches portant sur la prévention, la précarité face à une maladie grave, l'intégration sociale par le maintien et le retour au travail, la vie pendant et après le cancer... correspondent à des besoins sociétaux majeurs. Les efforts de recherche dans ces domaines doivent être poursuivis et amplifiés et faire intervenir des approches technologiques fines (géolocalisation, épidémiologie sociale, cartographie territoriale...) et de la multidisciplinarité incluant des domaines peu sollicités comme l'éthique et les sciences politiques. De plus, dans un contexte de contraintes croissantes pesant sur les dépenses publiques, l'efficacité et l'efficience des actions de prévention doivent être démontrées par des études dans le domaine de l'économie de la prévention et de l'innovation. Une première réflexion stratégique sur la prévention a été menée par l'INCa, l'IReSP et les ITMO Santé publique et Cancer en 2012 aboutissant à des recommandations de recherche déjà mises en œuvre en 2013. Celles-ci passent par des appels à projets ciblés portés par des groupes de recherche d'horizons divers, la création de chaires universitaires en prévention, le soutien aux recherches fondamentales et de terrain, de type interventionnelles et d'une politique d'implémentation de ces interventions lorsqu'elles sont positives. Au plan organisationnel, une meilleure efficacité doit être recherchée par des regroupements d'équipes d'origines disciplinaires diversifiées, en particulier dans l'environnement des sites de recherche intégrés sur le cancer (SIRIC), permettant de développer des approches communes biologiques et sociales en matière d'exposition aux risques (exposome, marqueurs biologiques et sociaux, populations, environnement...). Enfin, la réduction des inégalités reste une problématique encore très forte dans le domaine du cancer qui doit être appréhendée de manière globale, en mobilisant la recherche dans ses composantes technologiques, sociales et politiques et en favorisant des actions d'intervention, puis d'implémentation en populations ciblées.

Epidémiologie, épigénétique et environnement

Les efforts d'investissements d'avenir réalisés récemment sur les cohortes généralistes et de pathologies doivent être poursuivis et élargis, la pérennité de leur financement étant une préoccupation forte. Il est souhaité également que la recherche puisse être guidée par des grandes enquêtes sur les attitudes, croyances et comportements face aux cancers. Enfin, l'accord est général pour que les données de registres et cohortes puissent être plus facilement apparées avec les bases médico-administratives de consommation de soins et d'hospitalisation.

Au-delà de l'analyse du rôle de l'épigénome dans le développement tumoral et son ciblage thérapeutique, une meilleure articulation entre les spécialistes de ces disciplines est souhaitable, ainsi que la connexion entre données de l'épigénome et données d'exposition aux risques environnementaux présents par exemple dans les cohortes. Ces expositions gagnent à être analysées au-delà d'une génération, incluant la vie fœtale. Un travail de coordination dans le cadre des nouveaux plans santé-environnement et avec l'alliance ALLEnvi est déjà engagé.

Biologie des systèmes

La systématique en biologie permet une modélisation dynamique de l'organisation des cellules et des tissus tumoraux, par définition complexes, décrivant leur évolution et la prédiction de l'efficacité des médicaments, permettant de progresser vers une meilleure compréhension et une meilleure prise en charge des cancers. La biologie des systèmes nécessite des interactions entre les disciplines ; elle fait intervenir la physique, la bioinformatique, les biostatistiques, la bioimagerie, la biophysique, la biochimie, la biomécanique, les mathématiques et l'informatique théorique y occupent conjointement une place centrale. Elle se construit en interface avec la biologie fondamentale qui permet de valider expérimentalement les hypothèses issues de la construction des modèles. Elle pose les bases d'une médecine personnalisée en fournissant des fondements méthodologiques (caractérisations individuelles suivant la réponse systémique aux traitements) pour la création de clusters de patients. La biologie des systèmes permet de réaliser des profils physiopathologiques pertinents basés sur des phénotypes ouvrant le champ de la médecine personnalisée.

À long terme, il serait souhaitable de rassembler diverses spécialités allant de l'évolution des cancers vers leur traitement à l'intérieur d'un Institut de biologie des systèmes (qui peut être un institut sans murs, en réseau).

Il est nécessaire d'améliorer la visibilité de la biologie des systèmes comme carrefour interdisciplinaire d'où émergent des visions et, à terme, des thérapeutiques innovantes du cancer avec la mise en place de collaborations et l'élaboration de modèles prédictifs à visée thérapeutique. L'université doit s'investir dans cette discipline et des comités d'évaluation ad-hoc capables de juger ce type de projets doivent être créés.

Interfaces physique-mathématiques et cancer : aspects fondamentaux et transfert vers la clinique

L'apport des disciplines « dures » et des chercheurs dans ces domaines, physique, mathématiques, ingénierie, doit être renforcé pour permettre un nouveau regard sur le cancer. Des thématiques classiques doivent être renforcées, notamment

la radiobiologie, et bénéficier de l'apport des technologies récentes pour appréhender la toxicité et les bénéfices des radiations, effets des faibles doses (en particulier dans le diagnostic) et des très hauts débits de dose... Le développement des nouvelles sources d'irradiation non conventionnelles (accélérateurs de particules conduits par lasers ultra brefs, sources synchrotrons et micro et nano faisceaux, faisceaux d'ions lourds) doit permettre de développer des recherches innovantes sur la biologie des radiations, ses applications, et sur la dosimétrie à l'échelon subcellulaire. Ces efforts doivent être traduits en bénéfices pour les patients en amélioration et personnalisation des protocoles thérapeutiques, dans le traitement combiné des cancers (vectorisation thérapeutique, radiosensibilisation, contrôle de la dose en temps réel...).

Les synergies entre instrumentation et centres de traitement doivent être facilitées par la formation (acquisition de nouvelles compétences mixtes, formations physique-biologie, mathématiques-médecine...) et par les grands équipements communs physique-soins, portés par les universités et les Alliances.

Il apparaît par ailleurs que l'interopérabilité et le partage des données issues des bases de génomique, des bases clinicobiologiques, des données socioéconomiques et de plus grandes bases telles que celles de l'assurance maladie seraient un instrument de progrès et une source d'analyse et de recherche majeure. À plus grande échelle, une réflexion mondiale sur un accès aux données anonymisées de génomique, par exemple, permettrait de mieux appréhender des variants rares et des situations cliniques exceptionnelles et très informatives sur les cancers et leur évolution.

Recherche clinique

Le précédent Plan cancer a permis un développement et un déploiement importants de la recherche clinique grâce à la labellisation de centre d'essais cliniques précoces (CLIP²), le renforcement du Programme hospitalier de recherche clinique, et la labellisation d'intergroupes coopérateurs de recherche clinique. Cela s'est traduit par un triplement du nombre de patients inclus en phase précoce depuis 2009 et une augmentation globale des patients participant à une recherche clinique de plus de 70 % en 4 ans. De nouvelles étapes pourraient être franchies concernant le soutien à des projets portés par les intergroupes coopérateurs, dont les objectifs seraient ambitieux en termes de démonstration d'une amélioration de la survie. Ces groupes ont la possibilité de conduire des essais à grande échelle, avec des constitutions de bases clinicobiologiques. Ces groupes, par leur taille et

leur visibilité, sont de nature à proposer de grands essais internationaux qui permettent de répondre à des questions essentielles plus rapidement. À l'opposé, il apparaît souhaitable de proposer dans certaines pathologies des tentatives de désescalade thérapeutique afin de limiter les séquelles des traitements. Les structures mises en place et les moyens actuels permettent maintenant ces avancées.

Formation et valorisation

De nombreux domaines de recherche justifient de la création de nouvelles filières de formation abordées dans ce document. La formation à la recherche translationnelle reste un objectif à part qu'il convient de privilégier. Elle est de nature à bénéficier aux patients en améliorant toutes les phases de leur maladie et à la société en apportant des réponses aux questions de santé et de la valeur économique. Dans la prolongation du développement de la médecine personnalisée, il est souhaitable de favoriser la promotion des innovations, notamment dans le domaine des nouvelles thérapeutiques. Certaines cibles et stratégies ne sont pas actuellement suivies par la recherche industrielle et doivent être soutenues de manière énergique, avec des financements importants. Cela permettrait de repositionner la France à long terme dans ce secteur.

Information des patients et de la société

Des efforts particuliers doivent être faits pour renforcer l'information des patients et des usagers sur la recherche dans le domaine du cancer. Beaucoup a été fait depuis dix ans mais nos concitoyens restent encore méfiants sur le rôle des chercheurs, leur indépendance, leur capacité à aborder les problèmes qui se posent à eux avant, pendant et après la maladie. En particulier le problème des séquelles après le traitement leur semble complètement négligé, souvent avec raison. Il apparaît que la présence permanente des représentants des patients, leurs « avocats », dans toutes les instances de discussion, de sélection des projets de recherche et dans les choix stratégiques, doit être généralisée. De même, l'avis de ces représentants doit être exprimé et reconnu dans tous les contenus de projets de recherche clinique. Cette reconnaissance ainsi obtenue pourra se prolonger, les avocats des patients devenant des relais plus pertinents des grands programmes de prévention, de dépistage ou de traitement des cancers.

L'ensemble des progrès technologiques, en particulier ceux de la génomique, implique une adhésion des patients et des usagers, ainsi qu'une réflexion éthique sur les limites de l'interprétation et de la diffusion de ses résultats, qui devront être conduits avec la participation des pouvoirs publics et des représentants de la communauté nationale.

2

CINQ PRIORITÉS D' ACTIONS POUR 2013-2014

2.1. LUTTER CONTRE LES CANCERS ATTRIBUABLES AU TABAC PAR UN PROGRAMME AMBITIEUX D' ACTIONS TRANSVERSALES DE RECHERCHE, SOINS ET SANTÉ PUBLIQUE

En 2012, le tabac reste le principal facteur de risque évitable de cancers 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 (Hill, 2012) (CIRC, 2004).

La France a connu ces dernières années une remontée de la prévalence tabagique qui contraste avec sa baisse tendancielle sur le long terme (dont la chute brutale des ventes lors du lancement du Plan cancer 2003-2007).

Chez les 15-75 ans, la prévalence tabagique est passée de 31,8 % en 2005 à 33,6 % (chiffres 2010) (Beck, 2011).

Cette augmentation est surtout marquée pour trois populations distinctes : les femmes (dont la prévalence a augmenté de 6 points sur la période 2005-2010), les personnes au chômage (la prévalence tabagique est passée de 40 % en 2000 à 51 % en 2010) et les jeunes.

Le principal indicateur des conséquences du tabagisme est la mortalité par cancer du poumon, mais le tabac favorise de manière significative 16 autres localisations de cancers : cavité buccale, pharynx, larynx, pancréas, vessie, rein, cavité nasale, sinus, œsophage, estomac, foie, col de l'utérus, leucémie myéloïde, colon, rectum et ovaire. Le tabagisme peut être également une cause de cancer du sein (CIRC, 2012).

Une publication récente a montré que, parmi l'ensemble des cancers listés, 35 % sont attribuables au tabac. D'après l'étude

EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition), près d'un cancer sur 5 est causé par le tabac. Ces dernières estimations confirment les résultats déjà obtenus par le CIRC en 2007.

Bien que le Plan cancer 2009-2013 soit actuellement le seul dispositif gouvernemental à traiter de la lutte contre le tabagisme, les objectifs de diminution de la prévalence et de réduction des inégalités fixés par la loi de santé publique d'août 2004 ne seront pas atteints : l'écart est de plus de 7 points pour les hommes et de 6 points pour les femmes.

Ce constat d'échec concernant la politique de lutte contre le tabagisme en France est décrit dans plusieurs rapports, ceci malgré de nombreuses actions entreprises⁵ :

- la Convention cadre de l'OMS pour la lutte anti-tabac (CCLAT), ratifiée par le Parlement français en 2004 ;
- le rapport au ministre du Travail, de l'Emploi et de la Santé du député Yves Bur, intitulé « Propositions pour une nouvelle politique de lutte contre le tabac », février 2012 ;
- le « Rapport d'évaluation des politiques de lutte contre le tabagisme » de la Cour des comptes, décembre 2012 ;
- le Livre blanc de l'Alliance contre le tabac, février 2013 ;
- le rapport d'information sur l'« évaluation des politiques de lutte contre le tabagisme » présenté à l'Assemblée nationale par les députés Denis Jacquat et Jean-Louis Touraine, février 2013.

Cet échec est notamment dû à la place insuffisante donnée à la prévention dans notre système de soins, à des mesures d'accompagnement à sortir du tabac trop peu incitatives, ou encore à la réglementation qui souffre de contrôles non suffisamment appliqués. Par ailleurs, les efforts de recherche doivent être relancés, notamment en épidémiologie du tabagisme et ses conséquences sanitaires, ainsi que sur tous les aspects liés aux sciences sociales ou à l'économie du secteur.

5 - Les pays qui ont mis en œuvre les recommandations de la CCLAT ont obtenu une chute drastique de la consommation de tabac : Angleterre, 21 % d'adultes fumeurs, États-Unis 15 %, Australie 15 %, Canada 13 %. En France, la consommation de tabac, qui avait diminué à partir des années 1970, a ré-augmenté depuis 2005, en particulier chez les femmes et dans les classes socio-économiques défavorisées, pour atteindre près de 34 % des adultes.

C'est dans ce but que l'INCa souhaite développer un programme d'actions transversales pour définir une stratégie de réduction des cancers attribuables au tabac. Ce programme ambitieux par sa durée et innovant de par sa gestion a pour objectif de :

1. susciter des recherches couvrant les axes stratégiques définis en concertation avec les différents acteurs et déboucher sur des recommandations permettant l'élaboration de nouvelles politiques publiques de prévention ;
2. redéfinir des priorités d'actions pour relancer la prévention.

2.1.1. INITIER UN PROGRAMME AMBITIEUX DE RECHERCHE ET DE DIFFUSION DE BONNES PRATIQUES POUR LUTTER CONTRE LES CANCERS ATTRIBUABLES AU TABAC

Afin de définir des priorités d'actions pour relancer la politique de lutte contre le tabac, l'INCa pourrait se doter d'un **programme partenarial d'actions transversales pour lutter contre les cancers attribuables au tabac**. Les partenaires sont notamment les ministères de la santé et de la recherche, Inpes, IReSP, InVS, MILDT, DGS, SFSP, l'Éducation nationale, les associations de lutte contre le tabac, etc.

L'objectif est multiple :

- définir les axes de recherches prioritaires (groupe de travail et auditions internationales) ;
- renforcer l'évaluation des actions ;
- améliorer la diffusion de « bonnes pratiques » ;
- partager les connaissances produites et s'assurer de l'indépendance de l'expertise.

La mise en pratique plus rapide des résultats de cette recherche par les décideurs et les praticiens est un objectif majeur de ce programme.

À l'instar du *Centre for Tobacco Control Studies* britannique, la pérennité des financements⁶ de ce programme et la masse critique de projets devraient permettre la montée en puissance d'équipes scientifiques.

En complément, l'INCa et ses partenaires pourraient réserver une part des budgets de leurs propres appels à projets à ce domaine de recherche ; il ne s'agit pas ici de dupliquer les programmes mais bien de fédérer les différentes actions menées par chacun

des partenaires, afin que l'ensemble s'insère dans une stratégie cohérente.

POSSIBLES AXES DE RECHERCHE À DEVELOPPER DANS LE CADRE DE CE PROGRAMME

La recherche en épidémiologie, sciences humaines et sociales et prévention

Le tabac, un facteur de risque de plusieurs cancers : les recherches sur les autres localisations que le poumon doivent être développées et prendre en compte les multi-expositions et addictions (alcool et/ou expositions environnementales et professionnelles) ;

Recherche interventionnelle⁷ : notamment des interventions de prévention en milieu scolaire auprès des élèves du primaire et du secondaire ;

Promotion du sevrage tabagique des patients atteints de cancer : définition de stratégies de sensibilisation des professionnels de santé et des patients, définition de stratégies d'intervention, mesure de l'impact sur la qualité de vie, la mortalité par cancer et la mortalité toutes causes ;

Biosurveillance : notamment de la cotinine salivaire (ou autres marqueurs biologiques) qui pourrait fournir des informations complémentaires à la surveillance environnementale et permettre un éclairage utile sur les différentes voies d'exposition (des enfants en particulier) ;

Bénéfice de l'arrêt, risque lié au tabagisme passif⁸ ;
Les risques liés aux substituts du tabac.

La recherche en sciences politiques et en sciences économiques, en sciences comportementales, cognitives et en neurosciences

Fiscalité et évaluation des politiques de santé.

Pourraient être menées :

- des études d'évaluation des coûts de la morbidité et de la mortalité liées au tabac pour l'assurance maladie et pour la collectivité dans son ensemble et des études des résistances et des contestations des acteurs qui vivent de la vente de ce produit ;
- des évaluations économiques de l'utilisation d'un programme de dépistage des cancers liés au tabac dans des populations particulières ;
- la faisabilité de la mise en place d'un programme national de dépistage du cancer du poumon (radiothérapie à faible dose, formation, chirurgie, méthodologie...).

6 - Un financement à la hauteur de l'enjeu de santé publique devra être débloqué.

7 - Vigilance à avoir concernant les effets pervers des interventions mises en place

8 - Hill C, "Les effets sur la santé du tabagisme passif". BEH 2011,20-21 :233-235.

Nouvelle stratégie de politiques publiques

- réflexion actuelle autour du scénario « Tobacco Endgame »⁹
- nudging (orientation des choix par l'incitation^{10,11}). En théorie, le nudging vise à organiser l'environnement pour que la population prenne les meilleures décisions pour sa santé, sans l'y forcer directement. Il part du constat que certaines politiques publiques de prévention en matière de santé n'ont pas les effets attendus malgré l'information du public. L'application de ces techniques propose une nouvelle façon de concevoir les politiques de prévention en santé.

La recherche en technologies de l'information et de la Communication (e-tools, innovation technologique¹²)

L'internet et les smartphones constituent une alternative à fort potentiel pour la collecte de données, pouvant offrir de nombreuses possibilités inexplorées et à valider. La convergence de ces évolutions technologiques et de l'épidémiologie ouvre de nouvelles perspectives pour enrichir les stratégies de prévention, améliorer les recommandations de santé publique et, à terme, l'état de santé des populations.

La recherche clinique

- efficacité des substituts nicotiques ;
- innovation, développement de nouvelles molécules et/ou de nouveaux traitements ;
- participation à la réflexion initiée au niveau international sur la réduction de la teneur en nicotine dans les cigarettes¹³.

La recherche en biologie

- améliorer l'évaluation des marqueurs biologiques liés au tabac et au tabagisme passif¹⁴ ;
- améliorer la connaissance des influences génétiques pour traiter ou prévenir la dépendance, par exemple sur le rôle des inhibiteurs de monoamine oxydases (IMAO)¹⁵, des récepteurs nicotiques ;
- la cigarette électronique devra être intégrée lors de la réflexion sur ce programme. En effet, cette recherche qui se doit d'être multidisciplinaire (nocivité, aide au sevrage, aspects éthiques, etc.) doit être financée pour apporter des réponses à ce nouveau phénomène qui s'accroît de manière exponentielle.

Ce programme devra également permettre la poursuite des travaux suivants :

- trajectoires de consommation ;
- image sociale du tabac, représentation associée à l'usage du

tabac ;

- résistance aux messages de prévention ;
- inégalités de santé ;
- qualité de vie ;
- place du professionnel de santé dans la prévention du tabac ;
- développement de la métrologie afin de documenter les expositions individuelles ou collectives ;
- marketing social, pratiques de marketing des industriels du tabac¹⁶, impact de ces pratiques¹⁷, marketing sur les attitudes et comportements tabagiques des individus, paquets neutres, vente sous le comptoir.

RENFORCER LA VEILLE ET LA COMMUNICATION

Dans le cadre de la valorisation de ce programme, des évaluations seront menées et des ouvrages collectifs seront diffusés pour permettre de répondre aux questions posées par le groupe de travail au préalable, d'éclairer les responsables politiques et administratifs, chercheurs et acteurs de terrain impliqués dans la prévention et le dépistage des cancers attribuables au tabac.

2.1.2. RELANCER LA PRÉVENTION DES CANCERS ATTRIBUABLES AU TABAC SUR LES CINQ PROCHAINES ANNÉES

Mesures visant à lutter contre l'initiation du tabagisme et la dénormalisation du tabac

La fiscalité comme un objectif de santé publique pour réduire la consommation de tabac : l'augmentation du prix du tabac est considérée par les organisations internationales telles que la Banque mondiale, l'Organisation mondiale de la santé, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) comme la mesure la plus efficace et la moins coûteuse pour lutter contre le tabagisme. L'impact de cette hausse concerne principalement les jeunes qui présentent la plus grande sensibilité aux variations de prix¹⁸. Il est nécessaire de poursuivre les efforts, le Haut Conseil de santé publique préconisant une hausse progressive, continue et conséquente visant au minimum une augmentation de 10 % du prix de vente TTC des produits du tabac¹⁹.

Les paquets neutres standardisés et une meilleure visibilité des avertissements illustrés : la Convention cadre pour la lutte anti-tabac (CCLAT) et les lignes directrices associées ont montré l'efficacité de l'apposition de grands avertissements graphiques sur les paquets des produits du tabac et l'instauration des

9 – Special edition, Tobacco Control 2013,22.

10 – Marteau T « Judging nudging :can nudging improve population health ? » BMJ 2011,342 :d228.

11 – Behaviour change. Report House of Lords. HL Paper 179.

12 – Par exemple le NCI met à disposition sur son site une application interactive nommée NCI QuitPal <http://www.cancer.gov/cancertopics/tobacco/smoking/quitting/nciquitpal-app>

13 – Benowitz N *et al.* "Reducing the nicotine content to make cigarettes less addictive." Tob Control 2013; 22:i14-i17.

14 – Avila-Tang, "Assessing second-hand smoke using biological markers," Tobacco Control 2013; 22:164-171.

15 – Fiche repère « Sevrage tabagique et prévention des cancers », INCa.

16 – Le NCI a publié en 2008 une étude sur le tabac et les médias une étude équivalente pourrait être menée en France.

17 – Centre d'analyse stratégique « Nouvelles approches de la prévention en santé publique » 2010, n°25.

18 – Effectiveness of Tax and Price Policies for Tobacco Control, International agency for Research on Cancer (IARC), Handbooks of Cancer Prevention, volume 14 (2011).

19 – Avis relatif à l'augmentation des taxes sur le tabac en vue de réduire la prévalence du tabagisme.

paquets neutres standardisés²⁰. Les résultats des 3 études^{21,22,23}, financées par l'INCa sur l'impact des avertissements graphiques et des paquets neutres standardisés confirment dans un contexte français les résultats obtenus sur le plan international²⁴. Des avertissements de taille raisonnable sont reconnus pour une meilleure information du consommateur et de son entourage. Associés à l'instauration de paquets neutres standardisés, de larges avertissements graphiques permettent de « casser » la dimension publicitaire et promotionnelle du packaging et ceci contribue à « dénormaliser » la consommation de tabac.

La publicité du tabac sur les lieux de vente et lors des retransmissions des images de sports mécaniques à la télévision : Une étude du CNCT en 2010 a montré que plus de 80 % des buralistes ne respectent pas la législation en vigueur sur l'encadrement de la publicité du tabac sur les lieux de vente, comme l'exposition des paquets de cigarettes et la vente aux mineurs.

Par ailleurs, la législation n'est pas suivie non plus en ce qui concerne :

- l'image du tabac dans les médias. Une étude menée par la Ligue contre le cancer en 2012²⁵ a montré que 80 % des films français les plus vus au cinéma entre 2005 et 2010 présentent en moyenne 2,4 minutes de situations avec une représentation du tabac soit l'équivalent de cinq publicités sur le tabac ;
- les messages sur le tabac adressés à la population générale et les messages de prévention par les professionnels de santé. Les résultats du Baromètre cancer INPES/INCa ont montré que, bien que la quasi-totalité des personnes interrogées connaissent les risques de cancers attribuables au tabac, 65 % d'entre elles pensent que fumer est aussi mauvais pour la santé que respirer l'air des villes.

Une campagne sur la hiérarchisation des risques de cancers est en cours d'élaboration à l'INCa. Elle devrait être opérationnelle en 2014 et aura un double objectif : aider la population à mieux hiérarchiser les différents facteurs de risques au regard de leur impact réel dans la survenue des cancers et renforcer la prise de conscience du rôle essentiel de la prévention parmi les moyens d'agir face aux cancers.

Actions à envisager

1. Faire de la prévention du tabagisme une priorité à part entière dans la politique d'éducation à la santé du ministère de l'Éducation nationale, en soutenant notamment le développement et le suivi des actions d'éducation à la santé en milieu scolaire, en y impliquant les jeunes, les parents et l'ensemble de la communauté éducative.
2. Développer les actions de prévention et d'accompagnement ciblées sur les femmes, les jeunes et les populations précaires.
3. Organiser régulièrement des campagnes relayées au niveau local comprenant à la fois des messages offensifs et une communication positive valorisant les non-fumeurs.

Mesures visant la sortie du tabagisme.

Ces mesures concernent :

- l'implication des professionnels de santé dans la prévention du tabagisme ;
- le remboursement des produits d'aide au sevrage ;
- l'identification des personnes ou catégories de populations à risque aggravé de cancer, pour lesquelles des stratégies d'actions personnalisées ou de groupe peuvent être élaborées (personnes multi-exposées, patients déjà atteints de cancer, etc.).

Prise en charge du sevrage tabagique des patients qui souffrent d'une maladie induite par le tabac ou pour lesquels le tabac est un élément aggravant ou péjoratif de la maladie. Les résultats²⁶ d'une étude de l'URC Eco d'Ile-de-France ont montré, *via* un modèle probabiliste, que la stratégie de remboursement à 100 % du sevrage tabagique est une stratégie dominante par rapport au remboursement actuel forfaitaire dans la grande majorité des cas.

Le rôle du médecin traitant pour sensibiliser leurs patients sur l'importance et le poids du tabac dans la survenue des maladies et sur l'intérêt de l'arrêt. La France se situe dans le bas du classement des pays participant à l'étude International Tobacco Control avec seulement 27,5 % des fumeurs qui ont reçu des conseils pour cesser de fumer par leur médecin au cours d'une visite de routine²⁷. L'inclusion de la thématique du sevrage tabagique dans la rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP) des praticiens pourrait être discutée.

20 – Idem

21 – http://www.who.int/fctc/text_download/fr/index.html – http://www.who.int/fctc/protocol/guidelines/adopted/article_11/fr/index.html

22 – Karine Gallopel Morvan : « Impact des avertissements sanitaires visuels et des paquets de cigarettes génériques sur des français », rapport remis à l'INCa en août 2010.

23 – CNCT : « Comment mettre en œuvre les dispositifs de la CCLAT pour parvenir à une dénormalisation de la consommation de tabac », rapport remis à l'INCa en juin 2009.

24 – CNCT : « Tapaqfi : produits tabac packagings et coût dissuasifs », rapport remis à l'INCa en décembre 2011.

25 – <https://uwaterloo.ca/applied-health-sciences/news/report-highlights-success-tobacco-control> – Do larger pictorial health warnings diminish the need for plain packaging of cigarettes? Wakefield M *et al.* *Addiction*, 107, 1159–1167, 2012.

26 – Ligue Contre le Cancer : « Tabac et Cinéma : La ligue révèle les résultats éditants d'une enquête inédite menée depuis 2005 sur 180 films français ». Ligue contre le cancer et Ipsos, 31 mai 2012.

27 – Projet ITC. Second rapport national ITC France. Université de Waterloo, Waterloo, Ontario Canada ; Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES), Institut National du Cancer (INCa), Paris, France. Octobre 2011.

La place du sevrage tabagique dans les soins en cancérologie.

Les études scientifiques²⁸ montrent des bénéfices multiples à l'arrêt du tabac pour les patients à court et long termes (diminution des risques opératoires, diminution des effets secondaires, diminution de l'incidence de secondes tumeurs...). Par exemple, des bénéfices ont été observés chez les sujets de la cohorte EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and nutrition*) ayant cessé de fumer depuis longtemps. Les schémas de risques sont identiques chez les fumeurs dont l'arrêt du tabac remonte à plus de 10 ans avant l'inclusion dans la cohorte et chez ceux n'ayant jamais fumé.

En outre, plusieurs études montrent que le fait de continuer à fumer après le diagnostic de cancer augmente le risque de second cancer tandis que l'arrêt du tabac le diminue. Cela a été objectivé par trois études portant sur des patients atteints de cancer du poumon (type cancer du poumon à petites cellules) qui présentent un risque de SCP important, en particulier de SCP du poumon (NSCL)^{29,30,31}.

Elles montrent aussi une volonté fréquente du patient d'arrêter tandis que pour l'oncologue fumer reste souvent le dernier plaisir du patient dans cette épreuve. L'annonce d'un diagnostic de cancer apparaît dans la littérature anglo-saxonne comme un élément motivationnel pour l'arrêt du tabac chez un grand nombre de patients^{32,33}.

Actions à envisager

1. Inscription du tabagisme dans le dossier commun de cancérologie (DCC).
2. Guide pour les professionnels de santé sur les effets du tabac et les bénéfices à l'arrêt après diagnostic de cancer (formation, impliquer médecin du travail, chirurgiens dentistes, médecins et infirmières scolaires, etc.).
3. Sensibiliser les patients atteints de cancer à l'arrêt du tabac (partenariat avec les associations de patients, actions spécifiques vers les adolescents et jeunes adultes ayant eu un cancer pédiatrique pour prévenir l'initiation au tabac).

2.2. METTRE EN PLACE LE PARTAGE DES BASES DE DONNÉES BIOLOGIQUES, CLINIQUES, ÉPIDÉMIOLOGIQUES

2.2.1. OBJECTIFS DU PARTAGE DES DONNÉES

Les sources de données qui alimentent les bases de données sont issues des actes de soins (données médico-administratives produites par les établissements hospitaliers, de type PMSI ou SNIIR-AM), des recueils de santé publique (registres) et des recueils cliniques, biologiques et épidémiologiques apportés par la recherche.

La production de données biologiques s'est enrichie ces dernières années par l'acquisition massive d'informations issues des analyses de génomique (en particulier le séquençage haut débit). Ces analyses de génomique offrent actuellement des opportunités inédites de recherche et de soins dans le domaine du cancer. Les données de génomique peuvent en effet servir à établir une nouvelle classification des sous-types tumoraux, conduisant à des approches jusqu'alors inexplorées du processus tumoral. Pour être exploitées de manière optimale, les données de génomique doivent être corrélées avec des données cliniques, épidémiologiques et avec des données biologiques. De plus, la complexité et l'hétérogénéité de la maladie cancéreuse nécessitent des combinaisons de données très larges pour permettre des comparaisons cliniques pertinentes et des recherches à visée diagnostique et thérapeutique.

L'exploitation intégrée des données constitue ainsi un enjeu majeur à relever à l'échelle locale, nationale et internationale pour progresser dans la connaissance et la compréhension des mécanismes du cancer et dans sa prise en charge.

En outre, les bases de données existantes, dans leur format actuel fragmenté ou dans un format agrégé, accumulent un nombre considérable de données qui ne sont pas toujours exploitées. Or ces données constituent un potentiel de recherche qui peut être analysé *a posteriori* par des méthodologistes, dont les compétences permettent de proposer des voies de traitement et d'analyse et d'orienter les chercheurs vers de nouvelles questions de recherche.

L'exploitation de ces données dans le cadre de projets de recherche nécessite de renforcer les moyens de leur partage

28 - Licaj I et al « Impact du tabac sur la mortalité totale et sur la mortalité par cause dans l'étude européenne EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition), BEH 2013,20-21 :234-238.

29 - Richardson, G.E., et al., Smoking cessation after successful treatment of small-cell lung cancer is associated with fewer smoking-related second primary cancers. *Ann Intern Med*, 1993. 119(5): p. 383-90.

30 - Tucker, M.A., et al., Second primary cancers related to smoking and treatment of small-cell lung cancer. *Lung Cancer Working Cadre. J Natl Cancer Inst*, 1997. 89(23): p. 1782-8.

31 - Johnson, B.E., Second lung cancers in patients after treatment for an initial lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1998. 90(18): p. 1335-45.

32 - Demark-Wahnefried, W., et al., Riding the crest of the teachable moment: promoting long-term health after the diagnosis of cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23(24): p. 5814-30.

33 - McBride, C.M. and J.S. Ostroff, Teachable moments for promoting smoking cessation: the context of cancer care and survivorship. *Cancer Control*, 2003. 10(4): p. 325-33.

(mise en commun de différentes sources et types de données et gestion professionnelle des bases de données) et de renforcer les moyens de leur analyse (compétences et outils d'analyse bioinformatiques et statistiques adaptés à la très grande taille des fichiers et au très grand nombre de variables). Les études de corrélations entre les données recueillies ou générées doivent alors permettre de formuler des hypothèses fonctionnelles ou de répondre à de nouvelles questions de recherche.

2.2.2. ENJEUX DU PARTAGE DES DONNÉES

Les données qu'il devient nécessaire de partager, d'intégrer et d'exploiter sont extrêmement diverses en termes de statut, de nature et de format.

Le statut est défini par l'origine des données (publiques ou privées) qui peut être déterminante pour leur mise à disposition. De plus, il convient de prendre en compte, même pour des données publiques, la notion de « producteur » des données, par exemple l'identification du promoteur dans le cadre d'études cliniques. Celui-ci est en effet susceptible de revendiquer de pouvoir les exploiter avant de les mettre à la disposition de l'ensemble de la communauté des chercheurs.

La nature des données est liée au contexte de leur recueil ou de leur production :

- données cliniques (dossiers médicaux et données de recherche clinique), dépenses de santé ;
- données biologiques diagnostiques (laboratoires) ;
- données épidémiologiques (enquêtes et/ou cohortes de santé publique et/ou de recherche) ;
- données moléculaires (génomique, protéomique, transcriptomique, structures 3D) ;
- données d'imagerie (imagerie biologique ou médicale, microscopie et imagerie cellulaire en recherche).

Actuellement, dans le domaine de la recherche en cancérologie, l'enjeu des grands volumes de données et de leur intégration concerne principalement les données moléculaires, notamment les données de génomique, associées aux données cliniques. Le format des données, déterminé par leur statut et leur nature (quantitatif, textuel, données brutes, méta-data, images, etc.), est par essence très hétérogène et conduit à des spécificités de stockage et de traitement qui doivent être prises en compte dans la conception du partage.

En termes de finalité, la mise en commun et le partage des données vise à leur intégration pour permettre des analyses et des interprétations.

Cependant, il conviendra de différencier, dans leur organisation, les étapes d'assemblage, d'intégration et d'exploitation.

- Dans le cas de l'assemblage, il s'agit pour les centres qui produisent ou recueillent des données (hôpitaux, laboratoires de recherche, bases institutionnelles), de les mettre à disposition en cohérence avec un objectif scientifique ou médical. La mise à disposition n'a pas d'autre objectif, *a priori*, que celui de rendre publiques des informations obtenues avec de l'argent public. Cette mise à disposition doit néanmoins se faire dans le respect de la confidentialité d'informations potentiellement identifiantes. L'assemblage des données repose sur la possibilité d'une interopérabilité entre des bases de données d'origines différentes, c'est-à-dire la faculté d'échange d'informations entre plusieurs systèmes de gestion de données. La réalisation de cette interopérabilité revêt des aspects techniques (logiciels différents), syntaxiques (formats d'échange) mais également sémantiques (harmonisation de la définition des données).
- L'intégration des données repose sur la capacité à relier des données de natures différentes (cliniques, biologiques, critères d'imagerie médicale, profils génomiques ou protéomiques...) pour les mêmes patients. Elle nécessite une anticipation et une organisation de la traçabilité des données (identifiant) et la création de liens entre ces données pour leur exploitation ultérieure.
- Enfin, l'exploitation des données doit être uniquement conduite dans le cadre d'une stratégie de recherche qui, pour chaque projet de recherche, induira une conception et une organisation des études de corrélations entre des données et critères définis. L'exploitation constitue la finalité scientifique du partage et de l'intégration et doit s'envisager pour apporter des réponses à des questions posées dans le cadre de projets.

Professionnalisation du partage, de l'intégration et de l'exploitation des données

La constitution et l'exploitation des bases de données doit être professionnalisée et faire appel à une chaîne de compétences alliant médecins, biologistes, pathologistes, data-managers, bioinformaticiens, épidémiologistes, informaticiens et mathématiciens.

Par ailleurs, l'organisation du partage des données dépasse les institutions isolées et les disciplines individualisées, et nécessite des démarches concertées et intégrées dans une logique d'infrastructures nationales.

La réflexion sur la mise en place d'infrastructures dédiées au partage des données devra prendre en compte les organisations existantes qui contribuent au recueil, à la production, au stockage ou à l'exploitation de données ainsi que les besoins nouveaux liés à la génération croissante et massive de données de génomique et d'imagerie.

Les modèles d'organisations envisageables dépendent à la fois des structures existantes et de la fédération d'équipes scientifiques autour d'une stratégie de recherche. Les structures existantes seront à considérer pour leurs expertises « métiers » et leur capacité de service pour la gestion et le traitement de données (recueil, contrôle qualité, stockage), et pour leur expertise et capacité d'analyse (bioinformatique, biostatistique).

La constitution de *consortia* scientifiques autour d'une stratégie de recherche est déterminante pour la conception de l'organisation multicentrique du recueil de données, la conception des bases de données et leur exploitation selon diverses questions scientifiques. La stratégie de recherche implique d'anticiper le recueil, l'intégration et les exploitations de données, non seulement à l'échelle d'un projet de recherche, mais aussi et surtout à l'échelle pluriannuelle d'une thématique scientifique.

Optimisation du continuum « soins – recherche » pour le recueil et l'exploitation des données dans une perspective de partage

Compte tenu des évolutions technologiques, scientifiques et médicales, le potentiel de génération et d'exploitation de données va croître de façon exponentielle. Il est nécessaire d'anticiper cette croissance pour optimiser le développement des bénéfices attendus, pour la société comme pour les individus, et pour contrôler la qualité et l'usage des données selon une éthique nationale et la réglementation.

Cette organisation implique de nombreux acteurs scientifiques, médicaux et institutionnels, dont les interactions professionnelles ne vont pas de soi en termes d'objectifs et de responsabilité, mais aussi de moyens. Elle ne pourra s'instaurer que par des choix sociétaux et l'imposition de contraintes et d'obligations légales auprès des médecins, des scientifiques et des établissements de santé et de recherche. L'INCa occupe une position institutionnelle idéale pour organiser, voire piloter, la réflexion et porter des recommandations au nom de ses deux ministères de tutelle. Dans la continuité des travaux menés avec l'ASIP, mais au-delà du périmètre du DCC, l'INCa intègre l'ensemble

des composantes pour organiser ou optimiser le continuum « soins-recherche ».

Dans cette perspective, le cadre juridique que l'on peut envisager devra prendre en compte les notions de « propriété » et de « responsabilité » des données afin d'organiser les devoirs d'adressage, les droits d'accès, ainsi qu'une obligation de moyens pour assurer la qualité et l'intégrité des données. Ces notions, si elles sont admises, auraient une forte implication dans l'organisation du continuum « soins-recherche ».

L'assemblage de données individuelles ne sera possible qu'avec l'instauration d'un identifiant unique, permettant de faire le lien entre toutes les données générées en établissements de santé ou en laboratoires.

L'organisation de l'accès aux données du patient pour leur exploitation scientifique pourrait être facilitée si les données sont déjà assemblées et que leurs conditions d'usage à des fins scientifiques sont définies. Les conditions d'usage des données à des fins scientifiques pourraient être modulées selon la finalité du projet de recherche. Une clarification ou une simplification de la procédure de non-opposition / consentement faciliterait alors le montage de projets.

En termes de moyens, les technologies de l'information et de la communication (TIC) permettent un accès banalisé 24h/24 depuis n'importe quel point du globe à un ensemble de ressources (données, puissance informatique), mais entraînent aussi des effets pervers en termes de sécurité et d'éthique. Il conviendrait donc d'établir un cadre homogène pour l'organisation des systèmes d'information hospitaliers ou de santé, par la définition d'un cahier des charges et l'obligation de gérer la traçabilité, les liens et l'accès aux données des patients.

2.2.3. ACQUÉRIR ET INTÉGRER LES DONNÉES DE GÉNOMIQUE ET LES DONNÉES CLINIQUES

Contexte

Dans le domaine de la recherche en cancérologie, l'enjeu actuel des grands volumes de données et de leur intégration concerne principalement les données moléculaires, notamment les données de génomique. Le développement des techniques d'analyse génomique, permettant le décryptage des anomalies moléculaires liées au cancer, a bouleversé la classification, le diagnostic et l'approche thérapeutique des cancers. L'INCa et le ministère chargé de la Santé ont structuré depuis 2006 un réseau national de 28 plateformes de génétique moléculaire qui effectuent les tests moléculaires, en particulier ceux

déterminant un accès aux thérapies ciblées, pour l'ensemble des patients du territoire. En 2012, 68 000 patients atteints de cancer en France ont bénéficié de tests moléculaires prédictifs, dont 20 000 patients atteints d'un cancer du poumon, 17 000 patients atteints d'un cancer colorectal, 8 000 patientes atteintes d'un cancer du sein et 4 000 patients atteints de mélanome.

Dix-sept médicaments ciblant des anomalies moléculaires spécifiques de tumeurs ont été développés au cours des dix dernières années et sont d'ores et déjà disponibles pour les patients. Les perspectives actuelles des compagnies pharmaceutiques tablent sur l'arrivée d'environ quatre à cinq nouveaux médicaments originaux par an, ciblant de nouvelles voies moléculaires. L'augmentation du nombre d'anomalies moléculaires à cribler pour un même patient, et ce pour un nombre croissant de patients, va nécessiter le recours à des approches « tout-en-un » utilisant des technologies à haut débit, comme le séquençage de nouvelle génération (NGS).

Dans ce contexte, les plateformes de génétique moléculaire sont en train d'implémenter l'utilisation du NGS pour la pratique clinique. Il s'agit pour le moment du NGS « ciblé » consistant à analyser un panel d'une dizaine à quelques dizaines de gènes. Cependant, l'INCa anticipe dès à présent le développement du séquençage extensif du génome tumoral qui devrait commencer à être déployé dans les prochaines années.

Des données de génomique vont ainsi être générées dans le cadre du soin dès 2014 pour un grand nombre de patients. Au-delà des données d'épidémiologie moléculaire, la collecte de ces données associées aux caractéristiques cliniques des patients, à leur traitement et à leur suivi constitue une opportunité unique de générer de nouvelles connaissances. On peut citer à titre d'exemple la détermination de l'impact thérapeutique de certaines mutations rares ou encore l'identification de sous-groupes de patients présentant des profils de réponse atypiques.

Le projet « Biomarqueurs France », financé par l'INCa, qui a collecté les données moléculaires, cliniques, de traitement et de suivi de 20 000 patients atteints d'un cancer du poumon, constitue de ce fait une première étude pilote permettant d'évaluer à la fois les difficultés et les atouts d'un tel projet.

Moyens et conditions

L'INCa devra agir pour :

1. faire évoluer les missions des plateformes de génétique moléculaire et les soutenir pour recueillir systématiquement les données cliniques des patients dont elles génèrent des données de génomique ;
2. soutenir les plateformes de génétique moléculaire pour développer l'intégration des données cliniques et de génomique et leur stockage ;
3. poursuivre et orienter le programme d'identification et de mise en place de bases de données clinicobiologiques avec un recueil systématique des données de génomique.

Le développement, dès à présent, d'une base de données nationale collectant ces données représente de ce fait un projet stratégique au niveau national. Il a néanmoins plusieurs enjeux qui n'ont été que peu pris en compte jusqu'à présent :

Aspects éthiques : le développement de telles bases de données et le partage des informations stockées permettront de dynamiser la recherche en oncologie. Cependant, dans la plupart des cas, sinon tous, le recueil de ces données cliniques et de génomique sera réalisé dans un contexte de soins. Cette double réalité pose de nombreuses questions qui concernent aussi bien l'éthique (par exemple, l'identification d'une anomalie moléculaire en l'absence de traitement ciblant cette anomalie) que la réglementation (par exemple, le stockage extranational des données appartenant, de par la loi française, aux patients, la sécurité des données personnelles), l'information complète et honnête des patients, ainsi que la capacité à répondre aux demandes des autorités de régulation nationales et européennes.

La protection des données, les conditions d'accès aux données et leur partage, la définition des modalités de consentement des patients pour une utilisation de données issues du soin pour des projets de recherche sont autant de questions qui devront être abordées lors de la mise en place de ces bases de données. Le contexte actuel de révision de la directive européenne de 1995 encadrant la réglementation des données à caractère personnel devra être en pris en compte.

Ainsi, la mise en place de ce projet devra :

- anticiper les questions éthiques liées au recueil, à la collecte, au stockage et à l'utilisation des données à caractère personnel,
- prendre en compte les exigences légales françaises et européennes de l'accès aux données à caractère personnel.

Aspects techniques : pour faciliter le partage des données, le développement d'une base de données, centralisée par exemple, à partir de laquelle il sera possible d'accéder aux données sera nécessaire. Les différents producteurs de données à intégrer, plateformes de génétique moléculaire et bases de données clinicobiologiques par exemple, devront dans ces conditions y mettre leurs données à disposition. L'univers des grands volumes de données (« Big data ») est caractérisé par la multiplicité des acteurs concernés par les données à intégrer, par conséquent des outils informatiques, logiciels et méthodologiques utilisés, par la diversité des banques et bases de données, voire de l'hétérogénéité des données. Un tel univers oblige donc à agir en amont pour faciliter l'accès et le partage des données.

Ainsi, il faudra :

- rendre les systèmes de gestion de données interopérables aussi bien à travers les logiciels, les formats d'échange et la validation des données elles-mêmes ;
- développer et/ou utiliser une infrastructure académique ou privée, centralisée, par exemple de type « nuage » (« cloud ») ou de type hiérarchique (exemple, modèle du CERN) pour stocker les données.

Analyse et exploitation des données : l'analyse et l'exploitation des données stockées pourront être réalisées par les équipes de recherche en important localement les données utiles

ou, plus raisonnablement, compte tenu de l'importante volumétrie des données, directement dans la base de données centralisée, le « nuage » par exemple, sans importation locale des données. Dans le premier cas, chaque équipe, ou presque, devrait être équipée non seulement des outils informatiques et logiciels appropriés au défi des « big data » mais disposer des compétences nécessaires à ces tâches. Par exemple, ces équipes devraient disposer de compétences bioinformatiques, mais également de compétences techniques de type informatique pour résoudre les problèmes encore instables à ce jour. Ainsi, les questions de la vitesse de transfert des données et le maintien de l'intégrité des données transférées sont encore des préoccupations aujourd'hui. À ce jour, certaines solutions paraissent plus raisonnables que d'autres :

- développer et/ou utiliser un « cloud » informatique offrant un environnement sûr (plateformes) d'analyse de données et de sauvegarde des résultats, avec données, logiciels de gestion et d'analyse, modèles d'analyse et espaces de stockage des résultats hors-sites, consultables à distance et à la demande ;
- développer et mettre à disposition des équipes de recherche une plateforme centralisée de soutien technique, comportant des informaticiens, et méthodologique, comportant des bio-informaticiens ;
- soutenir la formation des compétences nécessaires au développement et à la pérennisation de la chaîne allant du recueil au partage des données intégrées ;
- prévoir et favoriser le développement communautaire, par exemple académique, à l'échelon national ou européen, de méthodes d'analyses, de calcul et de modélisation (par exemple, algorithmes), de programmation, de développement de licences de partage et autres outils utiles à l'environnement des « Big data ».

Les structures contribuant à la production de données

Structures	Nbre	Missions	Interfaces	Données
Les Centres de traitement des données (CTD)	11	Soutien logistique et méthodologique aux projets de recherche clinique, en particulier en matière de gestion des données, de contrôle qualité et d'analyse des données	Intergroupes coopérateurs, PHRC, CLIP ²	Gestion Stockage Traitement
Les Équipes mobiles de recherche clinique (EMRC)	26	Appui, pour les investigateurs, de personnels qualifiés (attachés de recherche clinique, techniciens d'étude clinique) pour assurer les inclusions et la qualité des données	Intergroupes coopérateurs, PHRC	Recueil Qualité
Les Plateformes de génétique moléculaire (PFGM)	28	Réalisation des tests moléculaires : diagnostiques, pronostiques, permettant de définir l'accès aux thérapies ciblées des cancers et d'effectuer le suivi de la maladie	SIRIC, CLIP ² , Intergroupes coopérateurs, Dispositif cancers rares	Production Recueil : base de données Poumon : Projet Biomarqueurs France piloté par l'IFCT
Laboratoires d'oncogénétique constitutionnelle	25	Réalisation des tests moléculaires pour identifier des personnes à haut risque génétique de cancer		Production Recueil : base de données des mutations des gènes BRCA et MMR
Les Tumorothèques	58	Organisation et rationalisation de la conservation des ressources biologiques et de la mise à disposition pour la recherche en cancérologie	SIRIC, CLIP ² , Intergroupes coopérateurs, Dispositif cancers rares	Recueil Stockage et qualité
Les Bases de données clinicobiologiques	9 appel à projets en cours	Constitution autour d'une pathologie commune, des bases clinicobiologiques associées à des échantillons biologiques. Organisation et optimisation du recueil de l'intégration et de l'exploitation des données dans des projets de recherche	SIRIC, CLIP ² , Intergroupes coopérateurs, Réseaux cancers rares	Intégration, stockage, exploitation
Les Registres généralistes	(qualifiés) 12	Assurer un recueil continu et exhaustif de données nominatives dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche et de santé publique	BCB, Tumorothèques, Structures de gestion des dépistages, Réseaux cancers rares	Recueil Exploitation
spécialisés	16			
Dispositifs pour les cancers rares		Organisation et structuration des soins + structuration de la recherche	Intergroupes coopérateurs, CLIP ²	Production, Recueil, stockage, exploitation

2.3. FAVORISER LE RAPPROCHEMENT ENSEIGNEMENT/RECHERCHE ET RENFORCER LE SOUTIEN À LA FORMATION INTERDISCIPLINAIRE

Le paysage de la recherche en cancérologie a considérablement évolué ces dernières années, notamment sous l'impulsion donnée par le Plan cancer 2009-2013 qui a permis le rapprochement de centres de recherche et de centres de soins et la concentration de forces et de compétences sur huit SIRIC labellisés en 2011 et 2012. Pour les années à venir, les efforts sont à soutenir au-delà des SIRIC et améliorer l'implication de tous les Centres hospitalo-universitaires (CHU), y compris les Centres de lutte contre le cancer (CLCC) dans la recherche en cancérologie au travers mais aussi au-delà de la recherche clinique. Cet objectif n'est pas spécifique à la cancérologie mais la cancérologie pourrait être un élément moteur dans une réflexion plus globale.

De plus, des actions devraient être engagées pour responsabiliser et favoriser l'indépendance des jeunes chercheurs et soutenir la formation et l'interdisciplinarité.

2.3.1. ENCOURAGER LES INTERFACES ENTRE L'UNIVERSITÉ ET L'HÔPITAL

Au-delà des sites de recherche intégrée en cancérologie (SIRIC) récemment labellisés, une politique hospitalière de recherche en cancérologie pourrait être définie sur les CHU ainsi que sur les CLCC qui n'ont pas le label SIRIC.

L'objectif est de promouvoir la qualité scientifique de ces centres, encourager et soutenir des collaborations de recherche au-delà des centres eux-mêmes, renforcer et harmoniser les activités de recherche de ces centres avec les initiatives nationales pilotées par l'INCa et l'ITMO cancer de l'Alliance Aviesan, et mettre au cœur de leurs activités les travaux de recherche translationnelle en cancérologie.

Le but est de capitaliser sur les ressources institutionnelles de ces centres, intégrant ainsi programmes de recherche fondamentale, clinique et de santé des populations en un grand programme transdisciplinaire et translationnel, construit et réalisé dans une interaction étroite entre chercheurs et cliniciens. La recherche translationnelle fait appel à une organisation du travail et des échanges qui supposent une évolution des pratiques et des méthodes.

Actions à envisager

1. Mettre en place un appel à projets pour les CHU et les CLCC qui démontrent des activités de recherche exemplaires faisant le lien entre clinique, santé des populations et prévention afin de renforcer les interfaces recherche et soins ;
2. Ce programme pourrait être accompagné d'efforts spécifiques pour le soutien à la formation initiale des cliniciens cancérologues et mettre en jeu à la fois des leviers locaux d'initiative hospitalière et universitaire et des leviers nationaux pilotés par l'INCa qui permettent de façon complémentaire et coordonnée le financement de Master 2, PhD, stages à l'étranger, décharges d'activité hospitalière ;
3. Mettre en place les conditions facilitant des recrutements de personnels hospitalo-universitaires concertés entre les besoins cliniques et de recherche.

Les attentes des centres qui bénéficieraient de tels financements sont :

- être les centres majeurs pour contribuer aux découvertes de la nature même des cancers et le développement d'approches plus efficaces de prévention, diagnostic et traitement ;
- contribuer de manière significative au développement de ressources partagées pour la recherche ;
- collaborer et coordonner les efforts de recherche translationnelle avec les autres programmes dédiés et pilotés par l'INCa et la DGOS.

Les impacts attendus de cette démarche sont de conduire à une meilleure cohérence des démarches hôpital/université/centre de recherche en cancérologie, d'optimiser l'utilisation des plateformes *Cancer* associées aux CHU, d'améliorer la formation des jeunes cancérologues.

2.3.2. SOUTENIR LA CRÉATION DE CHAIRES D'EXCELLENCE DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

La cancérologie constitue un terrain particulièrement approprié au déploiement de la recherche translationnelle par le rythme soutenu des avancées dans la description des événements moléculaires et cellulaires impliqués dans l'oncogenèse, ainsi que le développement des nouvelles technologies haut débit qui offrent une opportunité unique pour traduire ces découvertes en bénéfices tangibles pour les patients grâce à une démarche de prise en charge personnalisée.

La création de chaires d'excellence de recherche translationnelle permettrait d'enrichir les dispositifs de soutien mis en place ces dernières années par la promotion par l'Université d'une culture de la recherche translationnelle en cancérologie au travers de programmes d'enseignement et de recherche construits dans une logique de continuum avec les soins hospitaliers.

Les chaires de recherche translationnelle en cancérologie permettraient de valoriser le parcours professionnel hospitalo-universitaire de médecins et de pharmaciens qualifiés dans cette recherche, de développer des domaines de recherche prioritaires en cancérologie et de promouvoir des enseignements pluridisciplinaires qui renforceront la qualité et la visibilité de cette recherche.

Les objectifs spécifiques sont :

En matière d'enseignement : développer par la formation une culture partagée de la démarche de recherche translationnelle, organiser et animer un programme d'enseignement sous forme de séminaires et d'ateliers.

- Séminaires animés par des experts scientifiques internationaux invités à séjourner dans le cadre de la chaire pour un partage d'expériences organisationnelles et scientifiques.
- Ateliers de formation méthodologique (biostatistiques, analyses bioinformatiques, data management, etc.) et technologique (analyses génomiques haut débit, imagerie, etc.)

En matière de recherche : conduire, au sein d'un hôpital ou d'une structure dédiée (SIRIC), un programme de recherche sur une thématique définie, s'appuyant sur des interfaces entre la recherche fondamentale et la recherche clinique ; donner de la visibilité à un domaine/un champ/une démarche de recherche originale et/ou prioritaire ; développer des collaborations européennes/internationales et inscrire le programme de la chaire dans un réseau international.

Les thèmes prioritaires pour la recherche translationnelle sont :

- *médecine personnalisée* : développement de nouveaux tests diagnostiques et de tests compagnons associés à la mise sur le marché de nouvelles molécules thérapeutiques ; développement d'alternatives aux essais cliniques ;
- *nouvelles technologies thérapeutiques* : développements de la chirurgie, de la radiobiologie, de l'imagerie interventionnelle etc.
- *explorations post-génomiques* : validation fonctionnelle et interprétation d'anomalies génomiques identifiées par les techniques à haut débit
- *biologie intégrative* : intégration des données issues des analyses de génomique avec les données cliniques et épidémiologiques pour la définition d'algorithmes décisionnels ; développement de programmes de recherche en biologie issus de l'intégration des données cliniques et épidémiologiques (« reverse-phase »).

En matière de transfert : développer les interfaces avec le tissu industriel, pharma et biotech, renforcer et développer des liens avec les structures nationales et locales en charge de la valorisation.

Actions à envisager

Le premier appel à candidatures conjoint INCa-CPU (Conférence des Présidents d'Université) pourrait être lancé dès fin 2013 pour la création de **3 chaires mixtes INCa-Université la première année et 2 la seconde année**. Le soutien serait apporté pour une durée de 4 ans.

2.3.3. RESPONSABILISER ET FAVORISER L'INDÉPENDANCE DES JEUNES CHERCHEURS

Ce point est d'actualité de manière générale pour la recherche et peut-être encore plus dans ses formes impliquant des interfaces médicales.

Quelques propositions concrètes peuvent être envisagées :

Les modalités d'acquisition d'indépendance en France avec les créations d'équipe : l'exemple ATIP/Avenir (une version à 5 ans)

Le principe d'une sélection compétitive pour l'obtention de moyens permettant de développer un programme de recherche novateur et indépendant est excellent pour nourrir le tissu scientifique français. Les actions conduites dans le cadre des programmes ATIP/Avenir sont à poursuivre et à développer.

Néanmoins, force est de constater que la durée de 3 ans avec possibilité d'allongement à 5 ans reste insuffisante au regard des actions menées à l'étranger par exemple pour préparer une transition harmonieuse pour la suite. Une durée de 5 ans + 2 ans est généralement adoptée dans d'autres structures dans des pays voisins avec un accompagnement, évaluation/conseil après 3 ans, puis après 5 ans afin de préparer des transitions d'un site à un autre et assurer des flux dynamiques de compétences entre différentes structures.

Actions à envisager

1. Proposer d'assurer deux années supplémentaires sur des projets ATIP/Avenir, sélectionnés par les EPST (établissements publics à caractère scientifique et technologique) avec leurs critères actuels, dans le domaine du cancer ou proche du cancer. Ainsi, un programme sur 5 ans serait sécurisé et comparable au format des ERC Juniors.
2. Proposer deux années supplémentaires pour aller à 7 ans après une évaluation sélective.
3. Encourager la mise en place d'un suivi (*mentoring*) pour les groupes juniors ; des outils à cet effet pourraient être proposés.
4. Inciter les jeunes chercheurs à piloter de grands programmes nationaux, par exemple le programme libre de recherche en biologie et sciences du cancer, programme libre en recherche translationnelle ; ces programmes sont très largement portés par des chercheurs seniors très visibles, certains d'entre eux coordonnant ou étant associés à un grand nombre de demandes. Une politique incitative vis-à-vis de programmes portés par de jeunes chercheurs en cancérologie permettrait de continuer à alimenter des programmes innovants en garantissant l'indépendance des porteurs (budgets réservés ou programmes ciblés).

Avant l'étape Équipe junior, des réflexions sur la formation interdisciplinaire et plus d'indépendance

Les associations telles que la Fondation ARC, la Ligue, la Fondation pour la Recherche Médicale contribuent au soutien des jeunes qui s'engagent dans la recherche en cancérologie par des bourses de master, thèse et postdocs.

Les projets de recherche translationnelle quant à eux reçoivent un soutien dédié de l'INCa et de l'ITMO cancer de l'Alliance Aviesan ; ces financements permettent de préparer les plus jeunes à des conditions d'indépendance. Des projets interdisciplinaires favoriseraient l'émergence de compétences aux interfaces, compétences de plus en plus nécessaires dans le contexte de l'évolution du périmètre de la recherche et de la médecine du cancer.

Actions à envisager

Envisager des programmes originaux spécifiques, compétitifs, intégrant un travail entre deux laboratoires avec des expertises différentes, un peu comme les programmes EIPODS entre deux laboratoires à l'EMBL.

2.3.4. SOUTENIR LA FORMATION ET L'INTERDISCIPLINARITÉ

Les formations mixtes de haut niveau

L'importance des formations pluridisciplinaires comme biologie-mathématiques, biologie-physique, etc. est depuis longtemps admise. Depuis 2010, l'INCa, relayé en 2011 par l'ITMO Cancer, soutient notamment l'École Doctorale « Frontières du vivant » (Paris 5 et Paris 7) ; il existe d'autres instituts (comme l'institut Curie en partenariat avec différentes universités et ED) qui soutiennent ce type de formation. Les efforts vont du plus fondamental avec des études cellulaires et développementales dans lesquelles les applications des mathématiques-informatique au traitement de données biologiques complexes (génomique et post-génomique) sont dans les démarches actuelles jusqu'à développer également des formations plus tournées vers des applications « cancer ».

Actions à envisager

Renforcer le soutien, sur la base de sujets sélectionnés de manière compétitive, des bourses de thèses et/ou des masters (la sélection pourrait s'appuyer sur le travail des Ecoles Doctorales).

La formation des futurs oncologues à la biologie

L'INCa pourrait intervenir pour soutenir des formations pour les médecins ouvrant sur la biologie. Des actions incitatives impliquant que les formations actuelles de cancérologie s'associent ou travaillent en concertation avec des institutions offrant des formations importantes en biologie, en mélangeant des étudiants de plusieurs horizons dans un espace faisant la place à la dimension internationale, seraient un atout intéressant.

2.4. SOUTENIR UNE RECHERCHE FRANÇAISE EN CANCÉROLOGIE AMBITIEUSE POUR DES BÉNÉFICES RAPIDES ET SIGNIFICATIFS POUR LA POPULATION ET LES PATIENTS

Dans l'esprit du public, la lutte contre le cancer a pour objectifs d'éviter aux individus comme aux populations l'apparition de cancers, de les diagnostiquer précocement pour un traitement court et peu invalidant, de les guérir et de bénéficier autant que possible d'une qualité de vie équivalente à la phase antérieure au diagnostic.

Ces dernières décennies, des progrès majeurs ont été réalisés dans la lutte contre les hémopathies, les cancers du sein ou des testicules. Cependant, une accélération du progrès reste espérée dans de nombreuses pathologies cancéreuses, notamment celles qui ont un pronostic sombre comme le cancer du pancréas ou les cancers du poumon, pour lesquels aucun progrès thérapeutique décisif n'a été obtenu, ou les tumeurs cérébrales.

Les Plans cancer 2003-2007 puis 2009-2013 ont permis de soutenir chaque année de nombreux projets de recherche et d'identifier ou de mettre en place des infrastructures, outils, réseaux de recherche compétitifs. Ainsi, le Plan cancer 2009-2013 aura consacré près de 469 millions d'euros pour soutenir la recherche en cancérologie dans toutes ses dimensions.

La recherche française en cancérologie est donc logiquement armée pour concevoir, faire émerger et conduire des projets ambitieux dans le but spécifique de réduire l'incidence, la mortalité et la morbidité des cancers. Une des contributions majeures est la reconnaissance par l'INCa des intergroupes coopérateurs autour des grandes pathologies cancéreuses, susceptibles de porter des grands projets nationaux ciblant ces objectifs.

Actions à envisager

Réserver une part du budget de chaque appel à projets de recherche de l'INCa en recherche clinique et en sciences humaines et santé publique au soutien de projets ayant pour objectifs de significativement réduire les risques et l'incidence des cancers graves et améliorer la qualité de vie des patients.

Les appels à projets de recherche de l'INCa, dont certains sont conduits avec ses partenaires, couvrent l'ensemble des disciplines et des domaines de la lutte contre le cancer. Ces appels à projets ne sont pas ciblés et les thèmes sont laissés à l'initiative des chercheurs. Bien que tous ces projets soient compétitifs, ils abordent des questions dont les enjeux sont inégaux. Ainsi, sur une période de dix ans, ces appels à projets ont financé plus d'essais cliniques de phases précoces que d'essais cliniques de phase III (2,5 à 3 fois plus, certaines années). Malgré le sentiment d'urgence éprouvé par le public, les patients et leurs proches, la durée de réalisation de ces projets fixée par les chercheurs n'est pas un critère d'évaluation décisif. La capacité d'inclusion rapide doit être un critère sélectif afin d'arriver au terme des études dans un délai raccourci.

L'implication d'équipes et d'infrastructures de recherche ambitieuses et compétitives dans la résolution des questions liées à la gravité, la durée et la toxicité des traitements est nécessaire. Pour inciter les équipes de chercheurs, en particulier les meilleures d'entre elles, à concevoir et soumettre des projets ciblant ces aspects il faudrait explicitement leur réserver une part significative des budgets des appels à projets, estimée à 50 %. Ces défis scientifiques seraient conduits dans le cadre de collaborations entre les équipes les plus compétitives ou portés par les intergroupes coopérateurs. Ainsi, un soutien à des études portant sur les faibles doses d'irradiation pourrait bénéficier à la prévention secondaire et tertiaire.

2.4.1. SOUTENIR LES PROJETS DE RECHERCHE AYANT POUR BUT EXPLICITE DE RÉDUIRE SIGNIFICATIVEMENT LES RISQUES ET L'INCIDENCE DES CANCERS

Les projets de recherche, notamment en prévention, en épidémiologie, en santé publique (SP) et en recherche interventionnelle, seront soutenus s'ils représentent la perspective de contribuer à ralentir ou inverser une courbe croissante ou accélérer la diminution de l'incidence.

Il s'agirait par exemple de projets d'identification et d'analyse de facteurs de risques de cancers qui restent peu ou pas encore connus, de facteurs de risque ayant un impact important dans la survenue de cancers, ou de facteurs de risques modifiables par des projets d'intervention incluant l'estimation projetée de leur effet.

Cet objectif nécessite de renforcer les actions de l'INCa pour attirer dans le domaine du cancer et faire collaborer les meilleures équipes de recherche en sciences humaines et sociales (SHS), épidémiologie ou en santé publique, de favoriser les projets de recherche translationnelle visant à la compréhension des observations épidémiologiques ou en santé publique par des études fondamentales ou biologiques.

Actions à privilégier

1. Identifier et mettre à la disposition des chercheurs des méthodes et outils innovants en matière de recherche en SHS, épidémiologie, santé publique et recherche interventionnelle.
2. Organiser et soutenir des réseaux collaboratifs de chercheurs.
3. Renforcer le budget de l'appel à projets de recherche translationnelle et concentrer plus de moyens pour la compréhension des facteurs de risques comportementaux et environnementaux.

2.4.2. IDENTIFIER ET ASSURER LE SUIVI RAPPROCHÉ DES PROJETS DE RECHERCHE COGNITIVE POUVANT AVOIR DES RETOMBÉES OU DES APPLICATIONS SIGNIFICATIVES À COURT OU MOYEN TERMES DE RÉDUCTION DE L'INCIDENCE, DE LA MORTALITÉ ET D'AMÉLIORATION DE LA QUALITÉ DE VIE DES PATIENTS

Les résultats de la recherche fondamentale peuvent offrir un large éventail d'opportunités, d'idées, de voies de recherche de validation et des applications cliniques. Un soutien financier d'envergure à l'innovation technologique pour mettre en application des avancées fondamentales est indispensable.

Actions à envisager

1. Rendre systématique la description des retombées ou des applications potentielles ou attendues des projets ambitieux dans les dossiers soumis aux appels à projets. En faire un des critères forts d'évaluation par les comités.
2. Identifier une ligne financière significative dédiée aux projets d'équipes soutenant ces approches.
3. Améliorer au sein de l'INCa les modalités de suivi et d'accompagnement scientifiques des projets de recherche.

2.4.3. SOUTENIR LES PROJETS DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE ET EN SCIENCES HUMAINES SOCIALES AYANT POUR OBJECTIF D'AMÉLIORER FORTEMENT LA QUALITÉ DE VIE DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCERS

L'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de cancer est un objectif majeur du ministère de la Santé et de l'INCa, notamment dans la réalisation des actions du Plan cancer 2009-2013. Elle constitue ainsi un axe de recherche dans plusieurs appels à projets gérés par l'INCa, en particulier l'appel à projets libre de recherche en SHS, épidémiologie et santé publique, et l'appel à projets du PHRC Cancer.

Actions à envisager

1. Réaliser une évaluation scientifique des projets de recherche financés et qui ont pour objectif l'amélioration de la qualité de vie.
2. Promouvoir l'axe de recherche sur la compréhension de la qualité de vie et de sa mesure dans les appels à projets de recherche clinique.

2.4.4. IDENTIFIER, SOUTENIR ET SUIVRE LES ESSAIS CLINIQUES AYANT POUR OBJECTIF L'AMÉLIORATION AMBITIEUSE DE LA SURVIE GLOBALE DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCERS

Des avancées thérapeutiques majeures ont été réalisées pour un certain nombre de cancers ces dernières années. Plusieurs cancers, tels que les cancers du pancréas, les tumeurs cérébrales, les cancers des ovaires, les cancers du poumon et de la vessie restent encore des défis pour la recherche. Les cancers rares représentent également un défi scientifique, en raison notamment de la difficulté à entreprendre des essais cliniques. L'INCa devrait inciter les équipes à concevoir et soumettre des essais cliniques visant à améliorer significativement la survie, et, dans un certain nombre de situations, des grands essais cliniques pragmatiques proches de la réalité des soins visant à généraliser des bonnes pratiques et à réduire l'aléa thérapeutique et la perte de chance. Cet objectif doit être complété par des essais visant spécifiquement la désescalade thérapeutique et la réduction des séquelles des traitements.

Une approche collaborative entre équipes *via* les intergroupes coopérateurs est de nature à atteindre ces objectifs. Les intergroupes coopérateurs labellisés par l'INCa sont des réseaux collaboratifs et compétitifs à dimension internationale, capables de conduire rapidement des essais cliniques de phase III. Ils ont une capacité démontrée à fédérer les équipes de chercheurs, recrutent plus de 25 % des patients inclus chaque année dans les essais cliniques en cancérologie en France (près de 10 000 patients en 2011) et contribuent pour environ 4/5^{ème} des publications françaises d'origine académique dans des journaux scientifiques internationaux référencés. Leur soutien financier et institutionnel est à renforcer.

Actions à privilégier

1. Financer un appel à projets de recherche spécifique à la compréhension, à la prévention et à la réduction à court et moyen termes des séquelles des traitements.
2. Modifier le ratio de financements entre essais cliniques précoces et essais cliniques de phase III par les appels à projets gérés par l'INCa et réserver une partie importante du budget du PHRC Cancer aux grands essais cliniques visant à améliorer la survie globale des patients et à la désescalade thérapeutique.
3. Confier aux intergroupes coopérateurs labellisés par l'INCa la conduite de grands essais cliniques de phase III ayant des objectifs d'amélioration de la survie et de réduction des séquelles en réservant à ces intergroupes un financement compétitif (50 % du PHRC).
4. Agir en interaction avec la DGOS dans la réflexion concernant l'identification, la reconnaissance et le soutien aux réseaux d'investigation clinique.
5. Renforcer le programme de labellisation des intergroupes coopérateurs avec l'intégration de nouveaux groupes coopérateurs et l'articulation entre intergroupes coopérateurs.
6. Mettre en œuvre les partenariats public-privé pour la conduite des essais cliniques de phase III et développer une politique européenne de coopération autour des essais cliniques.

2.4.5. RÉDUIRE LE FOSSÉ ENTRE LA RECHERCHE ET LES PRATIQUES

Implémenter l'utilisation en pratique clinique des résultats de la recherche pour réduire le fossé entre la recherche et les pratiques et réduire les pertes de chance

Le transfert des résultats de la recherche vers les pratiques au bénéfice des populations et des patients reste complexe dans tous les types de cancer en dépit des recommandations des agences sanitaires. Y contribuent des facteurs économiques, des facteurs organisationnels et culturels en raison de la séparation entre environnements de recherche et espaces des pratiques. Ce fossé entre recherche et pratiques peut conduire à des retards, à des dérives voire à des mauvaises pratiques. L'INCa, en interaction avec ses partenaires, doit proposer et mettre en place des actions permettant de soutenir des projets visant à réduire ce fossé entre recherche et pratiques.

Actions à envisager

1. Soutenir des projets de recherche avec un objectif d'identifier et d'analyser les facteurs et les conditions du transfert des résultats de la recherche dans les pratiques, leur prise en compte dans la décision publique, leur appropriation par les publics.
2. Proposer à la DGS le positionnement de l'appel à projets de recherche interventionnelle de l'INCa comme outil contribuant au processus de la décision publique pour les questions de santé publique.

Pour la recherche clinique, la conduite d'essais thérapeutiques, tout spécialement dans les établissements de soins, reste encore perçue par les personnels soignants, les responsables administratifs hospitaliers, les patients et leurs proches comme une activité extra-clinique au sens où elle apparaît non pas comme une alternative de prise en charge médicale mais plutôt comme une « expérimentation » dont la pratique quotidienne des soins peut se passer. Pour de nombreux patients atteints de cancer, l'essai thérapeutique peut être la seule proposition de soins curatifs à disposition.

Actions à envisager

Interagir avec la DGOS pour expérimenter dans quelques établissements de soins, l'intégration dans les pratiques de soins quotidiens en cancérologie, les essais cliniques visant à améliorer la survie globale, la qualité de vie, la désescalade thérapeutique et la réduction des séquelles thérapeutiques.

De façon plus générale, le **transfert des innovations** dans les pratiques serait naturellement une priorité, dès lors que dans ce cas, ces innovations contribueraient à l'ambition de réduire l'incidence, la mortalité et la morbidité liées aux cancers.

Actions à envisager

Accélérer la mise en place du programme de l'INCa pour détecter, faire émerger, accompagner et diffuser les innovations.

S'assurer par la recherche que les résultats observés dans les pratiques sont conformes et comparables aux résultats obtenus en recherche

Le fossé entre recherche et pratiques peut également conduire à obtenir des résultats significativement inférieurs (taille de l'effet) dans les pratiques à ceux obtenus par la recherche. Pour optimiser les résultats tirés de la recherche au bénéfice des populations et des patients, l'INCa pourrait soutenir explicitement des projets de recherche ayant pour objectifs de comprendre les mécanismes, les stratégies et les conditions de reproduction de la taille des effets obtenus en recherche dans les pratiques de santé publique et dans les pratiques cliniques.

Optimiser les résultats de la recherche dans les pratiques de prévention, de dépistage ou de soins

Une fois identifiés les facteurs et les mécanismes limitant la reproduction dans les pratiques des résultats de la recherche et de leur taille d'effet, le soutien à la recherche consacrée à les réduire devrait y être associé. Plusieurs appels à projets gérés par l'INCa pourraient être utilisés dans ce but.

L'appel à projets de recherche interventionnelle et les appels à projets sur la qualité des soins contribueraient ainsi par exemple à financer des projets visant à agir sur de tels facteurs et mécanismes pour optimiser dans les pratiques la reproduction de la taille des effets observés par les résultats de la recherche.

De la même façon, certaines tumeurs rares ou pour lesquelles des dérives thérapeutiques ont été observées, devraient être exclusivement traitées dans des centres experts.

Actions à envisager

1. Soutenir les projets de recherche ayant pour objectif d'identifier et de réduire les facteurs limitant la taille des effets des pratiques en comparaison à la taille de l'effet observée en recherche.
2. Interagir avec la DGOS pour faire évoluer le texte de l'axe « Parcours des soins » de l'appel à projets du Programme de Recherche Médico-Economique cancer (PRME-K) pour permettre aux équipes de recherche de conduire des projets visant à reproduire les conditions optimales assurant de reproduire les résultats de la recherche dans les pratiques.

2.5. RELEVER LES NOUVEAUX DÉFIS DANS LA LUTTE CONTRE LE CANCER : PERSPECTIVES EUROPÉENNES ET INTERNATIONALES

2.5.1. LES COLLABORATIONS EUROPÉENNES

Au-delà du Partenariat européen de lutte contre le cancer (EPAAC), poursuivre et élargir la coordination de la recherche sur le cancer dans les phases précoces des essais cliniques. Perspectives dans le cadre d'Horizon 2020 et synergies potentielles avec l'IMI2 (Initiative pour des Médicaments Innovants 2)

Les essais cliniques de phases précoces doivent bien être considérés comme le premier jalon de la mise en œuvre d'une médecine personnalisée/de précision et mises en œuvre dans le cadre d'actions concertées et de partenariats stratégiques public-privé. Le groupe de travail 8 de l'EPAAC a été déterminant pour élaborer un premier schéma de coordination européenne sur la recherche dans le cadre d'essais cliniques de phases précoces en oncologie. Le renouvellement de l'Initiative pour des Médicaments Innovants dans le cadre d'Horizon 2020 est une opportunité pour poursuivre le développement de cette action et parvenir à un cadre organisationnel paneuropéen utilisant le dispositif public-privé de l'IMI2. Les travaux réalisés dans le cadre du groupe de travail 8 ont clairement fait émerger deux domaines cibles pour la phase précoce des essais cliniques : i) basés sur le diagnostic moléculaire ; ii) ciblant une association de thérapies ciblées.

Les progrès dans la détermination du profil moléculaire des tissus tumoraux ont ouvert la voie aux traitements anticancéreux ciblés. Le profil moléculaire tumoral guide désormais la thérapie et est devenu un facteur décisif. L'autorisation de commercialisation des thérapies ciblées requiert l'analyse moléculaire et exige le développement d'un cadre organisationnel adapté pour garantir un accès équitable à la détermination du profil moléculaire tumoral pour tous les patients. Les essais de phases précoces reposant sur des biomarqueurs sont des composantes importantes du cadre général. Ils sont indispensables pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des nouveaux médicaments, les nouvelles stratégies thérapeutiques ou les voies d'administration et pour choisir les posologies et les durées de traitement optimales. Ils impliquent la coordination des ressources entre les secteurs public et privé pour examiner toutes les indications potentielles et élaborer de nouveaux protocoles d'essais cliniques. L'Initiative pour des Médicaments Innovants est certainement le lieu approprié permettant d'atteindre le niveau de réflexion collective nécessaire

entre les industries pharmaceutiques et les représentants universitaires sur ces nouveaux types d'essais.

Les thérapies ciblées ont également montré certaines limites. La plus importante d'entre elles est le développement potentiel d'une résistance par les cellules cancéreuses. L'association des thérapies ciblées avec d'autres thérapies ciblées ou avec des thérapies plus traditionnelles est une voie prometteuse, car elle peut surmonter la résistance, entraîner une synergie des effets des médicaments et augmenter l'efficacité du traitement. Le grand nombre de médicaments ciblés offre de nombreuses opportunités d'amélioration des traitements. La collaboration entre les entreprises devrait faciliter l'accès à plusieurs associations et médicaments et elle devrait stimuler la collaboration avec des groupes universitaires. Là encore, l'IMI semble offrir une plateforme de choix pour entamer des discussions et mener ce type d'étude.

Promouvoir une nouvelle action européenne concertée et de soutien dans le domaine de la médecine personnalisée (CSA PerMed)

La mise en œuvre de la médecine personnalisée constitue un défi majeur en Europe et au-delà. Elle requiert des stratégies appropriées de gouvernance au niveau européen, car elle va à l'encontre de l'organisation des systèmes de santé actuels. Elle implique des réorganisations stratégiques de la recherche académique et industrielle pour soutenir ces changements organisationnels. Un consortium de 28 agences publiques et privées, organismes gouvernementaux, professionnels de la santé, entreprises privées, organismes réglementaires et organisations caritatives, représentant 14 pays, a uni ses forces pour accélérer le développement et l'utilisation de la médecine personnalisée en Europe et a soumis une proposition pour une « Action concertée et de soutien » intitulée : **Médecine personnalisée en 2020 et au-delà – Préparer l'Europe à ouvrir la voie mondiale (PerMed)**. Cette proposition, coordonnée par le ministère fédéral allemand de l'Éducation et de la Recherche, a été retenue par la Commission européenne et devrait débiter fin 2013. Elle définit un plan de travail pour développer une vision commune et une feuille de route afin de favoriser le développement et l'utilisation de la médecine personnalisée en Europe. Le consortium commencera par évaluer les ressources disponibles en matière de recherche et d'innovation, identifier les principales organisations, les carences et les besoins et elle déterminera un mécanisme permettant de déployer des activités communes dans le cadre d'Horizon 2020, notamment l'alignement des politiques de recherche. Une feuille de route

définira les objectifs à long terme et fournira un cadre indicatif pour aider à planifier et coordonner les développements de technologie et de système. Les domaines thématiques seront identifiés au cours de 2 ateliers auxquels participeront des personnes représentant un vaste éventail de parties prenantes (entreprises médicales, organisations caritatives, représentants des systèmes de soins de santé, cliniciens et chercheurs dans un certain nombre de disciplines et représentants d'organismes du secteur public). La feuille de route recueillera l'étendue des opinions exprimées dans ce vaste groupe de parties prenantes. L'INCa contribuera au groupes de travail n°1 « Inventaire des activités, acteurs principaux et identification des manques et des besoins » et n°3 « Recommandations pour le développement stratégique (programme de recherche) ». Le projet durera 24 mois (2013-2015).

Développer une nouvelle action commune pour atteindre les objectifs du Partenariat européen pour la lutte contre le cancer défini dans la Communication de la Commission COM(2009)291 du 24 juin 2009

Cette nouvelle action conjointe, appelée « CANCON » a pour objectif d'élaborer un guide européen pour améliorer la qualité de la prise en charge globale du cancer. Le guide en abordera divers aspects, avec l'objectif d'améliorer la qualité des programmes de dépistage du cancer, de mieux intégrer les soins du cancer par des modèles en réseaux, de promouvoir des approches communautaires de soins primaires et des efforts concertés dans tous les aspects de la survie et de la réadaptation, notamment les soins de soutien et les soins palliatifs. L'autre activité principale concerne l'organisation d'une plates-forme, fournissant aux États membres l'occasion de discuter et de partager des informations et des connaissances sur des domaines thématiques, au fur et à mesure que le guide sera développé. Cette action contribuera à atteindre les objectifs du Partenariat européen de lutte contre le cancer définis dans la Communication de la Commission COM(2009)291 du 24 juin 2009 sur les Actions contre le cancer : Partenariat européen (EPAAC). Elle s'appuiera sur ses réalisations et sur les résultats des précédentes actions de lutte contre le cancer dans l'UE. CANCON regroupe actuellement 26 partenaires associés issus de toute l'Europe. Les bénéfices anticipés sont un savoir pluridisciplinaire européen, des interventions innovantes, de futures directives pour améliorer les soins du cancer et la qualité de vie des patients cancéreux et une réduction globale des inégalités entre les États membres. L'INCa dirigera le groupe de travail n°8 « Survie et réadaptation », qui concerne la continuité de vie des patients du traitement au rétablissement et au-delà.

Le groupe de travail n°8 aborde les thèmes suivants : rôle des médecins généralistes et des spécialistes pour apporter des soins de suivi aux survivants du cancer, prise en charge des effets médicaux et psychosociaux tardifs et à long terme du cancer et de ses traitements, aspects professionnels de la survie sur les patients et la société et importance de la planification des soins aux survivants.

L'INCa contribuera également au groupe de travail n°6 « Lutte intégrée contre le cancer », qui vise à faire évoluer le concept de centre de lutte contre le cancer intégré vers celui de réseau. Les objectifs spécifiques du groupe de travail n°6 comprennent, au sein d'un cadre organisationnel en réseau, l'utilisation des recommandations cliniques et des technologies avancées par le réseau, l'accès aux essais cliniques, la prise en charge des tumeurs rares, le développement d'infrastructures communes et de la coordination professionnelle, l'intégration de la recherche et des soins.

Enfin, l'INCa contribuera au groupe de travail n°9 « Dépistage », dont l'objectif global est de créer de nouvelles recommandations pour les États membres, se basant sur les meilleures preuves disponibles, pour mettre en œuvre ou améliorer la mise en œuvre des programmes de dépistage du cancer dans la population générale.

L'Action conjointe est d'une durée de 36 mois (2014-2017).

2.5.2. LUTTE MONDIALE CONTRE LE CANCER

Alors que les maladies non transmissibles sont actuellement considérées comme de véritables épidémies devant être contrées en s'inspirant des stratégies mises en place pour les maladies infectieuses, l'utilisation des réseaux et infrastructures développées dans le cadre de la lutte contre le VIH fait sens. Cette coordination est nécessaire pour atteindre rapidement des standards internationaux et organiser la prise en charge des patients. C'est dans un contexte global où le coût humain du cancer semble s'accroître inexorablement, que s'insère notre stratégie de coopération avec les pays du Sud. Celle-ci englobe nécessairement le continuum formation – recherche – santé publique. Un travail coordonné a été mis en place avec certaines agences internationales, comme l'AIEA, les partenaires locaux et autorités de santé des pays concernés, bien sûr, et des agences et instituts français ayant établi des infrastructures à l'étranger. Des formations d'équipes de soignants ont été organisées, des projets de recherche lancés, afin de renforcer les capacités des pays ; bien que

coordonnées avec les forces locales et s'inscrivant dans un plan d'action national, ces actions restent isolées et difficiles à développer, car elles mobilisent le peu de ressources humaines disponibles. L'objectif est donc de structurer certaines actions au niveau transnational, et d'accroître encore nos activités de coordination avec les partenaires français réunis dans Aviesan Sud, avec les opérateurs qui développent une stratégie globale comme le NCI, les réseaux comme l'OAREC afin d'amplifier l'impact potentiel et de lancer des programmes qui permettraient d'encourager les investigateurs des pays du sud à aborder les questions de santé publique en s'appuyant sur la recherche et sa rigueur.

Le besoin urgent de recueillir des données épidémiologiques avec des registres en population appropriés est régulièrement réaffirmé par les spécialistes du cancer dans les pays à revenus faibles et intermédiaires. Il est nécessaire de disposer de données fiables pour guider les interventions de lutte contre le cancer, évaluer les ressources requises, convaincre les décideurs politiques dans les ministères de la santé et les autres organismes gouvernementaux et évaluer les résultats. L'Initiative mondiale pour le développement des registres du cancer dans les pays à revenus faibles à intermédiaires (GICR) organisée par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) avec le soutien de plusieurs organisations au niveau mondial aborde les problèmes complexes auxquels sont confrontés les registres du cancer dans les pays à revenus faibles à intermédiaires (disponibilité et qualifications du personnel, soutien inadéquat en technologies de l'information, vérification des données, etc.) de manière systémique. La GICR est mise en œuvre au travers de « pôles » – des centres régionaux de ressources qui peuvent apporter un soutien pour le développement des registres du cancer.

L'INCa a l'intention de collaborer étroitement avec le CIRC, en particulier avec le pôle régional d'Afrique subsaharienne, afin d'aider à mettre en place les registres du cancer, base essentielle pour la lutte contre le cancer. Les implications possibles de l'INCa comprennent le soutien d'activités de formation et l'élaboration de documents de formation pour améliorer les compétences techniques et managériales des spécialistes des données sur le cancer, avec une attention particulière dirigée vers les pays francophones.

CONCLUSION

Le lancement d'un nouveau Plan cancer en 2014 a été proposé par le président François Hollande en décembre 2012. Il a concentré ses objectifs sur cinq axes et priorités :

- 1 - Prévention, en particulier en matière de prévention primaire pour réduire fortement les cancers évitables et de prévention secondaire afin de renforcer le diagnostic précoce et réduire les effets secondaires et la mortalité ;
- 2 - Recherche, afin de mieux comprendre la maladie et accéder aux meilleures thérapies grâce à des traitements plus personnalisés ;
- 3 - Une meilleure formation des professionnels impliqués dans le traitement du cancer et dans la recherche, y compris les médecins généralistes et les infirmiers spécialistes cliniciens ;
- 4 - Améliorer la qualité des soins grâce à la coordination et l'interaction des centres de soins et du médecin traitant ;
- 5 - Améliorer la qualité de vie des patients pendant et après la maladie par un retour facilité à la vie active, un accès aux assurances, et pour les enfants une continuité dans leur vie scolaire.

Le Professeur Jean-Paul Vernant a été missionné par le Président pour établir des recommandations ; son rapport a été remis aux ministères de la Santé et de la Recherche en septembre 2013. Ce rapport sera le cadre des mesures et des actions du futur plan, actuellement en cours d'écriture par des représentants des ministères, de l'INCa, des scientifiques et experts médicaux, du public et des représentants de patients. Le futur plan devrait être rendu public au début de 2014 et sera la feuille de route des 5 prochaines années.

Les principaux résultats de la recherche sont présentés dans le présent rapport au Conseil scientifique international de l'INCa. Il s'agit de la contribution de la communauté de la recherche et de l'INCa à la réflexion commune visant à la réduction du cancer dans notre pays.

De profonds changements dans l'organisation et les instances de l'INCa ont été réalisés cette année.

Plusieurs membres du conseil scientifique international ont été renouvelés, y compris son président. Un large éventail de disciplines de la recherche sur le cancer est représenté par ces membres reconnus au niveau international. Ce sera une aide précieuse dans la prise de décisions stratégiques, non seulement en matière de recherche mais également pour des orientations en termes de qualité des soins, d'innovation et de santé publique.

Le Comité de déontologie a été remplacé par un Comité de déontologie et d'éthique, car nous sommes confrontés à la prise de décisions importantes relatives aux stratégies de dépistage, à la prévention active, à l'accès à de nouvelles thérapies personnalisées grâce à la génomique et à notre relation avec l'industrie pharmaceutique dans le cadre de la recherche.

Nos relations avec les professionnels impliqués dans le domaine du cancer, les patients et le grand public ont été clarifiées par la création d'un unique Comité des usagers et des professionnels, le COMUP ; et ce, dans le but de partager l'expérience et les perspectives des usagers et prestataires du système de santé afin d'améliorer encore la qualité, la pertinence et la valeur des stratégies de l'INCa et de conserver sa légitimité et son appropriation par l'ensemble des parties prenantes.

L'ensemble de ces priorités et changements constituent la ligne directrice de notre plan d'actions pour l'année 2014.

Professeur Agnès Buzyn

Présidente de
l'Institut national du cancer



Annexes

1. TUMOROTHÈQUES

Suivi d'activité	Recommandations	Initiatives stratégiques de l'INCa	Collaborations nationales et internationales
2005-2007			
2006 : premier rapport d'activité des tumorothèques 2007 : audit de la politique de structuration	<ul style="list-style-type: none"> • 2005 : premières recommandations de l'INCa (charte éthique, indications de cryoconservation pour les soins) • 2007 : les recommandations nationales (système de gestion d'un CRB et qualité des ressources biologiques) 		
2008-2011			
Rapports d'activité annuels 2010 : formulaire de déclaration disponible sur l'application internet Production de rapport d'activité	<ul style="list-style-type: none"> • Recommandations de l'INCa pour l'organisation locale : gouvernance et coût d'exploitation pour faciliter les partenariats • Recommandations de l'INCa pour l'organisation à l'échelle locale et du réseau : gouvernance et priorités scientifiques pour les collections nationales 	<ul style="list-style-type: none"> • 2008 : appel à projets dans la « valorisation génomique et scientifique des ressources biologiques ». (8 projets sélectionnés, 5,3 M€) • 2011 : premier appel à projets dans le cadre des bases de données spécifiques multicentriques et pluridisciplinaires : tumeurs et collections biologiques. (5 projets sélectionnés, 2,8 M€) 	<ul style="list-style-type: none"> • Projet européen BBMRI : participation active de l'INCa • BIOBANQUES (Infrastructure nationale) : l'INCa et membre du comité directeur et du conseil scientifique
2012-2013			
<ul style="list-style-type: none"> • 2012 : implémentation du rapport d'activités en ligne. Suivi exhaustif des activités sanitaire et scientifiques par type pathologique. Meilleure évaluation de l'application des recommandations 2011 de l'INCa. 	<ul style="list-style-type: none"> • 2012 : courriers de notification aux établissements de santé, informant des nouvelles modalités de soutien aux contributions scientifiques des tumorothèques selon un indice calculé à partir des données d'activités 	<ul style="list-style-type: none"> • 2012 : 2^{ème} appel à projets BCB (4 projets sélectionnés, 2,6 M€) • 2013 : développement d'une base de données nationale (collections et expertises des tumorothèques) comme outil de valorisation et d'orientation stratégique • 2013 : élaboration d'un nouvel indice de contribution scientifique qui renforce les tumorothèques qui appliquent les recommandations 2011 de l'INCa. 	<ul style="list-style-type: none"> • 2013 : lancement d'un 3^{ème} appel à projets BCB en concertation avec Aviesan (BIOBANQUES)

2. PLATEFORMES LABÉLLISÉES IBiSA

Type de plate-forme	Nom du centre	Ville
Protéomique	MaP ₃ (Marseille Protéomique) Pole Protéome de Montpellier-LR Plate-forme protéomique Paris 5 Pasteur Proteomics Protéomique Biogenouest Plate-forme de Protéomique Lille IFR 147	MARSEILLE MONTPELLIER PARIS PARIS RENNES VILLENEUVE D'ASCQ
Nouvelles thérapies, Vectorisation, Cellules souches	Plate-forme anticorps monoclonaux-PADAM	ANGERS
Imagerie <i>In vivo</i>	CYCERON Imagerie Sciences du Vivant - <i>In vivo</i> PRIME Imagerie Petit Animal Paris Descartes Plate-forme d'imagerie <i>In vivo</i>	CAEN GRENOBLE ORSAY PARIS STRASBOURG
Imagerie cellulaire	Imagerie Sciences du Vivant-in vitro Montpellier RIO Imaging Cochin Imagerie ImagoSeine PICT-IBiSA Institut Curie Imagerie cellulaire et tissulaire Toulouse RIO Imaging MICA : Microscopie Imagerie Côte d'Azur	LA TRONCHE MONTPELLIER PARIS PARIS PARIS REIMS TOULOUSE NICE
Génomique, Transcriptomique	Biopuces et Séquençage Strasbourg Transcriptomic Genomic Marseille-Luminy MGX - Montpellier GenomiX Plate-forme Puce à ADN BioGenOuest	ILLKIRCH MARSEILLE MONTPELLIER NANTES
Criblage et chimiothèque	Plate-forme ARN interférence (PARI) Plate-forme G5C PCBIS CDithem	GIF SUR WETTE GRENOBLE ILLKIRCH PARIS
Biologie structurale, biophysique	Biologie et Génomique Structurales PICT	ILLKIRCH TOULOUSE
Animalerie, exploration fonctionnelle	AniRA Fonctions du système immunitaire CARDIEX (THERASSAY) INTRAGENE-TAAM	LYON MARSEILLE NANTES ORLEANS
Autres	TILLING Immunomonitoring en Cancérologie Génomique fonctionnelle de <i>C. Elegans</i> Pharmacologie Criblage-Interactome High Throughput MAb Development	EVRY MARSEILLE MARSEILLE MONTPELLIER MONTPELLIER

3. REGISTRE DES ESSAIS CLINIQUES

Etapes importantes de la gestion du registre des essais cliniques de recherche par l'INCa

Collaborations nationales	Collaborations internationales	Chiffres
2007-2008		
Initiation du dialogue avec l'ANSM (initialement AFSSAPS)	Collaboration avec le NCI américain : la transmission directe des données des essais cliniques français pour leur enregistrement dans le registre NCI PDQ	<ul style="list-style-type: none"> • 100 essais publiés à partir de 50 promoteurs académiques. • 2008 : publication des essais cliniques menés par les industriels.
2009-2010		
<ul style="list-style-type: none"> • 2009 : passation d'un accord entre l'INCa et l'ANSM favorable à la transmission des informations relatives aux essais cliniques sur les 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 au registre pour les médecins lors des consultations multidisciplinaires des patients 	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 NCI PDQ.	Plus de 1 000 essais cliniques publiés dans le registre.
2011-2012		
<ul style="list-style-type: none"> • En tout 325 essais ont été transmis par l'ANSM (à partir de septembre 2010), 174 essais ont été inscrits dans le registre de l'INCa. • Discussion avec l'ANSM au sujet de la transmission des informations sur les essais non médicamenteux. • Collaboration avec les 3 principaux acteurs publics nationaux en matière d'assurances de soins de santé : en affichant le lien vers le registre de l'INCa sur leurs sites Internet. 		La page Internet de l'INCa la plus visitée : plus de 200 000 visites en mai 2011.
2013		
<ul style="list-style-type: none"> • Initiation d'une réflexion avec les sociétés SANTOR et SPRINGER pour le développement d'une application mobile « Registre des essais cliniques » à disposition des oncologues praticiens. • Initiation d'une collaboration avec la Ligue pour sensibiliser les comités de patients à la recherche clinique et à l'utilisation du registre des essais cliniques. 		Plus de 1 500 essais cliniques publiés dans le registre.

Répartition des essais cliniques enregistrés selon plusieurs critères au 15 mai 2013

	Total	ouverts
Total	1 546	506
Académiques	948	393
Industriels	598	113

CLASSEMENT ANATOMIQUE*	Total	ouverts
Sein	235	68
Prostate	89	36
Appareil respiratoire	164	45
Côlon et rectum	127	43
Voies aérodigestives supérieures (VADS) et ORL	77	28
Foie et voies biliaires	68	22
Appareil urinaire	61	16
Appareil génital féminin	87	29
Appareil digestif (autre que côlon et rectum)	88	26
Peau – Mélanomes	56	15
Sang – Hématologie	332	105
Système nerveux	79	25
Sarcomes	51	22
Appareil génital masculin	7	-
Système endocrinien	22	6
Métastases	64	19
Autres	142	42

*La somme peut être supérieure au total, certains essais présentant plusieurs catégories de classification.

**Comporte également les vaccins.

***Uniquement pour les essais à promotion non industrielle.

INTERVENTION*	Total	ouverts
Médicament**	1 156	433
Radiothérapie	166	57
Imagerie	91	36
Chirurgie	88	49
Greffe	51	16
Pharmacologie – Recherche de Transfert	138	62

PHASE	Total	ouverts
I	134	46
I-II	106	36
II	553	156
II-III	25	8
III	432	138
IV	28	4
Sans	268	118

TYPE DE FINANCEMENT***	Total	ouverts
Public	288	171
Industriel	266	77
Mixte	70	24
Non précisé	324	121

4. RISP : RECHERCHE INTERVENTIONNELLE EN SANTÉ DES POPULATIONS

Principales caractéristiques du programme pour 2013

Année	2013
Institution de financement	INCa
Objectifs	<ul style="list-style-type: none"> • Mobiliser la communauté des chercheurs qui explorent ces méthodes de recherche pour développer une recherche pluridisciplinaire intégrant la biologie (génétique, immunologie, carcinogénèse, etc.), l'environnement, l'épidémiologie, la santé publique et les dimensions économiques, sociales, culturelles et psychologiques. • Mettre en œuvre des interventions pour évaluer sur le terrain des actions de santé publique. • Analyser, par la recherche, l'impact de ces politiques ou les obstacles rencontrés. • Promouvoir des recherches interventionnelles testant des modifications de l'environnement, des comportements individuels (alimentaire, apports médicamenteux, vaccinations, activités sportives) et collectifs (organisation du travail). • Etendre en population les mesures ayant un impact avéré.
Financement	708 000 €
Résultats :	
Lettres d'intention soumises	10
Lettres d'intention sélectionnées	4
Projets complets reçus	3
Projets sélectionnés	3
Taux de sélection	33 %

5. CSO

La Classification scientifique commune (CSO) est un système de classification qui s'articule, pour le cancer, autour de sept catégories générales d'intérêt scientifique qui sont les suivantes :

- Biologie
- Étiologie (causes du cancer)
- Prévention
- Dépistage précoce, diagnostic et pronostic
- Traitement
- Lutte contre le cancer, survie et analyse de résultats
- Modèles scientifiques

La CSO établit un cadre qui permet d'améliorer la coordination entre les organismes de recherche et permet ainsi de comparer les portefeuilles de recherche des organismes de recherche publics, gouvernementaux et à but non lucratif. Les types de recherche financés par l'INCa, le ministère de la Santé et l'Inserm (pour ITMO Cancer) et qui sont présentés dans ce rapport sont établis sur la base de cette classification. Les différentes catégories 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

CSO 2 Étiologie

- 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

CSO 3 Prévention

- Interventions visant à prévenir le cancer : comportements personnels qui agissent sur le risque de cancer
- Science de la nutrition et prévention du cancer
- Chimio-prévention

- Vaccins
- Méthodes de prévention complémentaires et parallèles
- Ressources et infrastructures liées à la prévention

CSO 4 Dépistage précoce, diagnostic et pronostic

- Développement technologique et/ou découverte de marqueurs
- Évaluation de la technologie 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

CSO 5 Traitement

- Traitements locaux – découverte et développement
- Traitements locaux – applications cliniques
- Traitements systémiques – découverte et développement
- Traitements systémiques – applications cliniques
- Combinaison de traitements locaux et systémiques
- Méthodes de traitement complémentaires et parallèles
- Ressources et infrastructures liées au traitement

CSO 6 Lutte contre le cancer, survie et résultats de recherche

- Soins aux patients et survie
- Surveillance
- Comportement
- Analyses des coûts et prestation de soins de santé
- Sensibilisation et communication
- Soins en fin de vie
- Éthique et confidentialité dans le domaine de la recherche sur le cancer
- Approches complémentaires et parallèles en matière de soins de soutien aux patients et aux anciens malades
- Ressources et infrastructures liées à la lutte contre le cancer, à la survie et aux résultats de recherche

CSO 7 Modèles scientifiques

- Élaboration et caractérisation de modèles
- Application de modèles
- Ressources et infrastructures liées aux modèles scientifiques



Publié par l'Institut National du Cancer
Tous droits réservés – Siren 185 512 777
ISSN 1964-5961
Conception/réalisation : Agence Le Square

NOVEMBRE 2013

Pour plus d'informations
www.e-cancer.fr

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
Fax +33 (1) 41 10 50 20
diffusion@institutcancer.fr

RAPCSFRAN13