



APPEL A PROJETS 2010

Programme d'Actions Intégrées de Recherche

Cancer de la prostate

Date limite de soumission du dossier électronique: 14 décembre 2009

SOMMAIRE

1. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'APPEL A PROJETS	3
1.1 Contexte	3
1.2 Objectifs	5
2. CHAMP DE L'APPEL A PROJETS	6
2.1 Faire évoluer les techniques et stratégies de diagnostic précoce	6
2.2 Faire évoluer les options thérapeutiques pour les cancers dépistés	7
2.3 Faire évoluer les options thérapeutiques pour les cancers agressifs	7
2.4 Faire évoluer la prévention et la prise en charge des séquelles thérapeutiques.	7
3. MODALITES DE PARTICIPATION	8
4. CRITERES D'ELIGIBILITE ET D'EVALUATION DES PROJETS	10
4.1 Critères d'éligibilité des projets	10
4.2 Critères d'évaluation du projet	10
5. DISPOSITIONS GENERALES POUR LE FINANCEMENT	11
6. CALENDRIER DE L'APPEL A PROJETS	12
7. MODALITES DE SOUMISSION	12
8. PUBLICATION DES RESULTATS	12
9. CONTACT	12

1. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'APPEL A PROJETS

1.1 CONTEXTE

Le cancer de la prostate est le plus fréquent de tous les cancers en France avec 62 245 nouveaux cas en 2005 et 10 000 décès. Son incidence a augmenté de +8,5 % par an entre 2000 et 2005. Sur la même période, son taux de mortalité a décliné de 2,5 %. Cette évolution épidémiologique est en particulier due au développement du dépistage. Il représente toutefois encore 10 % des causes de décès par cancer (4^{ème} rang des cancers avec 9 202 décès par an) et le 1^{er} cancer chez l'homme.

Les grandes études randomisées (européennes et nord-américaines) montrent que le dépistage « organisé » (protocole de dépistage) réduit significativement le taux de cancers « non curables » lors du diagnostic mais génère aussi beaucoup de biopsies prostatiques inutiles et de diagnostic de cancers à faibles risques évolutifs « indolents » avec un possible sur-traitement et ses conséquences fonctionnelles sur la sexualité et la continence urinaire. La position des patients exprimée à travers leurs associations définit parfaitement l'enjeu actuel : supprimer les 10 000 morts par an par cancer de la prostate (faire le diagnostic des tumeurs à haut risque et précoce) et parallèlement, éviter les 10 000 « handicapés » urinaires et sexuels dus à un traitement inapproprié à la gravité de la maladie.

Ces dernières années, les équipes françaises ont apporté une contribution notoire non seulement en termes de participation aux études nationales et européennes, mais aussi dans des domaines de biologie personnalisée et des interactions environnement/génétique.

Dans ce contexte, l'Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC), l'Institut National du Cancer (INCa) et la Ligue nationale contre le Cancer (LNCC) ont souhaité œuvrer ensemble en unissant leurs compétences et leur savoir-faire afin de soutenir et de développer les recherches sur le cancer de la prostate. Ainsi, l'ARC, l'INCa et la LNCC mettent en œuvre conjointement un Programme d'Actions Intégrées de Recherche (PAIR) ayant pour ambition de faire coopérer toutes les disciplines scientifiques (la recherche fondamentale, la recherche clinique, l'épidémiologie, la santé publique et les Sciences Humaines et Sociales - SHS) autour de projets structurants.

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

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

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

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

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

L'Institut National du Cancer (INCa)

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

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

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

Il intervient notamment pour :

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

La Ligue nationale contre le Cancer (LNCC)

Créée en 1918, La Ligue Nationale Contre le Cancer est une association loi 1901 à but non lucratif et reconnue d'utilité publique. La Ligue est un mouvement organisé en une fédération de 103 Comités départementaux qui, ensemble, luttent dans trois directions : la recherche, l'information- la prévention-le dépistage et les actions pour les malades et leurs proches.

Le soutien à la recherche en cancérologie est une des missions principales de la Ligue contre le cancer. La politique de recherche structurée de La Ligue se traduit, entre autres, par la mise en œuvre des programmes d'envergure nationale. Soutenir des équipes de recherche d'excellence,

développer des collaborations scientifiques nationales, favoriser la réalisation d'études épidémiologiques importantes et permettre la formation des chercheurs de demain font partie des priorités de la Ligue.

La Ligue reste en 2008 le premier financeur non gouvernemental de la recherche sur le cancer. Le financement global de la recherche par la Ligue s'élève à plus de 35 millions d'euros. La position de premier financeur non gouvernemental est maintenue grâce aux Comités départementaux qui ont attribué une grande partie de leurs ressources provenant des dons et legs, au soutien à la recherche, en particulier à celui des actions nationales engagées pour progresser dans la connaissance de la maladie pour améliorer la prise en charge des malades.

1.2 OBJECTIFS

Les objectifs de programmes PAIR sont de soutenir l'ensemble des dimensions et questions de recherche dans le cadre d'une pathologie : biologie fondamentale, recherche clinique, épidémiologie, technologies innovantes, prévention, dépistage, diagnostic, traitement et aspects humains, économiques et sociaux.

L'objectif du programme PAIR Prostate est de se focaliser sur les formes précoces de cancer de la prostate et développer une recherche performante sur son origine (physiopathologie) et son développement et ses retombées en prévention primaire et secondaire.

L'approche fondamentale reste une priorité pour comprendre :

- Le phénomène de la transformation et de la progression tumorale dans le tissu prostatique. Les données de génomique doivent être amplifiées (mutations, épigénome, risque génétique...) et analysées, en mobilisant les ressources technologiques et les chercheurs pour comprendre ces étapes ;
- le rôle du vieillissement et des interactions gène/environnement ;
- le rôle du microenvironnement tumoral (hormones, récepteurs, immunité, vasculogénèse, stroma, facteurs de croissance, ...) ;
- la plasticité des tumeurs et leur dérive génomique (*exemple : l'échappement tumoral et la résistance thérapeutique, la migration, les métastases...*) ;
- les données de l'épidémiologie et de la diversité des populations, l'analyse de l'environnement et de son évolution, faisant intervenir l'analyse des registres régionaux, la toxicologie, les modèles expérimentaux ;
- les disparités économiques et sociales, les inégalités dans la prise en charge du diagnostic au traitement ;

Un objectif crucial de ce programme est d'accroître, à travers la réflexion sur les projets, la fédération d'équipes de recherche françaises et un regard original sur les questions posées à

l'interface de l'épidémiologie, des SHS, de l'économie et de la santé publique, de la biologie et de la clinique. Cette interactivité entre différentes disciplines doit permettre aux patients de bénéficier plus rapidement des avancées de la recherche. Ainsi, il est fortement recommandé de constituer dans le cadre de cet AAP, des partenariats pluridisciplinaires avec une maîtrise de programme partagée entre disciplines.

2. CHAMP DE L'APPEL A PROJETS

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

2.1 FAIRE EVOLUER LES TECHNIQUES ET STRATEGIES DE DIAGNOSTIC PRECOCE

Les outils actuels de diagnostic précoce, aussi bien biologiques (PSA) que cliniques (toucher rectal) sont peu spécifiques et pas assez sensibles et aboutissent après plus de vingt années d'utilisation à l'absence de détermination définitive sur leur rôle et leur utilité en dépistage systématique. Les études cliniques publiées récemment ayant utilisé ces outils ont montré les limites d'une telle stratégie : diagnostic d'une forte proportion de cancers latents ou indolents, impact modéré ou pas d'impact sur la survie spécifique, morbidité importante liée au diagnostic et au traitement.

Il apparaît nécessaire de revenir à des approches fondamentales pour identifier les altérations cellulaires et tissulaires précoces, celles qui sont réellement pertinentes au plan pronostic et les traduire en retombées pour les patients. Les efforts de recherche doivent donc porter vers :

- Les modifications génétiques et leur traduction protéique, la recherche de facteurs étiologiques, et leur traduction en bio-marqueurs diagnostiques sensibles et spécifiques de l'évolutivité du cancer, en imagerie susceptible d'être une alternative aux actes invasifs ;
- Une épidémiologie analytique sur le rôle du mode de vie, de l'environnement, d'agents infectieux ;
- Le rôle des stéroïdes sexuels et de leurs récepteurs dans la régulation de l'expression des gènes et leurs modifications dans la transformation tumorale ;
- Le rôle du stroma et les modifications des interactions entre stroma et épithélium ;
- L'agressivité tumorale par des techniques de biologie, histologie et imagerie médicale ;
- Le développement de modèles prédictifs en tenant compte de différents facteurs de risque (cliniques et moléculaires) et des interactions gènes/environnement afin d'apporter une aide rationnelle à la mise en place des procédures diagnostiques ou de prévention primaire (modulation de l'agressivité tumorale) intégrées dans une stratégie médico-économique ;

- L'exploitation de cohortes cliniques et/ou de biobanque (sang, tumeur, urine). L'homogénéisation et la mise en commun des données biologiques, cliniques, d'imageries, d'environnement et mode de vie dans les projets seront particulièrement appréciées.

2.2 FAIRE EVOLUER LES OPTIONS THERAPEUTIQUES POUR LES CANCERS DEPISTES

Actuellement, les options thérapeutiques classiques (prostatectomie totale, radiothérapie externe, curiethérapie) sont associées à une morbidité urinaire, digestive et sexuelle non négligeable. Une recherche, novatrice au plan technique et instrumental, est nécessaire afin de réduire ces effets secondaires en même temps qu'il est justifié de concentrer les efforts vers l'identification des patients à risque évolutif élevé. Les recherches doivent donc intégrer ces deux aspects.

2.3 FAIRE EVOLUER LES OPTIONS THERAPEUTIQUES POUR LES CANCERS AGRESSIFS

Le traitement des formes agressives reste insuffisant avec un taux important de récurrences après traitement initial (prostatectomie totale ou radiothérapie) témoignant d'une maladie micrométastatique précoce. Là encore, il reste indispensable de revenir à des approches fondamentales permettant de comprendre l'évolutivité des tumeurs, la diversité de leur comportement, susceptible de permettre d'identifier de nouvelles cibles moléculaires et de conduire à de nouveaux médicaments. Seront particulièrement appréciés :

- des études de recherche et de validation de signatures moléculaires témoignant d'un déterminisme métastatique précoce et de la sensibilité (ou de la résistance) de la tumeur aux différents traitements disponibles ;
- des essais thérapeutiques basés sur la caractérisation moléculaire des tumeurs et/ou de leur microenvironnement ;
- des essais à visée diagnostique ou thérapeutique basés sur des technologies ou des combinaisons de technologies innovantes ;
- des études de modélisation biologique des phases de la maladie visant à explorer la carcinogénèse ou le rationnel des thérapies innovantes.

2.4 FAIRE EVOLUER LA PREVENTION ET LA PRISE EN CHARGE DES SEQUELLES THERAPEUTIQUES.

L'incidence précise des séquelles fonctionnelles post-thérapeutiques est difficile à déterminer faute d'études adéquates et comparatives entre les différentes techniques opératoires. En termes de comparaison de prostatectomie et des techniques d'irradiation, peu de données sont disponibles et montrent des variabilités entre les séries, par exemple sur l'incontinence urinaire, allant de 15 à 40 % des patients.

Seront particulièrement attendues des études :

- d'identification de profils de susceptibilité des patients pour développer des complications et séquelles en fonction des traitements proposés par l'utilisation de marqueurs et de modèles prédictifs ;
- de compréhension des mécanismes et de la physiopathologie des séquelles des traitements afin de les prévenir ou de les réparer ;
- de développement d'outils prédictifs ou d'évaluation de l'impact psychologique ou socioéconomique des stratégies de prise en charge.

Dans le domaine des SHS, les données actuelles sur la qualité de vie des patients présentent des limites méthodologiques et une hétérogénéité des mesures. Seront particulièrement encouragées des études :

- visant à valider des échelles standardisées d'évaluation de la qualité de vie,
- portant sur la motivation et l'acceptabilité par les patients des options thérapeutiques ou de surveillance.

Dans le domaine de la recherche en épidémiologie, il serait souhaitable d'analyser les disparités populationnelles et régionales, en particulier dans les DOM, en lien avec une épidémiologie analytique sur le rôle du mode de vie, de l'environnement, des agents infectieux, des facteurs de prédisposition.

Seront exclues du champ de cet appel à projets les recherches suivantes :

- essais cliniques de phase III ou IV de médicaments ou de technologies ou de tests commerciaux pour le diagnostic/pronostic qui peuvent être soumis dans le cadre du PHRC Cancer ;
- études cliniques évaluant la réponse au traitement sur des données purement statistiques, sans validation du rationnel physiopathologique ou moléculaire ou sans identification de facteurs prédictifs ;
- constitution de réseau ou collecte de données biologiques ou anatomo-cliniques sans projet scientifique associé.

3. MODALITES DE PARTICIPATION

La description scientifique et technique du projet devra être rédigée en français et en anglais, l'évaluation sera faite par un jury international.

Durée des projets :

- La durée des projets est de 36, 48 ou 60 mois.

Equipes éligibles :

- Les projets devront émaner d'équipes appartenant à des unités de recherche d'organismes publics et associeront au moins deux équipes. L'association d'équipes de recherche fondamentale et de recherche clinique sera examinée avec une attention particulière.
- Les équipes appartiennent aux organismes suivants :
 - o Organismes publics de recherche (université, EPST, EPIC, ...),
 - o Organisations à but non lucratif (associations, fondations, ...),
 - o Etablissements de santé.
- La participation de partenaires industriels est possible dans la mesure où le coordonnateur de projet appartient au monde académique.
- La participation d'équipes étrangères est possible dans la mesure où celles-ci assurent leur propre financement dans le projet.
- Pour chaque projet soumis, les équipes participantes désigneront un coordonnateur scientifique du projet et un organisme gestionnaire, destinataire des financements. En plus de son rôle scientifique et technique, le coordonnateur est responsable de la mise en place des modalités de la collaboration entre les équipes participant au projet, de la production des documents requis (rapports et bilans scientifiques), de la tenue des réunions, d'avancement et de la communication des résultats.
- En termes de participation effective des équipes, au moins un acteur dans chaque équipe consacrera la majorité de son activité au projet. Le coordonnateur du projet doit être impliqué au moins à 30 % de son temps dans le projet. Le temps d'implication de chaque participant au projet (en équivalent temps plein) sera clairement indiqué.

Organisme gestionnaire :

- L'organisme gestionnaire est contractuellement responsable devant l'INCa de l'avancement du projet, de la transmission de l'ensemble des rapports scientifiques et financiers prévus dans la convention, et du reversement des fonds aux équipes participantes,
- Dans la mesure où le projet implique plusieurs équipes appartenant à des organismes différents et chaque équipe bénéficiant d'une partie des fonds attribués, l'organisme gestionnaire, signataire de la convention doit être doté d'un comptable public.

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

Les projets sont présélectionnés sur la base des critères d'éligibilité, puis soumis à la procédure d'évaluation. Il est à noter que l'évaluation des projets sera effectuée selon une procédure conjointe établie par l'ARC, l'INCa et la LNCC.

4.1 CRITERES D'ELIGIBILITE DES PROJETS

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

1. Le dossier doit être soumis au plus tard le 14 décembre minuit ;
2. Le dossier de candidature, **rédigé en français et en anglais**, comprend l'ensemble des éléments requis et nécessaires à l'évaluation scientifique et technique du projet et, notamment un calendrier annuel des étapes-clés ;
3. Les équipes doivent être éligibles (cf. Ch. 3) ;
4. Le projet doit répondre aux objectifs du présent appel à projets et tenir compte des champs identifiés ;
5. Les projets devront avoir une durée de 36, 48 ou 60 mois ;
6. Les projets devront émaner d'au moins 2 équipes appartenant à des unités de recherche différentes et/ou d'organismes différents ;

4.2 CRITERES D'EVALUATION DU PROJET

Intérêt et qualité scientifique du projet :

- Pertinence et originalité du projet, impact potentiel scientifique, technique, dans la prise en charge des patients ;
- Clarté des objectifs ;
- Positionnement du projet dans le contexte national et international.

Coordinateur et équipes participantes :

- Niveau d'excellence du coordonnateur dans sa discipline. Pour les jeunes coordonnateurs le niveau d'expérience et de formation sera pris en compte ;
- Niveau d'excellence des responsables et des équipes participants au projet, complémentarité et/ou pluridisciplinarité des différentes équipes associées au projet ;

- Organisation de la collaboration entre les équipes candidates, planification de la production de documents de synthèse, de la tenue des réunions de suivi et de la mise en forme des résultats.

Méthodologie et faisabilité

- Pertinence méthodologique ;
- Environnement du projet (ressources humaines, structure d'accueil, base de données descriptives, centres de ressources biologiques, ressources biologiques de qualité et associées à des données cliniques en respectant les règles éthiques en vigueur, plates formes génomiques, centre de calcul, ...) ;
- Crédibilité du calendrier du projet et du financement demandé.

Innovation et développement

- Caractère innovant (stratégie, concept, technologie, etc.) ;
- Perspectives en termes de propriété intellectuelle (dépôt de brevet, etc.) ;
- Structuration de réseaux, plateformes, centres de ressources, etc.

5. DISPOSITIONS GENERALES POUR LE FINANCEMENT

Le financement est attribué pour la durée du projet.

Les aides accordées peuvent financer :

- de l'équipement (un co-financement est demandé pour tout équipement dépassant 150 K€) ;
- du fonctionnement ;
- recrutement de scientifiques post-doctorants, d'ingénieurs, de techniciens ou d'autres professionnels et/ou de personnels des organismes bénéficiaires des fonds affectés au projet à l'exclusion du personnel de la fonction publique (notamment état, hospitaliers et collectivités locales). Le recrutement de doctorants ne sera pas financé.

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

Les lignes budgétaires seront fongibles dans la limite de 50% du montant total de la subvention qui sera accordée.

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

Le financement attribué à chaque projet sera apporté sous forme d'une subvention dans le cadre d'une convention entre l'INCa et l'organisme gestionnaire désigné dans le dossier de candidature.

6. CALENDRIER DE L'APPEL A PROJETS

Date de lancement de l'appel à projets : **14 octobre 2009**

Date limite de soumission des dossiers de candidature : 14 décembre 2009 minuit

Date prévisionnelle de réunion du comité d'évaluation : **avril 2010**

Date prévisionnelle de publication des résultats : **avril 2010**

7. MODALITES DE SOUMISSION

Attention nouvelle procédure électronique de dépôt des dossiers de candidature :

Les dossiers devront être exclusivement complétés en ligne à l'adresse suivante :

<http://www.recherche-cancer.net/>

L'appel est ouvert jusqu'au 14 décembre minuit.

Aucun dossier papier ne sera recevable par courrier.

Cependant, la version papier du dossier de candidature dûment signée par les personnes de référence sera exigée uniquement pour les projets sélectionnés à l'issue de la procédure d'évaluation.

Les Cancéropôles recevront les dossiers électroniques directement de l'INCa.

8. PUBLICATION DES RESULTATS

Les résultats seront publiés sur les sites Internet de l'Association pour la Recherche sur le Cancer, de la Ligue Nationale contre le cancer et de l'Institut National du Cancer.

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

9. CONTACT

Pour toute information de nature scientifique ou administrative, contacter :

prostate2010@institutcancer.fr