

OCTOBRE 2007

# Institut National du Cancer

## Rapport Scientifique

### 2005-2007

COLLECTION  
Rapport & synthèse

RAPPORT SCIENTIFIQUE 2005-2007  
LE PROGRAMME SCIENTIFIQUE  
DE RECHERCHE  
PERSPECTIVES STRATÉGIQUES  
ET PRIORITÉS DE FINANCEMENT

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'INCa est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été édité en octobre 2007. Il peut être demandé à l'adresse suivante :

Institut National du Cancer (INCa)

Département « Recherche »

52, avenue André Morizet – 92100 Boulogne-Billancourt

Tél. : 01 41 10 70 34 – Fax : 01 41 10 15 89

© 2007. Institut National du Cancer (INCa)

# Institut National du Cancer

## Rapport Scientifique

### 2005-2007



OCTOBRE 2007

## SOMMAIRE

<b>PRÉAMBULE</b>	<b>07</b>
<hr/>	
<b>PREMIÈRE PARTIE : RAPPORT SCIENTIFIQUE – 2005-2007</b>	
<b>1. INTRODUCTION</b>	<b>13</b>
<hr/>	
1.1 Organisation de la recherche en France	13
1.2 Les autres missions de l'Institut	13
1.3 Les financements de recherche mis en œuvre par l'INCa	15
1.4 Premiers résultats	17
<b>2. RENFORCEMENT DES INFRASTRUCTURES</b>	<b>19</b>
<hr/>	
2.1 Soutien aux structures de recherche clinique	19
2.1.1 Registre français des essais cliniques en cancérologie	20
2.1.2 Mise à disposition des investigateurs d'un recueil des protocoles d'essais cliniques	20
2.1.3 Les Équipes Mobiles de Recherche Clinique (EMRC)	20
2.1.4 Les Centres de Traitement des Données (CTD)	20
2.1.5 Quelques chiffres marquants	21
2.1.6 Conclusions	22
2.2 Soutien à la structuration des cancéropôles	22
2.2.1 Les principales missions des cancéropôles	22
2.2.2 Les cancéropôles : quelques chiffres clefs et faits marquants pour la période 2003-2006	25
2.2.3 Conclusions	25
<b>3. LES RÉSEAUX DE RECHERCHE</b>	<b>27</b>
<hr/>	
3.1 Tumorothèques : les plates-formes de ressources biologiques	27
3.1.1 Élaboration de recommandations facilitant la mise en œuvre de programmes de recherche	27
3.1.2 Évaluation de l'activité recherche des tumorothèques	27
3.1.3 Les programmes de recherche technologiques INCa	28
3.1.4 Enjeux pour le futur	28
3.2 Les programmes nationaux d'excellence spécialisés (PNES)	29
3.2.1 Le PNES Poumon	29
3.2.2 Le PNES Rein	29
3.3 Le programme national en génomique du cancer	30
3.3.1 Contexte	30
3.3.2 Le cancer du poumon et du rein	30
3.3.3 Les autres cancers	31
3.3.4 La banque de ressources biologiques du CEPH	31
3.4 Le programme protéomique	31
3.5 L'essai PHARE	32

<b>4. PARTENARIATS DE RECHERCHE</b>	<b>35</b>
4.1 Le partenariat INCa-ARC	35
4.2 Le partenariat INCa-Ligue Nationale Contre le Cancer (LNCC): programme carte d'identité des tumeurs (CIT)	35
4.3 Partenariat INCa-Agence Nationale de la Recherche (ANR)	35
4.4 Le partenariat INCa-CNRS	36
4.5 Le partenariat INCa-Inserm	36
4.6 Les partenariats avec les industriels	36
<b>5. APPELS À PROJETS COMPÉTITIFS</b>	<b>37</b>
5.1 La recherche biologique	37
5.1.1 Les appels à projets libres	37
5.1.2 Les appels à projets structurants	38
5.1.3 Les programmes « ressources humaines »	38
5.2 La recherche clinique	39
5.2.1 Le PHRC national	39
5.2.2 Les appels à projets en recherche clinique	40
5.3 Sciences humaines, économiques et sociales	40
5.3.1 Contexte	40
5.3.2 Les actions de recherche en sciences humaines	40
<b>6. PRÉVENTION ET DÉPISTAGE</b>	<b>43</b>
<b>7. LES ACTIONS EN FAVEUR DE L'ÉVALUATION ET DE LA DIFFUSION DE LA MÉDECINE INNOVANTE</b>	<b>45</b>
7.1 Le médicament innovant: une action déterminante pour l'égalité d'accès des patients et la qualité des prescriptions	45
7.1.1 Le réseau des observatoires du médicament	45
7.1.2 Premières évaluations du dispositif: bilan du PTT Herceptine® fin 2006	45
7.2 Les innovations technologiques: Programme de soutien aux techniques innovantes et coûteuses (STIC)	46
7.2.1 Projets financés et axes de recherche	46
7.2.2 Suivi des projets	46
<b>8. COLLABORATIONS INTERNATIONALES</b>	<b>47</b>
8.1 Collaborations bilatérales stratégiques	47
8.2 Jumelages transfrontaliers de recherche entre les cancérôles et les grands centres européens	47
8.3 L'alliance européenne contre le cancer	47
<b>9. BIBLIOMÉTRIE</b>	<b>49</b>

## SOMMAIRE

### DEUXIÈME PARTIE : PERSPECTIVES STRATÉGIQUES ET PRIORITÉS DE FINANCEMENT

<b>1. INTRODUCTION</b>	<b>57</b>
<b>2. LA DIRECTION DE LA RECHERCHE À L'INCa</b>	<b>59</b>
<b>3. STRATÉGIE DE FINANCEMENT DE LA RECHERCHE</b>	<b>61</b>
<b>4. PROCÉDURES</b>	<b>63</b>
4.1 Organisation et gestion des appels à projets	63
4.2 Calendrier des appels à projets	63
4.3 Évaluation des projets financés	63
4.3.1 Rapports	63
4.3.2 Études bibliométriques	64
4.3.3 Recherche sur la recherche	64
<b>5. LES DÉFIS ACTUELS DE LA RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE EN FRANCE</b>	<b>67</b>
5.1 Comprendre la grande diversité des tumeurs et des individus	67
5.1.1 Ressources biologiques des tumorothèques: bilan et perspectives	67
5.1.2 Le programme national en génomique du cancer	68
5.1.3 Épигénétique et cancer en France	70
5.1.4 Protéomique clinique pour l'identification de biomarqueurs tumoraux dans les fluides biologiques	73
5.1.5 Biologie des systèmes	75
5.1.6 Les modèles animaux	76
5.2 Réduire la mortalité par cancer en France	78
5.2.1 La recherche translationnelle	78
5.2.2 Développer la recherche clinique à travers les essais précoces en France	79
5.2.3 Groupes coopérateurs et réseaux d'investigateurs impliqués en recherche clinique.	80
5.2.4 Structurer la recherche clinique: CTD et méthodologie	83
5.2.5 La recherche en SHS à l'INCa: 4 tâches pour 4 priorités	85
5.3 Collaborations nationales et internationales	87
5.3.1 Collaborations nationales	87
5.3.2 Collaborations internationales	88
<b>CONCLUSION</b>	<b>93</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>94</b>
1. Liste des appels à projets 2007	94
2. La recherche sur le cancer au sein du 7 <sup>e</sup> programme-cadre européen	95
<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>97</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b>	<b>98</b>

## PRÉAMBULE

L'Institut National du Cancer est engagé depuis 2005, avec ses deux ministères de tutelle, la Santé et la Recherche, et l'ensemble des acteurs œuvrant dans le champ du cancer, dans la lutte contre cette maladie qui atteint au cours de leur vie un Français sur trois. Il développe des politiques d'amélioration de la qualité des soins, de santé publique, de recherche et d'information des publics.

Le Plan Cancer 2003 – 2007 a permis d'obtenir des résultats ambitieux dans le domaine de **la qualité des soins et de son impact sur la santé des Français**, résultats d'ailleurs reconnus internationalement (voir l'analyse de l'Institut Karolinska en Suède sur l'accès aux soins et à l'innovation thérapeutique qui place la France en tête dans le monde sur ces indicateurs). Des avancées significatives ont également eu lieu dans le domaine de la prévention, et la poursuite d'une **politique active dirigée contre les addictions** est en œuvre. Enfin, une politique soutenue d'équipement du territoire en **plates-formes technologiques** a été engagée, elle fournit aux chercheurs les outils de la découverte.

### PROPOSITIONS D'ACTION

Un objectif ambitieux pour notre pays serait de réduire très significativement la mortalité par cancer en France en renforçant les dispositifs de **diagnostic précoce des cancers les plus fréquents, susceptibles de diagnostiquer, traiter et guérir de 3 000 à 4 000 personnes par an pour chaque million de personnes dépistées**. Il s'agit alors de tumeurs au début de leur développement, qui modifient notre connaissance des pathologies tumorales, leur biologie, leur pronostic et leur traitement. Deux types d'actions doivent servir ce but :

**1) À court terme, augmenter de manière significative la participation des patients à des essais cliniques, en particulier dans les phases précoces.** La participation des patients à de tels essais apporte en effet un net bénéfice à la fois en quantité et en qualité de vie (en raison du suivi médical attentif et spécialisé des patients dans les essais). Notre but est d'atteindre à l'horizon 2012 une proportion de 15 % des patients inclus dans des essais cliniques et 10 % dans des essais thérapeutiques (données actuelles à 8 et 5 % respectivement). Ce chif-

fre doit être largement supérieur dans les maladies les plus graves, et pour **les populations les plus vulnérables, enfants et personnes âgées**. Pour cela, il faut une politique volontariste de soutien aux essais cliniques et thérapeutiques en créant des structures de traitement des données, des équipes mobiles de recherche clinique, incluant des médecins de recherche clinique. Cet effort sera soutenu par des **actions d'information** auprès du public incluant l'affichage sur le site de l'INCa de l'ensemble des essais thérapeutiques auxquels les patients peuvent participer et par des actions de communication vers les malades et leurs proches. L'INCa doit s'engager également dans la promotion d'essais thérapeutiques de grande envergure orientés vers les formes précoces des tumeurs les plus fréquentes. Cette volonté doit être accompagnée de mesures de financement de recherches bénéficiant sans délais aux patients, ou recherche translationnelle. Notre parti pris est d'encourager les médecins à questionner les chercheurs - y compris ceux des disciplines des sciences humaines, économiques et sociales - sur les particularités de leurs patients et de leur maladie. En effet, la maladie cancéreuse est extrêmement variable dans sa présentation, son évolution et sa réponse aux traitements. La biologie de la tumeur et de son microenvironnement ainsi que les diverses disciplines et techniques incluant l'imagerie, la génétique, la pharmacologie sont susceptibles d'éclairer notre compréhension de la maladie. L'Institut National du Cancer accompagnera ces approches par **le soutien aux infrastructures régionales ainsi que des appels à projets dédiés encourageant la mise en réseau des technologies les plus performantes** (génétique tumorale et individuelle, analyse des fluides biologiques, modèles animaux des cancers...).

**2) À moyen et long terme, il faut doter notre pays de tous les outils permettant de comprendre la très**



**grande variabilité de la maladie cancéreuse et la diversité des destins individuels devant cette maladie.** La diversité tumorale montre que le traitement d'un même type de cancer peut faire appel à des approches radicalement différentes (traitements « ciblés »). Une des manières d'analyser ces disparités repose sur des analyses de très nombreuses variables par les techniques « de haut débit » et d'essayer d'en déduire l'enchaînement logique. Chaque individu, par son héritage génétique, est exposé à des risques propres de survenue de cancer, aux effets de facteurs exogènes (dans la sphère l'environnant) dès sa conception et la vie fœtale, puis toute sa vie. Ce patrimoine génétique est crucial dans l'expression de la maladie, son évolutivité, et la réponse aux traitements administrés. La France a besoin d'infrastructures technologiques et de recherche de qualité, en capacité d'analyser à grande échelle ces variabilités dans les tumeurs et dans les gènes des patients. Nous voulons engager la communauté des chercheurs dans cette voie avec l'ambition de **rassembler les ressources biologiques indispensables à ces travaux** (plusieurs milliers d'échantillons d'ADN et d'ARN sanguins et tumoral, fragments de tumeurs, fluides biologiques) et les annotations cliniques correspondantes. Afin de porter cette grande ambition et assurer à la France une visibilité scientifique de tout premier plan, nous avons besoin du **soutien actif des patients** qui y participeront en donnant un échan-

tillon de sang et de prélèvement à la communauté des chercheurs. Notre stratégie pour constituer ces collections biologiques est de nous appuyer sur de **larges cohortes issues de grands essais cliniques** que l'INCa soutient et qui concernent plusieurs milliers de patients atteints de cancers du sein, du côlon, de lymphomes, de cancers du foie, du poumon, du rein, et de la prostate. Une **campagne de communication** vers le grand public et les patients sera engagée afin de les sensibiliser à la démarche du don pour la recherche en mettant en valeur la notion de « patrimoine scientifique » commun. Notre objectif est de réunir pour les principales tumeurs, responsables de plus de 70 % des cas incidents de cancer, les ressources biologiques et cliniques qui permettront de confronter la génétique constitutionnelle (la susceptibilité à la survenue de la maladie) aux altérations spécifiques survenues dans la tumeur (mutation, délétion, amplification et modification de l'expression de gènes ainsi que leur cause) ainsi qu'au pronostic et à la réponse au traitement.

Cette approche ambitieuse passe par la collaboration de l'ensemble de la communauté scientifique et médicale et le soutien des Français. Elle aboutit à terme à identifier les facteurs de risques individuels et collectifs, y compris dans notre environnement, susceptibles de définir une vraie politique de santé publique par une prévention individuelle et collective scientifiquement documentée.

**Professeur Fabien CALVO,**  
Directeur de la Recherche de l'INCa



LE RAPPORT QUI SUIT COMPORTE UN BILAN DES  
ACTIONS DE RECHERCHE MENÉES PAR L'INSTITUT  
NATIONAL DU CANCER DEPUIS SA CRÉATION EN  
2005. IL EST SUIVI D'UN RAPPORT DE PROSPEC-  
TIVE QUI EST UNE CONTRIBUTION COLLECTIVE  
DES CONSEILLERS SCIENTIFIQUES DE LA DIREC-  
TION DE LA RECHERCHE DE L'INCa. SEULS CER-  
TAINS ASPECTS DE CETTE PROSPECTIVE ONT ÉTÉ  
PRIVILÉGIÉS DANS CE DOCUMENT, QUI CIBLENT  
CERTAINS GRANDS CHANTIERS DE L'INCa SOUMIS  
À DISCUSSION AUPRÈS DU CONSEIL SCIENTIFIQUE.



# PREMIÈRE PARTIE

## Institut National du Cancer Rapport Scientifique 2005-2007



## 1. INTRODUCTION

L'Institut National du Cancer (INCa) est une agence publique travaillant en collaboration avec les chercheurs, les professionnels de santé, les patients, l'administration publique et l'industrie pour faciliter la mise en place du Plan Cancer national, lancé en 2003, ainsi que la lutte à long terme contre le cancer.

L'Institut ne dispose pas de laboratoires de recherche ni de chercheurs ; il n'a pas non plus ses propres structures de soins. À travers une approche globale, couvrant tous les aspects relatifs au cancer, allant de la prévention au dépistage, à la recherche, à la qualité des soins et au soutien des patients, il agit comme un centre d'expertise et de ressources, encourageant la transversalité et la continuité entre la paillasse du laboratoire et le lit du patient, jusqu'à un retour à la pleine citoyenneté.

Depuis sa création en mai 2005, la position unique de l'Institut sur la scène française du cancer, associant la santé et la recherche dans un programme d'actions intégré et équilibré, a fourni une occasion pour les chercheurs de formuler et de répondre à des questions scientifiques innovantes, et pour les responsables politiques, de contribuer au développement d'une politique moderne pour combattre le cancer sur tous les fronts.

La position et le rôle exacts de l'Institut ont été le sujet de nombreuses questions au cours de l'année 2006. Son positionnement stratégique est à présent claire-

ment établi, sous la tutelle des Ministères de la Recherche et de la Santé. Cette supervision conjointe reflète un des principaux objectifs de l'Institut : faire tomber les barrières au sein et entre les mondes de la santé et de la recherche, et ainsi faciliter la mise en réseau des principaux intervenants.

En termes de recherche scientifique, l'Institut a travaillé pendant les deux dernières années à développer un programme complet d'appels à projets et de partenariats ciblés, grâce auxquels il finance des projets de recherche et des réseaux, et contribue à renforcer les structures de recherche existantes.

### 1.1 ORGANISATION DE LA RECHERCHE EN FRANCE

À la différence de ce qui se passe dans plusieurs pays européens et aux USA, la majorité des chercheurs français en biologie-santé sont titulaires de leurs postes et affectés à des structures de l'Inserm (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), du CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique), du CEA (Commissariat à l'Énergie Atomique), dans des locaux essentiellement universitaires ou hospitaliers. Les financements obtenus par des subventions de l'État servent donc principalement à financer les salaires des chercheurs post-doctorants et les frais de fonctionnement des projets, en supplément des crédits récurrents affectés aux structures Inserm, CNRS ou universitaires.

#### PRINCIPAUX OBJECTIFS STRATÉGIQUES :

- Mettre en place une meilleure stratégie de prévention du cancer
- Diagnostiquer le cancer plus précocément
- Garantir un accès aux soins de qualité pour tous
- Rendre les innovations et le progrès accessibles à tous
- Stimuler la recherche compétitive

#### L'INCa SOUTIEN LA RECHERCHE SUR LE CANCER PAR :

- le renforcement des infrastructures
- les réseaux de recherche
- les partenariats de recherche
- les appels à projets compétitifs
- la promotion de l'excellence au moyen de collaborations internationales
- l'accès facilité aux financements de l'Union Européenne

## 1.2 LES AUTRES MISSIONS DE L'INSTITUT

### Mieux prévenir le cancer

L'expertise et l'action de l'Institut doivent contribuer à installer dans la durée la lutte contre les facteurs de risque individuels et collectifs. L'Institut agit avec ses partenaires à plusieurs niveaux :

- information symétrique des publics, des décideurs, des acteurs,
- engagement des établissements de santé « autorisés » comme « relais de prévention »,
- programmes de recherche,
- analyse des déterminants socio-économiques des comportements et représentations,
- optimisation de la prise en charge des personnes chez lesquelles les tests génétiques auront identifié un risque élevé.

C'est ainsi que l'Institut a développé sa position de partenaire national et international dans la lutte contre le tabac, notamment en contribuant par son expertise à la nouvelle réglementation relative à l'interdiction de fumer dans les lieux publics et en participant au Programme National de Contrôle du Tabac (appel à projets pour le renforcement de la tabacologie hospitalière, soutien aux associations pour la formation des médecins généralistes, rapport sur la mise en œuvre pratique des recommandations de la Conférence de consensus Grossesse et tabac). L'Institut a contribué activement aux travaux des États généraux de l'Alcool, notamment pour améliorer les connaissances scientifiques et sensibiliser les professionnels de santé. En matière de nutrition et d'environnement, l'Institut soutient des travaux de recherche.

Une campagne nationale de prévention « mode d'emploi du soleil » a été lancée en juin 2006 et relayée en 2007 par une campagne destinée à faire progresser les connaissances et l'appropriation des mesures de protection solaire recommandées.

### Faciliter le diagnostic précoce des cancers

L'Institut, en partenariat avec d'autres institutions, mobilise conjointement l'ensemble des acteurs autour des programmes organisés de dépistage qui resteront l'outil essentiel pour assurer qualité, efficacité et équité. Pour le dépistage du cancer du sein, l'Institut a participé aux travaux de la HAS sur la place de la mammo-

graphie numérique dans le dépistage organisé et coordonné les travaux sur les conditions de son utilisation. Il a contribué à l'expertise sur la problématique du surdiagnostic et à l'évaluation du coût du dépistage organisé. Dans la perspective de la généralisation du dépistage du cancer colorectal, l'Institut a organisé une réunion scientifique sur les stratégies de dépistage, financé l'évaluation des pratiques de suivi des patients après polypectomie et réalisé l'évaluation de l'organisation du dépistage organisé sur les 23 sites pilotes. Il a également participé à l'élaboration d'outils pédagogiques pour la formation des médecins généralistes.

En outre, l'Institut a lancé une campagne d'information sur le dépistage du cancer, sur le dépistage organisé du cancer du sein et rappelé l'importance du dépistage du cancer du col de l'utérus dans le contexte de l'arrivée du vaccin. Il a conçu des documents d'information pour aider les structures de gestion des départements impliqués dans le dépistage du cancer colorectal à informer les populations concernées. Il a également réalisé un document de sensibilisation à la détection des cancers d'origine professionnelle à destination des médecins.

La généralisation du dépistage du cancer colorectal et la remobilisation sur le diagnostic précoce du cancer du col de l'utérus constituent deux axes d'action majeurs pour lesquels l'Institut déploiera ses capacités d'expertise, d'information des publics et des professionnels et des programmes de recherche, tant socio-économique qu'à visée cognitive, notamment sur des marqueurs précoces.

### Optimiser la prise en charge des malades

La procédure d'autorisation des établissements de santé pour le traitement du cancer va engager ces établissements dans une démarche « qualité » tout au long du parcours du patient. Cette démarche consiste notamment à rendre effectives des mesures du Plan Cancer comme le dispositif d'annonce, la concertation pluridisciplinaire, le respect de référentiels, l'accès aux soins de support, aux essais cliniques et à l'innovation.

L'Institut, avec ses autorités de tutelle et ses partenaires, observe, accompagne et mobilise autour de cette action d'envergure qui aura des impacts majeurs

sur la prise en charge des malades. Il intervient dans la production de référentiels, de recommandations de bonne pratique, dans l'information des publics et des professionnels, la formation des professionnels. Il mène des actions de recherche et de développement, notamment pour soutenir la recherche clinique et accompagner la diffusion de l'innovation.

L'Institut agit par des soutiens aux structures existantes, via des appels à projets examinés de façon compétitive et en développant des partenariats.

C'est ainsi qu'en 2006, l'Institut a finalisé les critères qualité qui vont constituer le cadre d'autorisation des établissements pour traiter les malades atteints de cancer. Il a suivi et accompagné, avec la Ligue Nationale contre le cancer, le déploiement du dispositif autour de l'annonce du cancer : 15 séminaires régionaux, édition de deux brochures d'information et d'un DVD pour les professionnels, mise en place de formations régionales, engagement d'une réflexion sur les recommandations d'organisation pour faciliter l'accès des patients aux soins de support.

Le référentiel des missions des réseaux régionaux de cancérologie a été élaboré en concertation. Il sera publié durant l'année 2007. La mise en cohérence du dossier communicant en cancérologie avec le Dossier Médical Personnel a été actée par une convention entre les deux GIP.

L'Institut a développé, à travers des appels à projets, l'implantation de techniques de radiothérapie innovantes et est fortement impliqué dans les actions définies par le ministère chargé de la Santé pour renforcer la qualité et la sécurité des soins de radiothérapie (élaboration des critères d'agrément des centres, élaboration de recommandations de pratique clinique, actions d'information, d'évaluation, d'observation).

Pour améliorer la prise en charge des personnes âgées atteintes de cancer, 14 unités pilotes de coordination en oncogériatrie ont été identifiées par appels à projets pour développer des projets opérationnels et des expériences pilotes.

Les deux premiers référentiels de bon usage des médicaments hors GHS concernant les médicaments inno-

vants utilisés pour le traitement des cancers digestifs et pulmonaires ont été diffusés en 2007. Depuis février 2006, l'Institut est coordonnateur du projet CoCan CPG, projet européen de coopération pour l'élaboration de recommandations de bonnes pratiques, regroupant 17 partenaires.

Pour faciliter l'accès aux soins innovants, l'Institut a soutenu, au travers d'un appel à projets, le développement de 24 plates-formes hospitalières de génétique moléculaire des cancers et poursuivra le renforcement de ce dispositif. Il a également permis l'émergence d'unités spécifiques sur les tumeurs rares pour mieux structurer la prise en charge de ces cancers. L'Institut pilote le volet cancer du Programme National de Soutien aux Thérapeutiques Innovantes et Coûteuses (STIC) et développe une dynamique d'échange de l'information autour de ces projets.

### 1.3 LES FINANCEMENTS DE RECHERCHE MIS EN ŒUVRE PAR L'INCa

La recherche sur le cancer bénéficiait avant la mise en place du Plan Cancer de deux types de financement : ceux provenant des grands organismes de recherche dépendant des ministères de la recherche et de la santé (Inserm, CNRS, CEA) et ceux provenant du ministère de la santé, ciblés sur la recherche clinique et de transfert (dotations globales de recherche des hôpitaux universitaires, Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC), innovations). À ces financements, très difficiles à évaluer, concernant à la fois les personnels, les programmes et les infrastructures, s'ajoutaient des crédits provenant des grandes associations caritatives, principalement la Ligue Nationale contre le Cancer et l'Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC) – environ 50 millions d'euros de crédits de recherche par an – pour le financement de programmes et de formation par la recherche.

En 2003, le Plan Cancer a radicalement changé la situation en prévoyant la création de l'Institut National du Cancer doté d'un budget de recherche de l'ordre de 50 millions d'euros par an, et la création d'un fonds de recherche clinique spécifique au cancer et à l'innovation technologique, financé en moyenne à hauteur de 22 millions d'euros par an. À ces financements, l'Agence Nationale de la Recherche (ANR)



**FIG. 1 : FINANCEMENTS DE LA RECHERCHE APPORTÉS ET GÉRÉS PAR L'INCa  
 EN MILLION €**

	2003	2004	2005	2006	2007
<b>Soutien cancéropôles</b>					
Émergences - appel à projets 2003	15,50*				
Animation			2,55	2,55	2,55
PROCAN 2007-2010					26,40 *
ACI (action concertée incitative)					7,60 **
<b>Biologie</b>					
Projets libres 2005, 2006 et 2007			14,35	16,80	15,00 prévu
Réseaux structurants 2004 et 2005		17,80*	6,80		
Appel à projets plates-formes 2007					6,00 prévu
Appel à projets recherche translationnelle 2007					4,00 prévu
Valorisation - appel à projets 2006				2,50	
<b>Recherche clinique</b>					
Soutien aux personnels CHU/CLCC			3,00	3,00	3,00
Équipes mobiles					3,00
Centre de traitement des données					1,00
PHRC	12,70	8,90	15,30	15,80	15,40
Appel à projets INCa 2005			3,00		
<b>SHS</b>					
Appels à projets sciences humaines			0,60	2,00	1,00
Appel à projets prévention					1,00
<b>Soutien aux techniques innovantes coûteuses (STIC)</b>		7,50	5,40	6,00	5,60
<b>Soutien aux biobanques (structurel &amp; soutien PNES et milieux de conservation)</b>	2,84	4,28	7,20	7,90	7,70
<b>Doctorants</b>			0,80	1,70	1,50
<b>Post-doctorants</b>			1,60	2,90	1,50
<b>Partenariats</b>					
INCa - ARC					1,72
INCa - Ligue				1,22	1
INCa - Inserm/CNRS				0,68	1
INCa - ANR					3,00 prévu
INCa - Lilly - Roche - Amgen				0,60	1,50
<b>Programmes nationaux</b>					
PNES Poumon/Rein				2,24	0,68
Génétique & cancer				7,68	
Protéomique des fluides biologiques				1,28	
Colorectal					10,00 prévu
<b>TOTAL ANNUEL</b>	<b>31,04</b>	<b>38,48</b>	<b>60,60</b>	<b>74,85</b>	<b>À définir</b>

Source : INCa

\* pour 3 ans, \*\* pour 2 ans

apporte un supplément de crédits de programmes et d'infrastructures estimé à 20 millions d'euros pour des projets d'amont en relation avec le cancer.

La création des sept cancéropôles, mesure importante du Plan Cancer, s'est accompagnée de crédits de structuration en 2003 (16 millions d'euros) suivis d'un financement par l'Institut National du Cancer sur son budget recherche de l'ordre de 24 M€ pour 4 ans (2004 - 2007). La visibilité de ces groupements régionaux ou interrégionaux de recherche biologique et clinique a permis l'apport de financements directs par les régions à ces structures, estimé à 30 millions d'euros par an. Ainsi les mesures du Plan Cancer, aujourd'hui totalement opérationnelles, ont permis d'abonder en trois années les financements de la recherche d'environ 110 millions d'euros par an.

#### Rôle de l'INCa

Depuis sa création en 2005, l'Institut National du Cancer exerce sa mission d'impulsion et de financement de la recherche sur le cancer dont il est chargé par la loi. Il répartit ses financements dans trois domaines principaux d'action : la recherche, la prévention et le dépistage, et la qualité des soins. Ces trois domaines représentent en 2007 un budget global de 115M€, dont 60 consacrés à la recherche, 23 aux soins, 22 à la prévention, et 11,5 au budget interne de l'INCa.

Dans le domaine de la recherche, l'INCa concentre ses financements sur la recherche de transfert, la recherche clinique et l'innovation, la recherche fondamentale d'amont restant prise en charge directement par les organismes de recherche et l'ANR (éventuellement via des appels à projets auxquels participe l'INCa). Les fonds de l'INCa financent principalement des projets. Les salaires des chercheurs impliqués dans ces projets sont pris en charge par les organismes de recherche qui les emploient.

L'Institut agit pour partie avec son budget propre, principalement via des appels à projets, mais également au travers de financements de l'Assurance Maladie pour lesquels l'Institut organise et évalue les appels à projets compétitifs (fonds de recherche clinique-PHRC, fonds de soutien à l'innovation-STIC). Ainsi,

en 2006, l'Institut a alloué environ 61 M€ dans le cadre des appels à projets de recherche dont 39 M€ sur budget INCa et 22 M€ sur financements du Ministère de la Santé (DHOS). Il a géré également 13 M€ dans le cadre des financements des structures cliniques, dont 3 M€ sur son budget propre et 10 M€ financés par la DHOS.

La figure 1 présente une synthèse des principaux financements alloués, en fonction des domaines soutenus.

#### 1.4 PREMIERS RÉSULTATS

Au regard des objectifs initiaux du Plan Cancer et de l'INCa, et des financements mis en œuvre, une production scientifique accrue de niveau international est attendue. Cette production, sous la forme de publications dans des revues à comité de lecture, de brevets, ou encore d'impact sur les organisations de prévention et de soins est encore difficilement chiffrable. En effet, les délais de publication sont généralement de trois, voire cinq ans, après le lancement d'un projet, et il sera difficile d'individualiser la part de production scientifique effectivement liée aux actions de l'INCa. C'est pourquoi il est prévu, dans les orientations proposées au conseil scientifique international de l'Institut, de renforcer cette capacité à mesurer la productivité scientifique résultant des programmes de soutien de l'INCa et d'établir un véritable observatoire des publications et brevets des structures cancérologiques en France.

Il est cependant possible de mettre en évidence les premiers résultats, qui seront détaillés dans le corps du rapport :

- La structuration des équipes et des moyens de recherche, priorité du Plan Cancer, a profondément évolué depuis 2003, avec la mise en place des cancéropôles. Aujourd'hui, l'INCa s'appuie, avec ces structures de coordination, sur un réseau de sept grandes structures, toutes disposant d'une taille et de ressources très supérieures aux organisations précédentes. Avec l'appel à projet « Cancéropôles 2007 - 2010 » (PRO-CAN), l'INCa a renforcé ces organisations, en les finançant autour de leurs axes stratégiques les plus compétitifs. Les prochaines années devront confirmer la capacité des cancéropôles à favoriser des projets de recherche de très haut niveau, en particulier dans le domaine du translationnel.

- En recherche clinique, le taux d'inclusion dans les études a fortement progressé, et se rapproche du taux cible de 10 % fixé par le Plan Cancer. En outre, plusieurs mesures de renforcement structurel vont permettre à la recherche clinique en cancérologie de bénéficier de moyens dédiés, nécessaires à son efficacité.
- La constitution d'un réseau important de biobanques hospitalières permet aujourd'hui d'envisager de grands programmes de génomique tumorale, compétitifs au niveau mondial. C'est un enjeu majeur pour l'INCa d'être capable de mettre en place de tels programmes. Les Programmes Nationaux d'Excellence Spécialisés (PNES) « poumon » et « rein » ont constitué à cet égard une première action que nous nous efforçons d'amplifier. Depuis juillet 2007, les réseaux de collaboration créés au sein du programme national de génomique du cancer ont déjà généré des données d'association « génome complet » sur plus de 2 200 échantillons de cancer du rein et du poumon et sur

1 700 contrôles. Un ensemble de marqueurs au moins montre une forte association avec le cancer du rein.

- Dans le domaine des sciences sociales, l'impulsion de l'INCa a permis de faire émerger les premiers travaux en économie et en sciences humaines dans le domaine du cancer. En revanche, les travaux en épidémiologie et prévention restent insuffisants et devront être renforcés.

Un bilan bibliométrique de l'ensemble de ces chantiers est prévu en 2008 en collaboration avec l'Inserm et l'Observatoire des Sciences et des Techniques (OST). Le dossier de candidature de l'appel à projets « cancéropôles 2007-2010 » constitue cependant une source importante d'analyse de la production scientifique des cancéropôles, puisqu'il comporte un rapport scientifique complet des années 2003 à 2006, incluant les résultats en termes de publication et de brevets. L'analyse de ces documents, encore très hétérogènes, est en cours.

## 2. RENFORCEMENT DES INFRASTRUCTURES

Au cours de ces trois dernières années, l'Institut a souhaité donner une impulsion forte à la recherche, au travers d'un programme de soutien aux infrastructures. Il s'est traduit notamment par des actions visant à améliorer les conditions de réalisation de la recherche clinique au niveau national ainsi qu'à renforcer les cancéropôles.

### 2.1 SOUTIEN AUX STRUCTURES DE RECHERCHE CLINIQUE

La mesure 67 du Plan Cancer considère le développement d'une recherche clinique coordonnée au niveau national comme un enjeu majeur. L'objectif est une recherche française d'excellence qui doit se traduire :

- en terme quantitatif, par 10 % des patients atteints de cancer inclus dans des protocoles d'essais cliniques au sein des pôles régionaux de cancérologie, et,
- de manière qualitative par une meilleure articulation des études cliniques avec la recherche.

Pour atteindre cet objectif, l'Institut a apporté son soutien à la fois aux structures et aux projets de recherche clinique.

L'Institut a ainsi développé trois types d'actions :

- la mise en place d'un registre national des essais cliniques en cancérologie accessible par Internet,
- le soutien à la mise en œuvre d'essais cliniques en cancérologie, et enfin,
- le lancement de deux appels à projets compétitifs, l'un concernant la création d'Équipes Mobiles de Recherche Clinique (EMRC) et l'autre la labellisation et le soutien financier de Centres de Traitement des Données (CTD).

Ces trois types d'actions complémentaires avaient pour but de favoriser le recrutement et la formation des acteurs de la recherche clinique, et la valorisation des études en créant les conditions nécessaires à long terme pour un travail de qualité dans des structures académiques performantes.

#### 2.1.1 Registre français des essais cliniques en cancérologie

L'objectif principal de la mise en place du registre est de garantir aux patients et aux professionnels de santé une information exhaustive sur les essais cliniques en

cancérologie en cours en France et leurs lieux de réalisation ; cette information, mise à jour et de qualité, est accessible sur le site Internet de l'INCa (e-cancer.fr).

Un deuxième objectif est d'établir, en concertation avec l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (AFSSAPS), un circuit unique de transmission et de standardisation des informations administratives et scientifiques déclarées et actualisées par les promoteurs. Une relation étroite établie depuis 2005 entre ce registre et celui mis en place par le NCI-USA, PDQ (Physician Data Query) devra donner aux essais cliniques français la lisibilité internationale requise par de nombreuses revues scientifiques. Il favorisera à terme la participation des médecins à la recherche clinique et permettra aux patients l'accès à des protocoles de recherche thérapeutique de qualité en France.

Ce registre se situe dans la lignée de celui du NCI créé dans les années 1970. Il a été conçu et réalisé par une équipe de l'Institut et discuté avec les comités de patients.

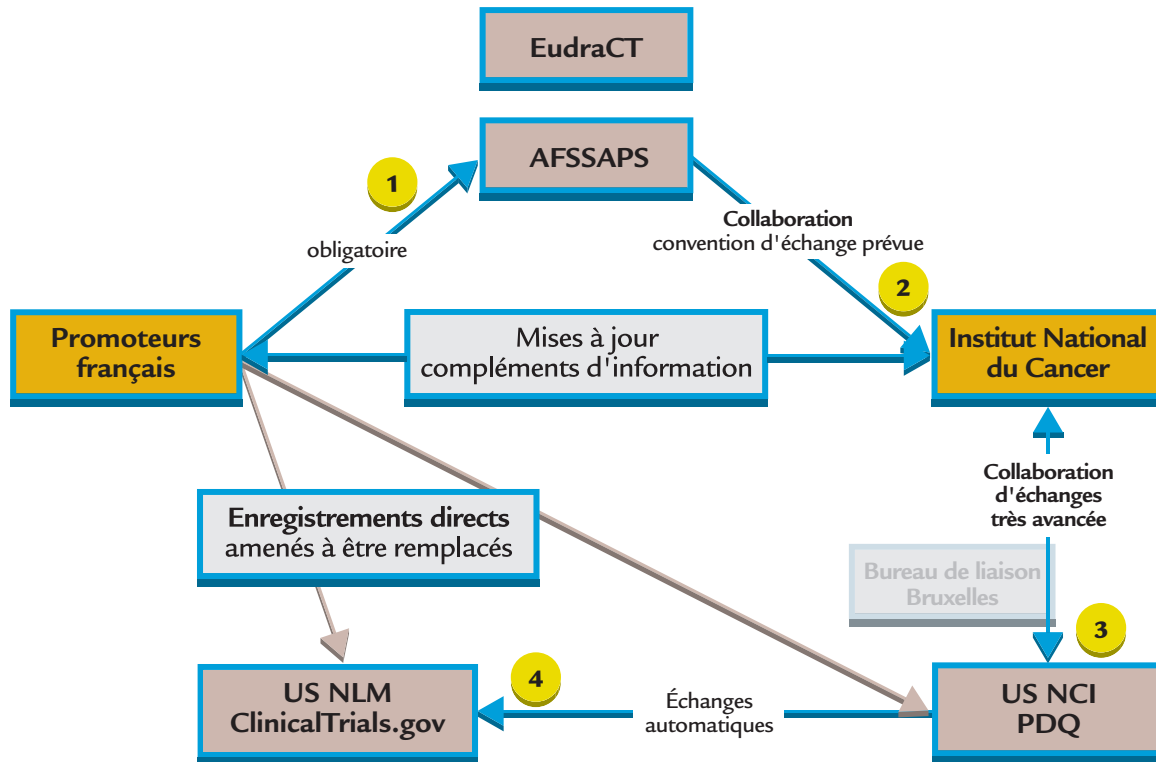
Le schéma de circuit d'échanges de données est en partie déjà opérationnel et est perçu par les promoteurs comme ayant une véritable valeur ajoutée (figure 2).

Grâce à la collaboration active des établissements promoteurs (centres hospitaliers et centres de lutte contre le cancer - CHU, CH et CLCC) et des groupes coopérateurs dans le domaine de la cancérologie, plus de 270 études académiques ont été enregistrées fin juillet 2007. Depuis le 16 avril 2007, le registre est publié sur Internet et continue d'être implémenté et actualisé.

La recherche d'exhaustivité a été l'un des principes fondateurs lors de l'élaboration du registre ; tout essai clinique, que son promoteur soit académique ou industriel, a vocation à être répertorié. La deuxième phase de publication des essais industriels débutera en 2008.

Une brochure d'information sur la recherche clinique destinée aux patients et à leurs proches a été préparée pour accompagner ce registre.

FIG. 2: CIRCUIT D'ÉCHANGE DE DONNÉES POUR L'ENREGISTREMENT DES ESSAIS CLINIQUES SUR LES DIFFÉRENTS REGISTRES



### 2.1.2 Mise à disposition des investigateurs d'un recueil des protocoles d'essais cliniques

Vingt huit Groupes d'Études Cliniques (GEC) - un par organe ou groupe d'organes et un par spécialité transversale - impliquant 312 experts (dont 23 % experts internationaux) ont été mis en place et sont pilotés par l'Institut. Ils ont notamment pour missions de :

- recenser les essais cliniques initiés en France,
- faire des recommandations sur les essais cliniques qui doivent recevoir un soutien de l'Institut,
- faire des propositions d'essais cliniques originaux et fédérateurs. Quinze nouveaux projets ont été présentés par les GEC au cours de l'année 2006.

Au début juillet 2007, sur 425 essais recensés, 144 sont soutenus par l'Institut.

### 2.1.3 Équipes mobiles de recherche clinique (EMRC)

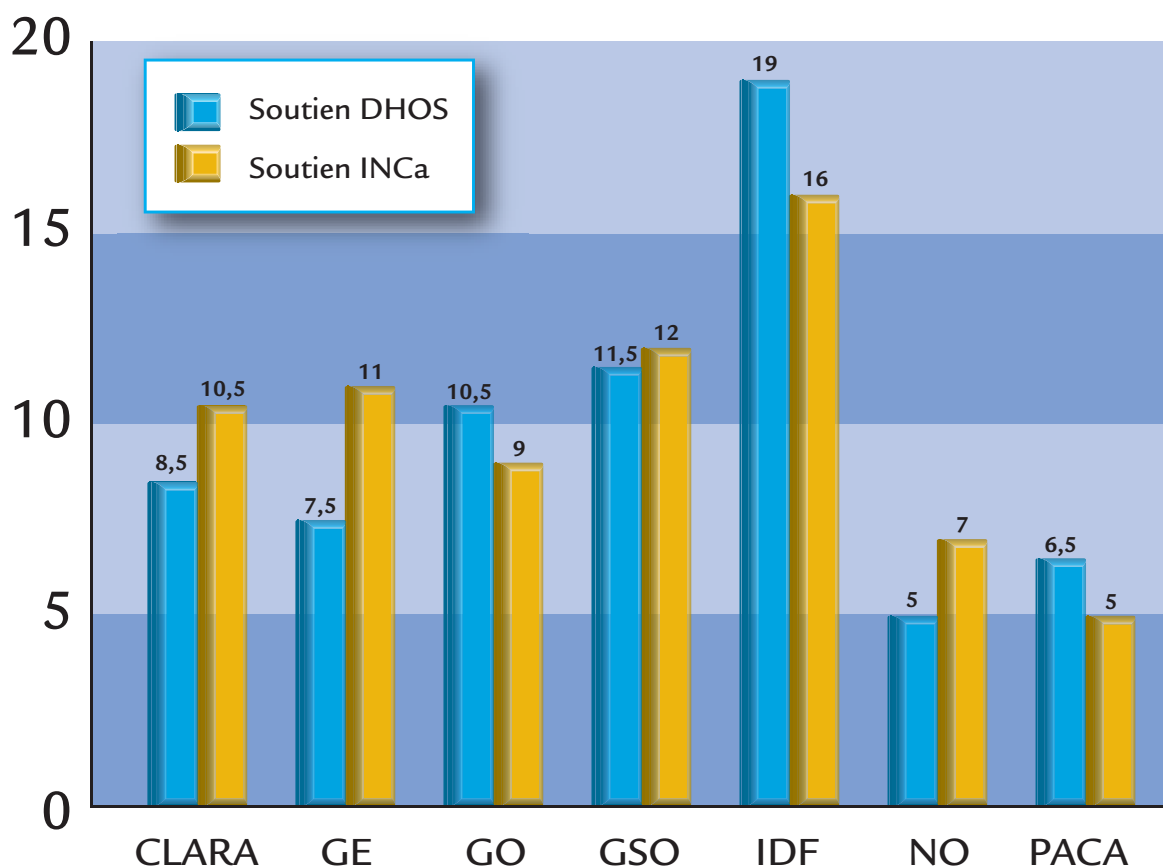
En 2004 un premier appel à projets lancé par la DHOS a permis la création de 68,5 équivalents temps plein

(ETP) d'Attaché ou Technicien de Recherche Clinique (ARC/TEC) dans des établissements publics type CHU et CLCC. Leur mission est d'assurer une aide directe aux investigateurs des essais cliniques.

Cette mesure a été complétée en novembre 2006 par l'appel à projets EMRC lancé par l'Institut. Cela a permis de mettre en place un plan de financement reconductible de 26 EMRC représentant 71,5 ETP pour un montant de 3 M€ par an. L'activité de ces équipes portera en priorité sur les essais soutenus par l'Institut sur proposition des GEC.

Ce recrutement complémentaire a pour objet de soutenir l'accroissement du nombre de patients inclus en France dans les essais cliniques de cancérologie. Les deux appels à projets (DHOS 2004 et INCa 2006) ont permis de financer un total de 140 ETP d'ARC/TEC repartis dans les sept cancéropôles (figure 3).

FIG. 3 : RÉPARTITION DU NOMBRE D'ARC/TEC EN RECHERCHE CLINIQUE (DHOS – INCa) PAR CANCÉROPOLE



Source : INCa

#### 2.1.4 Centres de Traitement de Données (CTD)

Une des missions de l'INCa est d'évaluer et soutenir des CTD à vocation nationale. Ces centres doivent assurer une aide aux promoteurs et aux investigateurs pendant toutes les étapes d'un essai clinique : la conception, le suivi et la finalisation. Il leur revient également d'assurer une qualité des données conformes aux exigences actuelles. À la suite de l'appel à projets lancé en mars dernier, 11 centres ont été labellisés à hauteur de 2 M€ sur 2 ans.

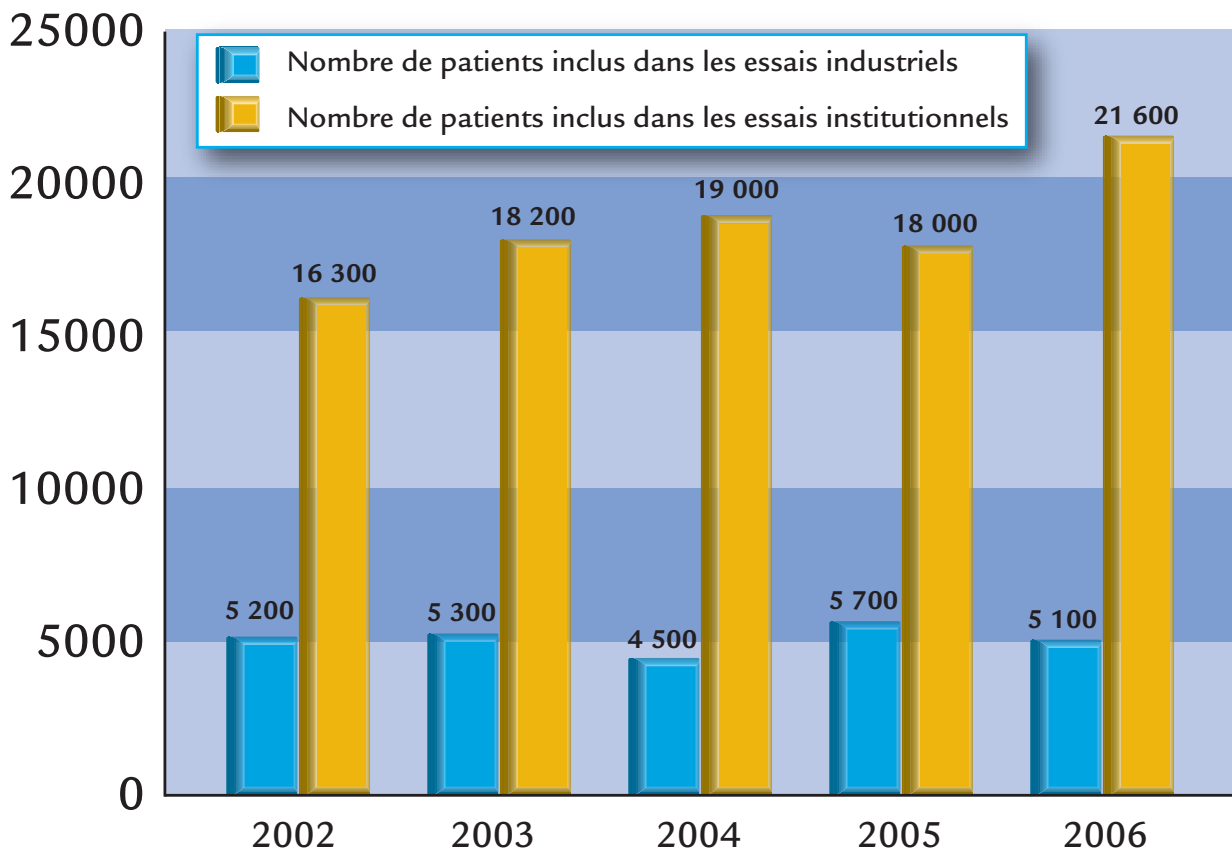
Le principal critère d'évaluation était l'excellence scientifique à travers notamment les publications issues des travaux du centre. Parmi ces 11 centres, 8 sont des structures institutionnelles de traitement de données et 3 sont des structures académiques non institutionnelles (groupes coopérateurs). Trois centres assurent une coordination des données de leur canceropôle.

#### 2.1.5 Quelques chiffres marquants

L'Institut a mené deux enquêtes, en 2006 et 2007, qui ont permis de recenser l'activité en recherche clinique en cancérologie en France pour la période 2002 à 2006. Il est intéressant de constater que le nombre de patients inclus dans les essais cliniques est en constante augmentation pour la période considérée.

En se basant sur les chiffres d'inclusions et en faisant l'hypothèse d'un nombre de patients éligibles pour les essais cliniques situé entre 350 000 et 400 000, le taux d'inclusion des patients dans les essais cliniques se situerait entre 7,4 et 8,5 % en 2006 versus 5,8 et 6,7 % en 2002 (figure 4).

Une autre observation concerne la part très importante de la recherche académique : près de 80 % des malades participants ont été inclus dans des essais acadé-

FIG. 4: NOMBRE DE PATIENTS INCLUS DANS LES ESSAIS CLINIQUES  
POUR LA PÉRIODE 2002-2006


miques. Plus de 75 % des malades ont bénéficié d'un essai thérapeutique prospectif. Enfin, le nombre d'essais cliniques initié a progressé de plus de 20 % pour la même période.

### 2.1.6 Conclusions

L'ensemble des moyens mis en place concourt à atteindre l'objectif fixé, c'est-à-dire l'augmentation du nombre de patients inclus dans les essais cliniques en cancérologie. Le financement des infrastructures contribue à l'essor de la recherche académique.

## 2.2 SOUTIEN À LA STRUCTURATION DES CANCÉROPÔLES

Sept cancéropôles ont été créés en 2003 sur le territoire français (figure 5), grâce à un effort mutuel des Ministères de la Recherche et de la Santé via un appel à propositions (budget de 15,5 M€). Au niveau ter-

ritorial, ces structures associent les unités de recherche des organismes scientifiques (Inserm, CNRS, universités, CEA...), les services hospitaliers universitaires et parfois des industriels, dans un objectif de renforcement et de coordination de la recherche et dans une approche de transfert, du malade au laboratoire et du laboratoire au malade. Les régions ce sont pour la plupart associées aux cancéropôles et ont décidé de contribuer à leur financement.

Un appel à propositions complémentaire « cancéropôles en émergence » doté d'un financement de près de 18 M€ a permis en 2004 de sélectionner 32 projets structurants et de consolider ces entités émergentes.

### 2.2.1 Les principales missions des cancéropôles

Les cancéropôles ont pour rôle essentiel de constituer, à l'échelle régionale ou interrégionale, des ensembles



FIG. 5 : CARTOGRAPHIE DES CANCÉROPÔLES

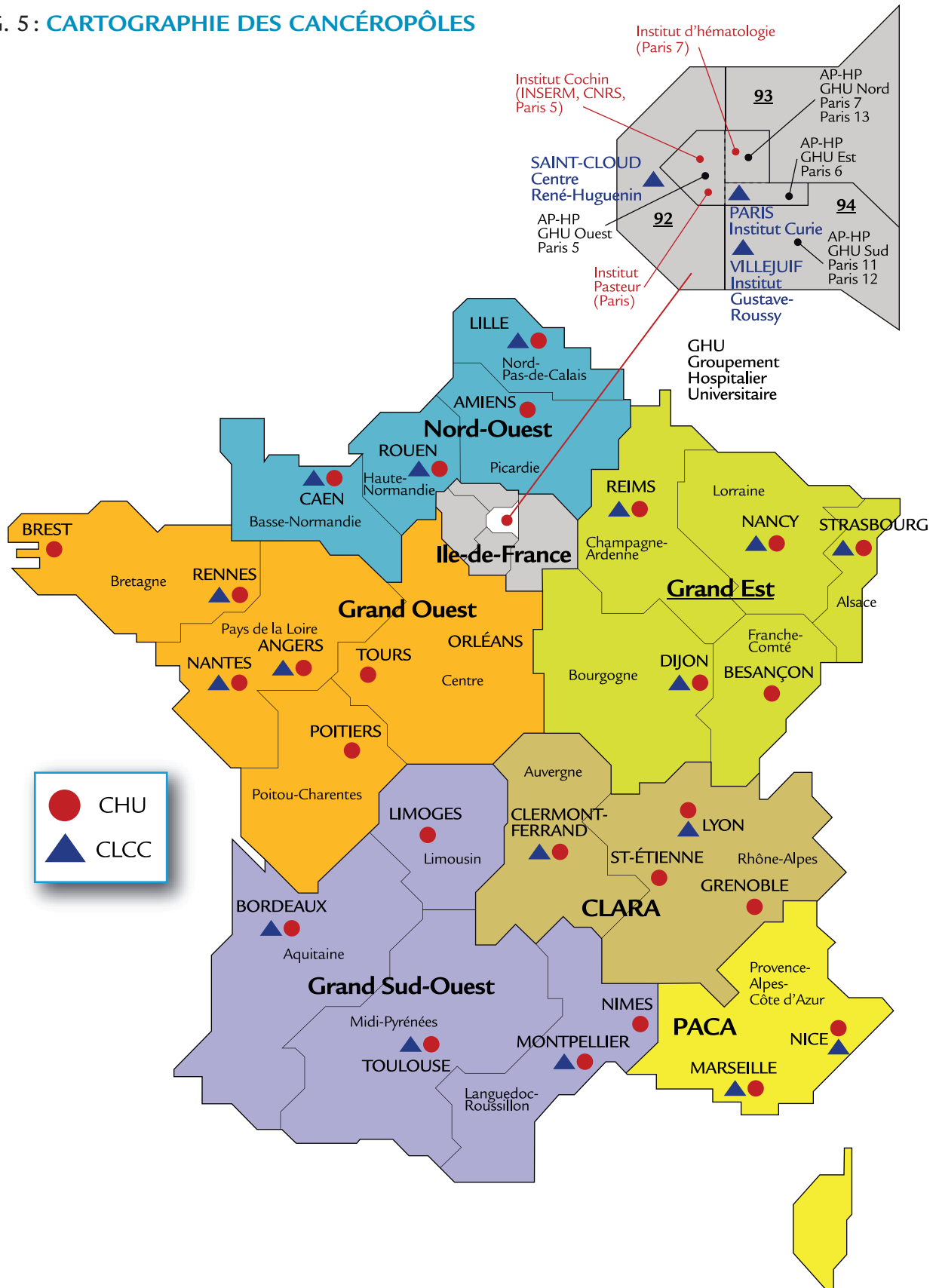


FIG. 6 : AXES DE RECHERCHE DES CANCÉROPÔLES

CANCÉROPÔLE	AXES DE RECHERCHE
<b>Ile-de-France</b> (>150 équipes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ De la génomique fonctionnelle des tumeurs aux nouveaux outils diagnostiques et cibles thérapeutiques</li> <li>■ De la biologie aux thérapeutiques innovantes</li> <li>■ Relation hôte/tumeurs</li> <li>■ Gènes et environnement</li> <li>■ Imagerie</li> <li>■ Recherche clinique/thérapeutique</li> <li>■ Sciences humaines et sociales</li> </ul>
<b>PACA</b> (>120 équipes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Recherche clinique</li> <li>■ Génomique descriptive</li> <li>■ Génomique fonctionnelle</li> <li>■ Relations hôte-tumeur et immunothérapies</li> <li>■ Épidémiologie et Sciences économiques et sociales</li> <li>■ Recherche en technologie</li> </ul>
<b>Grand Est</b> (>200 équipes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Épidémiologie : indicateurs de santé et évaluation des pratiques</li> <li>■ Agents infectieux et cancer</li> <li>■ Contrôle local des cancers : imagerie, outils de diagnostic, sensibilité aux traitements, nouvelles thérapeutiques.</li> <li>■ Contrôle de la dissémination tumorale : plasticité cellulaire, hétérogénéité tumorale et réaction stromale</li> <li>■ Compréhension et maîtrise des échecs thérapeutiques</li> <li>■ Greffes hématopoïétiques et vaccins cellulaires : modulation de l'alloréactivité et de la réponse vaccinale</li> </ul>
<b>Nord-Ouest</b> (>90 équipes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Phases précoces du cancer</li> <li>■ Nouveaux marqueurs pronostiques des hémopathies malignes</li> <li>■ Nouvelles stratégies de chimiothérapie des cancers épithéliaux</li> <li>■ Cancers hormonodépendants : nouveaux marqueurs et cibles thérapeutiques</li> <li>■ Innovation thérapeutique : traitement biologique du cancer par immunothérapie cellulaire et génique</li> <li>■ Ciblage multimodalités en radiothérapie conformationnelle</li> </ul>
<b>CLARA</b> (>55 équipes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Génomique fonctionnelle</li> <li>■ Biothérapies</li> <li>■ Pharmacogénomique</li> <li>■ Épidémiologie</li> <li>■ Imagerie</li> </ul>
<b>Grand Sud-Ouest</b> (>170 équipes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Signalisation et recherche de nouvelles cibles thérapeutiques, de nouveaux marqueurs diagnostiques et pronostiques</li> <li>■ Instabilité génétique et modification épigénétiques</li> <li>■ Les déterminants pharmacologiques de la réponse aux agents « anticancéreux »</li> <li>■ Biothérapies</li> <li>■ Épidémiologie, biostatistiques, sciences humaines et sociales</li> </ul>
<b>Grand Ouest</b> (>140 équipes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pharmacogénomique et pharmacogénétique du cancer</li> <li>■ Thérapie cellulaire</li> <li>■ Vectorisation tumorale d'agents diagnostiques et thérapeutiques</li> <li>■ La valorisation des produits de la mer en cancérologie</li> </ul>

structurés permettant d'atteindre une masse critique d'équipes de recherche et de plates-formes mutualisées, ainsi que le développement de l'interdisciplinarité. Ces organisations sont donc au service d'une plus grande efficacité de la recherche.

L'ensemble des cancéropôles partage les missions communes suivantes :

- La structuration et la coordination inter-institutionnelle de la recherche, au niveau régional,
- La constitution d'une interface et la mise en place de synergies avec les acteurs de la valorisation, de l'innovation et du développement économique,
- La définition d'orientations stratégiques propres, appuyées sur les domaines d'excellence présents au sein du cancéropôle et la coordination de ces orientations stratégiques régionales avec la politique nationale de recherche en cancérologie promue par l'Institut.

### **2.2.2 Les cancéropôles : quelques chiffres clefs et faits marquants sur la période 2003-2006**

#### **Identification d'axes de recherche**

La figure 6 indique les axes de recherche et le nombre d'équipes de recherche répertoriées au niveau des cancéropôles.

Au total, l'émergence des cancéropôles a permis de mobiliser plus de 950 équipes de recherche sur le territoire français dans le domaine de la cancérologie.

### **Renforcement des activités de coordination scientifique**

L'objectif est de renforcer les collaborations entre les équipes impliquées, ou susceptibles d'être impliquées dans la recherche en cancérologie, dans ses aspects fondamentaux, cliniques et technologiques, au sein des différents organismes (Inserm, CNRS, INRA, CEA, Universités, CHU, CLCC) ou encore de faciliter l'émergence de projets d'excellence nécessitant de nombreux échanges.

Ces échanges se sont établis au cours :

- de réunions internes de coordination scientifique,
- de rencontres de groupes thématiques,
- de symposia,
- du colloque annuel du cancéropôle,
- de l'accueil et de l'aide à la structuration des jeunes équipes,
- d'actions relatives aux appels à projets : 1) information des chercheurs, 2) mise à disposition de moyens logistiques, 3) contrôle de la qualité des dossiers soumis.

### **2.2.3 Conclusions**

Les cancéropôles font aujourd'hui partie du paysage de la recherche en cancérologie en France et permettent des initiatives de coordination et de décloisonnement. Ils donnent naissance à des structures de recherche de grande taille favorisant l'interdisciplinarité et l'intégration de projets. Cette structuration est accompagnée par l'Institut.



## 3. LES RÉSEAUX DE RECHERCHE

Dans le but d'accroître les collaborations entre chercheurs et cliniciens, l'INCa a mis en place des appels à projets sur la constitution de réseaux. L'Institut a proposé également des actions intégrées autour de pathologies, visant à répondre globalement à des questions de recherche clinique et biologique, mais également de soins.

Ces programmes ont porté en 2006 sur le poumon et le rein et se poursuivront en 2007 sur le cancer colorectal. Ils portent également sur la mise en réseau des ressources biologiques.

### 3.1 LES TUMOROTHÈQUES : PLATES-FORMES DE RESSOURCES BIOLOGIQUES

Les tumorothèques sont des banques d'échantillons biologiques congelés assortis d'annotations et obtenus chez des patients atteints de cancer. La conservation des ressources biologiques est à la fois nécessaire pour préciser le diagnostic et le pronostic, permettant une meilleure prise en charge thérapeutique du malade, mais aussi pour la réalisation de programmes de recherche.

Les actions engagées par l'Inserm, et amplifiées par la DHOS et l'INCa entre 2001 et 2005, ont permis de financer un programme ambitieux pour la structuration des tumorothèques hospitalières, dont le montant annuel pérenne s'élève à plus de 7 millions d'euros. Ce programme a contribué de façon décisive au développement de 60 tumorothèques hospitalières réparties sur l'ensemble du territoire national.

#### 3.1.1 Élaboration de recommandations facilitant la mise en œuvre de programmes de recherche

L'ensemble de ces tumorothèques constitue un potentiel de ressources exceptionnel pour la recherche en cancérologie. À ce titre, l'INCa a missionné dès 2004 des groupes de travail constitués d'experts dans le but de produire des rapports de situation et d'orientation. Ceux-ci ont abouti à la définition de recommandations de bonnes pratiques diffusées en septembre 2006 et portant sur des enjeux majeurs :

- Une charte des tumorothèques qui clarifie le contexte juridique actuel encadrant l'utilisation des échantillons à des fins de recherche. Elle propose des règles permettant de garantir au chercheur comme au patient, le respect du droit et de l'éthique.
- Des recommandations de cryopréservation à visée sanitaire qui concernent, en l'état actuel des connaissances scientifiques et médicales, les types de tumeurs pour lesquels la conservation d'un échantillon dans l'intérêt clinique du patient est recommandée.
- Un cadre d'interopérabilité qui définit a minima l'ensemble des éléments caractérisant un échantillon congelé. Cet ensemble constitue un format d'échange commun aux différents systèmes d'information des tumorothèques et pose les bases d'un catalogue national des tumeurs congelées.

Ces recommandations ont fait l'objet d'une publication scientifique<sup>1</sup> et d'une publication INCa<sup>2</sup>.

#### 3.1.2 Évaluation de l'activité recherche des tumorothèques

L'INCa a mené en 2007 une évaluation de la politique publique d'aide au renforcement des tumorothèques. Il apparaît au travers de cette enquête que les crédits incitatifs de la DHOS ont pleinement joué leur rôle de développement structurant sur les 60 tumorothèques financées.

Entre 2001 et 2006, on constate une augmentation importante du stock d'échantillons congelés passant de 270 000 échantillons (97 000 dossiers patients) conservés fin 2001 à près de 1 million d'échantillons (350 000 dossiers patients) fin 2006.

Pour la seule année 2006, ce sont 233 000 nouveaux échantillons tumoraux représentant 62 000 nouveaux dossiers qui ont été ainsi enregistrés.

Durant cette même période 2001 à 2006, on constate une augmentation comparable du nombre d'échantillons transférés et utilisés dans des programmes de

1. Bulletin du Cancer, vol 93, août 2006

2. Les tumorothèques hospitalières, recommandation à l'usage des cliniciens et des chercheurs, INCa 2007

**FIG. 7 : ÉVOLUTION DE L'ACTIVITÉ DE CONSERVATION ET DE CESSION D'ÉCHANTILLONS POUR LA RECHERCHE**

Année	Stock d'échantillons cumulés en fin d'année	Nombre d'échantillons utilisés en recherche en cours d'année
2001	271 056	3 218 (1.2 %)
2002	379 393	5 705 (1.5 %)
2003	467 577	6 960 (1.5%)
2004	602 491	14 931 (2.5%)
2005	829 360	21 330 (2.6%)
2006	1 062 834	30 920 (2.9%)

recherche (de 3 200 échantillons en 2001 à 31 000 en 2006) (Figure 7).

On peut estimer qu'en 6 ans (2001 à 2006), 8 % environ du stock cumulé d'échantillons a déjà fait l'objet d'une cession dans le cadre d'un programme de recherche, soit plus de 83 000 échantillons sur le million d'échantillons recensés fin 2006. La quasi-totalité des tumorothèques ont participé à un programme de recherche et contribué à des publications scientifiques.

Les types de projets les plus fréquemment décrits depuis 2006 sont des programmes développés en interne (28 tumorothèques) mais aussi des PHRC nationaux (22 tumorothèques), des projets Inserm et CNRS (20 tumorothèques), des protocoles d'essais cliniques (19 tumorothèques) et des projets de recherche financés par l'INCa (18 tumorothèques) (Figure 8).

L'INCa réalise depuis 2006 un bilan annuel d'activité global des tumorothèques hospitalières financées par la DHOS, lui permettant de suivre en continu les indicateurs d'activité de ces structures.

### 3.1.3 Programmes de recherche technologique INCa

L'INCa finance et coordonne deux programmes nationaux de recherche dans le but de faire progresser les

techniques de conservation des ressources biologiques, comme alternatives à la congélation préservant les protéines, l'ARN et l'ADN. L'un porte sur la composition d'un liquide de fixation original, l'autre sur une technique par déshydratation extrême.

### 3.1.4 Enjeux pour le futur

L'INCa a orienté son action à venir en faveur des tumorothèques vers deux axes majeurs qui sont l'assurance qualité et la valorisation scientifique des ressources biologiques. Il s'agit d'accélérer l'exploitation à des fins de recherche du potentiel en ressources biologiques détenu au sein des tumorothèques françaises.

En ce qui concerne l'assurance qualité, l'INCa contribue en 2007, sous l'égide de la HAS, à l'actualisation de recommandations nationales de bonnes pratiques de cryopréservation. Il participe également à la commission de normalisation pilotée par l'Inserm et l'AFNOR en vue de la rédaction d'une norme qui aboutira à la certification des centres de ressources biologiques.

**FIG. 8 : TYPES DE PROJETS DE RECHERCHE IMPLIQUANT LES TUMOROTHÈQUES EN 2006**

Types de projets de recherche	Nombre de tumorothèques
Projets internes	28
PHRC et STIC	22
Projets Inserm et CNRS	20
Protocoles essais cliniques	19
Projets INCa	18
Projets cancéropôles	15
Projets Ligue, ARC et FNCLCC	11
Projets européens	10
Études GELA	9
Projets collectifs (sarcome, GTE, GRAPA, IFCT)	6
Projet national ERMETIC	5



Par ailleurs, l'INCa a développé une base de données ou tumorotheque virtuelle nationale, qui devra favoriser à terme le repérage des ressources biologiques disponibles à l'échelon national. Cet outil informatique s'inscrit dans la continuité des travaux initiés par la DHOS et devra faciliter la mise en réseau de tumorotheques pour l'échange de données entre sites à des fins de recherche. Actuellement en cours d'évaluation dans le cadre du PNES poumon (voir ci-dessous), ce catalogue de ressources biologiques devrait s'ouvrir à la communauté scientifique dans le courant de l'année 2008.

### 3.2 LES PROGRAMMES NATIONAUX D'EXCELLENCE SPÉCIALISÉS (PNES)

Au travers de « programmes nationaux d'excellence spécialisés » (PNES) dédiés à la recherche sur le cancer du poumon et du rein, l'Institut National du Cancer a créé des réseaux de recherche nationaux fédératifs rassemblant des équipes de chercheurs et de cliniciens, parmi les plus performantes travaillant sur ces deux pathologies. Pour chaque réseau, suite à un appel d'intentions (au printemps 2005), un groupe de travail ayant pour mission de monter un programme fédérant les différentes équipes sélectionnées et réparties sur l'ensemble du territoire national a été mis en place.

#### 3.2.1 Le PNES poumon

Ce programme a été lancé en octobre 2006. 24 équipes et 6 biobanques sont actuellement impliquées dans ce programme sur des thématiques convergentes (avec la mobilisation des équipes cliniques mobilisées par l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique -IFCT- pour la collecte des échantillons). L'objectif majeur est de valider et d'utiliser des biomarqueurs moléculaires de risque, de pronostic et de réponse aux thérapies.

Ce programme est financé à hauteur de 1,8 M€ pour trois ans et s'organise autour de :

- 1) la coordination d'un réseau,
- 2) la réalisation d'une banque d'échantillons,
- 3) le développement de cinq axes de recherche:
  - Épidémiologie moléculaire des cancers du poumon d'origine professionnelle.
  - Définition de marqueurs moléculaires diagnostiques et pronostiques dans les cancers précoces du poumon (T1N0).

- Étude des mécanismes moléculaires et pathologiques des carcinomes pulmonaires neuroendocrines et basaloïdes.
  - Étude des gènes impliqués et des mécanismes moléculaires dans l'adénocarcinome, et le lien avec le tabagisme.
  - Étude des biomarqueurs de réponse à la chimiothérapie et aux thérapies ciblées dans les cancers non à petites cellules (CBPNPC).
- 4) le soutien de trois essais cliniques :
- IFCT 05-01 : traitement des CBPNPC pour lesquels la radiothérapie est contre-indiquée (stades IIIB et IV) chez des patients âgés de plus de 75 ans ;
  - IFCT 05-03 : radiothérapie postopératoire après résection complète des N2 CBPNPC ;
  - IFCT 03-02 : étude randomisée sur le suivi du cancer du poumon.

Ce programme, coordonné par P. Hainault a fait l'objet d'un suivi régulier et les responsables des différents projets se sont réunis régulièrement tous les trois mois. Des études portant sur les relations entre le tabac et les mutations du récepteur à l'EGF ou de HER2 et l'expression des deux produits du gène CDKN2A (p14arf et p16INK4a) dans 116 tumeurs du poumon non à petites cellules ont été publiées en juin de cette année (M. Mounawar et al. Cancer Res. 2007 ; 67 : 5667-5672).

#### 3.2.2 Le PNES rein

Ce programme est financé à hauteur de 1,2 M€ pour trois ans et regroupe 36 équipes. Il a pour objectif de créer un réseau de cliniciens et de chercheurs fondamentalistes centré sur le développement, l'évaluation, et une meilleure compréhension des mécanismes d'action des thérapies antiangiogéniques. Par le biais d'essais cliniques, le programme PNES rein a pour but de :

- 1) développer de nouvelles techniques d'imagerie (mesure de la perfusion des tumeurs),
- 2) identifier des facteurs biologiques prédictifs de la réponse aux traitements antiangiogéniques ;
- 3) réaliser des travaux fondamentaux sur l'angiogénèse (compréhension des mécanismes de résistance aux traitements antiangiogéniques) ;
- 4) établir des modèles expérimentaux animaux pour les études cognitives et pour mesurer l'efficacité de ces traitements ;



- 5) développer des tumorothèques ;
- 6) étudier la réponse aux traitements des cancers du rein héréditaires (spécialement ceux liés à la maladie de Von Hippel-Lindau).

Des résultats préliminaires démontrant l'effet de l'hypoglycémie sur le système pVHL/HIF sont désormais confirmés. Le test de détection des lymphocytes T régulateurs chez les patients atteints de cancer du rein est fonctionnel et est utilisé pour le suivi des patients sous traitement avec de l'Avastin ou du Sutent. Le démarrage des essais cliniques en septembre de cette année permettra de répondre aux autres questions sur les mécanismes d'action ou de résistance des traitements anti-angiogéniques.

### 3.3 UN PROGRAMME NATIONAL DE GÉNOMIQUE DU CANCER

#### 3.3.1 Présentation générale

Un nouveau programme national de génomique du cancer a été lancé le 27 avril 2006 par le Président de la République. Le programme est coordonné par l'INCa et s'appuie sur l'expertise du Centre National de Génotypage (CNG, faisant partie de l'Institut de Génomique du CEA), de la fondation Jean Dausset (CEPH) et de nombreux autres acteurs dont les cancéropôles.

Les premiers objectifs du programme, établis en concertation avec l'INCa, se sont concentrés sur des études à grande échelle pour identifier les facteurs génétiques impliqués dans la prédisposition au can-

cer, par la cartographie d'association sur le génome entier (whole genome association, WGA). Les deux sites de cancer des réseaux PNES, le poumon et le rein, ont été identifiés comme cibles initiales prioritaires pour ces études génétiques. Le cancer du sein, de la prostate et le mélanome ont aussi été inclus dans le programme.

Le calendrier de la progression du programme est détaillé dans la figure 9. Les cohortes de patients pour les études génétiques ont été identifiées en juin-juillet 2006 ; le programme de travail a été validé par un comité scientifique international en août 2006 et par un comité scientifique national en octobre 2006. L'activité scientifique a débuté en janvier 2007.

Au même moment, des réseaux collaboratifs se sont constitués pour obtenir la grande quantité d'échantillons de patients et de témoins nécessaires. Une réflexion pour obtenir des collections supplémentaires de patients atteints de cancers du poumon et du rein, par l'intermédiaire de l'INCa, est en cours.

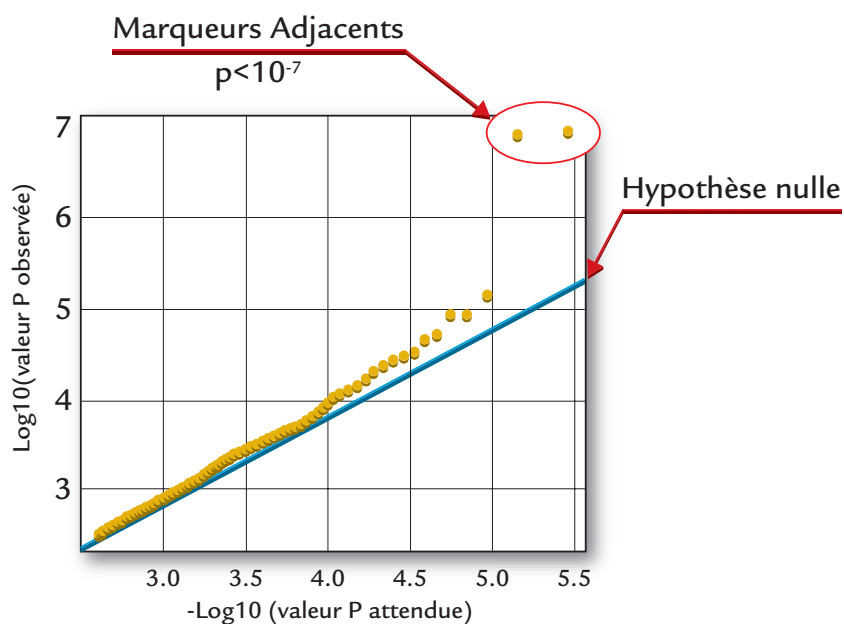
#### 3.3.2 Cancer du poumon et du rein

Pendant les six premiers mois du programme, les chercheurs se sont principalement concentrés sur la préparation de l'ADN des collections de cancer du poumon et du rein, et sur la première phase de cartographie GWA sur des puces SNP 317K Illumina. Les échantillons utilisés pour les études GWA de la 1<sup>re</sup> phase provenaient de collections de cas incidents dans les

FIGURE 9 : CHRONOLOGIE DES PRINCIPALES PHASES DU PROJET À CE JOUR

Avril 2006	Annonce présidentielle d'un nouveau programme de génomique du cancer
Mai-juin 2006	Directives pour le programme, établies avec l'INCa
Juillet 2006	Rédaction du projet
Août-octobre 2006	Évaluations scientifiques internationales et nationales
Décembre 2006	Signature des contrats entre l'INCa, le CNG et la fondation Jean Dausset (CEPH)
Janvier-juin 2007	Obtention des collections d'ADN ; fin de la 1 <sup>re</sup> phase de génotypage pour le cancer du rein et du poumon ; aménagement des installations de la biobanque du cancer au CEPH ; organisation du 1 <sup>er</sup> atelier franco-britannique de génétique du cancer sous les auspices du programme de l'Entente Cordiale

**FIGURE 10 : GRAPHE Q-Q POUR L'ASSOCIATION SUR LE GÉNOME ENTIER, SUR UN SOUS-ENSEMBLE DE PATIENTS ATTEINTS DE CANCER DU REIN**



pays d'Europe de l'Est, recueillis par l'Agence internationale pour la recherche sur le cancer (International Agency for Research in Cancer, IARC) située à Lyon. Les objectifs affichés étaient d'obtenir des données GWA provenant de 2 000 patients atteints de cancer du poumon, de 1 500 patients atteints de cancer du rein et de 2 000 témoins appariés. À la mi-juin 2007, les données GWA étaient obtenues pour 1 533 échantillons de cancer du poumon, 694 échantillons de cancer du rein et 1 718 témoins. Ces données préliminaires sont actuellement en cours d'analyse, et la caractérisation des échantillons restants se poursuit.

La figure 10 présente les résultats disponibles à fin mai 2007 pour un sous-ensemble de cancer du rein, sous forme d'un graphe Q-Q (quantile-quantile). Le graphe Q-Q compare la distribution observée du Chi2 pour les tests d'association par rapport à la distribution attendue sous l'hypothèse nulle (pas d'association). Ce graphe indique qu'au moins un groupe de marqueurs présente une forte association. Des analyses similaires sont en cours avec les échantillons supplémentaires de cancer du poumon et du rein. Des échantillons sont également en cours de prépa-

ration pour le suivi et la confirmation des associations avec les variants génétiques identifiés dans l'étude de la phase I. Ils comprendront au minimum 4 000 patients supplémentaires pour le cancer du poumon et 2 000 patients supplémentaires pour le cancer du rein. Les études de la 2<sup>e</sup> phase devraient être terminées au début de l'année 2008.

### 3.3.3 Autres cancers

Des échantillons provenant de patients atteints de cancer du sein, de la prostate et de mélanome sont en cours de préparation. À ce jour, 19 500 échantillons « buffy coat » de patients atteints de cancer du sein et de témoins appariés ont été reçus. L'ADN de 4 500 d'entre eux a été préparé. Les échantillons de cancer de la prostate sont atten-

us pour août 2007 et ceux de mélanome sont prévus entre septembre et décembre 2007.

### 3.3.4 Biobanque du CEPH

La réalisation du Programme de génomique du cancer nécessite une infrastructure dédiée à la manipulation et à la préparation des échantillons biologiques pour le génotypage. Cette activité est actuellement entreprise au CEPH, qui sera responsable de la centralisation des collections, de la préparation et du contrôle qualité de l'ADN, ainsi que de la conservation des échantillons. En raison du grand volume d'activité, de nouveaux systèmes automatisés pour l'extraction de l'ADN et l'aliquotage ont été acquis (un robot Genra pour l'extraction de l'ADN et un robot Tecan pour la manipulation de l'ADN).

La comparaison de l'activité pendant la période de 6 mois entre le 1<sup>er</sup> décembre 2006 et le 30 mai 2007, et les estimations à pleine capacité, montrent que la capacité désirée est atteinte (figure 11). Des augmentations supplémentaires de capacité sont attendues après l'installation des robots pour l'extraction et l'aliquotage de l'ADN en juin 2007.

**FIGURE 11 : ACTIVITÉ DE LA BIOBANQUE DU CEPH SUR UNE BASE DE 6 MOIS AVANT LA RÉORGANISATION ET PENDANT LA RÉORGANISATION, COMPARÉE AUX OBJECTIFS DÉFINIS**

	1 <sup>er</sup> juin 30 novembre 2006	1 <sup>er</sup> décembre 2006 31 mai 2007	Objectifs définis
Échantillons reçus	2 565	7 869	15 000
Lymphocytes du sang périphérique et lignées cellulaires	0	1 846	1 000
Extraction d'ADN	2 467	4 915	5 500
Quantification d'ADN	14 944	30 946	Non défini

### 3.4 LE PROGRAMME PROTÉOMIQUE

Conformément aux objectifs de recherche validés par le conseil scientifique, l'Institut National du Cancer, a lancé en juillet 2006 un appel à projets intitulé « Innovations et développement de nouvelles stratégies en protéomique ». Le but était de promouvoir et d'évaluer objectivement des approches de protéomique pour la recherche de biomarqueurs tumoraux dans des fluides biologiques susceptibles de fournir des indicateurs de diagnostic, de pronostic ou de réponse thérapeutique. En effet, parallèlement aux projets de recherche systématique de marqueurs génomiques des cancers, des travaux sur de nouveaux marqueurs sériques ont suscité de grands espoirs et consacré la « protéomique clinique » comme une des avancées méthodologiques incontournables de l'ère post génomique.

Les nombreuses études réalisées depuis près de 5 ans, démontrent que le transfert de ces outils « au lit du malade » est prématuré et ne peut être envisagé sans une évaluation rigoureuse (basée sur des procédures standardisées et validées de contrôle de qualité) des différentes étapes du processus analytique.

Dans ce cadre il est apparu prioritaire, au travers de l'appel à projets INCa 2006 sur la protéomique :

- de soutenir des projets de recherche innovants pouvant contribuer à repousser les limites actuelles des méthodes en protéomique dans le cadre de la recherche sur le cancer.
- de promouvoir, sur la base d'appels à projets compétitifs, la création de réseaux chargés d'évaluer de façon rigoureuse et selon des critères objectifs, les conditions pré-analytiques des fluides biologiques

ainsi que les performances et les caractéristiques de différentes plates-formes « protéomiques », en vue d'une extension éventuelle en recherche clinique. La création d'un « Réseau National de Recherche sur l'Identification de Marqueurs Tumoraux par Protéomique de Fluide Biologique » pourrait préfigurer un projet Européen.

#### Projets retenus et constitution du réseau

Cinq projets ont été retenus (28 %), impliquant 23 équipes pour un budget total engagé de 1,28 M€ pour 2 ans.

Ces projets concernent :

- La détermination et l'évaluation des conditions optimales pour la recherche de biomarqueurs sériques du cancer de la prostate et du lymphome.
- L'évaluation de la méthode AMT (FT-ICR MS Accurate Mass and Time Tags) dans la recherche de biomarqueurs urinaires dans le cancer de la vessie.
- La recherche (par approche « Multi-Analyte Profiling ») dans les urines de marqueurs moléculaires de l'immunité anti-tumorale chez des patients atteints de carcinome cellulaire superficiel de la vessie traités par BCG thérapie.
- L'évaluation d'une nouvelle technique (basée sur l'utilisation d'une banque de ligands peptidiques immobilisés) pour l'étude du protéome minoritaire du liquide céphalorachidien : application à la recherche de marqueurs de méningite carcinomateuse.
- La validation de méthodologies de « peptidomique » pour la recherche dans le liquide céphalorachidien de biomarqueurs de gliomes malins.

Les 23 équipes retenues ont été sollicitées pour constituer un Réseau National de Protéomique des Fluides Biologiques pour la Recherche de Biomarqueurs Tumoraux. Ce réseau s'est structuré autour de 3 axes correspondant aux 3 fluides biologiques (le sang, les urines et le liquide céphalo-rachidien) et d'une proposition de projet scientifique « Analyse des fluides biologiques : Mise en place de protocoles opératoires et d'outils de qualification des étapes pré analytique et analytiques en coordination avec CRB » comportant la rédaction de recommandations générales pour l'utilisation des fluides biologiques dans le cadre d'analyses protéomiques ainsi que la conception et la mise en place de contrôles de qualité interne.

À terme ce projet devrait conduire à la standardisation de l'échantillonnage et du contrôle de la qualité des collections permettant une collecte multicentrique et des études de protéomique clinique pertinentes. Une réunion nationale de bilan intermédiaire et de perspectives est prévu en octobre 2007.

### 3.5 ESSAI PHARE

Dans le contexte de la publication par l'INCa et l'AFSSAPS des recommandations relatives à la prescription d'Herceptine® en situation adjuvante dans le cancer du sein, la question de la durée d'administration du produit s'est posée. L'INCa a décidé de promouvoir un essai clinique afin d'y répondre.

Cet essai a pour objectif principal de comparer la durée avant progression d'un traitement de 6 mois par trastuzumab par rapport à un traitement de 12 mois. La réduction de la durée du traitement permettrait, à efficacité identique, une réduction de la toxicité et du coût du traitement. Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, randomisé devant inclure 3 400 patientes (durée de l'étude: 8 ans [inclusion: 3 ans - suivi: 5 ans] (figure 12). Ce projet va également permettre de constituer une cohorte de patientes ayant un cancer ERB-B2 positif, d'analyser la prédisposition génétique à ce type de cancer et d'identifier les gènes impliqués dans la réponse ou la tolérance thérapeutique.

Cet essai est promu par l'Institut dans le prolongement du Protocole Temporaire de Traitement (PTT). Une étude pharmacogénétique ancillaire est associée visant à identifier des marqueurs prédictifs de la toxicité ou de la réponse au traitement. Environ 150 centres de soins publics et privés en France métropolitaine et Outre-mer, 350 oncologues et une centaine de personnels en recherche clinique, y participent.

En septembre 2007, 1 004 patientes étaient déjà incluses dans l'essai (3 400 prévues sur 3 ans).

L'état d'avancement de l'étude est mis à jour mensuellement sur le site Internet de l'Institut :

<http://www.e-cancer.fr/Recherche/Recherche-clinique-Biostatistiques/Essai-PHARE/.html> (figure 13).

FIG. 12 : SCHÉMA DE SUIVI DE L'ESSAI PHARE

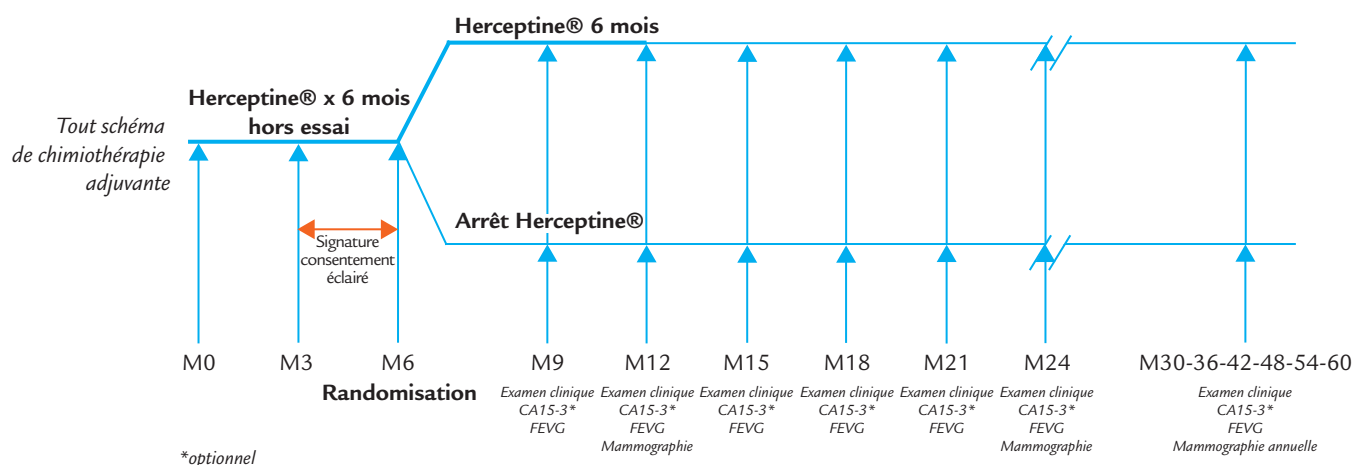
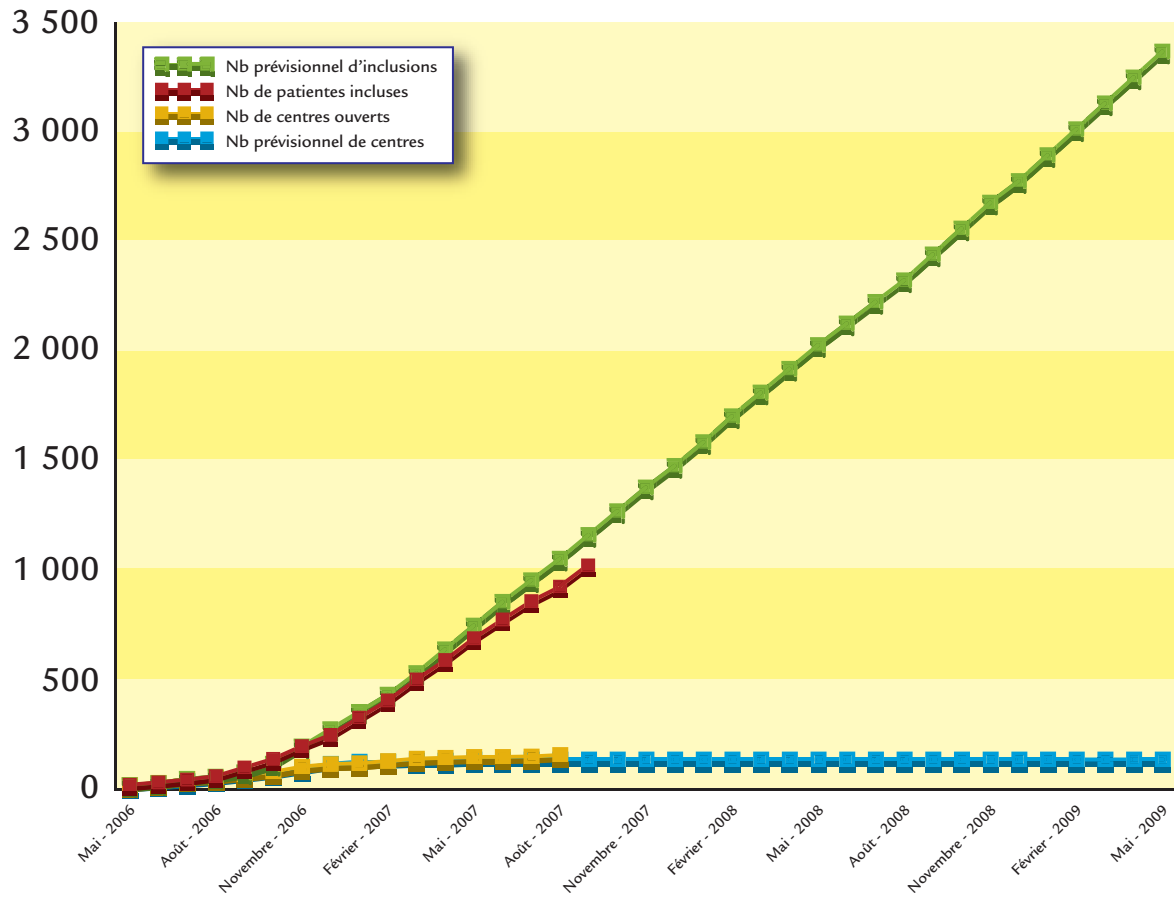


FIG. 13 : L'ÉTAT D'AVANCEMENT DE L'ESSAI PHARE



Source : INCa

## 4. PARTENARIATS DE RECHERCHE

La mission de l'INCa qui consiste à définir et coordonner la politique nationale de recherche en cancérologie, se traduit notamment par la mise en œuvre d'appels à projets compétitifs lancés seuls ou en partenariat avec d'autres institutions telles que l'Inserm, le CNRS, l'ANR, la Ligue, l'Association pour la recherche sur le cancer (ARC)... Plusieurs actions collaboratives peuvent être citées :

### 4.1 PARTENARIAT INCa-ARC

Ces deux institutions se sont associées en 2006 pour lancer un appel à projets commun autour de 3 thématiques :

- **Cellules souches et cancer** : centré sur la biologie des cellules souches cancéreuses, cet appel à projets portait principalement sur l'organisation des tumeurs en sous populations à pouvoir tumorigène différent, la caractérisation de marqueurs moléculaires de cellules souches et l'évaluation de leur intérêt diagnostique et/ou pronostique, l'étude des voies d'autorenouvellement du pool de cellules souches et la conception d'inhibiteurs spécifiques de ces voies, et enfin l'évaluation de leur potentiel thérapeutique dans des modèles précliniques. 6 projets ont ainsi été financés pour un montant de 2 M€.
- **Douleur et cancer** : l'appel à projets portait sur les mécanismes cellulaires et moléculaires des douleurs aiguës et chroniques cancéreuses et sur les nouvelles cibles et approches thérapeutiques. Deux projets ont été financés pour un montant de 600 K€.
- **Microenvironnement tumoral** : l'appel à projets avait pour but d'établir le rôle des différentes composantes du microenvironnement tumoral (protéases, vascularisation, réactions inflammatoires et immunologiques, mécanisme d'échappement des tumeurs...) à travers des modèles animaux et dans des situations de pathologies humaines, pour aboutir à de nouveaux outils pronostiques et thérapeutiques. 5 projets ont été financés pour un montant de 2,4 M€.

Un nouvel appel à projets INCa-ARC a été lancé en juillet 2007 sur le thème : « *de l'exposition à la reconnaissance des cancers professionnels* ». Cet appel à projets vise à promouvoir des approches pluridiscipli-

naires répondant à la complexité du problème, à ses nombreux déterminants et à la variété des acteurs qu'il met en jeu.

### 4.2 PARTENARIAT INCa-LIGUE NATIONALE CONTRE LE CANCER : PROGRAMME CARTE D'IDENTITÉ DES TUMEURS (CIT)

L'Institut s'est associé à la Ligue Nationale Contre le Cancer, dans le cadre du Programme « Cartes d'Identité des Tumeurs », qu'elle a initié et qu'elle coordonne.

En 2005, suite à un appel à projets pour le typage génétique de tumeurs solides et plus prioritairement de cancers du sein et de tumeurs colorectales (analyse du transcriptome en utilisant la puce Affymetrix HG U133 plus 2.0 couplée à une analyse du génome sur la puce CGH-array haut débit), le comité scientifique mixte Ligue-INCa a retenu 13 projets dont 9 correspondant aux pathologies ciblées.

En 2006, l'appel à projets a concerné plus spécifiquement les cancers du poumon et du rein et des tumeurs rares. Cet appel s'adressait, entre autres, aux groupes de biologistes et de cliniciens disposant de larges collections de tumeurs bien annotées. 9 projets ont été sélectionnés correspondant à l'analyse du transcriptome de 1 400 échantillons tumoraux et l'analyse du génome de 570 échantillons tumoraux.

Le coût total de ce programme est de 1,8 M€, dont 1,2 M€ financés par l'Institut National du Cancer. L'action CIT continue en 2007 avec un appel à projets sur les tumeurs solides.

### 4.3 PARTENARIAT INCa-AGENCE NATIONALE DE LA RECHERCHE (ANR)

Deux appels à projets communs ont été lancés en 2007 :

- L'appel à projets intitulé « *Coordination des Plates-formes en Sciences du Vivant* », a pour objectif de renforcer et d'optimiser le fonctionnement des infrastructures de recherche déjà répertoriées, afin de permettre la mise en place et le bon déroulement des travaux effectués dans le domaine des sciences du vivant.



Il se situe dans le prolongement des actions de mutualisation des équipements et des infrastructures entreprises depuis 1999, au sein de plates-formes technologiques.

- L'appel à projets lancé dans le domaine de *la physique et chimie du vivant*, vise à rapprocher les communautés des physiciens, des chimistes, des biologistes et des médecins autour de programmes scientifiques conjoints. Les retombées attendues de ces recherches pluridisciplinaires résident dans le développement d'approches innovantes en termes de diagnostic, de thérapeutique et de technologies: validation de nouvelles cibles thérapeutiques, nanostructures, nouveaux biomarqueurs, nouveaux modes de vectorisation, meilleur suivi de la biostabilité, l'imagerie moléculaire...

#### 4.4 PARTENARIAT INCa-CNRS

Un appel à projets INCa-CNRS, intitulé « *jeunes chercheurs – cancer* » est actuellement en cours, afin de permettre à de jeunes chercheurs de créer et d'animer une équipe en développant de manière autonome leur propre thématique au sein d'une structure propre ou associée au CNRS, déjà existante. L'objectif est également de promouvoir la mobilité et d'attirer dans nos laboratoires de jeunes chefs d'équipe de haut niveau, français ou étrangers. L'INCa est également associé au programme ATIP du CNRS qui permet pour sa part le financement de jeunes équipes.

#### 4.5 PARTENARIAT INCa-INSERM

Les deux organismes proposent un programme commun intitulé « Avenir » favorisant *le retour ou le recrutement de chercheurs de haut niveau actuellement à l'étranger*. Il s'agit d'un appel à projets permanent, évalué deux fois par an (en mai et octobre), qui a permis le recrutement de 5 chercheurs en un an, dont Michael Lisanti, professeur au Kimmel Cancer Center de l'Université Thomas Jefferson de Philadelphie, un biologiste cellulaire de renommée internationale. Les chercheurs reçoivent un salaire, ainsi que des fonds pour payer le salaire des post-docs et des responsables de laboratoire, selon leur statut junior ou senior.

#### 4.6 LES PARTENARIATS AVEC LES INDUSTRIELS

Dans le cadre d'un *partenariat avec l'Institut Lilly*, un appel à projets a été lancé en 2006 pour attribuer des allocations destinées à soutenir de jeunes chercheurs ou des projets de recherche dans 3 domaines: recherche fondamentale, recherche clinique et recherche en sciences humaines et sociales. 13 projets ont été retenus et sont financés par l'Institut Lilly et par l'INCa. Ils regroupent 5 projets en recherche fondamentale dans le cadre d'un programme post doctoral, et 7 projets en recherche clinique: sein (3), cancers bronchiques (2), vessie (1), pancréas (1). D'autres partenariats sont engagés sur des programmes de recherche (cancer colorectal, lymphomes) avec les laboratoires Roche et Amgen, en 2007 et 2008.

## 5. APPELS À PROJETS COMPÉTITIFS

L'Institut intervient par le biais d'appels à projets compétitifs destinés à financer des projets de recherche libres ou thématiques, des projets structurants regroupant un nombre important d'équipes, des ressources humaines (doctorants et post-doctorants), et ce, dans 3 grands domaines : la recherche biologique et translationnelle, la recherche clinique, les sciences humaines et sociales.

### 5.1 LA RECHERCHE BIOLOGIQUE

#### 5.1.1 Les appels à projets libres

Les programmes « appels à projets libres » s'inscrivent dans le prolongement des actions lancées en 2003 qui avaient pour but de structurer la recherche en cancérologie.

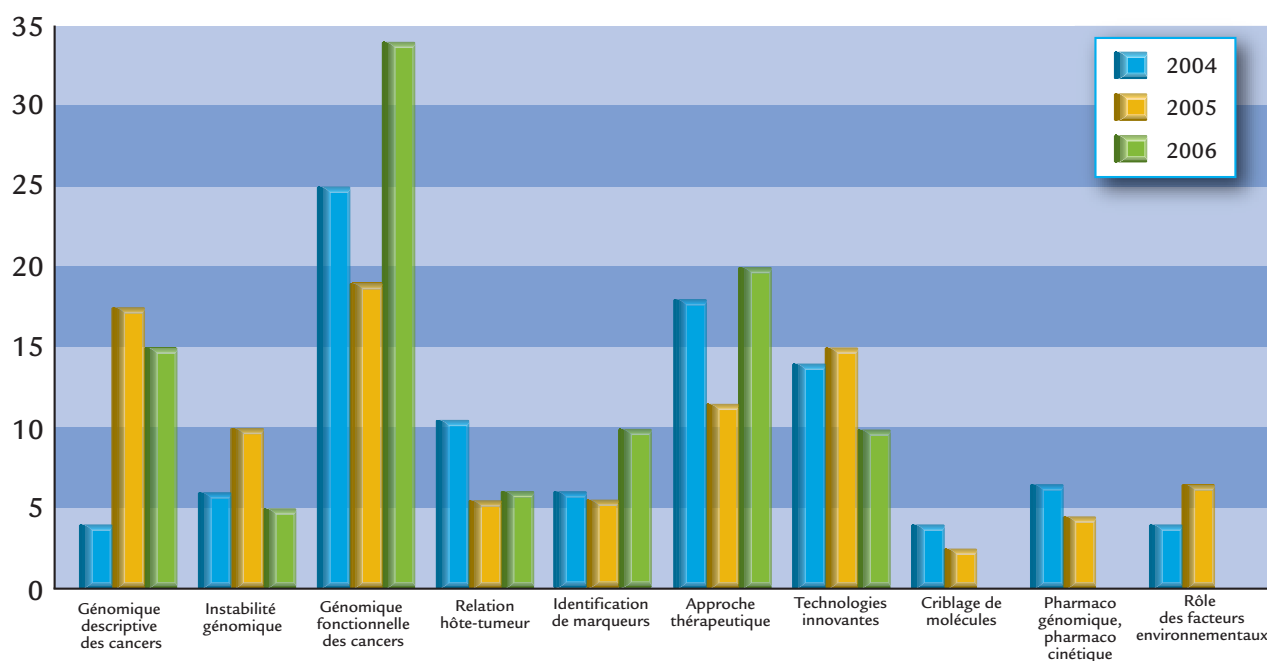
Environ 30 % des projets soumis sont financés. Toutes les thématiques sont représentées et certaines évolutions significatives ont déjà pu être observées depuis trois ans (figure 14). Le nombre de projets financés dans les différents thèmes reflète l'importance de la

communauté scientifique concernée en France et l'impact international des équipes postulantes.

Chaque année, l'étude des voies de signalisation impliquées dans les mécanismes de cancérogenèse dans le but de définir de nouvelles cibles thérapeutiques, est un champ dominant (génomique fonctionnelle). Trois domaines d'étude restent importants (entre 10 et 20 % des projets financés) : les analyses génomique et protéomique, le développement des approches thérapeutiques et les technologies innovantes. La réduction du volume des études de criblage de molécules et de pharmacogénomique/pharmacocinétique des cancers en 2006, reflète la petite taille de la communauté impliquée et les efforts à développer dans ces domaines.

Les chercheurs ont perçu l'intérêt de passer de l'utilisation de systèmes cellulaires modèles à des tumeurs humaines. Dans la grande majorité des projets, la question posée est liée à un type particulier de can-

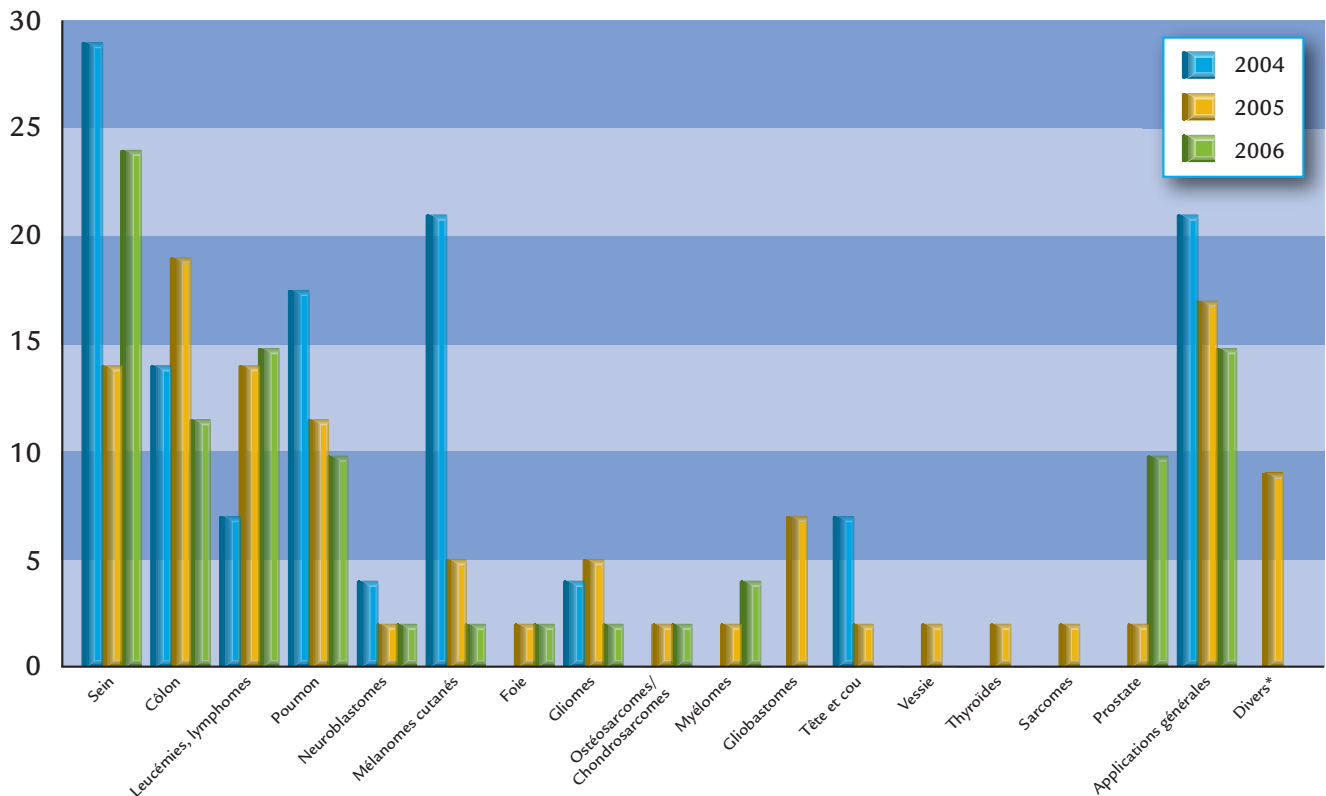
FIG. 14 : ÉVOLUTION DU POURCENTAGE DE PROJETS RETENUS PAR THÉMATIQUE\*



- \*- Génomique descriptive des cancers : analyses génomiques et protéomiques  
 - Génomique fonctionnelle des cancers : signalisation, recherche de nouvelles cibles thérapeutiques  
 - Approche thérapeutique : thérapie cellulaire, vectorisation, optimisation de molécules...  
 - Technologies innovantes : imagerie, radiothérapie, applications cliniques, optimisation et nouvelles stratégies techniques.



FIG. 15 : POURCENTAGE DES PROJETS FINANCÉS PAR TYPE DE CANCER\*



\* Syndromes avec prédispositions génétiques au développement de certains cancers

cer. Les quatre cancers les plus étudiés sont les cancers du sein, du côlon, du poumon, les leucémies et les lymphomes. Le nombre de projets relatifs à l'étude du cancer de la prostate (cancer dont l'incidence est la plus importante) n'a cessé d'augmenter depuis ces trois dernières années. Le phénomène inverse est observé pour les cancers des voies aérodigestives supérieures et les mélanomes cutanés (figure 15).

### 5.1.2 Les appels à projets structurants

● **Poursuite de l'Action Concertée Incitative de 2004 :** Après la création des cancéropôles en 2003, la première action structurante en 2004 a été le lancement d'un appel à projets visant à créer des réseaux pluridisciplinaires comprenant chercheurs et cliniciens et ayant pour but de développer la recherche de transfert. 32 projets, présentés par les sept cancéropôles, ont été sélectionnés. Cet appel à projets offrait une possibilité de reconduction pour 2 ans en 2007. L'audition des porteurs de projets et les rapports des experts étrangers ont permis la sélection

tion par un comité ad hoc de 21 projets (sur 27 qui demandaient une reconduction) pour un financement global de 7,5 millions d'euros.

● **Les réseaux structurants :** afin d'amplifier l'effort de structuration scientifique lancé dans chaque cancéropôle, des appels à projets spécifiques de financement des réseaux formés autour de projets interdisciplinaires ambitieux, de visibilité européenne ont été proposés. Ces réseaux comprennent de 10 à 15 équipes incluant des équipes de recherche amont et de recherche clinique et affichent clairement la volonté de développer une recherche de transfert. Des équipes industrielles peuvent participer à ces projets, susceptibles d'accélérer le transfert des progrès vers les patients.

### 5.1.3 Les programmes « Ressources humaines »

● **Programme post-doctorants :** dans le cadre de sa politique de financement de la recherche sur le cancer, l'INCa a décidé en 2006 de conforter les projets les plus innovants financés en 2004 et 2005

(action concertée 2004, projets libres, réseaux structurants) en leur attribuant des allocations post-doctorales. 24 allocations ont ainsi été attribuées pour 2 ans, dont certaines dotées par l'Institut Lilly dans le cadre d'un partenariat.

- **Programme doctorants :** Pour mettre en œuvre une vraie pluridisciplinarité en matière de recherche en cancérologie, un programme a permis de financer 11 thèses réparties au sein des cancéropôles, chacune étant effectuée en co-tutelle entre un laboratoire de biologie et une équipe de mathématique, physique, chimie, ou bioinformatique. L'apport de ces futurs chercheurs devrait avoir un impact dans l'interdisciplinarité et le développement de nouvelles technologies, essentiels pour désenclaver la recherche biologique sur le cancer.

Ces programmes ont été reconduits en 2007.

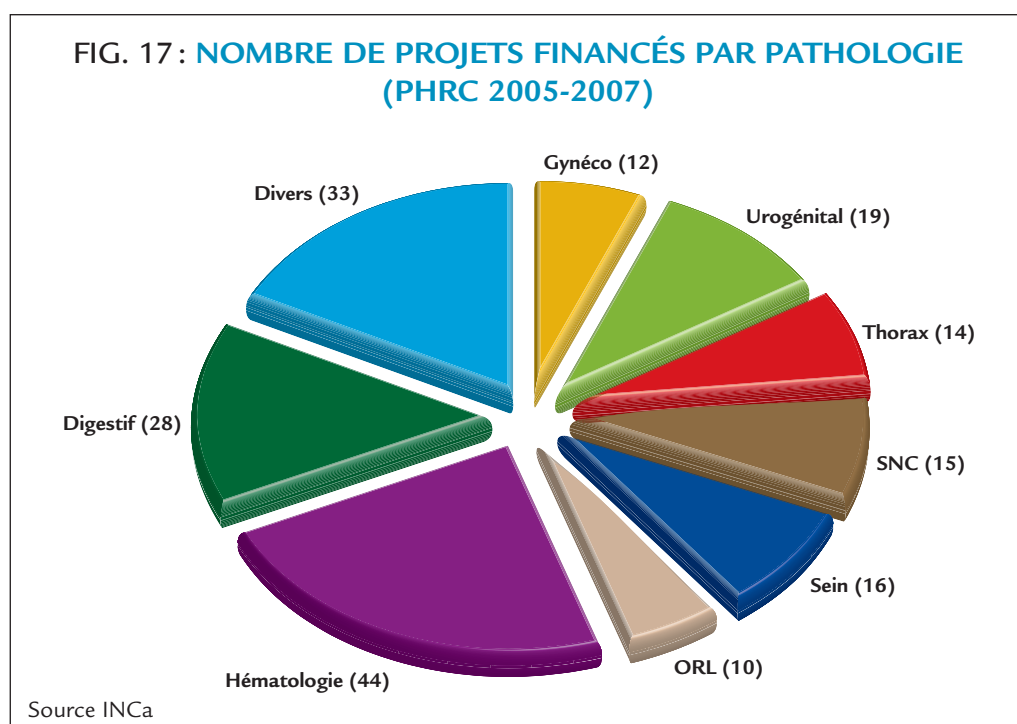
## 5.2 LA RECHERCHE CLINIQUE

### 5.2.1 PHRC national

Le Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) finance les meilleurs projets de recherche clinique: essais cliniques thérapeutiques, enquêtes épidémiologiques et de pratique médicale, et programmes de recherche de facteurs prédictifs ou pronostiques.

La gestion de ce programme a été confiée depuis 2005 à l'Institut qui a assuré l'analyse descriptive des projets financés. En 3 ans, ce programme a permis de financer plus de 200 projets à hauteur de 44 M€.

Il est à noter que plus d'un tiers des projets sont réalisés avec le concours d'un groupe coopérateur et environ 10 % d'entre eux sont réalisés en collaboration avec des unités Inserm ou CNRS.



**FIG. 16 : RÉPARTITION DES PROJETS PAR PHASE (PHRC 2005-2007)**

	2005	2006	2007
Phase 1	6 %	3 %	3,9 %
Phase 1-2	6 %	2 %	1,3 %
Phase 2	11 %	21 %	14,5 %
Phase 2 randomisée	2 %	5 %	2,6 %
Phase 2-3 randomisée	2 %		2,6 %
Phase 3	18 %	21 %	22,4 %
Phase 4	2 %	3 %	2,6 %
Autre type de recherche	54 %	46 %	50,0 %
Total	100 %	100 %	100 %

Source INCa

Pour les années 2005 à 2007, 75 % des projets soutenus dans le cadre de ce programme sont des recherches thérapeutiques (médicament, radiothérapie, chirurgie). Le programme soutient aussi bien des projets de phase I mono ou paucicentriques (à partir de 12 patients), que de grands essais de phase III randomisés (entre 400 à 700 patients) (figure 16). Un certain nombre d'essais de dépistage sont également soutenus ainsi que des enquêtes épidémiologiques et de qualité de vie.

Plus de 40 % des projets financés comportent une recherche de transfert, qu'elle soit l'objectif principal de la recherche (pour un tiers d'entre elles) ou un objectif associé. Les thématiques principales de cette recherche peuvent être regroupées dans les catégories suivantes :

- identification de marqueurs biologiques : diagnostiques, prédictifs (réponse, résistance, récurrence, toxicité, 2<sup>e</sup> cancer),
- validation de marqueurs biologiques,
- études génétiques et caractérisation moléculaire,
- pharmacogénétique, pharmacocinétique, pharmacodynamie,
- recherche de nouvelles cibles thérapeutiques.

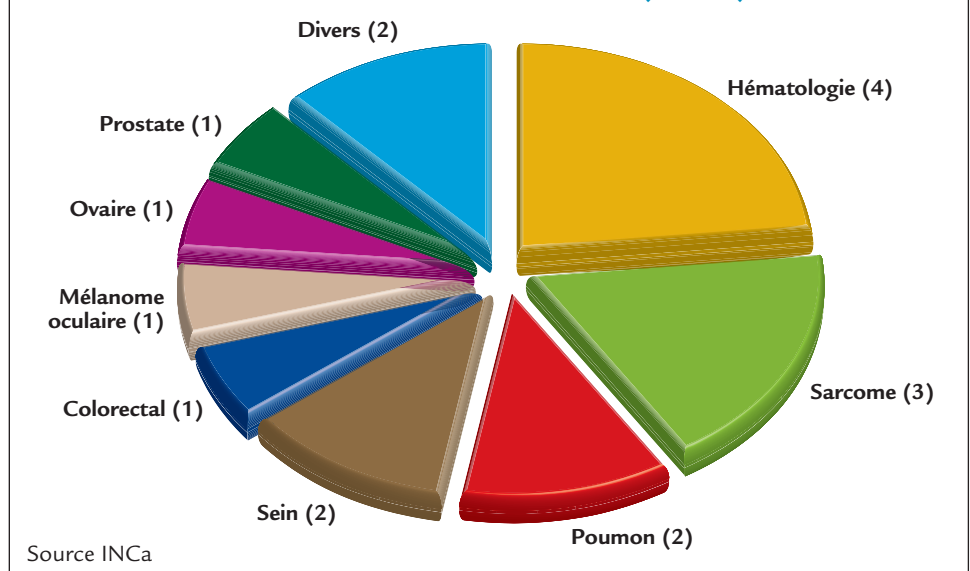
L'ensemble des sites tumoraux est couvert ainsi que les différentes disciplines impliquées dans la prise en charge des cancers (figure 17). Des disciplines populationnelles telles que l'oncopédiatrie et l'oncogériatrie sont également soutenues dans ce programme et figurent régulièrement parmi les thématiques soulignées comme prioritaires lors des appels à projets annuels.

### 5.2.2 Les appels à projets en recherche clinique

Ces appels à projets ont favorisé les thématiques liées à la réalisation de projets originaux en recherche thérapeutique intégrant une question majeure de recherche translationnelle ou axée sur la méthodologie des essais cliniques. Le but est de permettre la réalisation d'essais cliniques à forte visibilité nationale ou internationale, portant sur des questions de santé publique importantes, mais aussi la réalisation d'essais cliniques dans des indications rares, insuffisamment étudiées, ou de pronostic particulièrement défavorable.

L'appel à projets « Recherche clinique 2005 » a permis le financement de 17 projets pour un montant de 3 M€, ciblés essentiellement sur des essais de Phase I et II académiques utilisant des inhibiteurs de

FIG. 18 : NOMBRE DE PROJETS FINANCÉS PAR PATHOLOGIE EN 2005 (PHRC)



kinase, explorant des voies métaboliques ou encore abordant l'analyse du profil de transcription dans la réponse thérapeutique (figure 18).

## 5.3 LES SCIENCES HUMAINES, ÉCONOMIQUES ET SOCIALES

### 5.3.1 Contexte

Une des missions de l'Institut National du Cancer, dans le cadre de sa mission globale en matière de recherche, est de renforcer l'implication des recherches en sciences humaines et sociales (SHS) dans la lutte contre le cancer.

Les SHS apportent un éclairage et des outils indispensables pour analyser les différentes stratégies qui composent la lutte contre le cancer : prévention, dépistage, soins, accompagnement des malades, recherche. Cette prise de distance peut amener des innovations dans les manières d'être, de faire et d'organiser qui complètent et renforcent les avancées thérapeutiques produites par les sciences biomédicales et chirurgicales, pour le bénéfice du patient dans le plein respect de son individualité.

Or l'implication de la recherche en SHS dans la lutte contre le cancer est aujourd'hui relativement faible en France, notamment en comparaison avec la situation qui prévaut dans les pays anglo-saxons. Les équipes

SHS travaillant actuellement sur les questions touchant au cancer sont encore trop peu nombreuses ou trop peu en contact avec la recherche biomédicale.

### 5.3.2 Les actions de recherche en sciences humaines

#### Les appels à projets

En 2006 et 2007, l'INCa a lancé 12 appels à projets dans le domaine des SHS, auxquels s'ajoute le financement de certains projets dans le cadre des « appels à projets libres », et dans le cadre des appels à projets lancés par l'Institut National de Recherche en Santé Publique.

Thèmes des appels à projets 2006-2007 :

- *Burn-out des équipes soignantes: Vers un observatoire annuel de l'état des équipes médicales:* Le « burn out » est une affection caractéristique des personnes engagées dans une relation d'aide à autrui, qui se traduit par de l'épuisement émotionnel, une déshumanisation de la relation à l'autre, et une dévalorisation subjective.
- *Portée et enseignements de l'offre et de la demande de soins en médecine non-conventionnelle et médecine parallèle:* analyse des recours à des médecines complémentaires (plantes, vitamines, médecine chinoise...).
- *Processus et perspectives de développements de la recherche clinique en cancérologie:* vise à analyser les entraves à une augmentation du pourcentage de patients inclus dans les protocoles de recherche ;
- *Vie sexuelle et cancer:* vise à mieux comprendre l'impact de la survenue d'un cancer sur la sexualité ;
- *Cancer, maintien de l'activité professionnelle et retour à l'emploi:* lancé conjointement avec l'ARC, vise à mieux comprendre l'impact de la survenue de la maladie sur le parcours professionnel et les déterminants de cet impact ;
- *Analyse économique de l'utilisation de molécules onéreuses en cancérologie:* propose d'analyser les déterminants de la croissance de la consommation de médicaments dits onéreux et, de manière prospective, d'explorer l'horizon de cette croissance ;
- *Dépenses de prévention des cancers et objectifs de santé publique: études exploratoires:* vise à analyser la prévention comme un investissement susceptible d'induire une diminution des coûts de soins ;
- *Qualité de vie et cancer:* appel à projet reconductible

comprenant trois volets principaux: aspects théoriques ; qualité de vie en période de soins ; qualité de vie et discriminations en période de rémission ;

- *Autonomie du patient face au système de soins:* appel à projet reconductible appelant des analyses de la relation patient-médecin et des facteurs la modelant ;
- *De l'exposition à la reconnaissance des cancers professionnels:* lancé conjointement avec l'ARC, vise à renforcer la recherche en SHS dans le champ de ces cancers.

Enfin, les appels à candidatures de thèses et de post-doctorants en 2006 et 2007 s'adressaient également à des chercheurs en SHS. Les résultats 2007 montrent que le travail de fond mené pour renforcer les équipes dans le domaine, commence à porter ses fruits.

#### Les études

En 2007, l'INCa a publié deux rapports en sciences humaines et sociales :

- « *Analyse économique des coûts du cancer en France* » présente, pour la première fois en France, l'ensemble des coûts de la lutte contre le cancer. L'approche est économique plutôt que comptable, elle intègre le coût des politiques de lutte contre le cancer (soins, prévention, dépistage, et recherche) pour l'État et l'Assurance Maladie, le coût immédiat pour la société en termes de perte de bien-être pour les personnes affectées, ainsi que les pertes de production induites par la maladie. De plus, le rapport fait un état des lieux sur l'état des connaissances en économie pouvant servir à évaluer la stratégie de lutte contre le cancer. Il en ressort que l'on sait très peu de choses sur l'efficacité des politiques mises en œuvre, notamment en termes de prévention, de dépistage ou encore de recherche.
- « *Les proches de patients atteints d'un cancer. Usure et temporalité* » apporte un éclairage sur le quotidien des proches et la complexité de leur place auprès du malade et des équipes soignantes.

#### L'animation scientifique

Dans le but de renforcer la visibilité de la recherche en sciences humaines, le département a également organisé 7 colloques et 5 séminaires en 2006 et 2007 couvrant les thèmes suivants : « Sciences Humaines et Cancérologie » (2006) ; « Situations de travail et

trajectoires professionnelles des actifs atteints de cancer » (2006); « L'impact du moral » (2006); « Culture et politique de prévention » (2006); « Guérison »

(2007) « Journées scientifiques sciences humaines et lutte contre le cancer », (2007); et « Cancers professionnels » (2007).

## 6. PRÉVENTION ET DÉPISTAGE

L'Institut s'est principalement mobilisé sur l'encadrement et l'accompagnement de la généralisation des programmes de dépistages organisés du cancer du sein puis du cancer colorectal.

### Cancer colorectal

La généralisation à l'ensemble du territoire national du dépistage organisé du cancer colorectal est un objectif majeur pour la fin de l'année 2007. L'évaluation du dispositif est réalisée :

- à partir des données épidémiologiques fournies par les structures de gestion concernant la participation au dépistage, la fréquence et le type des lésions identifiées et le stade des cancers dépistés
- et à partir des données des registres des cancers pour l'incidence et la mortalité. L'INCa a réalisé des analyses qualitatives sur les freins et les facteurs d'adhésion au dispositif de dépistage chez les bénéficiaires et les médecins généralistes. L'étude des freins à la réalisation d'une coloscopie sera un axe de recherche. Dans la stratégie d'évolution du dispositif, l'INCa soutiendra des expérimentations comparatives entre le test de référence au gaïac et les tests immunologiques, en termes de performance, d'acceptabilité et de coût/efficacité. Des approches innovantes par des techniques d'analyses génomiques et post-génomiques seront évaluées sur quelques sites pilotes. Dans le cadre de l'évaluation de l'organisation, l'INCa a réalisé sur les 23 sites pilotes, en collaboration avec La Poste, une étude pour optimiser le packaging du test, les circuits postaux, les temps d'acheminement et leur coût<sup>3</sup>.

### Cancer du sein

L'INCa a mobilisé un comité d'experts permettant de définir les modalités et l'encadrement de l'introduction de la technologie numérique dans le programme de dépistage organisé du cancer du sein. En relation avec l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), des indicateurs spécifiques seront recueillis prospectivement et comparés aux résultats en technologie analogique,

afin d'identifier l'impact sur le programme. L'INCa soutiendra une évaluation de sites pilotes sur une dématérialisation complète des clichés et des comptes-rendus qui mobilisera des experts des systèmes d'information, des spécialistes des réseaux informatiques et des acteurs de terrain. En complément de l'évaluation épidémiologique, l'INCa réalisera un audit organisationnel du dépistage du cancer du sein. Une analyse sociologique portera sur la fidélisation des personnes ayant participé à la campagne précédente, sur les aspects de communication, d'impact sur l'organisation et d'implication des médecins généralistes. L'Institut a été mobilisé pour confirmer le bénéfice réel du dépistage du cancer du sein. Un document a été produit en partenariat avec l'InVS sur l'état actuel des connaissances et de nouvelles études sur le thème du surdiagnostic et du surtraitement seront menées.

### Cancer du col de l'utérus

L'INCa a produit un état des lieux du dépistage proposant des axes d'amélioration à court, moyen et long terme<sup>4</sup>. L'INCa se propose de promouvoir des projets de recherche relatifs à l'augmentation de l'offre de soins, via l'élargissement de la réalisation de certains actes à d'autres professionnels de santé. Des études médicoéconomiques devront être menées, ainsi que l'évaluation de stratégies différentes, à l'occasion de la mise en place de nouveaux sites pilotes. Afin d'anticiper les modifications dans la stratégie, l'INCa souhaite promouvoir des travaux de recherche visant à évaluer l'impact de la vaccination contre l'HPV sur l'écologie microbienne et le dépistage du cancer du col de l'utérus.

### Coût du dépistage organisé

Une étude du coût du dispositif du dépistage du cancer en France a été menée, en collaboration avec REES-Alcimed<sup>5</sup>, avec étude de microcosting, analyse de la structure des coûts et modélisation. Cela permet de prévoir les besoins de financement des structures de gestion en fonction de l'évolution des taux de participation.

3. Étude INCa-La Poste : mise en conformité et optimisation des envois de tests colorectaux dans le cadre du prolongement et de la généralisation des campagnes de dépistage

4. Cancer du col : État des lieux du dépistage du cancer du col utérin en France

5. Étude de coût INCa-REES-Alcimed : évaluation du coût du dépistage organisé du cancer colorectal et du cancer du sein





## 7. LES ACTIONS EN FAVEUR DE L'ÉVALUATION ET DE LA DIFFUSION DE LA MÉDECINE INNOVANTE

### 7.1 LE MÉDICAMENT INNOVANT : UNE ACTION DÉTERMINÉE POUR L'ÉGALITÉ D'ACCÈS DES PATIENTS ET LA QUALITÉ DES PRESCRIPTIONS

Depuis une dizaine d'années, l'apparition régulière de nouveaux traitements issus de la recherche ouvre des perspectives nouvelles en termes de réponse ou de stabilisation de certaines pathologies qui étaient jusque-là de mauvais pronostic. L'impact actuel de ces nouveaux traitements et de ces marqueurs biologiques est encore modeste, mais devrait croître rapidement et de façon continue. En outre, la réduction du temps de transfert des connaissances biologiques vers la clinique accélère le flux d'innovations et contribue à rapprocher la pratique clinique et la recherche.

Ceci semble toutefois être un bon reflet du niveau de prise en charge sanitaire des patients (voir l'étude de l'Institut Karolinska de 2007<sup>6</sup>).

#### 7.1.1 Le réseau des observatoires du médicament

Le décret du 26 août 2005 relatif au bon usage prévoit également la structuration du système d'observation des prescriptions au sein des établissements. L'INCa a été moteur pour la mise en place des observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques (OMEDIT) et du système d'information national associé (e-OMEDIT). Ceci a apporté une nouvelle visibilité, de la transparence et une plate-forme de concertation entre professionnels de santé sur les pratiques de prescription des innovations. L'analyse et la synthèse au niveau national des observations seront réalisées par l'Institut National du Cancer pour la cancérologie.

#### 7.1.2 Premières évaluations du dispositif : bilan du PTT Herceptine® fin 2006

En octobre 2005, l'Institut et l'AFSSAPS ont inauguré une démarche novatrice en diffusant pour la première fois un Protocole Temporaire de Traitement

(PTT) ouvrant, de façon égalitaire sur l'ensemble du territoire, la prescription et donc l'accès à une molécule innovante par anticipation de l'AMM, afin de permettre aux patients d'en bénéficier en phase précoce de traitement.

En juin 2005 les résultats préliminaires sur le trastuzumab en situation adjuvante dans les cancers du sein présentés à l'ASCO ont été suivis en France par la mise en œuvre d'une procédure mettant ce médicament à disposition de toutes les patientes susceptibles d'en bénéficier neuf mois avant la modification de son autorisation de mise sur le marché (AMM).

Une évaluation de ce dispositif a été menée par l'Institut et a permis de montrer deux résultats significatifs :

- d'une part, un taux de respect du protocole supérieur à 83 %,
- d'autre part, le coût global de la mesure (surcoût constaté de 99 M €) est conforme aux estimations attendues, ce qui signifie qu'il n'y a pas de surprescription visible. 4 200 femmes ont été traitées en 2006, contre une estimation initiale (besoins) de 4500, ce qui montre un accès très correct au traitement. En parallèle, il a été noté une diminution des traitements en situation métastatique.

Indépendamment des études coût-utilité publiées, une estimation de l'impact du traitement en termes de vies sauvées a été tentée, sur la base des résultats publiés de l'étude HERA (LANCET, janvier 2007) : Environ 113 vies seraient gagnées annuellement en France, en valeur minimum.

Par ailleurs, l'Institut a lancé depuis mai 2005 un protocole de recherche thérapeutique (essai PHARE cf. chap 3.5) visant à minimiser les effets secondaires et les coûts de ce médicament innovant et coûteux dans le traitement du cancer du sein (6 mois versus 12 mois de traitement adjuvant).

## 7.2 LES INNOVATIONS TECHNOLOGIQUES: PROGRAMME DE SOUTIEN AUX TECHNIQUES INNOVANTES ET CÔUTEUSES (STIC)

Ce programme a été mis en place par le ministère de la Santé en 2000 pour faciliter la diffusion de prises en charge innovantes sur le territoire national. Il est sous-tendu par un appel à projets annuel et concerne exclusivement les innovations (hors médicaments depuis 2003) validées par une étape préalable de recherche clinique et pouvant présenter un impact important sur le système de soins et pour les malades. Les projets intègrent obligatoirement une évaluation médico-économique. Le volet cancérologique des STIC est géré par l'INCa en concertation avec la DHOS depuis 2005. Les projets concernent tous les établissements de santé amenés à prendre en charge des patients atteints de cancer, quel que soit leur statut.

Une commission d'évaluation scientifique multidisciplinaire accompagne l'INCa tout au long de la procédure. Le choix des thématiques dans lesquelles doivent s'inscrire les projets, s'effectue après consultation des sociétés savantes, des fédérations, de la HAS et de l'AFSSAPS. Les projets retenus au terme d'une procédure d'expertise scientifique compétitive doivent permettre de remplir les objectifs suivants :

- Établir les conditions pertinentes de diffusion et apporter une aide à la décision pour les tutelles ;
- Obtenir une évaluation de l'impact médico-économique des innovations sélectionnées ;
- Favoriser les échanges et les consensus entre les professionnels concernés.

### 7.2.1 Projets financés et axes de recherche

Les 39 projets financés entre 2000 et 2007, s'inscrivent dans trois grandes thématiques :

- Radiothérapie, curiethérapie, médecine nucléaire : 9 projets financés depuis 2000
- Biologie innovante : 8 projets financés
- Chirurgie ; stratégie particulière de prise en charge ; imagerie : 22 projets financés

Il est possible de dégager un dénominateur commun aux aspects médicaux des projets : beaucoup d'entre eux

concernent, d'une manière ou d'une autre, l'amélioration du ciblage des prises en charge elles-mêmes ou des patients susceptibles de bénéficier d'une prise en charge spécifique. Des exemples sont donnés ci après :

- Ainsi en radiothérapie, il s'agit essentiellement de préciser les volumes à irradier de manière à préserver les tissus sains (radiothérapie avec modulation d'intensité, en condition stéréotaxique, guidée par l'image, avec asservissement à la respiration...)
- En biologie innovante, il s'agit de repérer les patients répondeurs aux thérapeutiques ciblées par la mise en évidence du profil génomique de leur tumeur.
- Plusieurs projets d'imagerie concourent à l'objectif de ciblage des patients répondeurs, telle l'évaluation précoce de la réponse aux antiangiogéniques.
- En chirurgie ou techniques instrumentales, il s'agit de promouvoir des techniques moins invasives (coelichirurgie, radiologie interventionnelle) ou moins mutilantes (ganglion sentinelle plutôt que curage ganglionnaire d'emblée). D'autres projets visent la chirurgie d'exérèse avec reconstruction immédiate pour améliorer la qualité de vie des patients.

L'objectif du volet économique des projets est le plus souvent tarifaire. La méthode employée relève fréquemment d'une analyse de minimisation des coûts consistant à comparer les coûts de 2 techniques équivalentes. Des objectifs plus ambitieux pourraient être encouragés pour éclairer les choix entre des décisions alternatives, en comparant leurs coûts et leurs conséquences par des analyses de type « coût – efficacité » (par exemple coût par année de vie gagnée) ou « coût – utilité » (prenant en compte la qualité de vie : quality adjusted life years QALY).

### 7.2.2 Suivi des projets

Une dynamique d'échange d'information entre les porteurs de projets, les sociétés savantes et les institutions concernées par les innovations technologiques est en développement avec l'organisation de rencontres annuelles et la mise à disposition sur un site Internet (fin 2007) de l'essentiel des données issues de chaque projet sous forme de fiche de synthèse, implémentée au fur et à mesure du déroulement des projets.

## 8. COLLABORATIONS INTERNATIONALES

### 8.1 COLLABORATIONS BILATÉRALES STRATÉGIQUES

Le positionnement institutionnel de l'INCa en fait le partenaire naturel de structures équivalentes existant dans d'autres pays. Faisant suite à des actions menées par le ministère de la recherche dès 2004, l'INCa a lancé des actions de coopération pour favoriser la mobilité des chercheurs, sous forme d'appel à projets de recherche collaboratifs entre deux équipes, avec le NCI (USA), le NCRI (UK) et le ministère de la recherche allemand (DAAD).

- **Avec le NCI**, cette collaboration s'est notamment concrétisée par un appel à projets conjoint en 2006 pour l'attribution de 2 bourses pour les postdoctorants. Un effort majeur d'information reste à faire des deux côtés de l'Atlantique, pour augmenter le nombre de candidats.
- **Avec le NCRI**, un appel à projets conjoint en 2006 a permis l'attribution d'une bourse d'une durée de 3 ans destinée à un postdoctorant. Là encore l'effort d'information doit se poursuivre.
- **Avec le DAAD**, un appel à projets conjoint INCa/DAAD a soutenu 4 projets collaboratifs sur 3 ans en 2006, et 4 projets sur 2 ans en 2007.

### 8.2 JUMELAGES TRANSFRONTALIERS DE RECHERCHE ENTRE LES CANCÉROPOLES ET LES GRANDS CENTRES EUROPÉENS

En vue d'intégrer les cancéropôles dans le paysage européen et de les inciter à se rapprocher des grands Instituts de Recherche européens en cancérologie, l'INCa leur a proposé d'établir des projets collaboratifs. Ces projets sont mis en œuvre par des post doctorants qui font le lien entre les laboratoires concernés.

Sept conventions ont été établies en 2006 :

- **Cancéropôle Grand Est et DKFZ (Heidelberg)**  
Thème de recherche: « HPV infection and cancer »  
Durée: 3 ans; Budget: 150 000 €/an
- **Cancéropôle PACA et Institut Gaslini (Gênes)**  
Thème de recherche: « Negative regulation of immune functions in cancer »

Durée: 2 ans; Budget: 100 000 €/an

- **Cancéropôle GSO et CNIO (Madrid)**

Thème de recherche: « The p38-CDC25 pathway in the DNA damage response » et « The ERK5 pathway: a potential therapeutical in leukemias/lymphomas »

Durée: 2 ans; Budget: 150 000 €/an

- **Cancéropôle IDF et Institut Karolinska (Stockholm)**

Thème de recherche: « Hormonoresistance in breast cancer »

Durée: 2 ans; Budget: 150 000 €/an

- **Cancéropôle LARA**

**Centre Albert Bonniot (Grenoble)/Institut National des Tumeurs (Milan)**

Thème de recherche: « Validation of apoptosis and cell cycle parameters as biomarkers for early detection of lung cancer ».

Durée: 1 an; Budget: 75 000 €

- **Centre Léon Bérard (Lyon)/Université de Lausanne**

Thème de recherche: « The dependence receptor signalling pathway and colorectal tumour progression ».

Durée: 1 an; Budget: 50 000 €

- **Cancéropôle NO et Université Libre de Bruxelles**

Thème de recherche: « Évaluation de nouvelles stratégies d'optimisation des vaccinations antitumorales par les cellules dendritiques »

Durée: 2 ans; Budget: 100 000 €/an

### 8.3 ALLIANCE EUROPÉENNE CONTRE LE CANCER

En dehors du cadre formel de l'Union Européenne, une initiative de collaboration européenne des différentes autorités nationales en matière de Santé, pour développer la lutte contre le cancer – l'**Alliance Européenne contre le Cancer** – lancée en avril 2005 lors de la Conférence des Ministres de la santé de l'Union constitue un élément positif: cette structure légère de coopération intergouvernementale démontre l'ambition de tous les pays participants de mutualiser leurs efforts et leur capacité à mettre en réseau leurs référents nationaux sur la base du volontariat. L'INCa en assure depuis la création le secrétariat (prévu pour être tournant).



## 9. BIBLIOMÉTRIE

L'impulsion financière nationale et internationale dans le domaine de la recherche sur le cancer s'est traduite dans le monde par une forte augmentation de la production scientifique. Une étude de 2004<sup>7</sup>, réalisée par l'observatoire des Sciences et de la Technologie (OST), indique qu'entre 1994 et 2000, le nombre de publications de recherche sur le cancer a augmenté de 43 %. Pour l'année 2000, l'Union Européenne et les Etats-Unis contribuent chacun à 36 % à la production mondiale. Cette recherche mondiale représente 8,3 % de la production des sciences de la vie avec des publications à 70 % dans des journaux de recherche médicale. L'étude de l'OST attribue à la France le 6<sup>e</sup> rang mondial en terme de nombre de publications (4<sup>e</sup> producteur européen), derrière les USA, le Japon, le Royaume-Uni, l'Allemagne et l'Italie. En terme d'impact de sa recherche, la France est au 12<sup>e</sup> rang (impact à 2 ans) (8<sup>e</sup> rang européen).

Plusieurs études bibliométriques ont été réalisées par l'ISI qui classe la France dans différents domaines de la recherche sur le cancer entre la 9<sup>e</sup> et la 4<sup>e</sup> place mondiale (classement selon le total de citations).

- **ESI Breast cancer France** 4<sup>e</sup> position mondiale (étude 1994-2004).
- **ESI Apoptose** 5<sup>e</sup> position mondiale (étude 1991-2001).
- **ESI Melanoma** 8<sup>e</sup> position mondiale (étude 1995-2005).
- **ESI Prostate cancer** 9<sup>e</sup> position mondiale (étude 1995-2005).
- **ESI Pancreatic cancer** 7<sup>e</sup> position mondiale (étude 1996-2006).

L'étude Inserm basée sur une analyse textuelle a permis, de sélectionner à partir des bases produites par l'Institute for Scientific Information (ISI), plus de 480 000 publications entre 1999 et 2005 (Articles, Lettres et revues) avec une moyenne de 68 875 publications par an (Figure 19). En accord avec l'étude de l'OST, la France occupe, en moyenne sur la période considérée, la 4<sup>e</sup> place en Europe en part de publica-

tions (6,52 %) après l'Allemagne (10,24 %), le Royaume-Uni (8,99 %), et l'Italie (6,64 %). La part des Etats-Unis dans la recherche sur le cancer est importante: 41,59 %. Toutes recherches confondues dans le domaine biomédical, la part mondiale des Etats-Unis est aussi de 41 %<sup>8</sup>. Il n'y a donc pas de spécificité particulière au domaine du cancer.

Pour mesurer l'impact des travaux de recherche en cancérologie, les publications correspondant aux Top 1 % et 10 % ont été sélectionnées en fonction du nombre de citations réellement reçues jusqu'en août 2006 et pour chaque année (voir figure 19). La contribution des différents pays a été étudiée. Le nombre de publications au Top 1 % dans différents domaines est un indicateur bibliométrique de plus en plus utilisé, et notamment par la Commission Européenne pour, juger de l'excellence<sup>9</sup>.

Les données indiquent que les Etats-Unis sont en position de leader: 66 % des publications au Top 10 % mondial, du domaine du cancer, sont issus d'au moins un laboratoire américain. Une étude précédente, réalisée sur la période 1993-2003 pour l'ensemble du biomédical, indiquait déjà que les Etats-Unis contribuent à près de 80 % des publications au Top 1 % mondial. Il semble donc que leur performance dans le domaine du cancer soit légèrement inférieure à celles du domaine biomédical dans son ensemble.

Les 4 pays européens (Angleterre, Allemagne, France et Italie) contribuent à 32 % des publications du domaine du cancer, et participent à 35 % des publications au Top 1 % du domaine du cancer (dans la mesure où les pays européens et les Etats-Unis peuvent collaborer entre eux, la somme des pourcentages dépasse 100 %).

Les données pour l'ensemble du domaine biomédical, pour la période 1993-2003, indiquent que le Royaume-Uni, l'Allemagne, l'Italie et la France contribuent pour 30 % des articles au Top 1 %. La perfor-

7. Étude de l'OST réalisée à partir des données CD-ROM de la base Science Citation Index (SCI) produite par l'Institute for Scientific information (ISI).

8. *Medicine Science* 2004, 20:1449-55

9. Mapping Excellence in Science and technology across Europe Report of project EC-PPLS CT-2002-0001, oct 2003

**FIGURE 19: ÉVOLUTION DE LA PRODUCTION SCIENTIFIQUE  
DE LA RECHERCHE CONTRE LE CANCER**

		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
<b>MONDE</b>	nb publications	62568	63529	64983	65373	71889	71965	80422
<b>USA</b>	nb publications	24381	24819	27862	28534	29956	31393	33216
	part USA (%)	38,97	39,07	42,88	43,65	41,67	43,62	41,3
	nb pub top 10	3929	3943	4274	4464	4541	4721	5754
	% cancer top 10	16,1	15,9	15,3	15,6	15,2	15,0	17,3
	nb pub top 1	476	489	485	534	521	575	539
	% cancer top 1	2,0	2,0	1,7	1,9	1,7	1,8	1,6
<b>FRANCE</b>	nb publications	4320	4264	4362	4404	4514	4588	4762
	part France (%)	6,90	6,71	6,71	6,74	6,28	6,38	5,92
	nb pub top 10	378	401	412	449	445	468	612
	% cancer top 10	8,8	9,4	9,4	10,2	9,9	10,2	12,9
	nb pub top 1	29	41	31	44	44	46	58
	% cancer top 1	0,7	1,0	0,7	1,0	1,0	1,0	1,2
<b>ROYAUME-UNI</b>	nb publications	5755	6014	5967	5970	6130	6452	6784
	part Royaume-Uni (%)	9,20	9,47	9,18	9,13	8,53	8,97	8,44
	nb pub top 10	661	695	752	810	809	905	1094
	% cancer top 10	11,5	11,6	12,6	13,6	13,2	14,0	16,1
	nb pub top 1	67	77	84	98	89	117	111
	% cancer top 1	1,2	1,3	1,4	1,6	1,5	1,8	1,6
<b>ALLEMAGNE</b>	nb publications	6519	6603	6761	6892	7156	7306	7896
	part Allemagne (%)	10,42	10,39	10,40	10,54	9,95	10,15	9,82
	nb pub top 10	612	626	664	723	701	765	1057
	% cancer top 10	9,4	9,5	9,8	10,5	9,8	10,5	13,4
	nb pub top 1	49	59	65	68	68	84	57
	% cancer top 1	0,8	0,9	1,0	1,0	1,0	1,1	0,7
<b>ITALIE</b>	nb publications	3956	4066	4262	4319	4985	5055	5352
	part Italie (%)	6,32	6,40	6,56	6,61	6,93	7,02	6,65
	nb pub top 10	342	321	343	395	400	463	653
	% cancer top 10	8,6	7,9	8,0	9,1	8,0	9,2	12,2
	nb pub top 1	32	27	40	49	42	49	61
	% cancer top 1	0,8	0,7	0,9	1,1	0,8	1,0	1,1

mance dans le domaine du cancer est donc légèrement supérieure à celle du domaine biomédical dans son ensemble pour ces 4 pays européens.

Les 20 publications sur le cancer les plus citées pour chaque année, entre 1999 et 2005 ont été sélectionnées et analysées par pays. Cette sélection forme un corpus de 153<sup>10</sup> publications (109 articles et 44

revues). Neuf pays signent plus de 10 publications dans ce corpus (Figure 20) parmi lesquels la France qui occupe la 5<sup>e</sup> place. Quarante-trois pour cent de ces publications ont au moins une signature américaine. Parmi les publications non signées par les Etats-Unis (26/153), 6 sont signées par l'Angleterre, 4 par la France, 3 par l'Allemagne et 2 par l'Italie. Les articles concernent des travaux fondamentaux,

10. Les publications ayant un nombre de citations égal à la 20<sup>e</sup> ont été incluses



FIG. 20 : PARTICIPATION DES PAYS LES PLUS PRODUCTEURS AUX PUBLICATIONS LES PLUS CITÉES (SÉLECTION DES 20 PUBLICATIONS LES PLUS CITÉES POUR CHAQUE ANNÉE DE 1999 À 2005)

		Pays*	nb pub	%	Non affiliées aux USA	
						nb pub
Co-signées USA-Europe 15%	82%	USA	127	83,0		
	32%	Allemagne	29	19,0	Non USA	26
		Angleterre	25	16,3	Angleterre	6
		Hollande	18	11,8	Japon	6
		France	17	11,1	France	4
		Belgique	14	9,2	Belgique	4
		Italie	12	7,8	Allemagne	3
		Canada	12	7,8	Italie	2
		Japon	11	7,2	Hollande	2
						Canada
		*au moins 10 publications				

des études de recherche clinique et des études épidémiologiques et statistiques.

Les données de la figure 20 indiquent que la participation de France au corpus d'excellence est supé-

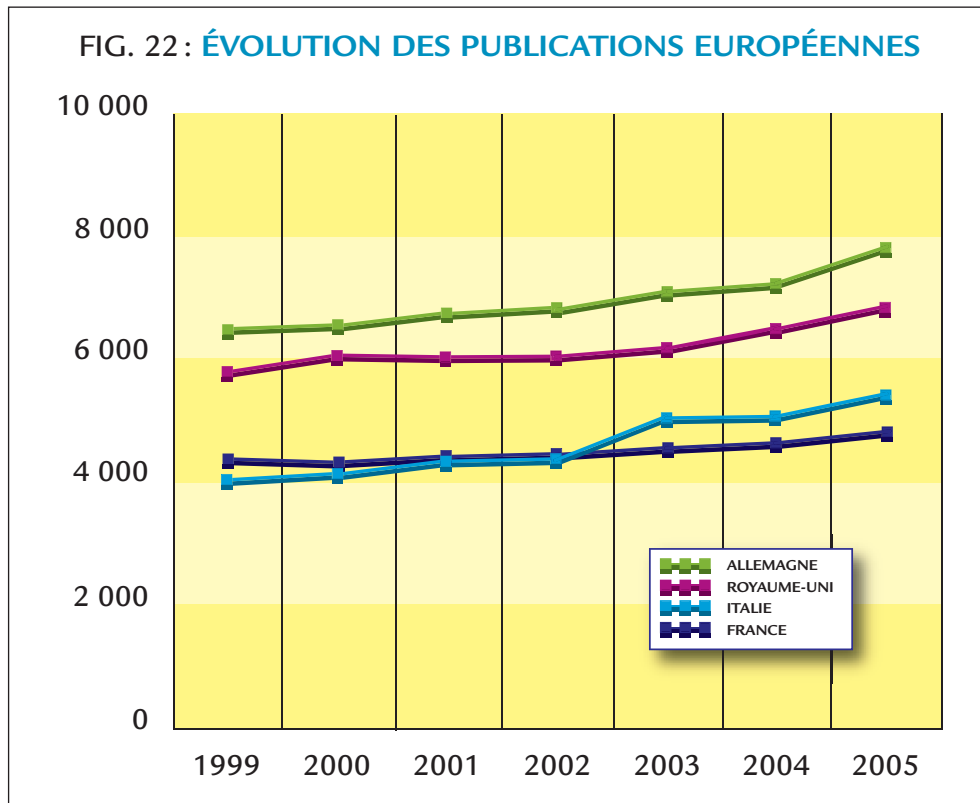
rieure à sa participation dans le domaine du cancer en général (11,1 % versus 6,5 %). Quelques exemples des faits marquants identifiés dans le corpus des articles très cités sont donnés dans la figure 21.

FIG. 21 : FAITS MARQUANTS DANS LE DOMAINE DE LA RECHERCHE CONTRE LE CANCER ENTRE 1999 ET 2005

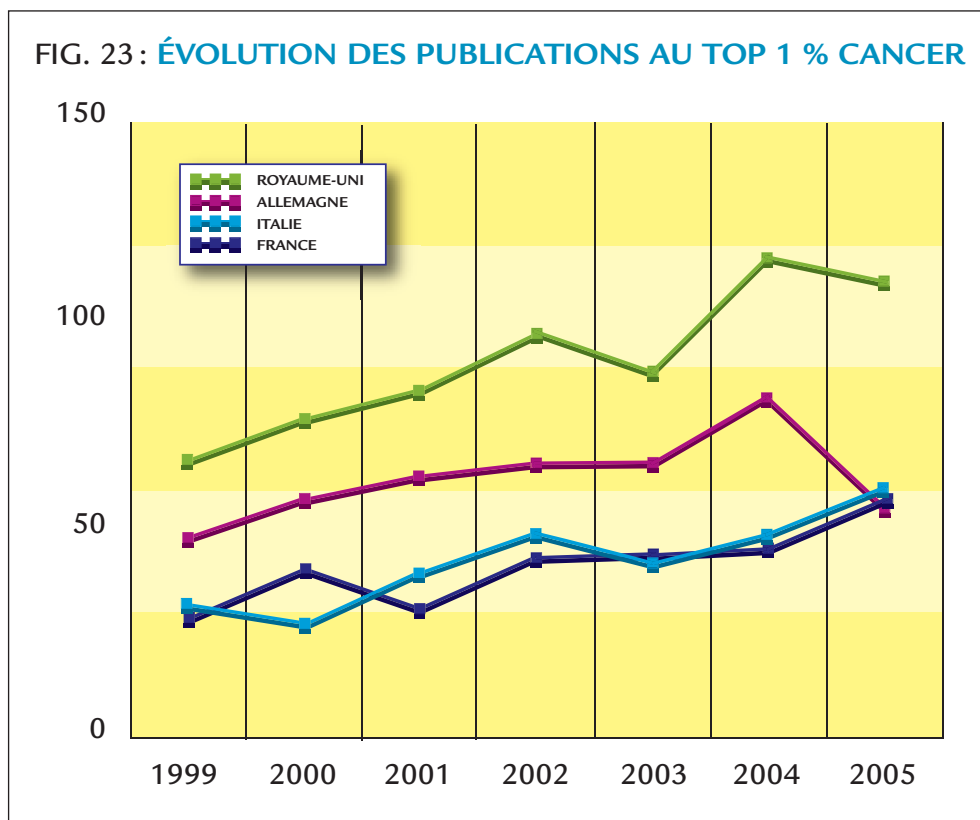
ANNÉE	JOURNAL	TITRE	CITATIONS
1999	Science	Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring	2 284
1999	Nature	Beta-catenin regulates expression of cyclin D1 in colon carcinoma cells	1 166
2000	Nature	Molecular portraits of human breast tumours	1 289
2000	Nature	Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling	2 143
2001	New England Journal of Medicine	Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in Chronic myeloid leukemia	1 356
2001	New England Journal of Medicine	Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome	967
2002	Lancet	Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer	862
2002	Jama-Journal of the American medical Association	Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women - Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial	3 040
2003	Journal of Clinical Oncology	Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer	584
2003	Lancet	Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study	540
2004	Science	EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy	853
2004	New England Journal of Medicine	Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib	977
2005	Nature	A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera	172
2005	New England Journal of Medicine	A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders	162



Visibilité de la France en Europe dans le domaine du cancer



Au sein de l'Europe, pour les quatre pays analysés en détail, L'Allemagne, le Royaume-Uni, l'Italie et la France, la production (en nombre de publications) a augmenté pendant la période considérée. Cette augmentation, entre 1999 et 2005, est la plus forte pour l'Italie (26%), elle est de 17% pour l'Allemagne, de 15% pour le Royaume Uni et seulement de 9% pour la France (Figure 22). Pour la France, si les données sont lissées par intervalles de trois ans, l'augmentation n'est que de 7% de 1999 à 2005.



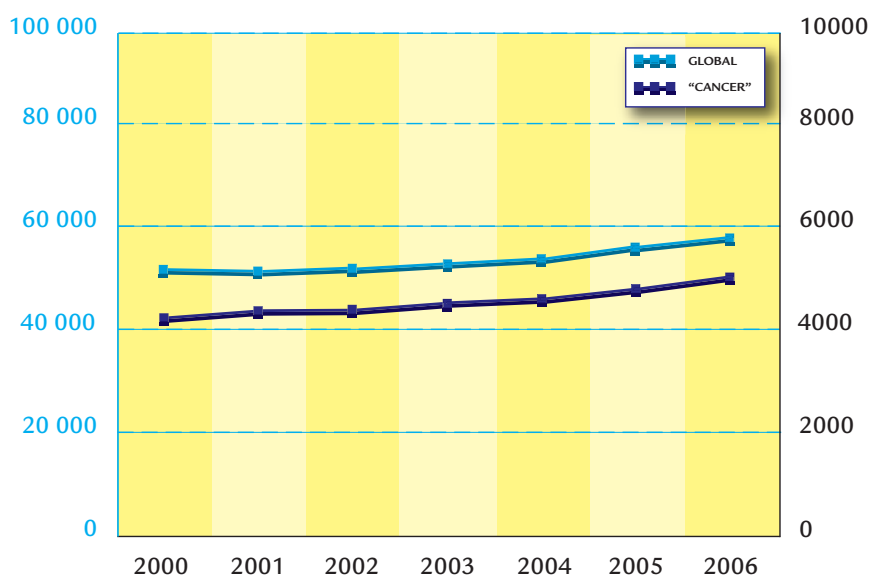
La visibilité des quatre pays européens, attestée par le nombre de publications au Top 1% (recherche d'excellence) du domaine du cancer, positionne le Royaume Uni au 1er rang, l'Allemagne au second, la France en 3<sup>e</sup> position et l'Italie 4<sup>e</sup>. L'évolution de la production est en augmentation pour les quatre pays (Figure 23).

### Les domaines de la recherche sur le cancer

La France produit en moyenne plus de 53 000 publications par an (tous domaines confondus) depuis 2000 (Figure 24), en progression depuis 2003 (10 % entre 2000 et 2006). Une progression est également observée dans le domaine du cancer : 19 % entre 2000

et 2006. La part de la recherche sur le cancer représentée en moyenne 8,5 % pour cette période en France. Sachant que le domaine biomédical représente en France environ 40 % des publications, la production dans le domaine de la recherche sur le cancer est de l'ordre de 20 %.

FIG. 24: NOMBRE GLOBAL DE PUBLICATIONS DE LA FRANCE ET DANS LE DOMAINE DU CANCER

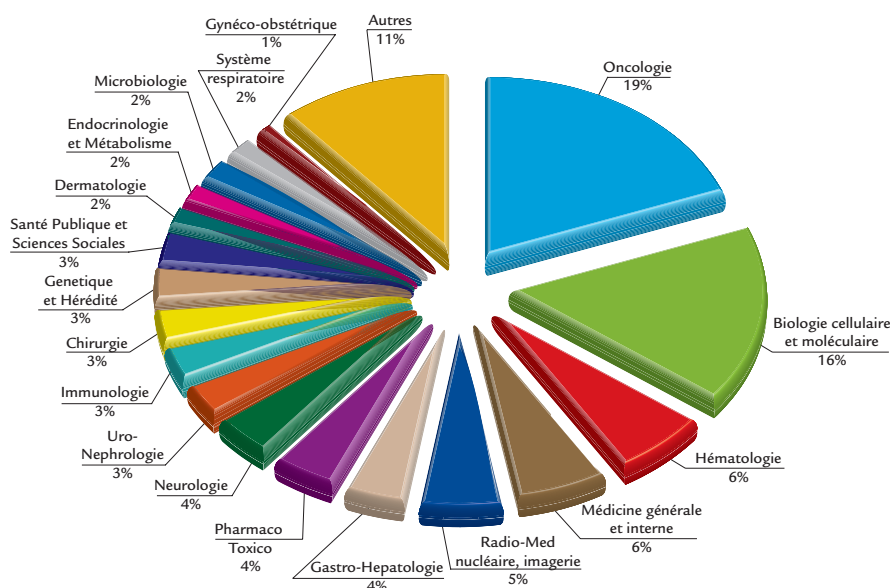


Une analyse des disciplines de la recherche sur le cancer en fonction d'une catégorisation effectuée par l'ISI en fonction des journaux (105 disciplines) indique que la part de recherche fondamentale est de l'ordre de 25 % (biologie cellulaire et moléculaire, Immunologie, génétique, microbiologie etc..) (Figure 25).

Ce pourcentage est probablement sous estimé puisque les journaux de disciplines dites médicales publient de nombreux articles de recherche fondamentale.

Une comparaison des publications 2000-2001 et 2005-2006 indique qu'il n'y a pas de changement majeur entre les disciplines, mais cette méthodologie basée sur le titre des journaux ne donne qu'une vision imparfaite.

FIG. 25: PROPORTION DES DIFFÉRENTES DISCIPLINES DANS LA RECHERCHE SUR LE CANCER



### Excellence de la recherche sur le cancer en France Publications de la France au Top1 % mondial (ISI 1997-2006)

La France a participé à plus de 2000 publications qui se situent au Top1 % mondial du domaine biomédical (n=2 226). Dans ces publications, un quart est dédié aux recherches sur le cancer. Une cartographie des mots clés (analyse des co-occurrences) permet d'identifier les grands thèmes de forte visibilité. Ainsi ces travaux du Top1 % incluent des recherches

épidémiologiques plus particulièrement sur les cancers du colon, du sein, de l'ovaire et de la prostate, de nombreux essais thérapeutiques, des travaux fondamentaux et cliniques en onco-hématologie et des recherches plus fondamentales sur l'apoptose, le cycle cellulaire, les altérations de l'ADN...

### Publications dans les revues d'excellence

Hors journaux exclusivement dédiés à des revues, 10 journaux ont des facteurs d'impact supérieur à 20 et couvrent des domaines cliniques (New England Journal of Medicine, Nature Medicine, Lancet, Jama-Journal of the American Medical Association) et des domaines fondamentaux (Science, Cell, Nature, Nature Immunology, Nature Genetics, or Lancet or JAMA-Journal of the American Medical Association or Nature Biotechnology.) susceptibles d'être liés au cancer. Sur la période 2000-2006, près de 6 000 publications dans le domaine du cancer ont été publiées dans ces revues. Parmi ces publications, 328 ont au moins une affiliation française. Ainsi, la France contribue globalement à 6,5 % des publications mondiales dans le domaine du cancer et à 5,5 % des publications dans les revues à très fort impact (IF supérieur à 20). Répartition des publications dans les journaux d'IF

supérieur à 20 :

- Lancet (99),
- New England Journal of Medicine (86),
- Nature (31),
- Nature Genetics (24),
- Cell (23),
- Nature Medicine (22),
- Jama-journal of the American Medical Association (20),
- Science (10),
- Nature Immunology (8),
- Nature Biotechnology (5).

L'évolution des publications dans les journaux de grande notoriété est stable avec en moyenne 42 articles par an.

Extrait de l'étude « Visibilité de la recherche sur le cancer en France, 1999-2006 » réalisée par le Département de l'évaluation scientifique, cellule de bibliométrie de l'INSERM (N. Haeffner-Cavaillon).

**Un document plus détaillé sur la bibliométrie, incluant la méthodologie utilisée et une comparaison avec d'autres domaines de la biologie et de la santé, sera disponible au mois de novembre 2007.**

# DEUXIÈME PARTIE

Le programme scientifique  
de recherche

Perspectives stratégiques  
et priorités de financement



## 1. INTRODUCTION

L'INCa assure la coordination et la poursuite de l'acquisition de la connaissance scientifique. L'Institut aide à structurer la communauté de la recherche sur le cancer, grâce à des financements, des infrastructures, des outils, et toutes ressources nécessaires, en collaboration avec des partenaires nationaux et régionaux.

Ces trois dernières années, l'accent a été mis sur l'élaboration de synergies et le renforcement des infrastructures au sein de la recherche fondamentale et clinique, dans le cadre des cancéropôles. Même si beaucoup reste encore à faire pour une interaction optimale entre les partenaires, il est essentiel pour l'Institut de définir ses priorités de recherche sur les trois à cinq prochaines années afin d'assurer une visi-

bilité à plus long terme, et une transparence accrue de ses priorités et procédures.

Le programme de recherche doit être intégré de manière transversale entre la recherche fondamentale et la recherche clinique, avec l'objectif clair d'obtenir des résultats applicables en pratique médicale. De plus, la recherche en santé publique, en économie de la santé et en sciences sociales doit éclairer les décideurs et s'assurer que le programme de recherche scientifique répond aux besoins et respecte les priorités de la communauté.

Ce programme est en cours d'élaboration avec la contribution régulière de nos groupes scientifiques consultatifs et en interaction avec les communautés scientifiques.





## 2. LA DIRECTION DE LA RECHERCHE DE L'INSTITUT

L'Institut soutient la recherche sur le cancer en s'appuyant sur plusieurs outils et stratégies :

- Renforcement des infrastructures
- Réseaux de recherche
- Partenariats de recherche
- Appels à projets compétitifs
- Promotion de l'excellence au moyen de collaborations internationales
- Accès facilité aux financements de l'Union Européenne

Le rapport d'activité scientifique annuel (première partie de ce document) détaille comment chacune de ces stratégies a été mise en place au cours des premières années d'existence de l'Institut.

Pour aider à identifier les domaines de recherche où le soutien de l'INCa apportera une valeur ajoutée et une plus grande efficacité, et pour assurer la cohérence entre les différents thèmes de recherche qu'il finance, l'INCa a restructuré récemment ses départements de recherche et mis en place plusieurs mesures de soutien.

Les anciens départements de recherche ont été fusionnés en une direction de recherche unique, sous la responsabilité du Professeur Fabien Calvo. Celui-ci super-

pose trois départements : biologie du cancer, recherche clinique, sciences humaines, économiques et sociales. Une unité d'évaluation scientifique et de suivi, et une unité de gestion de projets pour le suivi de tous les appels à projets de l'INCa, soutiennent ces trois départements. Par ailleurs, l'ensemble des échanges internationaux de recherche sont soutenus par le département des affaires internationales de l'Institut.

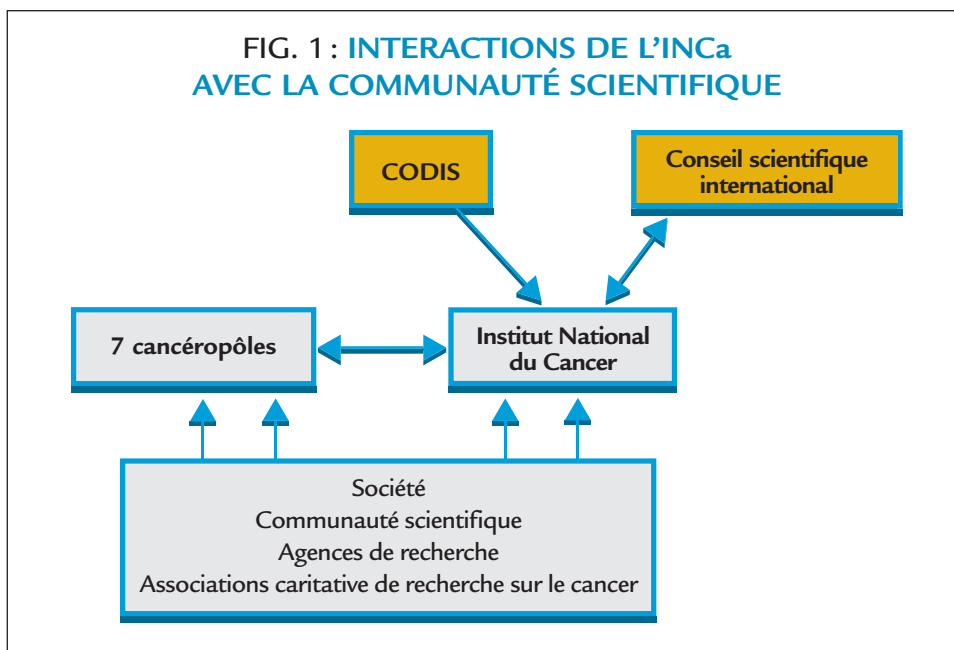
Le personnel de recherche de l'INCa est épaulé par des conseillers scientifiques externes (le « CODIS ») ; les 11 experts basés en France, et couvrant tous les domaines de la recherche relatifs au cancer, font remonter des informations en provenance « du terrain », grâce à des réunions trimestrielles. Ils rendent compte de nouveaux thèmes de recherche émergents, des problèmes techniques ou administratifs et, plus généralement, suggèrent le type de soutien que pourrait apporter l'INCa à la communauté scientifique. Il a été demandé à ces conseillers de contribuer à ce rapport prospectif. Leurs contributions exposant les grandes lignes de la situation actuelle dans les principaux domaines de recherche figurent au chapitre v.

Par ailleurs, le contact régulier avec les cancéropôles, par des visites, des évaluations, et des compte-rendus

appropriés, apporte une information provenant « du terrain » supplémentaire sur les progrès réalisés et l'émergence de nouveaux défis pour la recherche française sur le cancer.

Le conseil scientifique international de l'Institut, composé de 18 membres, joue un rôle essentiel, en validant les orientations prises par le programme scientifique de l'Institut, en suggérant de nouvelles orientations de travail, et en apportant des conseils et des recommandations sur les procédures en place pour gérer le programme. Et surtout, il apporte une perspective internationale de

FIG. 1 : INTERACTIONS DE L'INCa AVEC LA COMMUNAUTÉ SCIENTIFIQUE



la recherche sur le cancer. Leurs réunions annuelles fournissent l'occasion aux membres du conseil d'échan-

ger sur les pratiques et les expériences des différents pays auxquels ils appartiennent.

### 3. STRATÉGIE DE FINANCEMENT DE LA RECHERCHE

Dans le cadre de sa mission de coordination de la recherche sur le cancer et de renforcement des infrastructures de recherche, l'INCa poursuivra son soutien aux projets associant les cliniciens, les biologistes, les chercheurs travaillant en sciences fondamentales et ceux travaillant dans l'industrie, les épidémiologistes, les économistes et les scientifiques en sciences sociales. L'objectif principal est de développer des actions intégrées, multidisciplinaires et inter-agences pour assurer une masse critique et une continuité, éléments clés pour une réelle compétitivité internationale.

Bien que des appels à projets ciblés de recherche et des appels à projets libres continueront à être financés par l'Institut, éventuellement en partenariat avec d'autres corps de recherche, la restructuration des départements de recherche au sein de l'Institut a facilité l'évolution vers une approche plus transversale des programmes de recherche. L'Institut s'engage à mettre en place de nouveaux programmes centrés sur une pathologie unique, mais traitant de tous les aspects, allant de la recherche la plus fondamentale aux aspects sociaux et économiques de la maladie. Le premier de ces programmes transversaux ciblant le cancer colorectal, a été lancé en juillet 2007, avec un budget de 10 millions d'euros sur 3 ans. Un deuxième programme consacré au lymphome est déjà en préparation et sera lancé en 2008. L'hépatocarcinome sera vraisemblablement l'objectif du troisième programme transversal.

Pour permettre à ces programmes transversaux de traiter les aspects essentiels de la recherche liés à la pathologie en question, un groupe d'experts travaillant dans les différents domaines de recherche concernés a la responsabilité de fixer les paramètres du programme et d'élaborer un appel à projets. L'idée est de s'assurer que les questions de recherche ciblées dans les appels à projets sont interconnectées de telle manière que les questions biologiques fondamenta-

les cherchent à répondre aux observations cliniques, que les questions de recherche clinique valident les découvertes biologiques chez le patient, et que les questions sociales et économiques identifient les freins à la prévention ou au dépistage.

Tous les appels à projets, qu'il s'agisse des programmes libres, ciblés ou transversaux, sont compétitifs pour s'assurer que seuls les projets de grande qualité scientifique et avec une excellente gestion de projet soient financés. Actuellement, environ 25 % à 30 % des demandes sont financées par appels à projets.

L'Institut souhaite également investir dans des programmes de recherche clinique innovants et ambitieux, utilisant des techniques de génétique et de génomique. Il envisage de financer l'inclusion des patientes françaises dans l'essai européen MINDACT (Microarray In Node-negative Disease may Avoid ChemoTherapy). L'étude compare la signature pronostique de 70 gènes, un test génomique développé avec une technologie de puces à ADN, avec des méthodes pronostiques cliniques pour évaluer le risque de rechute des femmes ayant un cancer du sein sans envahissement ganglionnaire. L'hypothèse est que l'utilisation du test génomique, en plus des méthodes traditionnelles, permettra une évaluation plus précise du risque. Si celle-ci est vraie, on s'attend à ce que 10 % à 20 % des patientes atteintes d'un cancer du sein avec des ganglions lymphatiques négatifs puissent à l'avenir éviter la chimiothérapie et ses effets secondaires, en toute sécurité. L'Institut envisage également de financer des études génétiques sur les 6 000 patientes incluses dans l'essai afin de constituer une grande cohorte homogène pour la validation de la prédisposition génétique à une forme spécifique de cancer du sein et d'identifier les gènes associés aux réponses aux traitements des patientes. Un second groupe de 4 000 patientes, avec des tumeurs ERB-B2 positives, et incluses dans un essai clinique INCa (Essai PHARE), feront aussi l'objet d'études génétiques.



## 4. PROCÉDURES

### 4.1 GESTION ET ORGANISATION DES APPELS À PROJETS

De nombreux groupes de travail transversaux ont été constitués au sein de l'Institut en 2007. Leur objectif était de s'assurer que les procédures en place pour mettre en œuvre le programme de recherche étaient cohérentes, transparentes et irréprochables. Leur mission était d'écrire des directives sur le recours par l'Institut à des experts externes, sur la gestion des appels à projets compétitifs, sur leur évaluation après financement et sur la gestion interne des données.

Les procédures en résultant ont été mises en pratique pour la première fois pour les appels à projets lancés en juin 2007. Un format unique pour les textes des appels à projets (adaptable selon les spécificités de chacun d'entre-eux) et pour les formulaires de candidature, a beaucoup facilité la gestion interne des appels à projets, et a assuré une homogénéité de l'information présentée aux candidats externes dans tous les domaines de recherche.

En termes d'évaluation des projets, tous les projets sont à présent examinés systématiquement par au minimum deux experts externes choisis par un comité de pilotage et un comité d'évaluation composé d'experts nationaux et internationaux, en accord avec les pratiques usuelles au sein de la communauté scientifique. Les décisions finales sur le financement du projet sont prises par ces comités en fonction des évaluations externes. Tous les experts sont rémunérés pour leurs évaluations.

En septembre 2007, une unité de 9 personnes dédiée à la gestion des appels à projets a été créée à l'Institut, pour assurer une réponse plus efficace et mieux coordonnée aux candidatures de l'ensemble des appels à projets. Cette unité continuera à travailler en collaboration étroite avec les départements différents de l'Institut, en particulier pour l'identification des experts et les membres des comités de pilotage et d'évaluation.

Tous les projets soumis continueront à transiter par les cancéropôles, pour s'assurer que ces structures sont informées de l'activité scientifique de leur région

géographique. Cependant, les cancéropôles sont tenus de transmettre toutes les candidatures reçues à l'INCa.

### 4.2 CALENDRIER DES APPELS À PROJETS

Pour assurer une visibilité maximale du programme de recherche de l'Institut à l'extérieur, tous les appels à projets, y compris ceux pour lesquels un partenariat est possible, seront à présent lancés au cours de deux périodes :

- Publication des appels à projets le 28 février et parution des résultats en juin.
- Publication des appels à projets le 30 septembre et parution des résultats en janvier.

### 4.3 ÉVALUATION DU PROJET APRÈS SON FINANCEMENT

L'Institut s'engage à évaluer les projets qu'il finance sur le long terme, pour mesurer l'impact de ses programmes de financement et la pertinence des projets qu'il choisit de financer.

Les formulaires de candidature des appels à projets sont structurés pour s'assurer que les objectifs et le type de résultats attendus sont clairement détaillés. Selon le type de soutien apporté par les subventions, ressources humaines (post-doc, assistant de recherche clinique...), projets ou structures, des objectifs définis (souvent quantitatifs) sont détaillés.

L'évaluation des activités de recherche après le financement repose sur trois outils principaux :

- Rapports intermédiaires et rapport final pour évaluer l'avancement du projet.
- Mesure de l'impact bibliométrique des résultats publiés.
- Recherche sur la recherche : évaluation de la qualité des aspects spécifiques d'un projet (comme un nouveau système d'imagerie centralisé).

#### 4.3.1 Rapports

Il est demandé aux coordinateurs de projets d'envoyer un rapport intermédiaire et un rapport final, détaillant l'état d'avancement du projet par rapport aux objectifs scientifiques exposés dans le dossier de candidature. Le financement de la deuxième et de la

troisième année (le cas échéant) dépendent du contenu des rapports intermédiaires, évalués en interne. De plus, toutes les publications scientifiques résultant du projet (qui doivent faire mention du soutien de l'INCa et du numéro de la subvention) doivent être citées. Les rapports peuvent contenir d'autres données administratives (détails règlementaires, nombre de patients inclus...) ou des données scientifiques (résumé de publication soumis, communications...).

Dans certains cas, des visites sur site par des responsables de l'INCa et par des experts externes peuvent être programmées pour aider aux décisions sur la prolongation du financement. Ceci a été le cas en 2007, par exemple, avec le soutien pour la structuration des cancéropôles.

#### 4.3.2 Études bibliométriques

La plupart des financements alloués aux projets relevant de la recherche doivent conduire à la production d'un travail scientifique sanctionné par une publication dans une revue à comité de lecture. Une étude bibliométrique permet de mesurer l'impact d'un travail à travers sa publication, mais également les citations de cette publication. Une approche similaire peut-être appliquée au travail d'une unité, d'un institut de recherche ou d'une région géographique.

Les objectifs principaux de ces études sont d'une part une évaluation à la fin du programme de recherche par :

- l'évaluation du succès du projet de recherche ainsi que de l'équipe qui l'a porté,
- l'évaluation de l'appel à projet.

d'autre part, une évaluation à plus long terme

- de l'impact des travaux réalisés (par le nombre et l'importance des citations),
- de la place au niveau international de la France, d'une région, d'une discipline ou d'une thématique,
- des niveaux de collaborations entre organismes, de l'intégration d'un projet ou d'une équipe dans un environnement de recherche,
- des domaines de la recherche en cancérologie pour lesquels un effort particulier devrait être effectué.

Les avantages d'une telle étude bibliométrique sont notamment :

- de mettre en valeur l'impact des mesures de financements engagées via l'Institut,
- de mettre en valeur le positionnement de la France par rapport à la production scientifique mondiale pour le domaine de la cancérologie et d'avoir une vision macro-économique du financement de la recherche,
- de prendre en compte le niveau relatif d'une discipline en réalisant des analyses bibliométriques se focalisant sur un sujet précis (par exemple : le cancer colorectal, les nanotechnologies, l'oncogériatrie, la biologie fondamentale, l'immunologie, etc.).

#### 4.3.3 Recherche sur la recherche

Parmi les nombreux programmes de recherche entrepris à l'Institut, plusieurs partagent des caractéristiques communes, comme des approches techniques ou méthodologiques, des aspects d'organisation, etc. Ces choix sont souvent guidés par des raisons pratiques et sont rarement évalués. Par exemple, le rôle de l'analyse centralisée des examens d'imagerie, les méthodes pour l'analyse des données de puces à ADN et l'identification de facteurs prédictifs peuvent être controversés, mais peu d'études ont la puissance nécessaire pour régler ces questions.

De grandes quantités de données sur la performance des projets et des programmes de financement peuvent servir à évaluer certaines caractéristiques de la recherche sur le cancer, communes à plusieurs projets ou programmes. De telles études peuvent contribuer à améliorer à la fois le choix des projets et l'identification des outils appropriés. L'Institut entreprend actuellement une étude sur le programme de recherche clinique PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique) pour identifier les facteurs associés aux notes données par les experts dans l'évaluation des projets.

Une base de données est en cours de développement pour permettre le suivi à long terme de chaque projet financé ou suivi par l'Institut, en incluant les publications scientifiques en rapport avec le projet. Cette base de données devrait intégrer la plupart des outils détaillés ci-dessus. Elle est inspirée de celle de l'Institut national du cancer aux Etats-Unis (US National Cancer Institute, NCI) – Cancer Research Portfolio – et permettra le suivi des publications scientifiques

liées aux projets financés, un accès libre à leurs résumés, ainsi qu'un lien vers la base de données des essais cliniques de l'INCa. Cancer Research Portfolio est une base de données en ligne facile à utiliser, structurée par un système de classification développé à l'échelle internationale.

L'adoption par l'Institut d'un système similaire permettrait l'intégration de la base de données de l'Institut sur un site Internet international - [www.cancer-portfolio.org](http://www.cancer-portfolio.org) - regroupant divers organismes de financement de la recherche sur le cancer.

Outre l'accès à la liste de l'ensemble des projets de recherche soutenus par l'INCa, la base de données des projets de l'Institut permettra également d'accéder aux rapports d'avancement, aux analyses bibliométriques et aux évaluations des équipes, unités et cancéropôles impliqués dans le projet.

Pour assurer une identification précise des projets, il est essentiel qu'un numéro unique de subvention soit attribué à chacun, de manière à ce qu'il soit reconnu par les bases de données comme Medline, à l'exemple des subventions américaines du NCI ou du NIH. Un accès public partiel via un site internet est envisageable afin d'assurer la visibilité des actions de l'Institut en

matière de financement de programmes de recherche. Une fois mis en place, un tel site web requiert une maintenance relativement légère et assure, pour la communauté scientifique, une veille transparente et utile sur une partie importante de la recherche française en cancérologie.

En complément de ces outils, des instruments de veille sont proposés pour la promotion des actions de l'INCa. Issues de projets financés par l'Institut, certaines publications peuvent susciter un intérêt au-delà de la communauté scientifique. Repérées par un système de veille, elles pourront faire l'objet d'un communiqué de presse et, ce faisant, permettront aussi de donner, auprès du grand public, une visibilité à l'INCa et à son activité de soutien à la recherche.

Par ailleurs, une lettre quotidienne, en libre accès sur Internet, fournira un service de veille généraliste : sous formes de courts articles et de liens, elle signalera des publications scientifiques importantes et les articles que les médias francophones et anglophones consacrent à la lutte contre le cancer.

Enfin, un suivi des congrès de cancérologie les plus importants sera assuré et les annonces majeures seront relayées sur le site Internet.





## 5. LES DÉFIS ACTUELS DE LA RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE EN FRANCE

Le chapitre suivant décrit la situation actuelle en France dans des domaines spécifiques de la recherche sur le cancer et les propositions de l'INCa pour de futurs développements. Ces propositions ont été soumises à la discussion du Conseil Scientifique International du 15 octobre 2007. Des domaines importants, comme la découverte de médicaments, ne sont pas abordés dans ce rapport. Certains d'entre eux sont pris en compte dans d'autres programmes plus généraux conduits en partenariat avec d'autres agences françaises.

### 5.1 COMPRENDRE LA GRANDE DIVERSITÉ DES TUMEURS ET DES INDIVIDUS

#### 5.1.1 Ressources biologiques. Les tumorothèques françaises : bilan et perspectives

##### Contexte

Les tumorothèques constituent un cas particulier de centres de ressources biologiques dont l'importance a été reconnue depuis plusieurs années par de nombreux organismes nationaux et internationaux – dont l'OCDE – pour favoriser le développement de la recherche dans le domaine des sciences de la vie et le développement des industries des biotechnologies.

En cancérologie, la constitution de collections d'échantillons biologiques bien conservés et bien annotés constitue un objectif majeur pour la recherche translationnelle, et un élément de la compétitivité des équipes de recherche publiques et privées. Les tumorothèques – dont l'opérateur est en France dans la majorité des cas l'hôpital public – font cependant face à de nombreux obstacles pour atteindre cet objectif et accéder au statut de « centre de ressources biologiques en oncologie » :

- La plupart des échantillons conservés dans les tumorothèques sont prélevés à l'occasion des soins, et leur conservation par cryopréservation ou fixation et inclusion en paraffine doit clairement distinguer ce qui est fait dans l'intérêt du patient de ce qui est fait dans le cadre de projets scientifiques.
- Le diagnostic plus précoce de nombreux cancers aboutit à ne disposer que de prélèvements tissulaires de petits volumes sur lesquels la réalisation des

examens à visée diagnostique est prioritaire, laissant peu de matériel biologique disponible pour une conservation et des analyses ultérieures à finalité scientifique.

- Un examen histopathologique (ou cytopathologique) des tissus tumoraux et péri-tumoraux (ou des cellules tumorales et normales) doit être réalisé par un professionnel entraîné à qui il revient d'établir le diagnostic définitif et de choisir les fragments tissulaires à conserver dans un délai aussi bref que possible après l'acte de prélèvement, et compatible avec la préservation des structures cellulaires et sub-cellulaires qui pourront ultérieurement être analysées. Ceci explique d'une part pourquoi les laboratoires d'anatomie et cytologie pathologiques ont été des acteurs majeurs de la constitution des collections, mais également pourquoi une organisation permettant l'expédition des échantillons à préserver vers un laboratoire central est difficile à mettre en œuvre.
- L'usage d'un nombre croissant de critères biologiques et cliniques pour classer les tumeurs conduit à la définition d'un nombre également croissant d'entités pathologiques correspondant à des groupes homogènes de patients de plus petites tailles : la réunion d'un nombre suffisant d'échantillons biologiques représentatifs de ces entités « orphelines » n'est le plus souvent pas à la portée d'une seule tumorothèque.
- Il n'existe pas de consensus parmi les gestionnaires de tumorothèques et les scientifiques utilisateurs des collections sur les données cliniques et biologiques essentielles et minimales qui doivent être associées aux échantillons biologiques.

En plus de ces difficultés, les tumorothèques doivent faire face à une diversification de leurs missions : le tissu (ou les cellules) tumoral(es) ne sont plus le seul objet d'intérêt pour les scientifiques. En fonction des projets, les échantillons de tissus péri-tumoraux, de cellules mononucléées sanguines, de sérum, plasma, urine... peuvent être analysés, en particulier avec les techniques à haut débit maintenant disponibles. Les étapes pré-analytiques (extraction d'ADN, d'ARN, de

protéines... à partir de tissus ou cellules, séparation de populations cellulaires définies par leur fonction ou leur phénotype, immortalisation de cellules primaires...) sont souvent assurées par les tumorothèques, dans un souci de rationalisation de l'usage de ressources biologiques rares.

La France a mis en place différentes initiatives pour améliorer le fonctionnement des tumorothèques et la qualité des collections qu'elles constituent, conservent et distribuent. Les financements récurrents et très significatifs accordés depuis 2001 par la DHOS puis par l'INCa à une soixantaine de tumorothèques, localisées pour l'essentiel dans des Centres Hospitaliers et Universitaires ou dans des Centres de Lutte Contre le Cancer, ont eu une conséquence majeure, en faisant prendre conscience de la nécessité d'une structuration institutionnelle de cette activité. De nombreuses tumorothèques ont ainsi pu identifier des moyens en personnels, équipements et fonctionnements dédiés à cette activité. Pour autant, cette évolution n'est que partiellement positive : certains obstacles liés au mode même de fonctionnement des hôpitaux – par exemple l'absence de dossier médical commun, et plus encore d'outil informatique pour le constituer, l'enrichir ou le consulter – constituent des handicaps majeurs pour le développement d'une tumorothèque. Les gestionnaires de tumorothèques n'ont pas conduit à son terme leur réflexion sur la séparation avec leurs autres missions éventuelles, en particulier lorsqu'ils sont eux mêmes acteurs de programmes de recherche. La proportion d'échantillons « déstockés » reste faible sur de nombreux sites, avec souvent un nombre limité d'utilisateurs ayant établi des collaborations anciennes avec le gestionnaire de la tumorothèque. Enfin, les inventaires des collections existantes ont montré qu'une faible proportion d'échantillons réunissait les critères leur conférant une véritable valeur scientifique.

Ce constat n'est pas propre à la France, et justifie les initiatives destinées à favoriser la formalisation du fonctionnement des tumorothèques, éventuellement jusqu'à une démarche de certification ou d'accréditation. Le Ministère de la Recherche, l'Inserm et l'Agence Nationale de la Recherche ont favorisé de telles démarches dans les biobanques conservant des échantillons d'origine végétale, animale ou humaine.

Certaines tumorothèques ont pu profiter de tels financements non pérennes, et dont le niveau est inférieur à celui des financements récurrents de la DHOS ou de l'INCa. Le résultat de ces démarches devrait pouvoir être mesuré au cours des prochaines années, et aura l'avantage d'une évaluation extérieure par les organismes de certification des sites concernés.

### Évolutions futures

Sur la base de ce constat l'INCa devrait ré-orienter sa politique de soutien aux tumorothèques françaises au cours des prochaines années :

- Les dotations structurelles déjà accordées devraient être maintenues sous réserve de la production par chaque tumorothèque financée d'un rapport annuel d'activité évalué par l'INCa, et à terme de l'inscription des collections à un catalogue national. Ce projet de « tumorothèque virtuelle nationale » déjà ancien devrait pouvoir être mené à son terme, en s'appuyant sur l'expérience propre en cours de l'INCa, et en tirant profit des initiatives régionales déjà mises en place
- Surtout, de nouveaux financements devraient être accordés sur la base de projets scientifiques faisant appel soit à des collections déjà constituées, soit à des collections à constituer de façon prospective. L'INCa devrait favoriser le regroupement physique – et non plus virtuel – des collections d'échantillons en contrepartie d'une compensation financière pour chaque échantillon et ses annotations, et leurs analyses par des plates-formes sélectionnées pour leur qualité et leurs compétences. Il n'est pas proposé ici que l'INCa devienne un opérateur de tumorothèques ou de plates-formes d'analyse, mais qu'il favorise – y compris par des incitations financières – la nécessaire coopération dans la conduite de projets scientifiques ambitieux et multicentriques faisant appel à des ressources biologiques de qualité, et à la participation des investigateurs locaux impliqués en particulier dans la constitution de ces collections.
- De nombreux patients émettent le souhait d'aider la recherche. L'INCa devrait lancer une campagne d'incitation pour que les patients acceptent de faire don d'échantillons biologiques (associés aux données cliniques indispensables). Cela conduirait à la constitution de larges cohortes de qualité, qui sont un prérequis indispensable à la réussite des projets de recherche en génétique et génomique. Ces échan-

tillons seraient ensuite disponibles pour l'ensemble de la communauté scientifique, sous réserve qu'ils soient utilisés pour des projets respectant toutes les règles de qualité et d'éthique.

### 5.1.2 Le programme national en génomique du cancer

Un nouveau programme coordonné par l'INCa a été élaboré pour identifier les facteurs génétiques qui prédisposent au cancer ou influencent le pronostic de la maladie, et pour étudier les interactions entre les gènes et les facteurs de risque environnementaux. Depuis le début du financement en février 2007, plusieurs actions ont été entreprises :

Un nouveau laboratoire a été créé à la Fondation Jean Dausset - Centre d'Étude du Polymorphisme Humain (CEPH) pour soutenir les études à grande échelle en génétique du cancer.

Grâce à de nouvelles installations, les collections d'ADN sont en cours de préparation, avec plus de 11 000 échantillons traités à ce jour. Le CEPH finance la majeure partie des salaires du personnel de la biobanque. Ceci implique à la fois l'extraction et le contrôle qualité de l'ADN pour les études génétiques entreprises au Centre National de Génotypage (CNG).

Les nouvelles installations de la banque d'ADN fourniront une infrastructure nationale pour les collections d'échantillons dans les domaines prioritaires identifiés par l'INCa. Ces études nécessitent souvent la préparation et un contrôle qualité strict de l'ADN extrait à partir de plusieurs milliers d'échantillons sanguins, une tâche qui dépasse la capacité de la plupart des biobanques locales.

L'installation d'un nouveau laboratoire Inserm-INCa à l'hôpital Saint Louis pour soutenir la génétique statistique et la bioinformatique du cancer, sera achevée mi-octobre 2007. D'autres équipes de bioinformatique et un réseau de biostatisticiens sont en train de se mettre en place, avec l'aide de Gilles Thomas, de retour du laboratoire de génotypage du NCI-USA.

Un groupe d'environ 20 personnes sous la direction de F. Demenais (épidémiologiste et généticienne à l'In-

serm) sera impliqué dans cette activité. Nombre de projets ont été identifiés dans différents domaines relatifs au cancer qui s'appuieront sur l'infrastructure du CEPH pour la biobanque d'ADN et sur les plateformes génétiques disponibles au CNG en particulier pour les études d'association sur le génome entier.

Un objectif principal du laboratoire est de fournir des bases de données et des outils d'analyse pour gérer les grandes quantités de données génétiques produites dans le projet de génétique du cancer. Un système de bases de données (Operon) est en cours de développement pour la gestion, l'annotation et les calculs associés aux résultats. Les revues de la littérature et l'ensemble des données publiques sont intégrés dans ce système.

La première mise à disposition publique de cette base de données est prévue pour le 1er trimestre 2008. Avant cela (en 2007) une première parution centrée des données génétiques des populations de témoins d'origine européenne générées pour ce projet, et pour d'autres études entreprises au CNG, sera effectuée. Cette base de données, qui comporte les données les plus complètes actuellement disponibles sur les populations européennes, sera très importante pour la communauté scientifique impliquée dans la recherche génétique sur le cancer et d'autres maladies.

Des discussions sont en cours pour relier la base de données de génétique du cancer (qui traite des variations génétiques constitutionnelles) avec la base de données de profil des tumeurs, développée par la Ligue Nationale contre le Cancer, et avec d'autres plateformes bio-informatiques dédiées à l'analyse des tumeurs dans différents sites en France.

#### **Avancement des études d'association sur le génome entier (GWA) pour le cancer du poumon et du rein.**

Depuis la première proposition d'entreprendre des études GWA pour identifier les loci de susceptibilité au cancer, il est devenu évident que cette approche aura un impact essentiel sur la compréhension de la base génétique du cancer et d'autres maladies dans les années à venir. Le financement assuré par l'INCa a été consacré spécifiquement à l'étude du cancer du poumon et du rein.

L'avancement de ce projet est décrit dans la première partie de ce rapport (chapitre 3.3). Les échantillons pour les études de réplication, pour le cancer du poumon et du rein sont actuellement en préparation.

### Autres études génétiques

La démonstration de la puissance du GWA pour identifier des facteurs de susceptibilité génétique pour les maladies courantes ouvre de nouvelles perspectives pour de nombreux types de cancers, et les phénotypes intermédiaires associés. La disponibilité des plateformes du CEPH et du CNG permettra à d'autres types de cancer jugés prioritaires par l'INCa, d'être intégrés dans le programme génétique.

Un domaine important pour de futures études génétiques est l'identification et l'évaluation de marqueurs génétiques pour la prédiction du résultat thérapeutique. Ceci peut être mieux étudié en recueillant les cas incidents de patients suivis cliniquement au cours de leur maladie. Trois exemples de telles études sont détaillés ci-dessous :

- Une étude prospective à grande échelle sur le cancer du colon, qui impliquera le recueil de 4 000 échantillons de patients avec des métastases dans les 3 années suivant le diagnostic, comparés à 4 000 patients en rémission pendant au moins trois ans.
- La collection des patients inclus dans l'essai randomisé IFTC-0302 sur différents schémas de surveillance du cancer du poumon, qui fournira des données détaillées de suivi sur un maximum de 1 500 patients, à corrélérer avec des marqueurs obtenus par les études génétiques.
- La collection des patientes incluses dans deux essais cliniques sur le cancer du sein (cohortes de 4 000 femmes atteintes de cancer non métastatique exprimant ERB-B2 et de 6 000 femmes atteintes de cancer du sein avec ganglion lymphatique négatif, pour lesquelles a été réalisée une grande analyse du transcriptome).

Un objectif important est d'évaluer les combinaisons de facteurs de risques génétiques et environnementaux pour le cancer. L'étude prospective à grande échelle sur le cancer du sein (l'étude « 1 million Women Study ») avec plus de 15 000 patientes étudiées sera

utilisée pour évaluer les effets des marqueurs de susceptibilité récemment identifiés dans ce contexte.

### Autres approches génomiques

Alors que le programme de génomique du cancer s'est naturellement concentré, pendant les 8 premiers mois, sur la création de l'infrastructure et la mise en place des études génétiques à grande échelle décrites dans la demande de financement, celui-ci sera étendu dans un proche avenir à d'autres approches génomiques. Ces efforts seront dirigés vers des technologies complémentaires, telles que celles pour l'analyse de l'expression, déjà disponibles en France.

### Analyse de la méthylation

Le CNG a développé une plate-forme basée sur le pyroséquençage, maintenant largement utilisé pour l'analyse de la méthylation de gènes candidats spécifiques au cancer (Tost J, Gut I. Analysis of gene-specific DNA methylation patterns by pyrosequencing technology. *Methods Mol Biol.* 2007 ; 373:89-102). L'objectif est de remplacer l'approche gène candidat par une méthodologie couvrant tout le génome. Dans ce but, plusieurs approches ont été évaluées :

- Technologie « bead array » pour l'analyse de la méthylation de l'ADNL. Illumina Inc. a présenté récemment une version modifiée du test de génotypage GoldenGate pour l'analyse de la méthylation de l'ADN. Le premier produit commercial est un panel de gènes spécifiques du cancer, qui analyse 1 505 îlots CpG dans 807 gènes sur le « bead array ». Ce test a une résolution significativement plus faible (~20 %) que le pyroséquençage (5 %) mais il permet un screening rapide de la méthylation différentielle d'un grand nombre de gènes en parallèle.
- Méthylation des SNP

La méthylation des SNP analyse la fraction méthylée du génome, enrichie par une digestion sensible à la méthylation sur des puces à ADN commercialisées par Affymetrix (Santa Clara, Californie, Etats-Unis) et destinées au génotypage des SNP. Cette approche permet simultanément l'analyse génétique (nombre de copies d'ADN/perte de l'hétérozygotie) et épigénétique d'un génome avec une couverture raisonnablement dense.

- Immunoprécipitation de l'ADN méthylé (MeDIP) La méthode décrite ci-dessus se base sur des endonu-

cléases de restriction sensibles à la méthylation, et l'analyse est de ce fait restreinte aux séquences contenant à proximité des éléments reconnus par ces enzymes. Les premières expériences sur les puces « tiling » à ADN couvrant les promoteurs seront réalisées dans les prochains mois, en utilisant soit une couleur (Affymetrix) soit deux couleurs (ADN précipité et total, NimbleGen).

### Nouvelles plates-formes de séquençage et applications dans le domaine du cancer

Certains sites à Paris, et ailleurs en France, sont actuellement financés pour ces activités. Des projets pilotes utilisent la plate-forme de séquençage Solexa au CNG pour le diagnostic du cancer, initialement avec les gènes BRCA1 et BRCA2. Une nouvelle approche de reséquençage pour le diagnostic, récemment développée au CNG en collaboration avec un partenaire industriel, est en cours d'évaluation. Cette approche implique une nouvelle technologie décrite récemment, le « Primer Hot Start » et une technologie de génotypage « ribo PCR » Flag pour la spectrométrie de masse MALDI-TOF. Elle pourrait permettre de manière très sélective et à large échelle, un génotypage multiplexe des SNP et la détection de mutations somatiques rares (cancer), et en fin de compte un dépistage très sensible des mutations du cancer.

Finalement, le CNG coordonne un nouveau projet européen intégré, le READNA, dont le financement a été approuvé récemment par l'Union européenne, sur le développement d'autres nouvelles approches de séquençage qui auront des implications dans le programme de génomique du cancer. L'INCa souhaite stimuler et coordonner ces approches en collaboration avec le Ministère de la Recherche et ses autres partenaires dans d'autres disciplines.

#### 5.1.3 Épigénétique et cancer en France

##### Importance et contexte

Le concept d'épigénétique a une longue histoire dans le contexte de la biologie du cancer. Par exemple, l'importance des éléments environnementaux en oncologie est illustrée dans nombre d'études. Des découvertes récentes en recherche épigénétique offrent une occasion sans précédent d'améliorer la santé humaine, en particulier dans le domaine du cancer. Par définition, l'épigénétique examine comment une informa-

tion n'étant pas basée sur la séquence d'ADN contribue à des changements transmissibles dans l'expression ou la fonction des gènes, changements qui interviennent pendant le développement embryonnaire, dans les tissus adultes, en réponse au vieillissement et éventuellement même au travers des générations.

Des progrès récents dans la compréhension des processus épigénétiques ont souligné l'importance des altérations de la chromatine, des modifications des histones, de la méthylation de l'ADN et des petits ARN (les microARN en particulier), dans la régulation et l'expression de l'information génétique. Contrairement au génome (séquence d'ADN), l'épigénome (chromatine) peut interagir avec l'environnement et répondre à la fois à des signaux internes et externes (ex. : hormones, signaux liés au développement, nutriments, stress et dommages). Ceci conduit à des modifications des schémas de l'expression génique. La modulation des marqueurs épigénétiques a des implications significatives pour des décisions concernant la reprogrammation génomique, l'ingénierie tissulaire et la mort cellulaire.

Des nouvelles preuves irréfutables montrent que les anomalies épigénétiques et les mutations génétiques coopèrent pour provoquer des maladies, parmi lesquelles le cancer représente l'un des cas les plus évidents (Jones et Baylin, *The Epigenomics of Cancer*, Cell, 2007). L'altération des paramètres épigénétiques dans les cellules cancéreuses fournit des possibilités d'amélioration du diagnostic et du pronostic. De plus, étant donné le fait que par nature, les changements épigénétiques sont réversibles, l'intervention épigénétique au moyen de médicaments ou l'utilisation de cellules reprogrammées du patient comme greffons pour la réparation tissulaire, offrent de nouvelles possibilités passionnantes pour le traitement d'un large spectre de conditions pathologiques.

##### Principales avancées dans le domaine

Les changements épigénétiques sont potentiellement réversibles par traitements médicamenteux. Des inhibiteurs de plusieurs enzymes modifiant la chromatine sont actuellement en cours d'essai clinique et présentent des résultats prometteurs pour la régression des tumeurs (par exemple la 5'Aza-C/décitabine se montre très effi-



cace pour le traitement de certains désordres hématopoïétiques, dont la leucémie); de nombreux autres inhibiteurs sont en développement dans de grandes entreprises pharmaceutiques. En fait, la thérapie épigénétique devient une réalité et on s'attend à des applications biomédicales considérables de la recherche en épigénétique. Par ailleurs, le statut de la chromatine a une valeur diagnostique significative, permettant une caractérisation plus fine des tumeurs, pour une sélection plus efficace et plus appropriée des participants aux essais cliniques, et éventuellement pour la personnalisation des protocoles de traitement. Le temps est venu de faire le lien entre la recherche fondamentale et la biologie des systèmes, et la médecine personnalisée.

La plupart des découvertes sur les mécanismes du contrôle épigénétique proviennent d'études pionnières sur des organismes modèles, comme les levures, les ciliés, les vers, les végétaux, les mouches, les grenouilles et les souris. Leur accessibilité expérimentale et leur génome moins complexe permettent une observation génomique et épigénomique sans précédent. L'information épigénétique a été analysée sur des organismes modèles subissant des variations très étendues de conditions environnementales et pharmacologiques, de même que tout au long de leur développement, de leur existence et de leur régénération. Les délétions de gènes et le ciblage de gènes facilitent grandement les analyses de mécanisme. Ces méthodes sont à présent développées pour faire face au challenge de la plus grande complexité et du plus grand nombre de données dans les (épi)génomiques des mammifères. Il est utile de comparer ce processus à celui du Projet Génome Humain, qui est passé des études sur les organismes modèles au milieu des années 1990 à la description du génome humain en 2001. Ainsi la recherche fondamentale sur les organismes modèles est essentielle pour alimenter le développement d'approches innovantes visant la recherche translationnelle dans le domaine de la santé et des maladies humaines.

### Forces et atouts de l'épigénétique en France et ses relations avec l'Europe

Les laboratoires européens ont toujours été à la pointe des découvertes en épigénétique et la France représente une niche clé. Dès le départ, le financement européen a promu la recherche en épigénétique avec les

programmes cadres européens FP4, FP5 et FP6. Ce financement s'est encore développé avec le programme FP7 et le Réseau d'excellence NoE (pour Network of Excellence) « Epigénome », comprenant 80 partenaires de toute l'Europe, qui ont créé un outil puissant collaboratif et pédagogique, resté inégalé au monde à ce jour. Le NoE a servi d'exemple pour des programmes intégrés non seulement en Europe, mais également aux États-Unis avec des projets tels que AHEAD, pour la coordination des efforts en cartographie épigénétique à l'échelle mondiale.

En France, les projets déjà financés par l'intermédiaire des Cancéropôles comprennent au moins 10 réseaux répartis en nœuds définis géographiquement. La construction de réseaux impliquant la science fondamentale et le développement médical, avec une dynamique forte de formation et d'échange par des cours et des ateliers est importante et doit être poursuivie (par exemple, plusieurs rencontres internationales ont été organisées par les membres des Cancéropôles, et le premier cours européen en épigénétique a été mis en place au sein du Cancéropôle d'Île-de-France). Ceci fournit une base forte pour le développement d'approches innovantes d'intérêt mutuel pour la science fondamentale des organismes modèles, pour la médecine moléculaire, et finalement pour le traitement du patient. Manifestement, les laboratoires français sont à la pointe de ce domaine de recherche comme l'attestent leurs publications dans le domaine, y compris des articles dans des journaux de référence, ainsi que la réussite de jeunes responsables d'équipe.

L'épigénétique est un domaine en développement rapide et il existe un besoin de formation, d'études et d'évaluation de son impact sur la santé et la société d'un point de vue scientifique, éthique et juridique. De plus, il est indispensable de concevoir des plans cohérents pour faciliter le partage des données et coordonner les approches. En effet, nous entrons dans une ère où les analyses à large échelle deviennent nécessaires pour tirer des conclusions valables (analyse d'échantillons clés, banques de tumeurs, etc.).

### Enjeux pour le futur

Plusieurs questions doivent être prises en compte pour capitaliser sur les forces actuelles, développer une



position forte à la pointe de la recherche en épigénétique, et maximiser les bénéfices pour le cancer.

Les objectifs sont de développer des échanges croisés entre la recherche fondamentale de pointe et l'application biomédicale de cette connaissance, en formant des passerelles pour encourager de nouveaux axes de traitement des maladies, basés sur les découvertes récentes en épigénétique.

Les thèmes prioritaires comprennent :

- **La variation épigénétique lors du développement normal et du cancer** (concept de l'« épigénome du cancer ») : impact au travers des générations et prédisposition.

Ce sujet rapprochera la science fondamentale et les modèles de cancer (en utilisant des systèmes modèles ainsi que du matériel humain pour la recherche translationnelle). Nous prévoyons un échange continu entre les découvertes fondamentales en épigénétique et les modèles pour divers cancers. De petits réseaux, ou des appels à projets ciblés devront insister sur l'interdisciplinarité pour faire progresser notre compréhension des bases du cancer et permettre de meilleures classifications des différents sous-types de cancer. Les organismes modèles sont vraiment indispensables pour comprendre les raisons et les implications des modifications épigénétiques liées à la maladie (voir ci-dessus). Non seulement les mécanismes moléculaires sous-jacent à l'épigénome et à sa régulation doivent être décryptés sur des organismes modèles, mais la transmission à travers les générations des caractéristiques épigénétiques doit également être élucidée. Il existe une prise de conscience croissante que les épimutations peuvent être une base pour les cas de cancers transgénérationnels et familiaux. Étant donné l'importance potentielle des épimutations à la fois sur le développement de la maladie, mais également sur la prédisposition à celle-ci, des études épidémiologiques supplémentaires devront être réalisées pour explorer ces nouvelles possibilités.

De plus, les répercussions possibles des traitements ciblant l'épigénome doivent être analysées au travers des générations, à la fois sur les organismes modèles et sur les patients actuellement en cours de traitement avec des thérapies épigénétiques. La découverte de nouvelles maladies et de nouvelles cibles de médi-

caments impliquées dans les changements épigénétiques et la stabilité du génome est hautement prioritaire. En effet, en particulier parce que les « épimutations » sont par nature réversibles, beaucoup d'espoir peut être mis sur les possibilités offertes par ces nouvelles thérapies épigénétiques. Ces études fondamentales auront un impact sur la recherche clinique. Ici, les aspects liés au concept de « cellule souche du cancer » pourraient être explorés.

On espère également que les essais cliniques seront financés par les grandes entreprises pharmaceutiques comme cela se produit dans d'autres pays comme aux Etats-Unis et en Europe. Un objectif judicieux pour les chercheurs est l'identification de nouvelles cibles potentielles et de nouveaux biomarqueurs appropriés pour la maladie chez l'homme. Ces éléments pourront aider à promouvoir le développement dans les entreprises pharmaceutiques.

- **Les altérations de la fonction de l'épigénome relative au contrôle du cycle cellulaire et au cancer liées à l'environnement.**

Savoir comment l'environnement (alimentation, stress génotoxique, autres) influence les altérations épigénétiques et comment celles-ci peuvent contribuer à des situations pathologiques comme le cancer est une question qui doit être étudiée dans des systèmes modèles s'accommodant facilement de la manipulation expérimentale de l'environnement de l'organisme. La relation entre l'épigénétique, le contrôle du cycle cellulaire et les syndromes d'instabilité du génome est manifestement importante à étudier car les défauts des protéines de contrôle du cycle cellulaire pourraient être impliqués dans la tumorigénèse très précoce. Les sujets traités pourraient comprendre la dynamique de la chromatine, les signaux transmis à la chromatine, les voies métaboliques de ces signaux, les modifications post-transcriptionnelles par les modificateurs de la chromatine et les facteurs nocifs de l'environnement.

- **Les épigénomes de référence à intégrer à d'autres projets à une plus grande échelle internationale.**

Les cartes épigénétiques sont idéalement positionnées sous le parapluie de la biologie des systèmes. Les cartes à grande échelle pour différents états épigénétiques sont actuellement en cours de création dans de nombreux laboratoires partout dans le monde, mais

il manque des plates-formes communes. Il sera extrêmement important et bénéfique de disposer d'un ensemble consensuel de cartes de référence pour les états cellulaires clés, tels que l'identité des cellules souches, la prolifération, la différenciation, la sénescence, le stress et le cancer. Avec ces épigénomes de référence et l'intégration d'un point de vue mécanistique dans les voies métaboliques épigénétiques, à partir d'études sur des organismes modèles, la contribution du contrôle épigénétique du développement normal et perturbé (cancer) peut être déterminée précisément. Une priorité essentielle pour la coordination et l'optimisation de l'analyse des données sur l'épigénome est une plate-forme centrale de bioinformatique en France qui développerait et assurerait la gestion des données. Celle-ci devrait dans l'idéal être en synergie avec les efforts internationaux. Une base de données commune de référence catalyserait la recherche sur de nombreux cancers de la même manière que l'a fait le Projet Génome Humain.

### Investissements technologiques

- Un investissement évident sera nécessaire en France pour disposer de la technologie de séquençage avancé, en évolution rapide, qui a été exploitée avec succès pour la cartographie de l'épigénome aux Etats-Unis et ailleurs. Il s'agit des nouveaux systèmes de séquençage rapides et à haut débit (Solexa, ABI) à la fois pour séquençer l'ARN (miARN ou d'autres petits ARN), qui a une importance clé, et pour déterminer les changements du paysage de l'épigénome par ChIP (Chromatin ImmunoPrecipitation). L'acquisition de plates-formes supplémentaires convenablement équipées sera nécessaire dans un proche avenir, et ceci devra être soutenu de manière cohérente en considérant les besoins en ressources humaines correspondantes (bioinformaticiens, biologistes, ingénieurs) pour faire fonctionner les machines ainsi que le laboratoire (sur une base contractuelle). Un schéma approprié doit être envisagé pour réagir rapidement et répondre à ces besoins importants de la manière la plus efficace possible.
- Il sera important de poursuivre le développement de systèmes d'imagerie et de plates-formes d'analyse bioinformatique adaptées à l'analyse tissulaire et aux nouvelles stratégies à haut débit qui engendrent des téraoctets de données. Il existe de plus en plus de possibilités de tests à large échelle, chez des organismes

modèles et des systèmes cellulaires, par dégradation ciblée de divers candidats de défauts épigénétiques (siRNA, autres mécanismes perturbateurs). Cependant, la limite reste au niveau du screening (i) pour l'analyse de phénotypes subcellulaires au niveau de l'organisation nucléaire et de la chromatine et (ii) pour le recueil, la conservation et les analyses de données. Cela comprend également de nouvelles installations de microscopes et de lasers pour infliger des dommages contrôlés à l'ADN et suivre la réponse cellulaire dans le temps dans divers types de cellules (en particulier en affichant l'instabilité du génome en relation avec certaines épimutations).

- D'autres technologies innovantes doivent également être envisagées (d'une manière ouverte).

Finalement, des efforts doivent être faits pour que de nouveaux groupes joignent leurs efforts dans le domaine : premiers cycles, jeunes diplômés postdoctoraux, et formation pour les médecins dans le domaine de l'épigénétique.

### Conclusions

La recherche en épigénétique offre des promesses claires d'exploitation de la recherche fondamentale et de la biologie des systèmes pour régler des problèmes relatifs aux traitements cliniques et au développement pharmaceutique. Des bases de données communes en épigénétique (en France, Europe et au delà) permettront la curation des marqueurs épigénétiques et la création rationalisée de profils. Ce vaste programme nécessitera des financements significatifs, similaires à ceux du Projet Génome Humain. Des fonds dédiés à la recherche fondamentale en épigénétique, à la cartographie épigénétique à grande échelle et à la biologie des systèmes sont nécessaires de manière plus urgente que dans les programmes précédents, si la France veut rester dans la course au niveau de la biologie du cancer dans le monde.

#### 5.1.4 Protéomique clinique pour la recherche de biomarqueurs tumoraux dans les fluides biologiques :

Il est important de considérer qu'en l'état actuel de la technologie cette problématique comporte 2 phases indissociables mais distinctes que l'on qualifie de « phase de découverte » et de « phase de validation ». La « phase de découverte » passe par une

analyse comparative d'un maximum de variables (protéines pour la plupart non identifiées) par des approches technologiques performantes (et lourdes) ne pouvant être appliquées que sur un nombre restreint d'échantillons, généralement insuffisant du point de vue statistique. À l'opposé la phase de validation d'un biomarqueur (qu'il soit unique ou qu'il s'agisse d'un ensemble restreint de marqueurs ou « signature moléculaire ») consiste à mesurer la spécificité d'un nombre limité de variables sur un maximum d'échantillons et ceci nécessite l'utilisation d'outils robustes, fiables, de mise en œuvre aisée et économique. Ces deux problématiques se doivent d'être considérées séparément tant elles diffèrent conceptuellement sur le plan de leurs objectifs que sur les moyens nécessaires à mettre en œuvre pour atteindre ces objectifs.

### Perspectives pour les projets « phase de découverte »

Parmi les pistes envisageables il est particulièrement important de favoriser :

- L'utilisation d'autres fluides que le sang : dans le cas des tumeurs solides, l'utilisation si possible du liquide interstitiel proche de la tumeur, plus concentré en marqueurs,
- Le développement dans le domaine de la préparation de l'échantillon et en particulier les approches visant à réduire la gamme de la dynamique de concentration en faveur des faibles concentrations...
- Le sous fractionnement des échantillons : analyse en particulier dynamique de sous protéomes fonctionnels (ex : kinases, phosphatases, protéases...) ou définis par des modifications post traductionnelles... (phosphorylation, glycosylation...)
- La mise au point et l'utilisation de modèle animaux pertinents : xenogreffe orthotopique pour la recherche de biomarqueurs tumoraux humains potentiellement transférables en diagnostic humain.

Parallèlement à ces actions il est également important de promouvoir de nouvelles orientations et en particulier dans le transfert des découvertes vers l'application potentielle. Il est évident aujourd'hui que l'approche « signature moléculaire » a plus de chance d'aboutir rapidement que le biomarqueur unique. Cependant la plupart des études de protéomiques

biologiques s'adressent à des marqueurs uniques. Il semble donc important de développer des outils qui permettront, à partir de la compilation des résultats, d'analyser de façon combinatoire des banques d'information afin d'en extraire des combinaisons de marqueurs pouvant constituer une signature moléculaire putative. Ces perspectives incluent :

- La protéomique intégrée : Utilisation des nouvelles approches de biologie des systèmes pour valider *in silico* des marqueurs putatifs issus d'analyses protéomiques exploratoires : intégration des résultats dans des schémas physiologiques/biologiques, modélisation de réseaux d'interactions.
- Création de banques de données relationnelles de biomarqueurs tumoraux (ceci constitue un des thèmes prioritaires retenus dans le FP7) associé au développement d'outils ontologiques permettant d'extraire des « signatures moléculaires virtuelles » à valider.

### Perspectives pour les projets de « phase (pré-)validation »

Promotion d'action de coordination de réseaux de recherche :

- Définition de standards et de procédures référentielles de collecte et gestion des échantillons en concertation avec les centres de ressources biologiques pour constituer des collections d'échantillons multicentriques utilisables dans le cadre d'études rétrospectives.
- Harmonisation et standardisation des pratiques analytiques opératoires et ontologiques.
- Mise au point d'outils de contrôle de qualité, définition de normes de qualité minimum et de critères d'acceptabilité dans le cadre d'analyse multicentriques (opérateurs et équipements différents).

### Perspectives nouvelles

Communication et renforcement de la mission d'information/formation du réseau « Protéomique » en cours. Mise en place d'un « centre de Protéomique clinique pour la validation de biomarqueurs tumoraux » qui pourrait assurer les fonctions de :

- plate-forme méthodologique assurant un support logistique et formation pour la mise en place d'études en phase de (pré-)validation et en particulier pour la constitution de collections d'échantillons (« design » de l'étude, méthodologie statistique, source des

échantillons identification des praticiens, aspects légaux...),

- plate-forme de transfert chargée de développer à partir des résultats d'analyse protéomique en phase exploratoire, des tests basés sur des approches compatibles avec des analyses haut débit (anticorps, puces à protéines (protein microarrays)) permettant de valider un biomarqueur putatif sur des cohortes de patients...

Cette structure qui pourrait être une structure « hors murs » pourrait également prendre en charge la validation *in silico* de « signature moléculaire ».

### 5.1.5 Biologie des systèmes

#### Contexte

La nature même des mécanismes multifactoriels qui aboutissent à la transformation tumorale, à l'émergence des tumeurs puis à leur développement au sein d'un tissu et d'un individu font du cancer une maladie systémique. Comment une tumeur adapte ses paramètres biologiques dans le contexte d'une pression de sélection imposée par le tissu dans lequel elle naît et comment cette sélection influe à la fois sur l'hétérogénéité intratumorale, le métabolisme des cellules tumorales et celui du stroma est là encore une question complexe dont la prédiction ne peut être facilement déduite de l'étude des facteurs moléculaires et cellulaires en cause. De nombreuses autres questions liées au cancer posent les mêmes difficultés. Dans ce contexte peuvent être cités l'analyse des interactions entre le génome de l'hôte, le génome de la tumeur et l'environnement ou encore le comportement d'une tumeur sous l'influence d'un agent thérapeutique.

Jusqu'à une date récente, l'analyse globale de ces questions ne pouvait être faite, faute de disposer de cadres conceptuels et d'informations suffisamment riches concernant la biologie et la physiologie normale et les altérations observées dans le contexte du cancer.

#### Biologie des systèmes et cancer

Cinq avancées, dont seule la première est liée spécifiquement au domaine de la cancérologie, ont ouvert la voie à une analyse globale du processus cancéreux :

- La première avancée a été d'identifier expérimentalement un certain nombre de fonctions commu-

nes dont les altérations sont impliquées dans le mécanisme de la transformation tumorale et dans les grandes étapes qui aboutissent au développement tumoral et notamment au développement métastatique.

- La deuxième avancée est issue du séquençage du génome qui permet d'ancrer un nombre fini d'éléments (gènes, exons, séquences de régulations etc. cf. le projet « ENCODE ») dont les caractéristiques structurales ou fonctionnelles sont accessibles à l'expérimentation à grande échelle et qui donnent des coordonnées univoques permettant d'associer d'autres paramètres d'annotations.
- La troisième avancée, d'ordre technologique, met à disposition du biologiste et des bioinformaticiens, via l'expérience, les résultats d'études globales de la structure des gènes et de l'expression de leurs produits, des profils épigénétiques, des cartes d'interactions protéiques, des cartes de localisation subcellulaire des protéines ou encore des données globales du comportement cellulaire dans ses grandes fonctions (cycle, apoptose, etc.). Dans des contextes permettant de perturber ces comportements (par exemple par l'expression forcée ou la répression génétique); cette avancée permet de la même façon d'étudier les effets de banques de molécules sur les grandes fonctions cellulaires.
- La quatrième avancée est la mise à disposition via Internet de données de la littérature accessibles au traitement automatisé.
- La dernière avancée, enfin, se situe dans l'émergence de la biologie des systèmes qui vise à intégrer des données massives, hétérogènes et d'échelles distinctes, à identifier des propriétés mathématiques des réseaux physiques ou fonctionnels construits à partir de ces données (stabilité et fragilité, connectivité), à modéliser le comportement cellulaire dans le contexte de perturbations (par exemple sous l'action d'une drogue), puis à évaluer par l'expérience la pertinence des modèles. Un processus itératif de va-et-vient entre expérimentation et modélisation affine alors progressivement la compréhension du système.

Les structures de réseaux, intégrant pour certains des paramètres temporels (comme les réseaux de signalisation), sont donc des éléments majeurs sur lesquels s'effectuent les approches de biologie systémique.

### Champs d'application de la biologie des systèmes en cancérologie

Ces champs se situent dans la recherche cognitive mais aussi dans la recherche translationnelle puisqu'ils intéressent d'ores et déjà les domaines de l'identification des cibles thérapeutiques, de la modélisation *in silico* de leur modulation pharmacologique, de l'utilisation optimale des bio-marqueurs et de l'intégration des données cliniques et biologiques dans l'évaluation des essais thérapeutiques.

#### La situation à l'étranger

La biologie des systèmes ou intégrative s'est développée de façon particulièrement importante au Japon et surtout aux États-Unis où des Instituts sont entièrement consacrés à cet aspect de la biologie (par exemple, l'Institute for Systems Biology de Seattle, le California Institute for Quantitative Biosciences de Berkeley ou plus spécifiquement dans le domaine du cancer, le Center for Cancer Systems Biology au sein du Dana Farber Cancer Institute de Boston, le Institute for Advanced Biosciences à l'université de Keio au Japon...). L'importance de la place de la biologie de systèmes dans la recherche en cancérologie est attestée par de nombreuses revues de la littérature et d'un nombre croissant de travaux originaux. Le NCI a reconnu l'importance du domaine en créant l'Integrative Cancer Biology Program. Plusieurs initiatives européennes sont initiées, notamment en Allemagne et en Grande-Bretagne (par exemple projet Hepatosys).

#### La situation en France et l'opportunité d'un programme national

La Biologie de Systèmes du cancer reste encore peu développée en France en dehors de quelques initiatives dont celle de l'Institut Curie et de ses partenaires.

L'organisation de programmes de biologie de systèmes du cancer montre la nécessité de réunir sur un même site (ou à défaut dans un réseau) des équipes multidisciplinaires de mathématiciens théoriciens, de statisticiens, de logiciens, de spécialistes d'informatique scientifique, de bioinformatique et de biologie. Le fonctionnement de ces équipes repose sur un accès à des données de type « omics » dont la qualité et la standardisation doivent être assurées, sur la mise à disposition de moyens de stockage et de calculs impor-

tants pour certaines des activités (modélisation de réseaux notamment) et sur l'accès à des centres de ressources biologiques (CRB), des laboratoires et des plates-formes CRB pour certaines étapes de validation d'hypothèses.

Les efforts consacrés en France sur la génétique (programme INCa), la génomique (programme CIT, LNCC), l'épigénomique et la post-génomique du cancer, l'établissement de CRB de qualité réunis dans une tumorotheque nationale virtuelle liée à d'excellents programmes cliniques et surtout la stature exceptionnelle des mathématiciens théoriciens ou intéressés par les mathématiques appliquées au sein de l'IHES, des Universités dont celles de Rennes et de Marseille, du CNRS et des grandes Écoles constituent des points forts pour la mise en œuvre d'un programme national. L'Institut Curie, L'Institut des Systèmes Complexes Paris Île-de-France, les écoles doctorales multidisciplinaires (ENS, INRIA), le CEA (CNG), le CEPH, la Ligue et les cancéropôles apparaissent comme d'autres partenaires naturels d'un tel programme.

Créer une incitation permettant de rapprocher les meilleurs mathématiciens et biologistes est un prérequis dont la difficulté, en partie d'ordre culturel, ne doit pas être sous-estimée. La création d'un langage commun (au sens large) et d'outils mathématiques et informatiques partageables est nécessaire. Une action de sensibilisation et de formation au sein des Écoles Doctorales multidisciplinaires semble indispensable pour attirer de jeunes chercheurs dans le domaine.

#### 5.1.6 Les modèles murins génétiquement modifiés en thérapeutique expérimentale

Le besoin de mieux prédire l'efficacité des traitements contre le cancer a stimulé la recherche de nouveaux modèles animaux expérimentaux plus pertinents. L'utilisation de technologies basées sur la modification génétique de l'embryon de souris a généré de tels modèles utilisés pour valider de nouvelles drogues anti-cancéreuses, estimer leur index thérapeutique (rapport efficacité-toxicité) et identifier de nouveaux marqueurs de la progression tumorale. Ces modèles sont susceptibles de permettre d'étudier les effets épi-



généétiques et environnementaux dans la tumorigenèse. Les travaux récents ont permis d'identifier de nombreuses cibles moléculaires potentielles en thérapeutique. Il reste difficile de prédire si un agent pharmacologique se révélera sélectif pour les cellules tumorales par rapport aux tissus sains.

Les modèles utilisés jusqu'alors pour définir la stratégie de développement de nouveaux agents pharmacologiques (xénogreffe de cellules humaines surtout) ne permettent pas d'identifier ou prédire des tumeurs cibles dans les cancers humains et pèchent par 1) la faiblesse de la diversité tumorale; 2) l'absence d'interaction avec les cellules de l'hôte (immunité, angiogénèse, stroma) et 3) la faible prédictivité de la toxicité chez les rongeurs. De nombreux autres modèles animaux de tumeurs ont été générés. Parmi ces modèles, on trouve les souches de souris consanguines qui développent spontanément des cancers, des modèles de rongeurs chez lesquels le cancer est provoqué par exposition intra-utérine ou postnatale aux agents mutagènes chimiques, et des souris chez lesquelles des tumeurs sont produites par infection virale ou bactérienne.

Les modèles de cancer GEMM (Genetically Modified Mouse Models) deviennent de plus en plus sophistiqués quant à leur capacité à reproduire exactement l'aspect histologique et le comportement biologique des cancers humains. On a développé de nombreux modèles GEMM tissu-spécifiques qui reproduisent la plupart des aspects biologiques des tumeurs humaines, y compris l'angiogénèse et les interactions stromales, ainsi que les anomalies histopathologiques et génétiques. Les avantages principaux des modèles GEMM sont :

- l'événement génétique de l'initiation de la tumeur est connu ;
- les souris sont immunocompétentes ;
- les tumeurs se développent spontanément dans leur environnement tissulaire et
- chaque tumeur a un développement autonome. Ces modèles de cancer GEMM sont particulièrement utiles pour réaliser des études pré-cliniques des cancers rares et pour évaluer la synergie entre les agents thérapeutiques. Ils peuvent également permettre la compréhension des effets biologiques d'agents spécifiques avant utilisation chez l'homme.

Tandis que les modèles GEMM offrent de multiples avantages, les cancers développés qui en résultent sont typiquement la résultante d'événements génétiques qui sont exprimés simultanément dans de nombreuses cellules ou dans le tissu en totalité. La plupart des tumeurs humaines sont par contre issues d'une seule ou d'une faible population des cellules ayant subi un événement mutationnel. Pour palier cette contrainte, des stratégies qui permettent à des allèles mutants d'être exprimés in vivo dans des petites populations de cellules ont été développés.

Une des utilisations souvent oubliées des modèles de cancer GEMM est la validation des thérapies conventionnelles utilisées pour le traitement des tumeurs apparentées chez l'homme. Par exemple, les modèles précis de GEMM d'astrocytome ou du cancer du pancréas devraient dans l'absolu réagir aux mêmes traitements actuellement employés pour traiter ces cancers humains (temozolomide et gemcitabine, respectivement). En outre, les modèles de GEMM permettent de définir le(s) mécanisme(s) sous-jacents des effets anti-tumoraux.

Il existe aujourd'hui des modèles GEMM obtenus après inactivation de gènes habituellement mutés et impliqués dans des syndromes héréditaires de cancer humain (neurofibromatose NF1, NF2, APC), dans des cancers sporadiques (KRAS, PML-RARA) ou dans ces deux cas (p53 par exemple). Les modèles de GEMM basés sur l'inactivation d'un gène-suppresseur ou sur l'activation d'un onco-gène fournissent un moyen unique de définir clairement le rôle 'causal' de chaque altération génétique au cours de la formation et de la progression d'une tumeur. Ceci constitue une information essentielle quant à la mise en place de nouvelles thérapeutiques ciblées pour un type de tumeur associé à ces mutations spécifiques.

Les modèles de cancer GEMM peuvent être utilisés pour analyser les changements cellulaires et moléculaires liés à chaque étape de tumorigenèse, y compris l'initiation, le maintien de la tumeur, et l'évolution maligne. L'étude des événements liés à l'initiation tumorale est essentielle dans l'investigation des approches de chimioprévention. Ces études très longues et très difficiles à mettre en œuvre chez l'homme sont rendues possibles avec ces modèles sur un fond géné-

tique homogène et des expositions environnementales contrôlées. Ils ont été utilisés pour établir des rapports de cause à effet (sur le rôle de l'amiante dans le mésothéliome, du tabac dans le cancer du poumon et le régime alimentaire dans le cancer du colon). La possibilité de définir des individus à haut risque de développement d'un cancer ainsi que la surveillance du malade par des techniques non invasives pendant et après le traitement sont des éléments importants en clinique. Les modèles GEMM ont été à la base de l'identification de biomarqueurs cancéreux sériques grâce à l'utilisation de méthodes avancées de protéomique. Même si ces études en sont encore à leurs débuts, un biomarqueur sérique a été identifié pour le cancer murin de la prostate, en relation avec le poids de la tumeur ou la réponse à une hormonothérapie. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) a également permis récemment de suivre l'efficacité de certains traitements dans des tumeurs du cerveau : les valeurs de diffusion de tissu obtenues juste après la chimiothérapie standard sont corrélées avec la réponse thérapeutique. Ces résultats sont à la base d'essais cliniques chez l'homme permettant dès la troisième semaine après le début de la chimiothérapie de prédire la réponse thérapeutique.

Il existe des paradigmes bien établis pour tester de nouveaux médicaments chez les patients. Relativement peu d'études d'agents cytotoxiques conventionnels ont été réalisées dans des modèles GEMM. L'investigation des drogues chez les souris reste complexe car il faut produire et maintenir des cohortes de souris qui développent spontanément des tumeurs. L'évaluation de cette réponse des tumeurs ne peut parfois se faire que par des techniques spécifiques du « petit animal » (IRM, échographie, Doppler, par exemple) et une disponibilité réduite des laboratoires d'analyse à effectuer des mesures de PK/PD. De même, il est important de comprendre pourquoi certaines tumeurs humaines sont peu sensibles aux agents chimiothérapeutiques, alors que d'autres cancers sensibles deviennent résistants quand les patients rechutent.

L'Institut souhaite s'engager dans le développement de modèles animaux en finançant des équipes dédiées à ces approches et en les intégrant à des équipes de chercheurs pharmacologiques ou experts en recherche préclinique.

## 5.2 RÉDUIRE LA MORTALITÉ PAR CANCER EN FRANCE

### 5.2.1 Recherche translationnelle

#### Qu'est ce que la recherche translationnelle ?

La recherche translationnelle a pour objectif de transformer de nouveaux savoirs issus de la recherche fondamentale cognitive en bénéfices tangibles pour le patient : biomarqueur d'intérêt clinique (diagnostic, pronostic) ou thérapeutique innovante. Cette recherche spécifique occupe une place croissante dans tous les domaines de la médecine. Ainsi, en 2003, le NCI a mis en place un plan spécifique de financement qui a permis la création d'un Institut destiné à unifier, étendre et institutionnaliser la recherche translationnelle (UCSF à San Francisco). Plus spécialement en oncologie, on peut signaler des initiatives de plus en plus originales et ambitieuses. En 2006, l'université britannique de Newcastle a investi 6 millions de dollars singapouriens sur 3 ans à Singapour pour y importer ses découvertes scientifiques et les rendre commercialisables, notamment dans la région. Également en 2006, un contrat de partenariat d'un montant de 72 M€ a été signé entre le Ministère de la Santé de Grande Bretagne, 4 universités écossaises, Wyeth Pharmaceutical Co, Scottish Enterprise et le service national de santé écossais, destiné à créer le premier groupe mondial de recherche translationnelle.

La recherche translationnelle fait partie des axes de recherche soutenus par l'Union Européenne dans le cadre du 7<sup>e</sup> PCRD. Cette recherche inclut l'intégration de données et de processus biologiques avec la collecte de données à grande échelle et la biologie systémique et une recherche translationnelle ciblée sur les principales maladies infectieuses.

La recherche translationnelle, qui doit se développer le plus souvent à proximité du patient, se fait généralement de la recherche biologique cognitive vers la recherche clinique, et occupe une place intermédiaire dans ce schéma. Elle analyse l'intérêt potentiel de biomarqueurs ou de traitements innovants sur une cohorte limitée de patients, à la recherche d'une preuve de concept que la recherche clinique validera ou non par la suite. Elle valide des molécules cibles en apportant la preuve de concept.

La recherche translationnelle peut aussi guider la recherche cognitive d'amont à partir des données cli-



niques. Par exemple, l'identification de groupes de patients qui sont homogènes dans l'expression de leur maladie (histologie, génotype, phénotype, imagerie) ou dans leur réponse au traitement (sensibilité, tolérance) peut conduire à rechercher le substratum biologique de cette homogénéité. En retour, la recherche cognitive doit proposer à la recherche translationnelle des approches nouvelles permettant d'identifier plus aisément, voire de traiter spécifiquement ces groupes homogènes de patients.

L'activité de recherche translationnelle impose de créer un réseau entre des unités de recherche cognitive, les plates-formes d'aide à la recherche (omics), les centres de ressources biologiques, les unités de biostatistique, les équipes d'épidémiologie, les services d'imagerie et les structures de recherche clinique, en particulier les Centres d'Investigations Cliniques (CIC).

### Quels sont les objectifs de la recherche translationnelle en oncologie ?

La recherche translationnelle s'appuie sur un certain nombre de patients acceptant de participer à des essais cliniques en permettant l'analyse de leur tumeur ou de leurs liquides biologiques ou la réalisation d'examens d'imagerie spécifiques.

La recherche translationnelle peut être la mise au point et la validation d'un test biologique (PCR, ELISA, IHC, etc..) ou d'une technique d'imagerie permettant de valider l'intérêt diagnostique ou pronostique d'un ou de quelques marqueurs, qu'ils aient été identifiés par des approches à grande échelle (transcriptome, protéome des liquides biologiques etc.) ou par des études cognitives très spécifiques (oncogène, mutation spécifique d'une kinase etc.). La validation d'un marqueur biologique peut nécessiter d'utiliser les collections constituées dans les Centres de Ressources Biologiques (CRB).

La recherche translationnelle peut être la mise au point et la validation d'un test biologique ou d'imagerie qui sera le marqueur précoce de l'activité d'une molécule nouvelle (activité d'une enzyme, détection d'une mutation, expression d'un gène) dans le contexte des essais précoces de phase I et II et permettra d'identifier les patients répondeurs. La recherche translationnelle peut comporter aussi de la modélisation

mathématique et de la simulation d'essais cliniques virtuels *in silico* permettant d'optimiser le transfert « de la paille au patient », par exemple pour optimiser les études pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques et réaliser les calculs d'effectifs.

### L'apport de l'INCa à la recherche translationnelle ?

Le soutien de l'INCa à la recherche translationnelle pourrait se faire de diverses façons :

- En soutenant, au travers d'appels d'offres spécifiques, les projets de recherche translationnelle allant du cognitif au patient comme du patient au cognitif mais aussi en favorisant la recherche de techniques permettant de passer des études à grande échelles (omics) à l'analyse plus spécifique d'un nombre limité de marqueurs (mise au point de tests sensibles et spécifiques).
- En favorisant la structuration de cette recherche translationnelle oncologique en France, notamment par l'identification d'un centre de référence dans chaque cancéropôle, centre susceptible de créer autour de lui un réseau de recherche translationnelle labellisé par l'INCa. Le cas échéant, un centre unique pourrait être le référent de plusieurs cancéropôles. Les centres identifiés devraient avoir constitué un réseau de partenaires (omics, essais précoces en cancérologie, CIC, CRB, biostatistiques, épidémiologie, laboratoires de recherche cognitive en oncologie) pour obtenir le label et le soutien de l'INCa. Une coordination de ces centres de références serait assurée par l'INCa pour évoluer vers une sorte de « guichet unique » répartissant les efforts.
- En suggérant et en soutenant la mise en place d'une formation spécifique à la recherche translationnelle en France, formation destinée à faciliter le dialogue entre disciplines.
- En recherchant un partenaire industriel susceptible de soutenir la création dans un des cancéropôles d'un partenariat public/privé efficace autour de la recherche translationnelle en oncologie.
- En créant un programme « post-doctorants » spécifique destiné à préparer la formation d'un réseau avec des pays étrangers susceptibles de soutenir à long terme la recherche translationnelle oncologique en France et de l'exporter.
- En soutenant dans le domaine de la recherche clinique les centres d'essais précoces.

### 5.2.2 Développer la recherche clinique en France par les essais cliniques précoces

Le développement de la recherche clinique en France implique l'existence de structures spécialisées dans la réalisation des essais précoces (essais de phase 1 et 2a). La valorisation de cette recherche précoce est essentielle dans la mesure où les phases plus tardives de la recherche clinique (phase 2b, 3 et 4) sont souvent dépendantes des relations qui ont été nouées auparavant.

La France dispose déjà d'un certain nombre de centres capables de réaliser des essais cliniques précoces. Ils sont principalement localisés dans la région de Paris (Institut Curie, Institut Gustave Roussy et hôpital Saint Louis) et dans quelques grandes villes de province (Marseille, Nantes, Lyon, Bordeaux). Ces centres sont adossés à des laboratoires de pharmacocinétique, à des infrastructures de recherche appliquée (Inserm, CNRS) et à des plateaux d'imagerie performants.

Pour que la France puisse se maintenir et progresser comme acteur majeur d'essais cliniques de phase 1, un certain nombre de facteurs critiques sont à soutenir :

- La rapidité dans l'inclusion des patients dans les essais.
- La qualité des données cliniques et paracliniques.
- La capacité à réaliser des essais cliniques complexes comportant la création de ressources biologiques (validation biologique du concept thérapeutique) et de générer des données biologiques de grande qualité.

#### La rapidité dans l'inclusion des patients dans les essais

La rapidité de réalisation des essais est un facteur déterminant dans le choix d'un site d'essais cliniques. En particulier le délai optimal à viser entre le projet soumis à l'investigateur par l'industriel et le recrutement du premier patient doit idéalement être inférieur à trois mois. Actuellement ce délai dans les meilleures structures internationales est de 45 jours.

Le délai de mise en œuvre des essais pourrait être amélioré par un certain nombre d'actions visant avant tout à centraliser les démarches réglementaires et à favoriser les échanges entre les différents intervenants :

- La création de guichets uniques au niveau de chaque cancéropôle susceptibles de répondre aux

- demandes des industriels dans des délais réduits.
- En favorisant auprès de chaque cancéropôle la création de réseaux de cliniciens informés des essais et susceptibles d'y adresser leurs patients, ainsi que la mise en ligne pour les spécialistes médicaux des essais en phase de préinclusion et d'inclusion.
- L'organisation d'une interface d'échanges rapides avec l'AFSSAPS et les comités de protection des personnes (comités d'éthique CPP).
- En élaborant des contrats types hospitaliers facilitant la transparence des échanges avec les promoteurs des essais. La modélisation des procédures budgétaires qui est souvent déjà mise en œuvre est un facteur très important d'accélération des études.
- L'anticipation de toutes les actions décrites ci-dessus y compris la présélection des patients.

La durée de réalisation des essais précoces de phase 1 et 2a doit être inférieure à 24 mois, et idéalement de 18 mois en associant deux à trois sites distincts.

#### La qualité des données cliniques et paracliniques

Les procédures de qualité doivent être irréprochables et pour cela les cancéropôles doivent s'engager sur certains sites spécialisés, à les mettre en œuvre puis les faire auditer.

Les principaux indicateurs de la qualité des données sont des taux de déviation faibles dans l'enregistrement d'unités (inférieures à 1 %), le respect des engagements en termes de délai de remplissage des cahiers d'observation et de déclaration des événements indésirables sérieux. La qualité des essais de phase précoces est également souvent évaluée sur la base du faible nombre de demandes de corrections (« queries ») et sur le nombre de points manquants dans les études de pharmacocinétique.

Le renforcement de la qualité et de l'intégrité des données pourrait être assuré d'une part par l'élaboration de procédures standardisées dans tous les domaines, y compris les soins médicaux, procédures qui seraient particulièrement suivies par les infirmières, et d'autre part en favorisant une approche partagée positive de résolution de problèmes par tous les membres de l'équipe impliqués dans un essai. L'INCa doit s'engager à faciliter cette élaboration de critères de qualité et d'efficacité auprès des équipes les plus dynamiques.

### La capacité à réaliser des essais cliniques complexes avec « biobanking » et faisant appel à des technologies d'imagerie spécialisée

Ceci implique que les sites disposent de moyens suffisants pour faire des biopsies tissulaires (éventuellement répétées), pour réaliser des examens d'imagerie fonctionnelle et pour réaliser de la recherche translationnelle innovante.

Afin de contribuer à augmenter le nombre d'essais et à en renforcer la qualité, l'INCa pourrait intervenir à plusieurs niveaux :

- l'Institut se propose d'une part d'être moteur dans la formation des médecins chargés d'essais cliniques en particulier dans les phases précoces. Cette formation est à l'heure actuelle insuffisante dans les universités médicales et sur le terrain dans les hôpitaux.
- l'Institut se propose d'autre part d'initier activement cet investissement dans la recherche en amorçant le financement de médecins de recherche clinique pour les centres les plus actifs en fonction de leurs capacités d'activité.
- l'Institut encourage par ailleurs les programmes de recherche translationnelle incluant les travaux de pharmacodynamie et d'imagerie performantes.

D'autres approches institutionnelles visant à favoriser l'inclusion des patients dans les essais cliniques sont détaillées plus loin.

#### 5.2.3 Groupes coopérateurs et réseaux d'investigateurs impliqués en recherche clinique

##### État des lieux

Un certain nombre de **groupes coopérateurs** ont vu le jour ces 20 dernières années en France pour constituer des **réseaux d'investigateurs impliqués dans la recherche clinique**.

Le plus souvent, ces groupes sont nés à l'initiative directe d'investigateurs cliniciens désireux de construire en commun des protocoles de recherche clinique multicentriques. Il faut souligner la part d'investissement personnel des fondateurs de ces groupes dans leur création et leur animation, d'autant que les études « preuves de concept » ont souvent été gérées de manière

artisanale et faiblement financées. La qualité des travaux initialement menés a grandement contribué au succès de l'installation du groupe, créant (ou non) **un effet de dynamique scientifique très net**. Cet essor de la recherche clinique, a constitué un atout considérable pour la visibilité scientifique de la cancérologie française. Les groupes coopératifs les plus actifs d'entre eux ont contribué au renforcement de la recherche clinique en cancérologie en France. On peut retenir actuellement l'existence d'**environ 20 à 25 groupes actifs**, recouvrant pour certains des domaines de pathologie étendus (groupe GINECO, FFCD) ou d'autres plus étroits (Fi-LMC, groupe sarcome), et dont environ la moitié sont dans le domaine de l'hémato-oncologie.

Cependant, les dernières années ont vu la situation se modifier avec :

- l'évolution rapide des réglementations concernant la recherche clinique,
- les contrats passés avec des industriels du médicament,
- l'existence de protocoles « intergroupe », en France ou à l'international,
- l'intérêt majeur pour une recherche translationnelle plus forte,
- la création de l'INCa et des cancéropôles.

Ces éléments conditionnent le format futur de l'activité de ces groupes et représentent donc des enjeux importants.

##### Aperçu des enjeux des années futures

Les **groupes coopérateurs doivent-ils assumer le rôle de promoteurs d'essais cliniques** en France ? Si oui, quels sont les moyens nécessaires pour jouer ce rôle ?

Les nouvelles réglementations dans le domaine de la recherche clinique (transposition en droit français des directives européennes) constituent pour tous les « promoteurs institutionnels » un défi majeur. Face aux responsabilités croissantes du promoteur en termes notamment de pharmacovigilance, de monitoring etc., l'adaptation des différentes structures a été inégale, tant pour les groupes coopérateurs que pour les établissements publics hospitaliers et a nécessité des efforts importants, en particulier financiers. Certains groupes ont noué des partenariats avec des structu-

res académiques plus grandes pour que celles-ci assurent la responsabilité de promotion. D'autres groupes ont choisi d'assumer pleinement ces responsabilités. Récemment, certains ont proposé la mise en place de structures nationales mutualisant certaines compétences (pharmacovigilance par exemple). Compte tenu de la diversité des situations – tant dans les établissements que dans les groupes – et de la complexité croissante des accords contractuels à mettre en œuvre pour préserver les intérêts de tous les acteurs, il n'est sans doute pas opportun de proposer une attitude univoque en ce qui concerne la promotion mais d'accompagner les efforts des uns et des autres pour asseoir les groupes dans la promotion d'études, seuls ou en partenariat.

#### Les groupes coopérateurs et les industriels du médicament: partenariat ou dépendance ?

Les groupes coopérateurs constituent des réseaux d'investigateurs souvent motivés et déjà en partie structurés à même de conduire l'évaluation des stratégies thérapeutiques, y compris dans le développement précoce des médicaments. Dans les dernières années, de par l'irruption de nouvelles classes thérapeutiques ou molécules, les types d'étude menés par les groupes ont évolué. Ainsi de plus en plus d'essais concernent des développements susceptibles de conduire à une AMM, ou à son extension, pour une indication ou une pathologie donnée. Ces nouveaux médicaments représentent un enjeu majeur en termes de recherche clinique.

Pour les groupes coopérateurs, les études promues par l'industrie ont conduit à une professionnalisation de leur démarche et à l'existence de contrats financiers permettant une structuration de leur organisation. Elles ont aussi permis aux médecins français - et à leurs patients - un accès rapide aux molécules innovantes. L'organisation des études par les groupes coopérateurs à différents moments du développement d'un médicament leur permet de se situer en interlocuteurs crédibles vis-à-vis des industriels, des autorités de santé et de la communauté scientifique. On peut légitimement s'interroger sur le risque de dépendance des groupes vis-à-vis des industriels. Ces études en partenariat nécessitent une définition contractualisée des responsabilités et des bénéfices de chaque acteur. Les groupes ayant un portefeuille assez étendu d'études (indications, ligne de traitement, expertise dans les phases 2)

peuvent préserver un équilibre entre les partenaires. Au total, cet ensemble est à même de permettre un partenariat équilibré dans les essais comportant des médicaments en développement. Ceci nécessite un professionnalisme des acteurs des groupes, éventuellement secondés par des acteurs spécialisés (juridiques par exemple). La structuration de réseaux d'investigateurs académiques spécialisés dans les étapes précoces du développement (phase 1 et 2) constituerait également un atout dans le panorama de la recherche clinique française et dans ses relations avec les laboratoires pour permettre aux investigateurs français d'être impliqués plus précocement dans le développement des nouveaux médicaments.

#### Essais intergroupes, essais internationaux

La compétition scientifique internationale et la nécessité de réaliser des essais dans les meilleurs délais ont contribué à la création d'intergroupes nationaux voire internationaux rassemblés occasionnellement ou durablement. Là encore, le caractère souple de l'organisation en groupes coopérateurs dans différents pays permet des interactions plus rapides et plus efficaces entre les partenaires. Une incitation à ces rassemblements pourrait accélérer le rapprochement de groupes ayant des domaines superposés ou complémentaires (FFCD et GERCOR, GELA et GOELAMS, IFM et MAG...). L'INCa a commencé récemment à impulser de telles alliances, par le financement de réseaux associés.

#### La recherche translationnelle, un enjeu majeur pour une recherche clinique de qualité

La compréhension de certaines voies de l'oncogénèse, les nouveaux outils d'analyse du matériel biologique et le développement de nouvelles molécules d'action ciblée font de la recherche translationnelle une étape clef dans la recherche clinique. Plusieurs groupes s'y sont déjà engagés depuis plusieurs années, en utilisant les bases cliniques liées aux matériels biologiques réunis dans les études pour des travaux sur les entités clinico-biologiques ou les facteurs pronostiques. Cependant, les retards dans l'organisation de la collecte et du stockage des échantillons et les accès limités aux plates-formes d'analyse à haut débit n'ont pas pleinement permis aux groupes français de s'inscrire pleinement dans cette dynamique.

Pour avancer plus efficacement, il semble nécessaire :

- de poursuivre le rassemblement des échantillons bio-

logiques dans les tumorothèques à visée de recherche. Cependant l'organisation du système de soins français reposant sur des anatomopathologistes libéraux peu motivés/incités dans ce domaine peut constituer un frein à la collecte des échantillons congelés ;

- de favoriser la constitution autour des essais cliniques de collections biologiques annotées (tumeurs, ADN génomique, plasma/sérums),
- de susciter une organisation permettant la centralisation de ces prélèvements sur des plates-formes où avant analyse ils seront préparés, en étroite relation avec les spécialistes de l'analyse des échantillons déjà mobilisés pour la relecture anatomo-pathologique ou autre (morphologie sanguine, immunologie, biologie moléculaire),
- de privilégier l'accès de ces collections annotées sur des plates-formes d'analyse compétentes, permettant l'accès aux techniques les plus performantes, en favorisant les interactions avec les équipes impliquées dans les aspects fondamentaux de la pathologie concernée.

#### INCa, cancérôles et groupes coopérateurs : propositions pour une évolution

Lors de la création de l'INCa et des cancérôles, un certain nombre d'interrogations sont nées dans les groupes coopérateurs : risque de « centralisation ou d'absorption » dans une structure nationale dirigiste, risque d'éclatement des liens inter-investigateurs tissés par la mise en avant privilégiée des 7 cancérôles, etc. Une démarche avait été entreprise par certains groupes pour proposer une labellisation des groupes coopérateurs par l'INCa, s'accompagnant de moyens contractuels récurrents.

L'appel à candidatures pour les Centres de Traitement des Données a été l'occasion pour plusieurs groupes de se porter candidats à un soutien contractuel de l'Institut, en leur nom ou en lien avec un établissement hospitalier ou une équipe de recherche. Deux groupes ont été labellisés en tant que tels. Cette expérience, qui mériterait d'être analysée plus en détail, peut ouvrir la voie à d'autres appels à projets du même type.

En effet, l'INCa, en tant qu'incitateur et animateur de la recherche en cancérologie ne peut rester en observateur de l'activité des groupes coopérateurs. Plusieurs pistes pourraient être explorées :

- La création d'une structure nationale ayant vocation à fédérer les groupes : cette démarche, cependant risque de conduire à la constitution d'une composante administrative complémentaire et d'alourdir l'ensemble des procédés. Le risque majeur serait de voir le dynamisme né de l'organisation particulière des groupes en France, progressivement adaptée à leur taille et à leurs ambitions, se tarir dans une superstructure administrative sans âme.
- La possibilité d'aller vers une labellisation des groupes selon un cahier des charges à définir n'a pas été choisie pour l'instant par l'Institut faute sans doute d'un état des lieux précis sur les forces et faiblesses de la structuration des groupes et de la visibilité nécessaire pour un soutien a priori sans engagement réciproque. Une telle démarche nécessiterait de préciser l'état des lieux, de constituer un comité d'expertise à forte valence internationale pour attribuer le label et d'attribuer des moyens conséquents dont la récurrence éventuelle serait liée à une évaluation indépendante et stricte.
- Le renforcement et la diversification des appels à projets existants au service d'une politique incitative pour soutenir les activités des groupes peut passer notamment par :
  - Le soutien financier par le PHRC des essais cliniques privilégiant des stratégies de rassemblement à l'échelon français ou international. Cette aide sur programme se doit d'être conséquente compte tenu des coûts de la recherche clinique.
  - Le soutien financier aux études comportant un volet de recherche translationnelle : ceci nécessite une évaluation plus fine en amont des compétences et disponibilités des acteurs impliqués ainsi qu'une évaluation en aval de l'avancement des programmes.
  - Le soutien des démarches de structuration spécifiques des groupes dans divers domaines transversaux de la recherche clinique : relecture de certains examens (anatomo-pathologique, imagerie...), démarche d'assurance qualité, structures de pharmacovigilance, centre de traitement et d'analyse des données...

#### Conclusions

La création des groupes coopérateurs en France a permis à la recherche clinique de passer d'un fonc-



tionnement artisanal à un fonctionnement professionnel. Ceci a permis à nombre d'investigateurs français de s'élever au niveau nécessaire pour une recherche clinique de qualité, a contribué à l'amélioration des démarches de soins (les protocoles servant de référentiels) et de positionner la France, dans certains domaines, comme un acteur dynamique dans la recherche clinique en cancérologie. Certains groupes ont d'ailleurs aujourd'hui un périmètre qui dépasse la France (Belgique, Suisse, mais aussi Portugal, etc.) Le caractère associatif des groupes (dont certains envisagent de s'appuyer sur des structures de type fondation) permet une bonne articulation entre les acteurs (promoteurs institutionnels, autorités réglementaires, partenaires industriels, investigateurs eux-mêmes) qui garantit une souplesse indispensable à l'évolution rapide de la recherche clinique.

Les axes de soutien exposés ci-dessus doivent être explorés par l'INCa en assurant un financement substantiel et contractuel aux groupes coopérateurs, à même de faciliter leur solidité et leur indépendance, dans un domaine en pleine évolution.

#### 5.2.4 Structurer la recherche clinique: CTD et méthodologie

##### Faits marquants dans le domaine de la recherche clinique

###### ● Complexité croissante de la recherche clinique

La recherche clinique devient de plus en plus complexe et difficile à mener en raison de contraintes multiples, réglementaires (transposition en droit français des circulaires européennes sur la recherche, multiplicité et évolutivité des lois, décrets et circulaires encadrant la recherche, multiplication des interlocuteurs administratifs), éthiques, scientifiques (élévation des niveaux d'exigence pour les publications dans les meilleures revues, compétition internationale, évolutions méthodologiques permanentes...).

Le nombre d'intervenants nécessaires pour réaliser un projet de recherche (de l'idée à la publication) a augmenté considérablement en réponse à cette complexification. Les délais de réalisation de la recherche ainsi que le coût de celle-ci s'accroissent parallèlement (les Anglais ont estimé que l'application de la directive européenne doublerait le coût de la recherche).

Le nombre de projets financés et non réalisés aug-

mente sans cesse pour 3 raisons principales :

- Financement accordé insuffisant (à ce titre il faut noter le contraste entre l'attitude du PHRC National hors cancer qui finance à hauteur de 97,5 % des sommes demandées et celle du PHRC Cancer où semble-t-il les financements sont fréquemment très inférieurs aux financements demandés).
- Complexité croissante de la recherche qui épuise les cliniciens non soutenus dans leurs démarches par des structures de soutien à la recherche performantes. Cette complexité entraîne d'autre part un allongement des délais incompressibles existant entre l'obtention d'un financement et le début de la recherche rendant parfois la question de recherche obsolète (entre-temps d'autres équipes y ont répondu).
- Défaut d'inclusions. Ces défauts d'inclusions constituent actuellement la cause majeure de non réalisation d'essais financés.

###### ● Des difficultés d'inclusions sans cesse croissantes

La motivation et l'implication des acteurs de terrain (médecins participant à un essai multicentrique) s'effondrent pour des raisons multiples rendant les inclusions dans les études souvent difficiles.

- Le médecin hospitalier est soumis à des contraintes quotidiennes diverses (administration, maladies...) et n'a plus le temps matériel d'inclure des malades dans les essais. Plus exactement cela ne constitue jamais leur priorité.
- S'il n'est qu'un investigateur parmi des dizaines d'autres, le médecin n'y voit qu'une perte de temps supplémentaire sans un réel retour sur investissement (que ce retour soit financier, honorifique, publication ou autre). Apparaître dans une publication dans la liste des 50 centres ayant participé à l'essai n'est plus en 2007 un objectif motivant.

###### ● Le développement des structures de soutien à la recherche clinique

La création de structures de soutien à la recherche clinique s'accélère avec un déferlement d'appels d'offres (présupposés structurants). Ces appels d'offres sont ciblés par type d'activité (conservation des prélèvements, recueil des données, analyse des données), par pathologie (VIH, cancer, maladies rares...), par type de tutelles ou sources de financement (EPST, INCa, DHOS...). Il est frappant de constater à cet égard l'absence appa-

rente de réflexion stratégique globale dans ce domaine. On juxtapose ou duplique les structures sans se poser la question de la relation entre elles. De plus la compétition entre institutions incite parfois à créer des structures parfaitement redondantes.

La tentative de structuration globale, avec la création de départements ou pôles de recherche clinique regroupant toutes les structures de recherche clinique d'un site hospitalier, proposée par le Ministère de la Santé en 2005, est intéressante mais a été diversement suivie sur le terrain.

Tout ceci résulte en un éparpillement des forces de soutien à la recherche clinique sauf dans de rares sites où une tentative d'organisation sous forme de pôles de recherche clinique est en cours.

En créant de nouvelles structures spécifiques d'un type de pathologie (cancer, VIH...) on prend peut-être le risque, en se focalisant sur une spécialité ou une thématique, « d'oublier » les avancées méthodologiques ou autres qui surviennent dans les autres disciplines. De manière surprenante, la vitesse d'intégration des avancées méthodologiques (statistiques...) varie énormément d'une discipline à l'autre. À titre d'exemple, certaines disciplines, par exemple l'infectieux avec le VIH ont été très à la pointe dans certains domaines méthodologiques (survie prenant en compte la qualité de vie) et à contrario sont très en retard sur d'autres. La confrontation aux méthodologies utilisées dans d'autres disciplines est indispensable pour améliorer la méthodologie des recherches en cancérologie.

#### Quelques pistes possibles :

- **Financer les recherches à hauteur de ce qui est nécessaire.**

L'argent donné pour des recherches non réalisées est dans le système français d'utilisation des fonds publics, perdu. Il faut donc financer de manière à ce que les projets soient faisables. Pour sa part le MRC anglais a choisi de financer un nombre de projets moindre mais 100 % des projets financés aboutissent. Cela doit également être notre objectif.

- **Envisager systématiquement des études ancillaires** car leur coût est souvent marginal par rapport au coût global d'une étude. Ces études ancillaires peuvent être naturellement très diverses aussi bien biologiques ou physiopathologiques que méthodologiques (validation

d'échelles diverses...). Il faut faire moins d'études et mieux les utiliser pour répondre à de multiples questions en dehors de la question principale. L'aide d'un comité ayant une bonne vision des différents types de recherche possible pourrait être utile en ce domaine.

- **Réduire le nombre (et augmenter la masse critique) de structures de soutien à la recherche et les adosser à des unités de recherche en méthodologie.**

Pour la conception, la mise en place et l'analyse des essais, il faut impérativement un nombre de structures limité ayant une masse critique importante, et organisées pour avoir une expertise à la fois pour la conception (méthodologistes et statisticiens), mais aussi pour les aspects réglementaires et les aspects logistiques.

L'adossement à une structure de recherche en méthodologie est indispensable aux épidémiologistes et statisticiens pour permettre leur maintien au meilleur niveau scientifique. L'accès à un réseau de compétences méthodologiques (statistiques, épidémiologiques...) interrégional voir national est probablement indispensable pour s'assurer d'une prestation compétitive au meilleur niveau international (on ne peut avoir un hyperspécialiste de l'analyse des puces à ADN dans chaque CHU).

- **Professionnaliser le soutien à l'investigateur**

Pour les services cliniques où se font les inclusions, la professionnalisation de la recherche clinique est indispensable pour favoriser le recrutement. Les équipes mobiles de recherche clinique (EMRC) créées par l'INCa ou les ARC/TEC recrutés à la suite de l'appel à projets de la DHOS en 2004 vont dans ce sens mais ces personnels ne répondent qu'à une partie de la problématique. En effet sans implication médicale, leur rôle reste nécessairement limité.

Pour le personnel de ces structures de soutien à la recherche, il existe plusieurs difficultés : les métiers concernés sont nouveaux et souvent, il n'existait pas jusqu'à ces derniers mois, de grilles salariales ou les grilles existantes étaient peu attractives par rapport à l'industrie. Ces personnels sont souvent financés sur des projets et donc avec de l'argent non pérenne. De ce fait ils sont souvent en CDD et le turn over de ces personnels est très rapide ce qui a un coût majeur (si l'on tient compte du coût global de ces CDD, du coût d'un recrutement, de la formation nécessaire pour chaque nouveau CDD, de



la perte de productivité survenant lors des remplacements, du temps perdu par l'encadrement, perte des meilleurs éléments, démotivation des équipes...). Ce coût est probablement supérieur au coût qu'induirait leur fidélisation sous forme de CDI.

L'utilisation de ce personnel dédié aux essais cliniques doit être particulièrement surveillée. Il convient notamment de veiller à leur encadrement et à leurs missions réelles.

#### ● **Trouver des incitatifs pour les cliniciens participants à l'essai**

Pour impliquer les médecins, il faudra probablement un jour envisager de les dédommager pour leur travail effectué dans le cadre de la recherche clinique (inclusion, suivi des malades). Il est probablement moins onéreux de payer les médecins pour des inclusions que de financer des recherches qui n'aboutiront pas faute d'inclusions.

### **5.2.5 Recherche en SHS à l'INCa :** **4 tâches pour 4 priorités**

Le Plan Cancer a été la première tentative en France pour mettre en place une politique nationale de santé basée sur des objectifs et des priorités détaillés, depuis le précédent plan national de 1970, qui visait à réduire la mortalité périnatale. Cette politique de santé publique innovante, dans le contexte français, a créé de nouvelles attentes et demandes pour la recherche en sciences sociales, humaines et économiques (SHS) appliquée au cancer. Dans ce domaine, les tâches de l'INCa pourraient être au nombre de quatre :

- 1. Attirer un nombre croissant de chercheurs compétents**, et de jeunes chercheurs, déjà impliqués dans les SHS de la santé ou possédant une expertise générale dans les disciplines et les domaines en relevant. Cette stratégie est essentielle pour augmenter la contribution française à la bibliographie scientifique en SHS appliquées au cancer.
- 2. Promouvoir une meilleure intégration des SHS avec la recherche clinique, épidémiologique et en santé publique.** L'introduction de composants des SHS dans les essais cliniques et les cohortes de patients atteints du cancer sont des exemples déjà réalisés avec succès pour d'autres maladies (SIDA, diabète, etc.) et qui n'ont pas été suffisamment étendus en France au domaine du cancer. Cette stratégie est cru-

ciale pour développer les approches interdisciplinaires appropriées afin de répondre aux questions principales relatives aux innovations dans le soin et la prévention du cancer et pour l'évaluation du Plan Cancer.

- 3. Faciliter le transfert des résultats de la recherche en SHS** et informer les professionnels de santé sur les politiques soutenues et élaborées par l'INCa pour satisfaire aux objectifs du Plan Cancer en termes de prévention, de dépistage, de soins et de soutien.
- 4. En relation avec les tâches 1 à 3, promouvoir les projets coopératifs de haut niveau parmi les groupes de recherche en SHS** et entre ces groupes et les disciplines biomédicales et épidémiologiques (comme les enquêtes à grande échelle sur le cancer dans des échantillons représentatifs de la population générale ou dans des sous-groupes spécifiques, les professionnels de santé, et les patients atteints du cancer eux-mêmes, les cohortes nationales de patients atteints de cancer, la méta-analyse des études de qualité de vie, etc.). De tels projets structurants sont nécessaires de manière urgente à la fois pour améliorer la compétitivité de la recherche française en SHS au niveau international et pour développer des outils pouvant contribuer (directement et/ou indirectement) à l'évaluation des changements induits par la mise en œuvre du Plan Cancer.

Il est évident que la principale contribution de l'INCa s'est concentrée à ce jour sur les points 1 et 3. **A l'avenir, une attention particulière devra être portée pour poursuivre la tâche 1, avec un effort pour continuer à consolider le dialogue entre les approches qualitative et quantitative, et pour commencer à mettre en place les tâches 2 à 4.**

Les tendances actuelles dans la bibliographie scientifique internationale, de même que les besoins en recherche liés à la mise en œuvre et à l'évaluation du Plan Cancer, convergent pour identifier 4 domaines prioritaires de développement de la recherche en SHS, basée soit sur des projets autonomes en SHS, soit sur des projets intégrés avec des approches biomédicales, cliniques et épidémiologiques.

- **L'impact social, économique, psychologique et éthique des innovations dans le domaine de la prévention**

**tion, du diagnostic et du traitement du cancer.** En particulier, les avancées récentes en biologie (dont la génétique) et les technologies d'imagerie alimentent une double tendance vers l'identification d'un nombre croissant de facteurs de risque génétique au cancer et la détection précoce des stades asymptomatiques, qui augmentent l'étendue des interventions médicales relatives d'un côté, et vers la dite « individualisation » du traitement du cancer de l'autre côté. La recherche en SHS a un rôle important à jouer en prédisant et en évaluant de manière critique l'impact de ces innovations, et les tendances associées, sur les dépenses en soins de santé, les relations patient-médecin-système de soins, et les représentations sociales de la maladie.

- **Les conséquences sociales, économiques, psychologiques, en termes de qualité de vie et de bien-être de la survie à long terme** d'un nombre croissant de patients atteints du cancer. Dans le contexte des avancées biomédicales citées ci-dessus, et des améliorations significatives de l'espérance de vie à la fois pour les patients jeunes et les plus âgés, les SHS sont particulièrement appropriées pour estimer les conséquences de ces améliorations sur toutes les dimensions de la vie des « survivants » du cancer et de leurs environnements familial et communautaire : participation au marché du travail, vie personnelle et sexuelle, interactions sociales, etc. Ce domaine de recherche pose des questions méthodologiques et même épistémologiques dans lesquelles la recherche appliquée au cancer peut bien sûr contribuer à améliorer le dialogue scientifique global entre les différentes disciplines de SHS dont les outils et les concepts sont tout à fait différents.
- **Les conséquences de la tendance à une gestion « chronique » de la maladie** commençant avec l'information et la surveillance des facteurs de risque avant l'apparition de la maladie et se poursuivant après son apparition par la surveillance en fonction des facteurs de pronostic. Les SHS peuvent utiliser la recherche appliquée sur les cancers comme un archétype pour mieux saisir l'impact des tendances structurelles actuelles vers une médicalisation accrue, techniquement facilitée par la gestion chronique des maladies, sur les patients eux-mêmes, mais également sur les systèmes de santé et les sociétés dans leur ensemble.

- **L'analyse des éventuelles incohérences des approches de prévention et de dépistage dues à la multiplication des facteurs de risque.** La communication et les interventions (comprenant des campagnes de dépistage et diverses formes de conseils) à propos des multiples facteurs de risque de cancer, génétiques, épidémiologiques et socio-comportementaux (certains de ces facteurs étant communs entre divers cancers et d'autres maladies importantes), augmente la complexité au triple niveau des politiques d'éducation de la santé, de la relation clinique et de la santé publique. La recherche en SHS est essentielle pour mieux prédire, mesurer et si possible limiter les effets involontaires de la prévention de nombreux facteurs de risque, qui peut être contre-productive pour réduire l'incidence des cancers.

Par ailleurs, il existe nombre de **questions croisées empiriques et théoriques** qui devraient être traitées par la recherche en SHS dans les quatre domaines prioritaires. Deux de ces questions méritent une attention particulière :

- **La mesure et l'identification des déterminants et des processus à l'origine des inégalités** dans diverses dimensions de résultats thérapeutiques (de la survie à l'accès aux soins de qualité) selon diverses caractéristiques (variables socio-économiques, sexuelles, géographiques, etc.). Cette question a absolument besoin d'une approche systématique de « va-et-vient » entre les recherches empiriques dans le domaine du cancer et les avancées récentes en SHS « fondamentales » à propos de l'égalité, du bien-être social et de la justice sociale.
- **Une recherche comparée entre les pays développés et en développement**, car la majorité des cancers survient dans ces derniers.

La mise en œuvre de ces tâches et priorités de recherche impliquera bien sûr des partenariats systématiques de l'INCa avec les autres agences de recherche concernées (CNRS, Inserm, universités, IRD pour la recherche dans les pays en développement) et les agences de santé publique. Des améliorations de ces partenariats devront être fermement prises en compte dans l'organisation des activités internes de l'INCa de recherche en SHS.

## 6. COLLABORATIONS NATIONALES ET INTERNATIONALES

### 6.1 COLLABORATIONS NATIONALES

L'un des objectifs principaux de l'INCa vise à assurer une meilleure coordination de la recherche sur le cancer en France. Dans ce contexte, le financement conjoint de la recherche et de projets structurants avec les secteurs institutionnel, privé et associatif demeure une priorité.

L'Agence Nationale de la Recherche (ANR) sera un partenaire de choix, en particulier en ce qui concerne les projets de recherche fondamentale en sciences physique, chimique et biologique qui, bien que non spécifiques, présentent un intérêt direct pour le cancer. L'essentiel des projets financés en partenariat avec l'ANR seront, de toute évidence, sélectionnés par des appels à projet ouverts ; l'INCa ne finançant que les projets les plus ciblés.

Les autres agences nationales de la recherche, le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), le Commissariat à l'énergie atomique (CEA) et l'Agence nationale de recherche sur le SIDA (ANRS) resteront également des partenaires majeurs de l'INCa. Des accords cadres entre l'INCa et le CNRS, ainsi qu'entre l'INCa et l'Inserm ont d'ores et déjà été rédigés afin de formuler une définition claire des modes de collaboration et d'éviter toute redondance d'efforts. De nombreuses unités de recherche financées par l'INCa sont des unités CNRS ou Inserm, indépendantes ou rattachées à des universités ou hôpitaux universitaires.

Un effort particulier de collaboration est porté sur les ressources humaines afin de promouvoir un échange international de chercheurs post-doctorants et d'attirer sur le territoire national des chercheurs de haut niveau dans le domaine du cancer au travers des programmes « Avenir » (Inserm) et ATIPS (CNRS).

Dans le domaine des partenariats avec le secteur associatif, en particulier avec les deux acteurs majeurs de la recherche sur le cancer en France, l'Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC) et la Ligue Nationale Contre le Cancer (LNCC), il sera de plus

en plus nécessaire de planifier sur le long terme les priorités de la recherche pour, d'une part garantir la cohérence des stratégies de financement et, d'autre part, assurer la disponibilité de financements conjoints lorsque ceux-ci constituent une « valeur ajoutée » au projet.

Avec l'ensemble de ces partenaires, académiques ou associatifs, notre objectif est de favoriser la mise en place de programmes spécifiques pour lesquels la combinaison de l'expertise et du financement optimise la valeur de la recherche. Par exemple, en partenariat avec l'Inserm, nous nous attachons à assurer un financement aux chercheurs français à l'étranger ou aux chercheurs étrangers souhaitant poursuivre leur recherche en France. En partenariat avec la Ligue nationale contre le cancer, le financement, établi sur une base annuelle, se concentre sur les appels à projets de génomique des tumeurs. Enfin, avec l'ANR, nous finançons la recherche fondamentale en biologie ou des réseaux entre biologistes et physiciens ou mathématiciens pour des projets liés aux tumeurs. Le système de recherche restant très dispersé, nous avons développé des approches exhaustives avec nos partenaires.

### 6.2 COLLABORATIONS INTERNATIONALES

#### Perspectives 2007-2010

L'ouverture à l'international de la recherche française dans le domaine du cancer s'inscrit dans la volonté d'un partage optimal des connaissances, au travers de trois logiques complémentaires :

- d'une part, la consolidation des lignes de force balisées par l'INCa au travers de collaborations entre des équipes de recherche françaises et les meilleures équipes identifiées travaillant sur des sujets identiques ou complémentaires, dans le monde – plus particulièrement en Europe et aux USA ;
- d'autre part, une contribution active aux « consortia » constitués pour répondre aux priorités définies par la Commission Européenne et soutenues financièrement par celle-ci, ainsi que l'utilisation dans les meilleures conditions d'efficacité des nouvelles infrastructures de recherche dédiées d'envergure mondiale, mises en réseau par la Commission Européenne et accessibles aux chercheurs ;

- enfin l'amélioration et la facilitation des échanges de chercheurs à la fois de la France vers l'étranger et de l'étranger vers la France, pour irriguer « in » et « out » la communauté scientifique, enrichir la recherche française sur le cancer par un flux suffisant de chercheurs compétents et élever le niveau de mobilité.

Il s'agit pour l'INCa de soutenir une vraie recherche collaborative trans ou multinationale.

Cette posture de « sémaphore » fait obligation à l'INCa d'assurer un « Observatoire permanent des recherches sur le cancer dans le monde », avec une dissémination, ciblée auprès des chercheurs, chaque fois que possible, à travers un recueil de l'information et l'e-diffusion ou Extranet.

Le partage et la mise en réseau des connaissances passent également par l'organisation périodique de groupes de travail structurés réunissant les meilleurs experts français et internationaux sur un ou plusieurs thèmes émergents ou d'opportunité (cf. Workshop Washington-San Diego/Cellules souches-Nouvelles thérapeutiques-Génétique).

**Valorisation de la recherche clinique française à l'international.** L'objectif est d'inciter les grandes sociétés pharmaceutiques internationales à réaliser plus de développement de médicaments en France afin d'accélérer l'accès aux innovations thérapeutiques pour les patients français. La France est considérée de manière très positive par l'industrie pharmaceutique dans le domaine de l'oncologie (cf. rapport du Leem).

Un symposium scientifique international sur la recherche translationnelle en cancérologie est programmé en septembre 2008 à Paris en concertation avec le Leem Recherche. Il réunira des grandes sociétés pharmaceutiques et des chercheurs et cliniciens français dans le domaine du cancer. Il assurera la promotion de l'expertise française sur la base d'exemples de projets conduits par des équipes académiques et industrielles en partenariat, dans le cadre du développement de médicaments utilisés en thérapeutique anticancéreuse.

#### **Programme international « Génomique et Cancer »**

La France a lancé, en même temps que les Etats-Unis, le Japon et la Grande Bretagne, un programme « géno-

mique et cancer » dont l'objectif est de découvrir des gènes de prédisposition aux cancers du poumon et du rein. La réussite de ce programme repose sur l'utilisation de très grandes collections de plusieurs milliers d'échantillons biologiques provenant de malades cliniquement bien identifiés et de sujets témoins. Ces collections ont été réalisées selon les règles stipulées par les différentes lois de bioéthique en vigueur dans chacun des pays participant au programme.

Ces collections nécessitent une coordination internationale (comme pour le séquençage du génome humain), en particulier une coordination européenne, car tous les travaux doivent être confirmés à travers des études de réplication, et l'ensemble des résultats doit faire l'objet de méta-analyses. Cette coopération internationale permet donc d'accélérer l'obtention de résultats confirmés et le développement de produits. Le programme « génomique et cancer » piloté par l'INCa présente un axe de coopération internationale. Pour l'étude du cancer du poumon, cet axe se développe en relation avec des équipes de Grande Bretagne (un premier atelier franco-britannique a eu lieu à Paris les 4 et 5 janvier 2007).

#### **Politique de collaboration avec les Etats-Unis**

L'INCa souhaite engager une politique de collaboration avec les Etats-Unis principalement dans 2 domaines : les modèles expérimentaux et la nanomédecine.

##### ● **Modèles expérimentaux**

Le NCI est promoteur et fédère les 25 équipes du Mouse Models for Human Cancer Consortium (MMHCC). Chaque équipe est dirigée par un investigateur principal qui coordonne le travail de plusieurs chercheurs sur le territoire américain ou à l'étranger. Le programme est destiné à concevoir et caractériser les modèles souris et générer des ressources, des informations et des approches innovantes pour l'application des modèles souris dans la recherche contre le cancer. (cf. chapitre 5.1.6)

##### ● **Nanotechnologies et cancer**

En France, la collaboration du cancéropôle CLARA-CEA/Léti est le projet le plus avancé dans ce domaine. Trois thématiques ont émergé :

- imagerie optique in vivo
- prélèvement micro-invasif
- préparation d'échantillons sanguins.

### **Rapprochement des réseaux européens Nano2life et CONTICANET.**

Les initiatives de convergence entre les deux réseaux d'excellence européens Nano2life (coordinateur : Patrick Boisseau, CEA) et Conticanet (coordinateur : Jean-Yves Blay, Université Claude Bernard Lyon 1) ont été initiées en septembre 2006. Ces initiatives de collaborations ont permis de préfigurer une plate-forme technologique européenne.

Aux Etats-Unis, le NCI a mis en place à l'automne 2004, « l'Alliance for Technology in Cancer » pour mettre en œuvre un programme de recherche de 5 ans destiné à développer l'emploi des nanotechnologies dans la lutte contre le cancer, au niveau des méthodes de diagnostic, de traitement et de prévention. La stratégie de ce programme, doté de 144 millions de dollars, repose sur 4 axes principaux : le développement de 8 centres d'excellence, la création de nouvelles équipes de recherche, le soutien à la création de plates-formes technologiques et la mise en place d'un laboratoire national de caractérisation.

### **Programmes d'échange de jeunes chercheurs**

L'INCa et le DAAD lancent chaque année depuis 2 ans, un « joint Transnational Research Programme on Cancer » afin d'assurer la formation des futures générations

de chercheurs dans le domaine du cancer et de développer les collaborations de long terme entre chercheurs français et allemands. Quatre allocations sont allouées chaque année pour une durée de 24 mois. Dans ce cadre, il faut souligner que des Bourses européennes peuvent également être allouées (Programme « Marie Curie »).

### **Recherche sur le cancer au niveau de l'Union Européenne**

L'Institut souhaite animer et coordonner avec ses partenaires de l'Inserm, du CNRS et du CEA, la participation de la recherche française sur le cancer au 7<sup>e</sup> programme cadre européen qui couvre la période 2007-2013 (cf. annexe 2).

### **Recherche sur le cancer au niveau de l'IARC – International Agency for Research on Cancer**

L'INCa est membre de l'IARC (OMS), représenté à son Comité scientifique et participe aux différents travaux. Le programme opérationnel 2008-2011 de l'IARC s'inscrit dans les cinq secteurs de recherche suivants :

- Épidémiologie et biologie
- Génétique et épidémiologie
- Pathogenèse et prévention
- Biostatistique et épidémiologie descriptive
- Cancérogenèse moléculaire



## CONCLUSIONS

L'Institut national du cancer s'appuie sur quatre piliers fondamentaux établis ces trois dernières années dans les domaines de la santé publique, l'information des publics et professionnels, la qualité des soins et l'ensemble des approches de recherche incluant les sciences humaines, sociales et économiques. L'INCa s'attache aujourd'hui à faire travailler l'ensemble des partenaires, médecins, patients, chercheurs, professionnels de santé tant au niveau régional que national et à coordonner les actions et les ressources.

Notre stratégie de recherche est développée autour des grands programmes et des plates-formes technologiques, et nos objectifs sont focalisés sur la recherche thérapeutique et la génomique descrip-

tive et fonctionnelle. Notre ambition est de donner à la France les moyens de se positionner comme un acteur majeur au niveau international dans la lutte contre le cancer et de permettre des avancées significatives au bénéfice du patient. Elle vise également à stimuler les meilleures équipes françaises de recherche sur le cancer et amener à ce domaine vital pour la santé de la nation, les chercheurs les plus brillants.

Le Conseil Scientifique International de l'INCa est sollicité pour aider l'Institut à faire ces choix stratégiques et stimuler des voies de recherche originales à forte valeur ajoutée.

**Professeur Dominique MARANINCHI,**  
Président de l'Institut National du Cancer



## ANNEXE 1 : LISTE DES APPELS A PROJETS 2007

### Liste des appels à projets 2007

- Formes précoces du cancer colorectal
- Soutien aux actions menées par les associations relatives à la qualité de vie des malades ainsi qu'à la prévention et au dépistage
- Validation de nouveaux outils diagnostiques en oncologie gériatrique
- Développement de plateaux techniques hospitaliers de génétique moléculaire des cancers
- Techniques innovantes en endoscopie
- Structuration nationale pour la prise en charge des cancers rares de l'adulte Projets de recherche impliquant plusieurs plates-formes
- Recherche Santé publique et cancers
- Recherche translationnelle du patient vers le laboratoire
- Autonomie du patient et relation au système de soins
- Évaluation de la qualité de vie des patients atteints de cancer
- Labellisation de centres de traitement de données
- Programmes doctorants et post-doctorants
- Projets libres

### Appels à projets gérés par l'INCa et financés par le Ministère de la Santé

- Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC)
- Soutien aux techniques innovantes et coûteuses (STIC)

### Appels à projets en partenariat

- German Academic Exchange Service (DAAD) Joint Transnational Research Programme on Cancer
- MILDT-Inserm-INCa : Drogues et conduites addictives : accélérer la recherche pour améliorer la pertinence des interventions en matière de prévention et de soins.
- Programme Ligue-INCa : Cartes d'Identité des Tumeurs ® 2007, lancement d'un appel à projets d'études génomiques de tumeurs humaines
- INCa-ARC : De l'exposition à la reconnaissance des cancers professionnels
- CNRS-INCa « Jeunes chercheurs - cancer »
- ANR-INCa: Plates-Formes Technologiques du Vivant (PFTV)
- ANR-INCa : Physique et chimie du vivant

## ANNEXE 2 : LA RECHERCHE SUR LE CANCER AU SEIN DU 7<sup>E</sup> PROGRAMME CADRE EUROPÉEN

Il faut rappeler que le 7<sup>e</sup> PCRD couvre la période 2007-2013. Le budget pour l'ensemble de la recherche collaborative est de 51 milliards € sur 7 ans, et de 6 milliards sur 7 ans pour la seule priorité Santé (Priorité 1). Contrairement à ce qui avait prévalu dans le 6<sup>e</sup> PCRD, la recherche collaborative spécifique sur le cancer a été intégrée dans la Priorité 1/Santé du 7<sup>e</sup> PCRD, et sera présente dans tous les appels à projets/Santé (1 à 2 par an).

En outre, dans la priorité 4/Nanosciences/Nanotechnologies – 3,5 milliards sur 7 ans – des projets dans le domaine de la nanomédecine devraient également concerner la recherche sur le cancer.

Le PCRD, essentiellement budgétaire, est redéfini annuellement par une plate-forme de travail concrétisée par des appels à projets, et évalué/amendé régulièrement (prochaine évaluation/actualisation fin 2008).

La plate-forme Recherche collaborative/Santé 2008 n'est pas encore connue, et les appels à projets ne devraient pas être lancés avant Juin ou juillet 2008. Quelques « conducteurs politiques » généraux, valables pour les cinq prochaines années, sont néanmoins connus :

- Un focus sur : l'étiologie des maladies. Nouveaux médicaments et thérapies ; identification et validation de cibles thérapeutiques et de marqueurs biologiques qui aident à la prévention, au diagnostic précoce et au traitement, et mesurant l'efficacité des interventions préventives, pronostiques, diagnostiques et thérapeutiques.
- l'impact attendu : les activités permettront de comprendre les mécanismes de base du cancer et de les transférer en clinique. Il est attendu que les projets exploitent cette connaissance pour développer de nouveaux médicaments et de nouvelles stratégies de traitements. Des biomarqueurs validés et une recherche de prévention devraient conduire à de meilleures stratégies dans la prévention des cancers primaires et secondaires et la recherche clinique devrait améliorer les soins au patient. A long terme, l'impact

des investissements dans ce domaine contribuera à réduire l'incidence des cancers, la mortalité par cancer et à améliorer la qualité de vie des patients.

- Deux questions seront traitées de façon transverse : les cancers pédiatriques et l'oncogériatrie.

La recherche au niveau européen dispose également de cinq « instruments » complémentaires concernant la recherche sur le cancer, ou susceptible de la soutenir :

- les Era-nets (coordination de programmes nationaux). Au moins deux nouveaux Era-Nets concernant le cancer devraient être lancés en 2008-2009, et probablement davantage en 2010 :
  - « Translational cancer Research » : pour accélérer le transfert de connaissance, de la recherche fondamentale, préclinique et clinique vers l'implémentation et l'intervention dans la prévention et les soins.
  - « European Network of Comprehensive Cancer Center ». Il faut rappeler que l'INCa est depuis 2006 le Coordinateur d'un Era-Net lancé dans le cadre du 6<sup>e</sup> PCRD : « Coordination of Cancer Clinical Practice Guidelines in Europe »-CoCanCPG, et que l'« Optimisation of the use of cancer registries for cancer research purposes » a fait l'objet d'un appel à projets auquel l'INCa a répondu (avec l'Italie, l'Espagne, la Suisse, les Pays-Bas, la Finlande, la Tchéquie, la Belgique, la Slovaquie, la Grande-Bretagne, le Portugal et la Roumanie).
- Une plate-forme technologique « Innovative Medicine Initiative », qui doit être validée au plus tard en décembre 2007 : ce partenariat public/privé entre les industries pharmaceutiques (EFPIA) et la Commission européenne (50/50) aura un programme et ses propres appels à projets dès 2008 ; il comprend un important volet Recherche sur le Cancer (environ 66 millions €/an) et trois directions de recherche prévues à ce stade :
  - identification et validation de biomarqueurs
  - pharmacologie prédictive
  - recrutement des patients et mesure du risque
- une plate-forme technologique « Nanomedicine-Nanotechnology for Health », actuellement en phase de finalisation – notamment au plan de l'harmo-

nisation européenne des contraintes éthiques et de l'acceptabilité sociétale – devrait être lancée mi-2008 pour des premiers appels à projets début 2009. Le cancer est l'une des six priorités retenues ; les applications concernées couvriront notamment la prévention, le diagnostic et la thérapie ;

- Une infrastructure de recherche pan-européenne du programme ESFRI « Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure »-BBMRI. L'étude de faisabilité à laquelle l'INCa participe est en phase finale. La structure devrait être opérationnelle en 2009-2010.

- les programmes « Marie Curie » dont la vocation notamment est de favoriser la mobilité des chercheurs par l'attribution de Bourses internationales Entrantes et Sortantes.

Enfin, un projet lancé dans le cadre du 6<sup>e</sup> PCRD, « Eurocan+Plus », coordonné par l'IARC et auquel l'INCa participe avec une quinzaine d'autres pays européens est chargé d'établir un programme à long terme pour structurer au niveau européen et améliorer le financement de la recherche clinique sur le cancer. Les propositions seront remises début 2008 avec un lancement opérationnel à suivre en 2009-2010.

## REMERCIEMENTS

L'Institut National du Cancer tient à remercier particulièrement pour leur contribution à ce rapport les experts suivants :

- Geneviève ALMOUZNI
- Christian CHABANNON
- Robin FAHRAEUS
- Marie FAVROT
- Marco GIOVANNINI
- Mark LATHROP
- Jean-Paul MOATTI
- Philippe RAVAUD
- Michel RIVIÈRE
- Gilles SALLES
- François SIGAUX
- Eric SOLARY
- Jean-Charles SORIA

Nous sommes également reconnaissants aux membres de la direction de la recherche qui ont participé à la réalisation de ce document.

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

**AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

**AIDS** : Acquired Immune Deficiency Syndrome

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANR** : Agence Nationale de la Recherche

**AP-HP** : Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

**ARC** : Association pour la Recherche sur le Cancer

**ARC** : Attaché de Recherche Clinique

**ARCAGY GINECO** : Association de Recherche sur les Cancers dont Gynécologiques

**ASCO** : American Society of Clinical Oncology

**ATIPS** : Actions Thématiques Incitatives sur Programmes

**BBMRI** : Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructures

**CEA** : Commissariat à l'Energie Atomique

**ceNGEPS** : Centre National de Gestion des Essais des Produits de Santé

**CEPH** : Centre d'Étude du Polymorphisme Humain

**CH** : Centre Hospitalier

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CIC** : Centre d'Investigation Clinique

**CIT** : Carte d'Identité des Tumeurs

**CLCC** : Centre de Lutte contre le Cancer

**CNG** : Centre National de Génotypage

**CODIS** : Scientific Director Committee

**CPP** : Comité de Protection des Personnes

**CRNS** : Centre National de la Recherche Scientifique

**CTD** : Centre de Traitement des Données

**DAAD** : German Academic Exchange Service

**DHOS** : Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins

**DMP** : Dossier Médical Personnel

**EFPIA** : European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

**EMRC** : Equipe Mobile de Recherche Clinique

**ERMETIC** : Évaluation de la Recherche des Mutations de l'EGFR pour le Traitement par les Inhibiteurs de tyrosine kinase des Cancers bronchiques non à petite cellules

**FFCD** : Fédération Française de Cancérologie Digestive

**Fi-LMC** : France Intergroupe de la Leucémie Myéloïde Chronique

**FNCLCC** : Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer

**GEC** : Groupes d'Études Cliniques

- GELA:** Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte  
**GEMM:** Genetically Modified Mouse Models  
**GERCOR:** Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie  
**GOELAMS:** Groupe Ouest Est d'Étude des Leucémies et Autres Maladies du Sang  
**GTE:** Groupe d'Étude des Tumeurs Endocrines  
**GWA:** Genome-wide association  
**HAS:** Haute Autorité de Santé  
**HSS:** Human and Social Sciences  
**IARC:** International Agency for Research on Cancer  
**IDF:** Île de France  
**IFCT:** Institut Français de Cancérologie Thoracique  
**IFM:** Institut Français du Myélome  
**IHES:** Institut des Hautes Eudes Scientifiques  
**INRIA:** l'Institut National de Recherche en Informatique et en Automatique  
**INSERM:** Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale  
**INVS:** Institut National de Veille Sanitaire  
**LARA:** Lyon-Auvergne-Rhône-Alpes  
**LNCC:** Ligue Nationale Contre le Cancer  
**LVEF:** Left Ventricular Ejection Fraction  
**MMHCC:** Mouse Models for Human Cancer Consortium  
**NCI:** National Cancer Institute  
**NIH:** National Institutes of Health  
**NSLCC:** Non Small Cell Lung Cancer  
**OECD:** Organisation for Economic Co-operation and development  
**OMEDIT:** Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques  
**OST:** Observatoire des Sciences et Techniques  
**PACA:** Provence-Alpes-Côte d'Azur  
**PCRD:** Programme Cadre de Recherche et de Développement  
**PHRC:** Programme Hospitalier de Recherche Clinique  
**PNES:** Programme National d'Excellence Spécialisé  
**PTT:** Protocole Temporaire de Traitement  
**QALY:** Quality Adjusted Life Years  
**SHES:** Sciences Humaines Economiques et Sociales  
**STIC:** Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses  
**TRC:** Technicien de Recherche Clinique  
**UCSF:** University of California, San Francisco  
**UE:** Union Européenne

