

SEPTEMBRE 2009

Institut National du Cancer

Rapport scientifique

2008-2009

COLLECTION
Rapports & synthèses

RAPPORT SCIENTIFIQUE 2008-2009

PROGRAMMES DE RECHERCHE
SCIENTIFIQUE DE L'INCA

STRATÉGIES FUTURES
ET FINANCEMENTS PRIORITAIRES

L'Institut National du Cancer est l'agence nationale sanitaire et scientifique dédiée à la cancérologie chargée de coordonner la lutte contre le cancer en France

Remerciements

L'Institut National du Cancer tient à remercier les conseillers de l'ITMO cancer pour leur contribution à ce rapport. Nous sommes également reconnaissants à Gilles Thomas, Jessica Zucman-Rossi et aux coordinateurs des cancéropôles pour leur contribution.

Ce document est téléchargeable et disponible à la commande sur le site :

www.e-cancer.fr

Tous droits réservés.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans 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.

Pour toute autre utilisation, vous pouvez demander l'autorisation auprès du département communication à l'adresse suivante : publication@institutcancer.fr

© 2009. Institut National du Cancer (INCa)

Institut National du Cancer

Rapport scientifique

2008-2009



SEPTEMBRE 2009

TABLE DES MATIÈRES

PRÉAMBULE	6
<hr/>	
PREMIÈRE PARTIE. RECOMMANDATIONS DU CONSEIL SCIENTIFIQUE INTERNATIONAL 2008 : LES MESURES RÉALISÉES OU EN COURS DE RÉALISATION	9
<hr/>	
DEUXIÈME PARTIE. LE RAPPORT 2008-2009 DE L'INCA	11
<hr/>	
Introduction	11
2.1 Le budget de l'INCa et les financements alloués à la recherche en cancérologie.	11
2.2 Les principales activités de la recherche en cancérologie	16
2.2.1 Les appels à projets thématiques : les programmes d'actions intégrées de recherche	18
2.2.2 Les programmes de recherche biomédicale	21
● Appels à projets libres	21
● Soutien aux jeunes équipes de recherche en cancérologie.	23
● Soutien aux plateformes technologiques.	25
2.2.3 Les nouvelles actions en faveur de la recherche translationnelle.	26
● Le nouveau programme de recherche translationnelle :	
traduire les connaissances scientifiques en avancées cliniques	26
● Soutien à la formation à la recherche translationnelle	29
● Renforcer la coordination et les réseaux scientifiques	
dans le domaine de la recherche translationnelle en cancérologie	29
2.2.4 Les programmes de recherche clinique et l'élaboration de stratégies	30
● Le programme hospitalier de recherche clinique	30
● Le programme de Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses	34
● Soutien global à la recherche clinique en cancérologie	36
● Élaboration de nouvelles stratégies dans le domaine de la recherche	
grâce à des partenariats internationaux renforcés	37
● Renforcer les réseaux et les infrastructures cliniques	41
2.2.5 Recherche dans les domaines des sciences humaines et sociales, de l'épidémiologie et de la santé publique	47
2.2.6 Le programme de génomique du cancer : les avancées du programme international ICGC	50
● Le projet « Carcinome hépatocellulaire »	52
● Le projet « Cancer du sein »	53
● Génomique du cancer au niveau européen	57
2.2.7 Renforcer le réseau des tumorothèques et la Tumorothèque Virtuelle Nationale	57
2.2.8 Les précédents grands programmes nationaux de recherche	62
● PNES poumon	63
● PNES rein	63

2.3 Gros plan sur les principales initiatives en matière de soins en cancérologie	66
2.3.1 Améliorer la qualité et la sécurité des soins : le dispositif d'autorisation des établissements de santé pour les traitements du cancer.	66
2.3.2 De la recherche translationnelle à la mise en œuvre clinique : le programme INCa-DHOS de développement de plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers	68
2.4 Gros plan sur les actions de santé publique en matière de cancer : les inégalités sociales et géographiques en France	71
● Données de mortalité du CépiDc-Inserm : l'atlas de la mortalité par cancer en France (évolutions entre 1970 et 2004)	72
● L'incidence médico-administrative des cancers à partir des admissions en affection de longue durée (ALD30) en France en 2000-2002.	74
● Nombre de patients traités pour un cancer en France par régions	75
● Estimations de l'incidence des cancers entre 1980 et 2005 basées sur des données issues des registres des cancers	75
● Autres études sur les inégalités sociales et géographiques face au cancer	80
TROISIÈME PARTIE. PERSPECTIVES	81
<hr/>	
Priorité n°1 : améliorer la recherche pluridisciplinaire et les performances de la recherche translationnelle	83
Priorité n°2 : encourager et renforcer les programmes de recherche portant sur les inégalités entre les citoyens face au cancer, les risques associés à l'environnement et le comportement, afin de réduire ces risques et mieux définir les politiques de prévention	91
Priorité n°3 : renforcer les actions et la coordination dans le domaine de la recherche clinique afin d'améliorer les thérapeutiques et d'associer davantage les patients et le public aux efforts nationaux et internationaux de recherche en cancérologie.. . . .	93
Priorité n° 4 : améliorer les performances de la recherche en coordonnant l'organisation des structures et des institutions afin de placer la recherche en cancérologie française au plus haut niveau international.	96
CONCLUSION	115
<hr/>	
ANNEXE	117
<hr/>	

PRÉAMBULE

L'année 2008 a été consacrée à l'évaluation en profondeur des actions réalisées dans le cadre du Plan cancer 2003-2007. La Cour des comptes et le Haut conseil de la santé publique ont publié leurs conclusions mettant en avant des réalisations importantes et pointant les défis qui restent encore à relever.

Fin 2008, le président de la République, Nicolas Sarkozy, a chargé le Professeur Jean-Pierre Grünfeld, membre de l'Académie des sciences et professeur de néphrologie, d'analyser la situation et de proposer des recommandations pour un nouveau Plan cancer. Ce plan représente une initiative de santé publique majeure et constitue une priorité du président, au même titre que le Plan Alzheimer et le développement des soins palliatifs.

La recommandation principale du rapport du Professeur Grünfeld est la nécessité d'un soutien renforcé et continu des efforts de recherche dans tous les domaines, depuis la recherche fondamentale jusqu'à la recherche clinique, incluant les innovations technologiques, l'épidémiologie, la recherche en prévention et diagnostic précoce, les sciences humaines et sociales...

L'effort financier important et soutenu qui accompagne ce plan est sans précédent en France. Il représente un doublement des financements précédemment accordés à ces domaines de recherche et complète les budgets dédiés et récurrents de toutes les institutions participant à la lutte contre le cancer. Ce financement a pour objectif de soutenir, dans un cadre compétitif, les meilleures équipes impliquées dans tous les domaines de la recherche sur le cancer.

À côté de ces crédits de programmes, des financements vont être alloués, sur une base compétitive, pour structurer un nombre limité de centres de recherche développant une approche multidisciplinaire en complémentarité avec des partenaires engagés dans des projets transdisciplinaires.

Parallèlement à l'identification et au soutien de ces centres de recherche, les sept cancéropôles qui ont été mis en place avec succès par le premier plan seront confortés. L'objectif global est de renforcer la recherche sur le cancer en France et de la positionner comme un contributeur majeur au niveau mondial de la lutte contre la première cause de morbidité et mortalité dans les cinq continents.

L'une des orientations majeures du nouveau plan est de lutter contre les inégalités. Notre système universel d'assurance maladie ne supprime pas les inégalités entre hommes et femmes, qu'elles soient génétiques, géographiques, environnementales ou comportementales, face aux campagnes de prévention, aux incitations au dépistage ou à l'accès à des soins de qualité et à l'innovation.

Le Plan cancer 2003-2007 était orienté sur la santé publique et la qualité des soins. Le plan 2009-2013 met l'accent sur la recherche pour réduire les inégalités en France. L'atteinte de cet objectif nécessitera la confrontation de nombreuses compétences scientifiques, de nouvelles visions partagées et des échanges permanents entre chercheurs issus de disciplines différentes, et une recherche innovante et de qualité. Après identification des principaux facteurs responsables des inégalités, des actions visant à les réduire devront être rapidement expérimentées auprès de groupes restreints de personnes avant d'être étendues à l'ensemble de la population cible.

Ce nouvel élan, le Plan cancer 2009-2013, marque une étape décisive pour la recherche sur le cancer et pour la communauté des professionnels de santé dans notre pays.

Professeur Fabien CALVO,
Directeur des programmes de recherche



PREMIÈRE PARTIE. RECOMMANDATIONS DU CONSEIL SCIENTIFIQUE INTERNATIONAL, CONSEIL 2008 : LES MESURES RÉALISÉES ET EN COURS DE RÉALISATION

En 2008, les membres du Conseil Scientifique International ont approuvé douze orientations stratégiques. Dans le tableau suivant sont répertoriées les actions menées en conséquence.

RECOMMANDATIONS DU CONSEIL SCIENTIFIQUE POUR 2008	PROGRESSION
1. Inclure plus d'indicateurs clés de performance (KPI, Key Performance Indicators) particulièrement dans les essais cliniques (par exemple, délai de mise en place des études, rythme d'inclusion des patients, clôture de bases de données...) et clarifier le management de ces essais cliniques (par exemple, l'implication des centres de traitement des données - CTD - , la participation des équipes mobiles de recherche clinique - EMRC).	<p>En cours :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ rédaction du premier rapport d'évaluation des centres de traitement des données et du rapport annuel des équipes mobiles de recherche clinique. ■ des indicateurs clés de performance pour la recherche clinique seront annoncés à l'occasion de l'appel à projets 2010.
2. Le choix de poursuivre ou non un projet doit être basé sur l'atteinte des objectifs fixés par des indicateurs clés de performance (KPI).	<p>En cours :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ un groupe de travail chargé de mettre en œuvre des modalités relatives aux évaluations en cours des projets de recherche clinique/translationalnelle. ■ des procédures seront annoncées à l'occasion de l'appel à projets 2010.
3. Appuyer la décision de continuer à investir dans les équipes et les domaines scientifiques d'expertise reconnue.	<p>En cours :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ analyse en cours pour la recherche clinique.
4. En prévision d'une réduction de financement conjoncturel, le Conseil Scientifique suggère de continuer à privilégier le financement intégral des meilleurs projets.	<p>Réalisé : réduction du nombre de projets financés et apport d'un soutien financier total à ces projets.</p>
5. Dans la mesure du possible, la priorité doit être donnée aux projets de recherche qui incluent ou prévoient des collaborations européennes. Cette information doit apparaître dans les dossiers de candidature.	<p>En cours :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ à renforcer lors de l'appel à projets 2010 (sept. 2009).
6. Le Conseil Scientifique soutient l'engagement réel de l'INCa dans la recherche translationnelle définie par des collaborations directes entre chercheurs et cliniciens.	<p>Réalisé : un nouvel appel à projets récurrent en partenariat avec le ministère de la Santé.</p>



<p>7. Par sa responsabilité d'Agence nationale dédiée au cancer, l'INCa doit :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ promouvoir des symposiums internationaux. ■ poursuivre ses actions d'information et d'éducation du public. ■ jouer un rôle prépondérant dans les domaines concernant les patients ayant eu un cancer. 	<p>Réalisé : quatre symposiums internationaux organisés en 2009 ; préparation d'un événement public visant à expliquer la contribution de la génomique et de la génétique au diagnostic et au traitement du cancer ; production de rapports annuels sur les « chiffres du cancer ».</p>
<p>8. Le Conseil Scientifique estime que le financement des tumorothèques doit être restreint aux collections de tissus cliniquement annotés, mises à jour et comprenant des informations sur le suivi des patients.</p>	<p>Réalisé : rapport annuel des tumorothèques françaises, évaluation par l'INCa en cours.</p>
<p>9. Le Conseil Scientifique se réjouit des décisions adoptées pour l'autorisation des établissements de soins, basée sur le volume d'activité et recommande fortement la poursuite de ce type d'actions ainsi que la mise en place de mesures portant sur la qualité des résultats.</p>	<p>Réalisé : un groupe de travail chargé de suivre la mise en œuvre des procédures d'autorisation et l'établissement de rapport relatifs.</p>
<p>10. Le Conseil Scientifique soutient la réalisation de plans d'activité (business plan) pour toute nouvelle initiative.</p>	<p>Réalisé :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ collaboration avec le Programme d'évaluation des traitements anti-cancer (CTEP, Cancer Therapy Evaluation Program) de l'Institut américain du cancer (NCI-US, National Cancer Institute US). ■ projets du Consortium International de Génomique du Cancer Pour le cancer du foie et le cancer du sein.
<p>11. Il est indispensable de développer des instruments de travail efficaces en collaboration avec l'industrie pharmaceutique. L'initiative CRADA du National Cancer Institute aux États-Unis peut servir de modèle.</p>	<p>En cours : la première grande collaboration avec les entreprises pharmaceutiques participant au programme de génomique du cancer et contact et dialogues permanents avec le Leem, les représentants de l'industrie pharmaceutique.</p>
<p>12. Le Conseil Scientifique appuie et soutient le rôle clé joué par l'INCa dans la coordination des actions de prévention, de soin et de recherche dans le domaine du cancer.</p>	<p>Évolution de l'organisation de la recherche en France ; rôle essentiel de l'INCa au sein de l'Alliance nationale pour les Sciences de la vie et de la Santé pour la recherche sur le cancer.</p>

DEUXIÈME PARTIE. LE RAPPORT SCIENTIFIQUE 2008-2009 DE L'INCA

INTRODUCTION

2009 a été une année importante et chargée pour l'INCa. Comme le stipulaient plusieurs recommandations du Conseil Scientifique, en cette année essentielle pour la préparation du nouveau Plan cancer, l'Institut a dû renforcer ses actions en étayant, au moyen d'analyses et de données, les travaux menés par le professeur Grünfeld et les ministres de la santé et de l'enseignement et de la recherche. En 2008 et 2009, de nombreux rapports visant à informer les patients, le public et le gouvernement sur l'épidémiologie, les facteurs de risque (en particulier la nutrition, les rayonnements magnétiques et l'exposition professionnelle), l'oncogénétique, la radiothérapie, la chimiothérapie et l'oncogériatrie ont été publiés. Ces publications ont été complétées par la tenue de quatre symposiums internationaux à la fin de l'année 2008. Trois autres symposiums auront lieu fin 2009 et une importante réunion internationale est prévue pour 2010. Comme le montre la section intitulée « Les principales activités de recherche en cancérologie » de ce rapport, l'INCa a lancé un nombre limité d'appels à projets, majoritairement adressés aux chercheurs et faisant l'objet d'une évaluation internationale. La recherche translationnelle et les programmes de génomique du cancer constituent les nouvelles initiatives en matière de stratégie de recherche en cancérologie.

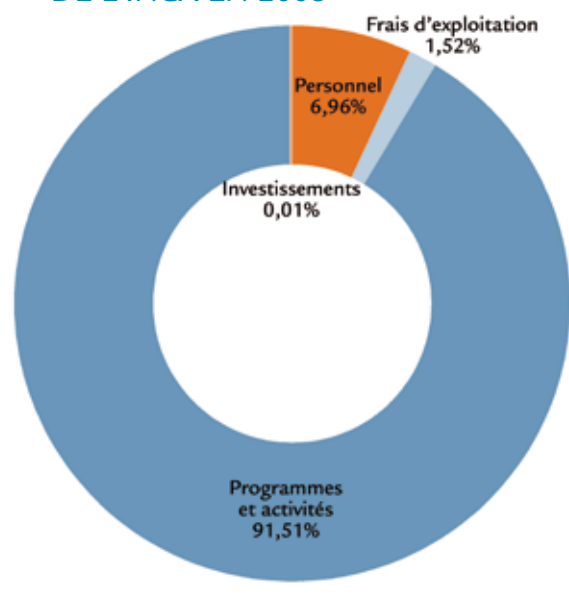
2.1 LE BUDGET DE L'INCA ET LES FINANCEMENTS ALLOUÉS À LA RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE

En 2008 et 2009, les montants pluriannuels alloués aux nouvelles actions pluriannuelles de recherche de l'INCa sont identiques avec 56 et 57,5 millions d'euros respectivement. Dans les deux cas, plus de 60 % du financement total a été dédié aux projets libres dans les domaines de la recherche fondamentale et clinique ainsi que dans les domaines des sciences sociales et de la santé publique.

En 2008, 91,5 % du budget de la Direction de la Recherche, qui représente la moitié du budget total de l'INCa, avaient été alloués aux programmes et aux activités de recherche, principalement via les appels à projets (Fig. 1).

En 2009, l'accent a été mis sur le soutien à la recherche translationnelle avec un nouveau programme auquel 17 % du budget pluriannuel 2009, consenti par l'INCa et le ministère de la Santé, ont été consacrés (voir tableau 1).

■ FIG. 1 : RÉPARTITION DES DÉPENSES DE RECHERCHE DE L'INCA EN 2008



Huit et neuf grands programmes de recherche sur le cancer ont été lancés en 2008 et 2009 respectivement. De manière générale, ces programmes doivent être menés sur une période de 3 à 5 ans. La Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS) du Ministère de la Santé assure le financement des programmes de recherche clinique et participe au programme de recherche translationnelle. Les autres financements sont apportés par l'INCa et, dans certains cas, les associations de lutte contre le cancer (l'ARC, La Ligue nationale contre le cancer) et d'autres agences de recherche (l'ANR, l'ANRS) apportent leur contribution aux programmes de recherche.

Les montants pluriannuels des nouvelles activités de recherche menées en 2008 et 2009 sont quasiment équivalents au budget effectivement consenti ces mêmes années pour soutenir les activités de recherche, anciennes et nouvelles.

	2008 (millions d'euros)	2009 (millions d'euros)
Budget pluriannuel des nouvelles activités de recherche*	56	57.5
Budget annuel incluant les activités de recherche des années précédentes*	57	63.4
**Les budgets incluent les fonds alloués par l'INCa et la DHOS		

Ce budget ne prend pas en compte les titulaires, les techniciens, les chercheurs et les médecins dont les salaires sont pris en charge par les budgets des ministères de l'Éducation et de la Santé. Au total, le budget national pour le financement de la recherche en cancérologie est de 400 millions d'euros environ.

En comparaison, le budget alloué par le l'Institut américain du cancer pour financer la recherche en cancérologie se monte à plus de 3,2 milliards d'euros (environ 2,67 milliards d'euros vont aux programmes de recherche sur le cancer). Dans le cadre de l'American Recovery and Reinvestment Act de février 2009, l'Institut américain du cancer bénéficie d'une rallonge budgétaire d'environ 860 millions d'euros consacrés aux nouvelles subventions accordées à la recherche sur le cancer.

En Europe, l'association de patients Cancer Research UK est l'un des principaux bailleurs de fonds de la recherche en cancérologie au Royaume-Uni. En 2007-2008, environ 378 millions d'euros ont été consacrés aux activités de recherche sur le cancer. Environ 20 % des 511 millions d'euros investis dans les programmes de recherche sur la santé par le Wellcome Trust ont été consacrés à la recherche en cancérologie. Par ailleurs, 20 % des 659 millions d'euros qui constituent le budget global alloué en 2007-2008 par le Medical Council à la recherche sur la santé ont également été spécifiquement dédiés au cancer.

TABLEAU 1 : LES PRINCIPAUX FINANCEMENTS DES NOUVEAUX PROGRAMMES DE RECHERCHES EN CANCÉROLOGIE 2008-2009

Principaux financements des nouveaux programmes de recherche en cancérologie 2008-2009 (les valeurs correspondent aux montants totaux du programme pluriannuel, l'année indiquée est celle de l'attribution du financement)

	2008		2009	
	Total en € (financement par l'INCa sauf spécification contraire)	Durée du financement (années)	Total en € (financement par l'INCa sauf spécification contraire)	Durée du financement (années)
Programme d'actions intégrées de recherche (PAIR)				
Lymphomes	5 210 192 €	3		
Carcinome hépatocellulaire - appel 2008, partenariat avec l'ANRS (0,5 millions d'euros)/ l'ARC (2,7 millions d'euros)			5 958 860 €	3
Projets de recherche sur la génomique du cancer et soutien des plateformes technologiques				
Programme « Carte d'Identité des Tumeurs » (partenariat INCa-Ligue nationale contre le cancer)	400 000 €	1	(prévisions) 400 000 €	1
Génomique du cancer (appel 2008 et soutien au séquençage)	9 385 147 €	3	(prévisions) 1 000 000 €	
Plateformes technologiques (partenariats GIS IBISA, INCa-ANR)	3 030 310 €	1	1 488 742 €	1
Projets de recherche en biologie du cancer				
Projets libres	13 520 000 €	3	13 559 000 €	3-5
Recherche en cancérologie avec interaction physique/chimie/biologie (partenariat INCa-ANR)	700 000 €	2 - 3	(prévisions) 700 000 €	2 - 3
Projets de recherche translationnelle (NOUVEAU programme récurrent)				
Recherche translationnelle en cancérologie, appel 2008 (partenariat INCa-ministère de la Santé, 4 millions d'euros consentis par le ministère de la Santé)			9 821 256 €	3
Projets de recherche clinique (financés par le ministère de la Santé)				
Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC-ministère de la Santé)	15 684 000 €	3	17 940 000 €	3
Soutien aux techniques innovantes coûteuses (STIC-ministère de la Santé)	2 250 000 €	2	1 600 000 €	2
Sciences sociales, épidémiologie et santé publique				
Qualité de vie, autonomie du malade	466 474 €	2 - 3		
Projets libres en sciences sociales, épidémiologie, prévention	2 343 632 €	2 - 3	2 532 038 €	2 - 3
Programme de formation en recherche translationnelle pour les jeunes médecins et soutien des équipes d'excellence				
Allocations de Master/doctorales/post-doctorales	1 300 000 €	1 - 3	1 283 300 €	1 - 3
Équipes scientifiques « Avenir » (partenariat INCa - Inserm)	600 000 €		(prévisions) 600 000 €	
Équipes scientifiques « ATIP » (partenariat INCa - CNRS)	600 000 €		600 000 €	
Appels à projets internationaux conjoints				
Projets de recherche en cancérologie ou de formation	563 943 €	2 - 3		
TOTAL	56 053 698 €		57 483 196 €	

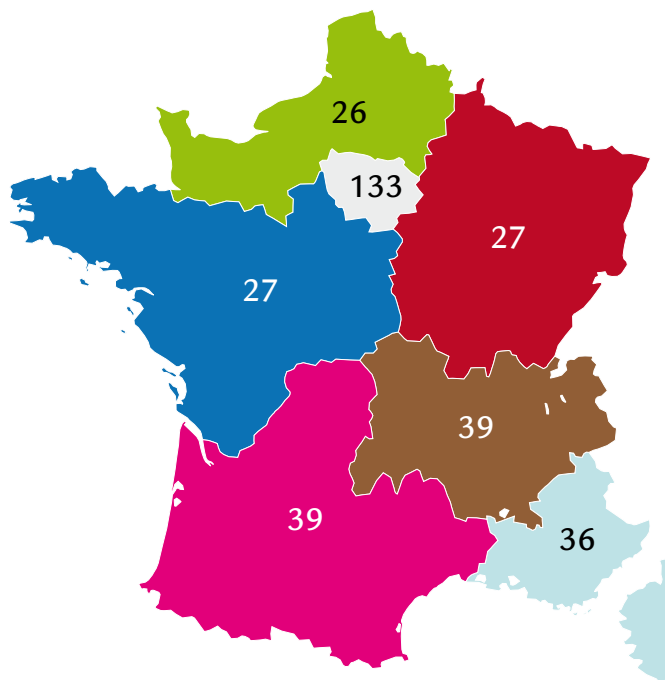
En Allemagne, la recherche est organisée à deux niveaux bien distincts, à savoir le niveau national (financement fédéral) et le niveau régional (Länder). Au niveau national, le financement, consenti par le ministère de la Recherche, la fondation DKH et l'agence de recherche DFG, se monte à un peu plus de 200 millions d'euros (dont 65 % proviennent du ministère de la Recherche).

RÉPARTITION DU FINANCEMENT GLOBAL DE LA RECHERCHE EN FRANCE EN 2008-2009

Le financement global des 327 projets de recherche sélectionnés en 2008 et 2009 se monte à 103,6 millions d'euros. Quarante pourcent des projets sélectionnés ont pour investigateurs principaux des chercheurs du Cancéropôle Île-de-France. La répartition des projets entre les six autres cancéropôles (Fig. 2) montre une répartition Nord-Sud particulière avec 11 à 12 % des projets développés par les cancéropôles du Nord (Nord Ouest, Nord Est et Grand-Ouest) et 8 à 9 % des projets développés par les cancéropôles du Sud (Grand Sud-ouest, CLARA et PACA).

■ FIG.2 : RÉPARTITION DE L'ENSEMBLE DES PROJETS DE RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE

Projets 2008-2009 (N=327 - 103 millions d'euros)



Cancéropôles	Nombre de projets en 2008	Nombre de projets en 2009	Nombre de projets en 2008-2009
IDF	63	70	133 (40,6%)
GSO	24	15	39 (11,9%)
PACA	20	16	36 (11%)
CLARA	19	20	39 (11,9%)
GE	18	9	27 (8,2%)
GO	18	9	27 (8,2%)
NO	12	14	29 (8,8%)
Total	174	153	327

GROS PLAN SUR LES PRINCIPALES ACTIVITÉS COORDONNÉES PAR LES SEPT CANCÉROPÔLES ZOOM SUR LES ACTIONS MAJEURES 2007-2009 DES CANCÉROPÔLES

Une politique de recherche ambitieuse sur le cancer nécessite une coordination efficace entre les différents acteurs afin de promouvoir des initiatives intégrées qui contribuent au transfert des avancées de recherche. Les sept cancéropôles relaient les efforts de l'INCa pour accélérer le développement opérationnel des grands réseaux et infrastructures multidisciplinaires au niveau régional. Les cancéropôles ont pour mission d'assurer la coordination scientifique entre les institutions et les agences dans leur champ d'application dans le but de :

- mobiliser les ressources en réponse aux initiatives nationales
- maintenir la cohérence avec les politiques régionales de R&D basées sur les domaines d'excellence existants et qui constituent un vivier de stratégies innovantes émergentes
- d'agir en synergie avec les différentes parties prenantes du transfert de technologie dans une approche orientée sur le résultat

BIOBANQUES ET TUMOROTHÈQUES VIRTUELLES

Des investissements conséquents ont été engagés par l'INCa, dans la continuité des premières initiatives de l'Inserm et de la DHOS, pour établir des biobanques de grande qualité. Les cancéropôles contribuent à faciliter l'utilisation pour les travaux de recherche des échantillons stockés par l'adoption de procédures et de registres cliniques communs, et le développement de catalogues accessibles sur internet (catalogues fonctionnels dans les canceropoles PACA, GSO et GE).

RECHERCHE CLINIQUE ET UNITÉ DE TRAITEMENT DES DONNÉES

L'INCa a mis en œuvre des mesures afin de renforcer les infrastructures de soutien à la recherche clinique qui sont indispensables pour faciliter l'augmentation des recrutements de patients dans les protocoles cliniques et pour le développement d'essais de phase précoce. Tous les cancéropôles se sont mobilisés pour faciliter la mise en place de cohortes comportant un volet cancer et de méthodologies biostatistiques pour le management des données et leur analyse. Toutes les compétences sont regroupées au sein d'établissements hospitaliers locaux et de centres de lutte contre le cancer. Certains cancéropôles ont développés des efforts particuliers pour mettre en place des essais cliniques de phase précoce (phase « 0 ») avec le soutien de partenaires industriels ou de structures spécialisées telles que les plateformes dédiées à la qualité de vie dans le domaine de la santé.

PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES ET DÉVELOPPEMENTS TECHNOLOGIQUES INNOVANTS

Les cancéropôles jouent un rôle clé en facilitant, dans le cadre de programmes de recherche clinique, l'accès aux réseaux organisés de plateformes technologiques à haut débit, particulièrement dans les domaines de la génomique, protéomique et de l'imagerie. Ils soutiennent leur évolution technologique (séquençage à large échelle) et stimulent le développement de plateformes innovantes : construction et exploration de modèles animaux, histopathologie expérimentale chez la souris, nouvelles approches en imagerie cellulaire et in vivo, création de lames virtuelles pour le diagnostic réalisé par un panel d'experts nationaux et internationaux, immunomonitoring, production de cellules souches ...

TRANSFERT DE TECHNOLOGIES

Les entreprises pharmaceutiques et de biotechnologie constituent le moteur principal du transfert des innovations en pratique clinique. Les cancéropôles ont des interactions naturelles avec ces entreprises dont les activités se déroulent dans leur champ d'application. Les cancéropôles ont développés des partenariats public-privé ambitieux et spécifiques pour soutenir des projets « preuve de concept » (projets d'une durée de 3 à 4 ans) avec un apport de fonds des conseils régionaux et de sociétés de capital risque. Plusieurs projets ont été financés et certaines « success stories » déjà annoncées.

Grâce à leur organisation bien établie réduisant les chevauchements entre les 7 cancéropôles, leur coordination permet de développer des actions spécifiques à l'attention des équipes scientifiques et médicales afin de proposer des projets compétitifs en réponse aux appels à projets nationaux. Les cancéropôles contribuent au rapprochement des scientifiques académiques et industriels et des cliniciens dans un objectif de partage de culture et pour faciliter l'émergence de nouveaux projets interdisciplinaires et le développement de la recherche translationnelle. Ils sont prêts à relever les défis du Plan cancer 2009-2013 et à apporter les ressources nécessaires à l'atteinte de ses objectifs.

2.2 LES PRINCIPALES ACTIVITÉS DE RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE

Conformément aux recommandations précédemment formulées par le Conseil Scientifique de l'INCa, les appels à projets sont limités aux projets libres dans les domaines suivants : la biologie, la recherche clinique, l'épidémiologie, les sciences humaines et sociales, la santé publique et la recherche translationnelle, ainsi qu'à un programme récurrent consacré à un cancer affectant un organe spécifique (cette année, le carcinome hépatocellulaire).

Parallèlement à ces projets, l'INCa encourage les médecins à se former à la recherche, en particulier à la recherche translationnelle. Il contribue par ailleurs au financement des plateformes technologiques nationales ou bien de projets plus fondamentaux et de programmes internationaux.

Les efforts consentis par l'INCa pour améliorer les procédures d'évaluation se sont traduits par l'élaboration de nouvelles bases de données qui permettent d'enregistrer tous les experts nationaux et internationaux et d'identifier d'éventuels conflits d'intérêts.

■ Améliorer les procédures d'évaluation et de sélection des projets

Au cours des trois dernières années (de 2007 à 2009), les appels à projets de l'INCa ont été lancés selon un même calendrier, à savoir une première période en janvier-février et une seconde période en septembre-octobre. Il existe des procédures d'évaluation bien établies mais, face au nombre croissant de projets soumis (plus de 1 100, soit une augmentation de 150 % par rapport à 2007), l'INCa a mis en place une procédure en deux étapes pour la session d'appels à projets de septembre 2008. Au cours de la première étape, les chercheurs étaient invités à soumettre une lettre d'intention résumant les principaux objectifs de l'étude. Les candidatures complètes ne sont ouvertes qu'aux projets éligibles. Quelle que soit la procédure d'évaluation, une ou deux étapes, une période de 26 semaines sépare la publication d'un appel à projets et la publication des projets financés sélectionnés.

Pour la période 2008-2009, 1 703 experts ont évalué 894 projets et renvoyé 1 858 évaluations. Chaque projet est évalué par deux experts externes minimum. L'INCa a souligné l'importance d'une évaluation internationale et, à l'heure actuelle, un tiers des experts viennent du monde entier. Il s'agit en grande majorité, à savoir 86 %, d'« experts externes » (1 475), le reste étant composé de rapporteurs et de membres du comité d'évaluation (228).

Pour les trois appels à projets ayant fait l'objet d'une présélection sur lettres d'intention (recherches biomédicales, recherche clinique et recherche translationnelle), l'INCa a reçu 706 lettres. En tout, 211 projets étaient éligibles à une évaluation complète (taux de sélection de 29,8 %) et 116 projets ont été sélectionnés après l'évaluation des dossiers de candidature complets (taux de sélection final de 16,4 %).

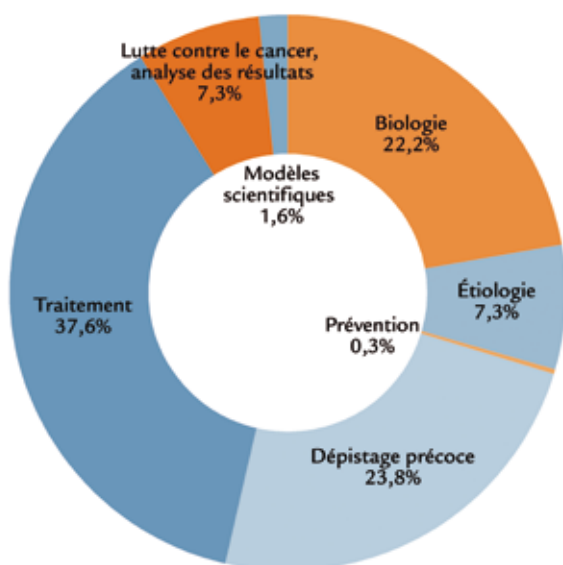
■ Améliorer l'analyse des portefeuilles de recherche par l'intégration d'un système de codage international dans la base de données des projets

La Direction de la recherche de l'INCa a élaboré une base de données afin de référencer et de classer tous les projets soumis à des relecteurs et qui sont financés soit directement par l'INCa soit en partenariat avec, d'une part, des organismes dépendants du ministère de la Santé ou du ministère de l'Enseignement et de la Recherche comme l'Inserm et le CNRS, ou, d'autre part, l'Agence Nationale de la Recherche, l'ANR, ou d'autres associations.

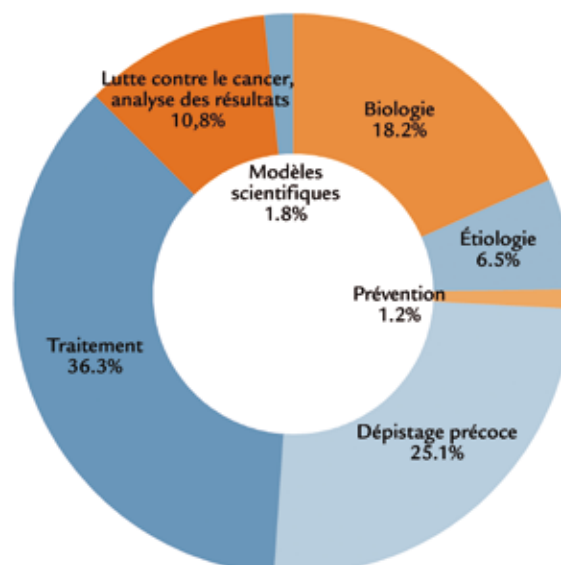
Les projets sont classés selon le type de recherche et le type de cancer. En outre, des critères spécifiques ont été définis afin de fournir des informations détaillées telles que, entre autres, la phase des essais et le nombre prévu de patients, la population cible en recherche clinique, le type de cohortes (rétrospective, prospective) par exemple.

En général, les informations présentes dans le résumé du projet sont utilisées pour attribuer un ou plusieurs codes spécifiques de cette classification. Le CSO (Classification scientifique commune) (voir annexe), système de classification propre à la recherche sur le cancer, a été utilisé comme principal outil pour classer les types de recherche. Cette classification CSO est utilisée par l'ICRP (International Cancer Research Partners) auquel l'INCa adhèrera en 2009. Une cartographie de l'attribution des fonds réservés aux projets sélectionnés à des villes spécifiques a également été établie en tenant compte de la situation géographique des investigateurs principaux. Les équipes de recherche participantes n'ont pas été incluses dans la cartographie. Les institutions spécifiques, les opérateurs de recherche ou les centres de recherche bénéficiant d'un financement n'ont pas été inclus dans la cartographie du financement de la recherche.

■ FIG.3 : ANALYSE CSO 2008-2009 : RÉPARTITION DES BUDGETS PAR CATÉGORIES DE RECHERCHE



■ FIG. 4 : ANALYSE CSO 2008-2009 : RÉPARTITION DES PROJETS PAR CATÉGORIES DE RECHERCHE



La typologie des projets sélectionnés lors des sessions d'appels à projets 2008-2009 a été analysée au moyen de la classification CSO (284 projets financés, soit 87 % du financement global 2008-2009 qui se monte à 94 750 367 €).

Il s'avère que 37 % du budget a été consacré à la catégorie « Traitement » et 24 % à la catégorie « Dépistage précoce, diagnostic et pronostic » de la classification CSO (Fig. 3). La répartition du nombre de projets en fonction des catégories CSO est similaire (36 % des projets dans la catégorie « Traitement », 25 % dans la catégorie « Dépistage précoce, diagnostic et pronostic ») (Fig. 24).

La catégorie CSO « Biologie » représentait 22 % du budget global 2008-2009.

2.2.1 Les appels à projet thématiques : les programmes d'actions intégrées de recherche

Le Programme d'actions intégrées de recherche (PAIR) est un programme récurrent de l'INCa. Ce programme cible une pathologie et a pour but de soutenir tous les domaines de la recherche et les problématiques associées (biologie fondamentale, recherche clinique, épidémiologie, technologies innovantes, prévention, dépistage, diagnostic, traitement et dimensions relatives aux aspects humains et sociaux). Il représente 10 à 15 % du budget global que l'Institut consacre aux appels à projets de recherche.

En 2007, le programme d'actions intégrées a été dédié aux stades précoces du cancer colorectal. En 2008, le PAIR portait sur les lymphomes et, en 2009, sur le carcinome hépatocellulaire (CHC).

PAIR	Nombre de projets financés (taux de sélection)	Financement total (millions d'euros)	Rapport : financement demandé/ financement attribué total (%)
Cancer colorectal	14 (22 %)	4,34	91 %
Lymphomes	7 (21 %)	5,2	98 %
Carcinomes hépatocellulaires	12 (29 %)	5,9	100 %

■ Analyse du portefeuille selon les catégories CSO

PAIR 2007 Cancer colorectal, 14 projets, 4 518 012 euros

	Biologie	Étiologie	Prévention	Dépistage précoce, diagnostic et pronostic	Traitement	Lutte contre le cancer, survie et analyse des résultats	Modèles scientifiques
PROJETS	17,9 %	3,6 %	7,1 %	39,3 %	3,6 %	21,4 %	7,1 %
BUDGET	26,2 %	3,6 %	3,1 %	39,9 %	3,3 %	13,3 %	10,6 %

Concernant les catégories CSO, la répartition des projets du PAIR 2007 peut être résumée comme suit : 20 % des projets concernent la catégorie « Biologie », 40 % la catégorie « Dépistage précoce » et 20 % la catégorie « Lutte contre le cancer ».

Un projet porte sur la chimio-prévention et étudiera l'association entre le traitement hormonal substitutif de la ménopause et la réduction du risque de CCR et d'adénomes grâce aux données de la cohorte E3N.

La répartition selon CSO est cohérente avec le fait que ce PAIR portait sur les stades précoces des cancers colorectaux et qu'il était mené parallèlement à la campagne nationale de dépistage du cancer colorectal.

PAIR 2008 Lymphomes, 7 projets, 5 210 192 euros

	Biologie	Étiologie	Prévention	Dépistage précoce, diagnostic et pronostic	Traitement	Lutte contre le cancer, survie et analyse des résultats	Modèles scientifiques
PROJETS	17,9 %	0,0 %	0,0 %	46,4 %	14,3 %	17,9 %	3,6 %
BUDGET	19,6 %	0,0 %	0,0 %	49,1 %	11,2 %	16,1 %	4,0 %

La répartition selon CSO des projets du PAIR de 2008 est très proche de celle des projets du PAIR de 2007 : 20 % des projets concernent la catégorie « Biologie », 45 % la catégorie « Dépistage précoce » et 20 % la catégorie « Lutte contre le cancer ». Il convient toutefois de souligner une différence de taille car presque 15 % des projets du PAIR 2008 entrent dans la catégorie « Traitement », soit cinq fois plus de projets que lors du PAIR 2007.

PAIR 2009 Carcinome hépatocellulaire, 12 projets, 5 958 860 euros

	Biologie	Étiologie	Prévention	Dépistage précoce, diagnostic et pronostic	Traitement	Lutte contre le cancer, survie et analyse des résultats	Modèles scientifiques
PROJETS	8,3 %	25,0 %	0,0 %	16,7 %	20,8 %	20,8 %	8,3 %
BUDGET	11,4 %	23,4 %	0,0 %	18,2 %	20,0 %	19,7 %	7,3 %



La répartition des projets du PAIR 2009 est très différente des deux répartitions précédentes. En effet, 25 % des projets concernent la catégorie « Étiologie », 20 % le « Traitement », 20 % la « Lutte contre le cancer », 15 % le « Dépistage précoce » et seulement 10 % la « Biologie ». Cette répartition correspond (1) au besoin de clarification en matière d'étiologie du CHC survenant dans des foies en bonne santé et (2) au fait que l'ANRS a soutenu une partie de ce programme, encourageant ainsi à mener des études sur l'étiologie virale (VHC et VHB). Par ailleurs, cette répartition est fidèle aux objectifs de ce programme tels que définis par le comité de pilotage à l'occasion du séminaire national sur le CHC qui s'est tenu en juillet 2008 (élaborer et améliorer les traitements, améliorer la connaissance sur l'incidence et la mortalité associées au CHC en France).

Le PAIR 2009 a été financé par l'INCa en association avec l'Association pour la Recherche contre le Cancer (ARC) et l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales (ANRS). Dans le cadre de ce programme, trois cohortes prospectives sont organisées afin d'étudier : (1) le risque de survenue de carcinome hépatocellulaire associé à des facteurs nutritionnels et de mode de vie, (2) l'histoire naturelle du CHC chez des patients souffrant d'une cirrhose alcoolique compensée, (3) l'effet d'un traitement par saignée sur la survenue du CHC chez des patients souffrant d'une cirrhose alcoolique compensée et d'une surcharge hépatique en fer.

Les projets de biologie se concentrent sur : (1) les effets cellulaires et génétiques de l'infection par les virus de l'hépatite B et C, (2) l'étude du processus de vieillissement cellulaire (sénescence) dans l'apparition des tumeurs du foie et leur progression, (3) la classification moléculaire des CHC en association avec les données épidémiologiques, cliniques et anatomo-pathologiques. Les projets liés à la thérapie se focalisent sur : (1) la recherche et la validation de nouvelles cibles thérapeutiques et (2) l'étude de l'efficacité de la chimio-embolisation des tumeurs chez les patients en attente d'une greffe.

Analyse sur trois ans des programmes d'actions intégrées de recherche sur le cancer (33 projets)

	Biologie	Étiologie	Prévention	Dépistage précoce, diagnostic et pronostic	Traitement	Lutte contre le cancer, survie et analyse des résultats	Modèles scientifiques
PROJETS	14,4 %	10,6 %	3,0 %	32,6 %	12,1 %	20,5 %	6,8 %
BUDGET	18,4 %	9,9 %	0,9 %	34,7 %	12,2 %	16,6 %	7,2 %

Le prochain appel à projets (session de septembre 2009) est consacré au cancer de la prostate et ce programme est élaboré en partenariat avec l'ARC et la Ligne nationale contre le cancer, les deux principales associations françaises de lutte contre le cancer.

2.2.2 Les programmes de recherche biomédicale

Les recherches biomédicales en cancérologie sont principalement soutenues par un appel à projets récurrent, les « projets libres ». Il s'agit du plus important appel à projets proposé par l'INCa dans le domaine de la biologie du cancer et uniquement à l'initiative des chercheurs. Il a pour but de permettre la mise en œuvre de projets originaux, fondés sur la coopération et adoptant une approche pluridisciplinaire, menés dans différents domaines de l'oncologie. Il représente 30 à 40 % du budget global que l'Institut consacre aux appels à projets de recherche. Outre ce programme de recherche, l'INCa participe au financement de nouvelles équipes d'excellence dans le domaine de la recherche biomédicale et fournit un soutien aux plateformes technologiques.

■ Appels à projets libres

En 2009, le nombre de candidatures a augmenté de façon spectaculaire et doublé par rapport à 2008. Si, en 2008, 144 projets avaient été soumis à cet appel à projets, le nombre de lettres d'intention a atteint 342 en 2009.

SYNTHÈSE DE L'APP « RECHERCHES BIOMÉDICALES – PROJETS LIBRES » 2008-2009		
Objectifs	Permettre la mise en œuvre de projets originaux, fondés sur la coopération et adoptant une approche pluridisciplinaire menés dans les différents domaines de la recherche en oncologie	
	2008	2009
Date de lancement	Février 2008	Janvier 2009
Financement	13,5 millions d'euros	13,5 millions d'euros
Résultats	144 projets soumis à l'évaluation 30 projets sélectionnés Taux de sélection : 21 %	Évaluation de la première étape : 342 lettres d'intention évaluées 80 projets présélectionnés Taux de sélection : 23 % Évaluation de la deuxième étape : 80 dossiers complets 27 projets sélectionnés Taux de sélection : 33 %

Le taux de sélection a chuté de façon significative. En 2009, le « taux de sélection global » (c'est-à-dire le nombre de lettres d'intention / le nombre de projets sélectionnés) est de 8 %, soit trois fois inférieur au taux de sélection de 2008.

Comme le montre le tableau ci-dessous, le nombre de projets de recherches biomédicales financés a progressivement diminué depuis 2007 alors que le budget alloué à ces projets est resté identique. Par conséquent, davantage de projets ont pu bénéficier du financement demandé.

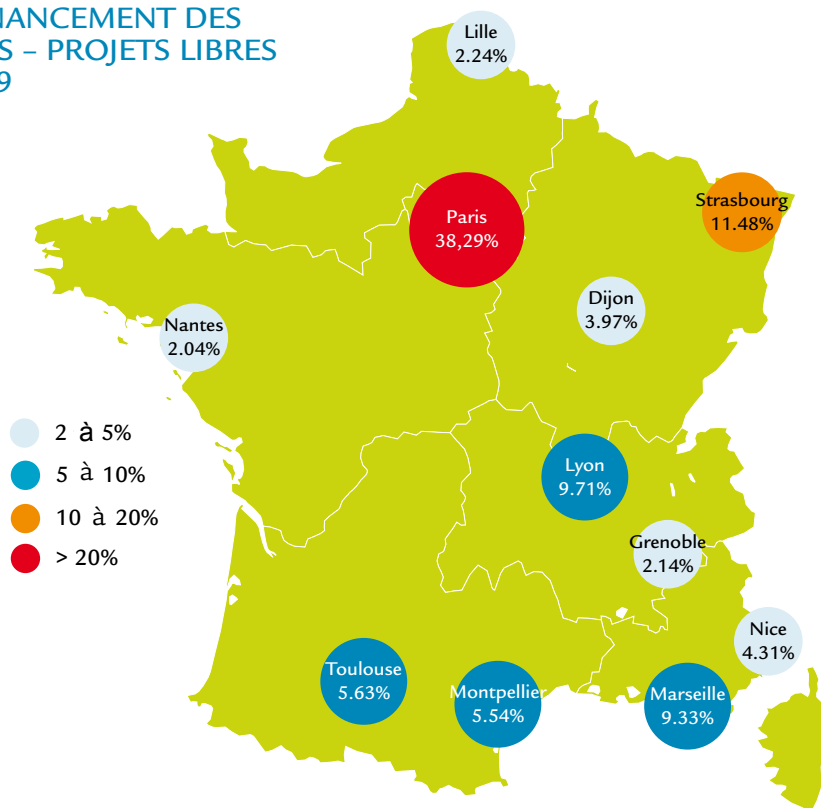
Projets libres en biologie du cancer	Financement total demandé (millions d'euros)	Financement total consenti (millions d'euros)	Financement alloué (%)	Nombre de projets financés ayant obtenu entre 90 et 100 % du budget demandé	Nombre de projets financés ayant obtenu entre 70 et 100 % du budget demandé
2007 (40 projets financés)	20,6	14,4	70 %	15/40 (37,5 %)	23/40 (57,5 %)
2008 (30 projets financés)	17	13,5	79 %	9/30 (3 %)	23/30 (77 %)
2009 (27 projets financés)	16,6	13,5	81 %	17/27 (63 %)	23/27 (85 %)

La répartition géographique du financement est illustrée en fonction du lieu d'exercice de l'investigateur principal (Fig. 5). Il convient de faire preuve de prudence avant de tirer des conclusions à ce sujet car tous les projets incluent au moins trois équipes de recherche situées, ou non, dans la même région.

Cette analyse géographique montre que, outre Paris et sa périphérie qui concentrent presque 40 % du financement total, cinq autres villes semblent très bien placées au niveau des activités de biologie fondamentale du cancer : Strasbourg (11 % du financement total), Lyon (10 %), Marseille (9 %), Toulouse (6 %) et Montpellier (6 %). Ainsi, si l'on prend comme référence les investigateurs principaux des études, six régions seulement concentrent 80 % du financement total. Une analyse plus poussée incluant les équipes de recherche associées est en cours.

■ FIG. 5 : RÉPARTITION DU FINANCEMENT DES RECHERCHES BIOMÉDICALES – PROJETS LIBRES POUR LA PÉRIODE 2007-2009

Paris	15 902 000 €
Marseille	3 875 000 €
Lyon	4 032 000 €
Toulouse	2 340 000 €
Nice	1 790 000 €
Cæn	700 000 €
Dijon	1 650 000 €
Strasbourg	4 770 000 €
Grenoble	890 000 €
Orléans	450 000 €
Montpellier	2 300 000 €
Rennes	400 000 €
Angers	360 000 €
Nantes	846 000 €
Bordeaux	300 000 €
Lille	930 000 €
Total	41 535 000 €



L'analyse du portefeuille de recherche biomédicale 2008 montre qu'un tiers des projets s'intéresse aux mécanismes cellulaires de la transformation incluant des études portant sur les voies de signalisation intracellulaire, les interactions avec le microenvironnement ou encore les caractéristiques des cellules souches tumorales. Près d'un tiers des projets se concentre sur la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques et développe de nouveaux agents thérapeutiques. L'amélioration des méthodes de dépistage pour le cancer colorectal sera également étudiée au travers de la signature moléculaire des tumeurs.

Il ressort de l'analyse des projets sélectionnés en 2009 que plus de la moitié d'entre eux cible les mécanismes cellulaires de transformation incluant des études portant sur les voies de signalisation intracellulaire et la caractérisation des cellules souches tumorales et des cellules souches. Près de 20 % des projets recherchent de nouvelles cibles thérapeutiques, développent de nouveaux traitements et étudient l'amélioration et la réponse immunologique au traitement. Les autres projets se concentrent sur les mécanismes génétiques de transformation, l'élaboration d'une



technique d'imagerie optique et le développement d'une approche par protéomique pour l'identification des marqueurs biologiques.

ANALYSE TYPOLOGIQUE DES PROJETS FINANCÉS DANS LE CADRE DE L'APP 2008-2009 « RECHERCHES BIOMÉDICALES – PROJETS LIBRES »

Typologie des projets	Nombre de projets en 2008 (% par rapport au total)	Nombre de projets en 2009 (% par rapport au total)
Mécanismes cellulaires de la transformation	10 (33 %)	15 (55,6 %)
Cibles thérapeutiques et développement de nouveaux traitements	9 (30 %)	3 (11,1 %)
Mécanismes génétiques de la transformation	5 (16,5 %)	4 (14,8 %)
Réponse et résistance au traitement	1 (3,3 %)	2 (7,4 %)
Protéomique et dépistage	1 (3,3 %)	1 (3,7 %)
Immunothérapie	2 (6,6 %)	-
Modèles pathologiques	2 (6,6 %)	-
Interaction hôte-tumeur	-	1 (3,7%)
Imagerie	-	1 (3,7%)

Dans la majorité des cas, les études sont développées pour un type de cancer donné : l'hématologie est largement représentée avec 16 % et 25 % des projets en 2008 et 2009 respectivement. Presque un tiers des projets porte sur l'analyse des mécanismes fondamentaux de la tumorigénèse non spécifiques d'un type tumoral (étude de la transcription et de la régulation du splicing ; mécanismes de l'angiogénèse ; mécanismes moléculaires impliqués dans la production d'exosomes actifs ; biogénèse des ribosomes ; rôle du télosome dans l'oncogénèse).

■ Soutien aux jeunes équipes de recherche en cancérologie

Chaque année, l'INCa s'associe à l'Inserm et au CNRS pour soutenir de nouvelles équipes d'excellence dans le domaine de l'oncologie. Ce programme, très compétitif, permet aux jeunes chercheurs de créer et d'animer une équipe de recherche au sein d'une structure existante. Ces équipes ont pour vocation de renforcer le dispositif de recherche de la structure d'accueil en développant, de manière autonome, leur propre thématique. Le processus de sélection est très rigoureux. Le programme a pour but de promouvoir la mobilité et d'attirer dans les laboratoires français des chefs d'équipes de haut niveau, français ou étrangers. Un financement sera assuré pendant trois ans avec la possibilité de le renouveler pour deux ans.

Sur l'ensemble de la période 2008-2009, l'INCa a financé cinq nouveaux projets élaborés par deux équipes accueillies par l'Inserm et trois équipes accueillies par le CNRS (financement total de 2,55 millions d'euros).

Ces projets ont pour objectifs :

- d'évaluer l'impact de la rétrotransposition sur la tumorigénèse grâce à une approche innovante visant à détecter les événements de rétrotransposition dans les échantillons cliniques et à identifier les régulateurs humains de la mobilité des rétrotransposons
- d'exploiter un modèle animal innovant et des techniques de microscopie vidéo sophistiquées afin de mieux comprendre les fonctions cellulaires d'un facteur de transcription/réparation spécifique dans la tumorigénèse
- de mieux saisir l'importance de l'environnement nucléaire dans le contrôle de l'intégrité génomique en identifiant de nouveaux facteurs impliqués dans la réparation de l'ADN et dans le maintien de l'alignement de molécules d'ADN endommagées
- de déterminer la façon dont les interactions intégrine-CD98 contribuent à l'homéostasie cutanée et jouent un rôle clé dans la tumorigénèse cutanée et la cicatrisation des blessures
- d'identifier les cibles biologiques et les propriétés anticancéreuses d'outils chimiques conduisant à de nouvelles structures hétérocycliques.

■ Soutien aux plateformes technologiques

Chaque année, l'INCa s'associe à l'Agence Nationale de Recherche (ANR) pour soutenir les plateformes technologiques du vivant (plateformes IBiSA) qui se concentrent spécifiquement sur des domaines de recherche en cancérologie.

En 2008 et 2009, 21 plateformes technologiques ont été financées pour un montant total de 4,5 millions d'euros. Les principaux sujets de ces plateformes sont :

	Nombre de plateformes
Dépistage et banques chimiques	4
Génomique et transcriptomique	4
Protéomique	3
Imagerie in vivo	3
Imagerie cellulaire	3
Animalerie, exploration fonctionnelle	2
Immunosurveillance	1
Cellules souches et vectorisation	1



2.2.3 Les nouvelles actions en faveur de la recherche translationnelle

Conformément aux recommandations émises par le Conseil Scientifique International de l'INCa, la recherche translationnelle a été largement encouragée depuis 2007 dans le cadre des programmes de recherche de l'Institut. Ce type de recherche doit permettre de transformer les découvertes scientifiques issues des laboratoires, de la clinique ou de l'analyse des populations en nouveaux outils de diagnostic ou de traitement hautement performants. Cela implique une étroite coopération entre les chercheurs et les cliniciens.

■ Le nouveau programme de recherche translationnelle : traduire les connaissances scientifiques en avancées cliniques

En 2008, un appel à projets conjoint INCa-ministère de la Santé, disposant d'un budget de presque 10 millions d'euros, soit une augmentation significative par rapport au budget de 3,7 millions d'euros fourni par l'INCa en 2007, a considérablement renforcé le soutien à cette recherche.

Plus de 145 lettres d'intention ont été présélectionnées par un comité d'évaluation composé de 21 rapporteurs et s'appuyant sur près de 50 % d'experts internationaux. Quarante-trois projets ont été retenus à l'issue de cette étape.

SYNTHÈSE DE L'APPEL À PROJETS « RECHERCHE TRANSLATIONNELLE »	
Date de lancement	Septembre 2008, en partenariat avec la DHOS.
Objectifs	Contribuer à l'émergence d'une recherche translationnelle de haut niveau dans tous les domaines de la cancérologie et favoriser les interactions entre les chercheurs et les cliniciens.
Financement	9,8 millions d'euros (5,8 millions d'euros alloués par l'INCa et 4 millions d'euros consentis par la DHOS).
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> ■ 147 lettres d'intention ■ Taux de présélection : 29,5 % ■ Évaluation finale : 24 projets

La typologie des projets indique que, majoritairement, les projets portent sur l'étude des procédures de dépistage précoce ou diagnostic des tumeurs et l'ensemble des 43 dossiers couvre les tumeurs de 20 organes différents.

Suite à l'évaluation finale, 24 projets ont été retenus et la répartition selon les catégories CSO montre que la moitié d'entre eux développent des technologies et/ou des marqueurs contribuant au dépistage précoce, au diagnostic ou au pronostic des cancers. Par ailleurs, 30 % des projets portent sur l'étude du traitement (le plus souvent au travers de signature moléculaire des tumeurs).

En tout, 12 % des projets ont une approche de recherche en biologie fondamentale et s'intéressent en particulier aux rôles des oncogènes et des gènes suppresseurs dans la survenue du cancer mais également à la progression et aux métastases cancéreuses.

	Biologie	Étiologie	Prévention	Dépistage précoce, diagnostic et pronostic	Traitement	Lutte contre le cancer, survie et analyse des résultats	Modèles scientifiques
PROJETS	11,8 %	6,3 %	0,0 %	51,4 %	12,1 %	30,6 %	0,0 %
BUDGET	12,0 %	5,4 %	0,0 %	58,3 %	12,2 %	24,3 %	0,0 %

En combinant les projets de recherche translationnelle financés en 2007 et 2009, on constate, selon la classification CSO, une répartition similaire des projets sélectionnés au sein des catégories de recherche ainsi qu'une répartition identique du budget.

Codage des 38 projets de recherche translationnelle sélectionnés 2007-2009 :

	Biologie	Étiologie	Prévention	Dépistage précoce, diagnostic et pronostic	Traitement	Lutte contre le cancer, survie et analyse des résultats	Modèles scientifiques
PROJETS	15,4 %	6,6 %	0,0 %	48,2 %	29,8 %	0,0 %	0,0 %
BUDGET	15,6 %	5,3 %	0,0 %	52,3 %	16,8 %	0,0 %	0,0 %

Les types de cancers les plus représentés dans les projets de recherche translationnelle sont les cancers hématologiques (30 %), le cancer du sein et le cancer du poumon qui comptent pour 20 % et 8 % du financement respectivement. Des efforts doivent être entrepris afin d'encourager la recherche portant sur la prévention et la lutte à long terme contre le cancer.

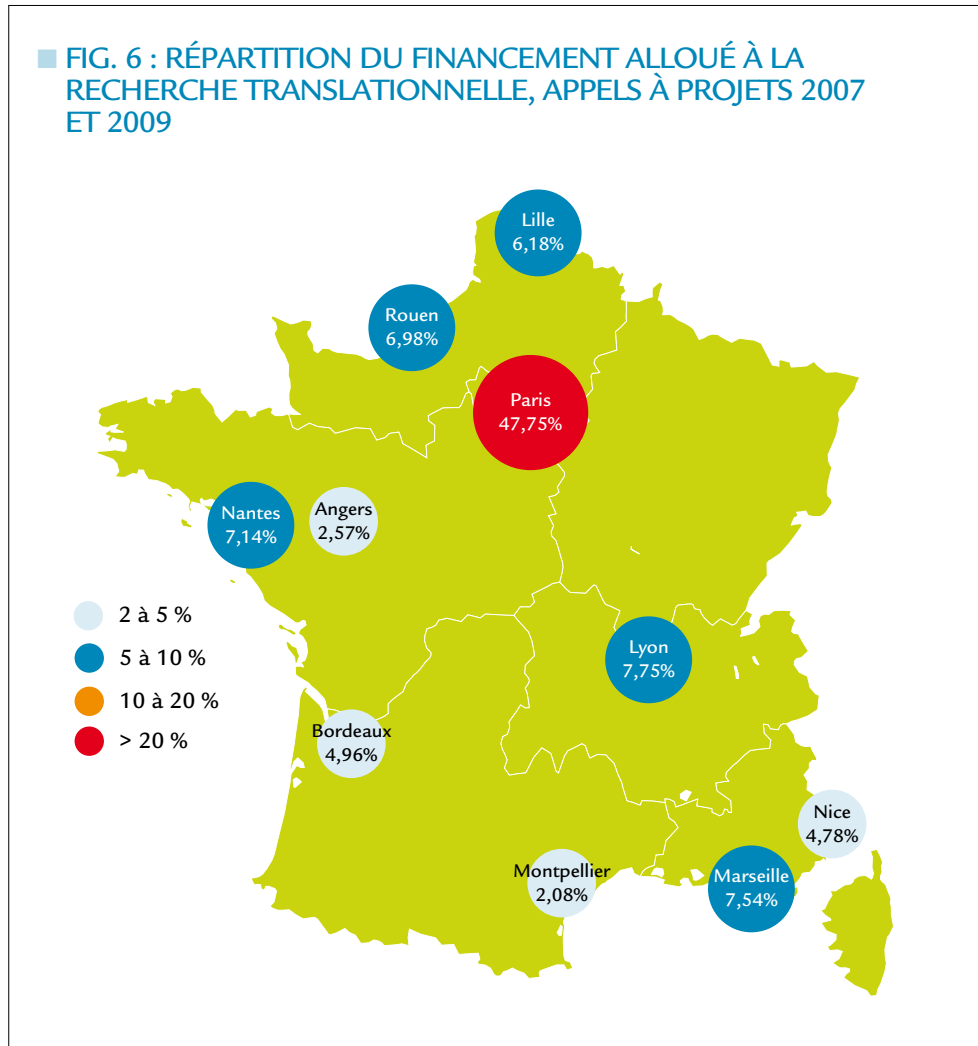
De manière générale, les montants demandés dans les dossiers de candidature ont été largement attribués aux projets de recherche translationnelle.

Le nombre de candidatures soumises dans le cadre de l'appel à projets de recherche translationnelle a augmenté de 60 % entre 2007 et 2009. Ainsi, le comité d'évaluation a étudié 56 projets en 2007 alors que 147 lettres d'intention ont été envoyées lors de l'appel à projets 2009.

Recherche translationnelle	Financement total demandé (millions d'euros)	Financement total consenti (millions d'euros)	Financement alloué (%)	Nombre de projets financés ayant obtenu entre 90 et 100 % du budget demandé
2007 (14 projets financés)	3,8	3,7	97 %	15/40 (37,5 %)
2009 (24 projets financés)	11	9,8	89 %	9/30 (30 %)



Concernant ces deux appels, 10 villes concentrent le financement alloué à la recherche translationnelle avec près de 50 % du budget attribué à des projets coordonnés par des investigateurs principaux situés à Paris et dans sa région (Fig. 6). Cinq centres situés dans cinq villes différentes ont reçu chacun entre 6 et 8 % du financement total et quatre centres situés dans quatre villes ont reçu entre 2,58 et 5 % du financement.



■ Soutien à la formation à la recherche translationnelle

L'INCa encourage également la recherche translationnelle en attribuant des « allocations de formation » qui permettent à de jeunes médecins en formation, ou aux médecins qui le souhaitent, de travailler dans le domaine de la recherche translationnelle. Cet appel à projets a été lancé en 2008 et en 2009 et, en tout, 41 candidatures ont été financées (27 allocations « masters », 10 allocations « doctorants » et 4 allocations « post-doctorants ») pour un budget total de 2,5 millions d'euros.

Le grand nombre de dossiers de candidatures soumis témoigne de l'intérêt croissant des futurs médecins pour les projets de recherche translationnelle. L'Institut encourage à poursuivre les efforts visant à favoriser les études interdisciplinaires portant sur les connaissances scientifiques fondamentales, les avancées cliniques et les études comportementales des populations.

■ Renforcer la coordination et les réseaux scientifiques dans le domaine de la recherche translationnelle en cancérologie

Afin de promouvoir, au niveau européen, sa politique en faveur de la recherche translationnelle, l'INCa a renforcé ses relations avec d'autres institutions œuvrant dans le domaine de la cancérologie ainsi qu'avec des organismes publics européens chargés de la santé et de la recherche. Il a par conséquent été décidé de mettre en place un ERA-Net en recherche translationnelle en cancérologie.

Cet outil européen vise à coordonner les activités de recherche menées au niveau régional ou national dans les États-membres ou les États associés. Cette coordination est organisée à travers un réseau d'activités de recherche et d'ouverture mutuelle des programmes de recherche régionaux et nationaux avec, comme objectif, de lancer des appels à projets conjoints. Ce projet a vu le jour sous l'impulsion de cinq pays et institutions (GO5), à savoir le National Cancer Research Institute (Royaume-Uni), le ministère allemand de la Recherche, l'Instituto de Salud Carlos III (Espagne), l'ACC (Italie) et l'INCa. Cet ERA-Net a été annoncé à l'occasion du 4ème appel à projets du 7è Programme Cadre de Recherche et Développement (PCRD) et sera lancé en janvier 2010.

C'est à Rome, en octobre 2008, que s'est tenue la première grande réunion qui avait pour but de poser les jalons du projet. Vingt-trois pays étaient représentés lors de la deuxième réunion préparatoire, qui a eu lieu en mars 2009 à Bruxelles. À l'heure actuelle, environ 27 partenaires devraient participer à cet ERA-Net. Six tâches (Work Packages) ont été définies par les partenaires et le rôle de chaque partenaire dans ces tâches fait actuellement l'objet de discussions. Les partenaires du projet, sous la direction du Go5, structurent actuellement l'organisation de l'ERA-Net.



Afin de renforcer son expérience et ses capacités à mener des recherches translationnelles en France (financement récurrent), l'INCa participera activement à ces six différentes tâches et prendra la direction de l'une d'elles.

2.2.4 Les programmes de recherche clinique et l'élaboration de stratégies

Les projets de recherche clinique à promotion académique sont financés aussi bien par le PHRC¹ Cancer que par le programme STIC². Dans le domaine de la cancérologie, ces deux appels à projets sont gérés depuis 2005 par l'INCa alors que la DHOS du ministère de la Santé en assure le financement.

Outre le soutien apporté aux projets de recherche clinique, l'INCa élabore des actions en faveur de la coordination des centres de traitement des données et de l'amélioration du suivi des activités des équipes de recherche clinique.

Par ailleurs, ces derniers 18 mois ont vu l'élaboration de nouvelles stratégies visant à encourager les essais de phases précoces de nouveaux médicaments innovants. Cette partie du rapport décrit les progrès effectués au niveau de ces actions qui sont menées en partenariat avec l'Institut National du Cancer aux Etats-Unis (NCI).

■ Le programme hospitalier de recherche clinique

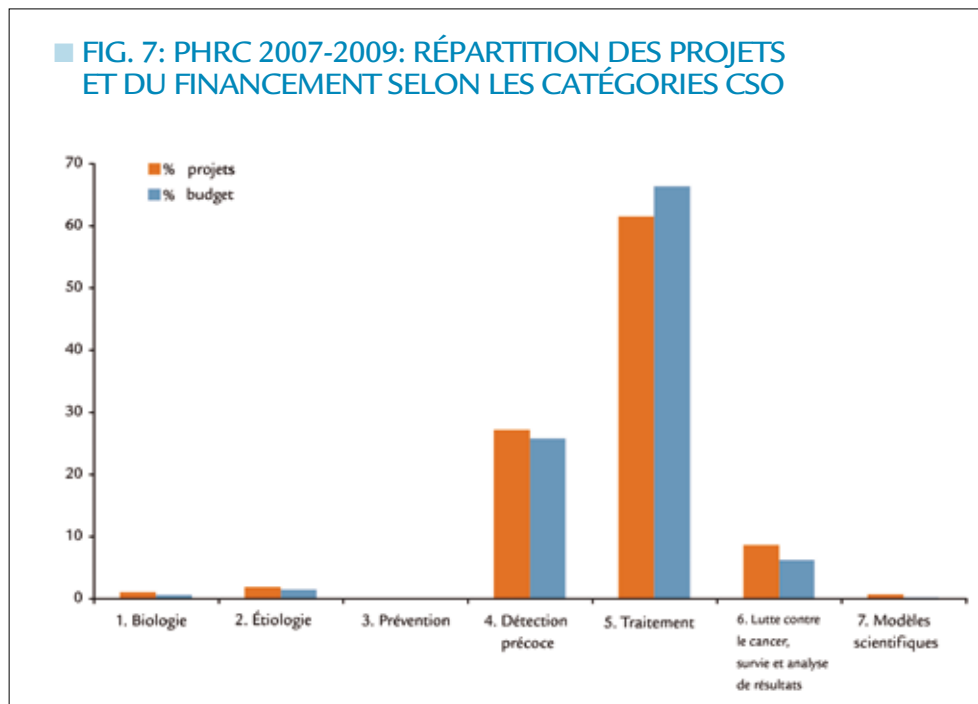
En 2008 et 2009, **102 projets de recherche clinique** sur les 388 dossiers de candidature soumis dans le cadre de ces deux appels à projets ont été retenus et financés pour un montant de 33,54 millions d'euros. En 2009, le processus d'évaluation des projets par le comité d'experts s'est déroulé selon une procédure en deux étapes.

ANALYSE TYPOLOGIQUE DES PROJETS FINANCÉS EN 2008-2009		
N=102		
	Nombre de projets	% du total
Essais randomisés	35	34 %
Essais phases précoces (non randomisés)	36	35 %
Traitements combinés (chirurgie + chimiothérapie, radiothérapie+chimiothérapie)	12	12 %
Médicaments ciblés	25	25 %

¹PHCR : Programme hospitalier de recherche clinique

²STIC : Soutien aux techniques innovantes et couteuses

L'analyse en fonction des catégories CSO (Fig. 7) montre que, au cours des trois dernières années (2007, 2008 et 2009), 60 % des 178 projets financés entraient dans la catégorie « Traitement », avec une augmentation de 25 % entre 2007 et 2009. Le fait qu'aucun projet de recherche clinique ne porte sur la prévention est frappant (CSO 3).



Entre 2007 et 2009, on constate une augmentation constante du nombre de projets de recherche clinique portant sur des approches thérapeutiques par comparaison aux problématiques liées au diagnostic et au pronostic. De manière générale, 50 % des études PHRC menées au cours des trois dernières années consiste en des applications cliniques de traitements systémiques du cancer.

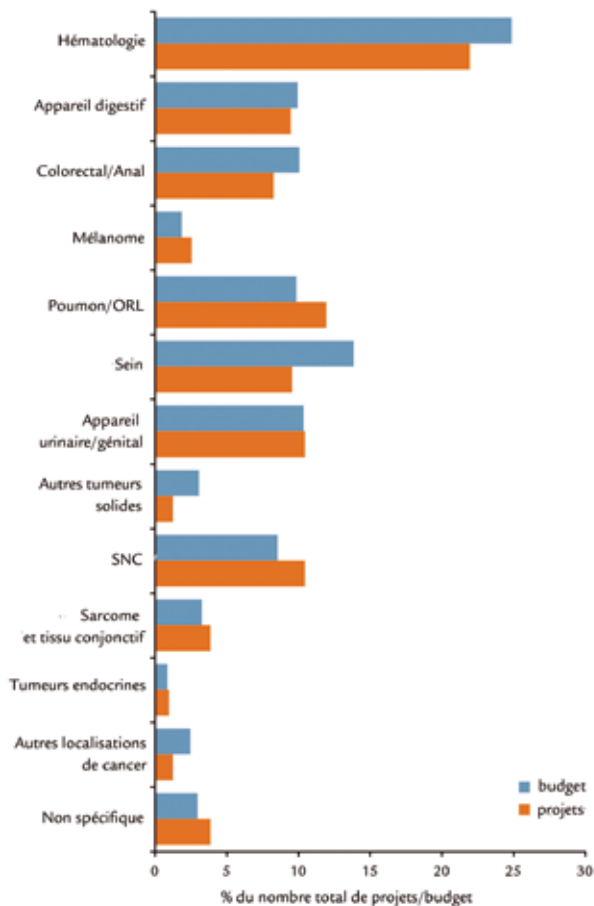
Dans le domaine thérapeutique, la grande majorité des stratégies testées sont le traitement par l'administration de médicaments (36 %) et la radiothérapie, seule ou associée à la chimiothérapie (20 %). Les biotechnologies font l'objet d'études dans 7,7 % des projets (autogreffe et allogreffe de cellules souches hématopoïétiques) et la chirurgie (seule ou associée) est étudiée dans 5,7 % des projets.



Pour ce qui a trait à la population ciblée par les études thérapeutiques, deux études portant sur le SNC (médulloblastome et gliome) concernent la population pédiatrique, et une étude portant sur le SNC (gliome) s'adresse aux personnes âgées.

Les projets de recherche clinique dans les domaines du dépistage, du diagnostic et du pronostic s'attachent en majorité à tester des technologies et/ou des marqueurs. L'augmentation des essais en milieu clinique, qui représentent plus de 90 % des projets de 2009, est remarquable sachant qu'en 2007, les essais cliniques ne comptaient que pour la moitié des projets. Cette modification du profil des projets peut s'expliquer par la création, en 2009, d'un appel à projets spécifiquement consacré à la recherche translationnelle (10 millions d'euros). Il est par conséquent possible que les projets portant sur la découverte et le développement de marqueurs contribuant au dépistage, au diagnostic et au pronostic, qui étaient auparavant financés par le PHRC, sont maintenant financés par le programme de recherche translationnelle.

FIG. 8 : RÉPARTITION DES PROJETS MENÉS DANS LE CADRE DU PHRC ET DU FINANCEMENT PAR ORGANE POUR LA PÉRIODE 2007-2009



maintenant financés par le programme de recherche translationnelle.

Depuis trois ans, 25 % des projets financés sont des essais cliniques conçus pour étudier les tumeurs hématologiques et 14 % du budget a été attribué aux essais cliniques portant sur le cancer du sein (Fig. 8). Les projets de recherche sur le tractus digestif, le côlon-rectum, le poumon et l'appareil ORL ainsi que sur les voies urinaires et le tractus génital représentent 10 % du budget total attribué aux PHRC de ces trois dernières années.

Nous nous sommes également intéressés au taux de sélection des projets de recherche clinique financés au cours des sept dernières années et au niveau de financement individuel.

Entre 2003 et 2009, 1 300 projets de recherche clinique ont été soumis à une évaluation dans le cadre du PHRC Cancer. Au cours de cette période, 390 projets d'excellence ont été financés pour un budget d'environ 99,5 millions d'euros.

Chaque année, excepté en 2004, le budget global a légèrement augmenté, passant de 12,7 millions à presque 18 millions d'euros en 2009. La proportion des projets financés a progressivement diminué, de 36,9 % à 23,8 %, ce qui montre que l'évaluation par les pairs est de plus en plus sélective.

Projets PHRC	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total
Nombre de projets soumis	141	116	212	230	213	170	218	1 300
Nombre de projets retenus	-	-	-	-	-	-	87	
Taux de sélection des lettres d'intention	-	-	-	-	-	-	39,9 %	
Nombre de projets financés	52	33	65	63	76	50	52	390
Taux de sélection final	36,9 %	28,5 %	30,6 %	27,4 %	35,7 %	29,4 %	23,8 %	
Budget (millions d'euros)	12.7	8.9	15.3	15	14.1	15.7	17.94	99.54

Le financement individuel alloué augmente et, conformément aux recommandations du Conseil Scientifique de l'INCa, le financement des projets sélectionnés correspond au budget demandé. 70 à 80 % des projets retenus reçoivent 70 à 100 % du budget demandé.

Année du PHRC	Financement total demandé (millions d'euros)	Financement total attribué (millions d'euros)	Financement alloué (%)	Nombre de projets financés dans une proportion de 90 à 100 % du budget demandé	Nombre de projets financés dans une proportion de 70 à 100 % du budget demandé
2003 (52 projets)	15,6	12,7	81 %	9/50 (18 %)	40/50 (80 %)
2004 (33 projets)	10,9	8,9	81,6 %	10/33 (30 %)	29/33 (88 %)
2005 (65 projets)	21,9	15,3	69,9 %	12/64 (19 %)	40/62 (64 %)
2006 (63 projets)	20,9	15	72,1 %	28/63 (44 %)	47/63 (75 %)
2007 (76 projets)	23,9	14,1	58,9 %	13/76 (17 %)	34/76 (45 %)
2008 (50 projets)	17	15,7	92 %	33/50 (66 %)	41/50 (82 %)
2009 (52 projets)	21,2	17,94	85 %	43/52 (83 %)	46/52 (88 %)



Une analyse bibliométrique réalisée par l'INCa des projets financés entre 2000 et 2004 est en cours et l'on estime que les résultats des études sont généralement publiés 5 à 6 ans après le lancement des projets de recherche.

Cette analyse a été réalisée en 2008 en rassemblant des données provenant :

- du rapport 2007 de la mission de l'observation, de la prospective et de la recherche clinique du ministère de la Santé
- de l'enquête menée en 2008 par l'INCa sur les projets financés par le PHRC en 2003-2004
- d'une recherche sur PubMed

Cette analyse montre qu'au cours de cette période (2000-2004), il y a eu 82 publications associées aux 176 projets financés. La répartition par année est illustrée ci-dessous :

Année	Nombre de projets financés	Nombre de publications en 2008
2000	25	15
2001	30	21
2002	36	26
2003	52	16
2004	33	4
Total 2000-2004	176	82

Le facteur d'impact des publications fait actuellement l'objet d'une analyse réalisée par le Département Recherche Clinique et Biostatistiques de l'INCa.

■ Le programme de Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses

Ce programme a été mis en place en 2000 par le ministère de la Santé. Il soutient des innovations validées au préalable en milieu clinique et qui ont une grande incidence sur le système de soins. Ces études incluent l'évaluation médico-économique des innovations en question. Le financement des projets, qui doivent obligatoirement comprendre une évaluation économique et médicale, est alloué pour une période de deux ans. Depuis 2005, le programme STIC consacré au cancer est dirigé par l'INCa en partenariat avec la DHOS du ministère de la Santé.

Pour la période 2003-2009, 41 projets d'excellence ont été financés pour un budget de 35,6 millions d'euros.

Projets STIC	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total
Nombre de projets financés	5	5	6	6	10	5	4	41
Budget (millions d'euros)	7,325	7,538	5,382	5,986	5,52	2,25	1,6	35,6

Ce programme diffère des autres programmes de recherche clinique car il vise à valider l'impact médico-économique de nouvelles techniques ou innovations avant d'en faire un usage courant. Voici quelques exemples :

- le recours à de nouvelles techniques d'imagerie ou à de nouvelles machines de radiothérapie afin de limiter les effets indésirables (cancer de la prostate)
- la validation des données de recherche sur des petits groupes de patients à grande échelle (marqueurs prédictifs du pronostic ou de la réponse au traitement)
- l'utilisation de nouvelles techniques d'imagerie pour évaluer la réponse prédictive aux traitements ciblés
- de nouvelles techniques chirurgicales moins invasives pour traiter le cancer (célio-chirurgie, radiologie interventionnelle...).

En 2009, un processus d'évaluation en deux étapes a été mis en place pour cet appel à projets ainsi que pour le PHRC : sur les 25 lettres d'intention examinées par la commission scientifique, 11 candidatures ont été retenues pour une évaluation du dossier complet et quatre projets de recherche ont été sélectionnés et financés pour 1,6 millions d'euros (taux de sélection : 17 %). Les sujets des projets retenus sont :

- la chirurgie innovante (chirurgie robotisée pour le cancer de la prostate) ;
- l'utilisation de micro-ondes dans le traitement localisé des tumeurs hépatiques et pulmonaires ;
- la TEP (au fluorure de sodium) pour la détection des métastases osseuses du cancer de la prostate ;
- l'apport des marqueurs moléculaires dans la prédiction de la réponse au traitement des cancers bronchiques non à petites cellules avancés.

Au cours des trois dernières années (2007, 2008 et 2009), 19 projets STIC ont été sélectionnés et financés pour un montant total de 9,2 millions d'euros. Ces projets portent sur différents cancers :



PROJETS STIC FINANCÉS DANS LE CADRE DES AAP 2007, 2008 ET 2009				
Localisations des cancers			% par rapport au nombre total de projets STIC	% par rapport au budget total attribué au STIC
Localisations des cancers	2	921 000 €	11 %	10 %
Sarcome	1	350 000 €	5 %	4 %
CNS	1	400 000 €	5 %	4 %
Utérus	3	1 496 000 €	16 %	16 %
Prostate	2	750 000 €	11 %	8 %
Sein	1	831 250 €	5 %	9 %
Poumon/ORL/maxillo-facial	5	2 666 100 €	26 %	29 %
Peau	1	385 400 €	5 %	4 %
Côlon-rectum/anus	2	828 500 €	11 %	9 %
Hématologie	1	600 000 €	5 %	7 %
Total	19	9 228 250 €	100 %	100 %

■ Soutien global à la recherche clinique en cancérologie

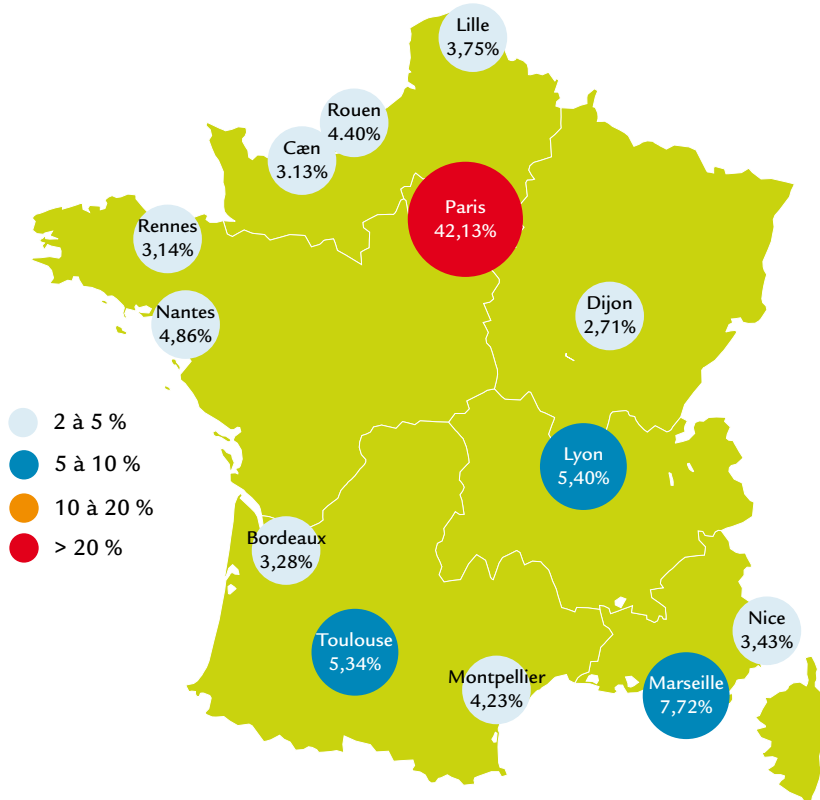
Au cours des trois dernières années (de 2007 à 2009), le montant global du financement pour la recherche clinique sur le cancer s'est élevé à 57,1 millions d'euros et plus de 40 % du financement de la recherche clinique a été alloué aux investigateurs principaux issus de centres de lutte contre le cancer situés à Paris et dans sa région (Fig. 9). Trois villes ont reçu entre 5 et 10 % du budget global attribué à la recherche clinique alors que 9 villes concentraient de 2 à 5 % de ce budget. Il convient d'interpréter ce constat avec prudence.

■ Élaboration de nouvelles stratégies dans le domaine de la recherche grâce à des partenariats internationaux renforcés

Afin d'améliorer l'accès à des nouveaux médicaments/agents innovants pour le traitement du cancer, dont les patients de ce pays ont besoin, l'INCa a entamé une collaboration avec le Programme d'évaluation des traitements anti-cancer (CTEP) de l'Institut du cancer (NCI) des États-Unis (Fig. 10).

■ FIG. 9 : FINANCEMENT TOTAL DES PROGRAMMES
DE RECHERCHE CLINIQUE POUR LA PÉRIODE 2007-2009

(y compris les financements alloués par le ministère de la Santé, le PHRC Cancer, le STIC Cancer et l'INCa)



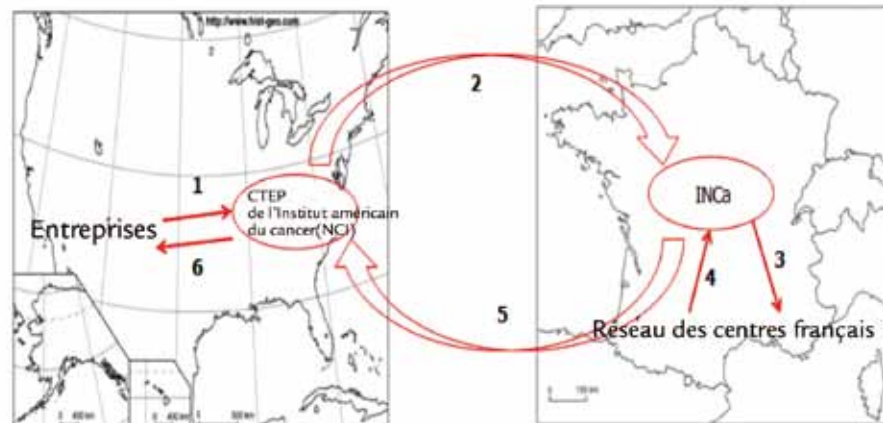
L'Institut du cancer américain lance des appels à projets qui portent sur le développement spécifique de nouveaux agents dont s'occupe l'industrie pharmaceutique. En Europe, ces appels à candidatures américains sont ouverts uniquement aux centres français (via l'INCa). Un accord de partenariat entre l'Institut américain du cancer et l'INCa, relatif aux essais cliniques en cancérologie et à l'accès, en France, à de nouveaux agents anti-cancéreux, devrait être signé en 2009.

Ce partenariat cible, dans un premier temps, les essais cliniques de phase précoce (phases I et II) mais des essais de phase III sont également prévus.



Pour l'heure, il n'existe en Europe aucun partenariat comparable avec l'Institut américain du cancer. Ainsi, l'INCa, et la France, pourraient jouer un rôle important au niveau européen en démontrant qu'il est possible de créer un accès à des médicaments innovants pour les patients.

■ FIG. 10 : LA COLLABORATION ENTRE L'INCA ET LE CTEP DU NCI AMÉRICAIN



1. Les entreprises demandent au NCI (programme CTEP) le développement d'une de leurs molécules spécifiques par les centres de recherche du NCI
2. Le NCI/CTEP lance un vaste appel à candidatures à environ 100 centres américains. Cet appel est désormais ouvert aux centres français par le biais de l'INCa
3. L'INCa sollicite le réseau français (12 centres à l'heure actuelle) pour cette «lettre d'intention spécifique» (synopsis du protocole)
5. Les lettres d'intention françaises sont soumises au NCI/CNTP pour une évaluation formelle
6. En cas d'évaluation positive par le NCI, le projet est soumis à l'entreprise pharmaceutique pour un accord final : le protocole complet, l'importation de médicaments en France ainsi que l'inclusion des patients sont mis en place

En décembre 2008, l'INCa a constitué une équipe transversale (Programmes internationaux et département de la recherche clinique) sous l'autorité du Directeur des programmes de recherche qui a vocation à réaliser, coordonner et suivre le projet (Fig.11). Un chef de projet a été spécialement engagé.

Tout d'abord, des réunions ou des conférences téléphoniques régulières entre l'INCa et le CTEP de l'Institut américain du cancer (NCI) ont été organisées afin d'évaluer la faisabilité du partenariat, d'identifier les obstacles éventuels et de développer le projet plus avant. L'Institut a également mis en place des réunions au cours desquelles les chercheurs français et l'Institut américain du cancer ont pu échanger leurs points de vue sur le partenariat.

Ensuite, des contacts ont été établis avec les différentes parties prenantes (des entreprises, l'AFSSAPS, la FNCLCC, ...) ou renforcés (personne qualifiée en pharmacie - P.Q.).

À cette fin, plusieurs réunions entre l'INCa et l'Agence Générale des Équipements et Produits de Santé (AGEPS) et avec l'Institut américain du cancer ont été organisées afin de commencer à déterminer le rôle de la P.Q. (AGEPS), d'une part, et de discuter des exigences françaises en matière d'importation des produits, d'autre part.

Un premier contact a été pris avec l'AFSSAPS en vue d'étudier la faisabilité du projet à la lumière des contraintes réglementaires françaises (et européennes). La FNCLCC a également été contactée afin d'évaluer son implication et son soutien éventuels en matière de questions réglementaires et de pharmacovigilance.

En parallèle, une douzaine de centres français ont été retenus par l'INCa pour constituer un réseau chargé de mener des essais cliniques de phase précoce. Le choix de l'Institut s'est fondé sur quatre critères : un savoir-faire approprié, les installations requises, l'expertise nécessaire pour mener des essais cliniques de phase précoce (phase I et II) en cancérologie et la situation géographique. Quatorze centres ont été identifiés et, à l'heure actuelle, douze d'entre eux participent activement aux programmes.

Le premier grand appel à candidatures lancé par le CTEP pour recueillir des lettres d'intention, dont le sujet était les traitements ciblés innovants pour le cancer, a été envoyé aux centres et aux chercheurs sélectionnés. Parmi les 100 lettres d'intention reçues par l'Institut américain du cancer, six avaient été soumises par des centres français et une a été retenue. Concernant le second grand appel à candidatures (avril 2009), 9 projets français ont été renvoyés au CTEP de l'Institut américain du cancer : un projet a été accepté.

La première réunion du réseau des centres de lutte contre le cancer avec l'INCa et l'Institut américain du cancer a eu lieu en juillet 2009. Tous les représentants des centres ont souligné l'importance de cette initiative et l'occasion d'accéder à de nouvelles molécules qui en découle.

Il est maintenant important de structurer davantage le réseau afin de mieux anticiper et répondre aux appels à candidatures par lettres d'intention, en particulier en termes de type de réponse (collective ou par centre), et d'organiser une évaluation des candidatures françaises avant de les soumettre au CTEP de l'Institut américain du cancer (NCI).



■ Renforcer les réseaux et les infrastructures cliniques

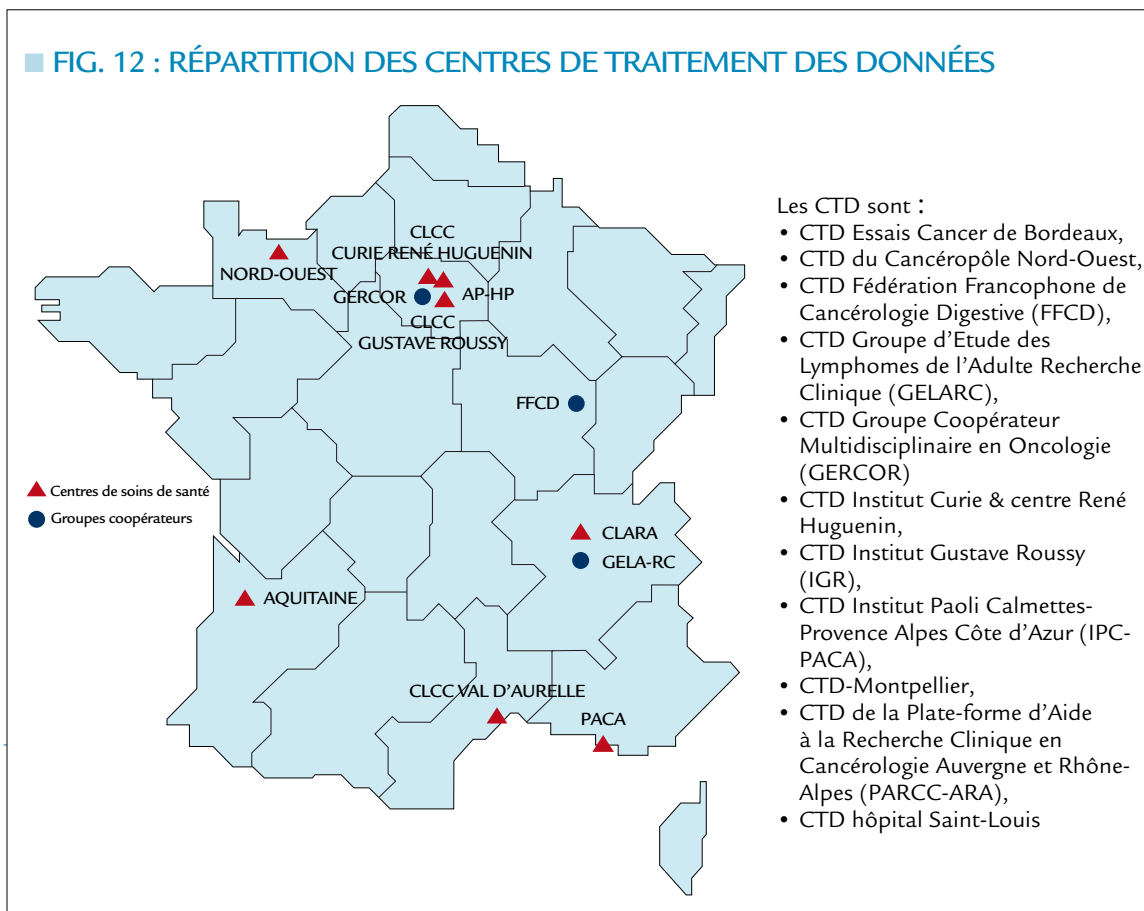
Ce soutien est apporté aux actions visant à coordonner les centres de traitement des données et à assurer le suivi des équipes mobiles de recherche clinique.

La coordination des centres de traitement des données

Depuis 2007, onze centres de traitement des données (CTD) ont été approuvés par l'INCa pour participer à des projets de recherche clinique en cancérologie. Ils sont financés pour remplir tout ou partie des missions suivantes :

- fournir l'aide logistique en informatique permettant de garantir la qualité des données recueillies (données à jour non entachées d'erreurs) : rédaction de formulaires de compte-rendu, saisie et contrôle des données, traçabilité et sécurité des données, gel des bases de données, suivi à long terme des données de patients ;
- prendre part à la gestion des projets : attribution des groupes de traitement par randomisation, coordination de la collecte des données, vérification et correction ;
- apporter une expertise méthodologique pour la conception de protocoles, de formulaires de compte-rendu, de présentations des données, d'analyses statistiques et pour la rédaction d'études à publier.

La répartition géographique de ces CTD est illustrée figure 12.



Deux CTD sont spécialisés dans les cancers de l'appareil digestif et les lymphomes, à savoir le CTD FFCF et le GELARC, respectivement.

Le financement alloué à ces centres à la suite de leur labellisation est principalement utilisé pour le recrutement de personnel (jusqu'à 100 % du montant total du financement sert à recruter des biostatisticiens, des « data managers », des attachés de recherche clinique, des médecins, des ingénieurs, des techniciens et des stagiaires), le soutien aux études prises en charge (jusqu'à 60 % du montant du financement), le matériel et équipement informatique ainsi que les dépenses courantes.

Depuis 2008, c'est le ministère de la Santé (par le biais de la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, DHOS) qui finance les CTD au moyen du financement des missions d'intérêt général et à l'aide à la contractualisation (MIGAC), des ressources issues de fonds spécifiques du système d'Assurance maladie.

En 2009, l'INCa a organisé la première session d'évaluation des CTD. Les rapports ont été analysés par le département de la recherche clinique de l'INCa. Selon ces rapports les ressources humaines impliquées dans les CTD varient considérablement (de 4 à 74 personnes occupent des postes à temps plein ou à temps partiel au sein des CTD).

Chaque CTD a la charge de diverses études mono ou multicentriques (le nombre maximum d'études gérées en 2007 et 2008 était de 201 allant des essais cliniques (phases I à IV), des études observationnelles ou prospectives qui utilisent des bases de données (en particulier dans le domaine des sciences humaines et sociales), des études diagnostiques/pronostiques, des méta-analyses, des études épidémiologiques (principalement des cohortes), des études biologiques/génomiques/du transcriptome, des études d'impact/de faisabilité, à la recherche méthodologique.

L'INCa incite fortement les centres à collaborer entre eux et a commencé, en 2008, à en assurer la coordination. Deux CTD (GRECOR et FFCF) ont entamé une collaboration sur les études portant sur les cancers de l'appareil digestif avec pour objectif de créer un centre commun. L'Institut Curie et le centre René Huguenin mettent actuellement en place un partenariat identique.

L'Institut a pour objectif de favoriser la mise en œuvre d'un réseau de CTD au niveau national qui permettrait d'accéder et de partager les données relatives à la recherche clinique, de réaliser des analyses conjointes des données et de mettre en place un processus d'évaluation d'un CTD incluant des visites sur le site. À cette fin, un groupe de travail CTD,

comprenant quatre représentants bénévoles des CTD, a été formé. Ce groupe a rédigé des documents relatifs à ces problématiques.

Il a écrit une charte des CTD. Elle prévoit que les CTD doivent s'engager à exploiter le réseau CTD, renforcer le statut et le rôle des CTD, concevoir des projets collaboratifs entre CTD, adopter des bonnes pratiques cliniques en fonction de leurs tâches, aider à partager et à accéder aux données de recherche clinique.

En outre, un train de mesures permettant l'évaluation annuelle de l'activité des CTD a été élaboré. Il inclut l'évaluation des qualifications du personnel, des méthodes et des supports utilisés dans le domaine de la recherche en cancérologie, de l'utilisation du financement et des études prises en charge (conception, réalisation, analyse et publications).

Afin de faciliter l'accès aux données de recherche, le groupe de travail sur les CTD a mis au point un formulaire de candidature qui devrait être utilisé lorsque l'on adresse une demande de données de recherche à un CTD à des fins de recherche.

Ce même groupe a également rédigé une liste des projets collaboratifs dont la mise en place pourrait être envisagée.

L'INCa devrait participer à la rédaction des objectifs communs des CTD, les aider à réaliser des projets de recherche collaboratifs et s'associer aux centres pour mettre en œuvre le prochain Plan cancer.

Enfin, en juin 2009, à l'occasion de la réunion annuelle des CTD, ces documents ont été soumis à tous les centres afin qu'ils les approuvent et les mettent en application.

Suivi de l'inclusion, évaluation des EMRC

En 2007, à la suite d'un appel à projets, 26 Équipes Mobiles de Recherche Clinique (EMRC) ont été constituées dans le but précis d'accompagner les études de recherche clinique en cancérologie menées dans les établissements de santé publics ou privés du pays (Fig. 13). Cette initiative avait pour objectif de créer des conditions optimales pour la recherche clinique.

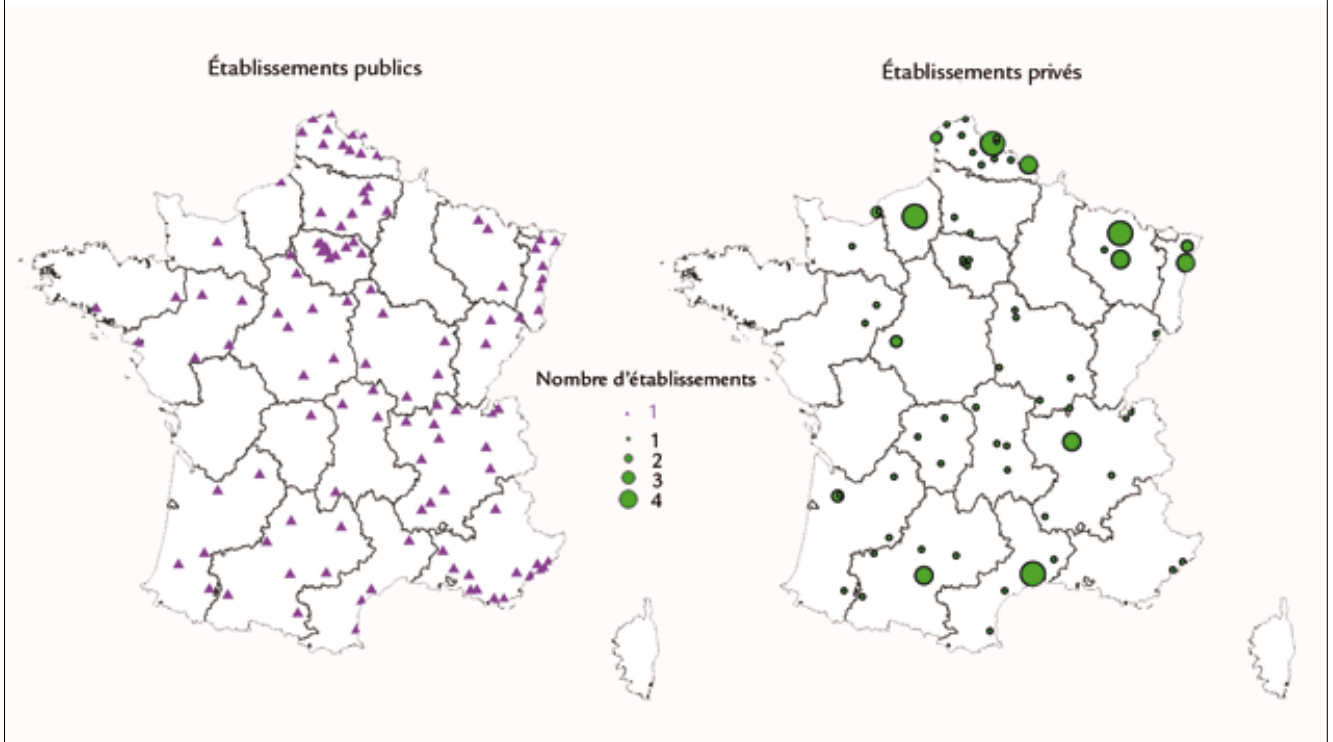
Le financement est assuré par le ministère de la Santé (crédits de l'Assurance maladie). L'INCa assure la coordination au niveau national. La première évaluation des activités menées par les EMRC a eu lieu en 2008 et sera renouvelée chaque année.

L'évaluation de 2008 montre, en quelques chiffres clés, que :

- 78 personnes ont été recrutées, dont 63 ETP. 80 % d'entre elles occupent des postes à long terme ;
- 40 % venaient du secteur privé et 60 % du secteur public (par rapport au nombre de sites de recherche) ;
- 40 % des postes ont été attribués à des techniciens d'essais cliniques et 60 % aux attachés de recherche clinique (ARC) qui ont pour vocation d'assister les chercheurs ;
- les postes mobiles ont été répartis entre plus de 150 villes (200 établissements).



■ FIG. 13 : RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE DES ÉTABLISSEMENTS BÉNÉFICIAIRES D'EMRC



L'impact réel en termes de recrutement des patients dans les essais cliniques sera évalué à partir de 2009 lorsque l'intégration des équipes sera totalement effective.

Afin de tirer partie de ces effectifs et d'améliorer les connaissances des ARC, l'INCa organise des formations axées sur les aspects cliniques et méthodologiques de la recherche clinique.

Taux de recrutement des patients dans les essais cliniques en 2008

L'enquête annuelle sur les activités de recherche clinique menée dans tous les hôpitaux ayant bénéficié de l'assistance des ARC financés par le Plan cancer a été menée en mai 2009, à l'exclusion des hôpitaux de Paris³. Elle montre une augmentation de 5 % entre 2007 et 2009 de la participation des patients aux essais interventionnels. 75 % de ces patients sont inclus dans un essai à promotion académique. Ce résultat correspond aux constats de l'enquête de 2007. L'activité des EMRC n'est pas encore optimale : environ 25 patients recrutés par ETP recruté ; ce taux est d'environ 50 patients par ETP pour les ARC recrutés dans les CHU et les centres de lutte contre le cancer.

³Les données relatives aux hôpitaux de Paris ne sont pas encore disponibles.

Ceci est probablement dû aux efforts fournis pour entamer une activité de recherche clinique dans des nouveaux centres de lutte contre le cancer, d'une part, et à la dispersion des centres, d'autre part.

Une évaluation du recrutement en fonction de pathologies spécifiques a été réalisée pour la première fois. Les patients inclus dans des essais portant sur des tumeurs hématologiques représentent environ 18 % du nombre total de patients recrutés. Ce taux est identique pour les essais académiques et les essais industriels. Les patients âgés comptent pour environ 4 % des patients recrutés. Sur huit patients âgés, seul un est inclus dans un essai industriel. Les enfants représentent 6 % des patients et moins d'un sur dix est inclus dans des essais industriels.

Hématologie	2007	2008
Nombre d'inclusions dans les essais académiques	1 691	2 690
Nombre d'inclusions dans les essais industriels	570	917
TOTAL	2 261	3 607
Patients âgés	2007	2008
Nombre d'inclusions dans les essais académique	295	722
Nombre d'inclusions dans les essais industriels	27	100
TOTAL	322	822
Children	2007	2008
Nombre d'inclusions dans les essais académique	853	1 089
Nombre d'inclusions dans les essais industriels	19	65
TOTAL	872	1 154

Comme le montre l'enquête menée en 2008 par le Leem (Les entreprises du médicament), la France est un pays attractif pour les entreprises pharmaceutiques qui souhaitent réaliser des essais cliniques en oncologie. C'est le deuxième pays européen recruteur de patients. L'enquête a porté sur 385 études internationales avec participation française et plus de 310 000 patients (inclusion 2006/2007). La recherche clinique en oncologie et en hématologie contribue fortement à l'attractivité de la France : le nombre d'études en cours dans ces domaines est supérieur à tous les autres domaines. En outre, le nombre d'études n'a cessé d'augmenter depuis 2006 (en 2008, 39 % des études portaient sur les domaines de l'oncologie/hématologie contre 25 % en 2006).

Le registre des essais cliniques français en cancérologie de l'INCa

Le registre des essais cliniques de l'INCa fournit aux patients et aux professionnels de santé



des informations fiables, régulièrement mises à jour et de grande qualité concernant les essais cliniques en cancérologie menés en France. Ce registre est en libre consultation sur le site Internet de l'Institut.

Afin de faciliter la participation à long terme, tous les établissements recrutant des patients sont répertoriés.

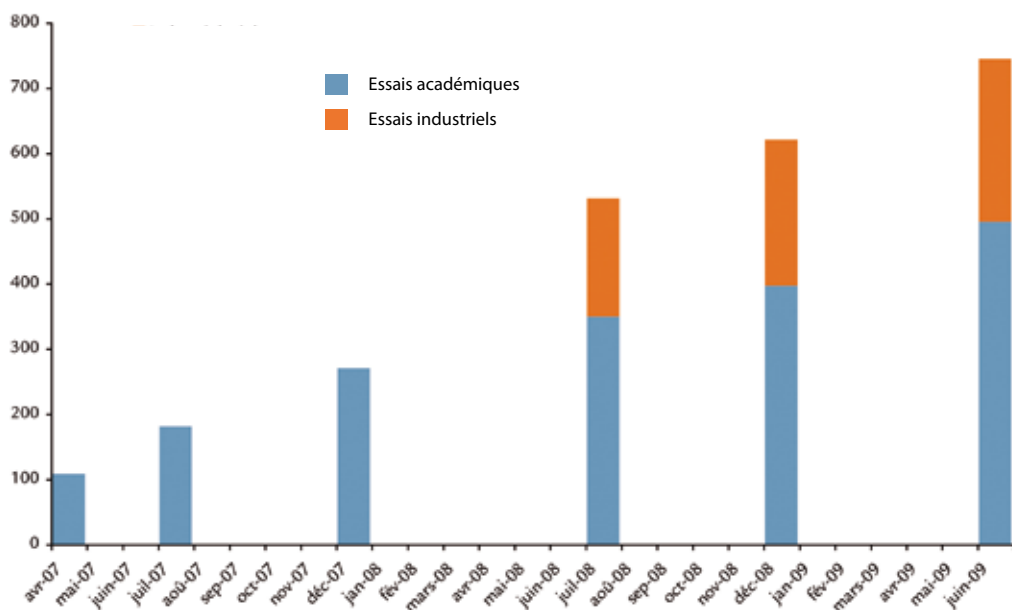
En juillet 2009, 744 essais cliniques étaient affichés dans le registre. 66 % d'entre eux étaient des essais à promotion académique. Ce pourcentage était identique en juillet 2008 lorsque les premiers essais cliniques à promotion industrielle ont été affichés dans le registre. Ainsi, entre juillet 2008 et juillet 2009, le nombre total d'essais affichés a été multiplié par 1,4.

2.2.5 Recherche dans les domaines des sciences humaines et sociales, de l'épidémiologie et de la santé publique

L'INCa a pour objectif de stimuler une recherche compétitive dans les domaines des sciences humaines, économiques et sociales et en épidémiologie et santé publique appliquées au cancer par :

- la promotion et le financement de la recherche en cancérologie dans ces domaines ;
- l'évaluation des résultats expérimentaux, le financement de leurs applications à des panels expérimentaux avant une extension à des populations plus vastes.

■ FIG. 14 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DES ESSAIS CLINIQUES AFFICHÉS DANS LE REGISTRE DE L'INCA



Deux séries d'appels à projets ont été lancées ; l'une concerne des projets libres et l'autre des projets de recherche portant sur une thématique spécifique dans le domaine des sciences humaines et sociales : en 2008, cet AAP était axé sur l'étude de la qualité de vie des patients à tous les stades du cancer. En 2009, il traite des inégalités sociales face au cancer. En 2008 et 2009, 29 projets en tout ont été sélectionnés pour un budget total de 5,32 millions d'euros.

SYNTHÈSE « PROJETS LIBRES EN SHES, ÉPIDÉMIOLOGIE ET SANTÉ PUBLIQUE » 2008-2009

Objectifs	<ul style="list-style-type: none"> ■ Renforcer le potentiel de la recherche en cancérologie dans le domaine des sciences humaines et sociales ■ Promouvoir une collaboration pluridisciplinaire des sciences sociales avec d'autres disciplines de santé publique mais également avec la recherche clinique et biologique 	
	2008	2009
Date de lancement	Février 2008	Septembre 2008
Financement	2,34 millions d'euros	2,1 millions d'euros
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> ■ 16 projets de sciences sociales soumis à l'évaluation ; 3 projets sélectionnés ■ 30 projets d'épidémiologie et de santé publique soumis à l'évaluation ; 6 projets sélectionnés - Au total : 9 projets sélectionnés - Taux de sélection : 25 % - 48 expertises réalisées par 45 experts français 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 14 projets de sciences sociales soumis à l'évaluation ; 3 projets sélectionnés Taux de sélection : 21 % ■ 26 projets d'épidémiologie et de santé publique soumis à l'évaluation ; 9 projets sélectionnés Taux de sélection : 36 % - Au total : 12 projets sélectionnés 87 expertises réalisées

SYNTHÈSE QUALITÉ DE VIE 2008

Date de lancement	Février 2008
Objectifs	<ul style="list-style-type: none"> ■ Mieux comprendre le retentissement psychosocial de la maladie et des traitements sur la vie quotidienne et le bien-être des patients ■ Prendre en compte l'expérience subjective du patient et son inscription dans une trajectoire biographique ■ Contribuer à faire évoluer les outils utilisés pour saisir la qualité de vie
Financement	0,47 millions d'euros
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> ■ 18 projets soumis à l'évaluation ; 4 projets sélectionnés ■ Taux de sélection : 22 % ■ 36 expertises réalisées



SYNTHÈSE CANCER ET INÉGALITÉS SOCIALES 2009	
Date de lancement	Septembre 2008
Objectifs	<ul style="list-style-type: none"> ■ Permettre une meilleure analyse des déterminants sociaux, économiques et psychologiques susceptibles d'affecter l'incidence du cancer et l'accès à la prévention et aux soins efficaces afin de faire reculer les inégalités face à la maladie
Financement	0,41 millions d'euros
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> ■ 5 projets soumis à l'évaluation ; 4 projets sélectionnés ■ 10 expertises réalisées

Si, pour la période 2008-2009, le nombre de projets financés est inférieur par rapport à la période 2006-2007, le budget global a, quant à lui, augmenté, montrant ainsi que des montants plus importants ont été alloués à chaque projet.

Axe	2005	2006	2007	2008	2009	Total
Conditions de vie des malades et expérience de la maladie	9	7	11	4	1	32
Évolution de la biomédecine et rapport au système de soins	-	15	6	3	5	29
Cancer and société	-	-	7	-	4	11
Épidémiologie	-	-	-	6	6	12
Total	9	22	24	13	16	84

Le financement alloué aux appels à projets entre 2005 et 2009 est d'environ 10,1 millions d'euros.

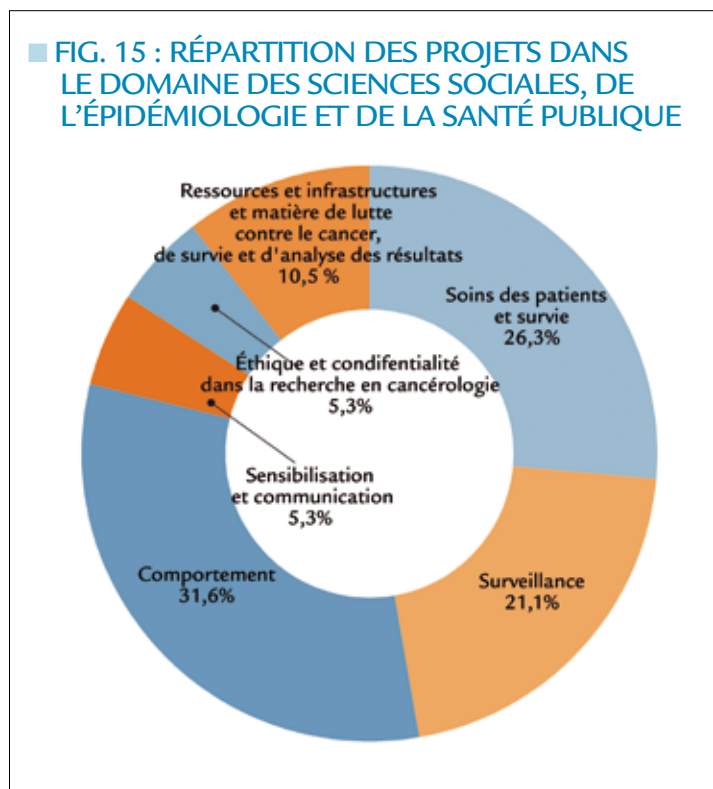
Année	2005 (€)	2006 (€)	2007 (€)	2008 (€)	2009 (€)	Total
Appels à projets	549 952	1 988 826	2 284 390	2 810 106	2 517 738	10 151 012

La typologie des projets sélectionnés dans le cadre des AAP de SHES, d'épidémiologie et de santé publique 2008 et 2009 montre que plus de 50 % des projets étudient spécifiquement les questions relatives à la lutte contre le cancer, la survie et l'analyse de résultats.

	Biologie	Étiologie	Prévention	Dépistage précoce, diagnostic et pronostic	Traitement	Lutte contre le cancer, survie et analyse des résultats	Modèles scientifiques
PROJETS		5,0 %	1,0 %	3,0 %	1,0 %	19,0 %	
BUDGET	0,0 %	26,1 %	3,3 %	14,3 %	1,4 %	54,8 %	0,0 %

Selon la classification CSO (Fig. 15), les études sont majoritairement orientées vers les questions comportementales (32 %) mais portent également sur la surveillance des facteurs de risque associés au cancer (comme l'alimentation, le surpoids, l'activité physique et le tabagisme). 26 % des études traitent de la qualité de vie.

■ FIG. 15 : RÉPARTITION DES PROJETS DANS LE DOMAINE DES SCIENCES SOCIALES, DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE ET DE LA SANTÉ PUBLIQUE



2. 2.6 Le programme de génomique du cancer : les avancées du programme international ICGC

En avril 2008, des organismes de recherche du monde entier ont lancé l'ICGC, un forum de collaboration qui vise à obtenir une description exhaustive des modifications génomiques, transcriptomiques et épigénomiques de 50 types et ou sous types de tumeurs différents qui revêtent une importance clinique et sociétale dans le monde.

L'analyse de chaque type de tumeur se fera à partir d'échantillons provenant d'environ 500 patients pour un coût estimé de 15 millions d'euros (sur 5 ans). L'ICGC rendra ces données accessibles gratuitement, et dans un délai court, à l'ensemble de la communauté des chercheurs.



FIG. 16 : LA RÉUNION DE L'ICGC EN JUIN 2009, HINXTON, ROYAUME-UNI

L'ICGC est une organisation décentralisée : chaque membre vise à réaliser une analyse exhaustive des altérations génétiques d'au moins un type ou sous type de cancer.

À l'heure actuelle, onze pays ont rejoint le consortium. L'INCa est le seul représentant français au sein de l'ICGC et l'un de ses membres fondateurs. C'est pourquoi le professeur Fabien Calvo, Directeur des programmes de recherche de l'INCa, est devenu membre du comité exécutif chargé de superviser le consortium.

Les membres actuels de l'ICGC sont (Fig. 16) :

1. **l'Australie** : le National Health and Medical Research Council
 2. **le Canada** : Génome Canada (statut d'observateur) et l'Institut de recherche sur le cancer de l'Ontario
 3. **la Chine** : le Chinese Cancer Genome Consortium
 4. **l'Europe** : la Commission européenne (statut d'observateur)
 5. **la France** : l'Institut National du Cancer
 6. **l'Inde** : le département de biotechnologie du ministère de la Science et de la Technologie
 7. **le Japon** : RIKEN et le National Cancer Center
-

8. **Singapour** : le Genome Institute of Singapore
9. **le Royaume-Uni** : le Wellcome Trust et le Wellcome Trust Sanger Institute
10. **les États-Unis** : les National Institutes of Health
11. **l'Espagne** : le ministère des Sciences et de l'Innovation
12. **l'Allemagne** : DKFZ et le ministère de la Recherche

La contribution de l'INCa au programme ICGC se fait en continuité du Programme national de génomique du cancer et s'appuie en grande partie sur l'expertise du Centre National de Génotypage (CNG, faisant partie de l'Institut de Génomique du CEA), de la Fondation Jean Dausset (CEPH, Centre d'Études du Polymorphisme Humain, Paris) et des équipes et chercheurs de l'INSERM, du CNRS et du CEA. Il s'agit d'une extension du programme « Carte d'Identité des Tumeurs » (CIT) de la Ligue nationale contre le cancer auquel participe l'INCa.

En tant que membre de l'ICGC, l'INCa a exprimé son intérêt pour l'analyse des **six types ou sous types de tumeurs suivants** :

- le cancer du sein (HER2+)
- le carcinome hépatocellulaire
- le carcinome pulmonaire
- le sarcome d'Ewing
- un sous type spécifique de lymphome
- le cancer de la prostate

Le tableau ci-contre énumère les types de tumeurs susceptibles d'être étudiés par les membres de l'ICGC et pour lesquels le financement était à l'étude ou garanti en novembre 2008 :

Pays	Types de tumeurs (financement garanti/financement à l'étude)
Canada	Adénocarcinome pancréatique
Chine	Adénocarcinome gastrique <i>Carcinome épidermoïde de l'œsophage</i> <i>Adénocarcinome pulmonaire</i> <i>Carcinome du nasopharynx</i> <i>Leucémie aiguë à promyélocytes</i> <i>CHC (associé à une hépatite)</i> <i>Cancer colorectal</i> <i>Cancer ovarien</i> <i>Gliome</i>
France	Cancer du sein (HER2+) <i>Carcinome hépatocellulaire</i> <i>Carcinome pulmonaire</i> <i>Sarcome d'Ewing</i> <i>Un sous type spécifique de lymphome</i> <i>Cancer de la prostate</i>
Inde	Cavité orale (épithélioma spinocellulaire)
Espagne	Leucémie lymphoïde chronique <i>Myélome multiple</i> <i>Carcinome épidermoïde</i> <i>Adénocarcinome gastrique</i> <i>Cancer du sein (HER2+, ER+, triple négatif)</i> <i>Adénocarcinome pulmonaire</i>
Royaume-Uni	Cancer du sein (plusieurs sous types) <i>Sarcomes de type histiocytome fibreux malin</i> <i>Myélome</i> <i>Ostéosarcome</i> <i>Carcinome séreux ovarien</i> <i>Hypernéphrome</i> <i>Néphroblastome</i> <i>Chondrosarcome</i> <i>Mélanome</i> <i>Méningiome</i> <i>Cancer pulmonaire à petites cellules</i>
Japon	Carcinome hépatocellulaire (associé à une hépatite)



La France dispose d'atouts indispensables pour apporter une contribution fructueuse au projet :

- des ressources biologiques de qualité supérieure : le réseau des tumorothèques françaises ;
- des centres de ressources technologiques dédiés à la génomique, à la transcriptomique, à la protéomique, au séquençage, à la biologie structurale, à la bioinformatique : un réseau de plateformes agréées, le Centre National de Génotypage du Commissariat à l'Énergie Atomique ;
- les meilleures équipes scientifiques de ce domaine sont déjà soutenues grâce aux actions de l'INCa en faveur de la recherche en cancérologie (par exemple, le lancement d'appels à projets spécifiques : le Programme d'Actions Intégrées de Recherche (PAIR) sur le lymphome ou l'hépatocarcinome, le Programme de génomique du cancer et l'essai clinique PHARE.)

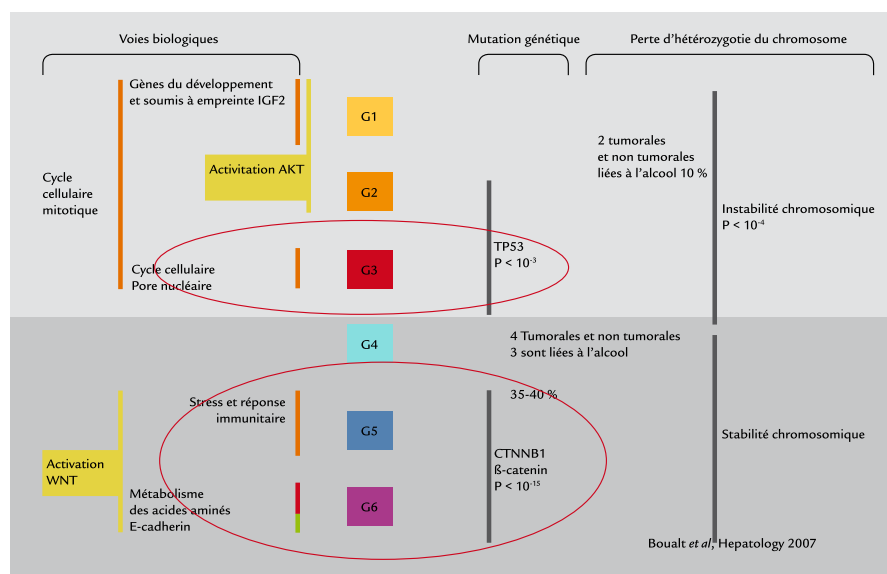
À la fin de l'année 2008, deux phases pilotes sur deux tumeurs spécifiques, à savoir le carcinome hépatocellulaire d'origine alcoolique et le cancer du sein-HER2+, ont été lancées.

■ Le projet « Carcinome hépatocellulaire »

Le réseau national des biobanques du cancer hépatique participe à ce projet et avait déjà référencé, en novembre 2008, près de 1 200 tumeurs issues de plus de 1 000 patients. Ce réseau compte huit centres spécialisés en hépatologie [Paris (4), Bordeaux, Toulouse, Grenoble, Rennes] qui étudient des tumeurs de différentes étiologies dont 30 % d'étiologie alcoolique.

La classification transcriptomique des CHC, publiée par Boyault *et al* (*Hepatology* 2007)

■ FIG. 17 : LA CLASSIFICATION TRANSCRIPTOMIQUE DES CHC (BOYAULT ET AL, HEPATOLOGY 2007)



identifie six sous-groupes de CHC selon le type de mutations génétiques, les processus biologiques et la perte d'hétérozygotie d'un chromosome (Fig. 17).

Lors de la première étape de la phase pilote, 14 échantillons de CHC avec leurs tissus hépatiques sains correspondants ont été sélectionnés. Toutes ces tumeurs ont été analysées au préalable au moyen d'un séquençage classique, de biopuces Affymetrix dédiées à l'analyse du transcriptome, du profilage de l'expression des micro-ARN et de données cliniques exhaustives. Ces tumeurs sont classées comme suit :

- 4 bêta caténine active
- Autres sous types dont 3 carcinomes fibrolamellaires
- La plupart sont liées à l'alcool

Le séquençage complet du génome de ces tumeurs est en cours au Centre National de Génotypage situé à Evry et deux cas de CHC et leurs tissus hépatiques sains correspondants ont déjà fait l'objet d'un séquençage. La plateforme de bioinformatique INCa-Synergie Lyon Cancer réalise actuellement une analyse des séquences « tumeur/tissu sain » et des réarrangements chromosomiques afin de créer le premier catalogue détaillé des réarrangements et des mutations dans les CHC. L'étude d'une vaste série de 500 tumeurs permettra de valider ces données.

■ Le projet « Cancer du sein »

En novembre 2008, le groupe de travail français du Consortium international – cancer du sein (présidé par M. Stratton) a été créé. Il est composé de quatre centres de lutte contre le cancer et est coordonné par G. Thomas. Les objectifs sont d'agrandir ce groupe à cinq centres de lutte contre le cancer supplémentaires et à des CHU d'ici à l'automne 2009.

Le groupe français se concentre plus spécifiquement sur le sous type HER2 amplifié. Le consortium international couvre tous les sous types de cancer du sein.

L'une des tâches principales du groupe a consisté à résoudre les questions liées au consentement éclairé :

- Les patients doivent donner leur autorisation à l'étude de l'ADN de la lignée germinale
- Concernant les patients en vie, les informations devraient expliquer clairement que l'ADN constitutionnel peut faire l'objet d'un séquençage complet.
- Des échantillons sanguins seront prélevés en même temps que les fragments de tumeurs
- L'ADN est susceptible d'être envoyé à l'étranger pour une caractérisation supplémentaire.

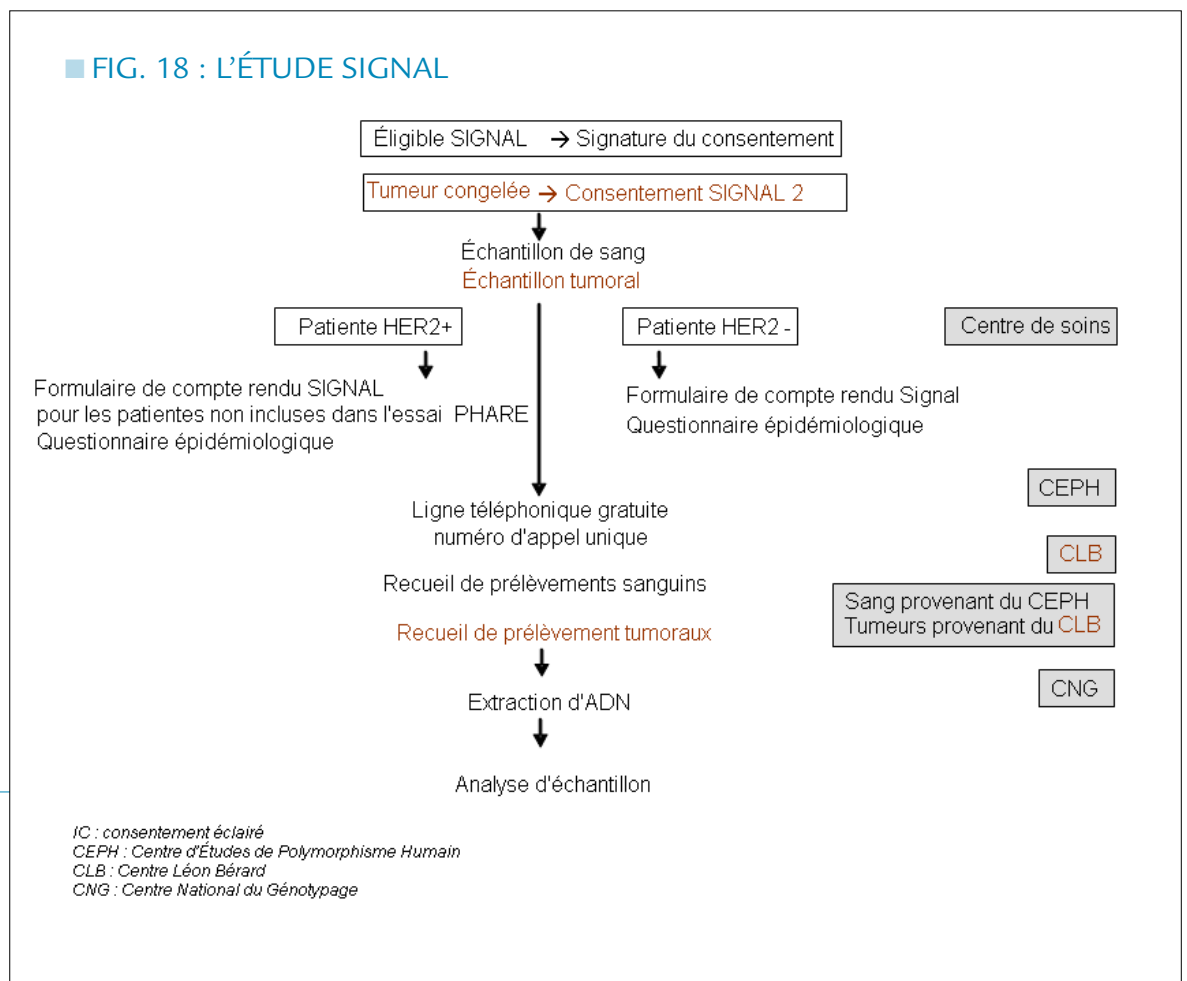


L'essai SIGNAL, une extension de l'essai PHARE (Protocole d'Herceptin® Adjuvante Réduisant l'Exposition, NCT00381901), a été lancé afin de permettre l'inclusion rétrospective et prospective des patients pour l'étude ICGC sur le cancer du sein.

Le but de l'essai SIGNAL (Fig. 18) est d'étudier, dans une population homogène de patientes HER2+ (2 000 patientes), en la comparant à une population HER2- (4 000 patientes), les facteurs génétiques de susceptibilité comme la réponse ou la résistance au trastuzumab, la prédisposition à la survenue d'un cancer du sein HER2 positif et la prédisposition au cancer du sein. Des données cliniques, biologiques et épidémiologiques seront recueillies et exploitées de façon intégrée dans le cadre de cette étude. Elle permettra à tous les établissements de participer à un essai clinique innovant associé à une recherche cognitive et de transfert.

Parmi les 180 établissements qui participent à l'essai PHARE, plus de 40 % ont déjà exprimé le souhait de prendre part à l'essai SIGNAL. Leur participation sera bientôt effective. L'essai a commencé en juin 2009 et plus de 110 patientes ont été recrutées en cinq semaines dans les établissements participants (en juillet, on comptait 12 établissements participants sur 92). Cela démontre non seulement l'intérêt des chercheurs mais également la faisabilité de cet essai.

■ FIG. 18 : L'ÉTUDE SIGNAL



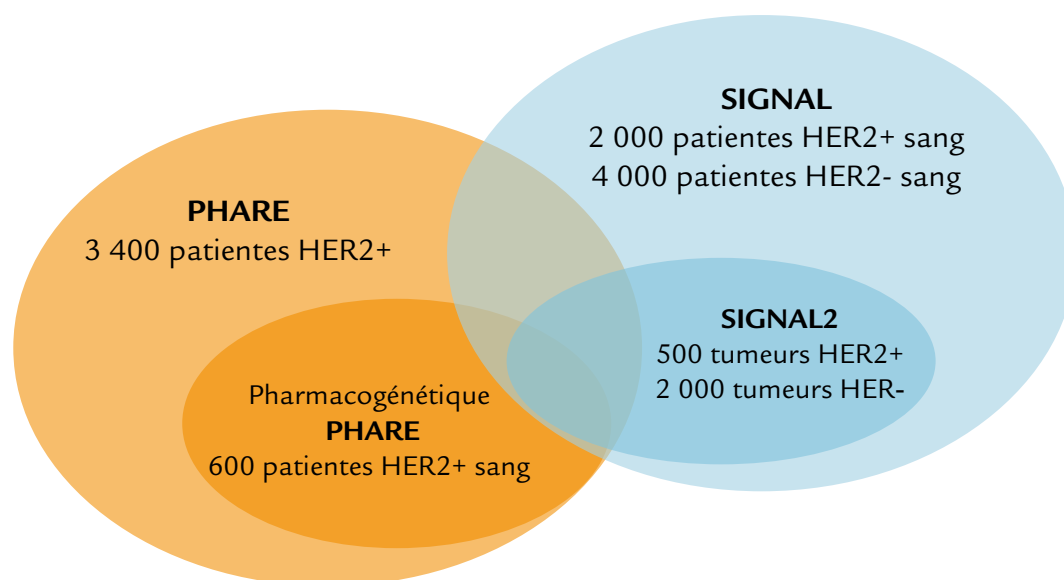
L'essai SIGNAL est un exemple remarquable de constitution d'une cohorte prospective biologique (tumeurs congelées et sang frais) d'échantillons cliniquement et épidémiologiquement bien annotés. On demandera aux patientes recrutées dans l'essai SIGNAL de participer également au projet de l'ICGC sur le séquençage du génome des tumeurs. Quatre centres de lutte contre le cancer prennent part à l'essai SIGNAL qui vise à :

- concevoir le catalogue des anomalies génétiques des tumeurs HER2+
- identifier la relation entre les altérations génétiques observées dans les tumeurs du sein et leurs caractéristiques cliniques, épidémiologiques et moléculaires.

Un premier ensemble de tumeurs a été recueilli et pourrait faire l'objet d'un séquençage complet d'ici la fin de l'année. En 2010, ce projet sera étendu à d'autres centres hospitaliers.

Le diagramme ci-dessous (Fig. 19) illustre l'ensemble des projets que l'INCa mène sur le cancer du sein. Plus de 6 000 patientes réparties dans plus de 18 établissements de soins participeront à ces projets. Les patientes peuvent être incluses jusqu'en 2011 et seront suivies jusqu'en 2016. Afin de garantir que tous ces projets soient de bonne qualité et disposent de données actualisées, une activité de coordination importante est nécessaire. La note d'information et le formulaire de recueil du consentement éclairé de l'essai SIGNAL2

■ FIG. 19 : LES PROJETS DE RECHERCHE CLINIQUE SUR LE CANCER DU SEIN PROMUS PAR L'INCA



- Suivi clinique à 5 ans PHARE + SIGNAL + SIGNAL 2
- Questionnaire épidémiologique SIGNAL + SIGNAL 2



ont été approuvés le 12 mai 2009 par le Comité national d'éthique. Les documents administratifs définitifs destinés aux établissements participants sont en cours de signature ; on peut par conséquent procéder à l'inclusion formelle des patientes.

Pour être présélectionnés en tant que candidats au séquençage, les échantillons de cancer du sein doivent respecter les critères suivants :

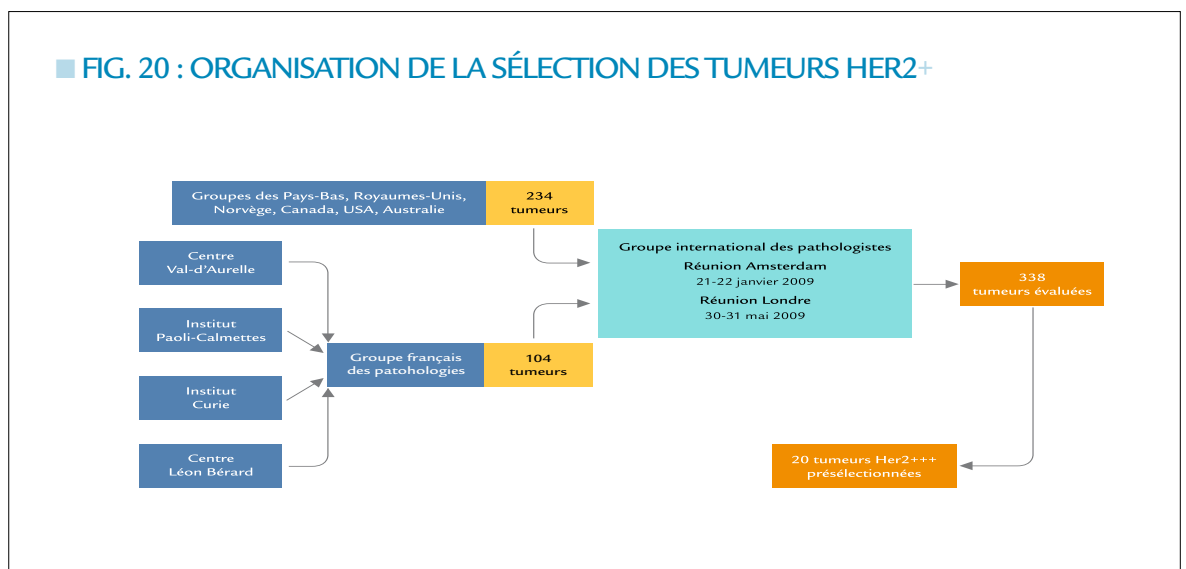
- des informations cliniques exhaustives disponibles (dossiers pathologiques incluant PR, ER et HER2) ;
- les lames doivent être examinées par le groupe de Pathologie français et le groupe de Pathologie du groupe de travail sur le cancer du sein de l'ICGC.

Les principaux facteurs limitants sont :

- un fragment de tumeur >100 mg (ou >100 µg d'ADN et >50 µg d'ARN) ;
- une proportion de cellules tumorales sur une section au cryostat d'un fragment de tumeur congelée (section de l'extrémité supérieure et fréquemment section des extrémités supérieures et inférieures) >60 %
- une patiente vivante (pour recueillir le consentement éclairé et un échantillon sanguin).

La sélection des tumeurs candidates au séquençage qui sera pratiqué par le Groupe de travail ICGC sur le cancer du sein a eu lieu à l'occasion de deux réunions internationales qui se sont tenues en janvier et en mai 2009. Plus de 330 tumeurs ont été évaluées et 20 HER2+ ont été présélectionnées (Fig. 20).

■ FIG. 20 : ORGANISATION DE LA SÉLECTION DES TUMEURS HER2+



Avant de procéder au séquençage, dont les premiers résultats sont attendus à l'automne 2009, l'ADN et l'ARN seront caractérisés.

■ **Génomique du cancer au niveau européen**

À l'occasion du troisième appel à propositions, la Commission européenne a consacré un domaine thématique de son 7^{ème} PCRD à la génomique du cancer et à l'initiative de l'ICGC afin de mieux structurer la participation européenne à ce vaste programme international. Dans ce cadre, et fidèle à son engagement en faveur de la génomique du cancer, l'Institut a posé sa candidature pour participer à deux projets (14 candidatures au total ont été soumises dans ce domaine) : un projet, coordonné par le Royaume-Uni (le Wellcome Trust et le Sanger Institute), porte sur le cancer du sein et l'autre, coordonné par l'Espagne (CNIO), sur les lymphomes.

Les deux projets ont passé la première étape de la sélection. Sur les deux dossiers de candidature complets, le projet BASIS (cancer du sein), coordonné par le Sanger Institute, a été retenu.

2.2.7 Renforcer le réseau des tumorothèques et la Tumorothèque Virtuelle Nationale

L'INCa souhaite favoriser et évaluer les activités menées par les tumorothèques hospitalières qui sont financées par le ministère de la Santé. En 2008, le « groupe de travail ressources biologiques » de l'Institut a actualisé l'enquête menée chaque année sur les activités des tumorothèques afin d'améliorer la visibilité sur l'organisation des banques de tumeurs et d'assurer la transparence de l'utilisation des fonds alloués par le ministère de la Santé.

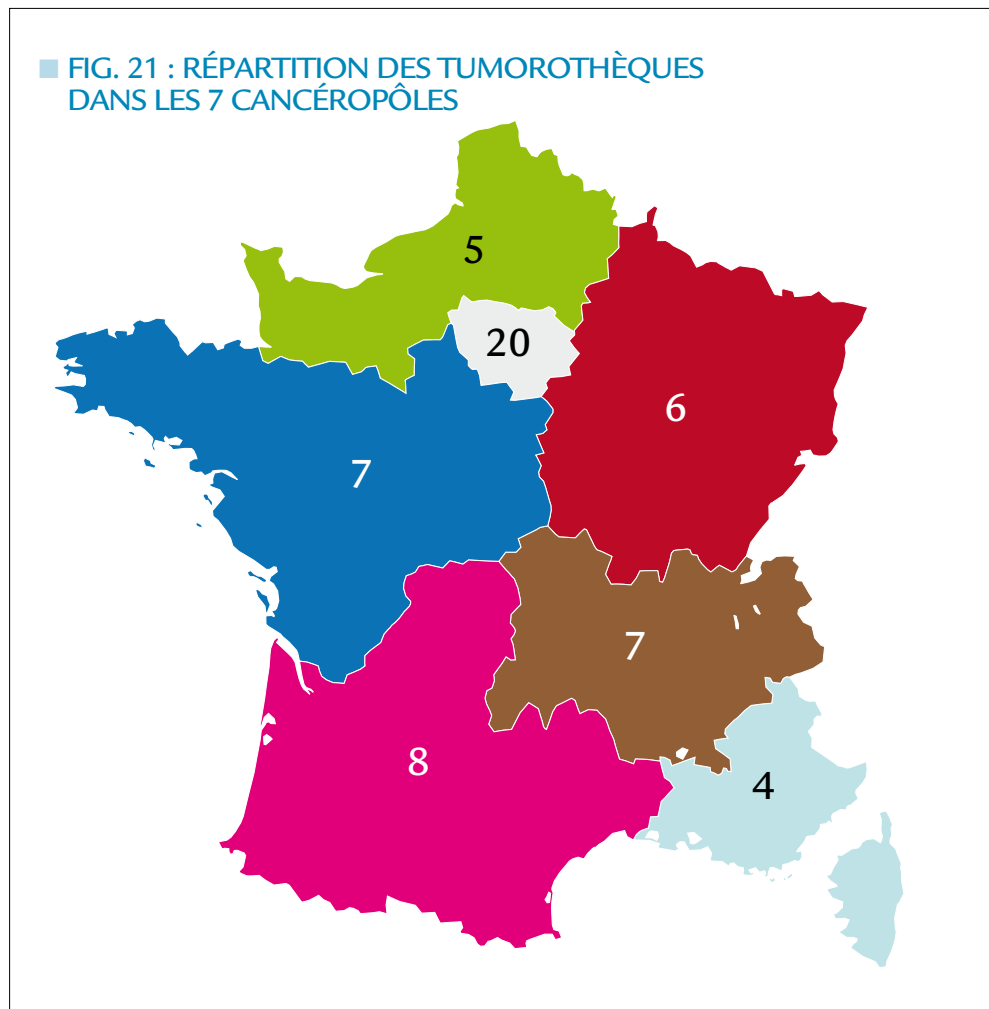
Par ailleurs, la phase pilote du projet « Tumorothèque Virtuelle Nationale » (TVN), élaborée parallèlement au PNES poumon, est désormais entièrement opérationnelle. La base de données a ainsi été utilisée comme outil organisationnel afin de faciliter l'utilisation, au sein des équipes de recherche du PNES, des ressources biologiques.

Ce projet sera ensuite étendu à d'autres tumeurs ou groupes de cancers et les tumorothèques réparties sur le territoire se sont engagées à fournir les données relatives aux ressources biologiques susceptibles d'être utilisées dans le cadre de la recherche. Ces données doivent être mises à jour une fois par an. Un accès sécurisé à la base de données est en train d'être mis en place ; les tumorothèques pourront télécharger/charger des données et les autres utilisateurs seront autorisés à naviguer dans la base de données et à demander les échantillons qu'ils souhaitent utiliser dans leurs projets de recherche.



Sur les 58 banques de tumeurs présentes dans le pays, 55 ont renvoyé le questionnaire, ce qui montre leur très grand intérêt et leur niveau élevé d'engagement en faveur de l'évaluation et de l'amélioration de leurs activités (une tumorothèque peut être répartie entre plusieurs hôpitaux).

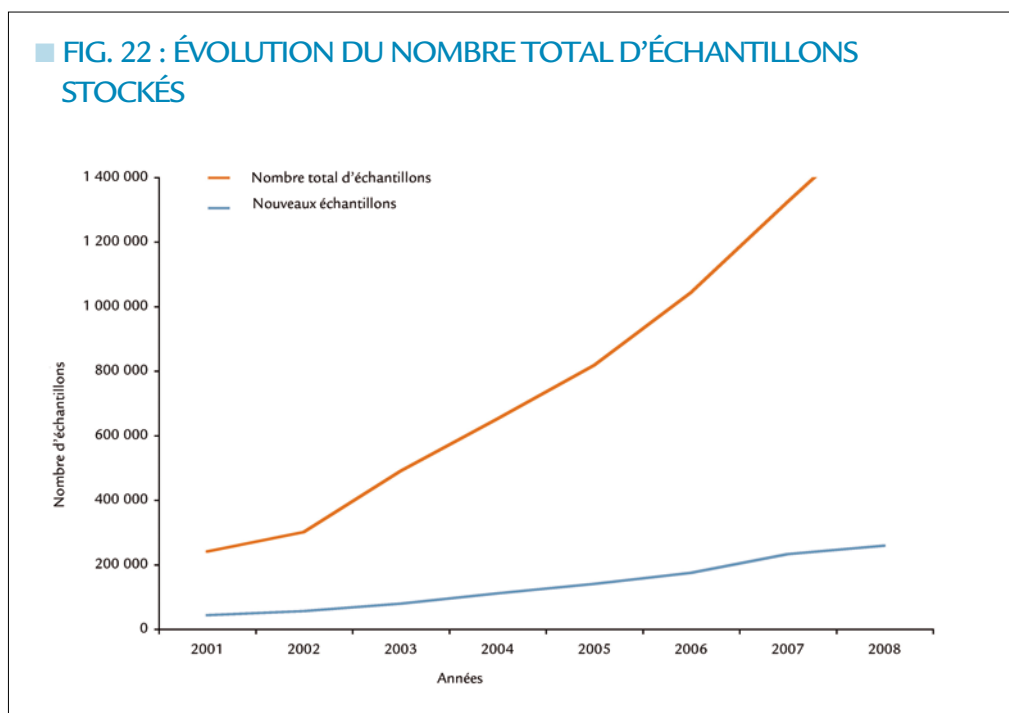
Le cancéropôle IDF compte 20 tumorothèques. La figure 21 ci-après montre la répartition des banques de tumeurs en France.



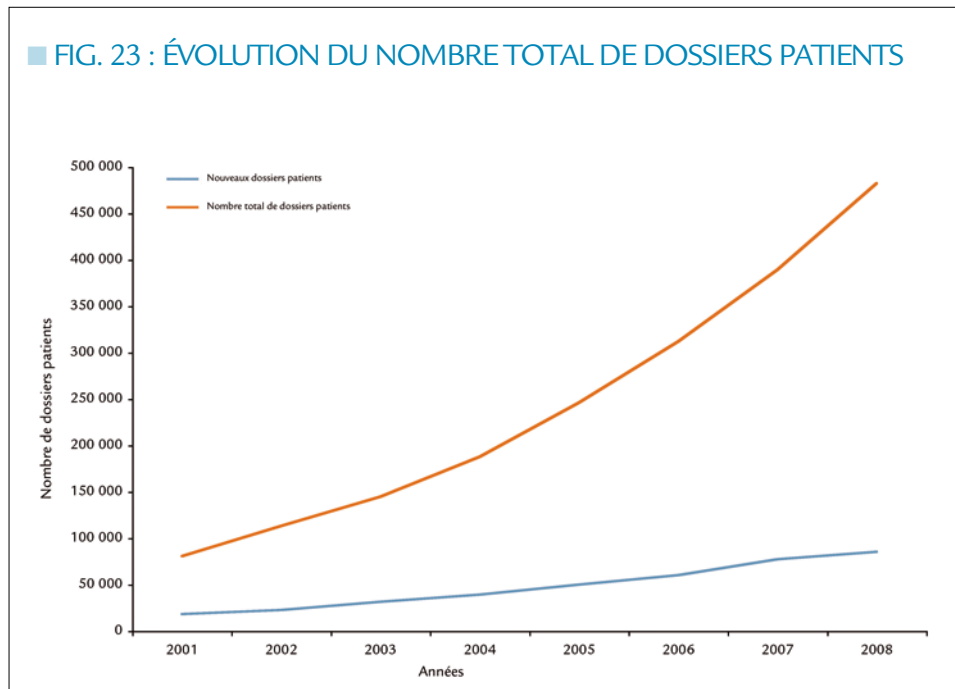
L'enquête a mis en évidence sept points remarquables :

- la gestion des collections varie largement
- les relations entre les établissements pour organiser des activités diverses (stockage des échantillons, plateformes technologiques, participation à des projets de recherche) ont augmenté
- l'activité de recherche augmente par rapport à l'activité de soins hospitaliers, ce qui reflète :
 - une augmentation du nombre d'échantillons utilisés dans des projets de recherche
 - une augmentation du personnel (ARC, techniciens et ingénieurs en biologie)
 - 75 % des tumorothèques sont dotés d'un conseil scientifique qui émet des avis
 - entre 2006 et 2008, 48 tumorothèques (88 %) ont participé à 648 projets de recherche (soit en tout, 700 publications scientifiques dont les échantillons avaient été fournis par les tumorothèques).

En 2008, les tumorothèques ont déclaré 257 733 nouveaux échantillons, ce qui porte à plus de 1,3 millions le nombre total d'échantillons stockés (Fig. 22).



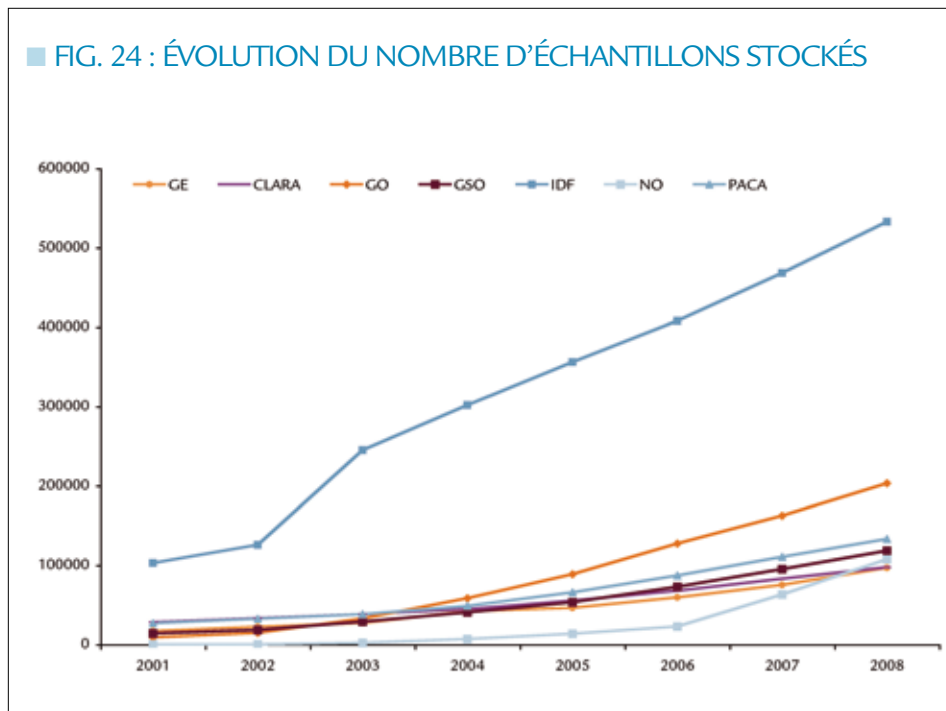
Le nombre total de dossiers patients déclarés en 2008 par les banques de tumeurs était de presque 500 000 et, cette même année, les nouveaux dossiers patients représentaient 1/8 du nombre total des dossiers (Fig. 23).



Il ressort de ceci que, en 2008, le nombre de nouveaux échantillons (plus de 200 000) ne correspond pas au nombre de nouveaux dossiers patients (environ 100 000). En effet, plusieurs aliquotes de cellules issues d'un même échantillon peuvent être stockées et le nombre d'échantillons varie en fonction du type de biopsie réalisé (aiguille ou chirurgie) et du type de tumeurs (hématologiques ou solides).

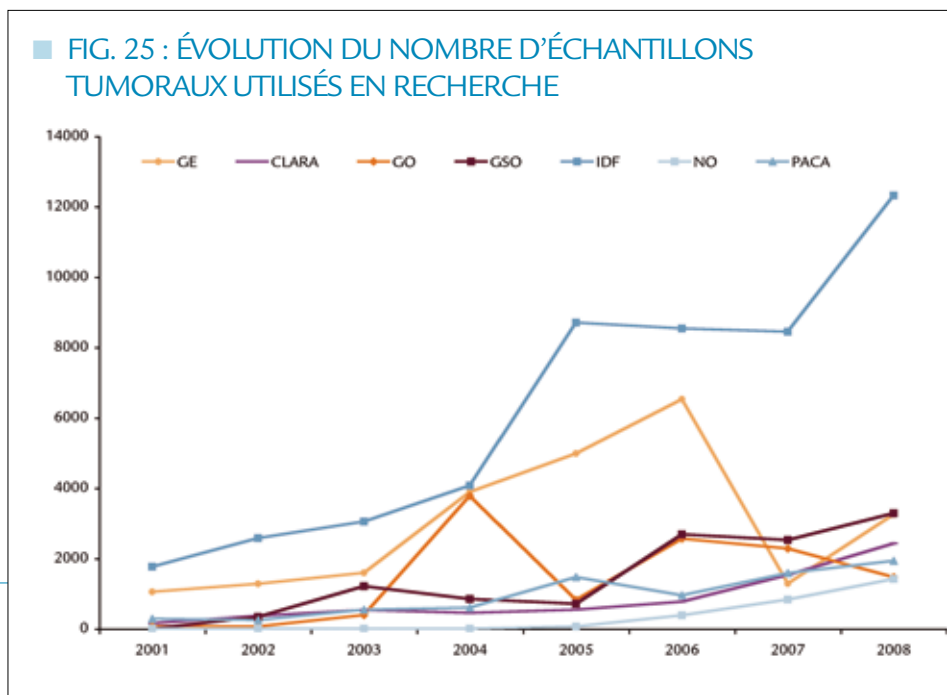
Certaines tumorothèques ont enregistré les échantillons, c'est-à-dire le nombre de spécimens par patient, alors que d'autres ont enregistré les aliquotes par patients. L'INCa encourage l'utilisation d'échantillons stockés et correctement annotés dans les programmes de recherche et l'évolution de l'utilisation d'échantillons pour la recherche a été analysée et comparée au stockage des échantillons (Fig. 24 et 25).

■ FIG. 24 : ÉVOLUTION DU NOMBRE D'ÉCHANTILLONS STOCKÉS



Au total, 26 000 échantillons provenant des tumorothèques ont été utilisés dans des programmes de recherche, ce qui ne représente que 2 % du nombre total d'échantillons stockés.

■ FIG. 25 : ÉVOLUTION DU NOMBRE D'ÉCHANTILLONS TUMORAUX UTILISÉS EN RECHERCHE



Ce faible taux d'utilisation dans la recherche peut s'expliquer, dans une certaine mesure, par le fait que le consentement éclairé n'avait été recueilli que pour la moitié des nouveaux dossiers patients. C'était le cas du canceropôle d'Île-de-France et du canceropôle PACA. Ce taux est légèrement plus élevé dans le canceropôle GSO (66 %) mais inférieur dans tous les autres canceropôles.

En fournissant des ressources biologiques pour la recherche, les tumorothèques visent à optimiser tous les aspects des collections prospectives, de la qualité du prélèvement de l'échantillon à la qualité des annotations cliniques et biologiques, y compris la préparation et la conservation de l'échantillon.

Il reste néanmoins quelques difficultés à surmonter :

- il est encore difficile d'accéder aux données cliniques et anatomo-pathologiques des patients
- les postes à long terme sont très rares
- très peu de tumorothèques sont accréditées ou certifiées (pas de norme ISO 17025)

L'INCa, dans la ligne de sa participation au projet européen BBMRI (Biobanking and Biomolecular Resources Research), assure la mise en œuvre de cet ensemble d'actions dans le domaine des biobanques au niveau national. Ce projet a été créé dans le cadre du septième PCRD de la Commission européenne. La possibilité d'utiliser le modèle de la TVN au niveau européen, dans le cadre du BBMRI, est actuellement à l'étude.

2.2.8 Les précédents grands programmes nationaux de recherche

Ce chapitre fait état des résultats et des avancées des programmes nationaux d'excellence spécialisés (PNES) qui avaient été lancés en 2006. Ils avaient pour objectif de développer des programmes intégrés de recherche avec un fort aspect translationnel et structurant (fédérant équipes de chercheurs et de cliniciens).

Ces deux programmes, lancés en 2006, sont dédiés à la recherche sur le cancer du poumon et du rein.

Le PNES poumon est aujourd'hui terminé et de nombreux résultats ont été obtenus dans le cadre de ce programme, créant une synergie entre les équipes ; le PNES rein s'achèvera fin 2009.

■ PNES poumon

(budget total : 1,8 millions d'euros ; durée : deux ans)

Acteurs et structures impliquées	24 équipes, 6 tumorothèques, 3 essais cliniques nationaux coordonnés par l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT)
Objectifs	Identifier, valider et utiliser des biomarqueurs moléculaires de risque, diagnostic précoce, pronostic et prédiction des réponses thérapeutiques
Avancées principales	<ul style="list-style-type: none"> ■ Identification de deux nouveaux locus de susceptibilité pour le cancer du poumon (Hung <i>et al.</i> Nature 2008, McKay <i>et al.</i> Nature Genetics 2008 / programme national de génomique des cancers avec le CNG) ■ Études relatives aux relations gènes et statut fumeur (G. Mountzios <i>et al.</i> Clin Canc Res 2008; A. Bernheim <i>et al.</i> Lab Invest 2008 ; G. Mountzios <i>et al.</i> Nat Clin Prat Oncol 2008) ■ Étude épidémiologique portant sur les facteurs de risques professionnels (soumis)
Perspective 2009	<ul style="list-style-type: none"> ■ Séminaire de bilan final du programme et perspectives ■ Validation fonctionnelle des gènes de susceptibilité identifiés (identifications des mécanismes impliqués dans la carcinogénèse, analyse de leur signification comme biomarqueurs /projet financé dans le cadre de l'appel à projet 2008 : « génomique et fonction des gènes dans les cancers : valorisation des ressources biologiques »)

Compte-tenu des bons résultats obtenus par ce groupe, un financement supplémentaire a été proposé afin de développer trois aspects de la recherche sur le cancer du poumon :

- le financement d'une tumorothèque associée à des projets cliniques en vue d'analyser le génome du cancer du poumon (carcinome épidermoïde)
- la conception d'une approche épidémiologique et expérimentale analytique pour étudier les faibles risques d'exposition
- l'exploration du rôle des gènes identifiés dans l'étude WGA (Whole Genome Amplification) dans la cancérogénèse pulmonaire

■ PNES rein

Description générale

Le PNES rein a été mené pendant 2 ans (2006-2008) par l'INCa avec un budget total de 1,4 millions d'euros. Bien que le soutien financier apporté par l'INCa ait pris fin en novembre 2008, les parties cliniques du projet sont toujours en cours.

Ce programme avait pour objectif de mettre au point une démarche de recherche exhaustive associant la recherche fondamentale et la recherche clinique afin de développer, d'évaluer et de mieux comprendre les mécanismes d'action des thérapies antiangiogéniques.



Trente-six équipes étaient impliquées dans le réseau créé. Le comité de pilotage comptait entre autres 9 équipes principales. Les essais cliniques et les études complémentaires ont été menés dans 23 centres cliniques. Ce projet était divisé en trois parties : (1) les études biologiques, (2) la mise au point de modèles de xénogreffes et (3) les essais cliniques et les études complémentaires (l'Institut a financé les études biologiques et la conception des essais cliniques et des études complémentaires). Les formes sporadiques et héréditaires (en particulier la maladie de Von-Hippel Lindau) du cancer du rein ont été étudiées à la lumière de ces approches.

Avancées scientifiques

Les études biologiques portaient sur les mécanismes d'actions et les voies de signalisation de l'angiogénèse des tumeurs ainsi que sur la réponse et la résistance aux traitements antiangiogéniques. Ces études ont été menées grâce à une collaboration étroite entre les cliniciens et les chercheurs, en particulier lorsque les chercheurs travaillaient sur des tissus humains. Les principales avancées biologiques concernaient :

- la voie de signalisation « pVHL/HIF/aHIF/VEGF/angiogenesis » et les mutations des cellules tumorales associées (Ladroue C., NEJM, 2008) ;
- le rôle des cytokines (Khawam K., Cancer Res., 2009) ;
- le rôle du métabolisme énergétique et du microenvironnement (G. Gasparre *et al.*, Hum. Mol. genet., 2008 / Kroemer G et Pouyssegur J, Cancer Cell, 2008)

Concernant les modèles précliniques, la technique de xénogreffe a été mise au point et l'on a constaté un développement de la tumeur chez les souris dans 25 % des xénogreffes dès la première transplantation. Les xénogreffes réalisées avec des tumeurs de patients bénéficiant de traitements antiangiogéniques ont été étudiées mais les résultats ne sont pas encore disponibles. On n'a constaté aucun développement de tumeur chez les souris SCID ou NUDE porteuses de xénogreffes de tumeurs VHL. Une étude d'une tumeur VHL à un stade avancé est néanmoins en cours.

Concernant la partie clinique, toutes les techniques d'analyses des études complémentaires ont été mises en œuvre : détection de mutations, délétions et hyperméthylation du promoteur du gène VHL ; caractérisation immunohistologique de l'expression intratumorale des molécules impliquées dans la voie VHL/HIF/VEGF ; la quantification des isoformes de VEGF et de leurs récepteurs dans le plasma ; la quantification des isoformes de FGF-2, CXCL12 et PDGF dans le plasma ; la quantification, par cytométrie en flux, des cellules endothéliales progénitrices dans la circulation.

Les essais cliniques (S-TRAC, PREINSUT et SUPAP) sont en cours et le recrutement des patients n'est pas terminé. En raison des nombreuses modifications apportées au protocole et aux critères d'inclusion, le lancement des essais S-TRAC et PREINSUT avait été retardé.

Perspectives

En créant de nouveaux partenariats grâce à un réseau de chercheurs issus de diverses spécialités, ce programme a permis une collaboration plus étroite entre cliniciens et chercheurs. Ce réseau, qui associe recherche clinique et fondamentale, a ainsi permis de réaliser des progrès scientifiques et peut conduire à la création de nouveaux partenariats fructueux dans l'avenir.

Comme cela a déjà mentionné, le soutien financier de l'INCa a pris fin en novembre 2008. Cependant, le projet est toujours en cours. Cela tient au fait, en particulier, que le recrutement des patients se poursuit. Les perspectives sont donc les suivantes :

- terminer les essais cliniques et leurs études complémentaires ;
- trouver des soutiens financiers pour un essai clinique portant sur le traitement par sunitinib chez les patients VHL ;
- utiliser et développer le modèle de xénogreffes.



2.3 GROS PLAN SUR LES PRINCIPALES INITIATIVES EN MATIÈRE DE SOINS EN CANCÉROLOGIE

2.3.1 Améliorer la qualité et la sécurité des soins : le dispositif d'autorisation des établissements de santé pour les traitements du cancer

Les patients atteints de cancer doivent être assurés que les établissements dans lesquels ils seront pris en charge offrent un niveau de qualité conforme aux conditions énoncées dans le Plan cancer. Plusieurs mesures du Plan cancer sont ainsi mises en œuvre dans les établissements de santé à travers le dispositif d'autorisation.

Ce dispositif définit des conditions minimum que l'ensemble du personnel médical et paramédical, des établissements et des services doivent remplir afin de garantir un niveau de soins constant de haute qualité.

Définition

D'une durée de cinq ans, l'autorisation est délivrée aux établissements de santé (hôpitaux publics, secteur privé, centre de lutte contre le cancer) et centres de radiothérapie qui respectent un certain nombre de critères de sécurité et de qualité.

Désormais obligatoire pour tous les établissements de santé traitant des patients atteints de cancers, ce dispositif repose sur trois piliers :

1 - Conditions transversales de qualité

Le premier pilier du dispositif d'autorisation se compose de six conditions transversales de qualité, applicables à l'ensemble des établissements de santé : la mise en œuvre du dispositif d'annonce, l'organisation de réunions de concertation pluridisciplinaire, la remise au patient d'un programme personnalisé de soins, le respect des référentiels de bonne pratique clinique, l'accès aux soins de support, l'accès aux traitements innovants et aux essais cliniques.

2 - Seuils d'activité minimale

Le deuxième pilier du dispositif consiste à prescrire des seuils d'activité minimale aux établissements de soins demandant des autorisations pour la chirurgie des cancers, la radiothérapie ou la chimiothérapie.

3 - Critères d'agrément

Les établissements de santé doivent non seulement respecter les précédentes exigences, être membres de réseaux nationaux de cancérologie, mais aussi se conformer aux critères d'agrément définis par l'INCa et adoptés par son conseil d'administration en décembre 2007. Ces critères sont effectifs depuis leur publication sur le site Internet de l'INCa, en juin 2008.

Impact prospectif

Les études statistiques menées par l'INCa pour évaluer l'impact des seuils d'activité minimale des établissements de santé confirment l'effet restructurant du dispositif d'autorisation pour les traitements du cancer. Bien que l'ensemble des seuils soit fixé a minima, certains établissements de santé ne franchiront pas cette première étape en raison d'un taux d'activité trop faible. Toutefois, au regard des études d'impact, il apparaît que ces établissements de santé ne traitent qu'un pourcentage relativement faible de patients atteints de cancers (environ 5 % du nombre total de patients).

Suivi de la mise en œuvre du dispositif

Pour pouvoir traiter des cancers, les établissements de santé devront obtenir une autorisation délivrée par les Agences nationales de l'hospitalisation (ANH). Toutes les autorisations seront délivrées d'ici la fin du mois de novembre 2009. Les établissements auront ensuite 18 mois pour satisfaire à tous les critères définis. Le dispositif d'autorisation sera donc entièrement opérationnel d'ici fin mai 2011.

ADOPTION, EN DÉCEMBRE 2008, DE CRITÈRES SPÉCIFIQUES À LA PRATIQUE DE LA CANCÉROLOGIE PÉDIATRIQUE PAR LE CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INCA

Le 17 décembre 2008, le conseil d'administration de l'INCa a adopté des critères de sécurité et de qualité que les établissements de santé doivent remplir afin de traiter les patients mineurs. Cette démarche a pour principal objectif de pouvoir traiter les enfants et les adolescents au sein de centres spécialisés intégrant les dimensions familiale, sociale, psychologique et scolaire propres à cette population.

CONTENU MINIMUM DES COMPTES RENDUS OPÉRATOIRES ET ANATOMOPATHOLOGIQUES : DES DONNÉES FONDAMENTALES POUR LE PATIENT MAIS ÉGALEMENT POUR LES PROGRAMMES DE RECHERCHE ET DE SANTÉ PUBLIQUE

D'autres éléments ont été définis comme les éléments minimaux attendus des comptes rendus d'anatomopathologie et des comptes rendus opératoires.

En effet, afin de recevoir l'autorisation de pratiquer la chirurgie des cancers, les établissements de santé devront s'assurer que les comptes rendus opératoires et anatomopathologiques seront inclus au dossier médical de chaque patient. Au moins une fiche exposant les données considérées comme essentielles pour prendre correctement en charge les patients, définies par l'INCa, devra figurer dans ces comptes rendus.

Concernant les rapports anatomopathologiques, 9 fiches de données pour 7 régions anatomiques ont déjà été présentées : la prostate (biopsies et pièces opératoires), le



sein (biopsies et pièces opératoires), le rein, la peau, le poumon, le côlon-rectum et la thyroïde. Ces données ont été définies en étroite collaboration avec divers représentants des pathologistes (la Société Française de Pathologie, l'Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie et Cytologie Pathologiques et le Syndicat des Médecins Pathologistes Français). Elles ont été présentées au conseil d'administration de l'INCa le 27 février 2009 et sont désormais disponibles sur le site Internet de l'Institut.

Ces données seront informatisées très bientôt et incluses au dossier médical électronique de chaque patient (le Dossier Communicant en Cancérologie).

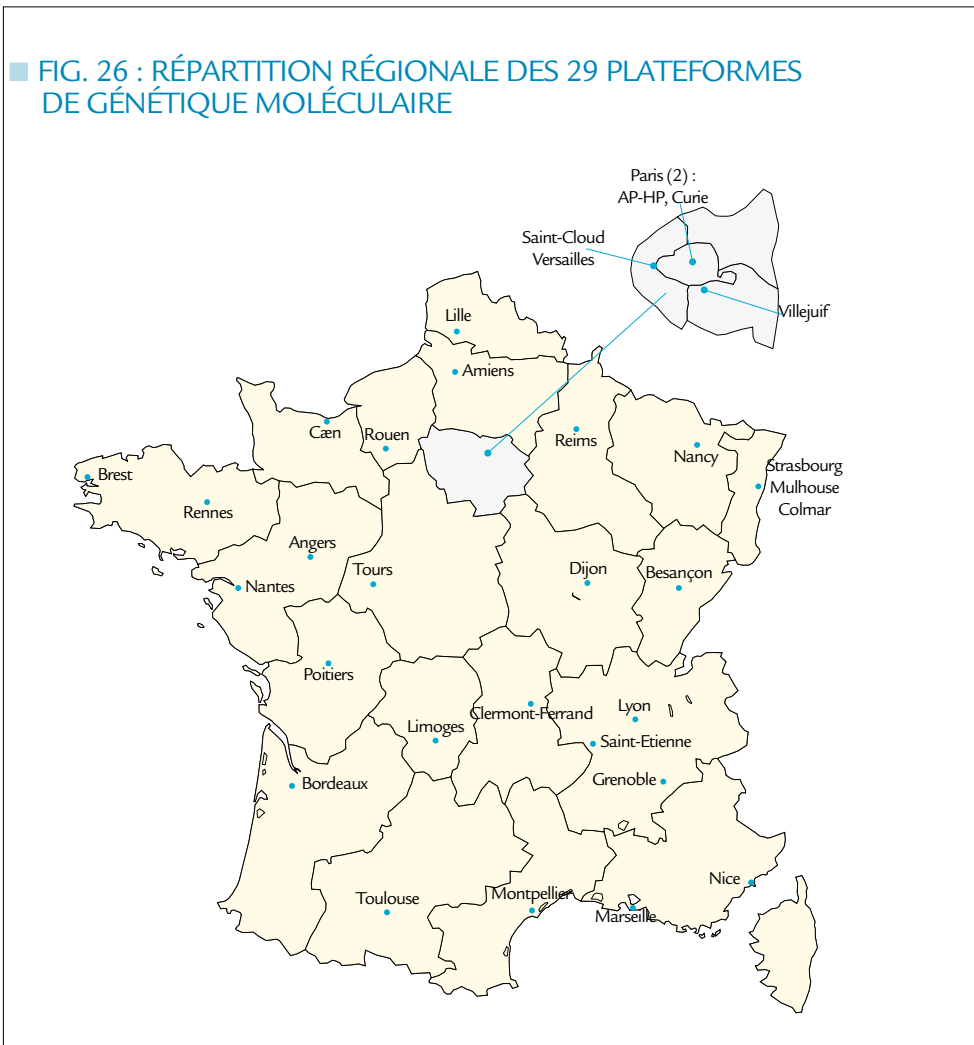
Les données contenues dans les comptes rendus d'anatomopathologie ne sont pas indispensables uniquement pour les soins des patients ; elles s'avèrent également très utiles pour la santé publique et la recherche. Elles permettent en effet de suivre et d'évaluer les politiques nationales de santé publique telles que les campagnes de dépistage du cancer du sein et du cancer colorectal. Elles représentent également l'une des sources d'information (avec la liste ALD 30 du SNIIR-AM et le PMSI) du Système multisources cancer qui enregistre les nouveaux cas de cancers.

Les pathologistes participent activement à la gestion des ressources biologiques en matière de cancer et des tumorothèques. Relier correctement, et de façon sécurisée, les données incluses dans les dossiers médicaux des patients et les données des tumorothèques permettra de s'assurer que les échantillons tumoraux stockés dans les banques sont cliniquement annotés.

2.3.2 De la recherche translationnelle à la mise en œuvre clinique : le programme INCa-DHOS de développement de plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers

La génétique moléculaire est aujourd'hui indispensable pour le diagnostic, la classification des tumeurs, le choix et la surveillance du traitement de certaines tumeurs malignes hématologiques et solides, en particulier avec l'arrivée de nouvelles thérapies ciblées. Il ne fait aucun doute que, grâce à des programmes de recherche translationnelle fructueux, le nombre de tests moléculaires ne va cesser de croître.

L'INCa et le ministère de la Santé, qui soutiennent fortement les programmes de recherche translationnelle, ont également mis en place un programme spécifique visant à assurer l'accès à ces tests moléculaires pour tous les patients, indépendamment de la situation géographique des établissements de santé. L'Institut a donc lancé en 2006 puis en 2007 deux appels à projets pour soutenir le développement de plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers. Le ministère de la Santé a ensuite assuré le financement à long terme de ces plateformes en 2007 et 2008. On compte aujourd'hui 29 plateformes régionales réparties sur l'ensemble du territoire (Fig. 26).



Ces plateformes ne sont pas nées de rien. Elles sont le fruit de partenariats déjà existants entre les laboratoires hospitaliers des CHU et les centres de lutte contre le cancer. Elles ont pour but de réaliser des tests moléculaires innovants issus de programmes de recherche translationnelle fructueux pour le diagnostic, le pronostic et la surveillance du traitement de tous les patients de leurs régions respectives. Elles sont entièrement dédiées aux soins de santé mais elles travaillent en étroite collaboration avec les laboratoires de recherche. Ces plateformes sont tenues d'envoyer un rapport d'activité annuel à l'INCa qui rédige ensuite un bilan national sur leur activité.



FINANCEMENT DÉDIÉ À L'ACCÈS RAPIDE ET À GRANDE ÉCHELLE À LA RECHERCHE DE LA MUTATION KRAS CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UN CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

De nouvelles thérapies ciblées comme les anticorps anti-REGF (cetuximab, panitumumab) ou anti-VEGF (bêvacizumab) ont été récemment introduites dans le traitement du cancer colorectal.

Depuis avril 2006, l'équipe du professeur P. Laurent-Puig de Paris a démontré, dans de nombreuses publications, l'impact pronostic et prédictif du statut KRAS de la réponse aux anti-REGF dans le cancer colorectal métastatique. Les résultats cumulés de ces études, portant sur les deux anticorps anti-REGF associés à une chimiothérapie conventionnelle, ont montré que seul un cancer colorectal métastatique portant la forme non mutée du gène KRAS répondait favorablement au traitement par anti-REGF alors qu'en cas de mutation du gène KRAS, le traitement échouait.

Plusieurs études confirmant ces résultats ont été publiées par d'autres équipes internationales. Ceci a conduit l'Agence européenne des médicaments (EMA) à délivrer des approbations conditionnelles, en 2008, concernant l'utilisation du Vectibix et de l'Erbix dans le traitement des patients atteints d'une tumeur portant la forme non mutée du gène KRAS. Cette approbation conditionnelle rend le test de dépistage de la mutation KRAS obligatoire avant toute prescription de cetuximab ou de panitumumab. Par conséquent, 20 000 tests KRAS devront être réalisés chaque année en France.

Selon les rapports d'activité annuels, les plateformes ont réalisé 1 100 tests KRAS en 2007. Une enquête menée en août 2008 a mis au jour une forte augmentation du nombre d'exams pratiqués. 3 823 examens ont été réalisés entre janvier et août 2008 et les plateformes envisageaient de réaliser environ 5 700 tests entre septembre et décembre de cette même année, ce qui a porté à 9 500 le nombre d'exams réalisés en 2008. Cela représente une augmentation de l'activité d'au moins 8 fois par rapport à 2007.

Les plateformes ont ainsi dû augmenter fortement leur activité sur une courte période de temps, ce qui a engendré des problèmes d'organisation mais également d'ordre financier. En effet, le test KRAS n'est pas remboursé par la sécurité sociale et génère des coûts pour les laboratoires et les pathologistes qui envoient les échantillons, qui ne sont pas totalement couverts par le financement alloué par la DHOS. À la fin de l'année 2008, L'INCa a donc consenti aux 29 plateformes de génétique moléculaire un financement de 2,5 millions d'euros. En retour, les plateformes se sont engagées à réaliser gratuitement des tests KRAS sur tous les patients de leurs régions respectives et à indemniser les pathologistes qui envoient les échantillons.

Par ailleurs, un projet STIC, auquel ont participé les 29 plateformes, a été financé pour mettre en place le test KRAS en 2008. Les deux principaux objectifs de ce projet sont d'identifier les meilleures méthodes de recherche des mutations du gène KRAS et de mettre en œuvre, à l'échelle du pays, un processus de contrôle de qualité.

2.4 GROS PLAN SUR LES ACTIONS DE SANTÉ PUBLIQUE EN MATIÈRE DE CANCER : LES INÉGALITÉS SOCIALES ET GÉOGRAPHIQUES EN FRANCE

En France, comme partout, le problème des inégalités se pose. Les disparités et les inégalités constituent, à l'heure actuelle, un domaine de recherche en santé publique en pleine croissance. La France affiche de grandes inégalités en matière de santé et le cancer ne fait pas exception. La mortalité précoce (c'est-à-dire avant l'âge de 65 ans) associée au cancer y est spécialement élevée chez les hommes, mais pas chez les femmes, par rapport aux autres pays européens.

Les inégalités face au cancer sont étudiées d'un point de vue géographique mais également socio-économique, professionnel et culturel.

Les données actuelles relatives aux inégalités géographiques sont d'ordre épidémiologique et définissent leurs propres limites :

- les données de mortalité, pour lesquelles des sources fondamentales et de routine fournissent une analyse des inégalités face à la mort acceptable
- les données médico-administratives : les données provenant des listes ALD et du PMSI sont moins nombreuses que les données relatives à la mortalité et contiennent certaines hypothèses qu'il convient de vérifier
- les données d'incidence observée dans les départements où le réseau des registres français des cancers (FRANCIM) ne couvre pas la totalité de la population
- les données d'incidence au niveau régional et national sont obtenues par le biais d'une modélisation.

Concernant les inégalités socio-économiques, des travaux sur les listes ALD et la CMU ont été menés par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS).

En France, le CépiDc de l'Inserm recueille et analyse les données relatives aux décès et fournit des indicateurs de mortalité à l'échelle régionale et nationale. L'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) (en partenariat avec le réseau Francim, le département de biostatistiques des Hospices civils de Lyon et l'INCa) centralise les données relatives à l'incidence du cancer



issues des registres des cancers et fournies par les départements de biostatistiques, et publie des indicateurs en continu à l'échelle régionale et nationale. Les observatoires régionaux de santé (ORS) utilisent ces données pour réaliser des études sur les inégalités géographiques qui incluent l'ensemble des données générées par le système de soins de santé du pays.

■ Données de mortalité du CépiDc-Inserm : l'atlas de la mortalité par cancer en France (évolutions entre 1970 et 2004)

Les données proviennent des fichiers du CépiDc de l'Inserm ; qui enregistre de façon exhaustive, sur la période 1970-2004, les décès survenus en France. Quatre périodes de cinq ans basées sur les recensements de la population ont été définies afin d'analyser les évolutions de la distribution géographique de la mortalité. La période 2002-2004 a été retenue pour étudier les disparités récentes. Elles sont analysées à différentes échelles géographiques (cantons, départements et zones d'emploi) en fonction de l'ensemble du personnel concerné.

En France, on constate une grande diversité géographique des taux de mortalité par cancer. Chez les hommes, les taux les plus élevés se concentrent dans le Nord et le Nord-est du pays, le sud de la Bretagne, l'ouest de la Bourgogne et en Auvergne alors que les taux les plus bas sont observés dans le Sud. Chez les femmes, les taux les plus élevés sont relevés en Île-de-France (à l'exclusion de Paris et du département de l'Essonne), l'ouest de la Bourgogne et le Nord-est du pays.

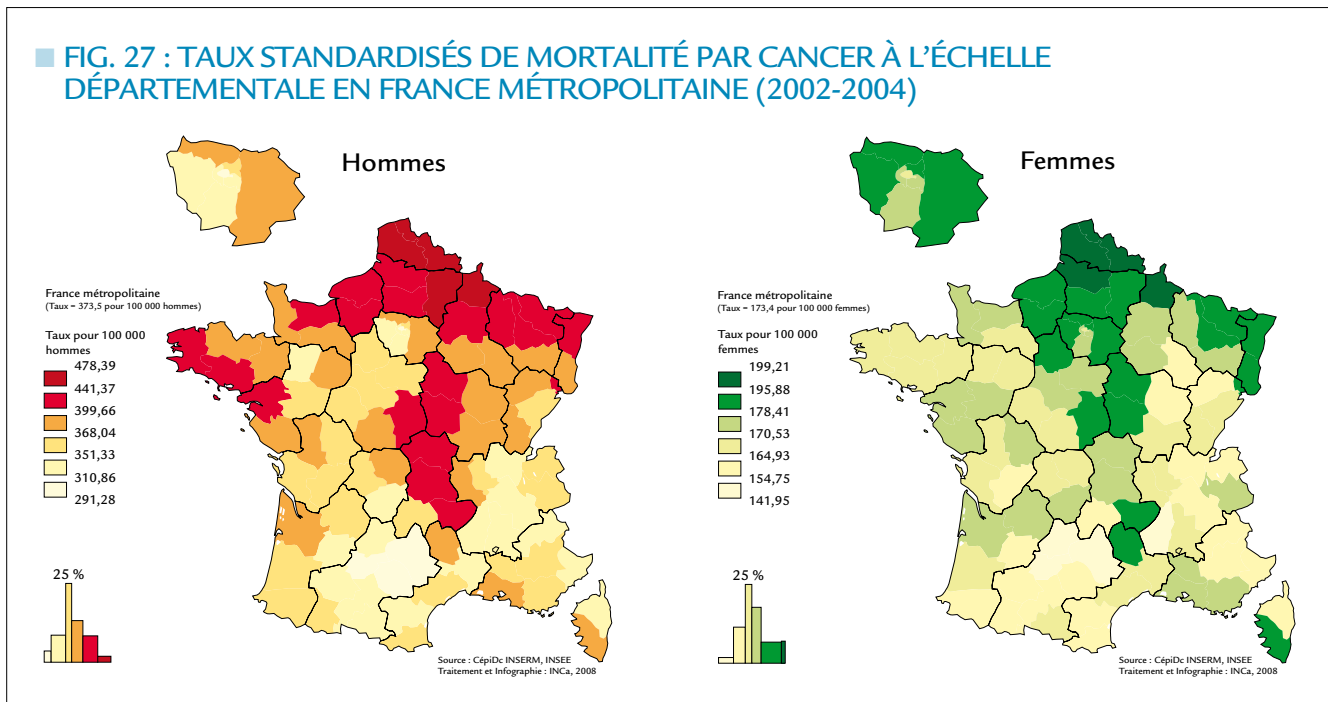
Les disparités régionales en matière de taux de mortalité restent élevées pour toute la période analysée.

Dans de nombreuses zones, cette différence marquée du niveau de mortalité est restée la même depuis 35 ans. Il convient toutefois de remarquer une réduction des écarts territoriaux pour les cancers broncho-pulmonaires, de la prostate, de la vessie et des ganglions lymphatiques chez les hommes, et pour les cancers du sein, des ovaires et des ganglions lymphatiques chez les femmes.

L'organisation spatiale de la mortalité par cancer (Fig. 27) reste fortement structurée pour les hommes, beaucoup plus faiblement pour les femmes.

Les inégalités géographiques en matière de mortalité par cancer sont plus élevées chez les hommes que chez les femmes. Par ailleurs, on constate une distribution géographique distincte qui reste identique au fil des ans pour certains cancers comme le cancer du

■ FIG. 27 : TAUX STANDARDISÉS DE MORTALITÉ PAR CANCER À L'ÉCHELLE DÉPARTEMENTALE EN FRANCE MÉTROPOLITAINE (2002-2004)



poumon, alors que pour d'autres, comme le cancer colorectal, la répartition géographique est plus aléatoire.

En termes de distribution géographique de la mortalité par cancer en France, une forte composante régionale demeure avec des grands ensembles régionaux homogènes qui se dessinent d'une part et des zones abritant les taux de mortalité les plus élevés et les plus faibles de l'autre. Ces caractéristiques régionales varient en fonction du type de cancer. Dans le Nord-ouest de la France, on observe un taux élevé de mortalité par cancer de l'appareil digestif alors que le Nord-est est marqué par des taux élevés de cancers des voies respiratoires et de la vessie. Les régions du Centre et du Sud-ouest montrent des taux de mortalité plus faibles. Cette composante régionale constante montre l'incidence des comportements passés en termes d'habitudes alimentaires et en matière de boisson ainsi que la relation de ces régions à la médecine et au corps humain...

Ces disparités intrarégionales participent elles-aussi fortement à la recomposition locale.

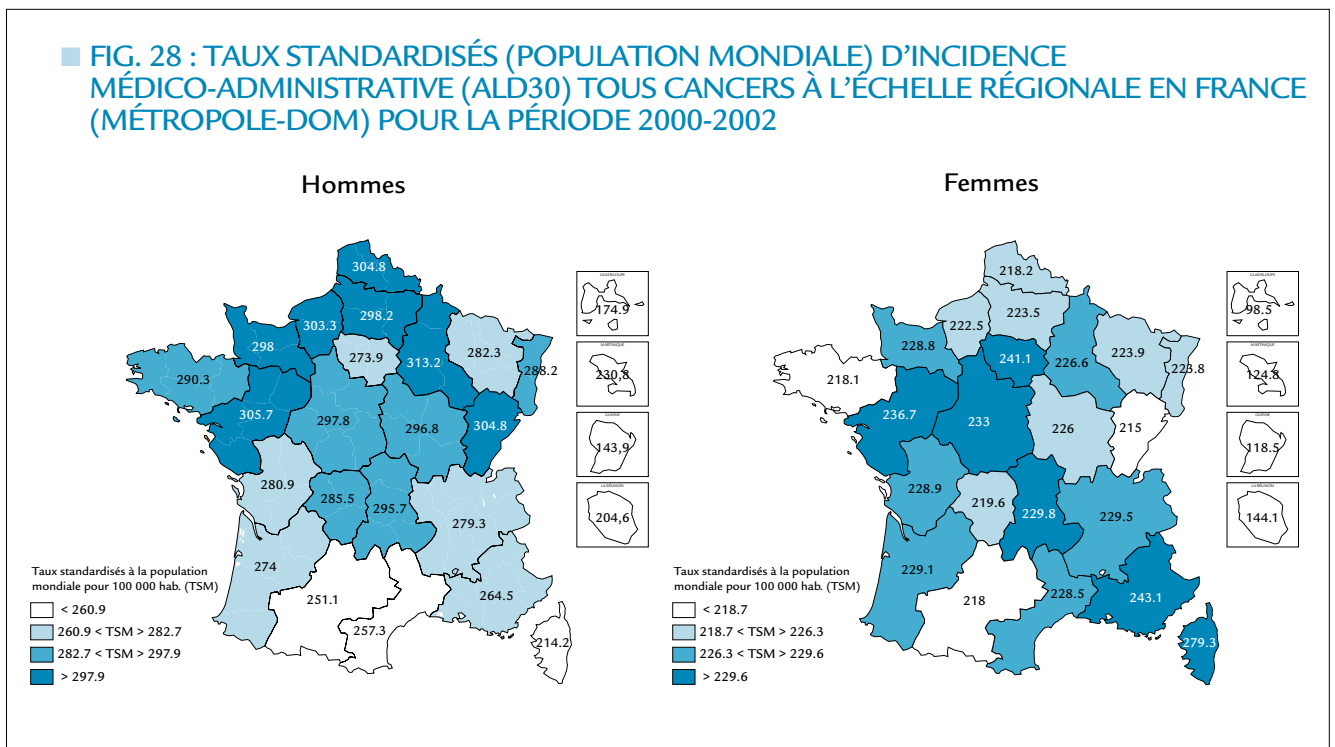


■ L'incidence médico-administrative des cancers à partir des admissions en affection de longue durée (ALD30) en France en 2000-2002

Les données relatives aux admissions en ALD, issues des trois principaux régimes d'assurance maladies (la CNAM-TS, le RSI et la MSA) peuvent fournir une indication sur l'incidence médico-économique des cancers. La répartition du nombre d'avis favorables pour inscription sur la liste des ALD30 au cours de la période d'étude (2000-2002) était de 83,6 % pour la CNAM-TS, de 9,7 % pour la MSA et de 6,7 % pour l'ancien régime d'assurance maladie des professionnels indépendants (actuellement RSI). Ces données ne sont encore que peu utilisées dans les études épidémiologiques mais elles fournissent des éléments d'information intéressants concernant la santé publique.

Une présentation cartographique montre la répartition des régions (Fig. 28) selon les 25^è, 50^è et 75^è percentiles, mais ne permet pas de démontrer une réelle différence significative entre les régions.

■ FIG. 28 : TAUX STANDARDISÉS (POPULATION MONDIALE) D'INCIDENCE MÉDICO-ADMINISTRATIVE (ALD30) TOUS CANCERS À L'ÉCHELLE RÉGIONALE EN FRANCE (MÉTROPOLE-DOM) POUR LA PÉRIODE 2000-2002



Les résultats de cette analyse descriptive doivent être interprétés avec prudence car le taux d'incidence médico-administrative est un indicateur biaisé. Certains cancers peuvent en effet être sous-déclarés car les affections peuvent être soignées sans séquelles ou, au contraire, parce que leur gravité entraîne rapidement la mort. Ceci explique pourquoi, pour certains cancers, la répartition géographique des ALD et la répartition de la mortalité ne se rejoignent pas.

Chez les hommes, les taux d'admissions en ALD30 les plus faibles sont localisés dans les régions d'outre mer et dans le Sud de la France alors que l'on observe les taux les plus élevés dans le Nord du pays.

Chez les femmes, cette répartition est différente même si les régions d'outre mer enregistrent encore une fois les taux les plus bas. Les taux d'admissions en ALD les plus élevés sont relevés dans le Sud-est et en Île-de-France.

■ Nombre de patients traités pour un cancer en France par régions

Les données sont issues du PMSI et permettent l'étude des disparités géographiques du nombre de patients présentant un cancer. En 2007 (tableau 2), on comptait 727 720 personnes traitées pour un cancer⁴ (54 % d'hommes et 46 % de femmes) dans les unités de soins courte durée MCO (Médecine, Chirurgie, Gynécologie-Obstétrique). Entre 2005 et 2007, une augmentation de 5,4 % a été observée. Pour les hommes comme pour les femmes, six régions (l'Île-de-France, la région PACA, Rhône-Alpes, les Pays de la Loire, le Nord-Pas-de-Calais, l'Aquitaine et la Bretagne) rassemblent plus de la moitié de tous les patients traités. Il convient toutefois d'interpréter ces résultats avec prudence car les données reflètent davantage le caractère attractif de certains établissements que les réelles inégalités en matière d'accès aux soins.

■ Estimations de l'incidence des cancers entre 1980 et 2005 basées sur des données issues des registres des cancers

Ces estimations sont issues d'une modélisation statistique se basant sur les données de mortalité du CépiDc-INSERM entre 1975 et 2004 et les données d'incidence (1975-2003) fournies par 17 registres des cancers (couvrant de 17 à 21 % de la population en fonction de la localisation des cancers).

En 2005, on a estimé à environ 320 000 le nombre de nouveaux cas de cancers dont 56 % chez les hommes et 44 % chez les femmes. Cela représente une augmentation de seulement 13 % (130 000 en 1980 et 146 000 en 2005).



⁴ Les calculs ont été établis en fonction du nombre total de séjours hospitaliers et de sessions de traitement pour un cancer (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie, etc.)

TABLEAU 2 : NOMBRE DE PATIENTS PRÉSENTANT UN CANCER DANS LES 26 RÉGIONS FRANÇAISE

Région d'hospitalisation	Toutes localisations confondues	Sein	Côlon-rectum	Prostate	Poumon
ALSACE	20 312	3 246	2 340	2 106	1 934
AQUITAINE	39 623	5 059	5 792	4 360	3 520
AUVERGNE	19 028	2 270	3 878	2 408	1 313
BASSE-NORMANDIE	17 295	2 253	2 996	1 706	1 409
BOURGOGNE	19 772	2 918	2 612	2 044	1 867
BRETAGNE	36 437	4 577	4 998	4 033	2 800
CENTRE	26 949	3 691	5 126	2 721	2 120
CHAMPAGNE-ARDENNE	15 352	2 391	2 302	1 541	1 421
CORSE	3 269	413	362	166	317
FRANCHE-COMTÉ	12 143	1 693	1 698	1 500	1 188
GUADELOUPE	2 326	352	223	643	116
GUYANE	287	36	37	26	13
HAUTE-NORMANDIE	18 704	2 866	2 683	1 648	1 698
ILE-DE-FRANCE	126 150	19 880	17 750	10 958	11 036
RÉUNION	3 632	387	377	298	249
LANGUEDOC-ROUSSILLON	31 880	4 239	4 713	2 705	3 123
LIMOUSIN	10 650	1 417	1 504	1 449	828
LORRAINE	25 248	3 302	3 425	2 676	2 782
MARTINIQUE	2 854	372	338	645	145
MIDI-PYRÉNÉES	32 484	4 250	5 103	3 317	2 861
NORD-PAS-DE-CALAIS	40 834	5 931	6 869	3 435	3 785
PAYS-DE-LA-LOIRE	44 847	6 005	8 311	4 620	2 997
PICARDIE	16 758	2 086	2 170	2 272	1 584
POITOU-CHARENTES	22 671	2 770	5 306	2 570	1 571
PROVENCE-ALPES-CÔTE D'AZUR	71 579	10 464	9 881	5 979	6 163
RHONE-ALPES	66 636	9 207	8 395	6 571	5 785
France entière	727 720	102 075	109 189	72 397	62 625

* hors séances de radiothérapie du secteur privé Sources : Bases PMSI MCO 2007. Traitements : INCa

Toujours en 2005, quatre types de cancers ont enregistré chacun plus de 30 000 nouveaux cas (voir tableau). Ces cancers étaient : le cancer de la prostate (62 245 cas), le cancer du sein (49 814 cas), le cancer colorectal (37 413 cas) et le cancer du poumon (30 651 cas). Ces quatre cancers représentent respectivement 19 %, 16 %, 12 % et 10 % de tous les cancers.

S*

	Hémato.	VADS	Gynécologie	Les 7 principales localisations
	1 644	920	1 337	13 527
	4 149	1 502	1 882	26 264
	1 453	783	878	12 983
	1 347	863	971	11 545
	1 843	999	1 148	13 431
	3 390	1 881	1 675	23 354
	2 137	1 183	1 310	18 288
	1 248	752	884	10 539
	225	104	131	1 718
	980	623	743	8 425
	209	117	206	1 866
	46	21	27	206
	1 631	1 004	1 051	12 581
	11 577	5 539	6 655	83 395
	337	225	327	2 200
	2 770	1 434	1 666	20 650
	1 000	495	626	7 319
	2 076	1 128	1 530	16 919
	393	111	208	2 212
	2 995	1 135	1 902	21 563
	2 804	2 714	2 127	27 665
	4 040	1 933	1 805	29 711
	1 632	808	909	11 461
	1 794	874	1 009	15 894
	6 029	3 836	3 464	45 816
	5 502	3 112	3 400	41 972
	63 251	34 096	37 871	481 504

Chez les hommes (Tableau 3), les cancers les plus fréquents sont ceux de la prostate, du poumon (environ 24 000 cas), colorectal (environ 20 000 cas) et des voies aérodigestives supérieures (environ 10 000 cas). Le cancer du poumon se place toutefois en tête en termes de mortalité (environ 21 000 cas), suivi du cancer de la prostate (9 202 cas).



Chez les femmes (Tableau 3), les cancers les plus fréquents étaient les cancers du sein (environ 50 000 cas), colorectal (17 500 cas) et du poumon (6 700 cas). Concernant le nombre de décès, le cancer du sein est en tête (11 201 décès) suivi du cancer colorectal (7 964) et du cancer du poumon (5 674).

TABLEAU 3: TAUX STANDARDISÉS (MONDE) D'INCIDENCE ET EFFECTIFS DE NOUVEAUX CAS EN FRANCE PAR LOCALISATION

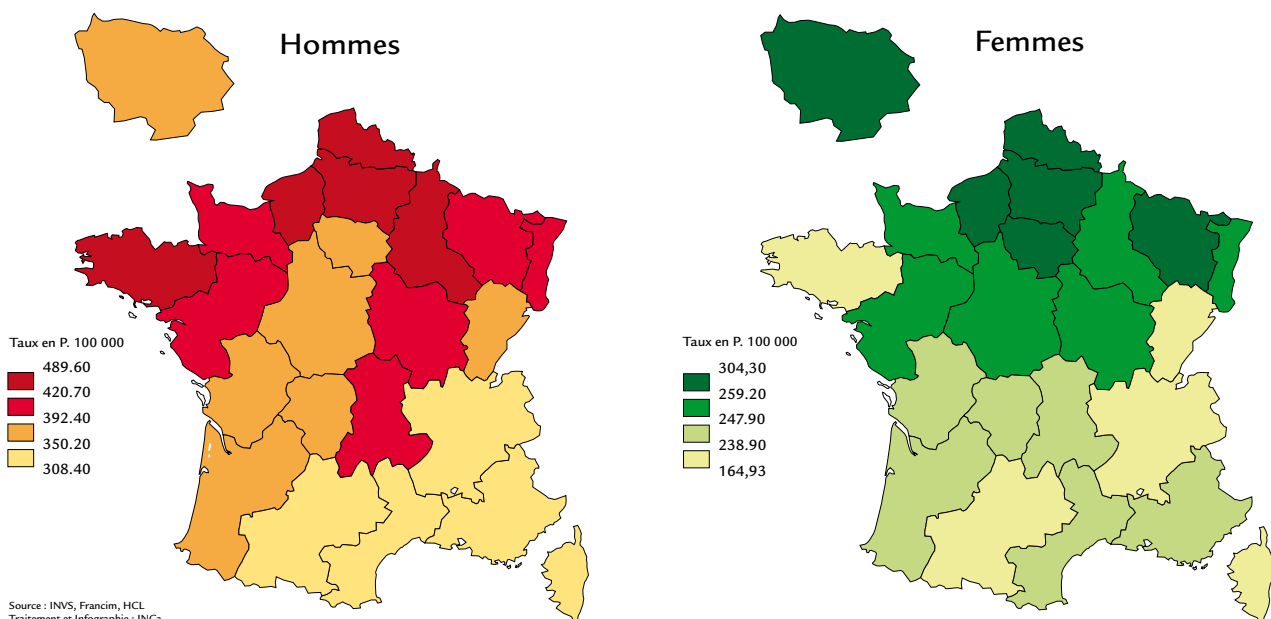
Localisations	Taux		Effectifs		Effectif total
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	
Lèvres-Bouche-Pharynx	21,8	5,2	9531	2739	12270
Œsophage	7,9	1,5	3733	988	4721
Estomac	8,2	3,1	4405	2389	6794
Côlon rectum	37,7	24,5	19913	17500	37413
Foie	10,4	2	5104	1329	6433
Pancréas	7,7	4,7	3882	3336	7218
Larynx	7,1	1	3242	493	3735
Poumon	50,5	12,6	23937	6714	30651
Plèvre	1,2	0,4	642	264	906
Mélanome de la peau	7,6	8,8	3303	4098	7401
Sein	NC	101,1	NC	49814	49814
Col de l'utérus	NC	7,1	NC	3068	3068
Corps de l'utérus	NC	10	NC	5774	5774
Ovaire	NC	8,1	NC	4375	4374
Prostate	121,2	NC	62245	NC	62245
Testicule	6,4	NC	2002	NC	2002
Vessie	14,6	2,1	7959	1720	9679
Rein	11,4	4,5	5368	2581	7949
Système nerveux	5,7	4,2	2255	1865	4120
Thyroïde	4,2	12,7	1599	5073	6672
Lymphome malin non hodgkinien	12,1	8,2	5523	4701	10224
Lymphome de Hodking	2,3	2,5	787	757	1544
Myélome multiple et maladie immunoprolifératives	4,6	2,9	2445	2071	4516
Leucémie aigües	4,5	3,5	1657	1425	3082
Leucémie lymphoïde chronique	3,6	2	1856	1368	3224
Tous cancers	376,1	251,9	183485	135895	319380
Source : InVS, Francim, HCL					

Le taux d'incidence nationale ne reflète pas les inégalités géographiques existantes : chez les hommes, les taux d'incidence tous cancers confondus les plus élevés sont observés dans le Nord de la France et en Bretagne et, chez les femmes, dans le Nord de la France et en Île-de-France (Fig. 29).

Les estimations régionales de l'incidence sont, par modélisation, le reflet des variations spatio-temporelles de la mortalité. La lecture des résultats repose sur la cohérence de la modélisation et des hypothèses sous-jacentes parmi lesquelles l'hypothèse d'une survie spécifique similaire dans les différentes régions. Les estimations régionales doivent donc être considérées comme des ordres de grandeur de la situation des cancers dans ces régions et être interprétées avec prudence.

Les estimations géographiques de l'incidence sont, comme on pouvait s'y attendre, corrélées au taux de mortalité.

■ FIG.29 : TAUX STANDARDISÉS (POPULATION MONDIALE) D'INCIDENCE TOUS CANCERS À L'ÉCHELLE RÉGIONALE EN FRANCE MÉTROPOLITAINE EN 2005



Source: Atlas de la mortalité par cancer en France (1974-2004) INCa 2008



■ Autres études sur les inégalités sociales et géographiques face au cancer

Le projet CIRCE (Cancer Inégalités Régionales, Cantonales et Environnement) est le fruit d'une collaboration entre quatre régions françaises emmenées par la Picardie. Les observatoires régionaux de santé des régions Île-de-France, Rhône-Alpes, Nord-Pas-de-Calais et Picardie, les registres des cancers de l'Isère et de la Somme ainsi que deux centres de recherches et d'innovation picards (l'INERIS et l'UCT), l'Inserm et le centre de géostatistique de l'École des Mines ont décidé de mettre en commun leurs compétences. Ils ont pour objectif de recueillir, d'analyser et de modéliser des données afin de mieux appréhender la relation existant entre la fréquence de survenue des différents cancers et l'environnement.

L'étude FADO-sein (Déport et al., InVS) traite des inégalités en termes d'accès au dépistage du cancer du sein. Les principaux résultats montrent que les différences de comportement en matière de dépistage sont essentiellement liées à l'accès aux soins et non au statut socio-économique. L'étude souligne en particulier l'importance du rôle des médecins traitants dans la participation au programme de dépistage organisé des femmes qui n'ont pas recours au dépistage individuel.

Une autre étude, intitulée « Inégalités socio-économiques de la participation au DO du cancer colorectal » (Pornet C. et al., ERI3 INSERM) et basée sur l'analyse multiniveaux de la population du Calvados âgée de 50 à 74 ans, a constaté que les zones géographiques de faible participation au dépistage étaient corrélées avec les zones de grande précarité (selon l'indice de précarité Townsend).

Références :

- 1- Belot, M Velten, P. Grosclaude, N. Bossard, G. Launoy, L. Remontet, E. Benhamou, L. Chérié-Challine « Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005 », Décembre 2008. Ce document peut être téléchargé sur le site Internet de l'InVS.
 - 2- Disponible sur le site Internet de l'InVS : « Estimation régionale de l'incidence par cancer entre 1980 et 2005 » et « Nouvelles exonérations pour affection de longue durée (ALD) pour cancer en 2000-2002 (CNAM-TS, CANAM-RSI, MSA) »
 - 3- INCa, *Atlas de la mortalité par cancer en France* (Évolution 1974 – 2004), Octobre 2008. Ce document peut être téléchargé sur le site Internet de l'INCa.
-

TROISIÈME PARTIE. PERSPECTIVES

LE PLAN CANCER NATIONAL 2009-2013 : RÉDUCTION DES INÉGALITÉS FACE AU CANCER

Le premier Plan cancer national 2003-2007 a fortement engagé la France dans la lutte contre le cancer avec 70 mesures axées sur sept orientations stratégiques :

- 1- accélérer les actions de prévention ;
- 2- améliorer l'organisation de certaines actions spécifiques de dépistage du cancer ;
- 3- offrir des soins de haute qualité ;
- 4- favoriser les actions sociales et de solidarité ;
- 5- organiser une formation appropriée destinée aux professionnels ;
- 6- soutenir des programmes de recherche ;
- 7- créer l'Institut National du Cancer (INCa).

Le HCSP⁵ a évalué les mesures de dépistage et de soins du premier Plan cancer. Les conclusions du Conseil ont fait état d'un développement globalement positif bien qu'elles mettent également en lumière, pour certaines actions, des insuffisances et, pour d'autres, la nécessité de les poursuivre pour obtenir un impact plus visible (voir le rapport du HCSP).

Le second Plan cancer national lancé à l'initiative du Président Nicolas Sarkozy et qui devrait être rendu public en septembre 2009, a pour vocation de poursuivre l'action du Plan cancer 2003-2007. Dans son rapport publié en février 2009, le Professeur JP Grünfeld, chargé de la préparation de recommandations pour ce nouveau Plan, a proposé le renforcement de plusieurs actions en cours et le développement d'autres actions en vue d'impulser de nouvelles avancées stratégiques capitales, principalement dans les domaines suivants :

- 1- le déchiffrement et la correction des inégalités sanitaires face au cancer ;
- 2- la promotion de l'analyse des facteurs individuels et environnementaux pour personnaliser les soins avant, pendant et après la maladie ;
- 3- une meilleure implication des médecins généralistes dans le suivi de leurs patients et la généralisation des consultations professionnelles à la fin du traitement du cancer pour faciliter la vie du patient après la maladie.



⁵Haut conseil de la santé publique

La stratégie du Plan cancer, qui s'articule autour de trois thèmes transversaux, fixe cinq priorités :

- **La recherche** : promouvoir la traduction rapide des connaissances scientifiques en avancées médicales.

L'un des principaux défis actuels en matière de recherche en cancérologie est de parvenir à maintenir l'équilibre entre le vaste soutien apporté à la recherche fondamentale, qui permet de nouvelles avancées imprévisibles, et la recherche orientée dont l'objectif est de parvenir rapidement à des avancées médicales.

Dans le premier cas, la priorité doit être donnée à la créativité des chercheurs ; dans le second, des objectifs d'améliorations diagnostiques et thérapeutiques spécifiques doivent être fixés. Dans les deux cas, l'excellence des projets et les compétences des investigateurs doivent être la première préoccupation.

- **L'observation** : mieux connaître les chiffres du cancer.

Les efforts engagés avec le Plan précédent seront renforcés par la création d'un système national d'épidémiologie du cancer plus prospectif et plus exhaustif.

Ce nouveau système améliorera la surveillance via les registres régionaux des cancers existants et y associera des données complémentaires issues de différentes sources administratives et médicales. Dans l'ensemble, le Plan cancer favorisera la cohérence entre différents systèmes d'information.

- **La prévention et le dépistage** : renforcer les stratégies individuelles ou collectives visant à prévenir le cancer ou à réduire la progression et la sévérité de la maladie.

La priorité sera donnée à la mise en œuvre d'actions de prévention des expositions environnementales, et notamment des expositions professionnelles, et d'actions favorisant l'adoption de comportements connus pour avoir un effet significatif sur l'incidence du cancer, tels que l'alimentation et l'activité physique.

Par ailleurs, outre l'amélioration de la participation aux programmes nationaux de dépistage du cancer du sein et du cancer colorectal, des actions et recommandations seront développées pour prendre en considération les patients à haut risque comme ceux qui présentent une prédisposition spécifique.

- **Les soins** : garantir un suivi spécifique et personnalisé à chaque patient

La priorité sera donnée à une meilleure coordination des soins hospitaliers et externes et, par conséquent, à une meilleure préparation des patients à la période post-traitement. Les médecins généralistes joueront un rôle essentiel dans cette coordination, aux côtés des infirmiers et pharmaciens.

- **Les problèmes sociaux** : améliorer la qualité de vie pendant et après le cancer, et lutter contre toutes les formes d'exclusion.

Des services spécialisés sont essentiels pour promouvoir la qualité de vie des patients à toutes les étapes de la prise en charge de la maladie et des actions seront engagées pour améliorer la coordination entre les différents acteurs des services médicaux et sociaux.

Cette partie du rapport scientifique de l'INCa se concentrera sur les objectifs spécifiques définis dans le domaine de la recherche qui devraient figurer dans le prochain Plan cancer. Ces orientations seront discutées avec le Conseil scientifique international de l'INCa le 25 septembre prochain, et les recommandations des membres dudit conseil aideront l'INCa à développer et à coordonner des actions spécifiques.

PRIORITÉ N° 1 : améliorer la recherche pluridisciplinaire et les performances de la recherche translationnelle

Avec le premier Plan cancer 2003-2007, la coordination régionale et interrégionale et l'animation de la recherche en cancérologie étaient régies par les sept cancéropôles, l'INCa assurant le pilotage national de la programmation et du financement compétitif de la recherche en cancérologie et apportant son soutien financier aux cancéropôles sur une base compétitive.

Le rapprochement de la recherche fondamentale et des observations cliniques et épidémiologiques s'avère nettement bénéfique pour la communauté de la recherche fondamentale comme pour celle de la recherche médicale. Ces échanges sont plus efficaces s'ils sont organisés sur un même campus pour permettre le transfert des résultats issus du laboratoire au lit du patient. Le paysage scientifique français semble offrir différentes possibilités pour développer une approche globale du cancer à la mesure de ses atouts. Certaines villes comptent sur leur campus des équipes de recherche médicale compétitives et des infrastructures de recherche fondamentale dynamiques en relation directe avec les services de santé publique et les départements de sciences sociales et d'épidémiologie. Suite aux appels à projets (AAP), des mesures incitatives visant à fédérer les programmes, les activités et les interactions devraient être prévues. D'autres villes ont uniquement des activités de recherche clinique et biologique. Là encore, les projets de financement faisant suite aux AAP devraient renforcer leur capacité à s'investir dans des programmes d'excellence et de transfert vers les patients.

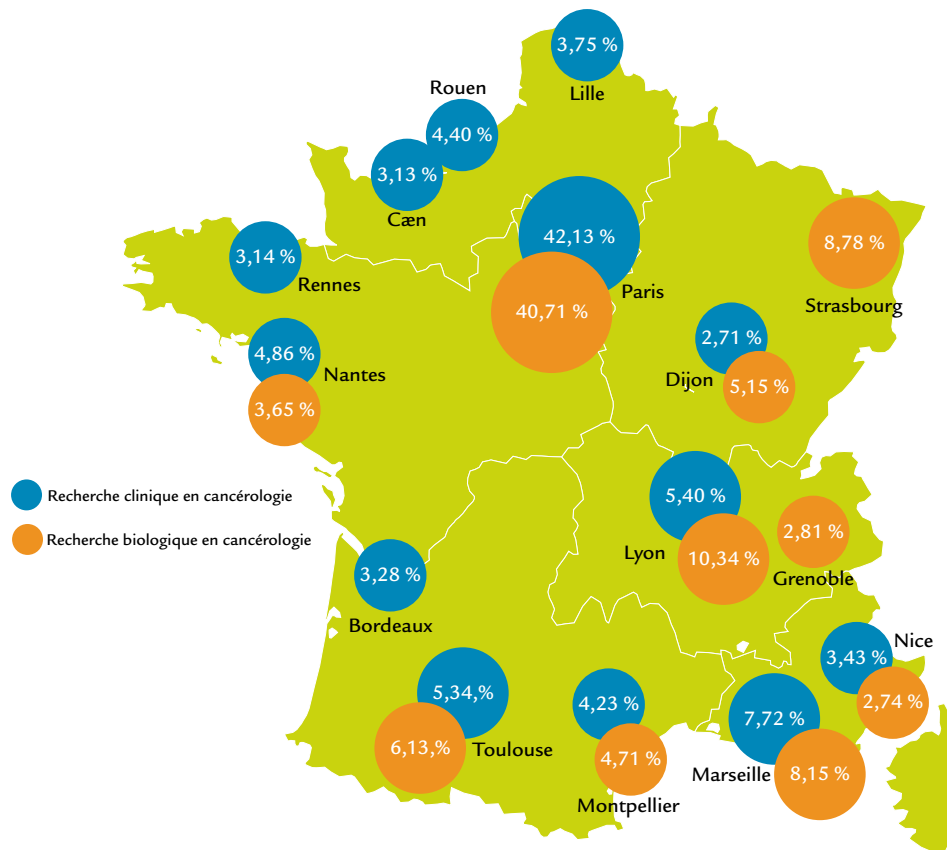


Les phases précoces du développement d'un médicament, et notamment de celui de traitements ciblés, revêtent une importance de plus en plus critique pour les développements ultérieurs et la validation clinique pour les patients. La complexité des procédures requiert des plateformes techniques très spécifiques pour l'évaluation précoce de l'efficacité et de la sécurité du médicament. Les petits centres de recherche dispersés ne sont pas toujours en mesure de répondre aux demandes industrielles et aux exigences réglementaires. Une initiative nationale devrait promouvoir les mesures incitatives visant à augmenter la compétitivité dans ce domaine.

État de la recherche translationnelle

Au cours des trois dernières années, le financement alloué par l'INCa et le ministère de la Santé à la recherche biologique et à la recherche clinique en cancérologie a été réparti entre quelques centres (Fig. 30).

■ FIG.30 : RÉPARTITION DU FINANCEMENT DE LA RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE POUR LA PÉRIODE 2007-2009

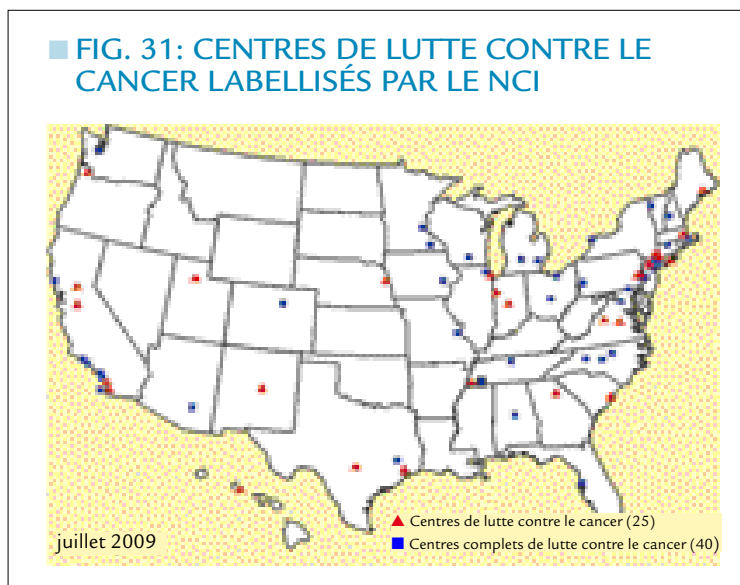


D'après la méthodologie adoptée pour cette cartographie, basée sur la localisation géographique des investigateurs principaux des projets sélectionnés, il apparaît que huit villes se sont vues allouer un financement pour la recherche clinique et biologique pour la période 2007-2009.

Ces villes comptent à la fois des centres hospitaliers universitaires (CHU), des centres de lutte contre le cancer (CLCC) et des laboratoires académiques de recherche en cancérologie (principalement accueillis par l'Inserm et le CNRS).

Centres de lutte contre le cancer : le modèle américain⁶

On distingue dans le modèle de centres de lutte contre le cancer de l'Institut américain du cancer (NCI, National Cancer Institute) (Fig. 31) deux types principaux d'organisations : les centres de lutte contre le cancer plus particulièrement axés sur la recherche fondamentale, sur la recherche clinique ou sur la recherche basée sur la population, d'une part, et les centres intégrés de lutte contre le cancer qui s'investissent raisonnablement dans des activités de recherche dans chacun de ces trois domaines majeurs de la recherche, d'autre part. En outre, les centres intégrés de lutte contre le cancer proposent des activités de services publics, d'éducation et de vulgarisation auxquelles participent des professionnels de santé et des chercheurs en biomédecine.



⁶<http://cancercenters.cancer.gov/index.html>

Le dénominateur commun à tous ces centres est l'excellence en matière de recherche. Les centres de lutte contre le cancer labellisés par l'Institut américain du cancer sont évalués sur six caractéristiques principales (infrastructures ; capacités organisationnelles ; collaboration et coordination transdisciplinaires ; spécialisation en cancérologie ; engagement institutionnel ; directeur de centre).

Pour obtenir l'appellation « comprehensive » (intégré, global), un centre de lutte contre le cancer est soumis à une procédure en deux étapes : une première étape passant en revue les éléments scientifiques et une seconde étape examinant les activités susmentionnées.

L'initiative allemande

S'inspirant du modèle américain des centres intégrés de lutte contre le cancer, l'Allemagne a lancé en 2009 un consortium national sur la recherche translationnelle en cancérologie qui se verra allouer un budget annuel de 40 millions d'euros pendant les 10 prochaines années. Trois parties prenantes principales, le ministère fédéral de la Santé, le centre allemand de recherche en cancérologie (DFKZ) et la fondation allemande d'aide pour le cancer (Deutsche Krebshilfe), assureront la mise en œuvre et la promotion des interactions entre les principales unités de recherche translationnelle de six centres et hôpitaux universitaires allemands associés en réseau ; et le siège du consortium sera basé à Heidelberg (DKFZ). L'identification de ces centres devrait être réalisée en 2010 par un comité de pilotage composé d'experts internationaux.

Outre l'accélération du transfert des connaissances du laboratoire vers des applications cliniques, le consortium évitera la division du traitement entre différentes spécialités médicales et favorisera l'homogénéisation des soins en Allemagne. Les patients seront pris en charge par une équipe pluridisciplinaire de spécialistes qui décidera du traitement le mieux adapté pour chaque cas.

PLAN D'AMÉLIORATION DE LA PERFORMANCE DE LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE EN CANCÉROLOGIE EN FRANCE

La recherche de transfert, dite « recherche translationnelle », est une approche de recherche bidirectionnelle qui va du patient au laboratoire de recherche et inversement. Elle a pour objectif d'améliorer les soins apportés aux patients atteints de cancer : diagnostic, pronostic, choix thérapeutique, qualité de vie, effets à long terme. Elle inclut les études visant à mieux comprendre la physiopathologie du cancer à partir d'échantillons humains et de leurs annotations anatomopathologiques et cliniques, et de modèles animaux pertinents pouvant les reproduire. Cette recherche pluridisciplinaire (« -omiques »,

relation structure-fonction, bioinformatique, modélisation, chimie, modèles animaux et pharmacologie) permettra d'élaborer une classification plus précise des tumeurs, d'identifier les meilleures cibles thérapeutiques, et de combiner un ou plusieurs marqueurs biologiques (biomarqueurs) avec le diagnostic, le traitement et le pronostic des tumeurs. Elle inclut également le développement préclinique et clinique précoce de nouveaux agents anticancéreux, en association ou non.

Une grande partie des avancées réalisées en matière de compréhension de la physiopathologie d'une pathologie maligne et d'identification des cibles et biomarqueurs est le fruit de la recherche académique qui constitue une riche source d'innovations conceptuelles et technologiques.

Traditionnellement, c'est l'industrie qui prenait en charge les différentes étapes allant de la découverte d'un concept innovant et de sa validation à la commercialisation de nouvelles thérapeutiques ou de nouveaux outils (médicaments, outils de diagnostic, imagerie médicale).

Il y a plusieurs raisons à cela :

- Les coûts du développement d'un produit, commercialisation incluse, sont prohibitifs.
- Étant donné qu'elles se consacrent généralement à un seul thème, les équipes de recherche académique (et les instituts qui les accueillent), si elles ont un niveau de compétences élevé dans leur domaine de recherche, n'ont souvent ni le savoir-faire, ni les ressources nécessaires pour un développement plus poussé. Jusqu'à présent, le mode de pensée des chercheurs académiques a été le suivant : « j'ai fait une découverte susceptible d'avoir une application ; je vais déposer une demande de brevet et cela pourrait intéresser l'industrie ». Ces brevets sont toutefois souvent limités par une application trop hâtive (preuve limitée du concept, incapacité du chercheur à développer le produit plus avant) et par le manque d'enthousiasme dont font preuve les partenaires industriels à l'égard de la nouveauté.
- Le mode de gestion de la recherche académique dans le domaine des sciences de la vie ne joue pas en faveur de l'évolution de la découverte vers l'application et les soins réels aux patients. La recherche académique est habituellement évaluée selon un modèle qui prévoit l'octroi d'un poste à un post-doctorant, d'une promotion à un chef d'équipe, et d'une bonne note à une équipe de recherche, délivrée par son agence d'évaluation, avec à la clé un contrat de recherche si le projet dans lequel ils participent conduit à la publication d'articles à grande résonnance médiatique. Cette stratégie d'évaluation, tout à fait adaptée à un domaine de recherche centré sur un seul thème, s'avère en revanche inappropriée, voire même contreproductive, si elle est appliquée de façon stricte à un domaine pluridisciplinaire tel que la recherche translationnelle.



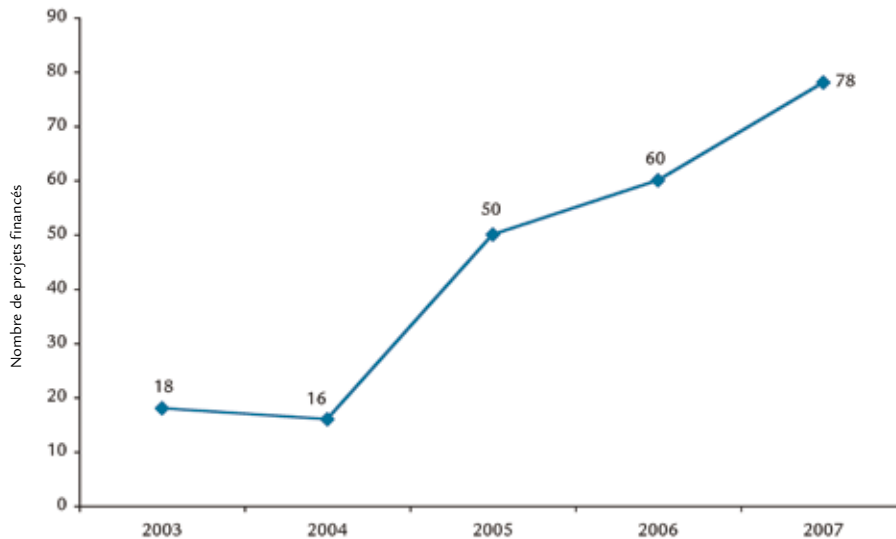
L'un des principaux enjeux de la recherche en cancérologie est de faire bénéficier les patients, ou la société dans son ensemble, des résultats de la recherche fondamentale, en temps opportun. À l'heure actuelle, la recherche translationnelle en cancérologie (la transformation des découvertes issues des laboratoires, de la clinique ou de l'analyse des populations en nouveaux outils ou applications cliniques visant à réduire l'incidence et les taux de morbidité et de mortalité du cancer) occupe une place critique dans le paysage de la recherche biomédicale. Cette recherche amène également la recherche fondamentale à s'interroger sur les observations épidémiologiques et cliniques afin de mieux comprendre les cancers.

Au cœur des priorités stratégiques de l'INCa, elle implique six principaux domaines de recherche :

- les biomarqueurs, essentiels à la prévention, au diagnostic précoce et à l'évaluation de l'efficacité des traitements ;
- les nouveaux agents thérapeutiques qui requièrent l'identification de nouvelles cibles ;
- les modifications de la réponse immunitaire des tumeurs ;
- l'imagerie, associée à la fois aux biomarqueurs et aux agents thérapeutiques ;
- la technologie interventionnelle ;
- les relations entre comportement, individus et cancer.

Les priorités stratégiques de l'INCa ont eu un effet réellement positif sur la recherche translationnelle française en cancérologie. Les projets ayant un objectif en lien avec la recherche translationnelle représentent près de la moitié des projets sélectionnés par l'INCa entre 2003 et 2007, et leur nombre a été multiplié par cinq depuis 2004 (Fig. 32). Leur budget total s'élève à 67 millions d'euros.

■ FIG. 32 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE SUBVENTIONS DE RECHERCHE DE L'INCA INCLUANT UN OBJECTIF DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE



Depuis 2009, l'INCa et le ministère de la santé ont soutenu un programme spécifique de recherche translationnelle en cancérologie à travers un appel à projets commun annuel et récurrent. En 2009, 24 projets ont été sélectionnés pour un budget de 10 M €. Plus de la moitié des projets subventionnés portent sur le développement de technologies et/ou la découverte de marqueurs dans différents types de cancer (du sein, du poumon, colorectal, du rein, du système nerveux central, le lymphome non hodgkinien, le myélome, et la leucémie). Le cancer du sein reste le plus étudié (30 % des projets), et les principaux objectifs sont la détection précoce, le diagnostic et le pronostic, et/ou le traitement. Ces projets sont présentés dans la partie 2.2.3 du présent rapport.

Depuis 2008, des efforts ont été entrepris pour apporter un soutien spécifique à la formation à la recherche translationnelle en cancérologie, à travers un appel à projets annuel. Au total, 42 dossiers de candidature ont été sélectionnés pour un budget de 2,6 M €. La réception d'un grand nombre de dossiers de candidature témoigne de l'intérêt croissant dont font preuve les jeunes docteurs à l'égard de la recherche translationnelle pour les années à venir, recherche qui devrait recevoir l'appui de l'INCa et du ministère de la santé.



Une approche translationnelle efficace en cancérologie nécessite à la fois des unités de recherche fondamentale de bonne qualité, et un hôpital de renommée pour la prise en charge des patients atteints de cancer et enfin un organisme coordinateur. Des moyens trop dispersés nuisent à l'efficacité de la recherche. Un centre de recherche dédié à la recherche translationnelle en cancérologie doit inclure les éléments suivants : des branches cliniques possédant l'expertise requise (biopathologie, bureau des études cliniques, biobanque, biostatistiques et mathématiques), des équipes expérimentées dans le domaine de la recherche fondamentale, une organisation qui facilite les échanges nécessaires entre ces équipes dans le cadre de programmes bien identifiés. Les scientifiques ne peuvent pas s'investir dans des programmes de recherche translationnelle sans être en contact direct et régulier avec des cliniciens, des anatomopathologistes, des gestionnaires de biobanques et même avec des associations de patients. Inversement, la recherche translationnelle ne peut pas non plus être mise en œuvre dans un hôpital qui ne compterait pas, sur site, d'équipe de chercheurs expérimentés dans la recherche fondamentale. Cette recherche fondamentale peut être monothématique, bien qu'une organisation pluridisciplinaire soit préférable, mais celle-ci peut être développée dans le cadre de réseaux de collaboration. La compréhension de la physiopathologie d'une tumeur requiert l'analyse préalable des mécanismes régulant l'homéostasie des tissus.

L'analyse des maladies génétiques rares et non malignes qui affectent l'homéostasie des tissus est une partie du travail qui pourrait renforcer la recherche translationnelle.

Orientations futures

Aujourd'hui, quelques sites sont potentiellement prêts à appliquer une recherche translationnelle efficace en cancérologie (trois sites sur cinq prêts pour une approche intégrée de centre de lutte contre le cancer). D'autres sites pourraient être opérationnels dans les années à venir. Ils pourraient être identifiés par une évaluation conjointe de l'INCa, de l'ITMO Cancer et des cancéropôles.

Les objectifs sont d'identifier les atouts permettant d'accélérer les avancées de la recherche en matière de lutte contre le cancer et de définir des critères d'évaluation très spécifiques pour ces sites. La sélection et la définition des priorités pour des sites d'excellence en matière de recherche translationnelle en cancérologie en France devraient être développées en collaboration avec les agences nationales et les représentants de l'éducation, et devraient être axées sur plusieurs indicateurs tels que :

- la qualité des soins apportés aux patients ;
 - le nombre de programmes spéciaux qui associent les atouts de la recherche dans les institutions membres et les besoins des patients ;
-

- l'inclusion des patients dans des études cliniques ambitieuses et bien structurées ;
- les consultations d'oncogénétique ;
- la combinaison de programmes spécifiques à une pathologie et de programmes spécifiques à une discipline (sciences fondamentales, biostatistiques et biomathématiques, imagerie du cancer, prévention du cancer, transplantation clinique, épidémiologie, instabilité génomique et mutagenèse, immunologie et développement de vaccins, biologie des cellules progénitrices/souches, et biologie de la transplantation) ;
- le nombre d'équipes de recherche fondamentale « labellisées » comme étant d'excellence par l'Université et l'Alliance.

Ces sites pourraient être désignés comme les lieux idéaux où réaliser des projets novateurs/à haut risque difficiles à financer par les moyens traditionnels soumis à évaluation par des pairs.

Ils pourraient également être sélectionnés comme sites pilotes pour de nouveaux programmes de recherche.

Ces sites devraient par ailleurs bénéficier d'un engagement fort des centres institutionnels qui les accueillent.

En outre, des actions seront également préparées par l'INCa en vue d'accélérer le développement et d'améliorer la qualité des outils de recherche translationnelle tels que les tumorothèques et les plateformes bioinformatiques.

Dans tous les cas, les sites d'excellence de lutte contre le cancer devraient remplir des spécifications élaborées à l'échelle internationale.

PRIORITÉ N° 2 : encourager et renforcer les programmes de recherche portant sur les inégalités entre les citoyens face au cancer, les risques associés à l'environnement et le comportement, afin de réduire ces risques et mieux définir les politiques de prévention

Les inégalités face au cancer sont aussi bien individuelles que collectives et ont une grande influence sur l'efficacité des politiques sanitaires. Grâce au système d'assurance maladie universelle adopté en France, les facteurs d'inégalité en matière de santé sont réduits pour ce qui est des maladies déclarées. Néanmoins, on observe de nombreuses inégalités en termes de morbidité et de mortalité liées à des facteurs associés à la géographie, au travail, à l'économie et à la culture (diagnostic et accès aux soins tardifs) ainsi qu'à la participation aux programmes de prévention et de dépistage organisés. Outre ces problèmes, les facteurs environnementaux au sens large (eau, air, radiations, infections...) sont également sources d'inégalités, et pourraient intervenir dans 5 à 10 % des cancers,



d'après l'Institut de veille sanitaire (InVS). Par ailleurs, la génétique constitutionnelle a une incidence sur tous ces risques environnementaux.

Si le premier Plan national santé environnement PNSE 1 (2004-2008) a permis de mieux définir les périmètres de recherche en santé environnement et médecine du travail, les résultats des recherches menées sur les déterminants des inégalités face au cancer restent trop dispersés. Le PNSE 2 (2009-2013) devrait favoriser le développement de nouvelles propositions et placer le domaine de recherche santé environnement parmi les priorités de réorganisation du paysage de la recherche en France. Le PNSE 2 est un plan piloté par l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset).

Les orientations stratégiques en cancérologie devraient ensuite s'articuler avec les actions de recherche qui seront mises en œuvre grâce au PNSE 2. L'INCa a pour objectif de mobiliser l'ensemble de la communauté de la recherche pour développer une recherche pluridisciplinaire intégrant la biologie (génétique, immunologie, oncogénèse...), la physique et la chimie, l'environnement, l'épidémiologie, la santé publique et les dimensions sociales, psychologiques et économiques. D'autres professionnels de santé, principalement des cliniciens et pathologistes, seraient associés à ces programmes pluridisciplinaires afin de susciter l'intérêt de tous les acteurs de la santé et de les sensibiliser aux risques émergents. L'intégration de différentes disciplines, y compris l'épidémiologie analytique et l'épidémiologie moléculaire et toxicologique, devrait être stimulée afin de réduire le temps écoulé entre l'identification des risques environnementaux et l'instauration des mesures de prévention correspondantes.

Dans le contexte du plan d'action 2008 engagé par le ministère de la Recherche, une coordination nationale prend place afin d'identifier les plateformes de recherche qui pourraient faire l'objet d'une subvention en raison de leurs très grandes infrastructures de recherche (TGIR). Le programme TGIR vise à développer, entre autres, de nouvelles grandes cohortes biomédicales et de solides plateformes bioinformatiques en vue de gérer les ensembles de données très volumineux générés par les nouvelles techniques, notamment dans le domaine de la génétique et de l'analyse des fluides biologiques. Ces infrastructures détermineraient également la conception de nouveaux modèles physiopathologiques.

L'INCa participera au soutien apporté aux vastes cohortes afin d'identifier les risques comportementaux et environnementaux et les populations à risque de développer des cancers. Par ailleurs, le premier Plan cancer a permis la constitution de tumorothèques et de collections de ressources biologiques de haute qualité, telles que définies dans la charte nationale développée par l'INCa. Des efforts seront engagés afin de soutenir les tumorothèques et d'associer des cohortes de grande taille à des ressources biologiques bien annotées.

Les objectifs pour les cinq années à venir sont de développer et de soutenir des programmes de recherche qui devraient conduire à une meilleure compréhension des inégalités face au cancer et à la mise en œuvre d'actions de santé publique visant à réduire ces inégalités.

Orientations futures

- La cartographie du personnel de recherche dans le domaine santé environnement sera réalisée dans le cadre du PNSE 2, et cette communauté scientifique sera encouragée à développer des projets de recherche axés sur le cancer. Le travail de recherche interventionnelle visant à évaluer les modifications environnementales et les changements de comportements à l'échelle individuelle ou collective (sur les lieux de travail) sera encouragé.
- Des appels à projets spécifiques portant sur les déterminants des inégalités face au cancer seront lancés sur une base annuelle. Le développement des projets de recherche sélectionnés s'accompagnera de séminaires réguliers réunissant des experts internationaux dans les domaines concernés.
- Des programmes pilotes de recherche portant sur les cancers considérés en augmentation rapide au sein de la population (notamment les cancers du SNC, les sarcomes, les hépatocarcinomes et les lymphomes) seront développés. Des modèles expérimentaux évaluant les effets de l'environnement sur le déclenchement et/ou la progression du cancer seront élaborés en coopération avec la communauté de la recherche vétérinaire.
- L'accent sera mis sur le développement de plateformes de bioinformatique et de systèmes biologiques et la promotion de programmes d'éducation dans ces domaines.
- Les cancéropôles se verraient confier un rôle essentiel d'animation et de soutien, à l'échelle régionale et interrégionale, dans la mise en œuvre et le développement de programmes nationaux. Les projets de recherche pourraient également être soutenus par des financements privés.

PRIORITÉ N° 3 : renforcer les actions et la coordination dans le domaine de la recherche clinique afin d'améliorer les thérapeutiques et d'associer davantage les patients et le public aux efforts nationaux et internationaux de recherche en cancérologie.

La recherche clinique a pour objectifs d'améliorer le diagnostic, le traitement et le pronostic des cancers et de limiter les effets secondaires des traitements, à court terme comme à long terme. Les essais cliniques et thérapeutiques permettent aux patients d'accéder aux traitements avant l'obtention de leur autorisation de mise sur le marché. Cet accès précoce aux innovations joue de ce fait un rôle significatif dans la réduction des inégalités face au cancer.



Les patients et le public veulent pouvoir se tenir informés des avancées les plus récentes de la recherche en cancérologie et en savoir plus sur les traitements dont ils pourraient bénéficier. Toutefois, l'existence d'innombrables sources d'informations, ajoutée à la complexité et à la rapide évolution des résultats de la recherche, ne permet pas toujours au grand public de bien cerner les bénéfices potentiels de la recherche.

Il convient d'encourager l'engagement total des patients et des personnes en bonne santé pour le développement de la recherche moderne et de leur fournir des informations claires et exhaustives, y compris sur l'amélioration de la qualité de vie.

Depuis l'élan donné par le premier Plan cancer national en 2003, 390 projets de recherche clinique en cancérologie ont été soutenus par un programme national pour la recherche clinique (géré par le ministère de la Santé et l'INCa), et un budget total de près de 100 millions d'euros a été alloué par le ministère de la santé pour l'amélioration des approches de diagnostic et de traitement. Des actions visant à augmenter le recrutement de patients dans les études cliniques ont été engagées en 2007. L'objectif était de parvenir à ce que 10 % des patients atteints d'un cancer participent à des essais cliniques. Pour ce faire, le Plan cancer national a renforcé les structures cliniques (avec la création de 11 centres de traitement de données dédiés exclusivement aux études cliniques en cancérologie) et a facilité le recrutement d'assistants de recherche clinique (avec la création de 25 équipes mobiles de recherche clinique). Si la barre des 10 % n'est pas encore atteinte, on constate toutefois une augmentation progressive du pourcentage de patients recrutés.

La réussite des projets cliniques menés en 2003 et 2004 a été évaluée par une commission nationale composée de représentants des autorités sanitaires et de l'INCa. L'analyse préliminaire a montré que les retards administratifs en matière d'organisation des projets et les difficultés de recrutement des patients sont les principales causes d'échec des projets (un quart des études subventionnées en 2003-2004). Un financement limité pourrait également expliquer le taux d'échec (seuls 18 % et 30 % des projets ayant obtenu un financement compris entre 90 % et 100 % du budget demandé en 2003 et 2004, respectivement). En 2008 et 2009, des améliorations ont été réalisées en matière de financement des projets tant au niveau global qu'individuel (en 2009, 83 % des projets se sont vu allouer entre 90 et 100 % du financement demandé).

Les orientations stratégiques fixées pour les cinq années à venir sont d'augmenter l'inclusion des patients dans les études cliniques, et de faciliter le recrutement des patients en soutenant des projets de recherche plus pragmatiques et qui offrent une meilleure faisabilité, et en leur allouant un financement suffisant. En outre, le fait de faciliter la

participation de centres de recherche clinique privés et publics et de promouvoir les études cliniques en cours sur le cancer au sein auprès de la communauté des médecins généralistes devrait permettre d'accroître le nombre de patients recrutés. Pour associer davantage les patients et le public aux efforts nationaux et internationaux dans le domaine de la recherche clinique en cancérologie, des informations seront échangées par toutes les parties prenantes avant et après les essais, et des groupes spécifiques seraient créés pour recueillir les points de vue des patients.

Les relations avec les partenaires industriels devraient également être facilitées, et l'INCa favorisera, conjointement avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), la conception de nouvelles procédures en vue d'inclure l'industrie pharmaceutique dès les phases précoces de l'organisation des essais cliniques. Les nouveaux traitements et les nouvelles approches diagnostiques doivent être validés rapidement pour confirmer l'existence d'un rapport bénéfice/risque positif et en faire bénéficier les patients. La collaboration avec le secteur privé devrait être institutionnalisée en Europe, comme c'est le cas aux États-Unis. En effet, des laboratoires privés sont partenaires de l'Institut américain du cancer (NCI) et mettent les produits qu'ils développent pour d'autres indications à la disposition de la communauté de la recherche en cancérologie. Le développement de la recherche clinique en France implique l'existence de structures spécialisées dans les essais précoces (phases 1 et 2a). La valorisation de ces études précoces est essentielle car de leur réussite dépend le développement des phases ultérieures (phases 2b, 3 et 4). En France, plusieurs centres de lutte contre le cancer sont en mesure de développer ces essais précoces ; ils travaillent notamment en collaboration avec des laboratoires de pharmacocinétique et des plateformes d'imagerie d'excellence. L'INCa souhaite que la France reste un acteur majeur dans le domaine des essais précoces en oncologie ; pour augmenter le nombre et la qualité de ces essais, il encourage les investissements en matière de formation médicale dans ce domaine et les programmes de recherche translationnelle associés aux études cliniques.

Orientations futures :

- Concentrer les efforts de participation aux essais cliniques sur des cancers et des populations spécifiques, et coordonner le transfert systématique des données pour suivre l'augmentation de l'inclusion des patients jusqu'à 60 % des cancers pédiatriques, 40 % des hémopathies malignes, 100 % des métastases de tumeurs solides et 5 % des patients âgés.
- Instaurer des procédures récurrentes de suivi des essais incluant des visites sur site et des



séminaires scientifiques afin d'améliorer les taux de réussite ; l'évaluation des projets de recherche inclurait toutes les parties prenantes administratives, à savoir des représentants du ministère de la Santé, des centres hospitaliers et de l'INCa. Parallèlement, un soutien pourrait être apporté aux études pour surmonter les obstacles potentiels à la recherche clinique en cancérologie.

- Un nombre limité de centres sera désigné, réunissant un grand nombre de spécialistes (méthodologistes, statisticiens, épidémiologistes...) pour soutenir la recherche clinique dans différents domaines allant de la conception à l'analyse des essais.
- À l'échelle internationale, l'INCa favorisera de nouveaux partenariats avec les instituts du cancer au Royaume-Uni, en Allemagne et aux États-Unis, principalement, pour réaliser des essais cliniques coordonnés. À l'échelle européenne, l'INCa représenterait le secteur académique français afin d'encourager la conclusion d'accords industriels en faveur du développement de produits pour lesquels les entreprises pharmaceutiques ne souhaitent pas développer d'applications anticancéreuses commerciales. Un réseau des Instituts européens du cancer devrait être créé pour renforcer cette action.
- Développer des informations pertinentes et validées fondées sur les résultats de la recherche en cancérologie en partenariat avec des associations de lutte contre le cancer et les mettre à la disposition du public dans tous les établissements de santé nouvellement autorisés en France à proposer des traitements en cancérologie, conformément au règlement d'accréditation de ces centres. L'INCa développera des outils spécifiques d'information et organisera des séminaires pour fournir aux patients et au public les résumés appropriés des avancées de la recherche en matière de prévention, de diagnostic précoce et de traitements.
- Développer des campagnes de communication pour sensibiliser les patients et le public à la nécessité de participer aux efforts de recherche en cancérologie et de donner des échantillons de sang pour les études génétiques ou de tumeur/tissus sains pour les études génomiques.

PRIORITÉ N° 4 : améliorer les performances de la recherche en coordonnant l'organisation des structures et des institutions afin de placer la recherche en cancérologie française au plus haut niveau international

En novembre 2008, l'Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (AERES) publiait le Rapport d'évaluation de l'INSERM, produit par le comité international d'évaluation sous la direction d'Elias Zerhouni, ancien directeur des instituts américains de la santé (NIH, National Institute of Health).

Ce rapport portait sur trois thèmes :

- l'organisation interne et les fonctions de l'INSERM ;
- son rôle de coordination et ses interactions avec de nombreuses institutions impliquées dans la recherche dans le domaine des sciences de la vie et de la santé en France ;
- la structure et la fonction globales du système français de recherche dans le domaine des sciences de la vie et de la santé.

L'une des quatre recommandations principales (voir tableau ci-dessous) porte sur l'unification du financement de la recherche dans le domaine des sciences de la vie et de la santé. Pour ce faire, l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et la santé, qui s'appuie sur tous les organismes de recherche et les Universités et comprend plusieurs instituts thématiques, a récemment vu le jour. La direction de l'institut thématique dédié au cancer a été confiée au Directeur des programmes de recherche de l'INCa.

Mme Valérie Pécresse, ministre de la Recherche, s'est félicitée de ce rapport validant les politiques nationales engagées ces deux dernières années, et notamment celles qui confèrent aux universités un rôle prépondérant dans le système de recherche français et leur offre l'autonomie nécessaire pour développer leurs propres stratégies scientifiques.

L'Alliance vise la transparence des structures opérationnelles de la recherche (équipes et personnel) à travers la programmation et le financement des projets de recherche. Son travail en interaction avec la Direction Générale de la Santé et le Comité ministériel d'orientation de la recherche (COMIOR) du ministère de la Santé intègre la recherche en cancérologie actuelle dans le cadre général de la santé publique et de la qualité des soins et mobilise la communauté des chercheurs à trouver une réponse aux problèmes de santé dans le domaine du cancer.

RECOMMANDATIONS DU COMITÉ D'ÉVALUATION INTERNATIONAL

Recommandations principales	
#1	La France doit faire preuve d'audace pour rationaliser et unifier son mode de pilotage de la recherche dans le domaine des sciences de la vie et de la santé.
#2	Créer un institut national unique pour la recherche dans le domaine des sciences de la vie et de la santé chargé de financer et non de gérer tous les programmes de recherche dans ce domaine.
#3	Réévaluer le statut, la rémunération et les plans de carrière des chercheurs français en sciences de la vie et en santé.
#4	Établir une stratégie spécifique de mise en œuvre destinée à garantir la continuité pendant les quelques années de transition.
Recommandations complémentaires	
#1	Rationaliser les processus de jugement par les pairs et d'évaluation.
#2	Unifier et simplifier la gestion des questions de propriété intellectuelle.
#3	Examen approfondi de la répartition du budget de l'INSERM.
#4	Améliorer les relations avec toutes les parties prenantes de la recherche, en particulier le grand public.
#5	Maximiser l'utilisation et la coordination des financements pour la recherche clinique.
#6	Réduire le nombre et la taille des comités consultatifs.



Aujourd'hui, le paysage de la recherche en France est organisé en 10 Instituts thématiques multi-organismes (ITMO) :

- Bases moléculaires et structurales du vivant
- Biologie cellulaire, développement et évolution
- Génétique, génomique et bioinformatique
- Neurosciences, sciences cognitives, neurologie et psychiatrie
- Cancer
- Microbiologie et maladies infectieuses
- Circulation, métabolisme, nutrition
- Immunologie, hématologie, pneumologie
- Santé publique
- Technologies pour la santé

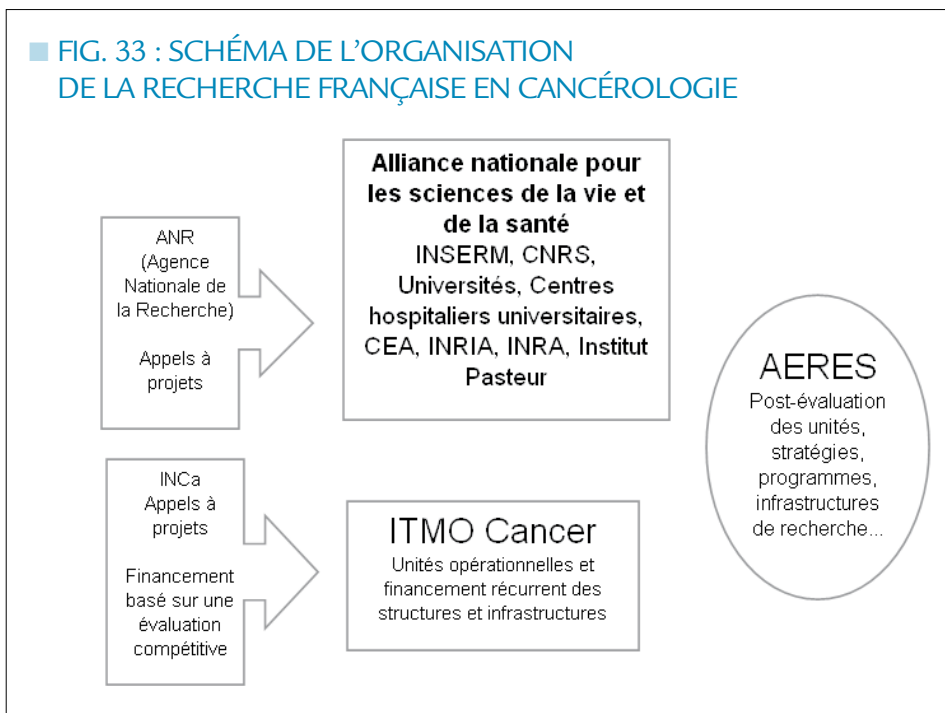
Ils ont pour missions principales de :

- contribuer à la mobilisation de la communauté scientifique et proposer des stratégies de recherche spécifiques avec des objectifs à court, moyen et long terme ;
- traduire en actions de recherche les orientations définies par les ministères, notamment dans le domaine de la santé publique ;
- améliorer l'organisation globale de la recherche, notamment dans le domaine de la recherche clinique et translationnelle.

ORGANISATION DE LA RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE

L'Institut thématique multi-organismes dédié au cancer (ITMO Cancer) inclut des représentants de tous les organismes de santé publique : l'INSERM, le CNRS, le CEA, l'INRA, l'Institut Pasteur, l'IRD et des universités. Cette coordination permet de définir une stratégie de recherche en cancérologie basée sur les sites de recherche d'excellence, associant des chercheurs appartenant à différents organismes de recherche et, de ce fait, d'adapter les orientations stratégiques de recherche en fonction des besoins des effectifs ainsi que des infrastructures de recherche déjà en place. Cet institut thématique est fonctionnellement intégré à la Direction de la recherche de l'INCa, ce qui présente des avantages considérables pour développer un domaine de recherche spécifiquement dédié au cancer en France ; en outre, la recherche en cancérologie peut dorénavant être entièrement articulée et coordonnée dans le cadre global de la recherche biomédicale publique (Fig. 33). Ce cadre peut être comparé à l'organisation de la recherche aux États-Unis (Institut américain de la santé [NIH] et Institut américain du cancer [NCI]), car il facilite l'engagement récurrent et pluridisciplinaire d'équipes de recherche dans le domaine de la cancérologie. Il favorise le développement d'une nouvelle stratégie scientifique ambitieuse dans ce domaine.

■ FIG. 33 : SCHÉMA DE L'ORGANISATION
DE LA RECHERCHE FRANÇAISE EN CANCÉROLOGIE



FINANCEMENT DES STRUCTURES DE RECHERCHE

À l'heure actuelle, près de 20 % des équipes et unités de recherche de l'INSERM (136 équipes et 36 unités) sont étroitement liées au domaine de la cancérologie. Plus de 1 550 chercheurs et techniciens travaillent dans ces unités (334 équivalents temps plein ETP -à l'INSERM, au CNRS et à l'Institut Pasteur-, 420 équipes de centres hospitaliers universitaires, 480 techniciens et bénéficiaires de bourses doctorales et post-doctorales). Le budget global correspondant s'élève à 70 millions d'euros pour les seuls salaires et financements récurrents.

D'après les estimations, on retrouve des chiffres similaires pour le CNRS (environ 23 %) avec 1 700 membres du personnel dans 53 unités (y compris les unités mixtes en association avec l'INSERM ou le CEA). Le budget du CNRS pour la recherche en cancérologie s'élève à près de 65 millions d'euros.

Le budget du CEA est quant à lui d'environ 14 millions d'euros répartis entre différents laboratoires spécifiquement compétents dans les domaines de la radiobiologie, du diagnostic et de l'imagerie. Le CEA compte 12 unités de recherche, dont quatre unités



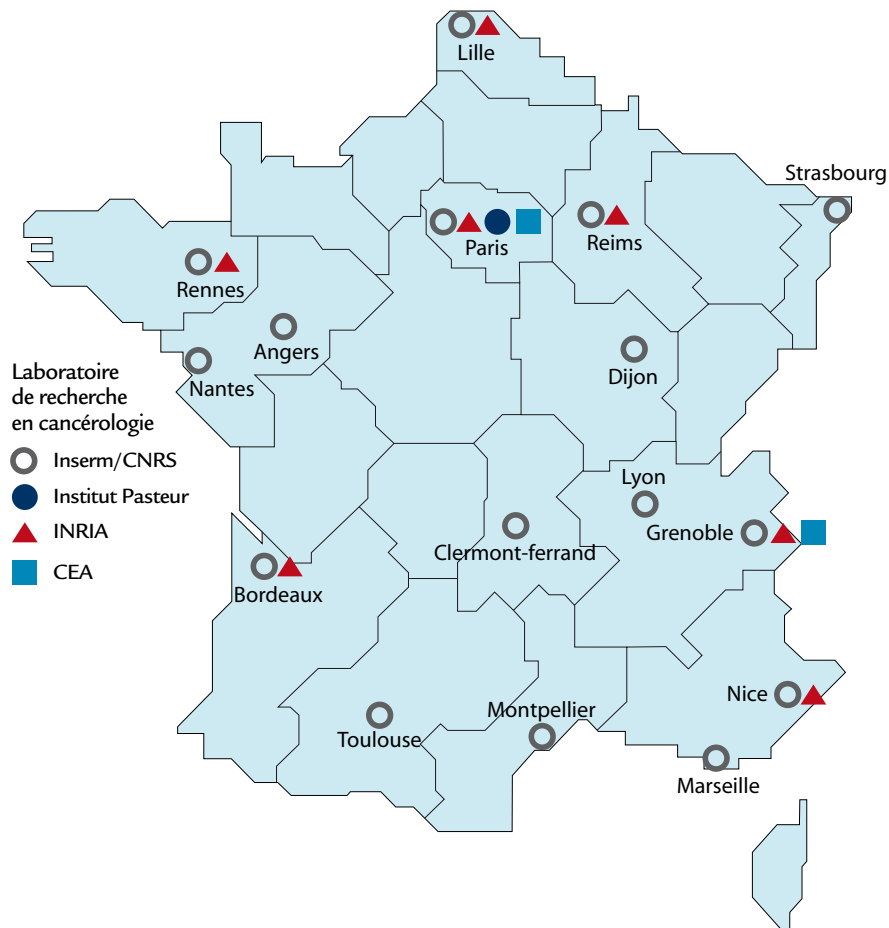
mixtes CEA-INSERM et quatre unités mixtes CEA-CNRS. Les laboratoires ne sont installés que dans deux régions françaises : au cancéropôle CLARA (sept laboratoires CEA à Grenoble) et au cancéropôle Île-de-France. Au total, plus de 110 chercheurs sont spécifiquement engagés dans la recherche en cancérologie.

À l'Institut Pasteur à Paris, 35 chercheurs et techniciens travaillent dans six unités (dont quatre sont cogérées par l'INSERM) sur les questions de cancérologie relatives à la virologie et aux stratégies d'immunisation.

À l'INRIA, rares sont les laboratoires concernés par la recherche en cancérologie mais, au total, neuf unités comptant 77 postes permanents (chercheurs, ingénieurs et techniciens) travaillent spécifiquement sur le cancer.

À noter : la plupart des laboratoires dédiés à la cancérologie sont en fait des unités de recherche mixtes composées de chercheurs du CNRS, de l'INSERM, du milieu universitaire et du personnel hospitalier. Dans le paysage de la recherche française en cancérologie, on distingue la présence de laboratoires académiques dans 16 villes (Fig. 34).

■ FIG. 34 : RÉPARTITION DES LABORATOIRES DE RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE PAR ORGANISME D’AFFILIATION



Pour optimiser l'utilisation des ressources et fournir des infrastructures nationales de recherche dans le domaine des sciences de la vie, des plateformes technologiques de recherche (GIS IBiSA) ont été créées, dotées des moyens humains et matériels nécessaires pour offrir à la communauté scientifique nationale des ressources technologiques de haut niveau ; certaines plateformes de recherche sont spécifiquement dédiées à la recherche en cancérologie, tandis que d'autres sont plus généralistes, mais incluent également un domaine cancérologie.

Le ministère de la Recherche, en collaboration avec les organismes de recherche (l'INSERM, le CNRS [département des sciences de la vie], l'INRA et le CEA [département des sciences de la vie], l'INRIA, les universités et l'INCa), gère la politique d'évaluation nationale. La création du GIS IBiSA favorise une certaine synergie en offrant un soutien et une évaluation coordonnées, sous l'égide d'un même opérateur.

Le financement principal du personnel et des infrastructures dédiés à la recherche en cancérologie doit être comparé avec le financement de programmes de recherche à hauteur de 60 millions d'euros alloué par l'INCa. Le financement des programmes est réparti en parts relativement égales entre des équipes appartenant à l'INSERM, au CNRS, au CEA et aux CHU.

Les cancéropôles, qui ont vu le jour à partir de 2003, sont des forces régionales et interrégionales (Fig. 35) ayant pour vocation de soutenir et mettre en œuvre la stratégie de l'INCa. Faisant tomber certaines barrières, ils laissent la place à de nouvelles initiatives et encouragent la formation de grands consortiums de recherche, favorisant de ce fait les projets de recherche intégrés et interdisciplinaires.

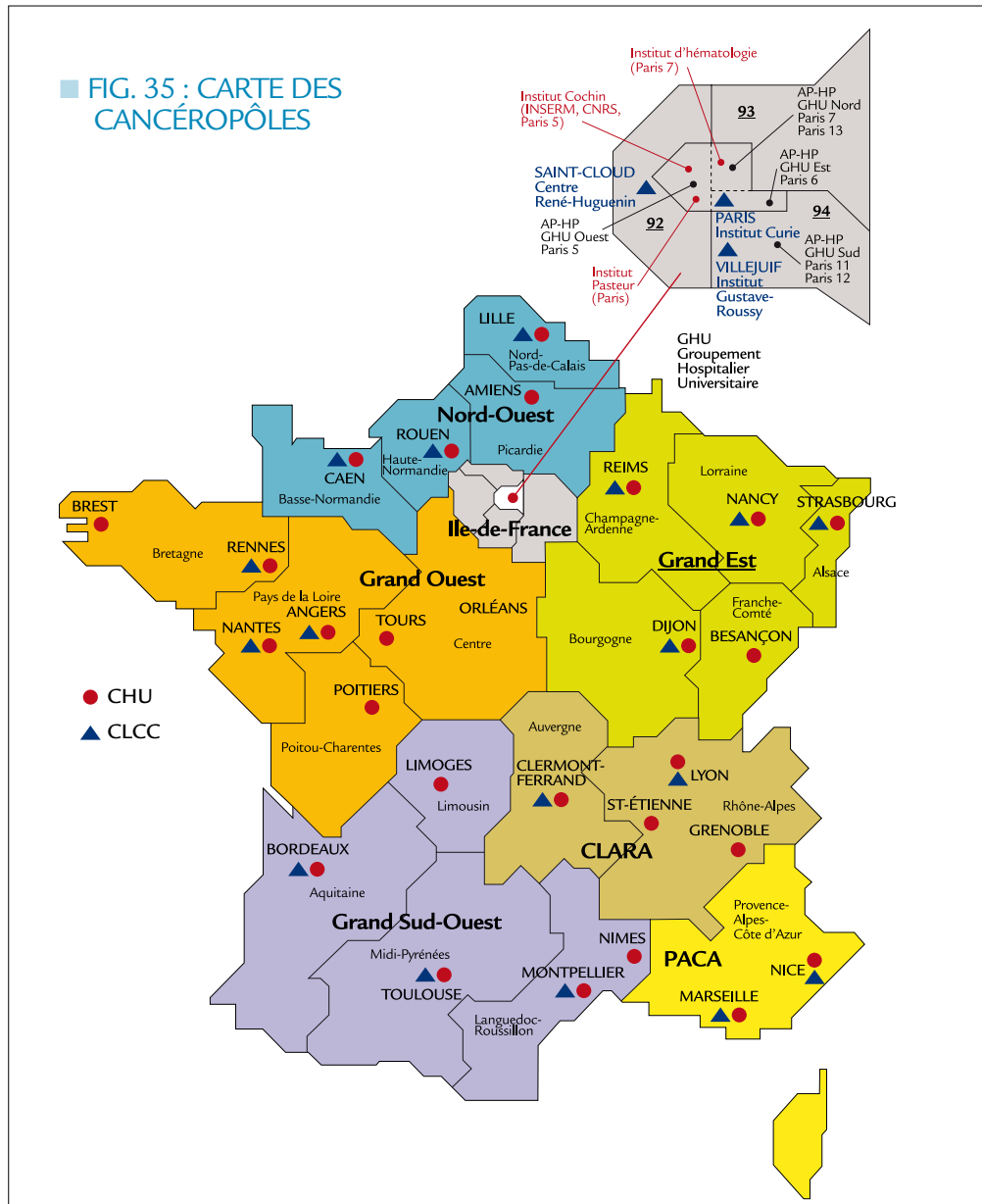
Orientations futures

- Soutenir les efforts de structuration et d'animation engagés par les cancéropôles à l'échelle régionale et interrégionale.
- Mobiliser de nouvelles équipes de recherche dans le domaine de la cancérologie en optimisant l'articulation entre les universités, les hôpitaux et les relations avec les entreprises de l'industrie.

FINANCEMENT DES PROGRAMMES DE RECHERCHE

Les objectifs de l'INCa dans le domaine de la recherche en cancérologie sont une meilleure compréhension de la physiopathologie des cancers et le pilotage de la recherche clinique et translationnelle en oncologie. Pour y parvenir, l'INCa soutient des projets de recherche innovants dans tous les domaines de l'oncologie à travers des appels à projets et la





coordination des orientations stratégiques de la recherche clinique et translationnelle. L'INCa veille tout particulièrement à combiner et associer tous les domaines de recherche (y compris la biologie du cancer, la recherche thérapeutique et clinique, les sciences

sociales et humaines, l'épidémiologie, etc.) dans chaque projet retenu car cette approche pluridisciplinaire participe à réduire la durée écoulée entre la recherche en laboratoire et les soins aux patients.

Le financement des programmes de recherche fondamentale en cancérologie est alloué sur la base d'appels à projets compétitifs lancés en partenariat avec l'Agence nationale de la recherche (ANR). Le premier programme interdisciplinaire vise à soutenir les études cellulaires et moléculaires ainsi que les innovations médicales (PIRiBio) tandis que le second est destiné à soutenir les plateformes technologiques (programme IBiSA).

Pour ce qui est du financement de la recherche clinique et translationnelle en cancérologie, les actions sont cofinancées par le budget de l'INCa et le système d'assurance maladie, via des fonds spécifiques du ministère de la Santé (DHOS). L'INCa organise pour le ministère de la Santé les appels à projets dans les domaines de la recherche clinique (PHRC - Programme hospitalier de recherche clinique), des études médicales et économiques des innovations évaluées (STIC - Soutien aux techniques innovantes coûteuses) et, depuis 2009, de la recherche translationnelle (26 millions d'euros/an).

Les principales associations françaises de lutte contre le cancer, la Ligue nationale contre le cancer (LNCC) et l'Association pour la recherche sur le cancer (ARC), sont de plus en plus associées aux appels à projets lancés par l'INCa. Elles sont représentées au Conseil d'administration de l'INCa et cofinancent les programmes de recherche de l'INCa tels que les programmes de recherche dédiés à une maladie spécifique. À elles seules, ces deux associations de lutte contre le cancer apportent une contribution significative à la recherche en cancérologie (près de 60 millions d'euros/an pour la LNCC et l'ARC) et leurs subventions sont attribuées à tous les domaines de la recherche allant de la recherche fondamentale à la recherche clinique, en passant par la recherche dans le domaine des sciences humaines et sociales.

Orientations futures

- Pour tirer les fruits des efforts précédemment engagés en matière de financement de la recherche en cancérologie, la part de financement dédiée aux projets libres devrait être maintenue à 60 % du budget global de l'INCa pour la recherche, et devrait, dans l'idéal, s'élever à 70 % dudit budget.
- Le financement des projets sur cinq ans au lieu de trois devrait améliorer le développement et la qualité des études.



- Dans le cadre de la nouvelle organisation de la recherche en France, l'INCa cherchera à harmoniser ses programmes de recherche avec d'autres instituts thématiques multi-organismes et avec l'Agence nationale de la recherche.
- Favoriser et œuvrer à une meilleure coordination avec les associations de lutte contre le cancer en matière de financement de la recherche et, en particulier, améliorer la cohérence entre les différents programmes de recherche afin d'éviter les doublons.
- Pour faciliter les procédures administratives de demande de financement, des efforts devraient être engagés en vue de l'adoption d'un formulaire de candidature commun à toutes les subventions publiques et associatives.

PERFORMANCES ET VISIBILITÉ DE LA RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE

En Europe, la France se classe quatrième en termes de publications scientifiques (articles, lettres, analyses documentaires) dans le domaine de la cancérologie, derrière l'Allemagne, le Royaume-Uni et juste derrière l'Italie.

BIBLIOMÉTRIE POUR L'ANNÉE 2008

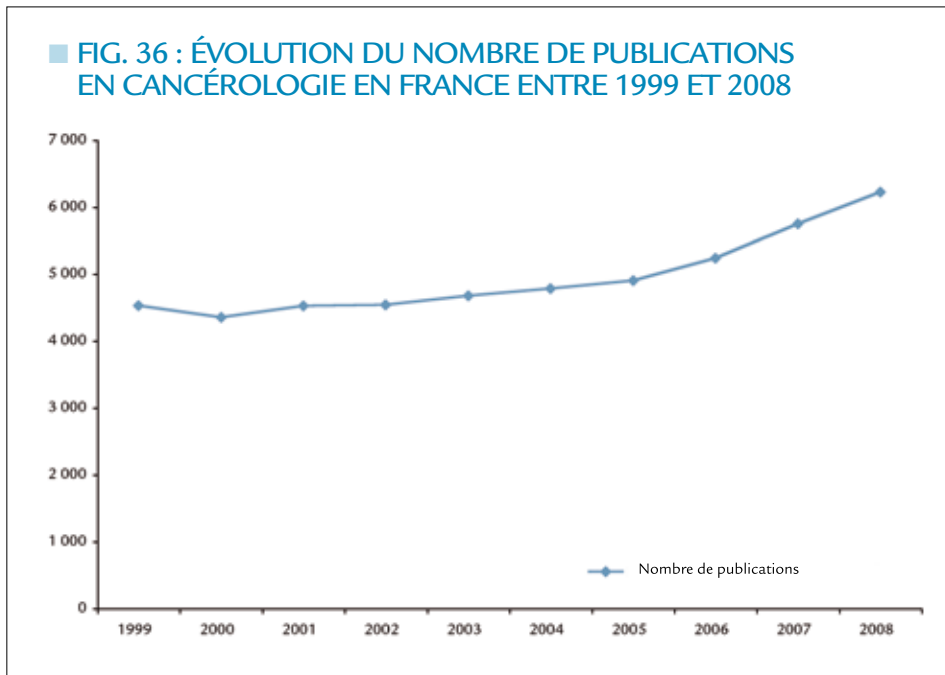
	Nombre de publications dans le domaine de l'oncologie	Nombre total de citations	ICm *	Indice H	Pourcentage des publications en cancérologie	Nombre total de publications (tous domaines confondus)
Royaume-Uni	7 492	19 030	2,54	35	10,16	73 761
Allemagne	8 883	18 724	2,11	32	11,44	77 657
Italie	6 835	14 171	2,07	32	15,11	45 236
France	6 222	12 972	2,08	31	10,96	56 749

*index de citation moyen

Les publications scientifiques françaises dans le domaine de la cancérologie représentent près de 11 % du total des publications en 2008. On retrouve un rapport similaire au Royaume-Uni et en Allemagne avec respectivement 10 % et 11 % des publications, tandis qu'en Italie, ce taux s'élève à 15 %.

Les indicateurs bibliométriques témoignent d'une forte augmentation des publications en cancérologie à partir de 2005, probablement due aux efforts mis en œuvre dans le cadre du premier Plan cancer 2003-2007.

La Figure 36 montre une augmentation de 27 % du nombre de publications entre 2005 et 2008 faisant suite à un tracé quasiment plat pour les cinq années précédentes.



Une étude bibliométrique récente réalisée par l'INSERM (résultats non publiés) montre que **39,8 %** des publications scientifiques françaises portent sur le **domaine biomédical** dans son ensemble (biochimie, biologie cellulaire et moléculaire, neurosciences, médecine générale et interne, génétique et hérédité, santé professionnelle, environnementale et publique, etc.) pour la période 2006-2007, le reste étant lié à la chimie, à la physique, aux mathématiques, à l'astronomie, etc. On compte moins de publications biomédicales qu'en Allemagne (45 %), au Royaume-Uni (48,7 %) et en Italie avec plus de 50 % des publications scientifiques en lien avec des domaines biomédicaux.


Si l'on se penche sur la place des publications en cancérologie dans le domaine biomédical dans son ensemble en termes de nombre de publications, on observe toutefois que **l'oncologie** est le **deuxième domaine biomédical** en France, comme en Italie. L'oncologie se classe troisième en Allemagne et sixième au Royaume-Uni parmi les domaines biomédicaux. Dans les quatre pays, la biochimie associée à la biologie moléculaire est le domaine qui compte le plus grand nombre de publications. Ces données montrent que la recherche en cancérologie occupe une place prépondérante en France dans l'organisation globale de la



recherche au sein d'un paysage scientifique équilibré entre sciences biologiques et autres sciences.

D'après le nombre de publications en 2006-2007, les neuf premiers domaines scientifiques arrivant en tête dans ces quatre pays européens sont les suivants :

RANG									
Allemagne	Biochimie Bio. mol.	Neurosciences	Chimie Physique	Science des matériaux	Oncologie	Physique appliquée	Physique de la matière condensée	Chimie	Astronomie Astrophysique
Royaume- Uni	Biochimie Bio. mol.	Neurosciences	Médecine	Chirurgie	Astronomie Astrophysique	Pharmacologie Pharmacie	Oncologie	Génétique	Santé publique
Italie	Biochimie Bio. mol.	Oncologie	Pharmacologie Pharmacie	Neurosciences	Chirurgie	Neurologie clinique	Systèmes cardiaques et cardiovasculaires	Biologie cellulaire	Immunologie
France	Biochimie Bio. mol.	Chimie Physique	Science des matériaux	Physique appliquée	Astronomie Astrophysique	Oncologie	Mathématiques	Neurosciences	Physique de la matière condensée

 domaines de recherche biomédicale

L'excellence de la recherche française en cancérologie peut être analysée par la visibilité de cette recherche dans le monde ; la contribution des publications françaises pour la période 2006-2007 dans le domaine de la cancérologie est mesurée par sa présence dans le Top 1 % (292 pour la période 2006-2007) et dans le Top 10 % (1 863 pour la même période) des publications les plus citées sur un total de 10 847 publications analysées. 18 % de l'ensemble des publications sont considérées excellentes (publications figurant au Top 10 % et ayant un IF > 11).

Orientations futures

Il a été suggéré de poursuivre l'amélioration de l'enquête sur la recherche française en cancérologie et d'analyser en profondeur les forces et faiblesses afin de faciliter la prise de décision. Ces actions doivent être engagées en coopération avec les partenaires de l'INCa et en particulier l'INSERM.

AMÉLIORATION DES PARTENARIATS INTERNATIONAUX

Les équipes de recherche françaises développent depuis toujours des partenariats internationaux, et leur action en ce sens s'est vue soutenue par plusieurs mesures incitatives dans le premier Plan cancer. Cette tendance s'est renforcée dans le cadre de programmes européens et de consortiums internationaux. Depuis fin 2007, la France fait partie du Consortium international Génome du Cancer, qui a pour objectif la production d'une analyse extensive des données relatives aux mutations et modifications épigénomiques dans 50 variétés de cancers. La France est d'ores et déjà engagée dans deux programmes, sur le cancer du sein HER2 et l'hépatocarcinome, respectivement. La France est également associée à deux projets de consortiums européens, sur le cancer du sein HER2 négatif et les lymphomes à cellules B.

Objectifs

Augmenter les performances et la visibilité de la recherche française en cancérologie pour atteindre une position optimale sur la scène internationale.

Poursuivre le développement de partenariats internationaux pour accélérer les découvertes en cancérologie.

Augmenter le nombre d'équipes de recherche françaises participant à des partenariats européens et le nombre de candidatures aux futurs appels à projets.

Encourager la participation des associations de malades et de l'industrie dans le volet français du programme de l'ICGC et lancer trois programmes supplémentaires.

Renforcer les actions de collaboration internationale avec d'autres instituts en Europe et aux États-Unis. Le soutien aux interactions académie-biotechnologie et les interactions en lien étroit avec l'industrie constitueront des défis.

PERSPECTIVES EN GÉNOMIQUE DU CANCER

En oncologie, la génétique englobe deux domaines : la génétique constitutionnelle d'une part et la génétique somatique d'autre part. Au cours des dernières décennies, la génétique n'a cessé d'ouvrir de multiples voies de recherche innovantes dans le domaine de l'oncologie. L'identification de groupes de gènes jouant un rôle majeur dans l'oncogenèse et la tumorigenèse (RB, APC, NF1, BRCA1 et 2, VHL) a orienté le développement de nouveaux modèles expérimentaux cellulaires ou animaux et a alimenté des disciplines complémentaires telles que la biologie cellulaire.

Sur le plan clinique, ces efforts ont conduit au développement de laboratoires de diagnostic ADN qui participent quotidiennement aux activités hospitalières visant à améliorer la classification des tumeurs et à identifier les membres de la famille présentant des risques



très élevés de développer un cancer (oncogénétique). Enfin, il convient de souligner que les premières cibles thérapeutiques efficaces ont été développées à partir des cibles identifiées grâce à la génétique du cancer (à savoir : BCR/ABL, amplification de HER2/NEU).

La génétique s'est avérée particulièrement efficace alors que les hypothèses fonctionnelles manquaient, car elle utilise des méthodes agnostiques (ignorant toute hypothèse fonctionnelle) et recherche des modifications génétiques causales à partir des données de co-ségrégation au sein d'une famille et des données positionnelles issues de la cytogénétique. Le dernier Plan cancer (2003-2007) a vu naître un intérêt croissant pour cette approche diagnostique grâce à la synergie entre trois facteurs :

- 1) le développement de techniques de génotypage conduisant à l'étude de centaines de milliers de polymorphismes en une seule étape ;
- 2) la caractérisation du déséquilibre de liaison entre des locus proches amenée par le programme international HapMap ;
- 3) l'amélioration des analyses statistiques rigoureuses pour de très grands ensembles de données (aboutissant à la nécessité de seuils statistiquement rigoureux et significatifs).

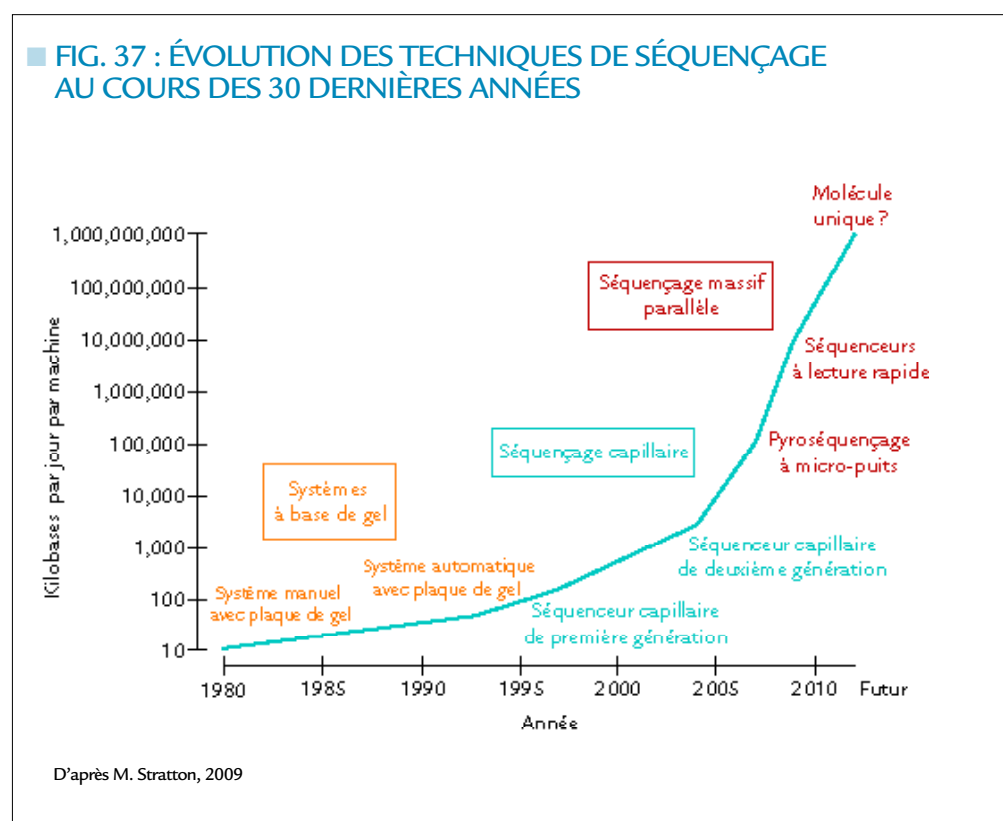
Ces facteurs ont conduit à la réussite des récentes études GWAS (études d'association pangénomique). Mais ces études ont été organisées uniquement dans le cadre de grands consortiums de recherche réunissant des ressources biologiques, un savoir-faire et le financement nécessaire. Ces consortiums conserveront probablement une grande influence dans les cinq prochaines années.

L'arrivée de nouvelles générations d'appareils de séquençage est attendue comme l'événement technologique majeur qui devrait permettre une amélioration considérable des futurs programmes de recherche génétique en cancérologie. L'utilisation de ces appareils est très proche des techniques de pointe en matière de génotypage : chaque expérience génère une grande quantité de données mais s'avère onéreuse, et l'étude de très grands nombres d'échantillons ou de régions génomiques est nécessaire pour réduire les coûts. C'est pourquoi, là encore, le regroupement des ressources biologiques, du savoir-faire et du financement s'impose. Cependant, alors que les techniques de génotypage se limitaient à l'exploration de variations génétiques fréquentes dans certaines populations, les nouvelles techniques de séquençage abordent quant à elles un très large éventail de questions et fournissent des informations sans égal sur :

- la caractérisation de variants génétiques ou de mutations génétiques rares ;
 - la caractérisation complète du transcriptome, y compris l'identification et la quantification des variants d'épissage et des transcrits de fusion ;
 - la caractérisation de l'épigénome (méthylome)
-

- et, en association avec des techniques complémentaires, la caractérisation structurale de la chromatine et de ses interactions.

S'appuyant sur ces avancées globales, de vastes programmes internationaux sont en cours : 1 000 projets sur le génome, le Consortium International Génome du Cancer. Les données ainsi générées sont, ou seront, mises à la disposition de la communauté biomédicale. On imagine aisément le défi majeur que représentera l'exploitation pratique de ces très grands ensembles de données pour les équipes de chercheurs.



Dans les prochaines années, l'une des difficultés majeures dans le domaine de la génomique du cancer sera d'organiser et de coordonner la recherche pour une meilleure utilisation des nouvelles techniques génomiques et l'exploitation précise des énormes ensembles de données déjà générés ou à venir (Fig. 38).



Les entreprises pharmaceutiques sont plus souvent enclines à proposer des thérapeutiques innovantes ciblant des modifications somatiques spécifiques. Les essais cliniques portant sur ces nouvelles thérapeutiques constituent de formidables occasions de développement pour la recherche génétique ou, plus généralement, la recherche en génomique du cancer. L'organisation de ces programmes nécessitera la collecte de matériel de grande qualité et bien caractérisé en abondance (fragments de tumeurs, données cliniques). Pour garantir ce type de collecte, l'engagement et la motivation des départements cliniques et d'anatomopathologie sont essentiels et devraient être encouragés.

Nous abordons ci-après quelques questions qui pourraient mobiliser la communauté biomédicale dans le domaine de la génétique du cancer.

Génétique de la susceptibilité du cancer :

La génétique de la susceptibilité du cancer couvre de nouvelles questions, communes à toutes les maladies multifactorielles, et conduit à l'identification de nombreux locus de susceptibilité à travers les études GWAS.

> *Quel est le mécanisme cellulaire impliqué dans les locus de susceptibilité déjà identifiés dans les études GWAS ?*

À ce jour, plus de 50 locus de susceptibilité ont été identifiés, et ce nombre sera probablement multiplié par deux d'ici 2010.

Les études GWAS identifient les régions chromosomiques où des polymorphismes fonctionnels sont responsables de la susceptibilité du cancer. Elles n'identifient toutefois ni les polymorphismes en tant que tels ni les gènes cibles touchés par ces polymorphismes. En effet, le pouvoir discriminant des études GWAS est fortement amoindri par le déséquilibre existant entre les liaisons locales. À l'exception des programmes systématiques de séquençage des locus pour de grandes séries de tumeurs et d'échantillons normaux (déjà en cours et visant à identifier les gènes cibles sans identifier les polymorphismes responsables de l'association initialement observée), aucune stratégie systématique n'a été adoptée à ce jour. L'identification des polymorphismes fonctionnels et des gènes cibles sera soutenue autant que possible par des études complémentaires. Ces dernières seront réalisées au cas par cas et devraient inclure des analyses du transcriptome, de la chromatine et de l'épigénome. Le développement et la caractérisation de modèles animaux et cellulaires devrait s'avérer utile en la matière.

L'identification de polymorphismes fonctionnels et des gènes cibles correspondants devrait permettre de mieux comprendre l'étiologie de la tumeur et ouvrir de nouvelles perspectives

pour des études épidémiologiques fructueuses portant sur les facteurs environnementaux qui, en interaction avec les facteurs génétiques, favorisent l'oncogenèse.

> Des études GWAS pour des tumeurs rares ?

Après avoir examiné les tumeurs fréquentes survenant dans les populations européennes, les études GWAS se pencheront sur les tumeurs rares (ou les tumeurs fréquentes observées dans des populations non européennes). La portée des études nécessaires pour conduire une étude GWAS est étroitement liée aux odds ratios attendus. Dans le cas de cancers fréquents, ces odds ratio s'avèrent très bas. Des observations récentes suggèrent que, pour les tumeurs rares, les odds ratio pourraient être bien plus élevés, offrant la possibilité de réaliser des études GWAS à partir de quelques centaines de cas seulement, associés à des cas normaux appariés, et garantissant la réussite de ces études.

Il convient de souligner que les études GWAS bénéficieront bientôt des nouvelles puces à ADN développées par deux entreprises (Affymetrix et Illumina), ce qui améliorera la lecture du génome. Cela devrait permettre une meilleure caractérisation des polymorphismes CNV jouant des rôles fonctionnels importants.

> Inclure les données de susceptibilité pour améliorer les protocoles de prévention et de dépistage ?

La question suivante se pose aujourd'hui : la découverte de locus de susceptibilité pour le cancer avec des odds ratios faibles sera-t-elle utile dans la pratique clinique ? Ces odds ratios augmenteront légèrement avec l'identification de nouveaux polymorphismes fonctionnels. On peut avancer l'hypothèse que seules les combinaisons de locus multiples apporteront des informations utiles en matière de dépistage. Pour identifier les combinaisons de locus les plus significatives et établir les meilleures conditions d'utilisation de ces dernières, des études épidémiogénétiques à grande échelle devraient être organisées et pourraient être associées aux programmes de prévention et de dépistage fortement recommandés dans le rapport Grunfeld. Dans ce domaine, la coopération internationale semble particulièrement cruciale.

Génétique somatique du cancer :

Les initiatives visant à élaborer un catalogue exhaustif des mutations somatiques présentes dans différents types de cancers auront des retombées majeures sur les futurs programmes de recherche. Les questions qui généreront des projets de recherche particulièrement actifs peuvent se regrouper en cinq axes différents.



> *Comment distinguer les mutations fonctionnelles des mutations secondaires ?*

Les mutations fonctionnelles sont les mutations responsables d'une caractéristique tumorale spécifique. Comment les identifier parmi les nombreuses mutations somatiques/modifications épigénétiques observées dans les cellules cancéreuses ? Quel est le « système d'organisation » des mutations fonctionnelles dans ces mêmes cellules cancéreuses ? Pour un type de tumeurs donné, quels sont les différents réseaux de gènes impliqués de manière récurrente ? Et, plus particulièrement, quelles sont les mutations fonctionnelles responsables de la résistance initiale à la radiochimiothérapie ?

> *Comment parvenir à mieux comprendre les mécanismes de carcinogenèse à partir d'études portant sur les mutations secondaires ?*

Les mutations secondaires sont celles qui n'interviennent pas initialement dans l'oncogenèse. Les mutations secondaires portent-elles une signature qui reflète une exposition environnementale particulière (par exemple, la mutation du codon 249 du gène TP53 en réponse à l'exposition à l'aflatoxine) ? Les mutations secondaires sont-elles indicatrices de formes spécifiques d'instabilité génétique (par exemple, l'instabilité microsatellitaire dans les tumeurs caractérisées par un défaut du système de réparation des mésappariements) ?

> *Quelle relation de dépendance peut-il exister entre les cellules tumorales et leur environnement ?*

Comment le génome de la cellule cancéreuse détermine-t-il les caractéristiques du stroma ? Et inversement, comment les cellules cancéreuses s'adaptent-elles à leur environnement pour survivre et proliférer ?

Des avancées vers l'obtention d'une réponse à ces questions ont été réalisées grâce à l'association de techniques génomiques et de techniques de microdissection laser et/ou de cultures cellulaires visant à reconstituer un environnement donné. La connaissance parfaite du génome des cellules cancéreuses aidera à définir les effets de ce génome sur le génome des cellules stromales, sur la néoangiogenèse et sur la réponse immunitaire ; ces études ouvriront de nouvelles perspectives sur les mécanismes de la métastase.

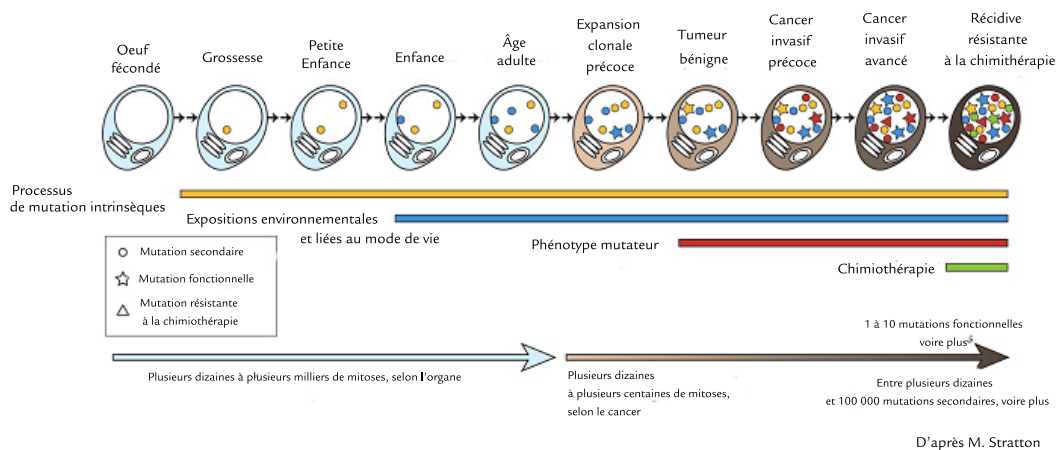
> *Quels sont les mécanismes génétiques/épigénétiques impliqués dans la progression du cancer ?*

L'hétérogénéité génétique des cellules tumorales (sous-clones) devrait être mieux définie, et des études se pencheront sur le rôle de cette hétérogénéité dans la résistance à la radiochimiothérapie. L'instabilité génomique des cellules cancéreuses joue-t-elle un rôle dans la progression du cancer ?

> *Quel est le rôle de l'interaction entre le génotype constitutionnel et le génotype tumoral ?*

Il est désormais bien établi que le génotype constitutionnel peut influencer l'apparition de certains sous-types de cancers (par exemple, plusieurs locus de susceptibilité pour le cancer du sein sont en particulier impliqués dans l'apparition des cancers à récepteurs hormonaux positifs). L'hypothèse selon laquelle la réponse au traitement pourrait elle aussi dépendre du génotype constitutionnel a été avancée. La caractérisation exhaustive du génome de la tumeur et du génome de l'hôte permettra de concevoir les premières études systématiques portant sur l'interaction de ces deux génomes avec la réponse au traitement et notamment l'apparition d'effets secondaires.

■ FIG. 38 : ÉVÉNEMENTS GÉNÉTIQUES SOMATIQUES DE L'ŒUF FÉCONDÉ AU CANCER AGRESSIF



Le génome des cellules sanguines apporte une représentation équitable du génome de l'œuf fertilisé.





CONCLUSION

Ces dernières années, le rôle de l'INCa a été conforté et son action s'est progressivement structurée et développée en conformité avec les recommandations de son conseil d'administration et avec l'aide du conseil scientifique international. En tant qu'agence d'Etat, l'INCa agit comme institut national d'expertise dans le domaine du cancer pour offrir aux autorités de santé une analyse et des recommandations afin de conduire une stratégie nationale et globale de lutte contre le cancer : une meilleure prévention pour tous, des conditions d'accès facilitées au diagnostic précoce, une meilleure qualité des soins dans les structures de santé, l'égalité d'accès à l'innovation et une information pertinente sur le cancer pour les publics.

Ces objectifs et réalisations sont articulés avec l'engagement de l'INCa dans la démarche de planification de la recherche sur le cancer, et dans l'évaluation compétitive internationale des projets. Avec le soutien du conseil scientifique, un certain nombre d'objectifs ont été atteints. Une très large communauté de scientifiques et de médecins soumet à l'INCa un nombre croissant de projets de recherche originaux et innovants. De plus, les programmes de recherche intégrés et dédiés à une pathologie spécifique sont maintenant bien établis pour stimuler des hypothèses et préparer dès aujourd'hui les actions de prévention et de soin du futur.

Nous entrons aujourd'hui dans une nouvelle phase pour le contrôle et la prise en charge du cancer dans notre pays avec le second Plan cancer national 2009-2013 voulu par le Président de la République.

Les stratégies futures du Plan reflètent un engagement conséquent de notre Nation dans une approche globale du cancer :

- Un engagement marqué pour les actions de prévention qui mobilisent l'ensemble des disciplines scientifiques et médicales pour permettre une meilleure compréhension des facteurs de risque incluant les nouveaux questionnements dans le domaine environnemental. - Une priorité sera également donnée au développement de la recherche et à la mise en place des actions visant à améliorer les comportements face aux risques avérés.
- Une extension de l'accès au diagnostic précoce pour 16 millions de personnes et des programmes dédiés pour les personnes à haut risque sont programmés



- Un renforcement du contrôle de la qualité des soins fournis et de nouveaux engagements pour permettre une meilleure coordination des professionnels de santé et particulièrement pour les soins à domicile sont également inscrits dans ce Plan
- Une extension de l'accès à la médecine personnalisée notamment par l'accès aux tests biologiques et génétiques et aux thérapies ciblées caractérisent également ce nouveau Plan.

De plus, le nouveau Plan cancer va permettre le développement d'actions transversales :

- Un effort particulier sera consacré à la réduction des inégalités entre nos concitoyens non seulement dans le domaine de la prévention et de l'accès au diagnostic précoce mais aussi dans les soins proposés sur l'ensemble du territoire
- Une forte mobilisation sera encouragée dans le domaine de la qualité de vie et de la réinsertion sociale pendant et surtout après le cancer pour le nombre grandissant de personnes qui seront guéries de leur cancer

La priorité du Plan est de développer une recherche dédiée au cancer pour répondre aux interrogations actuelles et futures ; ces domaines spécifiques de recherche ont été présentés dans ce rapport. Ces programmes de recherche vont accroître les qualités de la communauté scientifique en :

- permettant le maintien de l'équilibre entre les financements attribués aux projets libres et aux projets « orientés »,
- apportant un soutien et des programmes de formation aux jeunes scientifiques et jeunes médecins,
- développant la culture de la recherche translationnelle par le management pluridisciplinaire de la recherche.

Ce nouveau Plan cancer place la recherche au cœur des actions de lutte contre le cancer et démontre que ces actions vont nécessiter une coopération et collaboration accrues entre les nations pour permettre de nouvelles découvertes et le partage de ces avancées entre tous.

Pr Dominique Maraninchi,
Président de l'Institut National du Cancer

ANNEXE

CLASSIFICATION SCIENTIFIQUE COMMUNE (<http://cancerportfolio.org/cso.jsp>)

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

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

La CSC établit un cadre qui permet d'améliorer la coordination entre les organismes de recherche et permet ainsi de comparer les portefeuilles de recherche des organismes de recherche publics, gouvernementaux et à but non lucratif.

La méthodologie utilisée par l'INCa dans ce rapport est la suivante :

Chaque projet financé est codé avec un ou plusieurs critères de la classification CSO et un ou plusieurs sites de tumeurs en fonction du type de projet. Dans le cas où plusieurs codes ou sites de cancers sont attribués à un projet donné, le financement global accordé au projet est alors réparti de manière équivalente à chacun des codes. Cette méthodologie est équivalente à celle utilisée par le CCRA pour l'analyse des projets de recherche sur le cancer au Canada (http://www.ccra-acrc.ca/aboutus_publications_en.htm).

1. BIOLOGIE

Recherches orientées sur les mécanismes biologiques du développement et de la progression du cancer ainsi que sur la biologie normale de ces processus

1.1 Fonctionnement normal

(Remarque : Il s'agit d'un nouveau code ajouté à la CSC que les organismes de financement n'utilisent pas tous encore. Les recherches financées par un organisme qui n'utilise pas encore ce code et qui correspondent à cette catégorie se verront attribuer le code 1.6.)



Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Biologie du développement (de la conception à l'âge adulte) et biologie du vieillissement
- Fonctionnement normal des gènes (identification et expression) et des produits géniques (hormones, facteurs de croissance, etc.)
- Formation normale de la matrice extracellulaire
- Interactions normales entre cellules
- Fonctionnement normal des voies apoptotiques

1.2 Déclenchement du cancer : aberrations chromosomiques

(Remarque : Il s'agit d'un nouveau code ajouté à la CSC que les organismes de financement n'utilisent pas tous encore. Les recherches financées par un organisme qui n'utilise pas encore ce code et qui correspondent à cette catégorie se verront attribuer le code 1.6.)

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Nombre anormal de chromosomes
- Aberrations chromosomiques et génétiques (ex., la leucémie myéloïde chronique)
- Accident chromosomique et mutation génétique
- Mauvaise réparation de l'ADN
- Expression génique aberrante
- Épigenétique
- Gènes et protéines liés au dérèglement du cycle cellulaire

1.3 Déclenchement du cancer : oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs

(Remarque : Il s'agit d'un nouveau code ajouté à la CSC que les organismes de financement n'utilisent pas tous encore. Les recherches financées par un organisme qui n'utilise pas encore ce code et qui correspondent à cette catégorie se verront attribuer le code 1.6.)

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Gènes et signaux qui jouent un rôle dans la stimulation ou le ralentissement de la croissance, comme les oncogènes (ex., gène Ras) et les gènes suppresseurs de tumeurs (ex., le gène p53)
- Effets des hormones, des facteurs de croissance et de leurs récepteurs (ex., les œstrogènes, les androgènes, le TGF-bêta et le GM-CSF)

1.4 Évolution du cancer et métastase

(Remarque : Il s'agit d'un nouveau code ajouté à la CSC que les organismes de financement n'utilisent pas tous encore. Les recherches financées par un organisme qui n'utilise pas encore ce code et qui correspondent à cette catégorie se verront attribuer le code 1.6.)

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Latence, évolution/accélération et régression de la maladie
-

- Croissance de cellules malignes
- Interaction entre les cellules malignes et le système immunitaire ou la matrice extracellulaire
- Mobilité des cellules (détachement, motilité et migration par le biais de la circulation)
- Invasion
- Cellules malignes dans la circulation (pénétration du système vasculaire et extravasation)
- Tumorigénicité et impact cellulaire et systémique
- Angiogénèse tumorale et croissance des métastases
- Rôle de la dépendance aux hormones ou aux facteurs de croissance dans l'évolution du cancer

1.5 Ressources et infrastructures

(Remarque : Le code 1.2 utilisé dans l'ancienne version de la CSC a été remplacé par le code 1.5.)

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Informatique et réseaux informatiques
- Ressources biologiques (sérum, tissus, etc.)
- Ressources épidémiologiques relatives à la biologie
- Normes relatives aux réactifs et aux produits chimiques
- Enseignement et formation dispensés aux chercheurs de tous niveaux (y compris aux cliniciens), participation à des ateliers de formation, cours sur des techniques de recherche avancée et cours de deuxième cycle. Cela ne comprend pas la formation à plus long terme fondée sur la recherche comme les études de doctorat et les bourses postdoctorales.

1.6 Biologie du cancer

(Il s'agit d'un code historique à l'usage interne exclusif des membres du International Cancer Research (ICR) Partnership. A des fins de concordance, le code 1.1 a été remplacé par le code 1.6.)

2. ÉTIOLOGIE

Recherches qui tentent de cerner les causes ou les origines du cancer génétique, environnement et mode de vie ainsi que l'interaction entre ces facteurs

2.1 Facteurs exogènes liés à l'origine et à la cause du cancer

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Facteurs liés au mode de vie, comme le tabagisme, la consommation de tabac à chiquer et d'alcool, le nombre de grossesses, l'alimentation, l'exposition au soleil et l'exercice
- Expositions environnementales et professionnelles (exposition à la radiation, tabagisme passif (fumée secondaire), exposition au radon, à l'amiante, aux vapeurs organiques, aux pesticides et autres agents chimiques et physiques)



- Agents infectieux associés à l'étiologie du cancer, comme les virus (ex., le virus du papillome humain ou VPH) et les bactéries (ex., la *helicobacter pylori*)
- Oncogènes et gènes régulateurs viraux qui causent le cancer

2.2 Facteurs endogènes liés à l'origine et à la cause du cancer

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Radicaux libres comme les superoxydes et les hydroxydes
- Gènes qui jouent un rôle mécaniste (ou qui sont soupçonnés d'en jouer un) dans les syndromes de cancer familial (ex., le gène BRCA1, l'ataxie télangiectasie et le gène APC)
- Gènes qui sont associés (ou soupçonnés de l'être) à des cas sporadiques de cancer – polymorphismes et/ou mutations pouvant avoir une incidence sur le métabolisme des carcinogènes (ex., les gènes CYP et NAT et la glutathion transférase)

2.3 Interactions entre les gènes et/ou les polymorphismes génétiques et les facteurs exogènes et/ou endogènes

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Interaction entre les gènes et l'environnement
- Interaction entre les gènes et les facteurs liés au mode de vie ou les expositions environnementales et/ou professionnelles (variations du métabolisme des carcinogènes associées aux polymorphismes génétiques)
- Interaction entre les gènes et les facteurs endogènes (ex., la mauvaise réparation de l'ADN) ou les agents endogènes pouvant endommager l'ADN (ex., les radicaux d'oxygène ou l'exposition exogène à des radiations)

2.4 Ressources et infrastructures liées à l'étiologie

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Informatique et réseaux informatiques (ex., une banque de données sur les patients)
 - Ressources biologiques (sérum, tissus, etc.)
 - Normes relatives aux réactifs et aux produits chimiques
 - Ressources épidémiologiques relatives à l'étiologie
 - Méthodes statistiques ou biostatistiques
 - Centres, consortiums et/ou réseaux
 - Enseignement et formation dispensés aux chercheurs de tous niveaux (y compris aux cliniciens), participation à des ateliers de formation, cours sur des techniques de recherche avancée et cours de deuxième cycle. Cela ne comprend pas la formation à plus long terme fondée sur la recherche comme les études de doctorat et les bourses postdoctorales.
-

3. PRÉVENTION

Recherches dont l'objectif est de dégager les interventions qui diminuent les risques de cancer grâce à la réduction des facteurs de risque et à l'augmentation des facteurs de protection. Les interventions peuvent consister en une modification du mode de vie ou en l'administration de médicaments ou de vaccins.

3.1 Interventions visant à prévenir le cancer : comportements personnels qui agissent sur le risque de cancer

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Recherche sur les facteurs qui déterminent le comportement personnel, comme l'alimentation, l'activité physique, l'exposition au soleil et le tabagisme, et qui ont une incidence sur le risque de cancer
- Intervention visant à modifier les comportements personnels qui ont une incidence sur le risque de cancer

3.2 Science de la nutrition et prévention du cancer

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Évaluation quantitative liée aux nutriments et aux micronutriments
- Étude des effets des nutriments ou de l'état nutritionnel sur l'incidence du cancer
- Évaluation en matière de régime alimentaire (questionnaires et sondages)
- Développement, caractérisation et validation d'outils d'évaluation alimentaire/nutritionnelle

3.3 Chimio-prévention

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Découverte, compréhension du mécanisme d'action, mise au point, essai au moyen de modèles scientifiques et essai clinique d'agents de chimio-prévention

3.4 Vaccins

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Découverte, compréhension du mécanisme d'action, mise au point, essais au moyen de modèles scientifiques et essai clinique de vaccins préventifs

3.5 Méthodes de prévention complémentaires et parallèles

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Découverte, mise au point et essai d'approches de prévention complémentaires et parallèles comme les régimes, l'utilisation d'herbes médicinales et de compléments



alimentaires ainsi que d'autres interventions qui ne sont pas communément utilisées en médecine conventionnelle ou qui sont différemment appliquées par rapport aux usages de la médecine conventionnelle

- Hypnothérapie, relaxation, méditation transcendantale, imagerie, guérison spirituelle, massothérapie, rétroaction biologique et autres thérapies utilisées comme méthodes de prévention

3.6 Ressources et infrastructures liées à la prévention

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Informatique et réseaux informatiques (ex., une banque de données sur les patients)
- Ressources biologiques (sérum, tissus, etc.)
- Ressources épidémiologiques relatives à la prévention
- Infrastructures relatives aux essais cliniques
- Méthodes statistiques et biostatistiques
- Centres, groupes de collaboration et/ou réseaux
- Enseignement et formation dispensés aux chercheurs de tous niveaux (y compris aux cliniciens), participation à des ateliers de formation, cours sur des techniques de recherche avancée et cours de deuxième cycle. Cela ne comprend pas la formation à plus long terme fondée sur la recherche comme les études de doctorat et les bourses postdoctorales.

4. DÉPISTAGE PRÉCOCE, DIAGNOSTIC ET PRONOSTIC

Recherches dont le but est de trouver et de tester des marqueurs du cancer ainsi que des méthodes d'imagerie permettant de détecter et/ou de diagnostiquer le cancer et de prédire son issue ou les risques de récurrence

4.1 Développement de technologie et/ou découverte de marqueurs

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Découverte de marqueurs (de protéines, de gènes, etc.) et/ou de technologies (fluorescence, nanotechnologie, etc.) qui pourraient vraisemblablement servir au dépistage, à la stadification, au diagnostic et/ou au pronostic du cancer
- Utilisation de la protéomique, de la génomique, d'essais d'expression et d'autres technologies relatives à la découverte de marqueurs

4.2 Évaluation de la technologie et/ou de marqueurs selon les paramètres fondamentaux des méthodes utilisées

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Mise au point, amélioration et évaluation préliminaire (ex., des essais sur des animaux et des essais cliniques de phase I)
-

- Évaluation préliminaire relative à la sensibilité et à la spécificité en laboratoire, à la reproductibilité et à la précision
- Recherche sur les mécanismes qui permettent d'évaluer la réponse à un traitement d'une tumeur sur le plan moléculaire ou cellulaire

4.3 Essais de technologies et/ou de marqueurs en milieu clinique

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Évaluation de la sensibilité et de la spécificité cliniques ainsi que de la valeur prédictive (essais cliniques de phase II ou III)
- Contrôle et assurance de la qualité
- Reproductibilité à l'intérieur d'un laboratoire et entre laboratoires
- Essai d'une méthode pour évaluer ses effets sur la morbidité et/ou la mortalité
- Étude de méthodes de dépistage dont adhérence et acceptabilité des participants et fonction d'efficacité du récepteur (ROC)
- Recherche orientée sur l'amélioration de techniques d'évaluation de la réponse clinique aux traitements

4.4 Ressources et infrastructures liées au dépistage précoce, au diagnostic ou au pronostic

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Informatique et réseaux informatiques (ex., une banque de données sur les patients)
- Ressources biologiques (sérum, tissus, images, etc.)
- Infrastructures relatives aux essais cliniques
- Ressources épidémiologiques relatives à l'évaluation du risque, au dépistage, au diagnostic ou au pronostic
- Méthodes statistiques et biostatistiques
- Centres, consortiums et/ou réseaux
- Enseignement et formation dispensés aux chercheurs de tous niveaux (y compris aux cliniciens), participation à des ateliers de formation, cours sur des techniques de recherche avancée et cours de deuxième cycle. Cela ne comprend pas la formation à plus long terme fondée sur la recherche comme les études de doctorat et les bourses postdoctorales.

5. TRAITEMENT

Recherches orientées sur la découverte et la mise à l'essai de traitements à action locale (comme la radiothérapie et la chirurgie) ou systémique (comme les médicaments de chimiothérapie circulant dans l'ensemble du corps) et de traitements non conventionnels complémentaires ou alternatifs (comme les suppléments alimentaires et les herbes



médicinales). Cette catégorie comprend aussi les recherches sur la prévention de la récurrence.

5.1 Traitements localisés – découverte et mise au point

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Découverte et mise au point de traitements localisés qui ciblent directement l'organe touché et/ou les tissus avoisinants (la chirurgie, la radiothérapie, etc.)
- Traitements systémiques à action localisée (la thérapie photodynamique, la radioimmunothérapie, les radiosensibilisateurs, etc.)
- Mise au point de méthodes d'administration de médicaments
- Recherches orientées sur le développement de traitements localisés pour prévenir la récurrence

5.2 Traitements localisés – applications cliniques

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Essai et application cliniques de traitements localisés qui ciblent directement l'organe touché et/ou les tissus avoisinants (la chirurgie, la radiothérapie, etc.)
- Essai et application cliniques de traitements systémiques à action localisée (la thérapie photodynamique, les radiosensibilisateurs, etc.)
- Essais cliniques de phases I, II et III de traitements localisés prometteurs
- Effets secondaires, toxicité et pharmacodynamique
- Essais cliniques de traitements localisés pour prévenir la récurrence

5.3 Traitements systémiques – découverte et mise au point

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Découverte et mise au point de traitements systémiques (ex., les agents cytotoxiques ou hormonaux) et de thérapies systémiques novatrices (ex., les thérapies immunologiques [vaccins et anticorps], thérapie génique, inhibiteurs d'angiogénèse, inhibiteurs de l'apoptose et agents de différenciation)
 - Définition de la signature moléculaire des cellules cancéreuses
 - Identification de cibles moléculaires aux fins de découverte de médicaments (étude du fonctionnement du métabolisme cellulaire, synthèse chimique combinatoire, criblage de médicaments potentiels, développement d'analyses à haut débit et essai au moyen de modèles scientifiques)
 - Analyse des mécanismes moléculaires de la résistance aux traitements et évaluation préclinique de traitements de prévention de la pharmacorésistance
 - Mise au point de méthodes d'administration de médicaments
 - Recherches orientées sur le développement de traitements localisés pour prévenir la récurrence
-

5.4 Traitements systémiques – applications cliniques

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Essai et application cliniques de traitements systémiques (ex., agents cytotoxiques ou hormonaux) et de thérapies systémiques (ex., thérapies immunologiques [vaccins et anticorps], thérapie génique, inhibiteurs d'angiogénèse, inhibiteurs de l'apoptose et agents de différenciation)
- Essais cliniques de phases I, II et III de traitements systémiques prometteurs
- Effets secondaires, toxicité et pharmacodynamique
- Essais cliniques de traitements systémiques pour prévenir la récurrence

5.5 Combinaison de traitements localisés et systémiques

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Mise au point et essai de traitements combinés
- Application clinique de traitements combinés (traitement cytotoxique systémique et radiothérapie)
- Mise au point et application clinique de combinaisons de traitements localisés et systémiques pour prévenir la récurrence

5.6 Méthodes de traitement complémentaires et parallèles

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Découverte, mise au point et application clinique d'approches de traitement complémentaires et parallèles, comme les régimes, l'utilisation d'herbes médicinales, de compléments alimentaires et de substances naturelles ainsi que d'autres interventions qui ne sont pas communément utilisées en médecine conventionnelle ou qui sont différemment appliquées par rapport aux usages de la médecine conventionnelle
- Méthodes complémentaires et parallèles pour la prévention de la récurrence (notez bien qu'il faut attribuer le code 3.5 aux méthodes complémentaires et parallèles pour la prévention primaire)

5.7 Ressources et infrastructures liées au traitement

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Informatique et réseaux informatiques (ex., des réseaux et des banques de données sur les essais cliniques)
- Simulation mathématique et simulation par ordinateur
- Ressources biologiques (sérum, tissus, etc.)
- Groupes d'essais cliniques
- Ressources épidémiologiques relatives au traitement



- Méthodes statistiques et biostatistiques
- Médicaments et réactifs à distribuer et infrastructures de criblage de médicaments potentiels
- Centres, consortiums et/ou réseaux
- Enseignement et formation dispensés aux chercheurs de tous niveaux (y compris aux cliniciens), participation à des ateliers de formation, cours sur des techniques de recherche avancée et cours de deuxième cycle. Cela ne comprend pas la formation à plus long terme fondée sur la recherche comme les études de doctorat et les bourses postdoctorales.

6. LUTTE CONTRE LE CANCER, SURVIE ET ANALYSE DE RÉSULTATS

Recherches faites dans un bon nombre de domaines (soins aux malades et contrôle de la douleur; surveillance des cas de cancer dans la population; croyances et attitudes qui ont un effet sur le comportement lié à la lutte contre le cancer; méthodes de sensibilisation et de communication pour les patients et les professionnels de la santé; soins de soutien et de fin de vie; prestation de soins de santé en fonction de la qualité et de la rentabilité)

6.1 Prise en charge des patients et survie

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Qualité de vie
- Gestion de la douleur
- Incidences psychologiques de la survie au cancer
- Réadaptation
- Problèmes de procréation
- Morbidité à long terme
- Gestion des symptômes (nausée, vomissement, lymphoedème, neuropathie, etc.)
- Prévention des toxicités et des séquelles liées au traitement (gestion des symptômes, prévention de la mucosité et des toxicités cardiaques, etc.)

6.2 Surveillance

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Établissement de rapports sur l'épidémiologie et les résultats finaux (SEER)
 - Surveillance des facteurs de risque de cancer (alimentation, poids corporel, activité physique, exposition au soleil, tabagisme, etc.)
 - Analyse des variations de l'exposition aux facteurs de risque en fonction de facteurs démographiques ou autres
 - Tenue de registres pour surveiller l'incidence du cancer ainsi que la morbidité et/ou la mortalité connexes
-

- Tendances de l'utilisation de stratégies d'intervention
- Élaboration de méthodes de surveillance des facteurs de risque

6.3 Comportement

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Recherche et interventions axées sur la médecine comportementale
- Influence des facteurs sociaux (communauté, politiques, éducation, législation, etc.) sur les comportements liés à la lutte contre le cancer
- Attitudes et croyances et leur influence sur la santé psychologique et sur les comportements liés à la lutte contre le cancer (ex., comment les croyances peuvent influencer sur le dépistage et le traitement du cancer)
- Actions en faveur du changement des attitudes et des croyances qui influent sur le comportement lié à la lutte contre le cancer et à son issue
- Influence des attitudes et des croyances sur le respect des protocoles de traitement et de prévention
- Actions psychologique ou éducative pour la promotion de comportements réduisant la morbidité associée au traitement et la promotion favorisant l'adaptation psychologique face au diagnostic de cancer et aux effets indésirables des traitements
- Poids du cancer sur la famille/les soignants et conséquences psychologiques et comportementales

6.4 Analyses des coûts et prestation de soins de santé

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Analyse de la rentabilité des méthodes utilisées pour prévenir, dépister, diagnostiquer, pronostiquer et traiter le cancer et pour fournir des soins/un soutien aux anciens malades
- Mise au point et essai de méthodes de prestation de services de santé
- Actions pour l'amélioration de la qualité de la prestation de soins de santé
- Impact des facteurs organisationnels, sociaux et culturels sur l'accessibilité et la qualité des soins
- Étude sur les centres de soins (incidence de l'emplacement géographique et du type d'établissement de soins sur l'issue du cancer)
- Incidence du remboursement des frais de santé et/ou de la souscription à une assurance santé sur la lutte contre le cancer, les résultats et le soutien apporté aux anciens malades
- Problématique de l'accès aux soins
- Recherche orientée sur les services de santé, notamment sur les politiques et les pratiques de santé
- Analyse de la prestation de services de santé (ex., l'interaction entre les soins primaires et secondaires et la rentabilité des traitements)



6.5 Sensibilisation et communication

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Élaboration d'outils et de méthodes de communication
- Diffusion d'informations sur le cancer aux patients, aux fournisseurs de soins de santé, aux populations à risque et au grand public
- Informations des patients sur les options thérapeutiques
- Éducation pour la promotion de l'autogestion de la santé et de la gestion des symptômes
- Information des populations mal desservies, des populations à risque, et du grand public sur les risques de cancer
- Autres méthodes d'enseignement pour faire connaître aux patients et au grand public les options thérapeutiques et les comportements de réduction des risques
- Information sur les modes de vie qui réduisent les risques de cancer (ex., la modification des habitudes alimentaires)
- Information sur la désaccoutumance au tabac
- Approches et attentions particulières pour les populations mal desservies et à risque
- Systèmes d'éducation, d'information et de prévention/de dépistage/d'évaluation pour le grand public, les professionnels de soins primaires ou les responsables des politiques
- Formation, modèles prédictifs sur le cancer, gestion de la douleur et systèmes de surveillance pour les professionnels de soins primaires et télésanté/télémédecine
- Diffusion d'informations sur la génétique du cancer et les soins oncologiques et communication avec les anciens malades
- Obstacles à la communication efficace en matière de santé

6.6 Soins en fin de vie

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Enjeux liés aux soins en fin de vie (soins palliatifs, soutien psychologique offert aux familles, centre de soins palliatifs et contrôle de la douleur pour les patients en phase terminale)

6.7 Éthique et confidentialité dans le domaine de la recherche sur le cancer

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Modélisation et développement du consentement éclairé
 - Qualité des comités d'éthique indépendants (Institutional Review Boards IRBs)
 - Protection des renseignements confidentiels et personnels sur les patients
 - Éthique de la recherche
-

6.8 Approches complémentaires et parallèles en matière de soins de soutien aux patients et aux anciens malades

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Hypnothérapie, relaxation, méditation transcendantale, imagerie, guérison spirituelle, massothérapie, rétroaction biologique, etc. comme soins de soutien pour les patients et les anciens malades
- Découverte, mise au point et essai d'approches de prévention complémentaires et parallèles comme les régimes, l'utilisation d'herbes médicinales et de compléments alimentaires ainsi que d'autres interventions qui ne sont pas communément utilisées en médecine conventionnelle ou qui sont différemment appliquées par rapport aux usages de la médecine conventionnelle

6.9 Ressources et infrastructures liées à la lutte contre le cancer, à la survie et aux analyses de résultats

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Informatique et réseaux informatiques
- Groupes d'essais cliniques qui effectuent des recherches sur la lutte contre le cancer, la survie et les résultats
- Ressources épidémiologiques relatives à la recherche sur la lutte contre le cancer, la survie et aux analyses de résultats
- Méthodes statistiques et biostatistiques
- Infrastructures de surveillance
- Centres, consortiums et/ou réseaux
- Cadres et modèles de recherche sur les aspects psychosociaux, économiques et politiques et sur les services de santé
- Enseignement et formation dispensés aux chercheurs de tous niveaux (y compris aux cliniciens), participation à des ateliers de formation, cours sur des techniques de recherche avancée et cours de deuxième cycle. Cela ne comprend pas la formation à plus long terme fondée sur la recherche comme les études de doctorat et les bourses postdoctorales.

7. MODÈLES SCIENTIFIQUES

Recherches orientées sur le développement de modèles animaux, de cultures cellulaires et de simulations par ordinateur et sur leur application à d'autres recherches sur le cancer

7.1 Élaboration et caractérisation de modèles

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Élaboration et caractérisation de modèles scientifiques, dont :



- Simulations par ordinateur et développement de logiciels
- Modèles in vitro
- Modèles de culture cellulaire
- Modèles d'organes et de tissus
- Modèles animaux, comme les drosophiles, le *c. elegans*, les poissons zèbres et les souris

7.2 Application de modèles

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

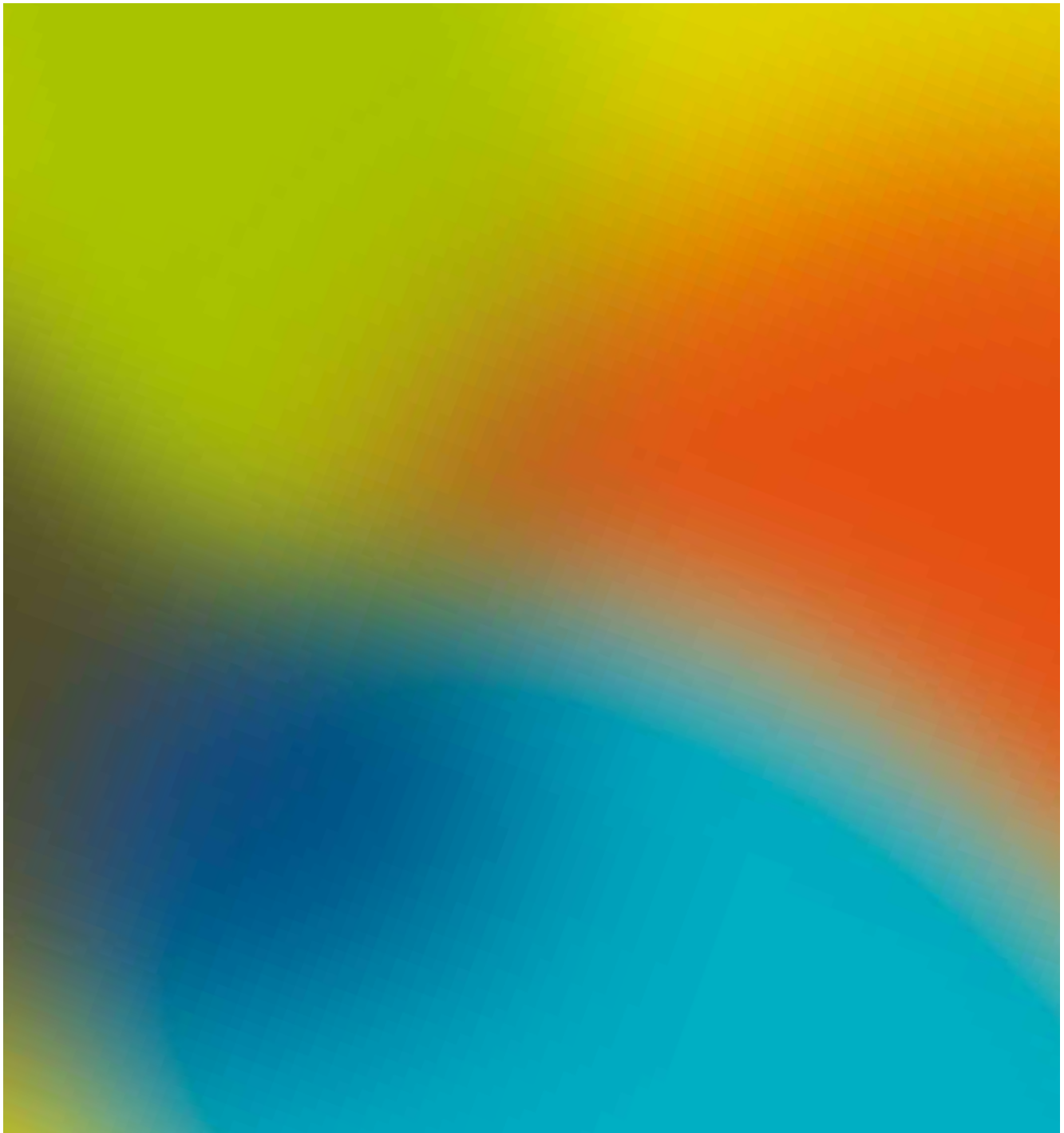
- Application des modèles scientifiques suivants :
- Simulations par ordinateur et développement de logiciels
- Modèles in vitro
- Modèles de culture cellulaire
- Modèles d'organes et de tissus
- Modèles animaux, comme les drosophiles, le *c. elegans*, les poissons zèbres et les souris

7.3 Ressources et infrastructures liées aux modèles scientifiques

Exemples de sujets scientifiques pertinents :

- Modèles mis à la disposition de la communauté scientifique
- Centres, groupes de collaboration et/ou réseaux
- Enseignement et formation dispensés aux chercheurs de tous niveaux (y compris aux cliniciens), participation à des ateliers de formation, cours sur des techniques de recherche avancée et cours de deuxième cycle. Cela **ne** comprend **pas** la formation à plus long terme fondée sur la recherche comme les études de doctorat et les bourses postdoctorales.

Modifié en octobre 2008



Édité par l'Institut National du Cancer (INCa)

Tous droits réservés – Siren 185 512 777

Conception/réalisation : INCa

Illustrations : DR

Impression : Comelli

ISSN 1964-5961

Dépôt légal septembre 2009

Pour plus d'informations
www.e-cancer.fr

RAPSCIFR09

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél. : 01 41 10 50 00
Fax : 01 41 10 50 20
diffusion@institutcancer.fr

