



# Institut National du Cancer

## Rapport scientifique

### 2009-2010

COLLECTION  
Rapports & synthèses

RECOMMANDATIONS DU CONSEIL  
SCIENTIFIQUE INTERNATIONAL  
2009 ET MISE EN ŒUVRE DU PLAN  
CANCER 2009-2013

RAPPORT SUR LES ACTIVITÉS  
DE L'INCa 2009-2010 ET BILAN  
DES ACTIONS ANTÉRIEURES

ORIENTATIONS STRATÉGIQUES DE  
RECHERCHE CONTRE LE CANCER

PERSPECTIVES

Nous remercions les experts qui ont contribué à la rédaction de ce document.

**Le groupe d'experts de l'ITMO cancer**

Jean-Paul Borg, Inserm U891, Centre de recherche en cancérologie de Marseille

Salem Chouaib, Inserm U753, Institut Gustave Roussy

Jean Clairambault, INRIA

Catherine Dargemont, CNRS UMR7592, Institut Jacques Monod

Olivier Delattre, Unité mixte INSERM, Institut Curie U830

Robin Fahraeus, Inserm U716, Institut de génétique moléculaire

André Garcia, IRD UD 010

Jacqueline Godet, Ligue nationale contre le cancer

Annick Harel-Bellan, Laboratoire « Epigénétique et Cancer » FRE 2944, Institut André Lwoff

Urszula Hibner, IGMM CNRS UMR 5535

Patrick Mehlen, Unité CNRS UMR 5238

Claude Leclerc, Unité de recherche de régulation immunitaire et vaccinologie, Institut Pasteur

Eric Solary, Institut de recherche intégrée en cancérologie, Institut Gustave Roussy

Bertrand Tavitian, INSERM U803 CEA

Gilles Thomas, Fondation Synergie Lyon Cancer

**Ont également largement contribué**

Jean-Paul Moatti, Vice président du Conseil scientifique de l'Inserm

Louise Potvin, Directrice scientifique du Centre de recherche Léa-Roback  
sur les inégalités sociales de la santé de Montréal



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

## Mesures 1, 2, 3, 4 et 5

Tous droits réservés.

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

Ce document a été édité en octobre 2010. Il peut être demandé à l'adresse suivante :

Institut National du Cancer (INCa)

Direction de la recherche

52, avenue André Morizet – 92100 Boulogne-Billancourt

[www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)

© 2010. Institut National du Cancer (INCa)

# Institut National du Cancer

## Rapport scientifique

### 2009-2010



OCTOBRE 2010

## SOMMAIRE

PRÉAMBULE	10
RÉSUMÉ	11
<b>PARTIE I - RECOMMANDATIONS DU CONSEIL SCIENTIFIQUE INTERNATIONAL 2009 ET MISE EN ŒUVRE DU PLAN CANCER 2009-2013</b>	<b>15</b>
1. RECOMMANDATIONS 2009 DU CONSEIL SCIENTIFIQUE INTERNATIONAL	17
2. MISE EN ŒUVRE DU PLAN CANCER 2009-2013	19
2.1. Le soutien à la recherche et à la formation des chercheurs	20
2.2. L'amélioration de l'observation, de la prévention et du dépistage dans le but de réduire les inégalités de santé face au cancer	20
2.3 Le parcours de soins personnalisé et les actions en faveur de l'amélioration de la qualité de vie pendant et après le cancer	21
<b>PARTIE II - RAPPORT SUR LES ACTIVITÉS DE L'INCa 2009-2010 ET BILAN DES ACTIONS ANTÉRIEURES</b>	<b>25</b>
1. LES DÉPENSES ENGAGÉES DANS LES ACTIONS DE RECHERCHE SUR LE CANCER À TRAVERS LES APPELS A PROJETS DE L'INCa ET DE LA DGOS	27
2. LES ACTIONS DE RECHERCHE PRIORISÉES DANS LE PLAN CANCER 2009-2013	31
2.1. La programmation de la recherche	31
2.1.1. Renforcement du programme de recherche translationnelle et amélioration de l'accès aux thérapies innovantes (Mesure 1 du Plan cancer 2009-2013)	31
2.1.2. Programme de recherche intégrée sur le cancer de la prostate (Mesure 17 du Plan cancer 2009-2013)	35
2.1.3. Dynamiser les programmes de recherche clinique (Mesure 4 du Plan cancer 2009-2013)	36
2.1.4. Développement d'un programme de recherche pluridisciplinaire pour (1) mieux caractériser les facteurs de risques environnementaux et comportementaux et (2) visant à réduire les inégalités face au cancer (Mesures 2 et 3 du Plan cancer 2009-2013)	43
2.1.5. Maintenir le programme de recherche libre en biologie du cancer (Mesure 5 du Plan cancer 2009-2013)	46
2.1.6. Renforcement du programme de génomique du cancer (Mesure 5 du Plan cancer 2009-2013)	52
2.2. Le renforcement des réseaux, structures et infrastructures	55
2.2.1. Réseaux de recherche, centres de traitement des données et suivi des inclusions	55
2.2.2. Les plateformes technologiques, les ressources biologiques et les tumorothèques	61
2.3. Bilan global 2007-2010	65

## **PARTIE III - ORIENTATIONS STRATÉGIQUES DE RECHERCHE CONTRE LE CANCER**

	<b>69</b>
<b>1. PÉRIMÈTRES THÉMATIQUES</b>	<b>72</b>
<b>2. ÉTAT DES LIEUX ET FORCES DE LA RECHERCHE SUR LE CANCER SUR LE TERRITOIRE NATIONAL</b>	<b>73</b>
<b>3. GRANDS ENJEUX SCIENTIFIQUES POUR LA RECHERCHE EN BIOLOGIE ET SANTÉ DANS LE CANCER</b>	<b>74</b>
3.1. Questions majeures de santé publique	74
3.1.1. Identification et prévention des risques	74
3.1.2. Prévention des formes graves de cancers	74
3.1.3. Prévention de la récurrence tumorale après traitement	74
3.2. Défis scientifiques	75
3.2.1. Articuler la recherche finalisée en cancérologie avec le tissu de la recherche fondamentale	75
3.2.2. L'apport de la génétique, de la génomique et de l'épigénétique à la prise en charge des patients atteints de cancers	75
3.3. Défis technologiques	75
3.3.1. L'analyse à grande échelle du génome, de l'épigénome, du protéome et de la biologie des systèmes	75
3.3.2. L'imagerie, la radiothérapie et la chirurgie	76
<b>4. ANALYSE STRATÉGIQUE</b>	<b>77</b>
<b>5. ORIENTATIONS ET PRIORITÉS DE RECHERCHE</b>	<b>78</b>
<b>6. PROPOSITIONS D' ACTIONS</b>	<b>79</b>
6.1. Soutenir les domaines d'excellence dans le domaine de la recherche fondamentale sur le cancer en France	79
6.1.1. Comprendre pour agir	79
6.1.2. Traiter le cancer dans sa globalité : le rôle du système immunitaire et du stroma	79
6.1.3. Les systèmes modèles d'étude des cancers	80
6.1.4. Grands axes et grands outils	81
6.1.5. Génomique et cancer	81
6.1.6. Quelques propositions	83
6.2. Faciliter la recherche translationnelle	84
6.2.1. Des centres de recherche translationnelle dédiés	85
6.2.2. Quelques directions pour la recherche translationnelle	86
6.2.3. Une formule générale pour améliorer la recherche de transfert en cancérologie	87



6.3. Identifier les facteurs socioculturels et économiques qui influencent l'efficacité de la prévention, l'accès au diagnostic précoce, l'accès aux soins de qualité et la survie des patients atteints de cancer et réduire les inégalités face aux cancers . . . . .	89
6.4. Mobiliser les meilleures équipes de recherche sur la coordination des ressources biologiques et les programmes de génomique et d'épigénomique à grande échelle . . . . .	90
6.4.1. Rassembler les ressources biologiques indispensables et bénéficier du soutien actif des patients . . . . .	90
6.4.2. Développer les atouts de la recherche française en épigénétique . . . . .	91
6.5. Développer une recherche clinique innovante par l'aide sur projets aux investigateurs, visant à faire émerger des traitements efficaces. . . . .	92
6.5.1. Augmenter l'inclusion dans les essais cliniques . . . . .	92
6.5.2. Développer un réseau de centres dédiés aux essais cliniques des nouveaux médicaments (essais de phase I et II) . . . . .	92
6.5.3. Soutenir des alternatives expérimentales <i>in vitro</i> et chez l'animal . . . . .	93
6.5.4. Améliorer l'efficacité opérationnelle . . . . .	93
6.5.5. Améliorer la coordination et la coopération en recherche clinique . . . . .	93
6.5.6. Réduire le nombre (et augmenter la masse critique) de structures de soutien à la recherche et les adosser à des unités de recherche en méthodologie. . . . .	93
6.6. Renforcement du positionnement de la recherche française au niveau international . . . . .	94

## PARTIE IV - PERSPECTIVES

97

1. FAIRE DE LA FRANCE UNE RÉFÉRENCE INTERNATIONALE ET AMÉLIORER LA VISIBILITÉ DE LA RECHERCHE FRANÇAISE EN CANCÉROLOGIE	99
1.1. Simplifier le paysage de la recherche en oncologie sur le territoire en articulant au mieux les travaux de l'Alliance cancer avec ceux de l'INCa et en harmonisant et simplifiant les procédures entre l'ANR et l'INCa ; augmenter la visibilité par des événements internationaux . . . . .	99
1.2. Renforcer la capacité à mesurer la productivité scientifique en oncologie . . . . .	100
1.3. Donner de nouvelles missions aux cancéropôles . . . . .	102
1.4. Produire une analyse des ressources humaines et des interactions interdisciplinaires dans la recherche sur le cancer . . . . .	103
1.5. Établir un équilibre en matière de financement de la recherche sur le cancer . . . . .	104
1.6. Extension du programme français dans le cadre du consortium international de génomique du cancer . . . . .	105
1.7. Participation de la France au consortium international de l'épigénome humain . . . . .	106
1.8. Augmenter la visibilité de la recherche sur le cancer en France, à travers les partenariats internationaux . . . . .	107

<b>2. RENFORCER LES MOYENS DE LA RECHERCHE PLURIDISCIPLINAIRE POUR ACCÉLÉRER LE TRANSFERT DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES EN AVANCÉES MÉDICALES POUR LE PATIENT ET LA POPULATION EN GÉNÉRAL</b>	<b>108</b>
2.1. Labelliser des sites de recherche pluridisciplinaire . . . . .	108
2.2. Soutenir la formation pluridisciplinaire et la recherche translationnelle . . . . .	109
2.3. Inscrire l'épidémiologie et les sciences humaines et sociales dans la recherche pluridisciplinaire . . . . .	110
2.4. Mettre en place un programme de recherche interventionnelle . . . . .	112
2.5. Renforcer la structuration des outils de la recherche pluridisciplinaire : collections de ressources biologiques, cohortes . . . . .	116
<b>3. FAVORISER LE DÉVELOPPEMENT DE NOUVELLES THÉRAPIES ET NOUVEAUX BIOMARQUEURS EN ÉVALUANT DE NOUVELLES MOLÉCULES ET EN INDIVIDUALISANT LE TRAITEMENT</b>	<b>121</b>
3.1. Labelliser des centres d'essais cliniques de phases précoces . . . . .	121
3.2. Développer l'accès aux thérapies ciblées et renforcer les plateformes de biologie moléculaire . . . . .	121
3.3. Faciliter l'accès aux molécules innovantes pour les patients en phase avancée . . . . .	125
3.4. Développer de nouvelles stratégies en intégrant santé humaine et santé animale . . . . .	125
<b>4. AUGMENTER LES INCLUSIONS DANS LES ESSAIS CLINIQUES POUR RÉDUIRE LES INÉGALITÉS D'ACCÈS AUX SOINS INNOVANTS</b>	<b>127</b>
4.1. Organiser et renforcer la structuration pour inciter et accompagner les grands projets de recherche clinique . . . . .	127
4.2. Soutenir la participation aux essais cliniques et réduire les obstacles structurels et opérationnels à l'inclusion des patients dans les essais cliniques . . . . .	130
4.3. Améliorer le suivi des inclusions et produire des indicateurs de l'activité de recherche clinique en France . . . . .	133
4.4. Généraliser les processus de relecture des protocoles mis en place par les associations de malades . . . . .	135
4.5. Renforcer la coopération internationale . . . . .	136
<b>CONCLUSION</b>	<b>139</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>141</b>
Annexe 1. Rapport d'étape au président de la République, juin 2010 (extrait) . . . . .	143
Annexe 2. Classification scientifique commune CSO . . . . .	167
Annexe 3. Génétique du cancer . . . . .	177



## TABLE DES ILLUSTRATIONS

<b>Figure 1.</b> Rapport sur la projection 2010 de l'incidence et de la mortalité par cancer en France .....	20
<b>Figure 2.</b> Carte des 868 établissements de santé autorisés à traiter les cancers par chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie en France .....	21
<b>Figure 3.</b> Redéploiement prévisionnel de l'activité pour chacune des trois pratiques thérapeutiques .....	22
<b>Figure 4.</b> Distribution des crédits affectés aux nouvelles actions de recherche sur le cancer en 2009 .....	27
<b>Figure 5.</b> Répartition des investissements des 169 projets de recherche (14 appels à projets, 56 M€) selon la classification CSO .....	30
<b>Figure 6.</b> Recherche translationnelle 2007-2010 : répartition du budget global selon les catégories CSO .....	33
<b>Figure 7.</b> Évolution de la typologie des projets de recherche translationnelle depuis 2007 .....	33
<b>Figure 8.</b> Recherche translationnelle 2007-2010 : sites de cancer étudiés .....	34
<b>Figure 9.</b> Programme d'actions intégrées de recherche PAIR 2007-2010 : répartition du budget global selon les catégories CSO .....	36
<b>Figure 10.</b> Programme d'actions intégrées de recherche PAIR 2007-2010 : répartition des investissements accordés par années et par catégories CSO (% budget global) .....	36
<b>Figure 11.</b> Évolution du nombre de projets PHRC Cancer sélectionnés et de leur financement depuis 2003 .....	38
<b>Figure 12.</b> Budget moyen alloué aux projets de recherche clinique depuis 2003 .....	38
<b>Figure 13.</b> PHRC Cancer 2007-2010 : financement attribué par localisation de cancer .....	39
<b>Figure 14.</b> PHRC Cancer 2007-2010 : nombre de projets financés dans le groupe « diagnostic, pronostic, dépistage précoce » .....	40
<b>Figure 15.</b> Programme STIC 2000-2009 : distribution des projets par grands domaines .....	42
<b>Figure 16.</b> Recherche en SHS, Santé publique, épidémiologie 2010 : répartition des investissements selon les catégories CSO .....	45
<b>Figure 17.</b> Recherche en SHS, épidémiologie, santé publique 2007-2010 : financement attribué par localisation de cancer (Total : 61 projets, 10,7 M€) .....	45
<b>Figure 18.</b> Projets libres de biologie du cancer 2007-2010 : projets financés par année et selon les catégories CSO .....	50
<b>Figure 19.</b> Projets libres de biologie du cancer 2007-2010 : financement attribué par localisation du cancer .....	51
<b>Figure 20.</b> Schéma d'organisation de l'étude SIGNAL .....	54
<b>Figure 21.</b> Répartition des centres de traitements des données .....	56
<b>Figure 22.</b> Nombre de patients inclus dans des essais cliniques en cancérologie 2003-2009 .....	58
<b>Figure 23.</b> Répartition des inclusions par type de structure clinique .....	58
<b>Figure 24.</b> Nombre d'essais cliniques en oncologie enregistrés dans le registre INCa .....	59
<b>Figure 25.</b> Nombre de promoteurs des essais cliniques en oncologie .....	59
<b>Figure 26.</b> Progression du volume d'activité des tumorothèques .....	61
<b>Figure 27.</b> Cartes de distribution des financements attribués aux projets de recherche sur le cancer 2007-2010 .....	67
<b>Figure 28.</b> Évolution du nombre de publications françaises dans le domaine de l'oncologie .....	100
<b>Figure 29.</b> Les 28 plateformes de biologie moléculaire en France .....	123



## TABLE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1.</b> Recommandations 2009 du conseil scientifique et avancement et réalisation des actions du Plan cancer .....	17
<b>Tableau 2.</b> Dépenses réalisées par axe du Plan cancer 2009-2013 .....	19
<b>Tableau 3.</b> Taux de survie à 5 ans des cancers les plus fréquents .....	23
<b>Tableau 4.</b> Distribution des crédits affectés aux projets de recherche selon les catégories de la classification CSO .....	28
<b>Tableau 5.</b> Recherche translationnelle 2010 : typologie des projets selon la classification CSO .....	32
<b>Tableau 6.</b> Recherche translationnelle 2007- 2010 : synthèse .....	32
<b>Tableau 7.</b> Formation à la recherche translationnelle 2007-2010 : synthèse .....	34
<b>Tableau 8.</b> Programme PAIR prostate 2010 : typologie des projets sélectionnés .....	35
<b>Tableau 9.</b> PHRC Cancer 2010 : typologie des projets selon les catégories CSO .....	37
<b>Tableau 10.</b> PHRC Cancer 2003-2010 : synthèse .....	38
<b>Tableau 11.</b> PHRC Cancer 2007-2010 : typologie des projets de recherche clinique selon la classification CSO .....	40
<b>Tableau 12.</b> PHRC Cancer 2007-2010 : évolution du nombre de projets de recherche clinique testant des marqueurs moléculaires .....	41
<b>Tableau 13.</b> PHRC Cancer 2007- 2010 : évolution du nombre théorique de patients à inclure dans les projets sélectionnés .....	41
<b>Tableau 14.</b> PHRC Cancer 2007- 2010 : évolution du nombre théorique de sous-populations de patients à inclure dans les projets sélectionnés .....	42
<b>Tableau 15.</b> Recherche en SHS, épidémiologie et santé publique 2005-2010 : synthèse .....	46
<b>Tableau 16.</b> Programme libre en biologie du cancer 2010 : synthèse .....	47
<b>Tableau 17.</b> Programme libre en biologie du cancer 2010 : typologie des projets de recherche selon la classification CSO .....	47
<b>Tableau 18.</b> Programme libre en biologie du cancer 2010 : analyse typologique des projets financés .....	48
<b>Tableau 19.</b> Programme libre en biologie du cancer 2010 : financement attribué par localisation de cancer .....	49
<b>Tableau 20.</b> Programme libre en biologie du cancer 2007-2010 : synthèse .....	50
<b>Tableau 21.</b> Projets de génomique du cancer engagés par les différents pays partenaires du consortium ICGC .....	52
<b>Tableau 22.</b> Plateformes technologiques soutenues pour l'INCa, 2008-2010 .....	61
<b>Tableau 23.</b> Tumorothèques : coûts par type d'échantillons (coût de stockage minimum et transitoire inclus) .....	65
<b>Tableau 24.</b> Synthèse de l'ensemble des appels à projets de recherche sur le cancer 2007-2010 .....	65
<b>Tableau 25.</b> Principaux financements des nouveaux programmes de recherche en cancérologie 2009-2010 .....	66
<b>Tableau 26.</b> Publications en oncologie en 2009, dans quatre pays européens .....	101

## PRÉAMBULE

Ce quatrième rapport au Conseil scientifique de l'Institut National du Cancer est associé à deux événements majeurs dans la recherche contre le cancer : l'annonce par le président de la République, le 2 novembre 2009, d'un nouveau Plan quinquennal cancer, et l'évolution de la structuration des forces de recherche en France dans le domaine du cancer.

Le Plan cancer 2009-2013 place la recherche au premier plan et énonce 5 mesures d'ordre général déclinées en 30 actions avec des objectifs précis et chiffrés et un calendrier de réalisation. Depuis la fin de l'année 2009, une coordination des acteurs et opérateurs de recherche a vu le jour, l'Alliance Aviesan, dont une des dix composantes a pour thématique le cancer, le directeur de la recherche de l'INCa assurant également la responsabilité de la coordination des opérateurs de l'Aviesan. Ainsi pour la première fois dans notre pays existe dans le domaine du can-

cer une continuité entre les chercheurs, la programmation, le financement et la mise en œuvre de cette programmation. Ceci est attesté dans ce rapport scientifique, par le document d'orientation stratégique de recherche rédigé par des représentants de la communauté scientifique appartenant à tous les organismes et qui est en parfaite intégration avec le Plan cancer 2009-2013.

Notre objectif est, en fixant ces grandes orientations qui prennent en compte les forces et faiblesses de la recherche française, de définir un cap et des ambitions. Ceux-ci devront accompagner la réalisation du Plan cancer, stimuler une recherche fondamentale innovante et des applications pour la santé de nos concitoyens. Son originalité réside aussi dans la continuité entre la recherche, la santé publique, l'observation, l'information des publics et l'amélioration de la qualité des soins. Un effort financier sans précédent pour notre pays accompagne ces projets.

**Pr Fabien Calvo**

Directeur de la recherche  
de l'Institut National du Cancer

## RÉSUMÉ

**D**epuis 2005, l'Institut National du Cancer, avec ses tutelles, les ministères en charge de la santé et de la recherche, et de tous les acteurs concernés, est engagé dans tous les aspects de la lutte contre le cancer qui touche un homme sur deux et une femme sur trois au cours de sa vie en France. L'Institut développe des actions pour améliorer la qualité des soins, renforcer l'impact des politiques de santé publique, développer les actions de recherche et diffuser de l'information pour tous les publics.

Le premier Plan cancer 2003-2007 a permis de réaliser des avancées importantes dans le domaine de la qualité des soins et d'améliorer l'impact des actions de santé publique.

Le second Plan présidentiel contre le cancer qui couvrira la période 2009-2013 apporte un soutien renforcé et majeur à la recherche fondamentale et affirme certaines grandes priorités de recherche pour les années à venir. Il met notamment l'accent sur les efforts à déployer pour identifier les principaux facteurs responsables des inégalités de santé et encourage les actions visant à les réduire. Ce nouveau défi nécessite la confrontation de nombreuses compétences scientifiques, de nouvelles visions partagées et une recherche innovante et de qualité.

L'INCa assure la programmation et le financement sur appels à projets de recherche sur le cancer, en articulation directe avec l'Alliance Aviesan Cancer qui rassemble les organismes de recherche en France.

Ce rapport récapitule les principales avancées dans la mise en œuvre du Plan cancer 2009-2013, notamment les réalisations pilotées par l'INCa et l'Alliance Aviesan cancer dans le domaine de la recherche pour les années 2009 et 2010. Il présente également de nouvelles initiatives qui seront soumises au conseil scientifique international de l'INCa lors de la réunion annuelle le 15 octobre 2010. Ces avancées et initiatives sont résumées ci-dessous, ainsi que les perspectives pour les années futures.

### LE BILAN DES ACTIONS DE RECHERCHE 2009-2010

- 01.** 59 M€ ont été investis dans les actions de recherche en 2009 et 70 M€ le seront en 2010.
- 02.** La recherche translationnelle a bénéficié d'un soutien de l'INCa et du ministère de la santé (DGOS) sur projets pour 6,5 M€ et pour la formation des médecins de 0,6 M€. Depuis 2007, 20 M€ ont ainsi été consacrés aux projets de recherche translationnelle avec plus de 50 % des financements attribués au développement de technologies et/ou de biomarqueurs pour le diagnostic précoce et le pronostic.
- 03.** L'augmentation continue du soutien à la recherche clinique structurée par le programme national PHRC (financement DGOS) s'est confirmée avec 57 projets financés pour 20 M€ en 2010 soit 40 % de crédits supplémentaires par rapport à 2007.
- 04.** Le suivi des inclusions dans les essais en cancérologie opéré par l'INCa indique une augmentation de 30 % par rapport à 2008. L'augmentation



des inclusions dans les essais cliniques représente une des mesures phare du Plan cancer 2009-2013 avec un objectif d'augmentation globale de 50 %. Sont particulièrement ciblés les populations vulnérables et les cancers rares ou négligés, en particulier les cancers pédiatriques, l'hématologie maligne, les métastases des tumeurs solides et les sujets âgés. Un soutien particulier a été apporté à trois projets du PHRC remplissant ces critères afin de permettre leur mise en œuvre dès leur sélection.

05. Les crédits attribués au programme libre de recherche en biologie du cancer ont augmenté de 50 % en 2010 avec 20,8 M€ au total. Ce programme n'avait pas bénéficié de crédits supplémentaires depuis 2007. Près de la moitié des projets se focalise principalement sur les mécanismes généraux de l'initiation et/ou du développement tumoral, ainsi que sur la recherche de cibles moléculaires et de thérapies pouvant être appliquées à plusieurs pathologies.
06. Le programme d'actions intégrées de recherche sur le cancer de la prostate, prévu par le Plan cancer 2009-2013, a été mené en partenariat avec les grandes associations de malades, la Ligue nationale contre le cancer et l'ARC ; il soutient 8 projets de recherche (6 M€) qui englobent l'ensemble des dimensions de recherche incluant la compréhension des mécanismes de la transformation tumorale, les stratégies de chimioprévention, le diagnostic précoce et les nouveaux traitements des formes agressives, l'évolution des options thérapeutiques et la qualité de vie.
07. La mobilisation engagée dès 2009 auprès de la communauté scientifique dans le domaine des sciences humaines et sociales, de l'épidémiologie et de la santé publique (SHS-E-SP) a permis de doubler le nombre de soumissions aux appels à projets de recherche. Le soutien global a doublé par rapport à 2009 avec 5,15 M€.
08. Un tiers des projets sélectionnés en SHS-E-SP s'intéresse directement à la question des inégalités de santé. Les projets permettront notamment de mieux appréhender les déterminants sociaux des trajectoires de soins pour différents types de cancers et les freins socioéconomiques aux modifications des comportements face au dépistage chez les personnes en situation précaire. Des essais d'intervention d'accompagnement au dépistage vont également se mettre en place.
09. L'analyse des facteurs individuels et environnementaux de risques face au cancer, qui constitue une des priorités du Plan cancer 2009-2013, se renforce avec 6 nouveaux projets de recherche sélectionnés, parmi lesquels l'étude des risques de cancers liés à des expositions professionnelles, les interactions entre les facteurs cancérigènes environnementaux et les autres facteurs (génétique, comportement alimentaire, etc.) ou encore le lien entre diabète et risque de cancer du sein.
10. L'INCa soutient la valorisation des ressources biologiques dans les programmes de recherche avec notamment un accompagnement à la structuration et à l'activité des 58 tumorothèques financées par le ministère de la santé et l'ouverture en 2010 de la Tumorothèque virtuelle nationale.
11. Le soutien à la recherche en génomique du cancer renforcé par le Plan cancer 2009-2013 a permis le développement des projets français engagés dans le cadre du consortium international de génomique du cancer. Ce programme, qui regroupe aujourd'hui 11 pays, envisage

d'identifier les altérations génomiques (ICGC) de 50 types et sous-types de cancer par séquençage complet du génome et de l'épigénome. Les deux premiers projets français se concentrent sur le cancer du foie et le cancer du sein. Le séquençage des sept premières paires tumeurs/tissus sains a été réalisé pour le cancer du foie et les étapes de validation sont en cours. Pour le cancer du sein, les conditions de sélection des échantillons sont à présent optimisées et près de 10 centres participent au programme. Ce projet est articulé avec la participation de la France au projet européen BASIS qui a débuté le 1<sup>er</sup> juillet 2010.

#### LES PERSPECTIVES EN MATIÈRE DE RECHERCHE ET DE STRUCTURATION

- 01.** À côté des crédits de programmes, l'INCa a entrepris une structuration d'un nombre limité de sites de recherche développant une approche pluridisciplinaire (SIRIC : site de recherche intégrée sur le cancer) et favorisant le transfert des connaissances scientifiques en avancées médicales pour le patient et la population en général. Cette mesure phare du Plan cancer, qui prévoit 5 sites labellisés fin 2013, a été mise en œuvre par un appel à candidatures lancé en juillet 2010 ; les propositions seront évaluées par un comité international fin 2010.
  - 02.** Afin d'accompagner le nombre croissant de thérapies ciblées en développement, l'INCa s'est engagé dans une politique de labellisation de centres d'essais cliniques de phases précoces qui auront pour principales missions de concevoir et mener des essais nationaux et internationaux et de répondre aux exigences de la réglementation en matière d'essais cliniques. Une dizaine de centres pourraient être labellisés fin 2010.
  - 03.** Afin de répondre aux priorités du Plan cancer 2009-2013, l'INCa et l'ITMO cancer ont initié une collaboration avec les écoles vétérinaires afin de proposer de nouvelles stratégies de recherche intégrant santé humaine et santé animale dans le domaine du cancer. L'objectif est de pouvoir développer et soutenir des alternatives expérimentales *in vitro* et chez l'animal aux différentes étapes des essais cliniques des traitements anticancéreux chez l'homme.
  - 04.** L'évolution du programme français ICGC devrait permettre la mise en place, dès la fin 2010, des phases préliminaires de séquençage complet du génome du cancer de la prostate.
  - 05.** La visibilité internationale de la recherche française en oncologie s'est affirmée depuis le premier Plan cancer et on assiste à une augmentation de plus de 20 % du nombre de publications dans le domaine du cancer depuis 2005. L'oncologie représente aujourd'hui 40 % des publications biomédicales françaises. L'objectif est de pouvoir développer des indicateurs spécifiques afin de mesurer l'impact des actions engagées afin de soutenir une recherche pluridisciplinaire.
-



# PARTIE I

## RECOMMANDATIONS DU CONSEIL SCIENTIFIQUE INTERNATIONAL 2009 ET MISE EN ŒUVRE DU PLAN CANCER 2009-2013







## 1. RECOMMANDATIONS 2009 DU CONSEIL SCIENTIFIQUE INTERNATIONAL

L'avancement des actions développées par l'INCa, en accord avec les 8 recommandations des membres du conseil scientifique international de l'INCa en septembre 2009, est synthétisé dans le tableau 1. Sur l'ensemble de ces recommandations, plus de la moitié sont déjà réalisées.

Deux mois après la réunion du conseil scientifique de l'INCa, le 2 novembre 2009, le président de la

République annonçait le Plan cancer 2009-2013. La concordance des actions du Plan avec celles recommandées par le conseil scientifique de l'INCa sont indiquées dans le tableau 1. On retrouve une même volonté de soutien à la recherche translationnelle et à la formation de médecins/chercheurs dans ce domaine renouvelé chaque année depuis 2007<sup>1</sup>. On y trouve une même volonté de développement d'une recherche intégrée sur des sites et de développement de la recherche clinique.

**TABLEAU 1. RECOMMANDATIONS 2009 DU CONSEIL SCIENTIFIQUE ET AVANCEMENT ET RÉALISATION DES ACTIONS DU PLAN CANCER**

Recommandations du conseil scientifique international en 2009	Avancement et réalisation	Actions du Plan cancer 2009-2013 correspondantes
<b>1</b> - Adhésion à la priorité affichée pour la recherche translationnelle qui doit être la mission centrale de l'INCa. Recommandation sur la mise en place d'un processus d'évaluation spécifique et le soutien à des profils de carrière attractifs	<b>Réalisé</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Appel à projets 2010 Recherche Translationnelle sur le cancer</li> <li>● Appel à projets 2010 de formation à la recherche translationnelle</li> </ul>	Actions 1.1 et 1.2
<b>2</b> - Recommandation sur la définition des critères de centres d'excellence (comparables aux centres d'excellence pour le cancer en Europe et en Amérique du Nord) et sur la mise en place de procédures de soumission et d'évaluation avant de lancer les appels d'offres nationaux	<b>Réalisé</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Établissement du cahier des charges de la procédure de labellisation des sites de recherche intégrée</li> </ul> <b>En cours</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Lancement de l'appel à candidatures des sites (évaluation prévue fin 2010)</li> </ul>	Action 1.1
<b>3</b> - Recommandation sur le renforcement des liens avec les agences réglementaires et la réaffirmation des relations avec les grands groupes coopérateurs existants. Encouragement à l'émergence de nouveaux groupes pour améliorer l'efficacité des essais cliniques	<b>En cours</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Réflexion sur l'accès aux molécules innovantes</li> <li>● Grands projets de recherche clinique priorités par les GRC</li> <li>● Accord signé avec le NCI pour le développement de projets</li> </ul>	Actions 21.1 et 21.5 Action 4.4 Actions 1.3 et 4.6



1. Les recommandations 2007, 2008 et 2009 du conseil scientifique international de l'INCa sont disponibles sur le site de l'INCa, [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)

**TABLEAU 1. RECOMMANDATIONS 2009 DU CONSEIL SCIENTIFIQUE  
 ET AVANCEMENT ET RÉALISATION DES ACTIONS DU PLAN CANCER**

Recommandations du conseil scientifique international en 2009	Avancement et réalisation	Actions du Plan cancer 2009-2013 correspondantes
<b>4</b> - Encouragement à travailler en étroite relation avec les associations caritatives dédiées au cancer pour optimiser les financements de programmes stratégiques de recherche	<b>Réalisé</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Programme d'actions intégrées de recherche 2010 sur le cancer de la prostate (partenariat LNCC et ARC)</li> </ul> <b>En cours</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Préparation du programme 2011 en partenariat avec les organisations caritatives</li> </ul>	Action 17.1
<b>5</b> - Soutien à la possibilité de financer sur 3 ans les projets de recherche avec financement complémentaire sur 2 années pour les projets d'excellence.	<b>Réalisé</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Appels à projets de l'INCa avec possibilité de financement des projets de recherche sur 5 ans (adoption loi de finances 2009)</li> </ul>	
<b>6</b> - Recommandation sur le développement d'une stratégie spécifique dans le domaine de la recherche en prévention qui inclut l'ensemble des sciences de population (sciences comportementales et sciences sociales, épidémiologie, santé publique, statistique, économie, etc.)	<b>En cours</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Appel à projets recherche interventionnelle visant la réduction des inégalités sociales face au cancer</li> </ul>	Action 2.1
<b>7</b> - Recommandation sur la mise en oeuvre d'actions visant à simplifier le paysage des sciences de la vie	<b>En cours</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Rapprochement INCa et ANR sur procédures et programmation de la recherche</li> <li>● Élaboration des axes stratégiques de recherche entre l'INCa et AVIESAN cancer</li> </ul>	Action 5.1
<b>8</b> - Recommandation sur la poursuite de symposiums internationaux pour augmenter la visibilité de l'INCa	<b>Réalisé</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 4 symposiums internationaux en 2009, 1 symposium international en 2010 à forte visibilité internationale</li> </ul> <b>En cours</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Préparation de 3 symposiums pour 2011 (inégalités sociales, environnement, génomique du cancer)</li> </ul>	Actions 2.1 et 3.3

## 2. MISE EN ŒUVRE DU PLAN CANCER 2009-2013

**Les priorités énoncées dans le Plan cancer 2009-2013**<sup>2</sup> reprennent les éléments du rapport remis par la Commission Grünfeld en février 2009<sup>3</sup>.

Le Plan comporte 30 mesures et 118 actions réparties sur 5 axes :

- recherche ;
- observation ;
- prévention/dépistage ;
- soins ;
- vivre pendant et après un cancer.

Le suivi des actions du Plan est assuré à l'INCa par une équipe dédiée en charge notamment de l'élaboration des indicateurs de mesure des actions engagées et de leur impact. De plus, l'INCa agit en tant que pilote ou copilote de 70 des 118 actions du Plan ; pour l'axe recherche, l'INCa assure le pilotage et copilotage de 24 des 26 actions, les 2 autres actions étant pilotées respectivement par l'ANSES (nouvelle agence de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail rassemblant les anciennes agences AFSSET et AFSSA) en charge du « Programme national santé environ-

nement PNSE2 », et l'IReSP (Institut de recherche en santé publique) en charge du « Programme TGIR (Très grandes infrastructures de recherche) » auxquelles l'INCa s'associe sur les questions relatives au cancer. La première période de mise en œuvre du Plan s'est caractérisée par l'engagement des actions nouvelles répondant aux priorités annoncées par le président de la République.

Un premier rapport d'étape présenté au comité de pilotage en juin 2010 synthétise les principales actions réalisées ou engagées à ce stade par l'ensemble des pilotes et partenaires. Il est complété par les indicateurs de résultats retenus par mesure, l'état d'avancement de chacune des actions ainsi que le bilan 2009 de l'exécution budgétaire.

### Les points forts du Plan cancer mis en œuvre

Des avancées majeures ont été obtenues grâce à la mobilisation des responsables et des opérateurs de la lutte contre le cancer et 237 M€ ont été mobilisés en 2009 sur les financements de l'État et de l'Assurance maladie, soit 98 % des moyens prévus par le Plan (Tableau 2). Des stratégies de mise en œuvre restent à définir pour certaines actions nouvelles inscrites dans les priorités du Plan.

TABLEAU 2. DÉPENSES RÉALISÉES PAR AXE DU PLAN CANCER 2009-2013

Axe	Budget sur la totalité du Plan	Dont budget 2009	Réalisé 2009	Taux d'exécution 2009
Recherche	363 287 000 €	53 600 000 €	48 984 856 €	91,4 %
Observation	46 576 000 €	6 867 000 €	6 480 369 €	90 %
Prévention/Dépistage	887 019 000 €	141 932 000 €	145 826 745 €	102,7 %
Soins	603 707 000 €	40 187 000 €	36 325 783 €	90,4 %
Vivre pendant et après le cancer	45 000 000 €	0 €	0 €	-
<b>Total</b>	<b>1 945 589 000 €</b>	<b>242 586 000 €</b>	<b>237 317 753 €</b>	<b>97,8 %</b>

2. Plan cancer 2009-2013, [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)

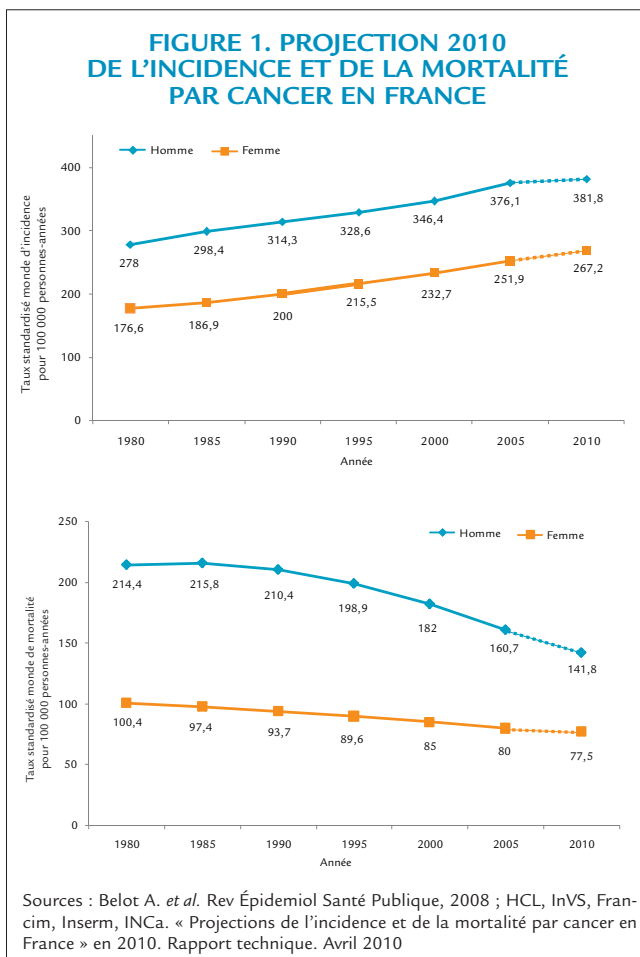
3. Recommandations pour le Plan cancer 2009-2013, [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)



## 2.1. LE SOUTIEN À LA RECHERCHE ET À LA FORMATION DES CHERCHEURS

Les actions principales engagées sont résumées ici et détaillées dans la partie II de ce rapport.

- Renforcement du soutien à la recherche de transfert pour accélérer le retour des progrès vers les patients : nouvel appel à projets de recherche translationnelle accompagné d'un volet de soutien spécifique à la formation des jeunes médecins à la recherche, et lancement d'un appel à candidatures pour la labellisation des sites de recherche intégrés sur le cancer.



- Mobilisation de la communauté scientifique autour des recherches portant sur les inégalités de santé et mise en place d'un programme de recherche interventionnelle visant à les réduire.
- Participation de la France aux programmes de recherche internationaux : collaboration avec l'Institut du cancer américain (NCI) pour le développement des molécules innovantes, et avancées réalisées dans le cadre du consortium international ICGC pour l'identification des altérations génomiques dans les cancers.

## 2.2. L'AMÉLIORATION DE L'OBSERVATION, DE LA PRÉVENTION ET DU DÉPISTAGE DANS LE BUT DE RÉDUIRE LES INÉGALITÉS DE SANTÉ FACE AU CANCER

- Publication du rapport « La situation du cancer en France » en octobre 2009 et du rapport « Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France » en 2010 (Figure 1).

Les estimations nationales présentées sont issues d'une modélisation des données d'incidence observées sur la zone registre jusqu'en 2005 et des données de mortalité observées sur la France entière jusqu'en 2007. Les périodes d'observation et de projection sont distinguées dans le graphique.

- Poursuite de la lutte contre le tabac avec principalement les actions dirigées en faveur des jeunes et généralisation des avertissements graphiques. L'interdiction de vente du tabac aux mineurs concerne désormais les jeunes jusqu'à 18 ans et non plus 16 ans, et la vente des cigarettes bonbons a été interdite par arrêté du 31 décembre 2009.
- Actions spécifiques pour améliorer la participation au dépistage notamment envers les publics les plus fragiles (géocodage, actions en faveur des associa-

tions, des médecins généralistes, etc.) ; 53 % des femmes âgées de 50 à 74 ans ont participé au dépistage organisé du cancer du sein en 2009. L'objectif est pour les départements en dessous du seuil de 50 % d'augmenter de 15 % le taux de participation.

- Expérimentations pour tester de nouvelles stratégies de détection précoce et notamment pour le cancer du col de l'utérus dans 13 départements (génotypage, sérologie des HPV).

**FIGURE 2. CARTE DES 868 ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ AUTORISÉS À TRAITER LES CANCERS PAR CHIRURGIE, CHIMIOTHÉRAPIE ET RADIOTHÉRAPIE EN FRANCE**



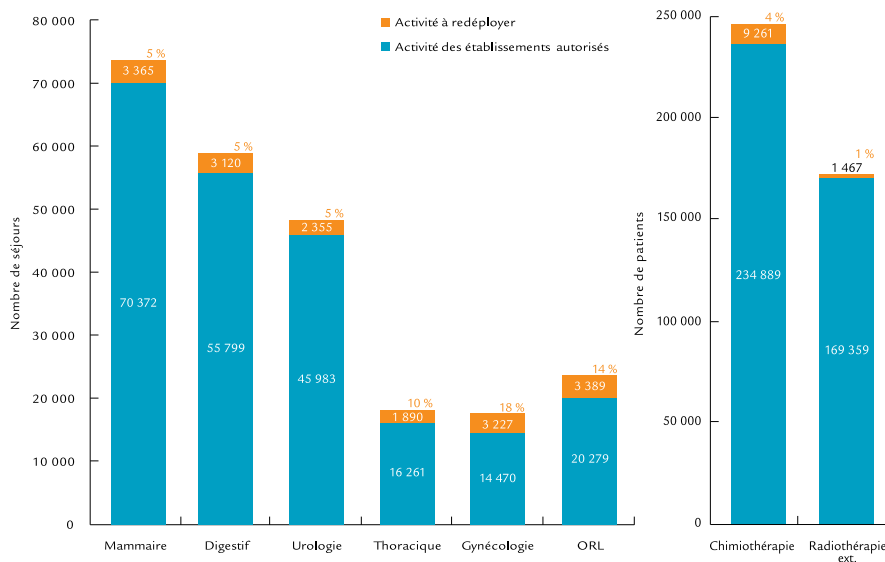
### 2.3. LE PARCOURS DE SOINS PERSONNALISÉ ET LES ACTIONS EN FAVEUR DE L'AMÉLIORATION DE LA QUALITÉ DE VIE PENDANT ET APRÈS LE CANCER

- La réglementation concernant les autorisations des établissements de santé pour le traitement des cancers a pris effet : elle concerne 868 établissements autorisés (Figure 2) ; les agences

régionales de santé ARS suivent désormais sa mise en conformité d'ici à mai 2011.

Parmi les 1 152 établissements de santé, qui avaient en 2008 une activité en chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie, 284 d'entre eux, soit 24 %, n'ont pas reçu cette autorisation.



**FIGURE 3. REDÉPLOIEMENT PRÉVISIONNEL DE L'ACTIVITÉ POUR CHACUNE DES TROIS PRATIQUES THÉRAPEUTIQUES**


Source : PMSI 2006-2007-2008 et Observatoire national de la radiothérapie – Analyse INCa.

La mise en place des autorisations entraîne un redéploiement de l'activité réalisée antérieurement par ces derniers établissements (Figure 3). Bien qu'au nombre de 284, ils représentent une activité faible selon les pratiques thérapeutiques visées. En chimiothérapie, par exemple, seulement 4 % de l'activité sera à redéployer sur les établissements autorisés. En revanche, l'application du dispositif a un effet plus important sur certaines spécialités chirurgicales comme par exemple la chirurgie carcinologique gynécologique puisque près de 19 % de l'activité est à redéployer vers les établissements autorisés.

- Le doublement des promotions de radiophysiciens de 2008 à 2010 : ce renforcement permet de mieux sécuriser les pratiques et accompagner l'évolution de la discipline. Deux campagnes de

communication sur la formation de physicien médical et les opportunités d'emploi ont permis le dépôt de près de 500 dossiers de candidatures en 2009. Cette action complète les critères retenus pour la qualité et la sécurité, dont la permanence sur le site d'un radiophysicien et d'un radiothérapeute, au minimum de deux machines et un minimum de 600 patients traités par an.

- L'accès aux traitements innovants et aux nouvelles thérapies pour tous : production des référentiels de bon usage, renforcement des plateformes de génétique moléculaire, tests moléculaires pour une prise en charge personnalisée : mutations de KRAS (doublement des tests entre 2008 et 2009 avec près de 20 000 tests réalisés aujourd'hui) et mutations de EGFR (plus de 3 000 tests réalisés au premier trimestre 2010). Les tests BRAF et EML-ALK sont mis en place en 2010.

**TABLEAU 3. TAUX DE SURVIE À 5 ANS DES CANCERS LES PLUS FRÉQUENTS**

Catégorie de cancer	Population concernée	Taux de survie relative à 5 ans	Types de cancer
Cancers de bon pronostic	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 42 % des cas de cancers</li> <li>● Près de 135 000 personnes par an</li> </ul>	> 80 %	Prostate, sein, mélanome, thyroïde, leucémie lymphoïde chronique, testicule, maladie de Hodgkin et lèvres
Cancers de pronostic intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 33 % des cas de cancers</li> <li>● Près de 110 000 personnes par an</li> </ul>	Survie relative à 5 ans est comprise entre 20 et 80 %	Côlon-rectum, bouche-pharynx, lymphomes non hodgkiniens, vessie, rein, estomac, corps et col de l'utérus, myélome, ovaire, larynx et leucémies aiguës
Cancers de mauvais pronostic	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 17 % des cas de cancers</li> <li>● Près de 55 000 personnes par an</li> </ul>	< 20 %	Poumon-plèvre, foie, pancréas, œsophage et système nerveux central

- La plateforme d'information Cancer info a été mise en place et regroupe à la fois un nouveau site internet, une ligne téléphonique et des guides d'information.
- Pour la première fois, un rapport a été publié sur des projections de survie des adultes atteints de cancer à 5 et 10 ans<sup>4</sup>.

Le rapport montre que **le taux de survie relative à 5 ans toutes localisations de cancer confondues est supérieur à 50 %** (de 51,9 % à 67,8 % en fonction des sources de données). En appliquant ces taux de survie au nombre de nouveaux cas estimés en France en 2005, qui est de 319 380 cas, on peut estimer le nombre annuel de patients potentiellement vivants à 5 ans du diagnostic, à au moins 165 000.

Les taux de survie sont précisés par localisation

du cancer et stades au moment du diagnostic. L'étude a permis d'établir un regroupement des cancers en trois catégories : cancers de bon pronostic, de pronostic intermédiaire et de mauvais pronostic (Tableau 3).

- Des actions ont été engagées pour améliorer la vie pendant et après le cancer notamment le projet personnalisé de soins (PPS), et le projet personnalisé de l'après cancer avec et par le médecin traitant (PPAC).

Une synthèse du rapport d'étape qui a été présenté au comité de pilotage du Plan est donnée en annexe 1, le rapport d'étape est accessible à l'adresse : <http://www.elysee.fr/president/les-actualites/rapports/2010/remise-du-rapport-d-etape-sur-l-execution-du-plan.9254.html>

4. Au niveau national, les données d'incidence et de survie utilisées sont issues des études réalisées à partir de la base commune des registres du réseau FRANCIM. Les données de survie tous stades confondus concernent les patients diagnostiqués entre 1989 et 1997. Au niveau international, les données de survie proviennent de trois sources : l'étude européenne Eurocare 4, l'étude mondiale CONCORD et le programme américain de surveillance épidémiologique SEER (Surveillance Epidemiology and End Results). Les données concernent des patients diagnostiqués entre 1995 et 1999 pour l'étude Eurocare 4, entre 1990 et 1994 pour l'étude CONCORD et entre 1999 et 2005 pour le programme SEER. Très peu de registres dans le monde produisent des données de survie selon le stade de cancer au diagnostic. Les données françaises selon le stade utilisées dans ce rapport sont principalement issues d'une étude réalisée par l'association PETRI (Prévention et épidémiologie des tumeurs en Ile-de-France) à partir de l'analyse des cas de cancers déclarés en ALD en Ile-de-France de 1994 à 1999. Par ailleurs, le programme américain SEER fournit des taux de survie par stade à 5 ans et 10 ans pour des patients diagnostiqués entre 1988 et 2001. Enfin, les données sur le risque résiduel de décès par cancer proviennent de l'expertise collective menée par l'Inserm en 2005 qui a analysé cet indicateur jusqu'à 10 ans après le diagnostic à partir des données de l'étude EURO CARE et des données du programme américain SEER.





## PARTIE II

# RAPPORT SUR LES ACTIVITÉS DE L'INCa 2009-2010 ET BILAN DES ACTIONS ANTÉRIEURES



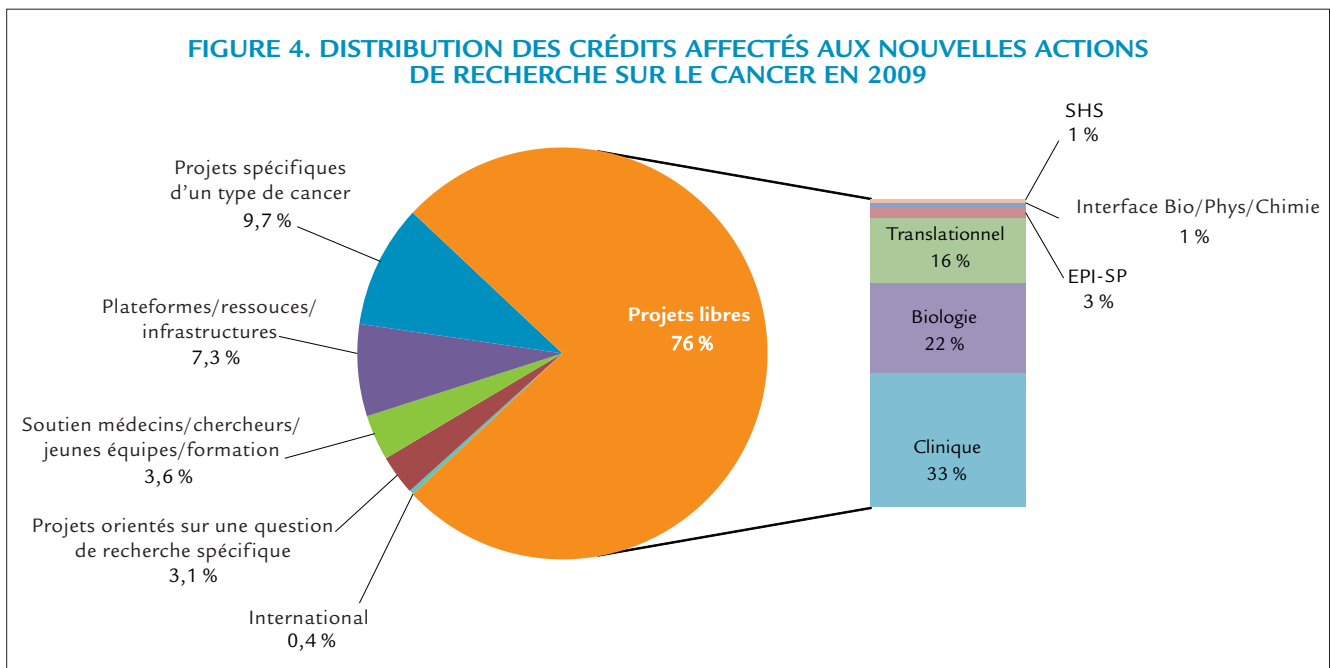


## 1. LES DÉPENSES ENGAGÉES DANS LES ACTIONS DE RECHERCHE SUR LE CANCER À TRAVERS LES APPELS À PROJETS DE L'INCa ET DE LA DGOS

**A**u global en 2009, plus de 56 M€ pluriannuels ont été consacrés aux projets de recherche en cancérologie, aux plateformes technologiques et centres de ressources biologiques, à la formation et au soutien de jeunes équipes de recherche.

Ces crédits sont affectés par appels à projets<sup>5</sup> compétitifs (7 appels pilotés par l'INCa et 7 en association avec d'autres agences), le soutien a ainsi été apporté à 225 investigateurs ou co-investigateurs principaux.

L'analyse globale des crédits 2009 indique que 76 % sont affectés à des programmes libres proposés dans le domaine de la biologie du cancer, en recherche translationnelle, recherche clinique et recherche en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique (Figure 4). En ce qui concerne le programme de recherche intégrée en 2009 sur l'hépatocarcinome, il représente près de 10 % des crédits engagés en 2009. Les thématiques de recherche prioritaires dans le Plan cancer représentent près de 5 % des crédits 2009, notamment la recherche visant à réduire les inégalités sociales



5. Liste des 14 appels à projets analysés pour la répartition des investissements 2009 :

- recherche clinique (2 AAP : PHRC ; STIC)
- recherche biologie et d'interface avec d'autres disciplines (2 AAP : PLBIO ; PIRIBIO)
- recherche translationnelle (1 AAP : TRANSLA)
- recherche épidémiologie, santé publique et sciences humaines et sociales (2 AAP : PL SHS-E-SP, MILDT)
- recherche intégrée sur une pathologie cancéreuse (1 AAP : CHC)
- soutien à la formation et équipes d'excellence (4 AAP : FOR, INTERNE, ATIP, ATIP-Avenir)
- infrastructures et plateformes (2 AAP : IBISA-CRB, IBISA-PLF)



face au cancer et à mieux comprendre les facteurs de risques environnementaux.

Dans le cadre du partenariat international de recherche sur le cancer ICRP, l'INCa a adopté la

**TABLEAU 4. DISTRIBUTION DES CRÉDITS AFFECTÉS AUX PROJETS DE RECHERCHE SELON LES CATÉGORIES DE LA CLASSIFICATION CSO (1/2)**

Catégories définies dans le CSO	Code du CSO	Investissement pluriannuel engagé en 2009	% de l'investissement total	% de l'investissement par catégorie
<b>1 - BIOLOGIE</b>	1.1 - Fonctionnement normal	1 415 000 €	2,53 %	10,40 %
	1.2 - Déclenchement du cancer : aberrations chromosomiques	2 455 604 €	4,38 %	18,04 %
	1.3 - Déclenchement du cancer : oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs	4 915 667 €	8,77 %	36,12 %
	1.4 - Évolution du cancer et métastase	3 189 667 €	5,69 %	23,44 %
	1.5 - Ressources et infrastructures	1 633 742 €	2,92 %	12,00 %
<b>13 609 679 € 24,29 %</b>				
<b>2 - ÉTIOLOGIE</b>	2.1 - Facteurs exogènes liés à l'origine et à la cause du cancer	1 633 770 €	2,92 %	54,58 %
	2.2 - Facteurs endogènes liés à l'origine et à la cause du cancer	1 033 945 €	1,85 %	34,54 %
	2.3 - Interactions entre les gènes et/ou les polymorphismes génétiques et les facteurs exogènes et/ou endogènes	325 570 €	0,58 %	10,88 %
	2.4 - Ressources et infrastructures	0 €	0,00 %	0,00 %
<b>2 993 285 € 5,34 %</b>				
<b>3 - PRÉVENTION</b>	3.1 - Interventions visant à prévenir le cancer : comportements personnels qui agissent sur le risque de cancer	52 750 €	0,09 %	100,00 %
	3.2 - Science de la nutrition et prévention du cancer	0 €	0,00 %	0,00 %
	3.3 - Chimio-prévention	0 €	0,00 %	0,00 %
	3.4 - Vaccins	0 €	0,00 %	0,00 %
	3.5 - Méthodes de prévention complémentaires et parallèles	0 €	0,00 %	0,00 %
	3.6 - Ressources et infrastructures	0 €	0,00 %	0,00 %
<b>52 750 € 0,09 %</b>				
<b>4 - DÉPISTAGE, DIAGNOSTIC PRÉCOCE ET PRONOSTIC</b>	4.1 - Développement de technologie et/ou de découverte de marqueurs	6 440 206 €	11,49 %	47,30 %
	4.2 - Évaluation de la technologie et/ou de marqueurs selon les paramètres fondamentaux des méthodes utilisées	1 593 906 €	2,84 %	11,71 %
	4.3 - Essais de technologie et/ou de marqueurs en milieu clinique	4 905 000 €	8,75 %	36,02 %
	4.4 - Ressources et infrastructures	677 000 €	1,21 %	4,97 %
<b>13 616 112 € 24,30 %</b>				

classification commune CSO (annexe 2) comme outil de codage des projets de recherche sur le cancer. Les dépenses engagées en 2009 sont présentées selon cette classification dans le tableau 4.

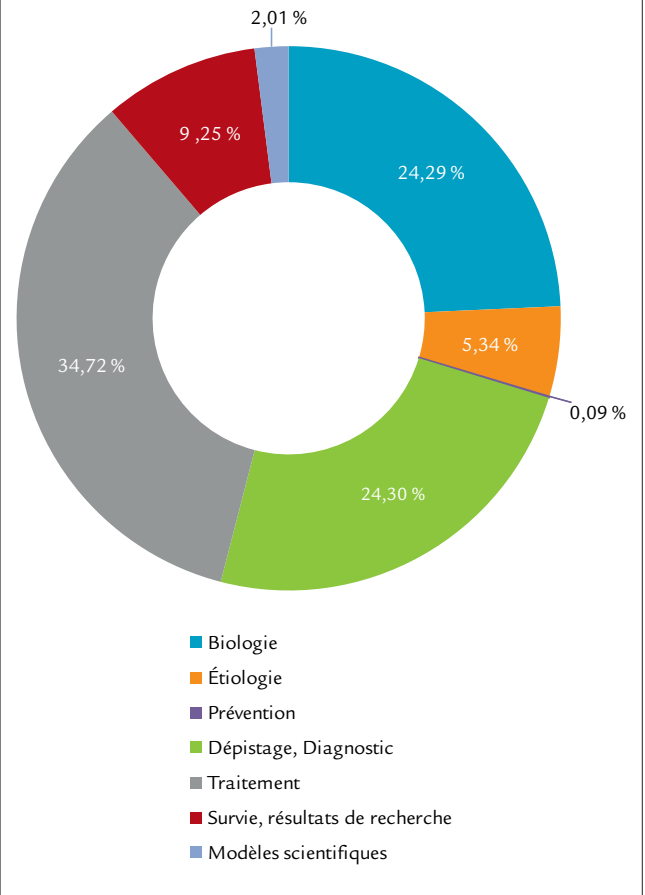
**TABLEAU 4. DISTRIBUTION DES CRÉDITS AFFECTÉS AUX PROJETS DE RECHERCHE SELON LES CATÉGORIES DE LA CLASSIFICATION CSO (2/2)**

Catégories définies dans le CSO	Code du CSO	Investissement pluriannuel engagé en 2009	% de l'investissement total	% de l'investissement par catégorie
<b>5 - TRAITEMENT</b>	5.1 - Traitements localisés - découvertes et mise au point	987 000 €	1,76 %	5,07 %
	5.2 - Traitements localisés - applications cliniques	1 369 215 €	2,44 %	7,04 %
	5.3 - Traitements systémiques - découvertes et mise au point	4 122 517 €	7,36 %	21,20 %
	5.4 - Traitements systémiques - applications cliniques	9 107 215 €	16,26 %	46,82 %
	5.5 - Combinaison de traitements localisés et systémiques	2 810 000 €	5,02 %	14,45 %
	5.6 - Méthodes de traitement complémentaires et parallèles	538 690 €	0,96 %	2,77 %
	5.7 - Ressources et infrastructures	515 517 €	0,92 %	2,65 %
<b>19 450 153 € 34,72 %</b>				
<b>6 - LUTTE CONTRE LE CANCER, SURVIE ET ANALYSE DE RÉSULTATS</b>	6.1 - Prise en charge des patients et survie	475 196 €	0,85 %	9,17 %
	6.2 - Surveillance	1 889 425 €	3,37 %	36,48 %
	6.3 - Comportement	534 557 €	0,95 %	10,32 %
	6.4 - Analyses des coûts et prestations de soins de santé	1 799 266 €	3,21 %	34,74 %
	6.5 - Sensibilisation et communication	153 000 €	0,27 %	2,95 %
	6.6 - Soins en fin de vie	0 €	0,00 %	0,00 %
	6.7 - Éthique et confidentialité dans le domaine de la recherche sur le cancer	0 €	0,00 %	0,00 %
	6.8 - Approches complémentaires et parallèles en matière de soins de soutien aux patients et aux anciens malades	0 €	0,00 %	0,00 %
	6.9 - Ressources et infrastructures	328 273 €	0,59 %	6,34 %
<b>5 179 717 € 9,25 %</b>				
<b>7 - MODÈLES SCIENTIFIQUES</b>	7.1 - Élaboration et caractérisation de modèles	690 526 €	1,23 %	61,41 %
	7.2 - Application de modèles	0 €	0,00 %	0,00 %
	7.3 - Ressources et infrastructures	434 000 €	0,77 %	38,59 %
<b>1 124 526 € 2,01 %</b>				
<b>Total des investissements recherche sur le cancer pluriannuels engagés en 2009</b>			<b>56,026,222 €</b>	



Près d'un quart des financements concernent les questions de biologie du cancer (13,6 M€), un tiers des investissements sont dédiés aux approches thérapeutiques du cancer (19,4 M€). La recherche en prévention reste globalement très peu développée en 2009 avec moins de 1 % des investissements globaux (Figure 5).

**FIGURE 5. RÉPARTITION DES INVESTISSEMENTS DES 169 PROJETS DE RECHERCHE (14 APPELS À PROJETS, 56 M€) SELON LA CLASSIFICATION CSO**



## 2. LES ACTIONS DE RECHERCHE PRIORISÉES DANS LE PLAN CANCER 2009-2013

L'INCa apporte son soutien à l'ensemble des dimensions et questions de recherche sur le cancer, depuis la biologie du cancer jusqu'à la recherche clinique. Des appels à projets libres sont proposés chaque année sur les quatre grands domaines de recherche :

1. biologie du cancer,
2. recherche translationnelle,
3. recherche clinique,
4. recherche en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique.

En plus des appels libres pour lesquels l'INCa consacre la plus grande part de son budget recherche (76 % en 2009, figure 4) les priorités thématiques sont définies en accord avec le Plan cancer 2009-2013. Dans le cadre du programme d'actions intégrées de recherche proposé par l'INCa depuis 2008, l'appel 2010 a ciblé le cancer de la prostate en intégrant à la fois les questions de diagnostic, traitement, qualité de vie. Les inégalités de santé face au cancer ont été le deuxième thème de recherche et d'intervention considéré comme prioritaire et justifiant une approche transversale.

Les sept appels à projets gérés par l'INCa en 2010 ont mobilisé plus de 700 experts et rapporteurs dont près de la moitié sont issus d'institutions internationales (32 % rapporteurs et 50 % experts sont internationaux). Des comités d'évaluation indépendants sont mis en place spécifiquement pour chaque appel à projets, au global plus de 720 dossiers ont été soumis, et 173 projets de

recherche financés sur les appels à projets 2010 après plus de 1 800 expertises réalisées.

### 2.1. LA PROGRAMMATION DE LA RECHERCHE

#### 2.1.1. Renforcement du programme de recherche translationnelle et amélioration de l'accès aux thérapies innovantes (Mesure 1 du Plan cancer 2009-2013)

Le soutien à la recherche translationnelle s'effectue notamment à travers un appel à projets récurrent depuis 2009, qui assure le financement de projets compétitifs ; ces projets associent nécessairement des biologistes et des cliniciens dans une démarche de partage et de complémentarité de leurs expertises spécifiques. Les projets sélectionnés doivent permettre une accélération de la production de connaissances transférables à la prise en charge des patients atteints de cancer.

Cet appel à projets s'inscrit pleinement dans les objectifs du Plan cancer 2009-2013 (Action 1.1)

L'appel à projets 2010 a suscité 83 lettres d'intention. Trente-trois lettres d'intention ont été sélectionnées (40 %) et 16 projets (19 %) détaillés ont été retenus et financés conjointement par l'INCa et la DGOS à hauteur de 6,5M€, pour une durée de 12 à 36 mois.

La typologie des projets retenus montre qu'une majorité d'entre eux portent sur le développement de l'utilisation des outils de génomique (trans-



**TABLEAU 5. RECHERCHE TRANSLATIONNELLE 2010 : TYPOLOGIE DES PROJETS SELON LA CLASSIFICATION CSO**

Transla 2010	CSO 1 Biologie	CSO 2 Étiologie	CSO 3 Prévention	CSO 4 Dépistage, diagnostic précoce et pronostic	CSO 5 Traitement	CSO 6 Survie et résultats de recherche	CSO 7 Modèles scientifiques
% projets	15,6 %	12,5 %	0	56,3 %	6,3 %	0	9,4 %
Budget	1 088 000	798 000	0	3 864 120	456 000	0	330 500
% budget	16,6 %	12,2 %	0	59,1 %	7,0 %	0	5,1 %

**TABLEAU 6. RECHERCHE TRANSLATIONNELLE 2007- 2010 : SYNTHÈSE**

Recherche translationnelle	2007	2009	2010	Total
Nombre de projets soumis	56	146	83	285
Nombre de projets présélectionnés	-	43	33	-
Taux de sélection intermédiaire	-	29,5 %	40 %	-
Nombre de projets financés	14	24	16	54
Taux de sélection finale	25 %	16,4 %	19,2 %	20 % (moyenne)
<b>Budget (€)</b>	<b>3 696 000 €</b>	<b>9 821 256 €</b>	<b>6 536 620 €</b>	<b>20 053 876 €</b>

criptome, séquençage des microARN, de l'ADN, protéome, métabolome) pour caractériser et différencier la gravité de cancers ; deux projets concernent des approches innovantes en imagerie (TEP et diffusion d'ondes de cisaillement) ; 3 projets abordent de nouvelles hypothèses de la compréhension de certains cancers (sein et myélome) et le développement de nouveaux traitements.

L'analyse des typologies de projet selon la classification CSO (Tableau 5) montre que la moitié sont orientés sur les questions de diagnostic précoce et pronostic.

Depuis 2007, **285 projets de recherche translationnelle** ont été évalués (Tableau 6), 54 ont été

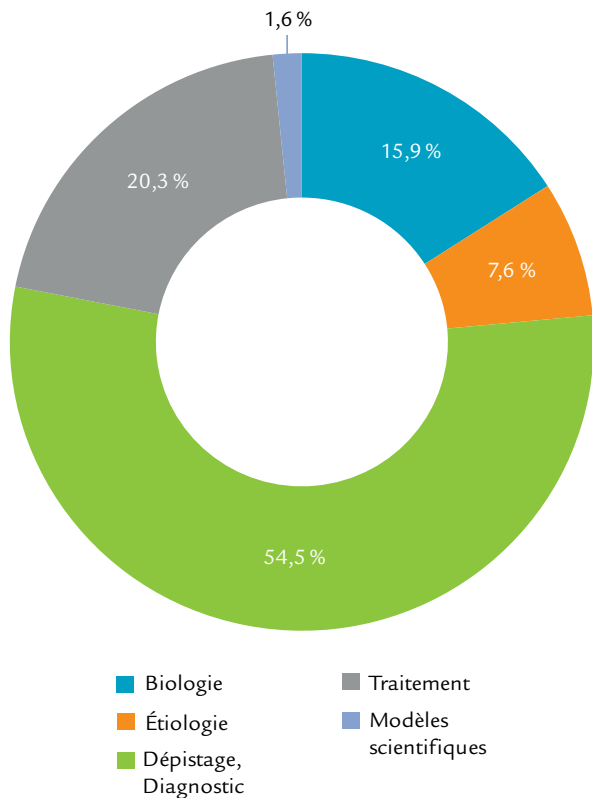
sélectionnés par les comités d'experts internationaux et financés, soit un taux de sélection globale d'environ 20 %. L'investissement consacré depuis 2007 à ces projets est de 20 M€.

Le taux de sélection des projets de recherche translationnelle reflète la très forte compétitivité de l'appel à projets ; il est très inférieur au taux de sélection de l'appel à projets de recherche clinique (30 %) et reste très comparable au taux de sélection de l'appel à projets de recherche libre en biologie du cancer (16 %) (voir paragraphe 2.1.5).

Sur l'ensemble des projets soutenus en 2007, 2009 et 2010, plus de 50 % des financements ont été attribués à des questions ayant trait au diagnos-



**FIGURE 6. RECHERCHE TRANSLATIONNELLE 2007-2010 : RÉPARTITION DU BUDGET GLOBAL SELON LES CATÉGORIES CSO**



tic précoce et au pronostic (Figure 6), qu'il s'agisse de développement de technologie et/ou de découverte de biomarqueurs.

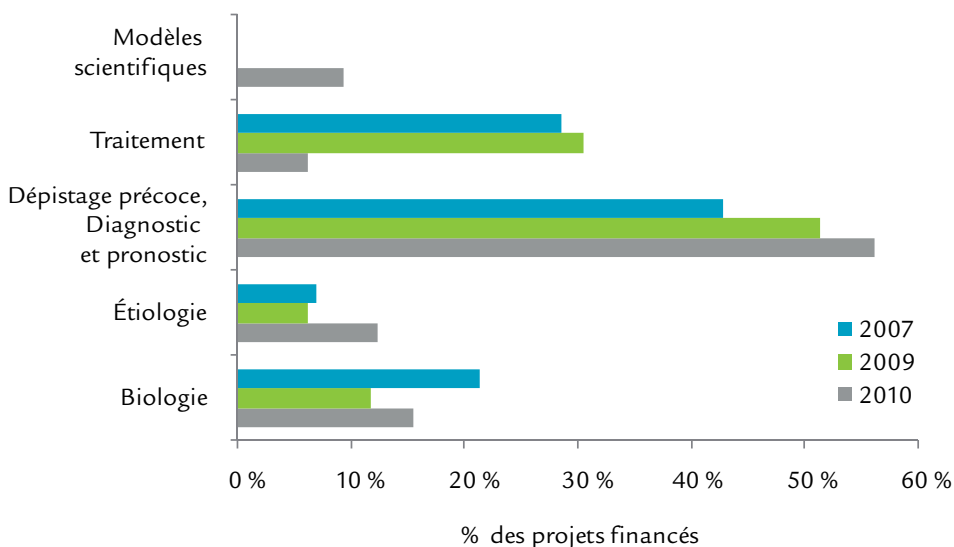
Les questions de biologie (mécanismes d'initiation ou de progression du cancer) sont stabilisées à 20 % des projets et celles liées à l'étiologie des cancers (facteurs endogènes, exogènes ou relations gène/environnement) restent inférieures à 10 % des projets.

Le développement en 2010 de projets utilisant des approches de modélisation scientifique (Figure 7) est en accord avec les priorités du Plan cancer.

Les projets de recherche translationnelle sont en majorité centrés sur l'hématologie (35 % des budgets attribués depuis 2007) et le cancer du sein (18 % des budgets attribués depuis 2007) (Figure 8). Les autres localisations les plus étudiées en recherche translationnelle sont le poumon et les VADS, puis le colorectum, l'appareil urinaire, génital. Il est à noter que depuis 2007, aucun projet n'a été sélectionné sur le mélanome. Cette tumeur représente aussi moins de 2 % des projets de recherche clinique depuis 2007 (Figure 13).

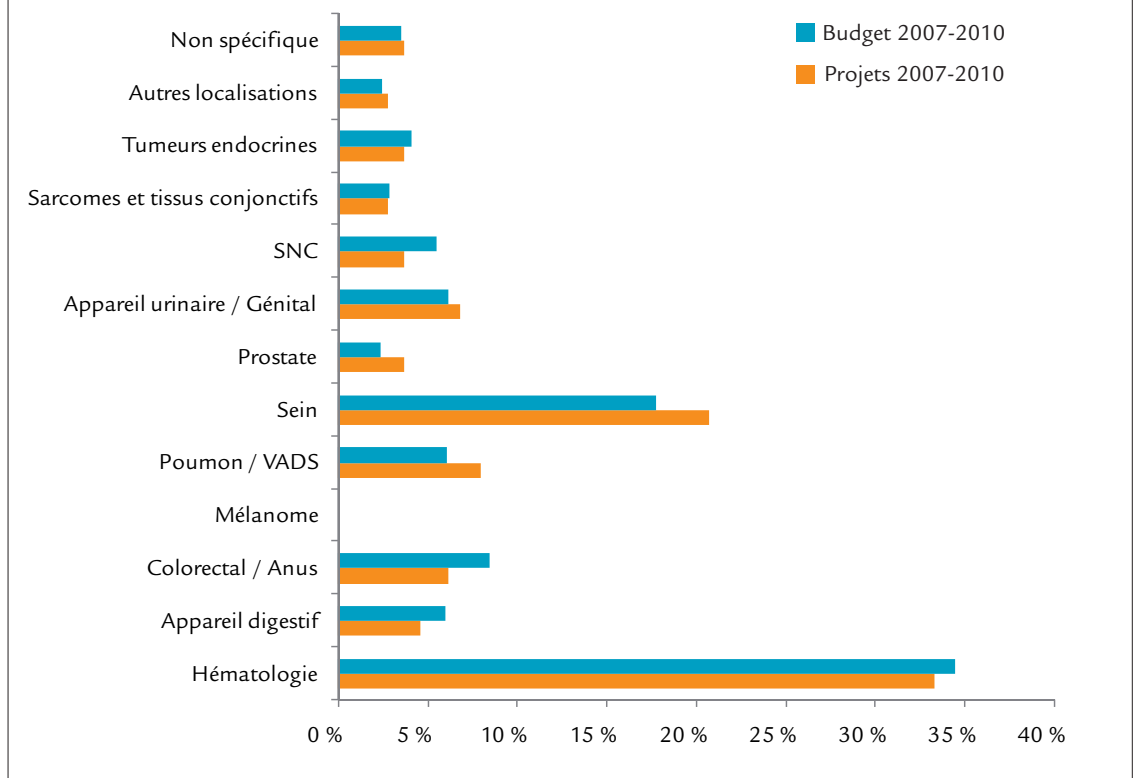


**FIGURE 7. ÉVOLUTION DE LA TYPOLOGIE DES PROJETS DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE DEPUIS 2007**



Le soutien à la recherche translationnelle est accompagné d'un programme spécifique pour les jeunes médecins.

Dans le cadre de sa politique de soutien à la recherche translationnelle, l'INCa propose un appel à candidatures récurrent pour permettre aux médecins, en cours

**FIGURE 8. RECHERCHE TRANSLATIONNELLE 2007-2010 : SITES DE CANCER ÉTUDIÉS**


de formation, ou à ceux qui souhaitent préparer un doctorat ou effectuer un stage postdoctoral, de participer à des travaux de recherche transla-

tionnelle en cancérologie. Depuis 2007, 60 subventions ont été attribuées dans le cadre d'une formation à la recherche translationnelle (Tableau 7).

**TABLEAU 7. FORMATION À LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE 2007-2010 : SYNTHÈSE**

	2007	2008	2009	2010	Total
Total dossiers reçus	12	61	23	32	128
Bourses M2R sélectionnées	6	16	10	11	-
Doctotants sélectionnés	-	5	4	3	-
Postdoctorants sélectionnés	-	1	3	1	-
Nombre total de candidats financés	6	22	17	15	60
<b>Montant financement</b>	<b>209 950 €</b>	<b>1 196 555 €</b>	<b>1 178 300 €</b>	<b>637 569 €</b>	<b>3 222 374 €</b>

### 2.1.2. Programme de recherche intégrée sur le cancer de la prostate (Mesure 17 du Plan cancer 2009-2013)

Les programmes d'actions intégrées de recherche (PAIR) ont pour ambition de soutenir l'ensemble des dimensions et questions de recherche (biologie fondamentale, recherche clinique, épidémiologie, technologies innovantes, prévention, dépistage, diagnostic, traitement et les aspects des sciences humaines et sociales) dans le cadre d'une pathologie.

En 2010, le programme d'actions intégrées de recherche porte sur le cancer de la prostate (PAIR prostate), auquel l'Association pour la recherche sur le cancer (ARC) et la Ligue nationale contre le cancer (LNCC) se sont associées. Chacun des trois partenaires contribue de manière équivalente au financement des 8 projets sélectionnés pour un montant total de 6 M€. Ce programme s'inscrit dans la mise en œuvre des mesures 1 et 17 du Plan cancer 2009-2013.

La typologie des études est synthétisée dans le tableau 8.

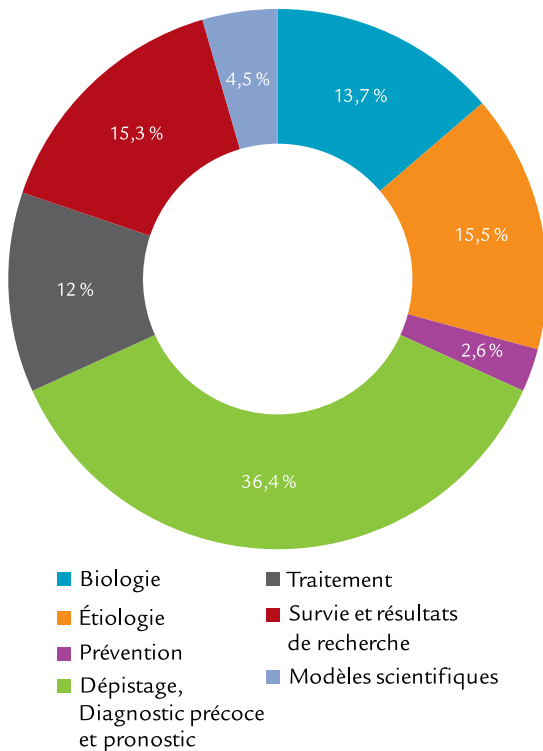
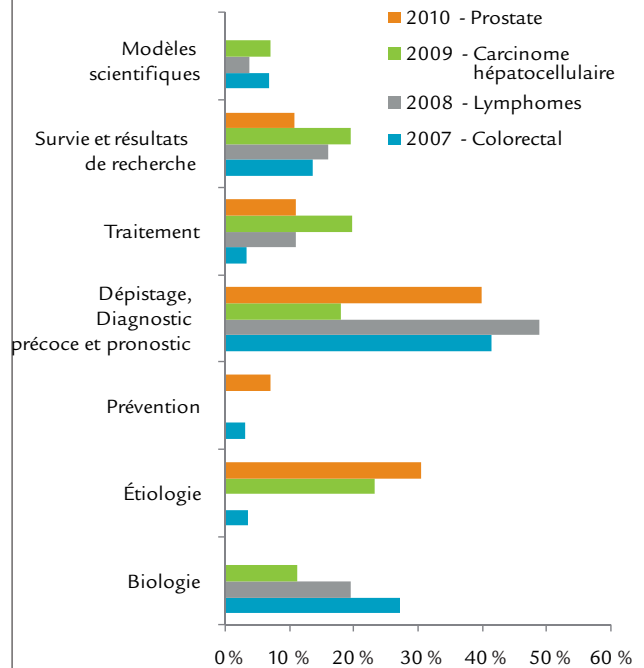
Les précédents programmes PAIR ont concerné, les phases précoces du cancer colorectal (2007), les lymphomes (2008), et le carcinome hépatocellulaire (2009).

L'analyse des types de projets développés dans le cadre de ces programmes intégrés montre clairement que les approches diagnostique et pronostique restent majoritaires quelle que soit la pathologie concernée (Figure 9), et représentent plus du tiers des investissements de ces programmes depuis 2007 (Figure 10). Néanmoins, l'ensemble des dimensions de recherche est concernée par ces programmes y compris les aspects de prévention. Les projets de développement de traitements, mais aussi les questions de qualité de vie des patients y sont également présents.

**TABLEAU 8. PROGRAMME PAIR PROSTATE 2010 : TYPOLOGIE DES PROJETS SÉLECTIONNÉS**

Axe de recherche	Approche envisagée	Nombre de projets
Diagnostic précoce des formes agressives	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Détection des cellules tumorales circulantes et suivi d'un traitement personnalisé</li> <li>● Imagerie et évaluation de la position, du volume et de l'agressivité des foyers de cancer</li> </ul>	2
Compréhension des phénomènes de la transformation et de la progression tumorale	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Mécanismes de vieillissement par l'étude de la dérégulation des microARN</li> <li>● Évolution vers l'indépendance androgénique</li> </ul>	2
Évolution des options thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Radiothérapie par caractérisation et modélisation de l'hypoxie tumorale</li> </ul>	1
Nouveaux traitements des formes agressives	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Nouvelles cibles thérapeutiques dans la résistance à la chimiothérapie</li> </ul>	1
Stratégie de chimioprévention	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Sur population à risque génétique porteuse du gène BRCA</li> </ul>	1
Qualité de vie	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Évaluation à long terme de la qualité de vie et réinsertion sociale et familiale</li> </ul>	1



**FIGURE 9. PROGRAMME D' ACTIONS  
INTÉGRÉES DE RECHERCHE PAIR 2007-2010 :  
RÉPARTITION DU BUDGET GLOBAL  
SELON LES CATÉGORIES CSO**

**FIGURE 10. PROGRAMME D' ACTIONS  
INTÉGRÉES DE RECHERCHE PAIR 2007-2010 :  
RÉPARTITION DES INVESTISSEMENTS  
ACCORDÉS PAR ANNÉES ET PAR CATÉGORIES  
CSO (% BUDGET GLOBAL)**


Les problématiques de prévention sont abordées pour deux pathologies cancéreuses, le cancer colorectal et le cancer de la prostate. Il est intéressant de noter que ce programme d'actions intégrées de recherche est le seul qui couvre l'ensemble des catégories de recherche de la classification CSO.

### 2.1.3. Dynamiser les programmes de recherche clinique (Mesure 4 du Plan cancer 2009-2013)

La recherche clinique académique est fortement structurée par deux appels à projets annuels, financés par

le ministère de la santé. Il s'agit du Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) et du programme de Soutien aux techniques innovantes et coûteuses (STIC). Ce dernier cible l'évaluation médico-économique d'innovations validées cliniquement.

L'Institut National du Cancer gère le volet « cancer » de ces programmes depuis 2005. La procédure de sélection compétitive s'appuie sur un Comité international de la recherche clinique en cancérologie (CIR2C), présidé en 2010 par le Professeur Jean-Luc Harousseau.

TABLEAU 9. PHRC CANCER 2010 : TYPOLOGIE DES PROJETS SELON LES CATÉGORIES CSO

PHRC 2010	CSO 1 Biologie	CSO 2 Étiologie	CSO 3 Prévention	CSO 4 Dépistage, diagnostic précoce et pronostic	CSO 5 Traitement	CSO 6 Survie et résultats de recherche	CSO 7 Modèles scientifiques
% projets sélectionnés	0	0	0	18,4 %	73,7 %	7,9 %	0
Budget (M€)	-	-	-	4,3	14,3	1,4	-
% Budget	0	0	0	21,5 %	71,3 %	7,2 %	0

Le soutien et la structuration de la recherche clinique constituent une mesure phare du Plan cancer 2009-2013 avec pour objectif principal l'augmentation des inclusions dans les essais cliniques.

#### Le programme national de recherche clinique PHRC Cancer

En 2010, l'examen des 220 lettres d'intention soumises à l'appel à projets du PHRC Cancer a permis la sélection de 110 dossiers et au final le financement de 57 projets pour un montant de 20 M€<sup>6</sup>. La typologie des projets indique que ceux-ci se concentrent sur trois domaines, les études relevant du traitement sont largement majoritaires et représentent plus de 70 % des projets (Tableau 9). Les thérapies systémiques concernent 27 projets (médicaments, biothérapie, profil moléculaire pour guider le traitement), les thérapeutiques localisées se regroupent en chirurgie (N=6) et radiothérapie (N=3), enfin 4 projets ciblent des combinaisons de traitements.

Le groupe « diagnostic, pronostic, dépistage » concerne environ 20 % des projets. Les procédures diagnostiques sont essentiellement représentées par l'imagerie (5 projets portent sur la tomographie par émission de positons, TEP), 4 projets se fondent sur l'analyse du profil moléculaire pour préciser le diagnostic ou le pronostic.

Le suivi et l'accompagnement des projets de recherche clinique feront l'objet en 2010 d'une réflexion menée en collaboration avec le ministère de la santé et les établissements promoteurs et s'appuiera sur les Groupes de recherche clinique (GRC) mis en place par l'INCa afin d'améliorer leur taux de succès dans la réalisation (voir Partie IV - Perspectives).

Depuis 2003, c'est-à-dire lors du lancement du premier Plan cancer, **1 520 projets ont été soumis** à la procédure d'expertise compétitive et **448 projets** ont été financés pour un montant de près de **120 M€** (Tableau 10).

On note une très forte augmentation du nombre de projets soumis dès le début de la gestion du programme de recherche clinique par l'INCa.

La compétitivité s'est accrue comme en témoigne le taux de sélection des projets qui est passé de 37 à 26 %. Pour permettre cette forte compétitivité garante de l'excellence sans décourager les équipes postulantes, une procédure en deux temps a été mise en place en 2009 permettant notamment d'écarter les dossiers hors champs avant la phase d'élaboration lourde d'un projet finalisé. À noter que cette procédure de soumission en deux



6. À noter qu'en 2010 un budget additionnel de 180 000 € a été attribué, à titre de cofinancement avec le PHRC hors cancer, à deux projets supplémentaires portant sur l'efficacité de la vaccination contre la grippe H1N1 chez des patients atteints de cancer et traités par différents types de médicaments.

TABLEAU 10. PHRC CANCER 2003-2010 : SYNTHÈSE

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Total
Nombre de projets soumis	141	116	212	230	213	170	218	220	1520
Nombre de projets préselectionnés	-	-	-	-	-	-	87	110	-
Nombre de projets financés	52	33	65	63	76	50	52	57	448
Taux de sélection finale	36,9 %	28,5 %	30,6 %	27,4 %	35,7 %	29,4 %	23,8 %	26,1 %	29,47 %
Budget (M€)	12,7	8,9	15,3	15	14,1	15,7	17,94	20	119,64

FIGURE 11. ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PROJETS PHRC CANCER SÉLECTIONNÉS ET DE LEUR FINANCEMENT DEPUIS 2003

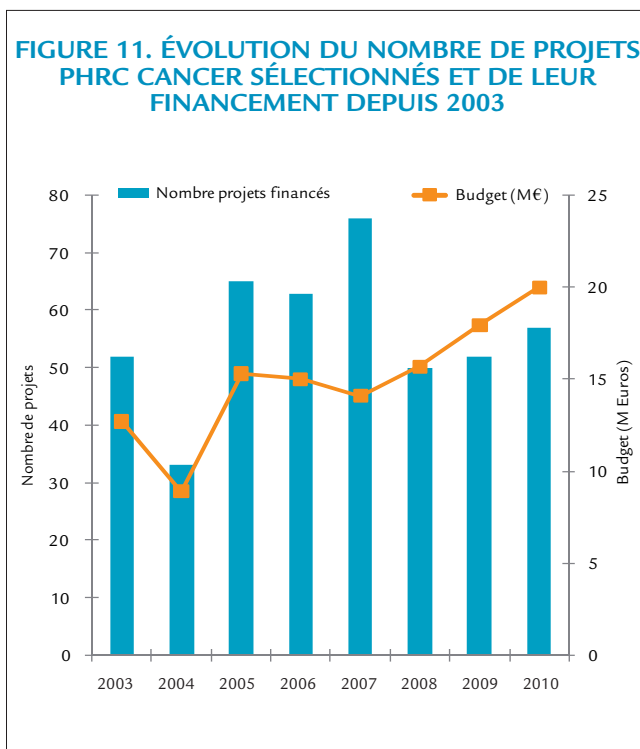
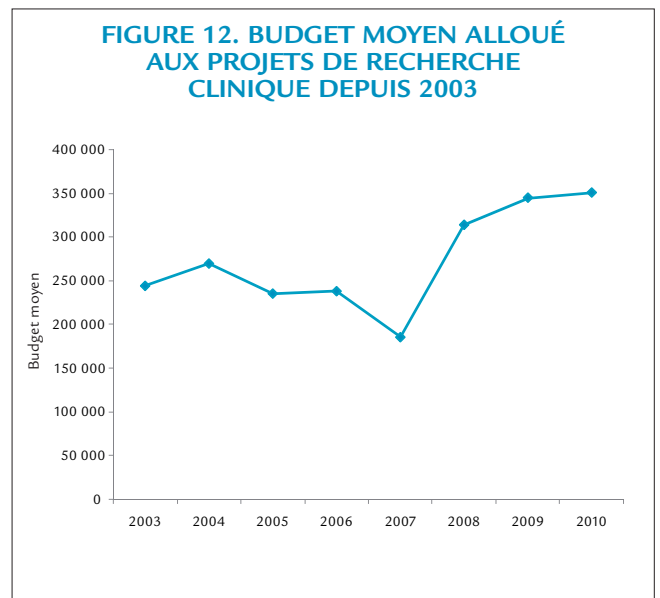


FIGURE 12. BUDGET MOYEN ALLOUÉ AUX PROJETS DE RECHERCHE CLINIQUE DEPUIS 2003



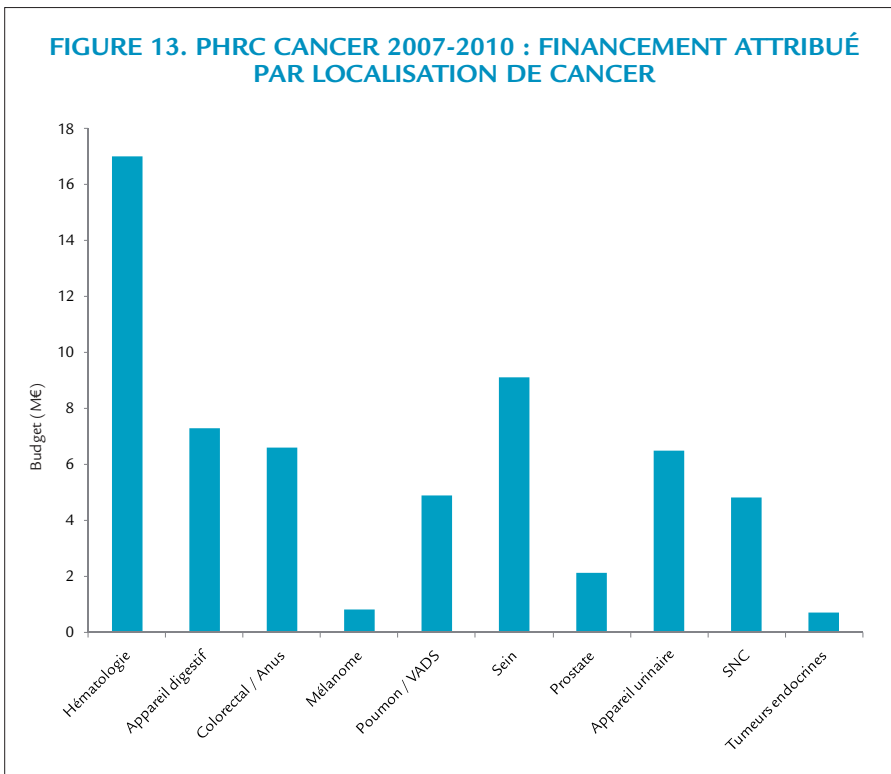
Par ailleurs, le budget moyen par projet, est en augmentation constante (Figure 12), en hausse de 40 % depuis 2006.

temps a maintenant été adoptée par le PHRC national (hors cancer) depuis 2010.

Les budgets se sont stabilisés entre 2005 et 2008, et ont augmenté de 2 M€ en 2009 et en 2010 (mesures du Plan) (Figure 11).

Ceci répond à la fois aux recommandations du conseil scientifique de l'INCa et à la préconisation du Plan cancer qui souhaite que les équipes travaillent avec des moyens financiers adéquats. Le Plan cancer prévoit encore une augmentation de 10 % des crédits pour 2012-2013.

FIGURE 13. PHRC CANCER 2007-2010 : FINANCEMENT ATTRIBUÉ PAR LOCALISATION DE CANCER



Les trois grandes spécialités qui concentrent plus de 50 % des 235 projets et près de 60 % des financements sur la période 2007-2010 sont le digestif, l'hématologie et les tumeurs du sein (Figure 13).

Le système nerveux central est le quatrième domaine générant près de 20 projets sur la période 2007-2010.

Le graphique 13 montre clairement que la grande majorité des investissements sont consacrés à l'hématologie, comme c'est le cas pour les projets de recherche translationnelle sur la période 2007-2010. L'oncohématologie, en particulier en France, se caractérise par une structuration très efficace de groupes coopérateurs de recherche clinique, ce qui permet la mise en place d'un nom-

bre de projets important. Ils ont reçu des financements de plus de 16 M€ depuis 2007.

Concernant les pathologies « chirurgicales », des problématiques organisationnelles pourraient expliquer les données : celles-ci donnent moins souvent lieu à la mise en place d'essais cliniques, compte tenu de difficultés méthodologiques spécifiques. Par ailleurs, elles sont prises en charge par des communautés professionnelles plus « éclatées ».

Ces tableaux soulignent l'importance et la qualité de la recherche en hématologie, dans les tumeurs digestives et du système nerveux central et la faiblesse de quelques domaines de recherche portant sur les cancers fréquents.



**TABLEAU 11. PHRC CANCER 2007-2010 : TYPOLOGIE DES PROJETS DE RECHERCHE CLINIQUE SELON LA CLASSIFICATION CSO**

PHRC 2007-2010	CSO 1 Biologie	CSO 2 Étiologie	CSO 3 Prévention	CSO 4 Dépistage, diagnostic précoce et pronostic	CSO 5 Traitement	CSO 6 Survie et résultats de recherche	CSO 7 Modèles scientifiques	Total
% projets financés	0,9 %	1,3 %	0	24,7 %	64 %	8,7 %	0,4 %	-
Budget	407 500	598 000	-	16 423 500	45 772 000	4 463 000	63 000	67 M€
% budget	0,6 %	0,9 %	0	24,2 %	67,6 %	6,6 %	0,1 %	-

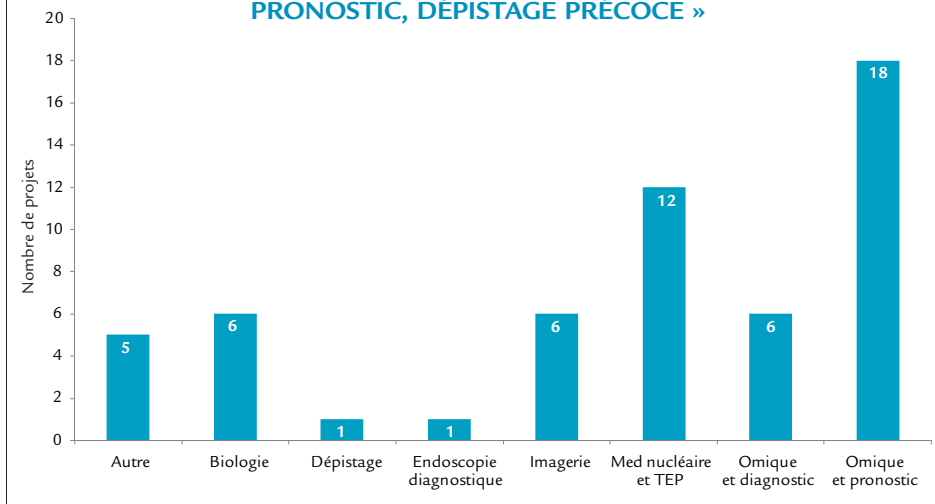
Près de deux tiers des projets financés depuis 2007 (64 %) sont axés sur l'approche thérapeutique du cancer (Tableau 11) ; ils peuvent être distingués dans trois sous-groupes :

- liés aux traitements systémiques (médicamenteux ou biothérapie), N=90 ;
- liés aux traitements localisés, dont chirurgie N=24 et radiothérapie N=14 ;
- combinant les deux approches, N=27.

Le domaine « Diagnostic, Pronostic, Dépistage » est associé à un quart des études. Les technologies concernées sont essentiellement l'imagerie, la TEP et les marqueurs moléculaires (Figure 14). Les projets concernant les cellules tumorales circulantes sont quant à eux répertoriés dans le sous-groupe biologie (N=4).

Le troisième domaine couvre les projets plus spécifiquement orientés sur des questions de survie, qualité de vie et santé publique (près de 10 % des projets). Le volume des financements sur ces différentes catégories est corrélé au nombre de projets. On peut noter qu'en matière de recherche clinique aucun projet de prévention n'a été sélectionné sur la période 2007-2010.

La mise en place d'un appel à projets spécifique « recherche translationnelle » financé à parité par l'INCa et la Direc-

**FIGURE 14. PHRC CANCER 2007-2010 : NOMBRE DE PROJETS FINANÇÉS DANS LE GROUPE « DIAGNOSTIC, PRONOSTIC, DÉPISTAGE PRÉCOCE »**




**TABLEAU 12. PHRC CANCER 2007-2010 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PROJETS DE RECHERCHE CLINIQUE TESTANT DES MARQUEURS MOLÉCULAIRES**

	2007	2008	2009	2010	Total
Omique et diagnostic	1	3	1	1	6
Omique et prédisposition génétique	2	-	-	-	2
Omique et pronostic	11	-	5	3	19
Omique pour guider la thérapeutique	12	2	4	4	22
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>8</b>	<b>49</b>

tion générale de l'offre de soins à partir de 2009, peut expliquer en partie un transfert des projets sur l'étude de marqueurs moléculaires. Sur l'ensemble des projets sélectionnés, on observe en effet une diminution de cette thématique entre 2007 et 2010 (Tableau 12).

Le Plan cancer affiche dans ses priorités une augmentation du nombre des inclusions dans les essais cliniques. Sur les 235 projets de recherche clinique sélectionnés depuis 2007, 211 prévoient l'inclusion de patients dans des essais. Le total des inclusions théoriques est de l'ordre de 80 000 patients (en théorie sur 3 ans, durée des financements).

Une forte augmentation du nombre théorique de patients à inclure est enregistrée en 2010 (Tableau 13)

Cette augmentation est liée en particulier à 3 projets impliquant un suivi de cohorte importante.

- Faut-il suivre les patients atteints d'un cancer colorectal après 5 ans ? Étude des reprises évolutives dans une cohorte de population : 6 600 patients adultes.
- Dosimétrie corps entier d'une cohorte et prédiction des effets iatrogènes tardifs de la radiothérapie chez les enfants guéris d'un cancer solide : 10 000 enfants.
- Cohorte prospective multicentrique des Leucémies de l'Enfant et Adolescent : Déterminants de l'état de santé et de la qualité de vie des patients après traitement d'une leucémie aiguë de l'enfance, LEA : près de 3 000 enfants (dans le tableau 14, ils figurent au titre de l'oncopédiatrie et au titre de l'oncohématologie).

Le Plan cancer met l'accent sur une augmentation des inclusions dans les essais cliniques de populations spécifiques, oncopédiatrie et personnes âgées. Les inclusions prévues dans ces popula-

**TABLEAU 13. PHRC CANCER 2007- 2010 : ÉVOLUTION DU NOMBRE THÉORIQUE DE PATIENTS À INCLURE DANS LES PROJETS SÉLECTIONNÉS**

	2007	2008	2009	2010	Total
Nombre de projets avec inclusion	71	41	46	53	211
Nombre théoriques de patients	19 525	11 843	15 267	34 069	80 704
<b>Répartition du nombre de patients théoriques suivant la typologie des projets</b>					
Étiologie	1 750	-	-	-	1 750
Diagnostic	5 382	5 949	5 194	2 635	19 160
Traitement	11 425	4 839	9 403	11 372	37 039
Traitement et suivi des cohortes	968	1 055	670	20 062	22 755



**TABLEAU 14. PHRC CANCER 2007- 2010 : ÉVOLUTION DU NOMBRE THÉORIQUE DE SOUS-POPULATIONS DE PATIENTS À INCLURE DANS LES PROJETS SÉLECTIONNÉS**

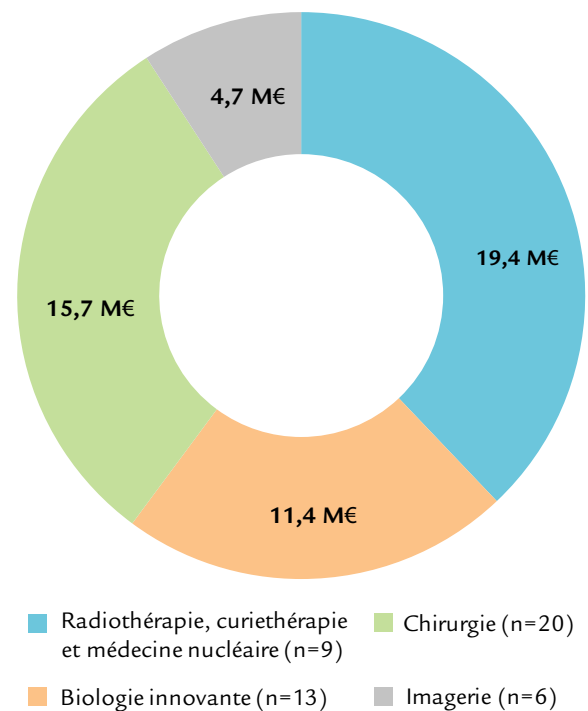
Nombre de patients théoriques	2007	2008	2009	2010	Total
Oncogériatrie (dont oncohématologie)	1 066 (866)	200	70	674 (30)	2 010 (896)
Oncopédiatrie (dont oncohématologie)	1 133 (450)	73	100	15 531 (5 200)	16 837 (5 650)
Hématologie (pédiatrie, adulte et gériatrie)	3 513	4 103	3 152	7 148	17 916

tions spécifiques (Tableau 14) indiquent une très nette augmentation entre 2009 et 2010 et un doublement des inclusions prévues pour les projets d'hématologie (pédiatrie, adulte et gériatrie). Les deux cohortes citées *supra* (dosimétrie et leucémie) expliquent l'importance du chiffre 2010.

#### Le programme de soutien aux techniques innovantes et coûteuses

Le soutien aux techniques innovantes et coûteuses est fortement structuré par le programme STIC mis en place par le ministère de la santé en 2000, pour faciliter la diffusion de prises en charge innovantes sur le territoire national. Il est sous-tendu par un appel à projets annuel et concerne exclusivement les innovations validées par une étape préalable de recherche clinique et pouvant présenter un impact important sur le système de soins et pour les malades. Les projets intègrent obligatoirement une évaluation médico-économique et sont multicentriques. Tous les établissements de santé, quel que soit leur statut, peuvent y participer. Cependant, la coordination des projets est réservée aux équipes des CHU ou des Centres de lutte contre le cancer. Le volet cancérologique des STIC est géré par l'Institut National du Cancer en concertation avec la DGOS depuis 2005.

Des financements importants ont été consacrés

**FIGURE 15. PROGRAMME STIC 2000-2009 : DISTRIBUTION DES PROJETS PAR GRANDS DOMAINES**


aux projets cancérologiques. En effet, plus de 87 M€ leur ont été consacrés entre 2000 et 2009, en particulier au début des années 2000. Cependant, le volume annuel du financement a diminué au cours

du temps, le financement portant essentiellement sur le volet économique des travaux.

Quatre grands domaines bénéficient des crédits de ce programme : radiothérapie, curiethérapie et médecine nucléaire ; biologie innovante ; chirurgie et imagerie (Figure 15).

- Le domaine « radiothérapie, curiethérapie et médecine nucléaire » a bénéficié de fonds importants (plus de 19 M€ entre 2000 et 2006 pour 9 projets. Les technologies étudiées en radiothérapie visent essentiellement à préciser les volumes à irradier de manière à préserver les tissus sains (radiothérapie avec modulation d'intensité, en condition stéréotaxique, guidée par l'image, avec asservissement à la respiration...).
- Treize projets de biologie innovante ont été financés à hauteur de 11 M€. Les facteurs prédictifs validés de la réponse aux thérapeutiques ciblées en cancérologie sont au cœur de cette thématique. La qualité et la reproductibilité des analyses sont un deuxième axe fort des projets financés.
- En chirurgie, il s'agit de promouvoir des techniques moins invasives (coelochirurgie, radiologie interventionnelle) ou moins mutilante (technique du ganglion sentinelle plutôt que curage ganglionnaire d'emblée). D'autres projets visent la chirurgie d'exérèse avec reconstruction immédiate pour améliorer la qualité de vie des patients. En 2009, le projet retenu concerne la chirurgie robotisée du cancer de la prostate. Au total, 20 projets ont été financés entre 2000 et 2009 pour près de 16 M€.
- Les 6 projets d'imagerie ont été financés pour un montant de 4,7 M€. Plusieurs études concourent à l'objectif de ciblage des patients répondeurs aux thérapies innovantes, telle l'évaluation précoce de la réponse aux antiangiogéniques.

#### **2.1.4. Développement d'un programme de recherche pluridisciplinaire pour (1) mieux caractériser les facteurs de risques environnementaux et comportementaux et (2) visant à réduire les inégalités face au cancer (Mesures 2 et 3 du Plan cancer 2009-2013)**

L'INCa propose chaque année un appel à projets libres en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique (SHS-E-SP) qui assure une sélection compétitive des projets par un comité pluridisciplinaire. L'accent est mis en 2010 sur la meilleure compréhension des inégalités de santé et leur prise en compte afin d'assurer plus d'équité et d'efficacité dans la prévention primaire, secondaire et tertiaire.

L'appel libre SHS-E-SP publié en septembre 2009 est le principal outil de soutien de projets de recherche sur ces thématiques. Il visait à soutenir l'identification de stratégies de prévention plus efficaces et à identifier les stratégies d'accompagnement psycho-social des patients pendant et après les traitements. Suite au rapport du Haut comité de la santé publique de 2002<sup>7</sup>, aux travaux plus récents<sup>8</sup> sur le sujet et à l'orientation du Plan cancer 2009-2013, l'accent était mis de façon soutenue, pour cet appel à projets, sur la connaissance des inégalités sociales face au cancer, ainsi que sur les comportements de prévention et les représentations des risques.

Cet appel à projets a attiré 87 dossiers relevant de plusieurs disciplines, 27 (31 %) d'entre eux ont été sélectionnés pour un montant de 5,15 M€.

Neuf des 27 projets financés s'intéressent directement à la problématique des inégalités sociales de santé. Ils permettront de mieux appréhender les déterminants sociaux des trajectoires de soins pour les cancers pédiatriques, les cancers colorectaux, du



7. Ministère de l'emploi et de la solidarité, Haut comité de la santé publique, La santé en France en 2002, Paris, La Documentation Française, 2002

8. A. Leclerc, M. Kaminski, T. Lang, Inégaux face à la santé. Du constat à l'action, La Découverte/INSERM

sein et du poumon ou pour des populations spécifiques (immigrés, personnes âgées) (5 projets), les freins socioéconomiques aux modifications de comportement de dépistage, chez les personnes en situation précaire (actions développées pour le dépistage du cancer colorectal ou actions mises en place contre le tabagisme (2 projets), mais aussi les évolutions sociodémographiques des inégalités de mortalité (1 projet), ainsi que des essais d'interventions d'accompagnement au dépistage (1 projet).

Lors des appels à projets de recherche de 2008, 4 projets relatifs aux inégalités sociales de santé avaient été financés. Ils permettront de disposer d'une description fine des déterminants sociaux de certains cancers (adénomes, colorectal, prostate), d'une analyse des déterminants de la participation à des campagnes de prévention (sein, utérus) ou encore l'étude de chaînes de causalité tout au long de la vie conduisant à des inégalités d'incidence.

La seconde priorité du Plan cancer en matière de recherche intéresse aussi directement les sciences humaines et sociales, l'épidémiologie et la recherche en santé publique à travers la « prise en compte des facteurs individuels et environnementaux » de risques face au cancer.

Cette thématique des risques comportementaux et environnementaux était identifiée dans l'appel libre avec une mention sur les comportements de prévention et les représentations des risques.

Six des 27 projets financés par l'appel libre SHS-E-SP 2010 se focalisent sur cette thématique, pour un montant de 1 M€ :

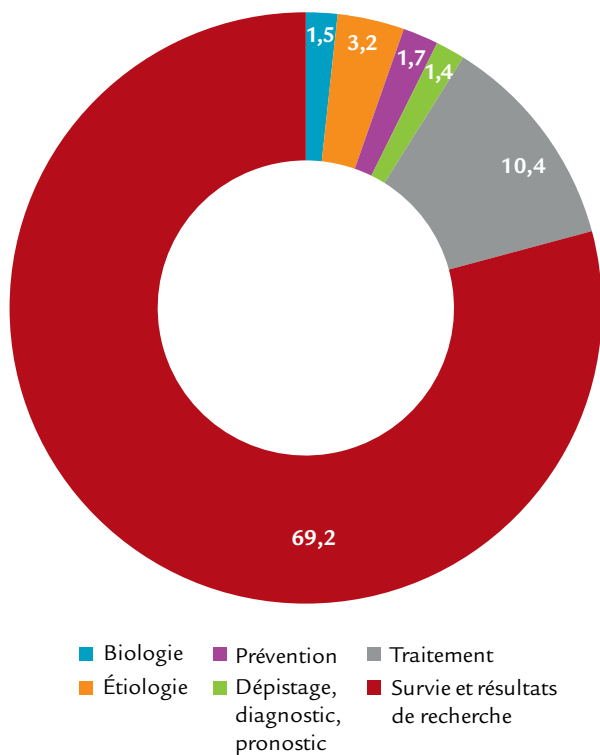
- 2 sont orientés sur les risques de cancers liés à des expositions professionnelles ; l'un de ces projets

- a recours à une approche socioanthropologique ;
- 2 autres concernent les interactions entre les facteurs cancérigènes environnementaux (plus particulièrement l'exposition solaire) et les autres facteurs (génétique, comportement alimentaire, tabagisme, etc.) ;
- 1 projet étudie le lien entre le diabète (et son traitement) et le risque de cancer du sein ;
- enfin 1 projet permettra d'estimer la fraction de mortalité par cancer attribuable au tabac et/ou à l'alcool.

Concernant les recherches portant sur les facteurs de risques environnementaux, l'INCa s'est associé en 2010 à l'appel à projets de recherche (APR) « Environnement et Santé au Travail » (EST) piloté par l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET, devenue aujourd'hui l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, l'ANSES) et a prévu de contribuer à hauteur de 1 à 2 M€. Une orientation spécifique « Cancer » a été introduite dans le champ de l'appel, à partir des orientations du Plan cancer. Les projets attendus pourraient permettre notamment :

- l'intégration dans les études des inégalités de santé notamment environnementales pour assurer plus d'équité et d'efficacité dans l'ensemble des mesures de lutte contre les cancers ;
- l'identification et la caractérisation des risques environnementaux et comportementaux liés aux cancers ainsi que les populations exposées, afin d'assurer une prévention adéquate et répondre aux questions des pouvoirs publics mais aussi de la société ;
- le développement des modèles expérimentaux de l'analyse des effets de l'environnement sur la survenue des tumeurs.

**FIGURE 16. RECHERCHE EN SHS, SANTÉ PUBLIQUE, ÉPIDÉMIOLOGIE 2010 : RÉPARTITION DES INVESTISSEMENTS SELON LES CATÉGORIES CSO**



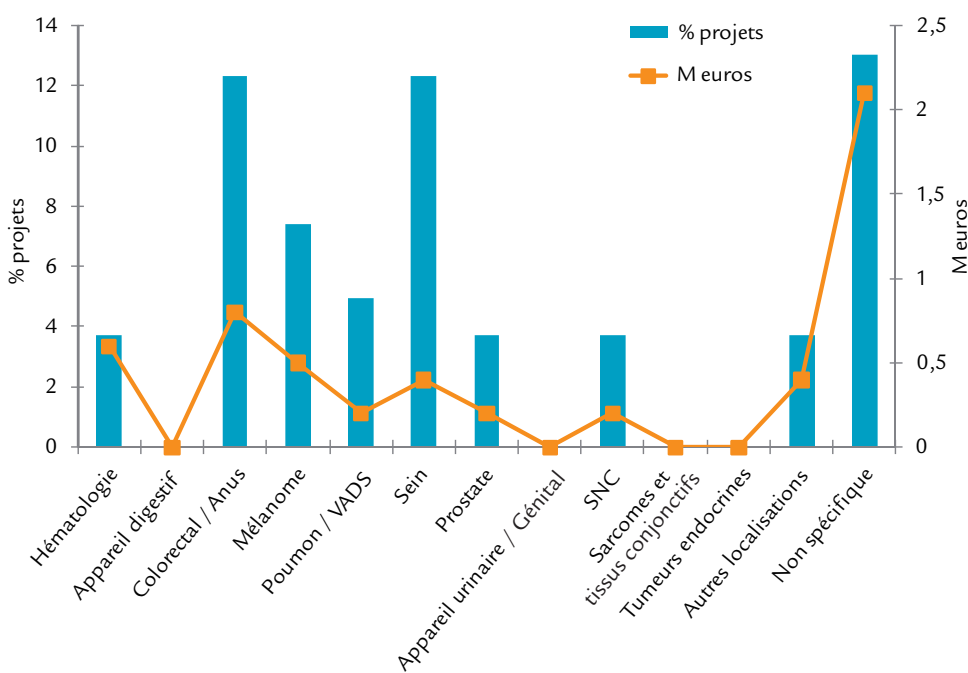
Parmi les 148 projets soumis, une quinzaine couvre les orientations du Plan cancer notamment les risques de cancers liés à des expositions subies tout au long de la vie, en prenant en compte l'exposition vie entière et/ou les interactions entre les facteurs cancérogènes environnementaux et les autres facteurs (génétique, comportement alimentaire, tabagisme, etc.). Quatre d'entre eux bénéficient de données déjà collectées. Les résultats de l'évaluation de cet appel à projets seront connus début octobre.

Dans l'ensemble, les nouveaux projets de sciences humaines et sociales de 2010 portent majoritairement sur le comportement et les analyses des coûts et prestations de soins de santé, près de 70 % du budget global y sont consacrés, soit environ 3,5 M€ (Figure 16). Il s'agit pour l'essentiel d'approches psycho-oncologiques, socioéconomiques et épidémiologiques des trajectoires de prise en charge des patients.

Seize pour cent des projets concernent le cancer colorectal, 10 % concernent le mélanome.

Si l'on prend en compte les projets de SHS-E-SP financés sur quatre ans (2007-2010 - Figure 17), les travaux relatifs au cancer du sein se révèlent mieux représentés (23 %).

**FIGURE 17. RECHERCHE EN SHS, ÉPIDÉMIOLOGIE, SANTÉ PUBLIQUE 2007-2010 : FINANCEMENT ATTRIBUÉ PAR LOCALISATION DE CANCER (TOTAL : 61 PROJETS, 10,7 M€)**



Depuis le lancement du Plan cancer en 2009, le budget global consacré aux études sur l'ensemble des thématiques a plus que doublé et le nombre de projets soumis à l'appel à projets libres à presque doublé (Tableau 15). Le nombre de projets sélectionnés



**TABLEAU 15. RECHERCHE EN SHS, ÉPIDÉMIOLOGIE ET SANTÉ PUBLIQUE 2005-2010 : SYNTHÈSE**

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Total
Projets soumis	16	59	79	64	44	84	346
Projets financés	9	22	24	13	16	27	111
Taux de sélection (%)	56,6	37,3	30,4	20,3	36,4	32,1	32 (moyenne)
Financement (M€)	0,55	1,99	2,28	2,81	2,42	5,15	15,2

tionnés s'est accru quant à lui de près de 70 %. Ces évolutions reflètent un taux de sélection plus sévère (32 % vs 36 %) mais aussi un accroissement du financement moyen par projet qui s'est accru de 26 %, à 190 k€.

En termes de valorisation, en juin 2010, une journée scientifique internationale sur « L'évaluation de la qualité de vie des personnes atteintes de cancer » a permis de dresser un état des lieux des recherches sur cancer et qualité de vie en France, de discuter de leurs enjeux dans la pratique clinique et en santé publique, et de présenter les débats actuels sur ce thème, ainsi que les résultats de recherches récentes financées par l'INCa.

Les questions méthodologiques relatives aux concepts et aux modèles théoriques impliqués par les instruments de mesure ont été abordées. Comment par exemple tenir compte des processus dynamiques d'ajustement des normes de référence des patients dans leurs réponses aux questionnaires ? À quelles conditions la qualité de vie peut-elle être mise en regard d'autres critères de jugement, comme la survie sans progression, dans les essais cliniques ?

Par ailleurs, les études de qualité de vie en cancérologie appellent une réflexion sur les conditions du « transfert » potentiel de leurs résultats dans la pratique clinique, au bénéfice des patients. Les diffé-

rents usages des mesures de la qualité de vie en cancérologie, notamment en pratique clinique de routine (recommandations), en recherche clinique et dans les évaluations médico-économiques des médicaments en santé publique méritaient d'être convoqués et confrontés pour éclairer leur valeur d'outil d'aide à la décision. Ces questions étaient illustrées à travers les résultats d'études sur la qualité de vie dans différentes pathologies cancéreuses (entre autres, gliomes malins, cancer de la prostate, cancers digestifs, cancer du sein). Un éclairage particulier a été apporté au suivi après les traitements et à long terme des conditions de vie des anciens patients et de leur qualité de vie dans ses dimensions socioéconomique et psychologique et leur évolution dans le temps en fonction des trajectoires des malades.

#### **2.1.5. Maintenir le programme de recherche libre en biologie du cancer (Mesure 5 du Plan cancer 2009-2013)**

L'appel à projets libres de recherche biomédicale, récurrent depuis 2005, assure le financement des meilleurs projets originaux dans les différents domaines et disciplines de la recherche cognitive en oncologie. Laissant l'initiative des thématiques à la créativité et à la réactivité des investigateurs, cet appel à projets représente chaque année environ 30 % du budget total des appels à projets de l'Institut (27,8 % en 2009, 26,5 % en 2008, 26 % en 2009, 28 % en 2010 prévisionnel).

**TABLEAU 16. PROGRAMME LIBRE EN BIOLOGIE DU CANCER 2010 : SYNTHÈSE**

Date de lancement	Septembre 2009
Objectifs	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Permettre la réalisation de projets originaux dans les différents domaines de la recherche cognitive et dans toutes les disciplines biomédicales participant à la lutte contre le cancer</li> <li>● Développer la recherche dans des domaines émergents</li> </ul>
Financement	20,8 M€
Résultats	<p><b>Évaluation première étape :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 241 lettres d'intention évaluées</li> <li>● 99 projets sélectionnés</li> <li>● Taux de sélection : 41,0 %</li> </ul> <p><b>Évaluation de la deuxième étape :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 99 dossiers évalués</li> <li>● 43 projets sélectionnés</li> <li>● Taux de sélection : 43,4 %</li> </ul> <p><b>Taux de sélection global : 17,8 %</b></p>

L'appel à projets 2010 (Tableau 16) avait pour objectif de soutenir des projets originaux dans toutes les disciplines de recherche biomédicale participant à la lutte contre le cancer. Il visait ainsi à développer la recherche dans des domaines émergents et à renforcer les collaborations pluridisciplinaires afin de répondre efficacement à une ou plusieurs questions scientifiques.

Le nombre de lettres d'intention (LI), bien qu'inférieur à celui de 2009 (342 LI pour l'appel à projets de 2009), reste très élevé. Ce programme

est le plus attractif de l'Institut en termes de nombre de candidats.

Cette observation permet deux conclusions : (1) ce programme est conforme à ses objectifs, à savoir de soutenir la recherche dans de nombreux domaines et (2) l'INCa s'affirme comme l'organisme de financement sur programme de la recherche en lien avec le cancer, en complément de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) qui finance la recherche d'amont non ciblée.

Le taux de sélectivité de près de 18 % est cohérent avec les recommandations du conseil scientifique

**TABLEAU 17. PROGRAMME LIBRE EN BIOLOGIE DU CANCER 2010 :  
TYPOLOGIE DES PROJETS DE RECHERCHE SELON LA CLASSIFICATION CSO**

PLBIO 2010	CSO 1 Biologie	CSO 2 Étiologie	CSO 3 Prévention	CSO 4 Early Dépistage précoce	CSO 5 Traitement	CSO 6 Lutte contre le cancer	CSO 7 Modèles scientifiques
% projets	59,3 %	2,3 %	0,0 %	8,1 %	24,4 %	2,3 %	3,5 %
Budget	12 817 162	446 000	-	1 603 102	4 764 100	550 000	618 000
% budget	61,6 %	2,1 %	0,0 %	7,7 %	22,9 %	2,6 %	3,0 %



**TABLEAU 18. PROGRAMME LIBRE EN BIOLOGIE DU CANCER 2010 :  
ANALYSE TYPOLOGIQUE DES PROJETS FINANCÉS**

Typologie des projets		Nombre de projets	% par rapport au nombre total de projets
Biologie liée au cancer	Mécanismes cellulaires de la transformation	13	30,2 %
	Étude de facteurs exogènes cancérogène	2	4,7 %
	Pathologie liée au cancer	1	2,3 %
Immunologie	Interaction hôte-tumeur	6	14,0 %
	Immunologie	1	2,3 %
Génomique	Mécanismes génétiques de la transformation	6	14,0 %
	Mécanismes épigénétiques de la transformation	2	4,7 %
	Imagerie	2	4,7 %
Thérapeutique	Cibles thérapeutiques et développement de nouveaux traitements	6	14,0 %
	Réponse au traitement	2	4,7 %
	Modèles scientifiques	2	4,7 %

international de l'INCa et les standards internationaux.

En accord avec les objectifs de ce programme, près de 60 % des projets sélectionnés en 2010 ont pour thème l'étude des mécanismes biologiques de la transformation (Tableau 17). De plus, près d'un quart des projets s'intéressent au traitement du cancer.

Une analyse scientifique plus fine (Tableau 18) montre que ces derniers se concentrent exclusivement sur des études très en amont du développement clinique (recherche et validation de cibles originales, développement et évaluation de nouvelles molécules, etc.). Ce chiffre a augmenté de 30 % par rapport à l'an dernier (en 2009, 18,5 % des projets s'intéressaient au traitement). Cette augmentation pourrait s'expliquer par le succès des thérapies ciblées qui ont suscité le développement de nouvelles approches visant des cibles originales.

Près d'un tiers des projets ciblent les mécanismes cellulaires de la transformation (voies de signalisation impliquées dans le stress oxydatif et l'inflammation, dérégulation de la traduction et de la réplication, fonctions des petits ARN non-codants). Les projets de génomique (génétique et épigénétique) représentent près de 20 % des projets : 6 projets de génétique se concentreront sur la synthèse et/ou la réparation de l'ADN ainsi que sur l'identification et la caractérisation fonctionnelle d'oncogènes ; les 2 projets d'épigénétique portent sur la méthylation de certains gènes et les protéines régulatrices de la méthylation.

Près de 20 % des projets s'intéressent aux approches thérapeutiques : 6 projets ont pour objectif de rechercher de nouvelles cibles et/ou d'évaluer de nouvelles molécules ; 2 projets se focalisent sur la réponse aux traitements, l'un sur la réponse biologique des tissus sains et tumoraux aux radia-



**TABLEAU 19. PROGRAMME LIBRE EN BIOLOGIE DU CANCER 2010 :  
FINANCEMENT ATTRIBUÉ PAR LOCALISATION DE CANCER**

	% projets	€	% budget
Hématologie	9,3 %	2 116 000	10.2%
Appareil digestif	7,0 %	1 550 000	7.5%
Colorectal/Anus	4,7 %	900 000	4.3%
Mélanome	2,3 %	303 600	1.5%
Poumon/VADS	7,0 %	2 188 000	10.5%
Sein	10,5 %	1 949 203	9.4%
Prostate	1,2 %	300 000	1.4%
Appareil urogénital	2,3 %	464 360	2.2%
SNC	7,0 %	1 295 000	6.2%
Sarcomes et tissus conjonctifs	2,3 %	404 000	1.9%
Tumeurs endocrines	2,3 %	120 000	0.6%
Non spécifique	44,2 %	9 208 200	44.3%
<b>Total</b>	<b>100,0 %</b>	<b>20 798 363</b>	<b>100,0 %</b>

tions MRT (Microbeam Radiation Therapy) ; l'autre sur la réponse cellulaire aux agents inducteurs de stress métabolique.

L'immunologie concerne 16 % des projets : 6 projets étudient les interactions hôte-tumeur (recrutement et régulation des cellules immunitaires dans le microenvironnement tumoral) ; 1 projet étudiera plus précisément les signaux de stress et les fonctions antitumorales des lymphocytes gamma-delta.

Trois projets portent sur les processus biologiques liés au cancer : 2 projets étudient le mécanisme d'action de deux virus oncogènes (HTLV et EBV) afin de développer de nouvelles thérapies et 1 projet caractérise les mécanismes de l'atrophie musculaire conduisant à la cachexie liée au cancer.

L'imagerie est développée dans 2 projets : l'un devrait permettre le développement d'un biosenseur fluorescent pour l'imagerie optique non invasive des kinases cycline-dépendantes et l'autre le développement d'une technique d'imagerie intravitale pour visualiser les lymphocytes infiltrant les tumeurs.

Enfin, 2 projets ont pour objectif l'établissement de modèles expérimentaux animaux de pathologies, l'ostéosarcome et le cancer du sein.

Concernant le type de tumeurs concernées par les projets de biologie du cancer (Tableau 19), le principal constat est qu'on assiste à une forte augmentation des projets non spécifiques d'un type tumoral (44,2 % des projets en 2010 contre 27,8 % en 2009). Dans les projets 2010, les investigateurs focalisent davantage leurs recherches sur des méca-



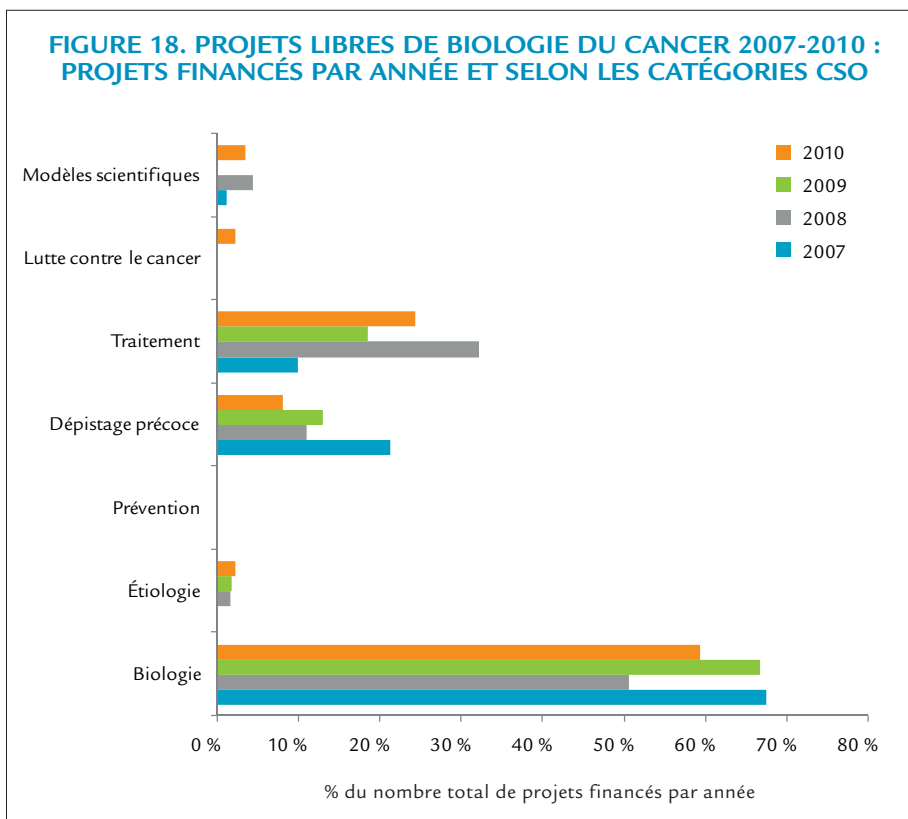
**TABLEAU 20. PROGRAMME LIBRE EN BIOLOGIE DU CANCER 2007-2010 : SYNTHÈSE**

Année	2007	2008	2009	2010
Dossiers déposés	106	145	342	241
Dossiers sélectionnés 1 <sup>re</sup> étape (Lettres d'intention)	-	-	80	99
Dossiers sélectionnés 2 <sup>ème</sup> étape (dossiers complets)	40	30	27	43
Taux de sélectivité global	37,7 %	20,7 %	7,9 %	17,8 %
Budget moyen par projet (k€)	360 (200 - 545)	450 (200 - 700)	500 (200 - 900)	484 (120 - 938)
Durée moyenne des projets	32,7 (24 - 36)	36 (36)	36 (24-60)	36,3 (24 - 48)
Budget (M€)	14,4	13,5	13,5	20,8

nismes généraux de l'initiation ou du développement tumoral, indépendamment de l'organe atteint. Cette observation est cohérente avec

l'analyse de la typologie des projets qui montrent que les projets se focalisent en majorité sur les mécanismes généraux de l'initiation et/ou du développement tumoral, ainsi que

sur la recherche de cibles et de thérapies pouvant être appliquées dans plusieurs pathologies.

**FIGURE 18. PROJETS LIBRES DE BIOLOGIE DU CANCER 2007-2010 : PROJETS FINANCÉS PAR ANNÉE ET SELON LES CATÉGORIES CSO**


Le taux de sélectivité moyen s'établit à 21 %, cohérent avec les taux de sélectivité des autres agences de moyens internationales. Le fait qu'en 2009 le taux de sélectivité soit tombé au dessous de 10 % peut s'expliquer par une attractivité très largement accrue du programme (2 fois plus de projets soumis qu'en 2008), alors que le budget global alloué n'a pas été modifié (Tableau 20).

Le budget moyen alloué par projet sur la période 2007-2010 est de 450 k€, cohérent

avec le financement de ce type de projet sur une durée moyenne d'environ 3 ans. Après 2007, ce budget moyen s'est stabilisé et la variation autour de cette moyenne est restée faible (environ 10 %).

L'analyse de la typologie CSO des projets financés dans le cadre de ce programme de recherche en biologie du cancer, entre 2007 et 2010 (Figure 18) montre qu'en accord avec les objectifs de ce programme, plus de la moitié des projets (60 %) proposent des approches de biologie fondamentale. L'analyse de l'évolution par année de cette typologie montre que la part de chacune des catégories est peu modifiée (20 % pour le traitement,

entre 1 et 2 % pour l'étiologie), à l'exception du diagnostic précoce dont la proportion diminue régulièrement depuis l'institution de l'appel à projets en recherche translationnelle.

Au cours des quatre dernières années, 140 projets ont été financés dans le cadre du programme « Recherches Biomédicales – Projets Libres » et portent sur différents cancers (Figure 19).

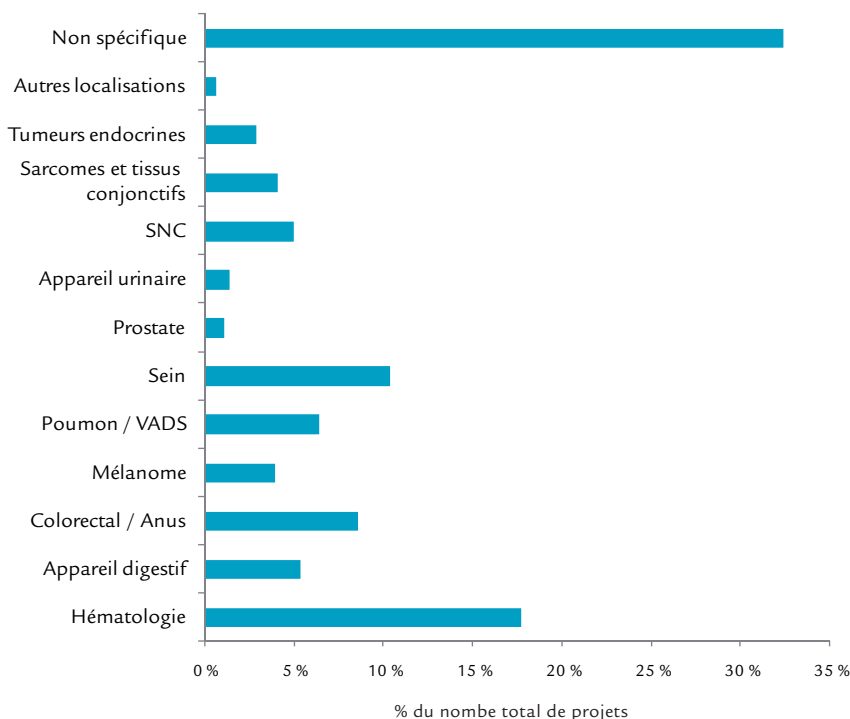
Bien que la majorité des projets s'intéressent à un organe en particulier, près d'un tiers d'entre eux ne sont pas spécifiques d'un type de cancer. Les deux localisations tumorales les plus étudiées dans le

cadre de ce programme sont les tumeurs hématologiques (18 %) et le sein (10 %). Viennent ensuite les cancers colorectaux (8,5 %), le poumon/VADS (6,5 %), les tumeurs digestives (5,5 %) et les tumeurs du SNC (5 %).

L'analyse de l'évolution par année du type de tumeurs étudié montre que la part des mécanismes généraux (plus fondamentaux) des projets augmente significativement en 2010. En revanche, la part des études portant sur les tumeurs hématologiques, stable à 20 % entre 2007 et 2009, a subi une forte baisse (près de 65 % de diminution) en 2010, compensée par la diversification des tissus étudiés, notamment le SNC, le poumon/VADS et l'appareil digestif.



**FIGURE 19. PROJETS LIBRES DE BIOLOGIE DU CANCER 2007-2010 : FINANCEMENT ATTRIBUÉ PAR LOCALISATION DU CANCER**



### 2.1.6. Renforcement du programme de génomique du cancer (Mesure 5 du Plan cancer 2009-2013)

L'International Cancer Genome Consortium, ICGC, constitue un des projets globaux de recherche biomédicale des plus ambitieux depuis le projet Génome Humain. Il envisage de séquencer 25 000 génomes de cancers, et de créer une base de données accessible aux chercheurs du monde entier, dans le but

d'améliorer notre compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans le cancer, afin de concevoir et de définir de nouvelles stratégies de prévention, de diagnostic et de traitement.

La contribution française à ce programme est coordonnée et financée par l'INCa. Les avancées du programme viennent d'être présentées dans la revue *Nature* en avril 2010 (International network of cancer genom projects, *Nature* 464, 993-998).

**TABLEAU 21. PROJETS DE GÉNOMIQUE DU CANCER ENGAGÉS PAR LES DIFFÉRENTS PAYS PARTENAIRES DU CONSORTIUM ICGC**

Pays du consortium ICGC	Organismes financeurs	Types de tumeurs
Allemagne	<ul style="list-style-type: none"> <li>Federal Ministry of Education and Research</li> <li>German Cancer Aid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cerveau</li> </ul>
Australie	<ul style="list-style-type: none"> <li>National Health and Medical Research Council</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ovaire</li> <li>Pancréas</li> </ul>
Canada	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ontario Institute for Cancer Research</li> <li>Ontario Ministry of Research and Innovation</li> <li>Canada Foundation for Innovation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pancréas</li> </ul>
Chine	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chinese Cancer Genome Consortium</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cancer Gastrique</li> </ul>
Espagne	<ul style="list-style-type: none"> <li>Spanish Ministry of Science and Innovation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leucémie lymphoïde chronique</li> </ul>
France	<ul style="list-style-type: none"> <li>Institut National du Cancer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sein</li> <li>Foie</li> <li>Prostate</li> </ul>
Inde	<ul style="list-style-type: none"> <li>Department of Biotechnology Ministry of Science and Technology</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cavité orale</li> </ul>
Italie	<ul style="list-style-type: none"> <li>University of Verona</li> <li>Italian Ministry of Education, University and Research</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pancréas</li> </ul>
Japon	<ul style="list-style-type: none"> <li>RIKEN</li> <li>National Institute of Biomedical Innovation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Foie</li> </ul>
Royaume-Uni	<ul style="list-style-type: none"> <li>The Wellcome Trust</li> <li>Breakthrough Breast Cancer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sein</li> </ul>
Union européenne	<ul style="list-style-type: none"> <li>Commission européenne FP7</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sein</li> <li>Rein</li> </ul>
<b>Atlas du génome du cancer (États-Unis)</b>	<b>Organismes financeurs</b>	<b>Types de tumeurs</b>
États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>National Institutes of Health</li> <li>National Cancer Institute</li> <li>National Human Genome Research Institute</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cerveau</li> <li>Côlon</li> <li>Poumon</li> <li>Ovaire</li> <li>Leukemia</li> </ul>

Le programme est coordonné sur la base d'une répartition entre les pays partenaires de l'analyse systématique par le séquençage complet des génomes, les études des transcriptomes et des épigénomes de plus de 25 000 tumeurs.

Les organisations membres et les centres qui prennent part à l'ICGC se sont engagés sur des normes relatives au respect du consentement éclairé et des règles éthiques communes afin de garantir que les échantillons soient codés et stockés de manière à ce que l'identité des participants aux études soit protégée. De plus, tous les participants du consortium s'engagent à ne pas déposer de demande de brevet ni à revendiquer de propriété intellectuelle basée sur les données brutes issues des projets de l'ICGC.

Les projets de génomique du cancer engagés par le consortium ICGC recouvrent aujourd'hui 11 pathologies cancéreuses (Tableau 21). Les pro-

jets de l'Atlas nord-américain pour le génome du cancer participent également au consortium.

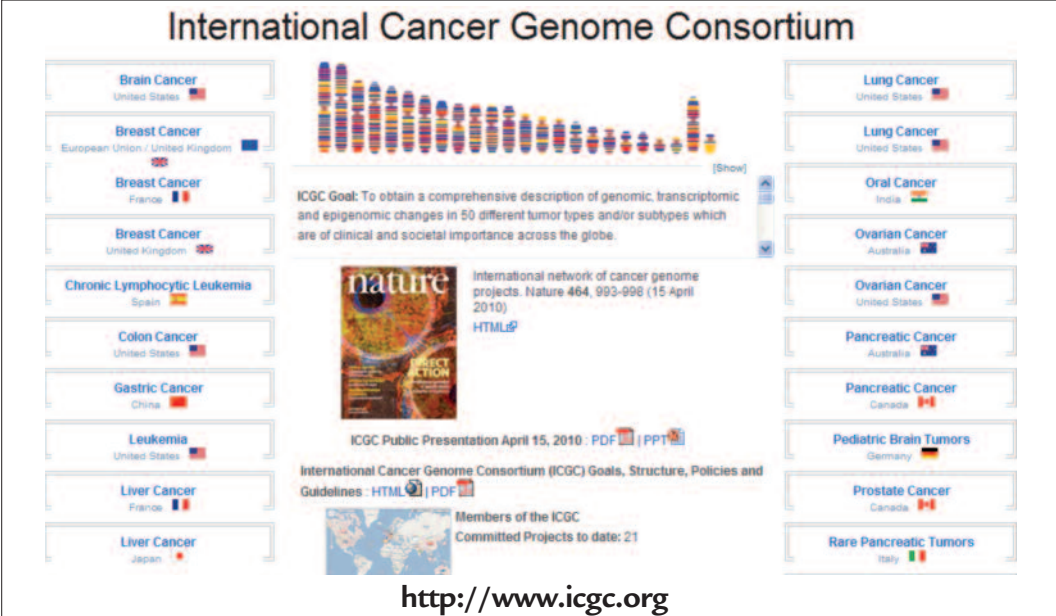
### L'avancement des projets français

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

L'INCa s'est engagé, dans une première phase, à produire les données d'analyse génomique du cancer du foie et du cancer du sein HER2+.

### Programme de génomique du cancer du foie

Le programme est coordonné pour la partie biologique par le Dr Jessica Zucman-Rossi (Inserm U674,



**International Cancer Genome Consortium**

ICGC Goal: To obtain a comprehensive description of genomic, transcriptomic and epigenomic changes in 50 different tumor types and/or subtypes which are of clinical and societal importance across the globe.

International network of cancer genome projects. *Nature* 464, 993-998 (15 April 2010)

ICGC Public Presentation April 15, 2010: PDF | PPT

International Cancer Genome Consortium (ICGC) Goals, Structure, Policies and Guidelines: HTML | PDF

Members of the ICGC  
Committed Projects to date: 21

<http://www.icgc.org>



CEPH), le séquençage étant sous la responsabilité du CNG-CEA (Mark Lathrop et Ivo Gut). Les 14 tumeurs sélectionnées pour la phase pilote du programme sont issues du réseau national des biobanques de tumeurs du foie qui regroupe aujourd'hui plus de 1 000 tumeurs d'étiologies différentes : alcool, hépatite B ou C, etc., et représentent environ 10 % de l'ensemble des hépatocarcinomes.

Les premiers résultats du programme de séquençage de l'hépatocarcinome ont été obtenus à partir de tumeurs préalablement analysées au moyen d'un séquençage classique, de biopuces Affymetrix dédiées à l'analyse du transcriptome, du profilage de l'expression des micro-ARN, de CGH arrays, de GWAS et de données cliniques exhaustives.

Le séquençage du génome entier de 7 paires tumeurs/tissus sains a été réalisé à ce jour (couverture du génome 20-35 X, Illumina GA2X). Les étapes de validation sur des échantillons de 80 carcinomes hépatocellulaires et des lignées cellulaires sont en cours.

**Programme de génomique du cancer du sein**

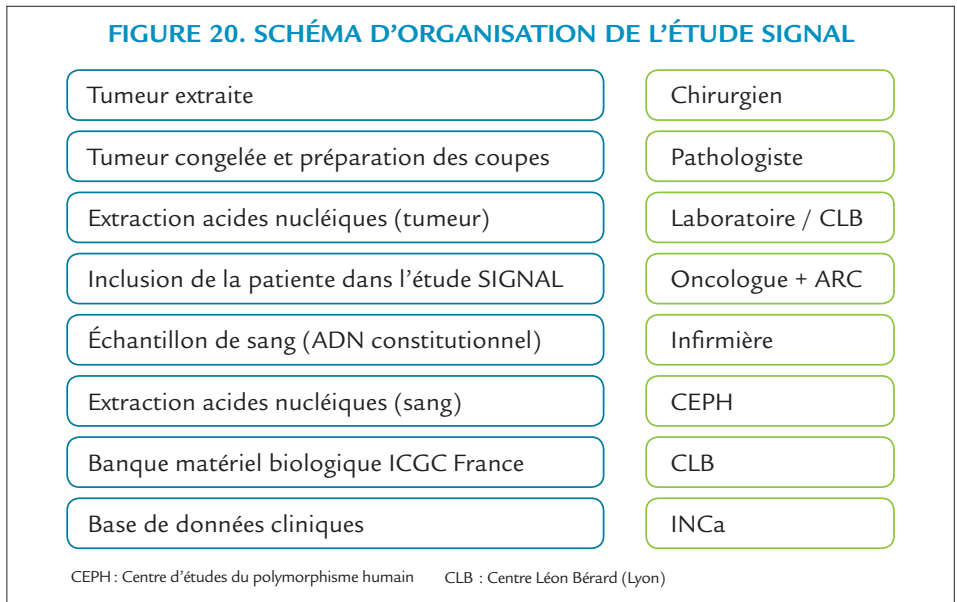
Le programme Cancer du sein est sous la responsabilité du Pr Gilles Thomas (Synergie Lyon cancer).

Ce programme s'appuie sur l'essai SIGNAL (Figure 20) promu par l'INCa, lancé pour permettre l'inclusion rétrospective et prospective des patientes dans deux programmes complémen-

taires, l'un français dans le cadre du consortium de l'ICGC centré sur les cancers du sein HER2+, l'autre européen (BASIS), coordonné par Michael Stratton, centré sur les cancers du sein HER2-.

Le projet BASIS (Breast Cancer Somatic Genetics Study) est coordonné par le Wellcome Trust Sanger Institute (Royaume-Uni) et rassemble 13 partenaires institutionnels dans 8 pays dont l'INCa. Ce projet, qui a débuté le 1<sup>er</sup> juillet 2010, bénéficie d'un financement de la Commission européenne de 10,5 M€ pour une durée de 4 ans. Il vise à étudier les altérations génétiques somatiques dans les cancers du sein (HER2-). Dans ce cadre, l'INCa contribue à la fourniture de matériel tumoral et à leur codification/évaluation, ainsi qu'aux analyses et à l'intégration des données.

Dès l'automne 2008, 4 centres de lutte contre le cancer ont été impliqués pour l'obtention et la sélection des tumeurs, 5 autres centres devraient rejoindre le réseau courant 2010.



L'année 2009 a été consacrée à l'optimisation des conditions de sélection des échantillons dans les différents centres, ainsi qu'à la répartition des analyses de génomique entre les centres compétents.

L'objectif principal est de contribuer à dresser le répertoire des altérations génétiques survenant dans le cancer du sein, par le séquençage complet de 50 tumeurs HER2+ et de 150 tumeurs HER2-, ER+.

Les objectifs secondaires sont de déterminer la relation entre les altérations génétiques observées dans les tumeurs du sein et leurs caractéristiques :

- cliniques : anatomopathologie, envahissement ganglionnaire, survie sans récurrence, survie globale ;
- épidémiologiques : exposition aux carcinogènes ;
- moléculaires : méthylation de l'ADN, transcriptome, protéome, métabolome.

## 2.2. LE RENFORCEMENT DES RÉSEAUX, STRUCTURES ET INFRASTRUCTURES

Au-delà des crédits de programmes et pour répondre aux objectifs des Plans cancer, l'INCa s'est engagé dans une politique de soutien à la structuration des actions de recherche.

### 2.2.1. Réseaux de recherche, centres de traitement des données et suivi des inclusions

Le soutien apporté par l'INCa s'articule autour d'actions visant à coordonner les centres de traitements des données et à assurer le suivi des inclusions dans les essais cliniques. De plus, le maintien du registre des essais en cancérologie représente une activité centrale de l'Institut afin de mettre à disposition des informations fiables, régulièrement mises à jour et de grande qualité sur le site internet de l'INCa.

Pour l'aider dans ses missions, l'INCa s'est appuyé depuis son origine sur des groupes de travail thématiques par organe (Groupes de recherche clinique, GRC).

#### Liste des 9 groupes de recherche clinique de l'INCa (composition des groupes disponible sur le site internet de l'INCa).

- GRC Cancérologie digestive
- GRC Gynécologie
- GRC Leucémies aiguës et Hémopathies myéloïdes
- GRC Hématologie lymphoïde
- GRC Peau et tissus conjonctifs
- GRC Poumon ORL
- GRC Urologie
- GRC Sein
- GRC Tumeurs du système nerveux et tumeurs endocrines

#### Mobilisation des groupes de recherche clinique

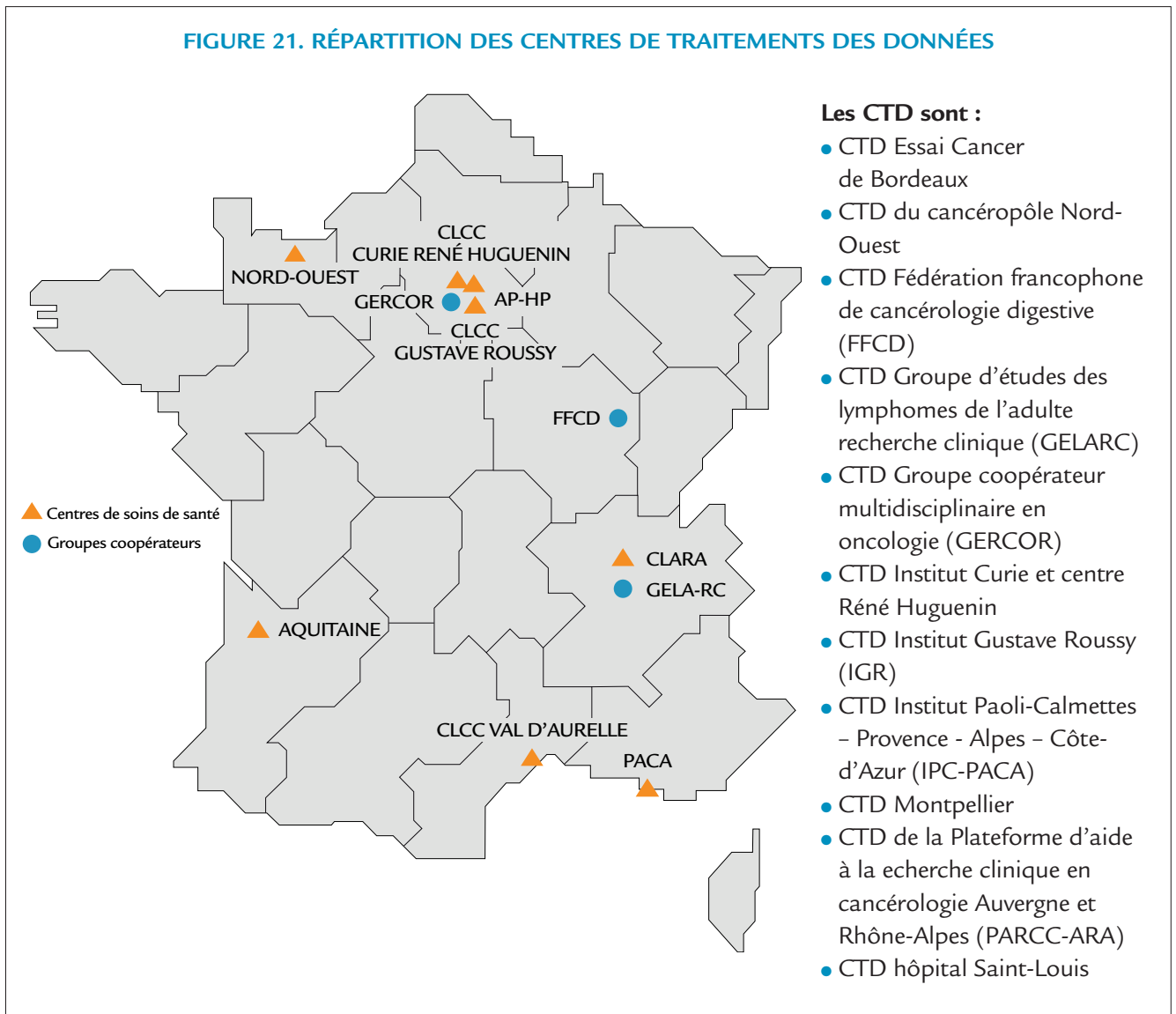
Leur mission est de contribuer à mettre en place la stratégie et les actions relatives aux essais cliniques du département de la recherche clinique de l'INCa, de favoriser et de fédérer les essais des groupes coopérateurs impliqués dans la conception et la conduite des essais cliniques.

La mission des GRC s'inscrit sur une période de 4 ans, la moitié des membres du groupe étant renouvelée tous les 2 ans.

Des interactions entre DRCI et GRC, *via* l'INCa, sont développées en particulier avec les groupes coopérateurs, afin de faire émerger de grands projets cancérologiques de stratégie thérapeutique, en vue d'une soumission aux appels à projets (PHRC Cancer). Les GRC sollicitent les DRCI pour inciter au regroupement des équipes, les DRCI sont invitées à solliciter les GRC concernés pour avis (par exemple, faisabilité des projets).



FIGURE 21. RÉPARTITION DES CENTRES DE TRAITEMENTS DES DONNÉES



L'INCa facilite ainsi la fédération des grands acteurs de la recherche clinique et notamment l'engagement des groupes coopérateurs à mettre en place quelques grands essais cliniques, tels que des essais pragmatiques avec des critères d'éligibilité, d'inclusion et de non-inclusion suffisamment souples pour permettre la large inclusion des patients habituellement peu

représentés dans les essais cliniques ou atteints de cancers rares : enfants, personnes âgées, existence de métastases de tumeurs solides, hématologie maligne.

En 2010, parmi les 25 projets nationaux qui ont fait l'objet d'un soutien par les GRC et qui ont été présentés au PHRC, 17 d'entre eux ont été sélection-



nés par le comité international de sélection du PHRC. Cette action se traduit également par des avancées majeures concernant la fusion des groupes myélomes, cancers colorectaux, cancers bronchiques et lymphomes. Ainsi, plusieurs des projets PHRC retenus sont portés au niveau national par la communauté des chercheurs et cliniciens du domaine.

#### La coordination des centres de traitement de données

Onze centres de traitement de données (CTD) ont été mis en place dès 2007 (Figure 21). Depuis 2009 leur financement est assuré par le ministère de la santé (DGOS). Leurs missions consistent notamment à fournir l'aide logistique permettant de garantir la qualité des données recueillies et à apporter une expertise méthodologique pour la conception des études.

La coordination des CTD, assurée par l'INCa, permet l'animation du groupe de travail spécifique constitué de 6 responsables des centres, dont l'objectif est de permettre la mise en place d'un réseau des centres, d'évaluer leurs activités, de partager des données de recherche clinique dans le but de conduire des projets collaboratifs, notamment des méta-analyses.

Pour la deuxième année consécutive, l'activité des CTD a été évaluée grâce à l'analyse de leurs rapports d'activité annuels. Le financement octroyé par le ministère de la santé permet le recrutement de personnels (de 2,75 à 42,5 équivalents temps pleins – ETP – sont affectés aux activités des CTD), les CTD reçoivent des financements par d'autres sources leur permettant d'assurer la prise en charge des projets de recherche. Les activités des CTD sont variables selon leur taille et on recense, par CTD, de 10 à 135 projets de recherche

biomédicale incluant des patients en 2009. Entre 62,5 % et 100 % de ces recherches sont des essais thérapeutiques (34,4 % et 45,5 % dans deux CTD), de phases I à III. Certains de ces essais thérapeutiques sont d'envergure internationale.

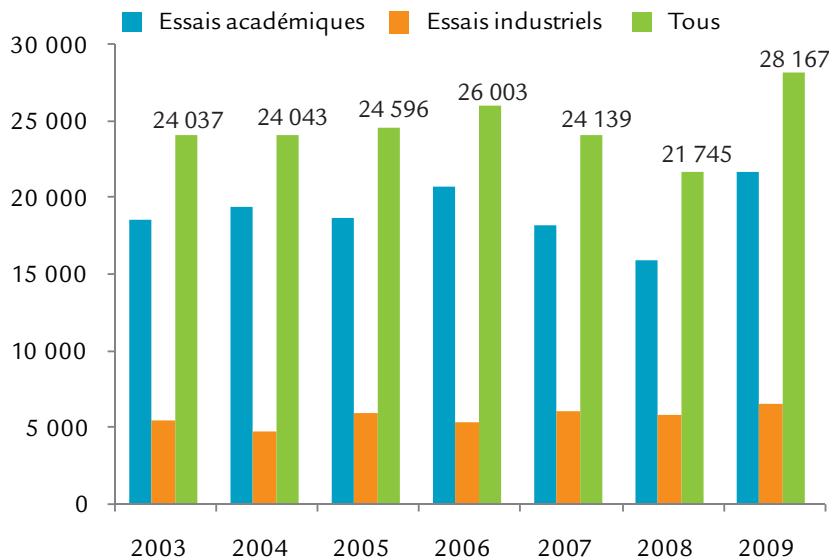
La taille des études varie elle aussi, puisqu'on compte de 700 à 4 000 patients inclus dans les études gérées par les CTD depuis leur mise en place. Les essais sont très largement de promotion académique, à l'exception d'une seule étude de promotion industrielle. Pour l'année 2009, les CTD ont analysé, par centre, de 5 à 16 projets de recherche biomédicale, et le nombre de publications annuelles par CTD varie de 3 à 57, rapportant des résultats d'essais cliniques, mais également d'autres études, en particulier des articles méthodologiques.

À côté des études portées directement par les centres de traitement des données, la plupart des CTD ont apporté une aide méthodologique à plusieurs projets en 2009, conduit eux-mêmes des projets méthodologiques (de 2 à 8 projets par centre) et réalisé des expertises de projets de recherche, notamment dans les appels à projets gérés par l'INCa.

#### Le suivi des inclusions dans les essais en cancérologie

L'enquête annuelle menée par l'INCa auprès des établissements de santé ayant bénéficié de financements dans le cadre du précédent Plan cancer a permis d'évaluer l'activité de recherche clinique en cancérologie en 2009. L'ensemble des structures a répondu à l'enquête et on compte au niveau national, une nette augmentation de 30 % du nombre de patients inclus dans les essais cliniques: 36 % pour les patients inclus dans les essais académiques et 12 % pour les patients inclus dans les essais industriels.

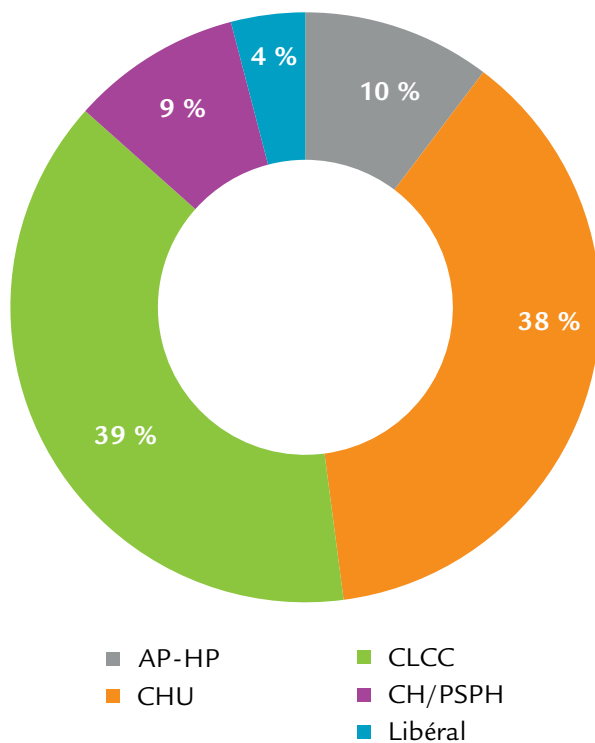


**FIGURE 22. NOMBRE DE PATIENTS INCLUS DANS DES ESSAIS CLINIQUES EN CANCÉROLOGIE 2003-2009**


La figure 22 présente l'évolution des inclusions recensées par l'enquête annuelle de l'INCa et la figure 23 la répartition des inclusions selon le type de structures.

L'inclusion dans les essais réalisés dans les CLCC est augmentée de 17 % par rapport à 2008, et de 29 % dans les CHU.

L'estimation du nombre de patients inclus dans des essais académiques/nombre de patients inclus dans des essais industriels est = 76 %/24 % aussi bien pour les CHU que les CLCC.

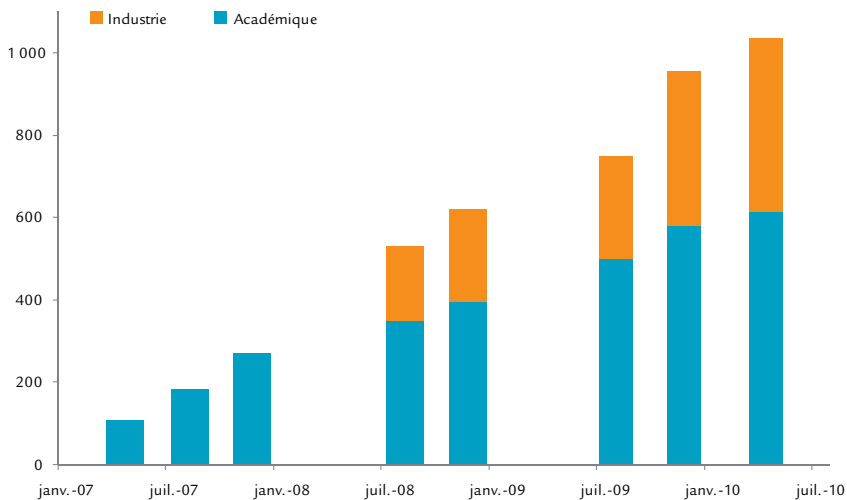
**FIGURE 23. RÉPARTITION DES INCLUSIONS PAR TYPE DE STRUCTURE CLINIQUE**


#### Le suivi de l'activité des équipes mobiles de recherche clinique EMRC

Depuis 2007, 26 équipes mobiles de recherche clinique sont financées pour accompagner les études de recherche clinique en cancérologie menées sur le territoire dans des établissements publics ou privés. L'INCa assure leur coordination au niveau national.

La courbe globale d'activité des établissements ayant bénéficié d'EMRC montre une augmentation régulière du nombre de patients inclus depuis la mise en place de cette mesure : 73 % en 2 ans. Une évaluation exhaustive de l'activité de chaque équipe sera effectuée par un comité ad-hoc d'ici fin octobre 2010. Il existe des disparités entre les différentes équipes en termes d'activité ; le nombre de patients inclus par site varie de 1 à 114 ; le nombre de

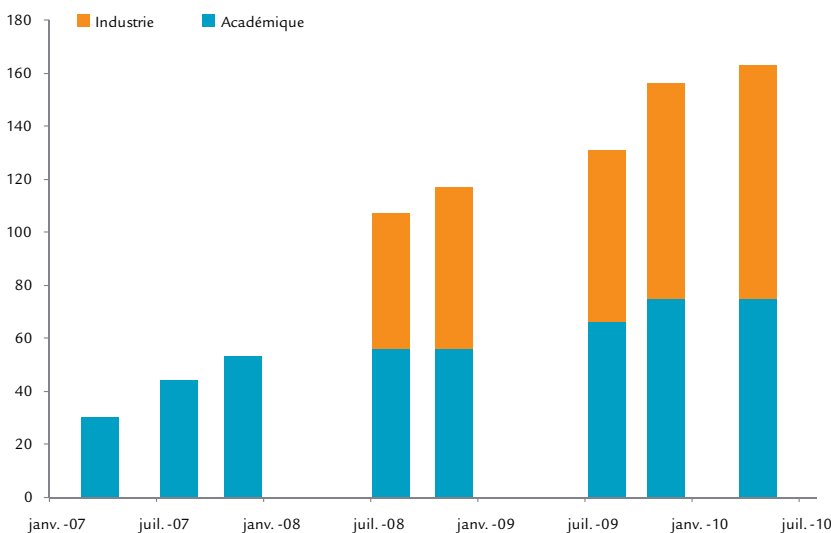
**FIGURE 24. NOMBRE D'ESSAIS CLINIQUES EN ONCOLOGIE ENREGISTRÉS DANS LE REGISTRE INCa**



patients inclus par ETP varie de 4 à 114. Une harmonisation de ces variables s'avère indispensable, ainsi qu'une nouvelle répartition des personnels, basée sur l'activité effective.

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

**FIGURE 25. NOMBRE DE PROMOTEURS DES ESSAIS CLINIQUES EN ONCOLOGIE**



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

Depuis février 2010, le cap des 1 000 essais affichés a été atteint. En juin 2010, 1 033 essais cliniques étaient affichés dans le registre (Figure 24) : 60 % d'entre eux étaient des essais à promotion académique (Figure 25). Ainsi, entre juillet 2009 et juin 2010, le nombre total d'essais affichés a augmenté d'environ 40%.

Cette augmentation est en partie expliquée par la mise en



NOMBRE D'ESSAIS ENREGISTRÉS AVANT JUIN 2010			
	<b>1 033</b>	<b>Intervention</b>	
	612	● Médicament	844
● En attente d'ouverture	53	● Radiothérapie	121
● Ouverts	568	● Imagerie	59
● Clos	412	● Chirurgie	48
		● Greffe	37
		● Pharmacologie - Recherche de Transfert	83
● Sein	160		
● Prostate	52		
● Appareil respiratoire	118	<b>Phase</b>	
● Côlon et rectum	91	● I	78
● Voies aérodigestives supérieures (VADS) et ORL	55	● I-II	64
● Foie et voies biliaires	53	● II	389
● Appareil urinaire	39	● II-III	18
● Appareil génital féminin	52	● III	309
● Appareil digestif (autre que côlon et rectum)	57	● IV	24
● Peau - Mélanomes	30	● Sans	151
● Sang - Hématologie	217		
● Système nerveux	56		
● Sarcomes	31	<b>Financement</b>	
● Appareil génital masculin	7	● Public	153
● Système endocrinien	19	● Industriel	185
● Métastases	55	● Mixte	53
● Autres	95	● Non précisé	221

œuvre de la collaboration entre l'INCa et l'Afssaps. En effet, l'INCa et l'Afssaps ont signé une convention de collaboration le 21 décembre 2009 par laquelle l'Afssaps « s'engage à transmettre, sous forme électronique à l'INCa, les données figurant dans le répertoire des recherches biomédicales autorisées portant sur des médicaments à usage humain ». Cette transmission mensuelle est mise en œuvre depuis janvier 2010. Elle a concerné au total 185 essais cliniques médicamenteux dans le

domaine de la cancérologie : 136 nouveaux essais cliniques et 49 mises à jour d'essais cliniques. Elle a ainsi permis d'enrichir le registre des essais cliniques en cancérologie de l'INCa de 86 nouveaux essais cliniques médicamenteux (non répertoriés par les autres sources de l'INCa) entre janvier et juin 2010.

Le registre des essais cliniques a reçu plus de 35 000 visites au cours du mois de mai 2010.

**TABLEAU 22. PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES SOUTENUES POUR L'INCa, 2008-2010**

	Nombre de plateformes soutenues par l'INCa entre 2008 et 2010	Localisation des plateformes
Criblage, pharmacologie et chimiothèque	5	Grenoble, Illkirch, Montpellier, Paris, Toulouse
Génomique et transcriptomique	5	Illkirch, Marseille (x 2), Montpellier, Nantes
Protéomique	2	Marseille, Villeneuve d'Ascq
Imagerie in vivo	3	Caen, Grenoble, Orsay
Imagerie cellulaire	4	Montpellier, Paris (x 3)
Immunomonitoring	1	Marseille
Biologie structurale, biophysique	1	Illkirch
Animalerie, exploration fonctionnelle	3	Lyon, Marseille, Orléans

### 2.2.2. Les plateformes technologiques, les ressources biologiques et les tumorothèques

Une contribution de l'INCa est apportée aux programmes pilotés par le GIS IBISA pour les plateformes technologiques et les ressources biologiques. En 2010, l'INCa soutient 7 nouvelles plateformes technologiques et depuis 2008, ce sont 24 plateformes spécifiquement dédiées aux domaines de recherche en cancérologie (Tableau 22) et 2 centres de ressources biologiques qui ont été financés pour un montant total de 5,1 M€.

Les ressources biologiques conservées dans les tumorothèques constituent un outil essentiel pour le développement de projets scientifiques en biologie et en cancérologie. Les actions mises en œuvre par la direction de la recherche de l'INCa visent à accompagner et à soutenir la valorisation des ressources biologiques dans des programmes de recherche avec en 2009 et 2010 notamment :

- la production d'un rapport synthétisant les données d'activité 2008 des 58 tumorothèques financées par le ministère de la santé ;

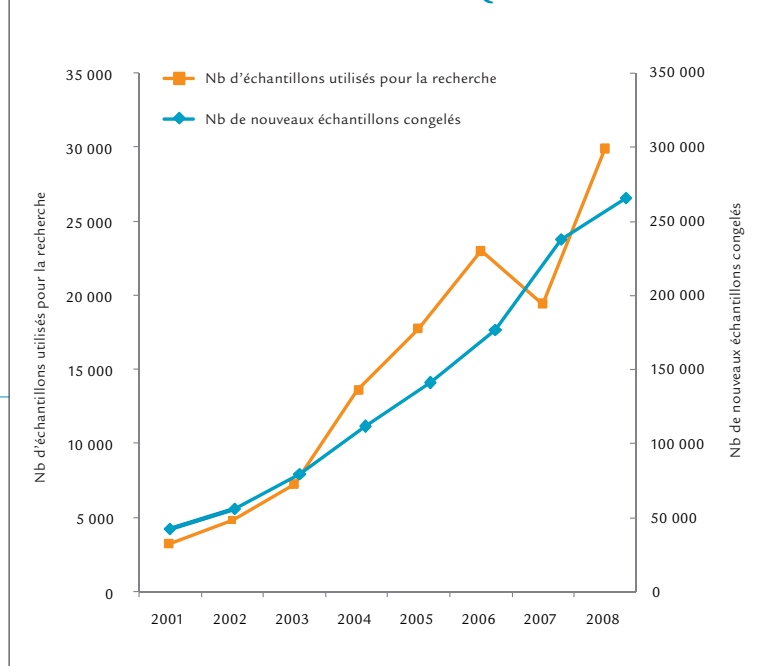
- la production d'un document de recommandations sur les coûts de fonctionnement liés à la mise à disposition de ressources biologiques à des fins de recherche ;
- l'ouverture de la Tumorothèque virtuelle nationale (TVN).

### Principales conclusions du rapport d'activité 2008 des tumorothèques

L'analyse des données d'activité et d'organisation des tumorothèques confirme la tendance positive mesurée lors du précédent bilan réalisé en 2007, avec une progression à la fois en volume et en qualité des services rendus (Figure 26).



**FIGURE 26. PROGRESSION DU VOLUME D'ACTIVITÉ DES TUMOROTHÈQUES**



L'activité générale progresse en volume tant pour les besoins des soins que pour les contributions à la recherche.

Les relations inter établissements augmentent, comme en témoigne l'accroissement du nombre d'échantillons conservés provenant d'autres établissements.

Les tumorothèques ont diversifié leur type d'activité (elles ne sont plus seulement des tissuthèques), et pratiquent de nouvelles techniques en adaptation liées aux évolutions de la biologie moléculaire.

L'accès aux données médicales et biologiques s'est renforcé : 80 % des tumorothèques y ont accès *via* des bases de données. L'organisation de la gestion des données progresse avec près de 70 % des tumorothèques disposant de système d'information centralisant l'ensemble des données.

L'organisation de la qualité, notamment soutenue par la politique de l'Inserm et financée par des appels à projets spécifiques, a progressé depuis 2006 et s'est traduite par le recrutement d'ingénieurs qualité et la certification de 11 % des tumorothèques.

Alors qu'elles sont historiquement rattachées à un établissement hospitalier et dédiées aux soins, les tumorothèques ont développé leur activité de contribution à la recherche, ce qui se traduit par :

- une augmentation des techniciens, des ARC et des ingénieurs biologistes ;
- une augmentation de l'utilisation des échantillons à des fins de recherche ;
- l'existence d'un conseil scientifique pour 75 % des tumorothèques ;
- une participation de 48 tumorothèques (88 %) entre 2006 et 2008 à 646 projets de recherche

et une mention (participation ou citation) dans 700 publications.

Fin 2008, de nombreux éléments semblent avoir été intégrés par les tumorothèques pour leur contribution en activité et en qualité aux projets de recherche. Cependant, la plupart des tumorothèques ne sont pas spécialisées. On constate en effet une grande diversité des collections stockées, qui reflète la diversité des recrutements de patients dont les prélèvements sont conservés dans les tumorothèques, mais également l'absence de sélectivité dans la constitution de collections à des fins de recherche. Par ailleurs, ce défaut de spécialisation se confirme par une faible organisation avec les réseaux thématiques et une contribution à la recherche plutôt par projet, au cas par cas et selon les demandes extérieures, que par une participation pleine et active à un réseau multicentrique d'experts.

Plus que les enjeux budgétaires, ce sont les enjeux organisationnels et l'optimisation des acquis qui vont permettre une amélioration à la fois globale et pour chaque tumorothèque, tant pour les soins que pour leur contribution à la recherche. En effet, les nouveaux enjeux semblent être dans une meilleure attribution de moyens, par des choix de la part des établissements et l'organisation des expertises.

Pour prendre l'exemple des projets d'études pan-génomiques, la difficulté principale est aujourd'hui d'organiser une collecte multicentrique de grande envergure pour :

- obtenir des échantillons de qualité biologique constante assortis des données clinicobiologiques complètes ;
- établir des procédures communes avec tous les centres partenaires et tous les intervenants, pour

réduire la variabilité biologique induite par les étapes préanalytiques, et recueillir des données standards qui puissent être centralisées et exploitées rapidement ;

- obtenir un nombre d'échantillons significatif et répondant aux deux premières conditions pour atteindre une puissance statistique suffisante et robuste.

### Ouverture de l'accès à la TVN

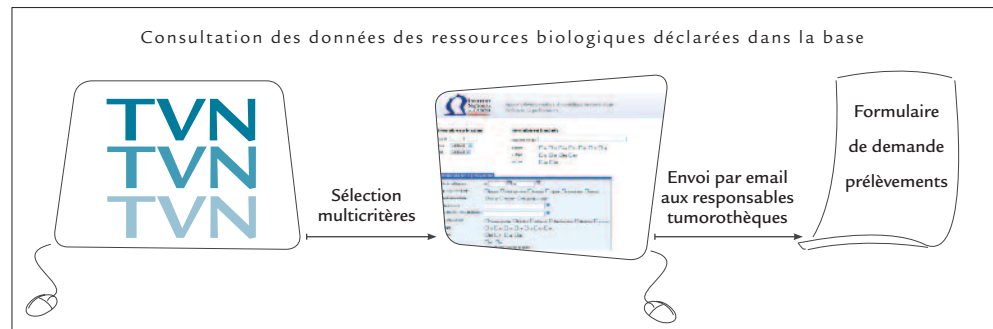
L'Institut National du Cancer a développé une base de données permettant de centraliser et d'afficher sur le site internet de l'INCa des données standardisées relatives aux prélèvements tumoraux collectés dans les tumorothèques à des fins scientifiques.

Cet outil national, intitulé Tumorothèque virtuelle nationale (TVN), a pour objectif de donner une visibilité et une accessibilité aux principales collections nationales d'échantillons constituées dans le cadre de réseaux et consortiums thématiques et de programmes de recherche nationaux ou internationaux.

Les annotations minimales recensées pour chacune des collections correspondent au référentiel national de l'INCa et sont complétées par des annotations spécifiques de chacune des pathologies concernées.

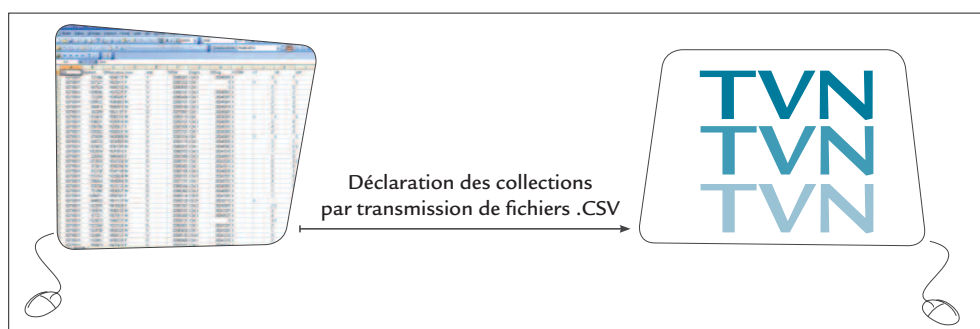
La déclaration des collections s'effectue par les responsables de tumorothèques qui transmettent à l'INCa les données selon le Référentiel national, soit par fichier « .csv ».

La consultation des données est libre d'accès. Les chercheurs effectuent une sélection multicritères des ressources biologiques et peuvent solliciter directement par mail les responsables de tumorothèques concernées.



L'INCa a inauguré l'accès à la TVN en juillet 2010 avec les données du consortium « PNES poumon ».

Le « PNES poumon », dont l'un des enjeux était d'analyser des biomarqueurs sur de grandes séries d'échantillons biologiques, a été le projet pilote du développement de la TVN. Un réseau de six tumorothèques a été constitué en vue de recenser et mettre en commun tous les échantillons biologiques de taille et de qualité suffisantes, selon les critères définis par les projets scientifiques. Dans le cadre d'accords partenariaux, plus de 1 600 échantillons biologiques ont été mis à la disposition des chercheurs et plus de 4 000 échantillons sont actuellement recensés dans la TVN. Le réseau est maintenant en mesure de maintenir une collecte d'échantillons biologiques d'environ 2 000 nouveaux prélèvements par an (soit environ 10 % de tous les cas diagnostiqués en France chaque année). Ce réseau offre aujourd'hui un fort potentiel pour les collaborations internationales et pour des études à grande échelle sur la génomique du cancer du poumon.





Agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie

**Informations sur le patient**

Agé de  à

Sexe

Etat

**Informations sur la maladie**

Diagnostic principal

T cTNM Tx T0 Tis T1 T2 T3 T4

N cTNM N0 N1 N2 N3

M cTNM M0 M1

**Informations sur le prélèvement**

Date du prélèvement du  au

Type de prélèvement Biopsie Pièce opératoire Ponction Liquide Cytoponction Inconnu

Classification utilisée CIM O ADICAP

Type lésionnel histopathologique

Type d'évènement Tumeur primitive Récidive Métastase Transformation Rémission Inconnu

T pTNM Tx T0 Tis T1 T2 T3 T4

N pTNM N0 N1 N2 N3

M pTNM M0 M1

Notez que vous pouvez utiliser le caractère '%' dans les zones de saisie

**Echantillon tumoral** | **Echantillon non tumoral**

Type d'échantillon

Contrôle sur tissu Coupe Bloc de paraffine miroir Empreinte

CMF Contrôle sortie Inconnu

ADN dérivé

**Ressources biologiques associées**

Sérum

Plasma

Liquide

ADN constitutionnel

L'implémentation de la TVN est désormais ouverte à l'ensemble des réseaux et consortiums thématiques nationaux et s'effectuera en collaboration avec leurs responsables scientifiques et institutionnels.

### Étude des coûts de fonctionnement liés à la mise à disposition de ressources biologiques à des fins de recherche

L'objectif du document de recommandations coordonné par l'INCa est de mettre à la disposition, non seulement des responsables de tumorothèques et des porteurs de projets, mais aussi des directions d'établissement, des directions de recherche clinique et plus généralement de tous les acteurs de recherche, une estimation des coûts de fonc-

tionnement de mise à disposition de ressources biologiques, et des recommandations pour l'optimisation et l'organisation de l'activité de collecte, de conservation et de préparation des échantillons biologiques à des fins de recherche.

Les coûts estimés et communiqués prennent en compte l'ensemble des actes techniques et systématiques des étapes préanalytiques (Tableau 23). À ces coûts minimums, doivent s'ajouter la part des ressources humaines nécessaires pour l'expertise médicale et l'expertise scientifique spécifiques du projet, qui ne peuvent être évalués qu'au cas par cas (évaluation des projets et la demande associée, temps de relecture et de sélection des cas selon les critères d'inclusion du projet).



**TABLEAU 23. TUMOROTHÈQUES : COÛTS PAR TYPE D'ÉCHANTILLONS  
(COÛT DE STOCKAGE MINIMUM ET TRANSITOIRE INCLUS)**

	Coûts établis	
	Min.	Max.
Tissu, bloc congelé	70 €	120 €
Tissu, coupes congelées (dans tampon)	50 €	120 €
Tissu, bloc (supplémentaire) paraffine	90 €	110 €
Tissu, coupes bloc paraffine (lames blanches)	100 €	150 €
ADN tumoral	100 €	200 €
ARN tumoral	130 €	200 €
Plasma	25 €	60 €
Sérum	20 €	40 €
Culot Leucocytes	45 €	90 €
Cellules en DMSO	60 €	110 €
Culture primaire	400 €	550 €

Pour télécharger le document de recommandation : <http://www.e-cancer.fr/recherche/les-ressources-biologiques>

### 2.3. BILAN GLOBAL 2007-2010

Le nombre de projets soumis aux appels à projets de l'INCa est en nette progression sur la période 2007-2010. Cette observation confirme le rôle central de l'INCa comme principal organisme

financeur de la recherche sur le cancer et illustre la forte mobilisation de la communauté scientifique dans le domaine du cancer en réponse aux actions mises en œuvre par l'INCa en accord avec les mesures inscrites dans le Plan cancer.

Le financement global attribué aux programmes de recherche en cancérologie sur la période 2007-2010 est de plus de 170 M€ (Tableau 24).

**TABLEAU 24. SYNTHÈSE DE L'ENSEMBLE DES APPELS  
À PROJETS DE RECHERCHE SUR LE CANCER 2007-2010**

Bilan 2007-2010	Nombre de projets reçus	Nombre de projets financés	Financement accordé M€
Biologie	833	140	62,2
PHRC	819	235	67,7
STIC	53	23	11,2
Recherche translationnelle	285	54	20
Formation recherche translationnelle	116	58	3
SHS EPI SP	271	80	12,66



**TABLEAU 25. PRINCIPAUX FINANCEMENTS DES NOUVEAUX PROGRAMMES DE RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE 2009-2010**

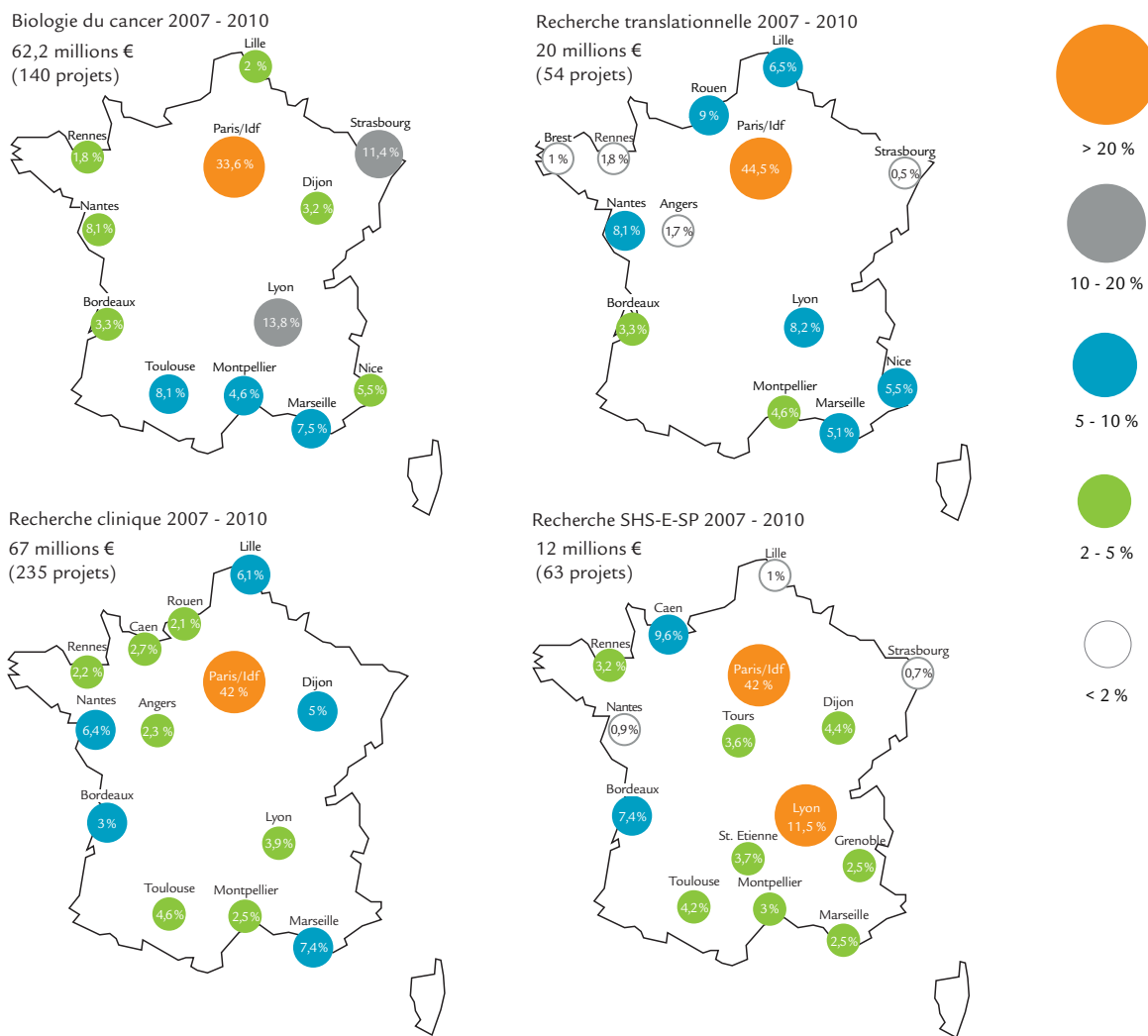
(les valeurs correspondent aux montants totaux du programme pluriannuel, l'année indiquée est celle de l'attribution du financement)

	2009		2010	
	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)
<b>Programmes de recherche</b>				
Biologie du cancer	13 559 000 €	3 - 5	20 800 000 €	3 - 4
Recherche translationnelle en cancérologie (INCa et ministère de la santé)	9 821 256 €	3	6 536 620 €	3
Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC-ministère de la santé)	17 940 000 €	3	20 000 000 €	3
Soutien aux techniques innovantes coûteuses (STIC-ministère de la santé)	1 600 000 €	2	2 000 000 €	2
Programme développement de molécules innovantes INCa/NCI-CTEP	1 408 574 €	-	500 000 €	-
Sciences sociales, épidémiologie et santé publique	2 532 038 €	2 - 3	5 150 000 €	2 - 3
Programme INCa-ANSES (risques environnementaux)	-	-	2 000 000 € (prévisionnel)	-
PAIR Carcinome hépatocellulaire (INCa-ARC-ANRS)	5 958 860 €	3	NA	NA
PAIR Prostate (INCa-ARC-Ligue)	NA	NA	6 000 000 €	3
Recherche en cancérologie avec interaction physique/chimie/biologie	838 526 €	2-3	-	-
<b>Programme de génomique du cancer</b>				
Programme français ICGC	550 000 €	-	2 000 000 € (prévisionnel)	-
<b>Soutien plateformes technologiques et infrastructures</b>				
Plateformes IBiSA	1 238 742 €	-	1 700 000 € (prévisionnel)	-
Cohortes (AAP de l'IReSP)	2 000 000 €	-	-	-
Labellisation centres recherche clinique phases précoces	-	-	2 000 000 € (prévisionnel)	-
<b>Formation recherche et soutien équipes d'excellence</b>				
Équipes d'excellence AVENIR ATIP et Internes	1 000 000 €	-	200 000 € (prévisionnel)	-
Formation recherche translationnelle	1 283 300 €	-	637 569 €	-
Formation école doctorale FdV	-	-	180 000 € (prévisionnel)	-
<b>Total</b>	<b>59 730 296 €</b>	<b>-</b>	<b>69 704 189 €</b>	<b>-</b>

Le détail par programme de recherche et de soutien apporté aux plateformes technologiques ainsi qu'aux infrastructures est reporté dans le tableau 25.

La répartition géographique du financement est illustrée (Figure 27) en fonction du lieu d'exercice de l'investigateur principal. Il convient de faire preuve de prudence avant de tirer des conclusions à ce

**FIGURE 27. CARTES DE DISTRIBUTION DES FINANCEMENTS ATTRIBUÉS AUX PROJETS DE RECHERCHE SUR LE CANCER 2007-2010**



sujet, car tous les projets incluent plusieurs équipes de recherche situées, ou non, dans la même région.

D'une manière générale, la coordination des projets est très majoritairement opérée par des centres de recherche ou des CHU localisés en région Île-de-France (environ 40 % des crédits) quel que soit le type de projets de recherche.

**En matière de coordination des projets de recherche clinique en cancérologie**, la couverture du territoire est clairement illustrée par les 5 villes qui concentrent entre 5 et 10 % du budget global attribué entre 2007 et 2010 (Bordeaux, Dijon, Lille, Marseille, Nantes). Cependant, le multicentrisme des études étant la règle, l'analyse de

l'ensemble des équipes associées montrerait un maillage géographique qui couvre une grande majorité du territoire national.

**Dans le domaine de la biologie du cancer**, Lyon et Strasbourg concentrent plus de 10 % des financements, avec respectivement 13,8 % et 11,4 %. Ces sites représentent donc des pôles d'excellence de la recherche fondamentale dans le domaine du cancer.

**Dans le domaine des sciences humaines et sociales, de l'épidémiologie et de la santé publique**, Lyon et Caen se distinguent avec respectivement 11,5 % et 9,6 % des crédits de recherche affectés entre 2007 et 2010.

---

## PARTIE III

# ORIENTATIONS STRATÉGIQUES DE RECHERCHE CONTRE LE CANCER

Une réflexion a été engagée à la demande du ministère en charge de la recherche en 2007 sur la réorganisation du système universitaire de recherche, prolongée en 2008 par le rapport de la commission internationale présidée par E. Zerhouni sur la recherche biomédicale et en santé en France.

En 2009, tous les grands organismes et fédérations d'établissements de recherche français décidaient de s'associer dans l'Alliance pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan). L'Alliance regroupe le CEA, le CNRS, l'Inserm, l'Inra, l'Inria, l'IRD, la conférence des présidents d'universités, les centres hospitaliers régionaux universitaires (CHRU) et l'Institut Pasteur. Cette Alliance a pour objectif de coordonner les actions menées par les partenaires sur le territoire. Leur activité concerne 10 secteurs scientifiques et médicaux, l'une des composantes est le cancer et est dirigée par le Direc-

teur de la recherche de l'INCa. Il s'agit de l'alliance Aviesan cancer ou ITMO Cancer.

Chacun des instituts a pour vocation d'animer la communauté scientifique sur le territoire, coordonner les activités des chercheurs et contribuer activement à la réflexion sur la programmation de la recherche. Dans cette optique, sur la base des recommandations du conseil scientifique international de l'INCa et du Plan cancer 2009-2013, une réflexion associant l'INCa et les représentants de différents partenaires de l'Alliance Aviesan a abouti à un document d'orientations stratégiques de la recherche contre le cancer.

Ce document est présenté dans son intégralité dans ce chapitre. Il a été rédigé avant l'annonce du Plan cancer 2009-2013, il est soumis à l'approbation du conseil scientifique de l'INCa.





## INTRODUCTION

**P**près de 320 000 Français ont développé un cancer en 2005. L'incidence de la maladie continue à progresser et le cancer représente malgré un recul régulier, la première cause de mortalité avec 145 000<sup>9</sup> décès par an en France.

La stratégie de la recherche contre les maladies tumorales a pour objectif d'une part de continuer à réduire la mortalité liée à cette maladie et d'autre part à faire reculer sa fréquence et sa gravité par des actions de santé publique, et à améliorer la

survie et la qualité de vie des patients par des traitements plus efficaces et moins toxiques.

L'Institut thématique cancer bénéficie d'une situation très favorable liée à son articulation directe avec la Direction recherche de l'Institut National du Cancer (INCa) qui assure la programmation et le financement sur appels à projets de la recherche sur le cancer. Enfin, le plan stratégique de l'Institut thématique cancer est contemporain de l'élaboration du Plan cancer 2009-2013 qui sera proposé par le président de la République.



## 1. PÉRIMÈTRES THÉMATIQUES

La recherche sur le cancer recouvre un champ cognitif très large, incluant l'étude des régulations physiologiques de la cellule et ses interactions avec son environnement, pour en appréhender leurs dérégulations pathologiques. L'étendue de ce périmètre impose l'étude de systèmes modèles, du plus rudimentaire au plus complexe, qui permettent l'analyse de la croissance, du développement, de la migra-

tion et de l'invasion. L'analyse des déterminants du cancer et les actions visant à réduire leurs impacts nécessitent des efforts et des investissements dans le domaine des technologies (biotechnologies pour la santé, imagerie, robotique, instrumentation, médicament, etc.) et dans le domaine de la santé publique (épidémiologie, dépistage et prévention) indispensables au développement de la recherche clinique, thérapeutique ou translationnelle.



## 2. ÉTAT DES LIEUX ET FORCES DE LA RECHERCHE SUR LE CANCER SUR LE TERRITOIRE NATIONAL

**O**n estime qu'environ 20 % des unités et équipes de l'Inserm (136 équipes et 36 unités) ont un rapport direct avec la thématique cancer, que 1 550 chercheurs enseignants et techniciens travaillent dans ses unités (334 chercheurs à temps plein – Inserm–CNRS–Institut Pasteur, 420 hospitalo-universitaires, 480 techniciens et pré-postdocs) pour un budget d'environ 70 M€ destinés aux salaires et crédits récurrents aux unités.

Des données très voisines (environ 23 %) concernent le CNRS avec 1 700 personnes dans 53 unités et un budget de 60 M€. Pour le CEA, le budget cancer est d'environ 14 M€. Enfin, l'INRIA et l'Institut Pasteur mettent à disposition ensemble plus de 100 chercheurs dédiés au cancer. Ces chiffres salaires + infrastructures sont à comparer aux crédits de programmes de recherche de 70 M€ de l'INCa (incluant les crédits DHOS du PHRC Cancer), qui sont distribués de manière sensiblement égale entre équipes Inserm, CNRS et universités-hôpitaux.

Les associations caritatives en cancérologie principalement la Ligue nationale contre le cancer et l'Association pour la recherche sur le cancer contribuent significativement au financement de la recherche en cancérologie (pour environ 55 M€ par an à elles deux) : ces deux associations financent essentiellement des projets, des équipes et attribuent des bourses. Elles sont administrateurs de l'INCa, auquel elles s'associent dans le co-financement des programmes dédiés.

Un Institut thématique cancer a donc été créé et son

articulation avec la direction de la recherche de l'INCa est maintenant actée par les instances de l'INCa et mise en œuvre<sup>10</sup>. Le directeur de l'Institut thématique cancer qui est le directeur de la recherche de l'INCa, travaille avec le comité de direction de l'Inserm, avec le comité mixte Inserm-CNRS et avec le Conseil de l'Alliance comportant tous les directeurs des EPST. Il a pour mission de travailler avec ses collègues des différents organismes à la réflexion sur la politique de site dans son domaine (création des unités, recrutements, etc.), de réfléchir à la stratégie scientifique dans le domaine du cancer. Bien évidemment celle-ci est naturellement coordonnée à celle définie par l'INCa et approuvée par son conseil scientifique international. L'articulation est ainsi fluide, l'Institut thématique cancer ayant pour mission de coordonner l'ensemble des acteurs de la recherche sur le cancer autour des stratégies définies par l'INCa et son conseil scientifique. Cette articulation permet de définir une politique de site basée sur l'excellence et d'adapter la programmation aux besoins de la société en accord avec les forces scientifiques sur le terrain.

Cette intégration fonctionnelle INCa/Alliance a l'avantage de doter notre pays d'une branche thématique cancer identifiée, maintenant articulée et coordonnée avec l'ensemble du dispositif de recherche publique en santé au-delà de la vie propre des structures des organismes : elle est très similaire à celle mise en œuvre aux États-Unis (NIH et NCI) et facilite l'engagement récurrent et pluridisciplinaire des équipes de recherche dans le domaine du cancer. Elle rend crédible le portage d'une nouvelle ambition scientifique dans ce domaine.



10. DÉLIBÉRATION n° 7 du conseil d'administration du 16 mai 2008 : Articulation entre les missions et la politique scientifique de l'Institut National du Cancer et la nouvelle organisation de l'Inserm : « À la suite de la présentation qui en a été faite et après discussion, le conseil d'administration prend acte que le rôle confié à l'Inserm de coordination de l'ensemble des programmes de recherche médicale n'entraîne pas de modification quant à la gouvernance et à l'organisation interne de l'INCa, dont le champ d'action, les prérogatives et les moyens incluent et dépassent largement le champ de la recherche »

## 3. GRANDS ENJEUX SCIENTIFIQUES POUR LA RECHERCHE EN BIOLOGIE ET SANTÉ DANS LE CANCER

### 3.1. QUESTIONS MAJEURES DE SANTÉ PUBLIQUE

#### 3.1.1. Identification et prévention des risques

Pour 50 % des cancers, les causes sont connues et permettent de mener des politiques actives, notamment contre le tabac, l'alcool, la sédentarité et l'excès pondéral. Pour les 50 % restants, les causes restent à identifier. Elles sont très vraisemblablement dues à des risques faibles ou liées à des causes multiples qui en s'additionnant deviennent difficiles à discriminer. Face à ces risques, les individus ne sont pas égaux entre eux. Cette inégalité est liée à des facteurs génétiques (identifiables par l'étude des polymorphismes des gènes du métabolisme, des dépendances, de la signalisation, de la réparation...). Les outils modernes d'analyse à grande échelle du génome (WGA) et de l'épigénome permettent l'analyse précise des différences génétiques entre individus qui les prédisposent à développer ou à être réfractaires à un cancer en fonction des différentes expositions.

L'identification des facteurs de risques professionnels, environnementaux et comportementaux, nécessite une meilleure connaissance de l'épidémiologie des cancers, un suivi de cohortes ou de cas et de témoins, le développement de l'analyse des effets génotoxiques et non génotoxiques des agents suspects, et le développement d'études d'épigénomique, d'interactions gène-environnement et d'interactions génétiques sur ces populations cibles.

#### 3.1.2. Prévention des formes graves de cancers

En 2008, les dépistages systématiques des cancers du sein chez les femmes de plus de 50 ans et des

cancers colorectaux chez tous les individus de plus de 50 ans seront effectifs sur l'ensemble du territoire. L'INCa souhaite s'engager sur le dépistage du cancer de la prostate (premier cancer chez l'homme) en utilisant les données de prédisposition génétique, développées en partie par l'Institut thématique cancer et récemment rendues publiques, qui permettent de mieux cibler les populations à risque.

Le dépistage précoce de ces formes fréquentes de cancers va amener à reconsidérer progressivement ces pathologies mises en évidence à des stades peu évolués et de meilleur pronostic. Les technologies modernes d'analyse de la génomique, qui incluent la transcriptomique, la cGH array, le séquençage à haut débit, et la génomique fonctionnelle (des modifications du protéome aux modèles animaux) vont modifier notre compréhension des maladies et leur caractérisation. Le démantèlement des différentes localisations tissulaires tumorales en une grande variété de formes d'identités différentes est ainsi engagé, ce qui permet d'identifier les cellules souches tumorales à l'origine des différentes variétés de cancer, les altérations fonctionnelles de ces cellules et leur ciblage, facilitant ainsi l'adaptation des traitements.

#### 3.1.3. Prévention de la récurrence tumorale après traitement

L'Institut développera, en favorisant les interactions avec les autres institutions de recherche européennes et nord-américaines, des essais cliniques à grande échelle de stratégie d'optimisation thérapeutique. Pour répondre à cet objectif, l'ensemble

de la communauté des oncologues et des spécialistes d'organes sera sollicité pour faire émerger les priorités de la recherche clinique.

Par ailleurs, l'Institut favorisera une recherche translationnelle, basée sur les découvertes de la recherche fondamentale ou de l'épidémiologie, ou encore des constatations cliniques, dont l'objectif est de se traduire pour les patients par des avancées diagnostiques ou thérapeutiques, une meilleure prévention et un dépistage plus efficient. Cette stratégie s'appuie sur des appels à projets récurrents, avec une prime à l'originalité, destinés à des équipes mixtes cliniciens/chercheurs. De plus, l'accent sera mis sur le développement de la formation des jeunes médecins à la recherche translationnelle, ainsi que la formation des scientifiques aux problématiques médicales.

## 3.2. DÉFIS SCIENTIFIQUES

### 3.2.1. Articuler la recherche finalisée en cancérologie avec le tissu de la recherche fondamentale

Au-delà de la programmation d'une recherche ayant pour objectif finalisé des résultats à échéance courte définie sur les indicateurs du cancer, il apparaît clairement que la recherche sur le cancer se nourrit des travaux fondamentaux sur la prolifération des cellules, la signalisation cellulaire et les grandes fonctions biologiques générales telles que le développement, la différenciation, la migration et l'invasion cellulaires, les régulations de la survie et de la mort des cellules. D'autres modèles d'études, telle la levure, les virus, le Xénope, les oiseaux ou les rongeurs continueront à permettre de comprendre ces grandes fonctions. Ces liens évidents entre recherche fondamentale et recherche finalisée sont favorisés par la mise en place de programmes intégrés par pathologie, qui

incluent des études allant de la recherche fondamentale jusqu'aux aspects cliniques et sociologiques. Ces programmes seront soutenus dans le cadre d'une politique de site.

L'Institut doit aussi poursuivre son soutien, avec les autres partenaires de programmation, à de jeunes équipes ou de jeunes chercheurs et à des projets originaux sous la forme d'appels à projets libres dans le domaine du cancer.

### 3.2.2. L'apport de la génétique, de la génomique et de l'épigénétique à la prise en charge des patients atteints de cancers

Les technologies modernes de génomique et d'épigénomique vont modifier notre compréhension des cancers, leur caractérisation et l'approche de leur traitement adaptée à leurs caractéristiques biologiques. L'analyse génétique permet aussi d'identifier les facteurs d'adaptation thérapeutique pour une réponse optimale et une moindre toxicité, dans une approche de plus en plus « personnalisée ». Le développement de ces thérapeutiques personnalisées sera envisagé parallèlement au renforcement de l'assurance qualité des tests génétiques spécifiques. Enfin, il est à prévoir que les approches de santé publique, prévention et dépistage seront de plus en plus guidées ou aidées par les acquis de la génétique.

## 3.3. DÉFIS TECHNOLOGIQUES

### 3.3.1. L'analyse à grande échelle du génome, de l'épigénome, du protéome et de la biologie des systèmes

Les technologies de génomique et d'épigénomique n'ont pas de spécificité cancérologique, mais devront pouvoir absorber les demandes des équipes françaises engagées dans ce domaine



notamment en matière de séquençage. Elles nécessitent également d'attirer des compétences analytiques pour une utilisation optimale des bases de données qui stockent des quantités importantes d'informations.

Comme pour toutes les disciplines de la recherche biomédicale, la rencontre des compétences et savoirs notamment au travers de la physique, de la chimie, des mathématiques, de l'informatique, de la robotique, etc., doit bénéficier au champ du cancer. La facilitation de ces échanges aux travers d'appels à projets incitatifs et par le regroupement de ces disciplines sur des sites communs est

un objectif qui entre dans la stratégie générale de l'Institut thématique cancer.

### **3.3.2. L'imagerie, la radiothérapie et la chirurgie**

Ces secteurs ont été peu financés en France par la recherche publique, et leur développement se situe à l'interface des technologies de la physique, de la chimie, de la mécanique, de l'informatique et de la robotique. Des initiatives spécifiques de certains organismes comme le CEA pour l'imagerie, ou des fondations pour la chirurgie, montrent le chemin et doivent relancer ces domaines essentiels dans la lutte contre le cancer.

## 4. ANALYSE STRATÉGIQUE

La continuité récemment obtenue entre la programmation de l'INCa et la coordination des opérateurs de recherche menée par l'Inserm à travers l'Institut thématique cancer devrait permettre d'atteindre des objectifs ambitieux. Un signal fort est apporté par le financement actuel sur programmes libres (environ 50 % avec un objectif de 60 % en 2010) et thématiques (50 %) très compétitifs (taux de succès de 10-20 %) avec des procédures d'évaluation internationales qui permettent la sélection de projets d'excellence.

La coordination du paysage de la recherche en cancérologie en France est d'ores et déjà renforcée au niveau régional, par la stimulation de l'animation des recherches développées au sein des cancéropoles qui rassemblent les équipes de l'Inserm, du CNRS, du CEA, de l'Institut Pasteur, de l'INRIA, des CHU et des universités. Les appels à projets ont permis une animation de la recherche pluridisciplinaire et une rationalisation des équipements et plateformes.

Ceci est associé à la mobilisation des cliniciens sur le territoire autour des appels à projets du Pro-

gramme hospitalier de recherche clinique (16 M€ par an) géré scientifiquement par l'INCa et l'Institut thématique cancer.

Nous souhaitons également favoriser les études en sciences humaines, économiques et sociales répondant aux grandes questions de la société, par l'encouragement des projets explorant les déterminants des inégalités face à la maladie cancéreuse et des expérimentations de terrain pour les réduire.

En outre, afin de toujours mieux répondre aux besoins des malades, l'implication des associations caritatives (ARC, LNCC) dans les actions de recherche doit être concrétisée par des appels à projets communs de recherche dans tous ces domaines.

À ces actions dirigées vers les acteurs publics en France, il convient de développer des initiatives en coopération avec le tissu industriel et avec les instituts de recherche sur le cancer en Europe et outre-Atlantique. Ceci est déjà mis en oeuvre avec le NCI aux États-Unis (génomique, recherche clinique et translationnelle), et le Wellcome Trust en Grande Bretagne (génomique).



## 5. ORIENTATIONS ET PRIORITÉS DE RECHERCHE

**U**ne politique de partenariat avec les autres agences de programmation de la recherche doit permettre de soutenir la recherche d'amont et les interactions avec des disciplines telles que les mathématiques, la physique, la chimie, l'informatique, et progresser dans la modélisation des processus complexes ou biologie intégrée.

L'implication de l'Institut dans les grandes plateformes du « vivant » est un outil capital pour permettre la compétitivité de cette démarche. La mise en œuvre d'une action coordonnée nationale et

internationale autour de cohortes prospectives intéressant tous les champs de la recherche reste un des axes prioritaires pour réussir.

La coordination des sciences biologiques et en santé portée par l'Alliance pour la recherche en biologie et en santé doit permettre d'accompagner au plus haut niveau ces ambitions transversales et la visibilité des actions de recherche.

La coordination des équipes de recherche françaises devra être renforcée afin de favoriser la présence active de ces équipes dans les programmes européens et internationaux.

---

## 6. PROPOSITIONS D' ACTIONS

S

ix actions prioritaires à court et moyen terme ont été identifiées.

### 6.1. SOUTENIR LES DOMAINES D'EXCELLENCE DANS LE DOMAINE DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE SUR LE CANCER EN FRANCE

Ceux-ci incluent entre autres les domaines de la génétique et du développement, de l'épigénétique et des cellules souches cancéreuses, de l'immunité antitumorale, de l'oncogénèse et des régulations de la vie et de la mort cellulaire. Ce soutien doit permettre d'améliorer la compréhension des mécanismes de l'initiation du cancer et de sa progression.

#### 6.1.1. Comprendre pour agir

Les indéniables progrès réalisés dans la réduction de la mortalité par cancer reposent en grande partie sur la prévention, le diagnostic précoce et une amélioration des thérapeutiques. Les succès du diagnostic précoce reposent sur des tests biologiques simples ou la généralisation de programmes de santé publique utilisant l'imagerie. À l'inverse, on constate une augmentation régulière de l'incidence des cancers qui justifie une recherche susceptible de permettre la compréhension des étapes de la cancérogenèse et leur traitement médical, chirurgical ou par radiation. Parmi les grandes difficultés à résoudre, deux sont cruciales : l'apparition des récurrences comportant des populations de cellules résistantes au traitement et la toxicité des médicaments les plus actifs sur les cellules et tissus normaux. L'avenir repose

donc sur l'augmentation de la spécificité des traitements qui sera associée à l'épargne des tissus sains.

Ces approches rationalisées sont basées sur une meilleure connaissance fondamentale du fonctionnement des cellules normales et cancéreuses dans la continuité des recherches des 30 dernières années qui aboutissent maintenant aux thérapies ciblées personnalisées et à la prévention vaccinale de plusieurs cancers. La compréhension de la résistance aux traitements passe aussi par une vision « darwinienne » du tissu, incluant le développement de clones cellulaires tumoraux porteurs de mutations sélectionnant des cellules, et des modifications microenvironnementales du stroma péri-tumoral et du système immunitaire.

#### 6.1.2. Traiter le cancer dans sa globalité : le rôle du système immunitaire et du stroma

L'immunologie des cancers a connu de réels développements récents au plan conceptuel (antigènes tumoraux, les cellules dendritiques, les T-reg, les TLR, les récepteurs de l'immunité innée, etc.) et technologique. Ainsi l'immunothérapie (active ou passive) des cancers connaît un regain d'intérêt et se positionne comme pertinente dans la prise en charge de certaines localisations tumorales.

Toutefois, malgré l'induction d'une réponse immunologique chez les patients, les approches vaccinales dirigées contre les tumeurs n'ont pas encore abouti. Cet échec est dû en grande partie aux cellules tumorales capables de neutraliser et de combattre les effecteurs de l'immunité. Plusieurs argu-



ments expérimentaux indiquent que la réaction stromale constitue un frein pour le homing et l'infiltration lymphocytaire, et favoriserait l'angiogenèse et la dissémination métastatique (*via* l'hypoxie, la digestion de la matrice extracellulaire, la transition épithélio-mésenchymateuse).

Ainsi, la compréhension du rôle joué par le microenvironnement tumoral dans le contrôle de la tumeur représente un axe qui suscite à présent un intérêt majeur dans le domaine de l'immunologie des cancers et dans le développement de nouvelles thérapies. Il est essentiel de développer une politique incitative favorisant les espaces d'interaction entre immunologistes et spécialistes de la biologie des tumeurs pour mieux appréhender le stroma tumoral et mieux élucider son interaction fonctionnelle avec le système immunitaire effecteur. Les progrès d'une immunothérapie intégrative devront se faire à partir d'une recherche multidisciplinaire susceptible de limiter la vision réductionniste de l'organe tumoral ou du système immunitaire isolé.

La démonstration du rôle péjoratif joué par l'inflammation, notamment liée à des infections chroniques, dans le développement des cancers peut également notablement modifier la prévention, le diagnostic et le traitement des cancers. À ce titre, il convient de développer les recherches sur les agents infectieux responsables d'infections chroniques pouvant favoriser la survenue de cancers, ainsi que sur les mécanismes associés.

### **6.1.3. Les systèmes modèles d'étude des cancers**

La recherche fondamentale, qui nourrit notre compréhension du cancer et propose des cibles thérapeutiques, couvre tous les champs de la biologie.

La recherche sur le développement, se fait essentiellement sur des modèles « simples », les vers ou les mouches, et peut paraître très éloignée de la recherche sur le cancer. Pourtant, les connaissances sur les cellules souches normales, impliquées dans le développement embryonnaire et le renouvellement des tissus chez l'adulte, ont permis d'établir le concept de cellules souches cancéreuses. Au moins dans certains cancers, ces cellules souches se renouvellent lentement et donnent, au cours de divisions dites asymétriques, des cellules filles qui se renouvellent — elles — rapidement et forment la majorité de la masse tumorale.

Comme les cellules souches prolifèrent peu, elles sont insensibles aux chimiothérapies classiques et seraient à l'origine de la quiescence et/ou de la récurrence des cancers. On peut donc imaginer des traitements nouveaux qui amèneraient par compétition le repeuplement des niches de cellules souches malades par des cellules souches saines ou, à défaut, agiraient sur des niveaux de maturation précoces (progéniteurs, par exemple) en bloquant les cellules souches tumorales. De tels traitements nécessitent une meilleure compréhension de la dynamique des cellules souches, qui repose sur des approches expérimentales fondamentales.

Un autre exemple de la diversité des découvertes qui feront progresser les stratégies thérapeutiques anticancéreuses est apporté par les ARN interférents. Ces petits ARN ont été découverts à la suite de travaux sur le développement du ver *C. elegans*. Ils régulent l'expression des gènes, essentiellement au niveau de l'ARN messager. Les petits ARN naturels, les microARN, sont impliqués dans le contrôle de la prolifération, la différenciation et la mort programmée, dont le dysfonctionnement est à l'origine



du processus de cancérisation et représentent de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles.

En effet, les ARN interférents artificiels, qui imitent les miRNA naturels, sont des outils puissants pour comprendre la fonction des gènes. Utilisés dans une approche à large échelle, ils permettent de faire le catalogue de tous les gènes impliqués dans une fonction donnée, en particulier celle cruciale de l'oncogenèse. Cette approche de génomique fonctionnelle est bien plus puissante que les approches descriptives utilisées précédemment. Enfin, ces ARN interférents peuvent discriminer entre la forme normale d'un gène et sa forme modifiée exprimée dans les cancers.

Il est donc essentiel de soutenir des recherches d'amont fondamentales sur la biologie du vivant. Il est tout aussi clair, toutefois, que les résultats de ces recherches doivent ensuite être décodés et transférés à la pathologie et utiles aux patients, et que cela passe par le développement des interactions entre ces mondes de la recherche en biologie et en santé. Cet enrichissement est d'ailleurs réciproque, la recherche en biologie se nourrissant également d'observations cliniques ou épidémiologiques.

#### 6.1.4. Grands axes et grands outils

Les progrès de la biologie se sont extrêmement accélérés et toutes les grandes disciplines y ont contribué. Les grands domaines pour lesquels cela est particulièrement évident sont la biologie cellulaire, la génomique fonctionnelle, la génétique, l'immunologie, la biochimie, la pharmacologie, le métabolisme et la biologie intégrée des systèmes.

Ces axes se développent grâce à la mise au point d'outils puissants, de plus en plus sophistiqués,

dont la technologie évolue rapidement. Il est crucial de mettre à la disposition du plus grand nombre d'équipes ces infrastructures essentielles, mais de plus en plus coûteuses sous forme de plateformes de service associant des équipes et projets de développement technologique. Il est important de noter, qu'individuellement, les équipements des plateformes représentent des coûts modérés. En revanche, dans leur globalité, à l'échelle de réseaux régionaux ou nationaux, ils deviennent de gros équipements nécessitant un financement dédié.

C'est particulièrement vrai pour l'imagerie intégrative du vivant (de la molécule à l'organisme), les modèles animaux, les plateformes de génomique, la bioinformatique). On sait depuis longtemps que des réseaux de signalisation, complexes et interconnectés, régissent le comportement d'une cellule vivante. Depuis peu, nos connaissances — et la puissance des outils informatiques — permettent d'introduire un aspect quantitatif dans la description du vivant. Cette approche globale de la physiopathologie, y compris la pathologie cancéreuse, est la biologie intégrée des systèmes. Ces aspects doivent être fortement soutenus. La biologie mathématique<sup>11</sup> y est naturellement associée, en particulier dans ses applications à la représentation de la prolifération cellulaire et tissulaire, normale ou cancéreuse. Il est également souhaitable que cette branche de la biologie puisse interagir avec les autres disciplines (physique, chimie) dans tous les grands axes mentionnés plus haut, et ceci par le développement d'équipes intégrées multidisciplinaires sur des thèmes spécifiques.

#### 6.1.5. Génomique et cancer

En cancérologie, la génétique comporte deux aspects, un aspect constitutionnel et un aspect somatique. Depuis plusieurs décennies, la géné-



11. D'où provient la biologie des systèmes, par confluence avec la biochimie, la biophysique et la bioinformatique, et dont la principale contribution à la cancérologie peut être décrite comme l'investigation qualitative de scénarios théoriques de prolifération multi-échelles (de la molécule à la cellule, au tissu et à l'organisme) prenant en compte au niveau moléculaire ses contrôles physiologiques.

tique a constamment apporté à la cancérologie de multiples pistes innovantes de recherche. À travers elle ont été identifiés de nombreux gènes jouant un rôle majeur (e.g. RB, APC, NF1, BRCA1&2, VHL, etc.) dans le cancer, qui ont orienté le développement de systèmes modèles expérimentaux animaux ou cellulaires et nourri des disciplines complémentaires telles que la biologie cellulaire. Sur le plan des applications cliniques, ces efforts se sont traduits par le développement de «laboratoire de biologie moléculaire et de génétique moléculaire» dans le tissu hospitalier pour une meilleure classification des tumeurs et pour identifier des membres de familles à très haut risque de cancer (oncogénétique). Enfin, il est notable que les premières thérapeutiques ciblées efficaces se sont développées à partir de cibles identifiées par la génétique oncologique (par exemple, BCR/ABL, amplification de HER2/NEU).

La génétique s'est révélée particulièrement efficace lorsque, les hypothèses fonctionnelles faisant défaut, elle mettait en œuvre des méthodes dites « agnostiques » (faisant abstraction de toute hypothèse fonctionnelle) et recherchait les altérations génétiques causales en utilisant des informations de co-ségrégation dans les familles ou des informations de position obtenues par la cytogénétique. L'intérêt de cette approche agnostique a été étendu au cours de la période couverte par le dernier Plan cancer grâce à la conjonction de trois facteurs : le développement des techniques de génotypage rendant possible l'étude de centaines de milliers de polymorphismes en une seule étape, la caractérisation des déséquilibres de liaison entre locus proches apportée par le programme international HapMap, et enfin une amélioration de la rigueur des analyses statistiques portant sur de grands ensembles de

données (conduisant à exiger des seuils de signification statistique particulièrement stringents).

Ces améliorations ont permis le succès récent des Genome Wide Association Studies (GWAS). Ces études n'ont cependant pu être mises en œuvre que dans le cadre de grands consortiums de recherche permettant de réunir le matériel biologique, les compétences et les subventions nécessaires. Il est vraisemblable que ces mêmes considérations resteront d'actualité au cours des années couvertes par le prochain Plan cancer

L'événement technologique majeur qui, semble-t-il, impactera fortement les futurs programmes de génétique du cancer est constitué par l'apparition des nouvelles générations de séquenceurs. Les modalités d'utilisation de ces appareils sont très proches de celles qui ont présidé aux techniques de génotypage à haut débit : chaque expérience individuelle apporte une quantité importante d'information, mais est coûteuse et nécessite, pour faire des économies d'échelle, l'étude de nombreux échantillons ou de grandes régions génomiques. Ainsi, il faut ici encore mutualiser ressources biologiques, subventions et compétences.

Cependant, à la différence des techniques de génotypage dont les applications restaient limitées à l'exploration des variations génétiques fréquentes dans certaines populations, les nouvelles techniques de séquençage permettent d'aborder un large éventail de questions, fournissant une précision inégalée dans la caractérisation de variants génétiques ou de mutations rares, dans celle du transcriptome, de l'épigénome (méthylome) et, associées à des techniques complémentaires, dans la caractérisation de la structure de la chromatine et de ses inter-

actions. Dès maintenant, prenant en compte ces avancées, de grands programmes internationaux se mettent en place (1000 genome project, ICGC). Les données engendrées par ces programmes sont ou seront accessibles à la communauté biomédicale. Il est prévisible que l'utilisation pratique de ces données, rendue difficile par leur taille, constituera un véritable défi pour les équipes de recherche.

Un enjeu majeur de la génétique cancérologique pour les prochaines années sera d'organiser la recherche afin de lui permettre d'utiliser au mieux ces nouvelles techniques de la génomique et d'exploiter la masse énorme des données que ces techniques engendrent et engendreront.

On trouvera développées et énumérées en annexe à ce texte, de manière non exhaustive, quelques questions qui sont susceptibles de mobiliser la communauté biomédicale travaillant dans le domaine de la génétique du cancer dans les prochaines années. Y sont relevées principalement celles qui relèvent de la génétique de la prédisposition au cancer et celles qui concernent la génétique somatique du cancer.

#### 6.1.6. Quelques propositions

Les liens entre le cancer et les diverses disciplines de la biologie moderne sont donc très forts. Afin que la recherche sur le cancer profite pleinement de l'apport de l'ensemble des domaines de la biologie et surtout de l'apport des autres disciplines, il est urgent de décroiser les disciplines, de mieux structurer la recherche interdisciplinaire et d'encourager le rassemblement géographique de laboratoires en cancérologie et de laboratoires pouvant compléter et enrichir leur recherche orientée vers le cancer.

1. **Des incitations financières, sous forme d'appels d'offres portant sur la création de centres pluridisciplinaires**, adossés à des CHU et des équipes hospitalo-universitaires, pour échanger les cultures et envisager plus facilement les applications thérapeutiques dans leurs perspectives de recherche, pourront être réservées à l'installation en un même lieu d'équipes intégrées pluridisciplinaires travaillant sur des thèmes communs, associant biologie, mathématiques, informatique, chimie, physique et sciences humaines. Ces projets de site, compétitifs au niveau national, seront développés en concertation avec les universités et les cancéropôles. Ils rejoignent les propositions des rapports Zerhouni et Marescaux. Le financement devra en être significatif, et s'appuyer sur les collectivités locales. Ces interactions dans le domaine du cancer doivent être envisagées plus largement avec les autres disciplines par les Instituts thématiques. Elles constituent le creuset du développement de la recherche translationnelle.
2. De façon complémentaire, **une politique récurrente d'appels à projets de recherche avec une durée des financements adaptée (de 3 à 5 ans)** devrait permettre l'émergence de nouvelles collaborations multidisciplinaires entre équipes scientifiques sur des thèmes libres et définis. **L'équilibre entre appels d'offres (AO) ciblés et blancs est à trouver**, ainsi que celui entre recherche fondamentale et translationnelle. Le ciblage est utile pour réagir à des situations d'urgence santé ou pour pousser à maturité des approches qui sont bien avancées. Mais les AO libres ou à l'initiative des investigateurs doivent rester majoritaires, la recherche non thématique étant à la source de l'innovation et du progrès. Ainsi, les AAP libres de l'INCa représentent 50 % des financements sur projet.



3. De manière générale, une recherche de bonne visibilité en biologie nécessite la reconnaissance d'équipes d'excellence dédiées à un projet qui doivent être encouragées à s'unir autour de plateformes lourdes et de pôles technologiques qui seront renforcés. **Il faut en particulier accélérer l'organisation de réseaux de plateformes en bioinformatique, et de plateformes de séquençage à haut-débit** en s'appuyant sur la structuration déjà mise en œuvre dans le cadre du GIS IBIsA (L'INCa abonde le financement de plateformes labellisées IBIsA traitant du cancer). Mettre en place la coordination IT Cancer/INCa/cancéropoles/plateformes et leur financement ad-hoc doit contribuer à améliorer rapidement ces points cruciaux.
4. Tout comme pour certaines spécialités médicales, certaines compétences ne sont pas assez développées en France. Une des missions des centres interdisciplinaires mentionnés plus haut pourrait être la **formation d'ingénieurs et de chercheurs en bioinformatique, biomathématiques mais aussi de spécialistes de modèles animaux (en particulier des anatomopathologistes dédiés à la recherche)**. Organismes de recherche et universités devront assurer la disponibilité de postes dédiés (ingénieurs, chercheurs...) à la fin de ces formations.
5. Enfin, il est important d'**augmenter significativement les interactions avec le grand public par des opérations de diffusion des connaissances et d'animation**. Ainsi, par exemple, le site internet de l'IT Cancer et celui de l'INCa pourraient décrire des découvertes importantes en cancérologie et permettre de travailler dans des opérations d'animation avec les associations (Ligue, ARC, etc.) connues du grand public.

## 6.2. FACILITER LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

La recherche de transfert, dite « recherche translationnelle », est une recherche bidirectionnelle, du patient vers le laboratoire de recherche et *vice versa*. Son objectif est d'améliorer la prise en charge des patients atteints de cancer : diagnostic, pronostic, choix thérapeutique, qualité de vie, effets à long terme. Elle inclut des études destinées à mieux comprendre la physiopathologie des cancers à partir d'échantillons humains et de leurs annotations cliniques et anatomopathologiques, et de modèles animaux pertinents capables de les reproduire. Cette recherche multidisciplinaire (« omics », relations structure-fonction, bioinformatique, modélisation, chimie, modèles animaux, pharmacologie) doit permettre de classer plus précisément les tumeurs, d'identifier les meilleures cibles thérapeutiques, et d'associer un ou des marqueurs biologiques (biomarqueurs) au diagnostic à la réponse thérapeutique et au pronostic. Cette recherche concerne aussi le développement préclinique et clinique précoce de nouvelles molécules anticancéreuses, seules ou en association.

Une part importante des progrès réalisés dans la compréhension de la physiopathologie des affections malignes et dans l'identification de cibles et de biomarqueurs vient de la recherche académique, source d'innovations conceptuelles et technologiques. Le passage du concept innovant et de sa validation à la mise au point de nouvelles thérapeutiques ou de nouveaux outils en produits commercialisés (médicaments, kits de diagnostic, imagerie médicale) est traditionnellement l'apanage de l'industrie.

Plusieurs raisons expliquent cet état de fait :

1. les coûts de développement d'un produit jusqu'à sa commercialisation sont importants ;

2. les équipes de recherche académiques (et les instituts qui les accueillent) sont généralement monothématiques. Excellentes dans leur domaine de compétence, elles n'ont que rarement le savoir-faire et les ressources nécessaires à la prise en charge de ce développement. Dans la recherche académique, le modèle est actuellement « J'ai une découverte avec une application potentielle, je dépose un brevet et un industriel sera éventuellement intéressé ». Cependant, les retombées de ces brevets sont souvent limitées par un dépôt précipité (preuve de concept réduite, incapacité du chercheur à poursuivre le développement plus en avant), et par la frilosité des industriels à s'engager vers la nouveauté ;
3. le mode de fonctionnement de la recherche académique dans les sciences de la vie ne favorise pas l'évolution vers l'application des découvertes à la prise en charge concrète des patients. Elle est traditionnellement évaluée selon un mode unique dans lequel un postdoctorant obtiendra un poste, un chef d'équipe une promotion et une équipe une bonne note par son agence d'évaluation et un contrat de recherche si le projet auquel ils participent produit des publications de bon impact. Cette stratégie d'évaluation, légitime dans un champ de recherche monothématique, devient inappropriée, voire contre-productive, dans un champ multidisciplinaire comme la recherche translationnelle si elle est appliquée *stricto sensu* ;  
La prise en considération de ces trois points et la mise en place des ajustements nécessaires (budgétaires pour le point 1, de structuration et d'incitation pour le point 2, d'évaluation pour le point 3) sont indispensables au développement de la recherche de transfert en cancérologie. Les bénéfices générés devraient dépasser

l'investissement consenti, aussi bien en termes de prise en charge de la maladie que de valorisation scientifique et économique.

### 6.2.1. Des centres de recherche translationnelle dédiés

Une démarche efficace de transfert en cancérologie nécessite un ensemble constitué de **structures de recherche d'amont de qualité, d'un hôpital de notoriété incontestable dans la prise en charge des cancers et d'une structure de coordination**. La dissémination physique des moyens nuit à l'efficacité de cette recherche. Idéalement, un centre de recherche dédié au transfert en cancérologie doit comporter des départements cliniques et les expertises qui lui sont associées (biopathologie, bureau d'études cliniques, biobanques, biostatistiques, mathématiques), des équipes expérimentées de recherche d'amont et une organisation facilitant les échanges entre ces équipes autour de programmes bien identifiés. Il est impossible d'impliquer des scientifiques dans des programmes de recherche de transfert sans contact direct et fréquent avec les cliniciens, les anatomopathologistes, les responsables de biobanques, voire les associations de malades. À l'inverse, il n'est pas possible de mettre en place une recherche de transfert au sein d'hôpitaux qui n'ont pas une masse critique suffisante de chercheurs expérimentés en science en amont sur leur site. Cette recherche fondamentale peut être monothématique. La multidisciplinarité est souhaitable, mais peut être développée au sein de réseaux de collaboration. La compréhension de la physiopathologie des tumeurs impose l'analyse préalable des mécanismes qui régulent l'homéostasie des tissus. L'analyse de maladies génétiques rares non malignes qui affectent l'homéostasie tissulaire fait partie des travaux susceptibles d'enrichir, en amont, la recherche de transfert.



Le nombre de sites organisés pour conduire dès maintenant une recherche de transfert efficace en cancérologie est de l'ordre d'une dizaine. D'autres sites pourront s'organiser dans les années qui viennent. L'identification de ces sites se fera par une évaluation concertée de l'INCa, de l'ITMO cancer et des cancéropôles. Les critères seront la qualité de la prise en charge des patients, l'inclusion de ces patients dans des études cliniques structurées et ambitieuses, la présence de plateformes dédiées, des ressources biologiques de qualité et en nombre suffisant et des équipes de recherche d'amont labellisées par l'université et par l'Alliance.

### 6.2.2. Quelques directions pour la recherche translationnelle

#### Essais précliniques

La recherche de transfert comporte la dissection cellulaire et moléculaire d'échantillons tumoraux annotés, la comparaison avec des tissus normaux et la validation des hypothèses physiopathologiques dans des modèles précliniques cellulaires et animaux pertinents. La tumeur se développe dans un environnement cellulaire complexe, ce qui impose d'étudier les relations entre la tumeur et l'hôte, notamment la réponse immunitaire de l'hôte, la structure du microenvironnement tumoral et l'angiogénèse et l'inflammation au sein de tissus non tumoraux voisins de la tumeur. Des événements-clés dans le développement des cancers ont été identifiés et, pour beaucoup, validés chez l'animal. Le transfert de ces connaissances issues de modèles très maîtrisés reste délicate et requiert une approche multidisciplinaire afin d'identifier aussi précisément que possible la population de patients correspondant à un modèle donné et susceptible de répondre à une approche thérapeutique issue de l'analyse de ce modèle, en particulier une thérapeutique

ciblée. L'effort initié dans le développement de modèles animaux d'intérêt préclinique permettant d'évaluer l'activité et la toxicité des composés en développement doit être amplifié. Ces modèles animaux (et autres approches *ex-vivo* en produisant des banques de xénogreffes humaines chez la souris) doivent être utilisés aussi pour suivre le développement de nouvelles molécules, comprendre leurs effets secondaires éventuels, mieux identifier les conditions de leur efficacité.

#### Essais cliniques précoces

De nombreuses molécules sont abandonnées dans les phases tardives de leur développement dont le coût est élevé. Ceci impose de développer des approches capables de déceler au plus tôt (pré-clinique et clinique) l'inefficacité, voire la toxicité des molécules développées en clinique. La France devrait encourager le développement d'une nouvelle école de pharmacologie et de chimie, et favoriser les collaborations entre ces spécialités au sein des sciences de la vie au travers de programmes incitatifs. Les études précliniques doivent s'appuyer sur différents aspects de la pharmacologie, incluant pharmacocinétique, pharmacogénomique et pharmacodynamie. Le développement des essais de phase 0 chez l'homme permettant de prédire rapidement la toxicité et l'efficacité du médicament est essentiel, car les modèles animaux ne répondent que partiellement à ces questions. Ces phases 0 devront répondre à la question suivante : est-ce qu'une nouvelle molécule administrée seule peut atteindre sa cible ?

#### Découverte de nouveaux médicaments

Le moment est bien choisi pour lancer des programmes de développement de médicaments dans le monde académique. Nous connaissons les prin-

principales anomalies génétiques des tumeurs et le rôle important du système immunitaire et du microenvironnement dans le développement tumoral. Nous disposons de banques de composés chimiques permettant le criblage de futurs médicaments, criblage que l'industrie ne met en œuvre que lorsque la preuve de concept est avancée et que les bénéfices économiques attendus sont importants. La recherche de nouveaux traitements doit aussi considérer les biothérapies (anticorps monoclonaux humanisés, protéines recombinantes, immunothérapie, thérapie génique) et autres approches innovantes (siRNA). Les sites de recherche de transfert en cancérologie devront donc se doter de structures adaptées à la mise en œuvre de cette découverte, soit directement, soit en construisant un réseau de collaborations efficace.

### Recherche de biomarqueurs pour une médecine personnalisée

Une partie de la recherche translationnelle a pour objectif d'identifier le sous-groupe de patients répondeurs pouvant bénéficier d'un traitement et d'écartier ceux pour qui le traitement sera inefficace, voire toxique (exemples de l'imatinib qui est efficace dans un sous-groupe de patients atteints de mélanomes avec c-Kit muté et du gefinitib efficace chez des patients atteints de cancer du poumon avec EGFR muté).

Pour obtenir une efficacité optimale et une toxicité minimale, les médicaments ciblés devront être probablement administrés à des patients sélectionnés selon la présence ou non de biomarqueurs indicatifs de la réponse attendue et/ou de la toxicité potentielle de la molécule à administrer. Ces biomarqueurs sont encore rares (récepteurs hormonaux, HER2, K-Ras, Bcr-Abl) et cette

absence explique en partie l'efficacité limitée de certains médicaments. Un effort important doit être fait pour développer très en amont la recherche de biomarqueurs solides (gène, polymorphisme génétique, ARNm, protéine, cellules souches, cellules circulantes tumorales, cellules de l'immunité), originaires de la tumeur ou d'autres tissus du malade (surrogate biomarkers). L'imagerie médicale, dont le développement est actuellement très rapide et fait appel à de multiples modalités complémentaires, fait partie des moyens à mettre en œuvre pour assurer l'identification des patients susceptibles de bénéficier des thérapeutiques ciblées.

### Une formation spécifique

La spécificité de la recherche de transfert dans le domaine du cancer suggère non seulement l'identification de sites dédiés, mais aussi la mise en place d'une formation appropriée de médecins, de techniciens, de chercheurs et d'autres métiers plus spécifiques dédiés à cette activité. La coordination d'un projet de développement, son financement, les interactions avec les autres centres de recherche et avec l'industrie, la dimension européenne, voire internationale d'un programme doivent être pris en charge par des personnes formées à ces activités et recrutées dans cet objectif.

### 6.2.3. Une formule générale pour améliorer la recherche de transfert en cancérologie

L'amélioration de la recherche de transfert requiert l'implication forte des scientifiques et médecins, des institutions locales et nationales et des agences de financement et l'adaptation des structures de formation et des critères d'évaluation. Elle doit être considérée comme une priorité par le centre



qui l'accueille et être intégrée dans sa stratégie médicale et scientifique, en prenant soin de considérer cette activité comme bien différente de l'activité de recherche fondamentale dans ses déclinaisons (les acteurs ne doivent pas être dans une position où ils doivent choisir entre recherche de transfert et production de publications pour « survivre »). La masse critique scientifique et médicale du centre doit être suffisante pour permettre son développement, en considérant que ces acteurs ne doivent pas faire uniquement cette recherche, mais la conjuguer à une recherche fondamentale ou clinique de qualité.

Quelques principes sont à considérer :

- définir la question : est-ce un projet réaliste avec une preuve de concept suffisante ?
- définir les expertises nécessaires et les équipes susceptibles de contribuer au projet ;
- organiser les équipes en « ordre de marche » permettant au projet de se développer du début à la fin. Les modèles animaux doivent être systématiquement inclus dans la preuve de concept (xénogreffes de matériels humains et/ou souris génétiquement modifiées) ;
- le projet doit être organisé avec un comité de pilotage comprenant les responsables de chacune des équipes et un comité scientifique (CS) constitué de membres des agences de financement et idéalement des industriels (1 à 2 réunions/an) ;
- un manager du projet doit être désigné pour superviser le programme et la coordination des plateformes et départements impliqués ;
- un plan d'évaluation des projets (PEP) doit être défini, précisant chaque étape, livrables, durée, etc., et approuvé par le comité de pilotage et le CS. Les « go/no go » doivent apparaître aux

étapes critiques du projet ;

- un staff dédié au projet sera affecté aux équipes impliquées, utilisant leur savoir-faire et leurs techniques ;
- une telle organisation ne peut se concevoir sur le court terme. Elle doit être soutenue sur une période de 5 ans permettant au staff de se former et de conduire des actions. Les financeurs comme l'INCa et la DHOS devraient lancer des programmes spécifiques de financement massif de centres de recherche translationnelle pour une période de 5 ans avec des objectifs spécifiques et évaluables.

Les universités pourraient soutenir ces actions par l'allocation de bourses de thèse, le ciblage de nominations de MCU et professeurs, ou ingénieurs dans ces centres et allouer un budget complémentaire (équipements, espaces de laboratoires). Les structures déjà en place comme les bureaux d'étude clinique, tumorothèques, CIC biothérapies impliquées dans ces programmes peuvent aussi recevoir des financements structurants en particulier sur les aspects réglementaires à mutualiser avec la recherche translationnelle hors cancer. Une partie du budget doit stimuler l'implantation d'équipes en bioinformatique, chimie médicinale, mathématique. L'accueil d'équipe « senior » fortement impliquée dans la recherche translationnelle doit être encouragé par un programme spécifique permettant une expertise scientifique supplémentaire. Les universités et les cancéropôles ont probablement un rôle important à jouer pour faciliter le mouvement d'équipes (voire même les inciter) du fait de leur vision transversale scientifique et médicale sur leur territoire et pour organiser la formation, en association avec les universités.



### 6.3. IDENTIFIER LES FACTEURS SOCIOCULTURELS ET ÉCONOMIQUES QUI INFLUENCENT L'EFFICACITÉ DE LA PRÉVENTION, L'ACCÈS AU DIAGNOSTIC PRÉCOCE, L'ACCÈS AUX SOINS DE QUALITÉ ET LA SURVIE DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER ET RÉDUIRE LES INÉGALITÉS FACE AUX CANCERS

Les inégalités face à la maladie sont très complexes et nécessitent une approche multidisciplinaire. Elles portent à la fois sur les caractéristiques des individus malades ou susceptibles de le devenir et sur l'offre de soins, de dépistage ou de prévention offert. Ces inégalités concernent la génétique, l'environnement biologique, socioéconomique, et nécessitent des approches spécifiques pour tenter de les réduire. Enfin, des études dans différents pays démontrent que la survie des patients est étroitement dépendante de la qualité de la formation et du cursus des acteurs de santé (en particulier les chirurgiens, radiothérapeutes et chimiothérapeutes). L'Institut thématique cancer en collaboration avec les agences, écoles et universités spécialisées dans ces domaines pourrait proposer des actions afin de :

1. Promouvoir une collaboration des sciences sociales avec d'autres disciplines de santé publique, mais aussi avec la recherche clinique et biologique.
2. Cette collaboration permettra de mieux appréhender les déterminants sociaux, économiques et psychologiques susceptibles d'affecter l'incidence des cancers et l'accès à la prévention et aux soins efficaces, afin de faire reculer les inégalités face à la maladie.

Ceci pourra être obtenu :

- en **mobilisant la communauté des chercheurs du domaine** pour les inciter à développer une

recherche pluridisciplinaire intégrant la biologie, l'environnement, la santé publique et les dimensions économiques, sociales, culturelles et psychologiques ;

- en **suscitant des collaborations pluridisciplinaires à partir des sciences sociales vers d'autres disciplines de santé publique** notamment dans le contexte des cohortes ;
  - **analyser par la recherche l'offre de soins proposée sur le territoire national en mobilisant les cancérôpôles** pour identifier les déterminants régionaux des inégalités ; analyser au niveau économique les ressources affectées aux stratégies alternatives de lutte contre le cancer et la mise en place de synergies optimales entre stratégies préventives globales et système national de santé ;
  - susciter l'**intégration des composants économiques et sociaux aux essais cliniques et aux études de cohortes** ainsi qu'aux projets de recherche portant sur l'évaluation des innovations biomédicales ;
  - accroître la **visibilité internationale de la recherche française en sciences sociales appliquées au cancer** par un renforcement des publications et communications scientifiques et suivre l'augmentation de l'impact bibliographique de la recherche française en SHES et santé publique dans les revues internationales.
3. Identifier les facteurs génétiques qui prédisposent à certaines pathologies spécifiques (cancers de la prostate, du col utérin, du foie, etc.) en étroite coordination avec les acteurs de recherche en santé publique, en économie et en sciences humaines et sociales. Ceci pourra être obtenu par l'étude des variations génétiques des populations qui présentent un risque



particulier de développer certaines tumeurs par la mise en place de cohortes exposées au risque.

4. Identifier les nouveaux risques, pour assurer une prévention adéquate, notamment en favorisant les études en matière d'expositions environnementales et professionnelles en proposant des mesures d'intervention pour les réduire ; mobiliser les différentes disciplines de l'épidémiologie à la toxicologie et les sciences humaines et sociales pour réduire les délais de l'identification des risques à la mise en œuvre de leur prévention. L'analyse de cohortes de grande ampleur (déjà constituées ou à établir) dans le cadre des très grandes infrastructures de recherche (TGIR) est un outil indispensable pour identifier l'impact de l'environnement collectif et individuel sur la santé des Français et bien sur les facteurs de risques des cancers. Ces cohortes ont vocation par leur taille à permettre de travailler d'une part sur la santé globale de la population, d'autre part sur des pathologies spécifiques en y associant des ressources biologiques qui peuvent être séquentielles.
5. Encourager et soutenir la communauté scientifique et médicale à participer aux recherches en SHS pour augmenter la contribution française à une production scientifique de bon niveau dans le domaine du cancer. Ceci pourra être soutenu par la formation des médecins et leur sensibilisation aux inégalités de santé et des mesures incitatives pour attirer un nombre croissant de jeunes chercheurs compétents vers la recherche appliquée relative au cancer, de même que des jeunes chercheurs, déjà impliqués dans les SHS de la santé ou possédant une expertise générale dans les disciplines et les domaines appropriés des SHS.

#### 6.4. MOBILISER LES MEILLEURES ÉQUIPES DE RECHERCHE SUR LA COORDINATION DES RESSOURCES BIOLOGIQUES ET LES PROGRAMMES DE GÉNOMIQUE ET D'ÉPIGÉNOMIQUE À GRANDE ÉCHELLE

Notre objectif est de réunir pour les principales tumeurs, responsables de plus de 70 % des cas incidents de cancer, les ressources biologiques et cliniques qui permettront de confronter la génétique constitutionnelle (la susceptibilité à la survenue de la maladie) aux altérations spécifiques survenues dans la tumeur (mutation, délétion, amplification et modification de l'expression de gènes ainsi que leur cause), ainsi qu'au pronostic et à la réponse au traitement.

##### 6.4.1. Rassembler les ressources biologiques indispensables et bénéficier du soutien actif des patients

La France a besoin d'infrastructures technologiques et de recherche de qualité, en capacité d'analyser à grande échelle ces variabilités dans les tumeurs et dans les gènes des patients. Nous voulons engager la communauté des chercheurs dans cette voie avec l'ambition de réunir plusieurs milliers d'échantillons d'ADN et d'ARN sanguins et tumoraux, fragments de tumeurs, fluides biologiques et les annotations cliniques correspondantes.

Les financements récurrents et très significatifs accordés depuis 2001 par la DHOS, l'Inserm puis l'INCa à une soixantaine de tumorothèques localisées pour l'essentiel dans des CHU ou dans des CLCC ont eu une conséquence majeure, en faisant prendre conscience de la nécessité d'une structuration institutionnelle de cette activité. Depuis 2008, chaque tumorothèque financée produit un rapport annuel d'activité et participe à l'inscription des collections

dans un catalogue national TVN, Tumorothèque virtuelle nationale, disponible sur le site de l'INCa.

Évolutions futures :

- **Accorder de nouveaux financements sur la base de projets scientifiques faisant appel soit à des collections déjà constituées, soit à des collections à constituer de façon prospective** et favoriser la nécessaire coopération dans la conduite de projets scientifiques ambitieux et multicentriques faisant appel à des ressources biologiques de qualité, et à la participation des investigateurs locaux impliqués, en particulier dans la constitution de ces collections.
- **Favoriser le regroupement physique — et non plus virtuel — des collections d'échantillons** en contrepartie d'une compensation financière pour chaque échantillon et ses annotations, et leurs analyses par des plateformes sélectionnées pour leur qualité et leurs compétences.
- **Lancer une campagne d'incitation pour que les patients acceptent de faire don d'échantillons biologiques** (associés aux données cliniques indispensables). Cela conduirait à la constitution de larges cohortes de qualité, qui sont un prérequis indispensable à la réussite des projets de recherche en génétique et génomique.

#### 6.4.2. Développer les atouts de la recherche française en épigénétique

L'épigénétique est un domaine en développement rapide et il y a un besoin de formation, d'études et d'évaluation de son impact sur la santé et la société d'un point de vue scientifique, éthique et juridique. De plus, il est indispensable de concevoir des plans cohérents pour faciliter le partage des données et coordonner les approches, en particulier parce que nous pénétrons dans une ère

dans laquelle les analyses à grande échelle deviennent nécessaires pour tirer des conclusions valables (analyse d'échantillons clés, banques de tumeurs, etc.).

Évolutions futures :

- **Pour capitaliser sur les forces actuelles** (10 réseaux constitués en France autour de l'épigénétique) **et développer une position forte à la pointe de la recherche en épigénétique** les objectifs sont de développer des échanges croisés entre la recherche fondamentale de pointe et l'application biomédicale de cette connaissance, en formant des passerelles pour encourager de nouveaux axes de traitement des maladies humaines, basés sur les découvertes récentes en épigénétique.
- **Soutenir les projets visant à produire un ensemble consensuel de cartes épigénétiques de référence** pour les états cellulaires clés (identité, prolifération, différenciation, sénescence, Istress, etc.) et pour mieux identifier comment l'environnement (alimentation, stress génotoxique, autres) influence les altérations épigénétiques.
- Développer la réflexion pour la coordination et **l'optimisation de l'analyse des ensembles de données sur l'épigénome autour d'une plateforme centrale de bioinformatique** adaptée à l'analyse tissulaire et aux nouvelles stratégies de grandes séries qui engendrent des téraoctets de données (en synergie avec les efforts internationaux, base de données de références commune).
- **Renforcer les ressources humaines correspondantes** (bioinformaticiens, biologistes, ingénieurs) pour faire fonctionner le système ainsi que le laboratoire et soutenir des efforts de formation au niveau des premiers cycles, jeunes diplômés postdoctoraux, et formation de médecine dans le domaine de l'épigénétique.



## 6.5. DÉVELOPPER UNE RECHERCHE CLINIQUE INNOVANTE PAR L'AIDE SUR PROJETS AUX INVESTIGATEURS, VISANT À FAIRE ÉMERGER DES TRAITEMENTS EFFICACES

### 6.5.1. Augmenter l'inclusion dans les essais cliniques

L'objectif est d'arriver à près de 60 % dans les cancers de l'enfant, 40 % en hématologie maligne, 10 % dans les métastases de tumeurs solides, 5 % chez les sujets âgés (plus de 75 ans). Ceci pourra être obtenu en améliorant le soutien aux investigateurs.

Pour les services cliniques où se font les inclusions, la professionnalisation de la recherche clinique est indispensable pour favoriser le recrutement des patients. Les équipes mobiles de recherche clinique (EMRC) créées par l'INCa ou les ARC/TEC recrutés à la suite de l'appel à projets de la DHOS en 2004 vont dans ce sens, mais la problématique doit encore être améliorée.

### 6.5.2. Développer un réseau de centres dédiés aux essais cliniques des nouveaux médicaments (essais de phase I et II)

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

La France dispose déjà d'un certain nombre de centres capables de réaliser des essais cliniques précoces. Ils sont principalement localisés dans la région de Paris (Institut Curie, Institut Gustave Roussy et hôpital Saint-Louis) et dans quelques

grandes villes de province (Marseille, Nantes, Lyon, Bordeaux). Ces centres sont adossés à des laboratoires de pharmacocinétique, à des infrastructures de recherche appliquée (Inserm, CNRS) et à des plateaux d'imagerie performants. Ce réseau en construction sera, dans le cadre des actions internationales de recherche clinique, amené à être impliqué dans des projets bilatéraux.

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

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

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

- être moteur dans la **formation des médecins chargés d'essais cliniques en particulier dans les phases précoces**. Cette formation est à l'heure actuelle insuffisante dans les universités médicales et sur le terrain dans les hôpitaux ;
- **augmenter l'investissement dans la recherche** en amorçant le financement de médecins de recherche clinique pour les centres les plus actifs en fonction de leurs capacités d'activité ;
- **encourager les programmes de recherche trans-lationnelle associés aux projets cliniques**, incluant les travaux de pharmacodynamie et d'imagerie performante.

### **6.5.3. Soutenir des alternatives expérimentales *in vitro* et chez l'animal**

Ceci devra être fait aux différentes étapes des essais cliniques chez l'homme et il faudra favoriser dès le début des essais cliniques les recherches associées visant à définir les critères d'efficacité et de non-toxicité des produits (pharmacogénétique, marqueurs...).

### **6.5.4. Améliorer l'efficacité opérationnelle**

Au cours des dix dernières années, la recherche clinique s'est caractérisée par la complexité croissante des problèmes méthodologiques (caractérisation des sous-populations, compréhension des mécanismes d'action des médicaments, intégration de stratégies personnalisées, etc.), l'alourdissement des procédures réglementaires et l'augmentation spectaculaire des coûts. Toutes ces difficultés imposent l'adoption d'une approche professionnelle de la recherche clinique. Les centres de données, principalement, jouent un rôle clé dans la conception et l'analyse des projets, la gestion des données de chaque malade et le stockage et le partage des données.

Les 11 centres de traitement des données (CTD) dédiés au cancer et répartis sur le territoire ont été sélectionnés pour leur expertise dans les domaines suivants :

- conception et analyse des essais cliniques ;
- gestion des données ;
- stockage et sécurisation des données individuelles des patients.

Les centres de données auront une influence au niveau régional pour proposer aux chercheurs des structures dédiées à leurs essais, leur offrant notamment une assistance en matière de méthodologie, de gestion des données et de réglementation. Ces CTD auront également une vue globale de la

recherche clinique au niveau régional, afin d'éviter la duplication et la dispersion des ressources.

### **6.5.5. Améliorer la coordination et la coopération en recherche clinique**

Face à l'énorme potentiel de traitements plus « personnalisés » contre le cancer et à la complexité d'évaluer de nouveaux agents thérapeutiques et tests de diagnostic hautement spécifiques, l'INCa a mis en place des groupes de travail spécialisés en recherche clinique, afin que l'investissement national actuel dans les essais cliniques sur le cancer se traduise par la proposition de nouveaux traitements efficaces aux malades. Ces groupes se composent de médecins de toutes disciplines, dont des biologistes, et sont assistés par des méthodologistes.

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

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

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



## 6.6. RENFORCEMENT DU POSITIONNEMENT DE LA RECHERCHE FRANÇAISE AU NIVEAU INTERNATIONAL

L'ITMO, afin de renforcer son positionnement sur la scène internationale en oncologie, devra s'impliquer dans les programmes de recherche internationaux, en particulier européens, et favoriser la présence active des équipes françaises dans les programmes-cadre de recherche européens (PCRD). L'action de l'Institut se déclinera tant au niveau de l'Union européenne, que par des initiatives multilatérales et bilatérales visant à favoriser le partage d'expérience et à participer activement à des projets de recherche conjoints avec les grands organismes impliqués dans la lutte contre le cancer et les instituts ou agences nationales étrangères.

Afin de renforcer la coordination et la coopération en matière de recherche contre le cancer au niveau européen, l'Institut devra coordonner les acteurs et les organismes de recherche et ainsi promouvoir la recherche française au niveau européen par une plus grande implication des équipes françaises. Cette coordination permettra aux différentes équipes, en lien avec leurs partenaires étrangers, de mieux répondre aux appels à projets européens, notamment dans le cadre des PCRD de la Commission européenne.

L'Institut, au travers de la coordination par l'INCa de la participation française au Consortium international de génomique du cancer (ICGC), favorisera la mobilisation des meilleures équipes de recherche sur la coordination des ressources biologiques et l'utilisation des technologies de séquençage à haut débit afin de produire l'analyse exhaustive des mutations de 50 types d'ici 10 ans. La France s'engage à mobiliser les énergies des acteurs

publics, caritatifs et privés pour se charger de la caractérisation de cinq types différents de cancer (cancers du sein HER2, hépatocarcinome, lymphomes T, cancers bronchiques et cancers de la prostate). Les données générées seront mises à la disposition de la communauté scientifique. Les patients et la société doivent être associés à ce projet.

Les difficultés d'accès aux nouvelles molécules testées chez les patients français, notamment pour les comparaisons entre molécules appartenant à des firmes différentes, d'une part, et la possibilité réglementaire du NCI de demander et d'obtenir des molécules des firmes pharmaceutiques pour des indications non développées ou abandonnées par elles, d'autre part, ont conduit l'INCa à s'engager dans une collaboration bilatérale pour obtenir gratuitement, par l'intermédiaire du NCI, des molécules pour les patients français dans le cadre d'essais cliniques. Cette collaboration s'appuiera notamment sur le réseau de centres dédiés aux essais cliniques de phase précoce.

Ce constat permet, dans le cadre des programmes bilatéraux de coopération pour la recherche, de développer une recherche clinique innovante et des actions originales dans le domaine de la recherche.

Les différentes équipes de recherche entretiennent dans leur domaine de compétences respectif des liens avec des équipes, des instituts et organismes de recherche étrangers. À l'instar des collaborations promues par les projets de jumelages lancés par l'INCa en 2006 (pour 1 an à 3 ans) entre cancéropôles et instituts de recherche européens, ces liens ont pu être renforcés.

Une évaluation de ces 8 projets de jumelage devra être effectuée. Mais, il semble intéressant de pouvoir corréler ce schéma d'action à un renforcement des collaborations entre équipes et/ou unités de recherche françaises et étrangères, qui favorise la mise en place et la construction de projets collaboratifs communs. Ces collabora-

tions permettent, à travers des modalités d'actions telles que l'échange de chercheurs et la formation de cimenter des échanges pérennes et des travaux de recherche internationaux, qui pourront prendre place dans des projets de plus large envergure notamment au niveau européen voire multilatéraux.







# PARTIE IV

## PERSPECTIVES

Le rôle clé de l'INCa dans la mobilisation et la coordination des acteurs de la lutte contre le cancer en France est possible grâce à sa vocation à intégrer toutes les dimensions, de santé publique, de recherche, d'observation, d'expertise, d'information, de prise en charge sanitaire et sociale, d'insertion professionnelle, etc.

Une coordination réussie permet d'accroître de manière substantielle la performance globale des actions de lutte contre le cancer en optimisant l'allocation des ressources, en évitant les redon-

dances et la dispersion, les oublis, en assurant la cohérence entre les différentes actions menées. Le décroisement qui en résulte favorise **l'interdisciplinarité, l'appréhension globale des problématiques de la lutte contre le cancer et une interface constante entre recherche-prévention- diagnostic précoce-traitement**. Ce continuum est de nature à faciliter la translation des découvertes au profit des patients. Les quatre grands objectifs à moyen et long terme déclinés ci-après permettent de couvrir les mesures et actions ciblées par le Plan cancer.





# 1. FAIRE DE LA FRANCE UNE RÉFÉRENCE INTERNATIONALE ET AMÉLIORER LA VISIBILITÉ DE LA RECHERCHE FRANÇAISE EN CANCÉROLOGIE

## 1.1. SIMPLIFIER LE PAYSAGE DE LA RECHERCHE EN ONCOLOGIE SUR LE TERRITOIRE EN ARTICULANT AU MIEUX LES TRAVAUX DE L'ALLIANCE CANCER AVEC CEUX DE L'INCa ET EN HARMONISANT ET SIMPLIFIANT LES PROCÉDURES ENTRE L'ANR ET L'INCa ; AUGMENTER LA VISIBILITÉ PAR DES ÉVÉNEMENTS INTERNATIONAUX

- **Les stratégies de recherche partagées par l'Alliance et l'INCa** ont été présentées dans la partie 3 de ce rapport. Un programme d'action commun est par ailleurs défini dans le Plan cancer 2009-2013, l'INCa et l'ITMO cancer étant associés dans le pilotage de l'ensemble des mesures de recherche du Plan cancer.
- Un partage des informations permettant d'identifier les chevauchements éventuels d'activité (en particulier dans les aspects fondamentaux de la biologie des cancers) a été réalisé et constitue le point de départ de la **définition d'un cadre de collaboration et un programme d'action commun entre l'INCa et l'ANR**. En effet, harmoniser les modalités de soumission et d'évaluation, la programmation calendaire, les conditions de financement des appels à projets, apparaissent comme des éléments essentiels à l'accroissement de la visibilité internationale de la recherche française. Au-delà de cette harmonisation des procédures et du partage d'informations, l'INCa prévoit également d'améliorer la qualité de l'évaluation et d'obtenir la certification du processus d'évaluation. Ces perspectives devront s'articuler

autour de la dématérialisation des données et du développement des bases de données accessibles et partagées.

- **Une visibilité partagée des actions de recherche** pourrait être associée à la mise en place d'événements internationaux sur le cancer. Des opérations de diffusion des connaissances et d'animation pourraient être développées conjointement vers le grand public dans le cadre des interactions INCa-Aviesan-Associations. Le Plan cancer prévoit de diffuser des informations sur les résultats de recherche et cette action sera menée conjointement avec l'Alliance cancer et les associations Ligue nationale contre le cancer et ARC. Par ailleurs, l'INCa et Aviesan souhaitent mettre en place un **événement international récurrent bisannuel de prospective de recherche sur le cancer** à long terme impliquant chercheurs, cliniciens et représentant de l'industrie pharmaceutique. La transposition des résultats de recherche sous forme de stratégie et de pratiques cliniques à long terme nécessite des temps de réflexion et de confrontation. Cet événement, co-organisé par l'INCa et l'Alliance cancer, pourrait évoluer dans les années à venir sous la forme d'un partenariat INCa-Aviesan-NCI américain, et devenir un des événements scientifiques et stratégiques internationaux incontournable.

Par ailleurs, l'INCa, à l'initiative de son président du conseil scientifique s'est associé à la Société française du cancer pour mettre en place en alternance avec le meeting annuel de l'European Asso-

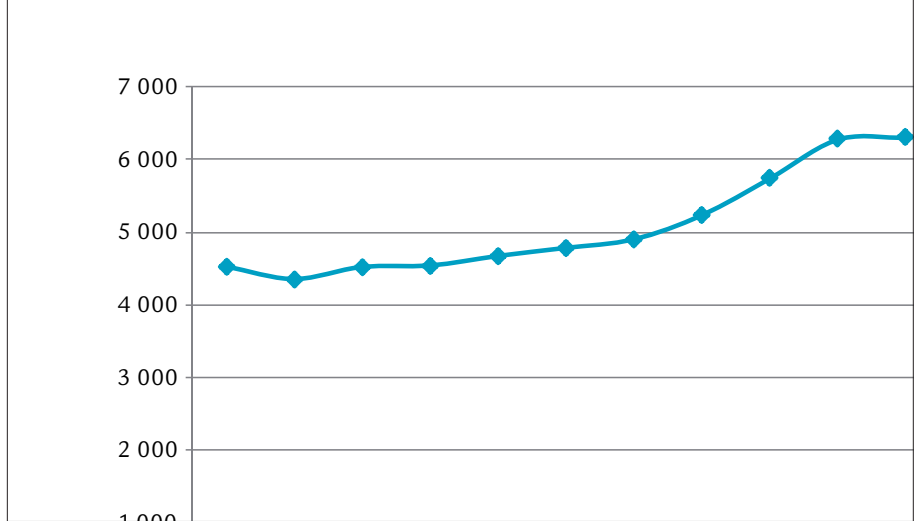


ciation for Cancer Research, un symposium INCa-SFC de recherche translationnelle. La première édition de ce meeting doit se dérouler à Paris en novembre 2011.

Les interfaces doivent également se renforcer entre INCa-Aviesan Cancer et les Alliances santé publique et technologies pour la santé afin de mobiliser ces communautés de chercheurs. Des séminaires de restitution de projets financés par l'INCa, des colloques portant sur cancer et travail, cancer et environnement ou encore sur les inégalités face aux cancers sont prévus pour 2010-2011.

**FIGURE 28. ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PUBLICATIONS FRANÇAISES DANS LE DOMAINE DE L'ONCOLOGIE**

(données issues de l'étude menée par la cellule bibliométrie de l'Inserm)



### 1.2. RENFORCER LA CAPACITÉ À MESURER LA PRODUCTIVITÉ SCIENTIFIQUE EN ONCOLOGIE

L'évaluation des travaux scientifiques est un enjeu majeur et la bibliométrie est un des outils qui a fortement progressé ces dernières années. La bibliométrie permet d'établir des points de repères de productivité scientifique et leur évolution dans le temps, de constituer des indicateurs thématiques à visées stratégiques, d'estimer l'impact des travaux et d'apporter une appréciation objective complémentaire à l'expertise scientifique.

Une façon d'évaluer la répercussion ou la visibilité internationale d'une publication est de la situer dans le contexte international au sein de son domaine. Le Web of Science (Thomson-Reuters) classe l'ensemble

des publications mondiales dans 22 grands domaines de recherche. Chaque année, il classe les publications par ordre décroissant de citations et détermine les Top 1 % et Top 10 %, des articles les plus cités : 1,07 % de la recherche biomédicale en France (publications avec au moins une affiliation française), appartiennent au Top 1 % mondial. Différentes études démontrent que la reconnaissance d'un article n'est pas liée au facteur d'impact du journal mais à sa qualité propre, identifiée par le nombre de ses citations, reflet de son utilisation par les pairs. Les articles très cités décrivent des avancées majeures. Il est à noter que le nombre d'articles présents dans le Top 1 % ou 10 % ne doit pas être utilisé comme indicateur à lui seul, car ce nombre dépend du potentiel humain et financier du groupe considéré. La performance peut plutôt être exprimée par le pourcentage

TABLEAU 26. PUBLICATIONS EN ONCOLOGIE EN 2009, DANS QUATRE PAYS EUROPÉENS

2009	Total de publications tous domaines	Nombre de publications sur le cancer	Total citations	ICm	H-Index*	Part domaine cancer en %
Allemagne	81 369	9 620	23 403	2,43	37	11,82
Royaume-Uni	76 573	7 551	22 436	2,97	38	9,86
Italie	47 779	7 356	16 895	2,30	34	15,40
France	59 142	6 307	15 119	2,40	33	10,66

\* H-Index : maximum de publications n citées au moins n fois

d'articles que le groupe peut positionner dans le Top 1 % : indicateur que nous avons désigné sous le terme de « % d'excellence ».

La visibilité internationale de la cancérologie française s'est affirmée durant le premier Plan cancer. L'oncologie est ainsi devenue le deuxième domaine biomédical en nombre de publications après la biochimie-biologie moléculaire (étude Inserm, non publiée) alors qu'elle n'apparaissait pas dans les 10 premières disciplines scientifiques 5 ans auparavant.

On observe depuis 2005 une réelle augmentation du nombre de publications cancer en France (Figure 28).

Deux indicateurs simples sont utilisés ici pour évaluer la production française dans la recherche en cancérologie à partir d'une liste de mots-clés définissant ce domaine :

- pour l'aspect quantitatif : l'indicateur retenu est le nombre d'articles qui ont été publiés entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2009, associés à l'un des mots-clés de cette liste et comportant au moins un auteur affilié à une institution française ;
- pour l'aspect qualitatif : l'indicateur retenu est le nombre moyen de citations associées à ces articles entre le 1<sup>er</sup> janvier 2009 et le 30 juin 2010 ;

- à des fins comparatives, ces indicateurs ont été calculés sur plusieurs années et pour plusieurs pays.

On observe une relative stabilisation de l'indicateur quantitatif et une progression significative de l'indicateur qualitatif (ICm) entre 2008 et 2009 pour les données françaises et britanniques. La valeur de l'ICm 2009 est calculée ici seulement 6 mois après publication : elle est de 2,40 (Tableau 26) ; elle était dans des conditions comparables pour les publications 2008 de 2,08.

En 2009, 42 % des publications françaises relèvent du domaine de l'oncologie (donnée de la cellule de bibliométrie de l'Inserm).

Il est donc évident qu'on ne peut se limiter à la mesure d'indices bibliométriques pour évaluer la production scientifique et, notamment, apprécier à court terme l'impact du soutien financier public dans ce domaine. Il apparaît que globalement le champ de la cancérologie s'est significativement affirmé ces 5 dernières années, à la fois quantitativement et qualitativement. La discipline a augmenté en visibilité internationale par rapport à sa situation antérieure. Enfin, cet effort doit être soutenu et accompagné pour garder ce rang par rap-



port aux grands pays européens. Pour mieux tirer profit des apports de la bibliométrie, certaines pistes sont explorées :

- affiner la liste de mots-clés pour mieux définir le périmètre de la recherche en cancérologie et prendre en compte la recherche d'amont, en particulier en collaboration avec les partenaires de l'International Cancer Research Portfolio (ICRP) ;
- harmoniser, dans les références associées aux articles, la mention de la source du financement et, définir un « grant number » spécifique ;
- définir une procédure d'identification des articles relevant de la recherche translationnelle ;
- identifier des indicateurs adaptés au domaine des sciences humaines et sociales.

### 1.3. DONNER DE NOUVELLES MISSIONS AUX CANCÉROPÔLES

Les cancéropôles sont inscrits depuis 2003 dans le dispositif de structuration de la recherche en cancérologie. À l'échelle régionale ou interrégionale, les cancéropôles suscitent et coordonnent la dynamique territoriale de la recherche, notamment par la mobilisation des équipes sur le terrain et par les ouvertures et les articulations entre les universités, les hôpitaux, les organismes et le tissu industriel.

Depuis leur création, les cancéropôles ont incontestablement contribué au décloisonnement institutionnel et disciplinaire, et à la mutualisation des compétences scientifiques et des expertises technologiques.

Parmi les actions emblématiques de cancéropôles, on peut retenir :

- **la fédération des équipes de recherche** autour d'axes thématiques qui a conduit à un accrois-

sement significatif du nombre de projets soumis aux appels à projets de l'INCa et du nombre d'équipes participantes ;

- **la mobilisation des équipes sur la recherche pluridisciplinaire** et notamment sur les collaborations entre cliniciens et biologistes dans les projets de recherche translationnelle ;
- **la mobilisation de la communauté des chercheurs en sciences humaines et sociales et en épidémiologie** sur des projets de recherche sur le cancer ;
- **la coordination des tumorothèques** et la mutualisation de l'affichage des collections tumorales disponibles pour des programmes de recherche ;
- **l'animation des interfaces entre le milieu académique et le tissu industriel régional**, conduisant à des partenariats de recherche et de valorisation des résultats de la recherche ;
- **l'amélioration par des actions de communication et des manifestations scientifiques** de la visibilité régionale et nationale de la recherche en cancérologie.

L'INCa programme et soutient les actions des cancéropôles dans le cadre de contrats pluriannuels d'objectifs et de moyens ; les contrats en cours arrivent à échéance fin 2010.

Cette échéance coïncide avec la mise en œuvre du nouveau Plan cancer 2009-2013 qui conforte les cancéropôles dans leur rôle général de structuration et d'animation régionale et interrégionale de la recherche. Le Plan cancer recommande en outre, une contribution des cancéropôles à la mise en œuvre des nouvelles mesures et actions, notamment celles qui nécessitent une mobilisation de la communauté médicale scientifique et industrielle à l'échelle régionale ou interrégionale. Cette **mobi-**

**lisation devra concerner notamment la lutte contre les inégalités et la prise en compte des facteurs de risque.**

L'INCa poursuivra son engagement dans le soutien à l'action des cancéropôles en procédant à leur labellisation durant le premier semestre 2011, pour une période de 4 ans.

Le cahier des charges publié sur le site de l'INCa définit le cadre général de l'organisation et du management des cancéropôles, et inscrit de nouvelles actions d'interface à mettre en œuvre avec l'INCa, qui renforceront le soutien aux priorités du Plan cancer :

- **constitution et gestion d'un annuaire national commun des équipes** apportant des expertises à la recherche en cancérologie (contribution Mesure 5) ;
- **analyse des données bibliométriques de la production scientifique** issue des projets financés par l'INCa (contribution Mesure 5) ;
- **implication dans le circuit de soumission des projets et rapports** de projets (contribution Mesure 5) ;
- **contribution à l'action de soutien, par l'information, à la recherche clinique de l'INCa** (contribution Mesure 4).

Pour l'accompagnement aux activités scientifiques (structuration transversale, coordination des axes fédérateurs, etc.), le cahier des charges définit des objectifs généraux poursuivis entre l'ancien et le nouveau programme, et des **nouvelles priorités d'actions spécifiques, appuyées sur le Plan cancer 2009-2013** :

- mobiliser les équipes sur les thèmes des déterminants des inégalités (Mesure 2) et des fac-

teurs de risque environnementaux et comportementaux (Mesures 3.1 et 3.2) ;

- accompagner les partenariats européens en amont du soutien de l'INCa (Mesure 5) ;
- suivre et mettre en valeur les projets de recherche financés par l'INCa et ses partenaires (Mesures 1 et 5).

La labellisation par l'INCa s'appuiera sur une évaluation prise en charge par l'Agence nationale d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (AERES), du bilan et du nouveau plan d'actions des cancéropôles.

Un financement sur 3 ans et demi (juillet 2011 à décembre 2014) sera alloué par l'INCa sur présentation d'un budget prévisionnel justifiant des besoins concernant les actions de management et de coordination des cancéropôles, ainsi que les actions d'accompagnement aux activités scientifiques.

#### 1.4. PRODUIRE UNE ANALYSE DES RESSOURCES HUMAINES ET DES INTERACTIONS INTERDISCIPLINAIRES DANS LA RECHERCHE SUR LE CANCER

La collaboration entre l'INCa et l'Alliance cancer d'une part, et l'interface avec les 7 cancéropôles permettra une telle étude en 2011. Il s'agira d'établir la capacité en recherche sur le cancer pour l'ensemble des domaines et par domaine d'expertise spécifique, notamment les chercheurs et cliniciens-chercheurs, les pathologistes, les spécialistes en économie de la santé ainsi que les étudiants stagiaires et le nombreux postes techniques. Ce rapport devra mettre en évidence à la fois les forces et faiblesses de recherche sur le territoire, les réseaux interactifs, donner une meilleure visibilité aux com-



pétences et expertises et aider à cibler les équipes à soutenir ou à renforcer.

Ces données permettront également d'évaluer les répercussions des initiatives stratégiques engagées et de renforcer les interactions avec les différents acteurs de la recherche en France. Par ailleurs, elle devrait permettre d'établir un état des lieux des grandes équipes de recherche pluridisciplinaires.

### 1.5. ÉTABLIR UN ÉQUILIBRE EN MATIÈRE DE FINANCEMENT DE LA RECHERCHE SUR LE CANCER

L'objectif affiché dans le Plan cancer est de maintenir à au moins 50 % des investissements pour des projets de recherche libres sur le cancer, à l'initiative des chercheurs. D'après l'analyse des crédits de recherche engagés en 2009, la proportion d'investissements « libres » représente 76 % des budgets INCa et DGOS de la recherche sur le cancer.

L'équilibre en matière de financement de la recherche entre les propositions libres des chercheurs et les programmes ciblés pour des secteurs stratégiques prioritaires est un enjeu important.

Parmi ces secteurs prioritaires, le Plan cancer 2009-2013 cible :

- la recherche en génomique et épigénomique des cancers dans le cadre du consortium ICGC ;
- la recherche sur les facteurs de risques environnementaux et comportementaux ;
- la recherche visant à réduire les inégalités face à la maladie.

**Aux États-Unis**, le NCI étendra en 2011 ses programmes de caractérisation des altérations génomiques TCGA (The Cancer Genome Atlas) por-

tant sur les cancers de l'adulte (passage de la phase pilote à trois types de tumeurs avec pour but la caractérisation de 20 types de tumeurs dans les deux prochaines années) et TARGET (Therapeutically Applicable Research to Generate Effective Treatments) sur les cancers pédiatriques. Ces deux projets impliquent une augmentation en nouveaux investissements de 28 M\$. Le projet TCGA est un des 7 projets du NIH bénéficiant des fonds ARRA (American Recovery and Reinvestment Act de 2009).

Une autre priorité sera donnée à l'expansion de programmes d'identification des changements génétiques liés à la susceptibilité au cancer. Ces programmes mis en place sous les auspices du GEI (Genes, Environment and Health Initiative) du NIH pour le cancer du poumon, seront étendus par la suite à des études d'évaluations du rôle de la susceptibilité génétique, des expositions environnementales et des interactions environnement-gène à d'autres types de cancer, *via* un consortium international impliquant 37 cohortes et 4 millions de personnes.

Enfin, le NCI devrait soutenir un Molecular Characterization/Clinical Assay Development Center, qui inclura un Patient Characterization Center. Ce centre se voudrait un modèle de développement de la prise en charge personnalisée du patient, et aura la capacité de réaliser une caractérisation génomique complète de tissu sain et cancéreux. Les financements ARRA (ont permis le lancement de cette initiative, et la poursuivre nécessiterait 12 M\$ additionnel, pour l'année fiscale 2011.

**Au Royaume-Uni**, la stratégie du Cancer Research UK définie pour la période 2009-2014, en termes de recherche portera principalement sur deux



points : i) à partir des récents succès des Analyses Étendues du Génome, WGA, soutenir des études complémentaires permettant une meilleure compréhension des *loci* clés ; ii) réflexion sur l'engagement de la structure dans l'ICGC (si leurs financements additionnels, qui resteraient modestes, apportent une valeur importante au projet).

Dans le cadre de son plan stratégique 2010-2020, le WT s'est fixé 5 challenges. Le premier est d'utiliser au mieux la génomique et la génétique au bénéfice de la santé (meilleure compréhension des maladies et développement de nouvelles innovations). Au total, pour l'année 2008-2009, le WT Sanger Institute, dont le principal projet dans le domaine du cancer est le Cancer Genome Project a bénéficié d'un budget du WT de environ 85 M€ toute activité confondue.

**En Allemagne**, au-delà de son investissement dans l'ICGC (DKFZ et Deutsche Krebshilfe) sur le neuroblastome de l'enfant, il existe depuis 2001 un réseau national de recherche sur le génome : NGFN, réorganisé en 2008 en deux programmes : NGFN-Plus et NGFN-Transfer.

Le programme NGFN-Plus compte 26 projets (Integrated Genome Research Networks) spécialisés sur des pathologies spécifiques, dont 8 sur le cancer (cancer gènes ; cancer du pancréas ; cancer du côlon ; cancer colorectal ; cancer de la prostate ; leucémie ; tumeurs cérébrales ; neuroblastome).

Ces projets de recherche en génomique fonctionnelle visent à développer de nouvelles approches thérapeutiques et diagnostiques, et à mettre en place des stratégies de prévention, grâce à une meilleure appréhension du mécanisme moléculaire des

maladies. Ils bénéficient d'un budget de 45,6 M€ sur la période 2008-2011 (sur un total de 144 M€).

Le programme NGFN-Transfer complète le programme NGFN-Plus sur l'aspect transfert de technologies. Il repose sur 8 « alliances d'innovation », dont l'objectif est de transformer les résultats issus de la recherche génomique en applications médicales. Un projet de développement de nouvelles méthodes de diagnostic du cancer du sein est soutenu à hauteur de 1,2 M€ sur la période 2008-2011 (sur un total de 13,3 M€).

#### 1.6. EXTENSION DU PROGRAMME FRANÇAIS DANS LE CADRE DU CONSORTIUM INTERNATIONAL DE GÉNOMIQUE DU CANCER

Dans le cadre de la participation française au Consortium international de génomique du cancer (ICGC), l'INCa favorisera la mobilisation des meilleures équipes de recherche sur la coordination des ressources biologiques et l'utilisation des technologies de séquençage à haut débit afin de produire l'analyse exhaustive des mutations de 5 types tumoraux d'ici 2013. L'INCa s'est d'ores et déjà engagé à mobiliser les énergies des acteurs publics, caritatifs et privés pour se charger de la caractérisation des altérations des tumeurs du sein HER2+ et de l'hépatocarcinome.

L'extension du programme ICGC portera sur la caractérisation des altérations génomiques pour le cancer de la prostate, une première étude devrait porter sur 100 tumeurs de haut grade (50 hommes caucasiens et 50 hommes originaires des Antilles). Les patients et la société seront informés et associés à ce projet. Le choix des deux derniers types tumoraux sera soumis à appel à projet.





The screenshot shows the homepage of the International Cancer Research Partnership (ICRP). The header features the ICRP logo and the text 'International Cancer Research Partnership'. A navigation menu includes links for HOME, PARTNERS, PARTNER BENEFITS, DATABASE, CSO, and CONTACT, along with a search bar. The main content area is divided into two columns. The left column contains a paragraph about ICRP's mission and two bullet points: 'ICRP includes organisations from Canada, France, the Netherlands, United Kingdom, and the United States.' and 'ICRP organisations share funding information in a common format (known as the Common Scientific Outline or CSO) to facilitate pooling data and evaluating data across organisations.' The right column is titled 'News & Events' and contains two news items: 'Dutch Cancer Society Joins ICRP' and '2010 ICRP Annual Meeting'. At the bottom of the page, the URL <http://www.cancerportfolio.org> is displayed.

### 1.7. PARTICIPATION DE LA FRANCE AU CONSORTIUM INTERNATIONAL DE L'ÉPIGÉNOME HUMAIN

Après la caractérisation du génome humain et les efforts entrepris dans l'identification des altérations du génome des tumeurs, un programme international se met en place pour permettre la caractérisation de l'organisation de l'information génétique au sein de la cellule. En effet, les mécanismes épigénétiques sont connus pour jouer un rôle majeur dans la régulation de l'expression des gènes et pour contrôler des fonctions cellulaires spécifiques.

Les processus épigénétiques gouvernent des événements au-delà de l'information codée dans la séquence des gènes. Ils sont essentiels pour la conformation et l'expression (packaging) du génome et son interprétation, ils concernent le développement normal, la différenciation cellulaire et le développement de pathologies comme le cancer.

Il est aujourd'hui possible, grâce aux évolutions

technologiques d'analyse à grande échelle reproductible et standardisée, de séquencer l'ensemble de l'épigénome humain et déterminer dans un tissu donné ou une tumeur, quels gènes sont silencieux et ceux qui sont activés.

Sur le modèle du consortium ICGC, des scientifiques et des représentants des plus grandes agences de financement de la recherche ont décidé de lancer le consortium international de l'épigénome humain IHEC (International Human Epigenome Consortium). L'INCa pourrait participer à l'engagement français pour ce programme sous la thématique « environnement-pathologies ».

En Europe, un soutien a été apporté de longue date aux programmes de recherche dans le domaine de l'épigénome à la fois par des financements de différents pays européens et par le programme-cadre FP6/FP7. Plus de 50 M€ ont été investis dans des réseaux et des consortiums autour de la méthylation de l'ADN (HEP, Human Epigenome Project),

de la caractérisation de la chromatine (HEROIC, High-Throughput Epigenetic Regulatory Organization In Chromatin), et du traitement des maladies cancéreuses (EPITRON, EPIgenetic Treatment Of Neoplastic Disease). Une attention particulière a permis la structuration du paysage européen en épigénétique par le succès du projet « The Epigenome » Network of Excellence ([www.epigenome-noe.net](http://www.epigenome-noe.net)).

### 1.8. AUGMENTER LA VISIBILITÉ DE LA RECHERCHE SUR LE CANCER EN FRANCE, À TRAVERS LES PARTENARIATS INTERNATIONAUX

La visibilité de la recherche française est accrue par la **participation de l'INCa au partenariat de la recherche sur le cancer ICRP (International Cancer Research Partnership)** depuis fin 2009. Cette organisation unique rassemble les financeurs de la recherche sur le cancer du Canada, du Royaume-Uni, des États-Unis. Ces organisations partagent de l'information sur le financement de la recherche sous un format commun connu comme la classification scientifique commune (CSO) pour faciliter l'évaluation de données. L'objectif est de développer une collaboration globale et une coordination stratégique de la recherche.

Cette organisation permet une visibilité internationale des actions de recherche sur le cancer et met à la disposition des chercheurs et du public en géné-

ral une base de données qui aujourd'hui compte plus de 42 000 projets de recherche sur le cancer issus de plus de 48 organisations (États-Unis, Royaume-Uni, Canada, Pays-Bas). Les projets de recherche financés par l'INCa et la DGOS seront intégrés dans cette base de données dès la fin 2010.

La mission de ce partenariat est d'**apporter une plus-value aux efforts de recherche sur le cancer en favorisant les collaborations et une coordination stratégique entre les différentes organisations soutenant la recherche sur le cancer.**

À court terme, ce partenariat produira la première analyse internationale de la recherche sur le cancer en analysant le portfolio partagé par les différents partenaires au sein de la base de données des projets de recherche.

On peut souligner à cet effet que c'est sur la base d'une analyse utilisant la classification CSO pour coder les investissements consentis dans le domaine de la recherche translationnelle que les différentes organisations participant au projet européen – ERANET TRANSCAN – devraient définir les champs prioritaires pour les appels à propositions qui seront lancés conjointement.

À plus long terme, de nouveaux partenaires devraient rejoindre l'alliance ICRP.

## 2. RENFORCER LES MOYENS DE LA RECHERCHE PLURIDISCIPLINAIRE POUR ACCÉLÉRER LE TRANSFERT DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES EN AVANCÉES MÉDICALES POUR LE PATIENT ET LA POPULATION EN GÉNÉRAL

### 2.1. LABELLISER DES SITES DE RECHERCHE PLURIDISCIPLINAIRE

Le Plan cancer 2009-2013, annoncé par le président de la République en novembre 2009, porte parmi ses objectifs « phares » à atteindre en 2013, **l'intégration de la recherche médicale, scientifique et sociétale sur des sites hospitaliers, autour de programmes communs et collaboratifs**. Cette intégration doit conduire au dépassement des avancées disciplinaires sectorielles, par la création d'espaces de convergence vers la production de connaissances et la transmission de nouvelles pratiques au bénéfice de la lutte contre le cancer.

Cet objectif nouveau se traduira par l'identification et la labellisation d'ici 2013 par l'INCa de 5 sites hospitaliers de recherche intégrée sur le cancer (SIRIC).

On peut rappeler qu'en Allemagne, le consortium national de recherche transversal sur le cancer se place dans le cadre de la structuration de la recherche en santé ; cette structuration évoquée en 2009 permettrait la création de 6 centres sur des pathologies majeures pour la société allemande, dont le cancer, et viserait à favoriser la recherche translationnelle. Les financements dédiés visent au renforcement de la coordination et de la programmation scientifique : le principe de cette structuration est de mettre en réseau 4 à 10 centres de

recherche, autour d'un institut coordinateur (le DKFZ *a priori* pour le cancer) afin de favoriser les interactions entre les principaux acteurs, chercheurs et cliniciens, de faire émerger de nouvelles thérapies, médicaments et diagnostics.

Aux États-Unis, une des grandes priorités du directeur du NIH est de renforcer la recherche translationnelle. Dans ce but, Francis Collins envisage de créer un nouveau programme, Cures Acceleration Network (voir 28 May 2010, vol 328 Science), afin d'offrir aux chercheurs des outils permettant de transformer leurs découvertes en thérapies.

En France, la mission des sites de recherche pluridisciplinaire sur le cancer qui seront labellisés par l'INCa sera double :

1. **Conduire des programmes de recherche intégrée** : l'intégration de la recherche se définit par le partage des questions et objectifs de recherche entre les différentes disciplines, clinique, biologique, technologique, épidémiologique, sciences humaines, économiques et sociales et santé publique, et au-delà, afin d'élaborer en commun des programmes synergiques et produire des nouvelles connaissances dont la finalité ultime est une meilleure prise en charge des cancers.
2. **Assurer la diffusion des résultats de la recherche** : la diffusion s'entend comme la capacité à communiquer les résultats de la recherche et à assu-

rer des interfaces avec les acteurs de la prise en charge du cancer pour transformer les nouvelles connaissances en pratiques et en innovations accessibles dans les meilleurs délais aux patients.

La réalisation de ces missions reposera sur une masse critique de chercheurs et de ressources présents sur le site, et bénéficieront, le cas échéant, d'expertises complémentaires à forte valeur ajoutée, apportées par l'environnement scientifique, médical et technologique du site et fédérées par l'université.

La labellisation des SIRIC repose d'une part sur des critères d'éligibilité et des prérequis, et d'autre part sur un cahier des charges scientifique et organisationnel permettant la réalisation des objectifs attendus.

Les 8 principaux éléments de performance à mettre en œuvre par les SIRIC sont les suivants :

- cohérence dans l'intégration des thèmes de recherche ;
- programmation d'actions de recherche intégrée ;
- capacité à réagir à l'émergence de nouveaux concepts et à les intégrer dans les programmes de recherche ;
- organisation et management des activités du SIRIC ;
- capacité de mobilisation sur les objectifs transversaux du Plan cancer ;
- initiation et développement de collaborations nationales et internationales ;
- engagement à valoriser les résultats de la recherche avec les partenaires du développement économique ;
- capacité à diffuser des nouvelles connaissances et pratiques vers les professionnels et les patients

et à les y associer dans les démarches de recherche, notamment en recherche clinique.

La recherche intégrée sur le cancer réalisée au sein des SIRIC devra être particulièrement lisible afin :

1. de privilégier la cohérence des programmes scientifiques ;
2. de donner une visibilité internationale aux choix guidés par l'excellence ;
3. de permettre leur mobilisation par l'Institut National du Cancer sur des sujets de santé publique, de recherche et de qualité des soins dans leurs domaines d'expertises.

Les financements des SIRIC couvriront une période de 5 années, après une évaluation à mi-parcours. Une évaluation à l'issue des 5 ans fournira les éléments nécessaires à son éventuelle reconduction.

L'appel à projets a été lancé début juillet 2010, les candidatures feront l'objet d'une expertise internationale fin 2010 et les premiers sites pourraient être labellisés au premier trimestre 2011.

## 2.2. SOUTENIR LA FORMATION PLURIDISCIPLINAIRE ET LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

Les actions récurrentes de l'INCa seront renforcées pour apporter un soutien à la formation en recherche translationnelle. Depuis 2008, plus de 3 M€ ont été attribués à des jeunes médecins désireux de développer leur formation par la recherche translationnelle.

À côté de cette action nationale, l'INCa s'est engagé avec 23 autres institutions européennes dans un projet commun visant à une coordination des financements en recherche translationnelle dans



le cancer. Ce projet d'**ERANET, TRANSCAN**, bénéficiera d'un soutien de la Commission européenne à hauteur de 2 M€. L'objectif est de **coordonner les programmes nationaux en mutualisant les financements des institutions partenaires sur des appels à propositions conjoints**. Le renforcement des ressources humaines dans le domaine de la recherche translationnelle sur le cancer est un des objectifs poursuivis par ce projet, et se traduira par des activités conjointes de renforcement de capacités et de formation.

Il est clair qu'il faut aujourd'hui créer des équipes de recherche mettant à contribution des experts de l'ensemble des domaines de la recherche sur le cancer et d'autres spécialistes, notamment des mathématiciens et des physiciens. L'INCa et ses partenaires — universités, hôpitaux et établissements de recherche — devront réfléchir à mettre en place des moyens de reconnaissance que chacun des chercheurs recevra pour ses efforts dans le contexte de travaux effectués en équipe. La mise en place de sites de recherche intégrée sur le cancer (SIRIC) constitue une première piste de réflexion.

L'INCa s'est également engagé à soutenir, et de manière récurrente, la formation doctorale au sein d'une école de recherche pluridisciplinaire « Frontières du Vivant » (Paris 5 et Paris 7) pour des projets de recherche ambitieux menés dans le domaine du cancer et réalisés et impliquant différentes disciplines. L'objectif de cette école doctorale unique en France, créée en 2006 et soutenue par des fondations, est de favoriser la compréhension des systèmes du vivant par la recherche pluridisciplinaire. Cette école à dimension internationale fait l'objet d'un nombre croissant de candidatures (doublement entre 2009 et 2010, et couvrant en 2010,

25 pays sur tous les continents) soulignant ainsi l'intérêt grandissant des étudiants issus de disciplines très différentes pour travailler en intégration avec l'ensemble des disciplines du vivant.

### 2.3. INSCRIRE L'ÉPIDÉMIOLOGIE ET LES SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES DANS LA RECHERCHE PLURIDISCIPLINAIRE

Trois objectifs sont communs à tous les acteurs de la lutte contre le cancer :

1. Faire baisser l'incidence des cancers ou au moins de certains d'entre eux évitables.
2. Faire baisser la mortalité par cancer.
3. Améliorer les traitements et la qualité de vie de tous les patients atteints de cancer.

De fortes inégalités face au cancer sont observées. Elles portent à la fois sur des caractéristiques sociales, économiques et culturelles des individus non encore atteints et ceux qui sont malades, et concernent l'accès aux soins, au dépistage et la réponse aux actions de prévention qui leur sont proposées. Ces inégalités sont individuelles et collectives et ont un impact fort sur l'efficacité des politiques de santé. Elles s'inscrivent dans un contexte politique et socioéconomique (gouvernance, politique macro-économique, politique sociale, politique de santé, culture, norme et valeurs sociétales), et portent sur la position sociale des individus (éducation, emploi, revenus, sexe, appartenance ethnique), sur des caractéristiques individuelles (condition matérielles, cohésions sociales, facteurs psychosociaux, comportement, facteurs biologiques), combinées à leur rapport au système de soins de santé et au fonctionnement de celui-ci. Les inégalités face à la maladie cancéreuse sont donc largement multifactorielles et nécessitent une approche pluridisciplinaire.

Par ailleurs, l'identification des risques nouveaux liés à l'environnement général et professionnel, aux comportements individuels et collectifs et à l'évolution des technologies est une priorité de recherche en santé de la population. La mobilisation de différentes disciplines, de l'épidémiologie descriptive à l'épidémiologie moléculaire et toxicologique, et les sciences humaines et sociales doit être soutenue pour réduire le délai séparant cette identification de sa traduction en mesures de correction.

L'appels à projets de recherche de l'ANSES couvre bien les projets portant spécifiquement sur les facteurs de risque environnementaux des cancers. En revanche, ce dispositif ne permet pas de soutenir la réalisation de recueils d'échantillons et d'informations épidémiologiques majeurs (sur plusieurs centaines voire milliers de sujets, nécessitant un travail pluriannuel de recueil de multiples facteurs de risque établis ou candidats — environnementaux, comportementaux, nutritionnels et alimentaires, sociodémographiques, biomédicaux constitutionnels, notamment génétiques, ou acquis, etc. —, d'informations cliniques, de prélèvements et analyses biologiques, etc.), au niveau individuel et/ou contextuel. De tels recueils nécessitent des soutiens financiers plus importants et ne sont généralement pas productifs sur le plan scientifique dans les trois premières années du recueil. Ils peuvent en revanche constituer des bases de données irremplaçables et conduire alors à une production scientifique importante et de haut niveau. Il apparaît nécessaire de mener une réflexion de concertation avec l'ensemble des acteurs sur le soutien à apporter à ce type de gros projets et leur place dans le contexte actuel (TGIR, Grand emprunt national, etc.).

Une recherche de bonne visibilité en sciences humaines et sociales (SHS), en santé publique et en épidémiologie nécessite la reconnaissance d'équipes d'excellence qui doivent être encouragées à s'unir autour de projets communs porteurs au niveau national et international. Il faut aussi assurer une visibilité financière à moyen et long terme sur la pérennité de ces thématiques de recherche.

**La régularité de la source de financement est un message important et incitatif pour attirer les chercheurs dans ce domaine encore peu exploré des inégalités face au cancer.** Le Plan cancer 2009-2013 prévoit un effort de financement doublé entre le début et la fin du Plan, sans pour autant renoncer à la sélection de projets originaux et méthodologiquement rigoureux dans un cadre compétitif.

Le regroupement des thématiques SHS, santé publique, épidémiologie, économie et méthodologie de la recherche dans un même appel à projets, a pour but de décloisonner les disciplines et favoriser les interactions entre chercheurs de culture différente dans des projets multidisciplinaires.

Cependant, l'INCa développe différentes modalités de soutien des recherches dans le domaine des SHS-épidémiologie-santé publique : les appels à projets explicitement fléchés dans ces domaines, mais aussi les recherches dans ces disciplines soutenues dans le cadre des PAIR, du PHRC, la contribution aux programmes structurants comme les TGIR (Très Grandes Infrastructures de Recherche, en l'occurrence, Cohortes) de l'IReSP, les appels à projets communs comme ceux avec l'AFSSET/ANSES ou l'ARC.



## 2.4. METTRE EN PLACE UN PROGRAMME DE RECHERCHE INTERVENTIONNELLE

Dans le cadre de la mesure 2 du Plan « Comprendre par la recherche les inégalités face au cancer », l'INCa encourage la mobilisation des chercheurs en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique (SHS-E-SP), afin de mettre en œuvre des expérimentations pour évaluer les interventions de santé publique visant à réduire les inégalités.

Dans tous les pays, quel que soit le revenu national, la santé et la maladie suivent un gradient social : plus la condition socioéconomique est basse, moins la santé est bonne<sup>12</sup>. Ces différences systématiques, socialement construites, d'état de santé sont injustes, mais modifiables pour nombre d'entre elles.

En France, malgré un système de santé performant et un système d'assurance maladie universelle, l'accès à la prévention, au diagnostic et à la prise en charge est également lié au statut socioéconomique<sup>13</sup>.

Des travaux concernant différentes localisations de cancer ont montré, dans les catégories socialement les plus vulnérables, une incidence plus importante, un diagnostic plus tardif, des traitements souvent de moins bonne qualité et moins bien suivis, avec fréquemment une combinaison de tous ces éléments<sup>14</sup>.

Le constat que les différences de santé persistent après prise en compte des facteurs de risque individuels classiques a fait évoquer les « causes sociales fondamentales » de ces inégalités<sup>15</sup>.

Les déterminants des inégalités sociales de santé sont multiples :

- les facteurs socioéconomiques : accès à l'éducation, revenu, conditions de vie dans l'enfance, accès à

l'emploi, conditions de travail, conditions de vie et environnement, intégration sociale ;

- les comportements « individuels » ou causes proximales des inégalités de santé, qui s'inscrivent dans un contexte micro- et macro-social (« causes fondamentales ») favorisant ou non ;
- le système de soins : accès primaire, accès secondaire, coordination du parcours de soins et continuité des soins entre institutions hospitalières et médecine ambulatoire, prévention.

Ces déterminants s'accumulent et s'enchaînent au cours de la vie<sup>16</sup>. Les inégalités sociales et territoriales de santé sont également étroitement liées<sup>17</sup>. Un travail de caractérisation socioéconomique et culturel des territoires, à une échelle géographique suffisamment fine, est primordial afin de mieux identifier et comprendre les inégalités sociales de santé, dans la mesure où une grande partie des interventions sur l'environnement ou la santé se déroulent à ces niveaux<sup>18</sup>.

La lutte contre les inégalités sociales de santé représente un défi pour la santé publique. Très peu de données sont disponibles dans la littérature, particulièrement en France, concernant les stratégies d'intervention les plus adaptées à la réduction des inégalités sociales de santé.

La Commission des déterminants sociaux de la santé de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)<sup>19</sup> encourage les organismes de financement de recherche à consacrer un budget particulier à la production et à l'échange au niveau mondial de données probantes sur les déterminants sociaux de la santé et l'équité en santé, y compris la recherche sur les interventions en équité en santé. La lutte contre les inégalités de santé est

12. Closing the gap in a generation. Commission on Social Determinants of Health. WHO, Geneva, 2008.

13. Les inégalités sociales de santé : sortir de la fatalité. Rapport du Haut Conseil de la santé publique, Décembre 2009.

14. Inégalités face au cancer: un diagnostic nécessaire. Jean-Paul Moatti, Chantal Casès et Lucile Olier. Extrait de "La Vie deux ans après le diagnostic de cancer" coordonné par Anne-Gaëlle Le Corroller-Soriano, Laëtitia Malavolti, Catherine Mermillod. Études et Statistiques. La Documentation Française. Paris, 2008.

15. Goldberg M, Melchior M, Leclerc A, Lert F. Epidemiology and social determinants of health inequalities. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*. 2003; 51: 381-401.

16. Lang T, Kelly-Irving M, Delpierre C. Inequalities in health: from the epidemiologic model towards intervention. Pathways and accumulations along the life course. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*. 2009; 57: 429-35.

17. Basset B. (sous la direction de). Agences régionales de santé. Les inégalités sociales de santé. Saint-Denis: INPES, coll. Varia, 2008: 208p.

18. Les inégalités sociales de santé : sortir de la fatalité. Rapport du Haut Conseil de la Santé publique, Décembre 2009.

19. Closing the gap in a generation. Commission on Social Determinants of Health. WHO, Geneva, 2008.



l'une des priorités de la stratégie de l'Union européenne (UE) en matière de santé pour la période 2008-2013<sup>20</sup>, qui prévoit d'accorder une place importante à la recherche et à la diffusion de pratiques exemplaires utiles aux agences de l'UE dans le contexte de la lutte contre les inégalités de santé<sup>21</sup>. Le Haut conseil de la santé publique<sup>22</sup> recommande de favoriser la recherche, notamment interdisciplinaire utilisant conjointement des données qualitatives et quantitatives, sur les méthodes d'évaluation des interventions visant à réduire les inégalités sociales de santé.

Les interventions de santé publique, sous forme de pratiques, de programmes, d'approches de distribution des ressources en santé publique, visent à modifier la distribution des risques associés à des populations ou à des communautés entières en mettant l'accent sur les facteurs communautaires et sociétaux (individuels, sociaux, culturels, économiques et environnementaux) qui expliquent la répartition différentielle du risque au sein d'une société<sup>23</sup>.

La recherche interventionnelle peut être comprise comme « l'utilisation de méthodes scientifiques pour produire des connaissances sur les interventions stratégiques et programmatiques, qui sont pratiquées au sein ou hors du secteur de la santé et qui ont la capacité d'influer sur la santé à l'échelle des populations »<sup>24</sup>.

Au cours des 10-15 dernières années, et suivant l'exemple de la médecine clinique, on a observé une forte impulsion au sein de la santé publique pour développer des interventions, des programmes et des politiques « fondées sur des preuves scientifiques ». Plusieurs organismes, principalement

dans le monde anglo-saxon, ont été mis en place pour promouvoir ces programmes. Aux États-Unis, les Centres for Disease Control and Prevention ont créé un « Guide des Services Communautaires de Prévention », pour appuyer les travaux d'un groupe de travail mandaté pour « faire des recommandations pour des interventions favorisant la santé de la population qui reposent sur des revues systématiques des preuves de concepts »<sup>25</sup>. Au Royaume-Uni, le Centre for Public Health Excellence, un des trois centres du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), a pour mission « d'élaborer des orientations sur la promotion de la santé et la prévention des problèmes de santé »<sup>26</sup>. Au Canada, les National Collaboration Centres for Public Health forment un réseau de six centres dont le but est de « promouvoir et améliorer l'utilisation de la recherche scientifique permettant de renforcer les pratiques et les politiques de santé publique »<sup>27</sup>. Il y a sans aucun doute une demande croissante pour une recherche de haute qualité dans l'évaluation des interventions de santé publique visant à promouvoir la santé ou la prévention des maladies au niveau de la population. Malheureusement, le volume de recherches de haute qualité dans ce domaine, à partir desquelles les résultats primaires peuvent être examinés et synthétisés, est très faible<sup>28-29</sup>. Les tentatives pour renforcer les pratiques de santé publique fondées sur des preuves scientifiques sont donc fortement limitées par la disponibilité de telles preuves. Ce problème a été traité de façon distincte dans les différents États. Aux États-Unis, par exemple, le CDC finance un réseau de 37 centres de recherche sur la prévention qui « fonctionnent comme un réseau interdépendant d'universitaires et de partenaires de santé publique pour conduire des recherches en prévention et favoriser l'utilisation



20. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions. Solidarity in Health Reducing Health Inequalities in the EU. [http://ec.europa.eu/health/ph\\_determinants/socio\\_economics/documents/com2009\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/socio_economics/documents/com2009_en.pdf)

21. European Directory of Good Practices to reduce health inequalities. <http://www.health-inequalities.eu/?uid=ffa8d14be92e0a8d6198c61dcaf053b6&id=main2>

22. Les inégalités sociales de santé : sortir de la fatalité. Rapport du Haut Conseil de la Santé publique, Décembre 2009.

23. Hawe P, Potvin L. What is population health intervention research? Canadian journal of public health. 2009; 100: 18-14.

24. Institute of Population and Public Health. Population Health Intervention Research Initiative for Canada (« PHIRIC ») Workshop Report. Available online at: <http://www.cihr-irsc.gc.ca/33515.html>.

25. <http://www.thecommunityguide.org/cancer/index.html>

26. [http://www.nice.org.uk/aboutnice/whoweare/structureofnice/structure\\_of\\_nice.jsp](http://www.nice.org.uk/aboutnice/whoweare/structureofnice/structure_of_nice.jsp).

27. <http://www.nccph.ca/en/home.aspx>

28. Public Health Sciences Working Group. Public Health Sciences: Challenges and opportunities. London: welcome Trust; 2004.

29. Di Ruggiero E, Rose A, Gaudreau K. Canadian Institutes of Health Research support for population health intervention research in Canada. Can J Public Health 2009, 100 (1): i15-i19.

généralisée de pratiques scientifiquement validées dans la promotion de la santé »<sup>30</sup>. Ce programme finance les infrastructures de base pour des partenariats locaux, composés de représentants communautaires, d'organismes de santé publique et d'institutions académiques, afin de développer et de mettre en œuvre un programme de recherche pertinent au niveau local avec une forte composante de recherche interventionnelle. Au Canada, où le financement de la recherche est moins abondant, l'Institut pour la population et la santé publique (ISPP), l'un des 13 instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), a lancé une initiative sur dix ans pour renforcer la capacité du pays en recherche interventionnelle (PHIR, en français IRISPC). Cette initiative est une coalition de partenaires ayant des intérêts dans le développement d'un important programme de recherche appliquée sur les questions de santé publique<sup>31</sup>.

Le programme de travail, sur dix ans, consiste à :

- développer les connaissances en recherche interventionnelle sur la santé des populations, y compris les questions éthiques ;
- élaborer des méthodes de revues par les pairs pour la recherche interventionnelle en santé des populations ;
- soutenir la formation de chercheurs en recherche interventionnelle ;
- explorer les mécanismes de recherche appropriés à cette thématique.

Cependant, le financement de la recherche interventionnelle en santé des populations est généralement considéré comme problématique, tant en raison d'une pénurie générale de chercheurs ayant la capacité de mener de telles recherches, que d'une compréhension limitée de la spécificité de ce type de

recherche<sup>32</sup>. À notre connaissance, excepté aux États-Unis, il n'existe pas de mécanisme de financement dédié à la recherche en santé et en prévention appliquées et, en dehors du Canada, il n'y a pas d'effort coordonné pour favoriser ce type de recherche.

Dans ce contexte, **l'INCa souhaite soutenir des projets de recherche interventionnelle sur des pratiques, programmes, ou approches de distribution des ressources en santé publique :**

- ayant le potentiel de réduire l'inéquité face au cancer (interventions en direction des populations vulnérables et/ou interventions dirigées sur l'environnement structurel et social des individus) ;
- en prévention primaire, secondaire et tertiaire<sup>33</sup> ;
- encourageant le partenariat entre équipes de chercheurs de disciplines multiples (biologie, épidémiologie, biostatistiques, sciences humaines et sociales (sociologie, économie, géographie, éthique, droit, etc.) et acteurs de terrain (personnel médical, paramédical, social, réseaux de soins, associations, etc.), et créant ainsi des possibilités d'échange et d'approches complémentaires.

Les effets attendus sont de :

- mieux identifier les priorités en matière de recherche interventionnelle visant la réduction des inégalités sociales face au cancer ;
- accélérer l'application de la recherche sur les interventions et leurs systèmes de mise en œuvre, sous forme de pratiques, de programmes et de politiques visant à réduire les inégalités sociales face au cancer ;
- examiner comment les systèmes de mise en œuvre des interventions en santé publique peuvent accentuer ou atténuer les effets de ces interventions sur les inégalités sociales face au cancer (par exemple compréhension des processus

30. <http://www.cdc.gov/prc/index.htm>

31. [http://www.cihi.ca/cihiweb/disPage.jsp?cw\\_page=cphi\\_phiric\\_e](http://www.cihi.ca/cihiweb/disPage.jsp?cw_page=cphi_phiric_e)

32. Hawe P, Potvin L. What is population health intervention research? *Can J Public Health* 2009; 100(1): i8-i14.

33. La prévention primaire vise à réduire le risque de survenue de la maladie, la prévention secondaire vise à réduire la durée d'évolution de la maladie (dépistage), et la prévention tertiaire vise à favoriser la réinsertion professionnelle et sociale après la maladie en diminuant la prévalence des incapacités ou des récurrences.

- d'expansion des interventions, mise en œuvre intersectorielle des interventions) ;
- promouvoir l'élaboration de théories et de méthodes pour l'examen des interventions en santé publique et des systèmes de leur mise en œuvre, par exemple :
    - méthodes d'évaluation des interventions complexes (modèles multi-niveaux, complémentarité des méthodes quantitatives et qualitatives, modèles conceptuels de changements au niveau communautaire, théories intégratives expliquant comment l'expansion d'une intervention se déroule à la fois verticalement, entre les niveaux du système, et horizontalement entre les secteurs),
    - méthodes d'analyse spatiale (systèmes d'information géographiques relatifs à la distribution spatiale et l'accessibilité des centres de santé, aux variations dans l'espace et le temps des caractéristiques de la population et de son milieu, visant à définir les bases de la référence spatiale, à analyser différents scénarios décisionnels en fonction des informations obtenues) ;
  - favoriser l'élaboration et le développement de cadres d'éthique pour les interventions en santé publique ;
  - analyser le rapport coût/bénéfice de ces interventions.

L'INCa a publié un appel à lettres d'intention et souhaite favoriser l'émergence d'équipes et les mobiliser de manière stable sur ce type de recherche interventionnelle sur le cancer, en favorisant le développement de travaux multidisciplinaires. Les modalités retenues pour cet appel ont pour objectif de faciliter la maturation des projets qui auront été sélectionnés, en les accompagnant pendant quelques mois.

La stratégie choisie est alors :

- de pérenniser, au moins pendant la durée du Plan, ces appels à lettres d'intention de projets de recherche interventionnelle ;
- de mettre en place un comité scientifique pluridisciplinaire d'experts nationaux et internationaux d'évaluation dont les travaux s'inscrivent dans la durée :
  - examiner les lettres d'intention afin d'en évaluer l'originalité, la qualité scientifique et la pertinence par rapport aux objectifs de recherche de l'appel,
  - accompagner les projets ainsi sélectionnés dans leur phase de mûrissement (soutien méthodologique, mise en relation avec d'autres équipes de recherche, des acteurs de terrains, recherche de terrains d'interventions, etc.),
  - valider, avec l'aide de nouveaux experts, les projets ainsi finalisés pour leur financement ultérieur par l'INCa,
  - suivre les projets aux différentes étapes de leur réalisation,
- de faire évoluer le contour de l'appel à lettres d'intention, pour aborder progressivement les différentes facettes des inégalités face aux cancers ;
- de conserver sur plusieurs années plusieurs membres du comité de sélection et d'accompagnement, afin d'assurer une continuité du mode de définition de ce champ de recherche ;
- de développer des relations étroites avec les équipes canadiennes (PHIRIC) en pointe sur le sujet.

Les équipes présélectionnées en juin seront invitées à présenter leur projet à l'occasion d'un séminaire organisé en octobre 2010, en marge d'un séminaire international sur les inégalités de santé traitant largement de ces questions. La vocation du séminaire est de permettre aux porteurs de



projets de bénéficier de l'appui méthodologique et critique du comité scientifique pluridisciplinaire, afin de mieux construire leur projet, mais également d'être un lieu d'échange entre chercheurs de disciplines multiples, propice et éclairant les visions de chacun. La version définitive des projets sera validée et financée à la fin 2010 par le comité scientifique.

Ce qui pourrait être entrepris en France par l'INCa, afin de favoriser la recherche interventionnelle en santé des populations, doit être conçu compte tenu des spécificités du système français de financement de la recherche en santé, ainsi que de son système de santé publique. Sur ces deux points, l'organisation de la France est plus proche de celle du Canada que des États-Unis. Logiquement donc, une première étape serait d'essayer d'adapter le processus canadien IRISPC.

Plusieurs mesures pourraient alors être envisagées par l'INCa :

- réaliser une étude sur les atouts et les freins au développement de la recherche interventionnelle en santé des populations en France ;
- engager un dialogue avec les organismes français compétents qui pourraient avoir un intérêt à développer la capacité d'intervention française pour la recherche en santé des populations ;
- engager des contacts avec IRISPC, développer des alliances internationales et participer à des forums d'échange sur le développement de capacités nationales de recherche d'intervention en santé des populations.

Des questions de nature différentes se posent alors.

- Faut-il ouvrir un appel permanent à lettres d'intention, avec un examen annuel (fin du second trimestre) des lettres arrivées ?
- Cette thématique de recherche interventionnelle

intéresse de nombreux partenaires (ANR, INPES, ANSES) ; faut-il les associer et comment afin de progresser dans la connaissance de ce nouveau domaine, tout en conservant la problématique cancer qui nous guide ?

- Des relais en régions, où se trouvent les forces de travail pour la mise en place des interventions sont nécessaires ; les cancéropôles pourront-ils assurer ces fonctions qui dépassent largement le contour de la recherche (associations, régions, départements, etc.) ?

## 2.5. RENFORCER LA STRUCTURATION DES OUTILS DE LA RECHERCHE PLURIDISCIPLINAIRE : COLLECTIONS DE RESSOURCES BIOLOGIQUES, COHORTES

### 1. Faciliter l'accès aux ressources biologiques

Dans la continuité des actions réalisées en 2009 et 2010, l'INCa entend poursuivre le recentrage de ses priorités autour des missions scientifiques des tumorothèques en incitant à une conservation plus sélective des échantillons dans une logique de collections, de qualité et de partage des procédures, des produits biologiques et des données associées avec des partenaires scientifiques.

Au plan opérationnel, l'INCa s'appuiera sur les deux outils nouvellement développés : le rapport d'activité des tumorothèques actualisable en ligne sur le site internet de l'INCa et l'implémentation de l'outil Tumorothèque virtuelle nationale, TVN.

### Le rapport d'activité actualisé en ligne

L'évolution du format et du contenu du rapport mettra en valeur les activités de conservation, de recensement des annotations définies dans le référentiel de l'INCa, et d'assurance qualité des échan-

tillons dans une perspective de programmes de recherche. Les données du formulaire du rapport d'activité, qui restent déclaratives, devront néanmoins permettre d'adapter les clés de répartition des financements MERRI aux activités spécifiquement dédiées à des fins scientifiques.

### L'implémentation de la TVN

Un effort significatif a été accompli ces dernières années par les tumorothèques et par les cancéropôles pour donner une visibilité et un accès aux ressources biologiques pour des programmes de recherche.

Par ailleurs, un nombre croissant de réseaux se mettent en place autour de pathologies, sous l'impulsion de l'INCa ou sur la propre initiative des spécialistes et groupes coopérateurs, pour mettre en commun bases de données cliniques, registres et ressources biologiques.

La direction de la recherche de l'INCa a donc fait le choix de mettre à disposition la TVN pour les collections constituées et en développement dans le cadre de réseaux et de programmes de recherche. L'INCa contribuera ainsi à l'accompagnement, à l'harmonisation et à l'interopérabilité des bases de données, à la visibilité nationale et internationale des collections, à l'incitation auprès des équipes encore isolées à rejoindre les réseaux, et enfin à la valorisation scientifique des ressources biologiques conservées et annotées.

En 2010 et 2011, l'INCa a pour objectif d'intégrer dans la TVN les collections constituées dans les réseaux suivants :

- réseau oncopédiatrie ;

- réseau cancers du foie ;
- réseau tumeurs rares (mésothéliome, sarcomes, glioblastomes).

### 2. La constitution de cohortes : un programme transversal pour des avancées de recherche et de santé publique

Une cohorte consiste à suivre pendant plusieurs années ou décennies une population de sujets, sains ou malades, afin d'étudier sur le long terme de nombreux déterminants de la santé et leurs interactions avec les facteurs génétiques et environnementaux. Trois cohortes sont soutenues financièrement par l'INCa dans le cadre de l'appel lancé par l'IReSP sur le soutien de très grandes infrastructures de recherche (TGIR) que sont les grandes cohortes nationales.

La cohorte Constances (ref. : <http://www.constances.fr> échantillon 200 000 adultes consultants des centres d'examen de santé de la sécurité sociale) est encore en phase pilote et n'a donc pas encore commencé son recrutement grandeur réelle. Des recrutements tests sur plusieurs centres d'enquête ont été réalisés.

La cohorte Nutrinet (ref. : <http://www.etude-nutrinet-sante.fr> 500 000 nutrinautes pour faire progresser la recherche publique sur les comportements alimentaires et les relations nutrition-santé) recrute régulièrement. Fin mai 2010, plus de 147 000 personnes se sont inscrites : la répartition géographique des inscrits est très proche de celle de la population française.

Quant à la cohorte E3N, à laquelle participent 100 000 femmes volontaires depuis de nombreuses années, le projet TGIR permet l'obtention de prélèvements salivaires sur les sujets de la cohorte.



Les informations concernant d'une part leur mode de vie et d'autre part l'évolution de leur état de santé et en particulier la survenue de cancer sont recueillies par autoquestionnaires tous les 2 ans depuis 1990. Elles sont complétées par des données biologiques, obtenues sur 25 000 volontaires. E3N est la partie française de EPIC, vaste étude européenne coordonnée par le Centre international de recherches sur le cancer portant sur près de 500 000 Européens dans 10 pays.

La mise en place par la France du programme « Investissements d'avenir » constitue « un rendez-vous historique pour la recherche française ». En effet, sur les 35 M€ qui seront mobilisés au titre du grand emprunt national, 21,9 M€ seront dédiés à l'enseignement supérieur et à la recherche.

L'Agence nationale de la recherche (ANR) a été désignée comme le principal opérateur des actions de ce programme, de la mise en œuvre des appels à projets au suivi des réalisations financées. Ces actions de grande envergure amplifieront les capacités d'innovation de la France, et joueront un rôle moteur dans la dynamique de croissance de demain.

L'appel à projets « cohorte » de l'ANR lancé fin juin 2010 a pour objet de doter la France de grands instruments épidémiologiques pour comprendre les déterminants de la santé, et optimiser les pratiques médicales et les politiques de santé publique

Doté d'une enveloppe de 200 M€ non consommable, le premier de ces appels à projet vise à développer, sur la durée un petit nombre de cohortes pour la recherche en santé :

- des cohortes existantes : pour assurer leur pérennité et élargir leur champ d'investigation,

- de nouvelles cohortes destinées à couvrir des champs de santé publique encore peu étudiés.

Cet appel à projets vise donc à développer les cohortes existantes et en faire émerger de nouvelles.

À l'issue de cet appel à projets, un nombre restreint de cohortes (5 à 10) suivies sur une longue période sera sélectionné.

Instruments majeurs de la recherche médicale en santé publique et en sciences humaines et sociales, elles permettront de positionner la France au meilleur niveau international dans le domaine de l'épidémiologie.

Elles seront également mises à la disposition de toute la communauté scientifique, et ouvertes à des projets fédérateurs dans le cadre de partenariats publics, privés ou industriels destinés à appréhender les interactions entre mode de vie, soins médicaux et états de santé, et qui à terme, pourront permettre des approches préventives, diagnostiques et thérapeutiques.

Ces projets de cohortes s'inscriront dans les grands défis de santé et dans la stratégie des alliances nationales de recherche, notamment AVIESAN, l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé.

Par ailleurs, l'INCa s'est aussi associé à l'IReSP dans le cadre de deux consortiums de cohortes, nés du symposium international de l'INCa « Cohortes et recherche sur les cancers » d'octobre 2009. Il s'agit de mettre en commun des modes de recueil dans différentes cohortes existantes sur des thématiques communes, de façon à pouvoir

disposer de points de comparaisons entre les résultats de ces différentes cohortes sur quelques grandes caractéristiques, notamment sociodémographiques, dépassant les seuls sexe et âge. Ont été identifiées, dans un premier temps, les cohortes d'enfants suivis pour des cancers pédiatriques, les cohortes de tumeurs cérébrales et les cohortes de patientes suivies pour cancer du sein.

Le soutien à des cohortes suivies pendant de longues années, adossées à des données biologiques et aux informations cliniques devrait être privilégié et ce soutien pourrait se faire en partenariat avec les industriels du médicament.

Il paraît nécessaire de soutenir en parallèle une évolution des recherches exploitant les données de registre et de biobanques et celles permettant de construire et d'optimiser ces infrastructures afin de promouvoir des avancées majeures.

En complément de ces actions, il est essentiel de structurer avec l'Alliance Aviesan les capacités de gestion des données issues de la biologie, des don-

nées de séquençage et de polymorphismes nucléotidiques générées par les grands programmes et de donner une impulsion forte aux centres d'analyse bioinformatique susceptibles d'exploiter ces masses de données. Il apparaît que pour le cancer, deux centres de ce type pourraient être financés et soutenus en France pour répondre aux besoins importants déjà identifiés.

L'étude des interactions gène-environnement nécessite un effort important sur l'évaluation des expositions environnementales si l'on souhaite pouvoir améliorer la détection des faibles risques relatifs. La possible participation de l'INCa au sein du consortium IHEC permettrait de soutenir les recherches portant sur l'influence des variations épigénétiques dans l'apparition ou le développement de cancer. Au-delà de l'aspect épigénétique, un programme commun impliquant l'INCa, l'ANR et l'ANSES portant sur les questions de recherche risques environnementaux-pathologies, dans lequel l'INCa soutiendra les actions dans le domaine du cancer, sera envisagé dans le cadre de l'action 3.2 du Plan cancer.







### 3. FAVORISER LE DÉVELOPPEMENT DE NOUVELLES THÉRAPIES ET NOUVEAUX BIOMARQUEURS EN ÉVALUANT DE NOUVELLES MOLÉCULES ET EN INDIVIDUALISANT LE TRAITEMENT

#### 3.1. LABELLISER DES CENTRES D'ESSAIS CLINIQUES DE PHASES PRÉCOCES

À l'heure actuelle, la majorité des molécules anticancéreuses en développement est constituée essentiellement de médicaments ciblant un événement spécifique de la cellule cancéreuse. Ces thérapies ciblées (inhibant un signal moléculaire) se différencient de façon radicale de l'usage de la chimiothérapie anticancéreuse (cytotoxique) classique, tant dans le mode d'action thérapeutique, que dans la façon dont est réalisée leur développement. Le nombre considérable de nouvelles molécules à évaluer souligne l'intérêt de mettre en place des structures capables de réaliser leur développement précoce (essai de phase I et II) et d'identifier rapidement leur éventuel potentiel thérapeutique. Ces essais permettent en effet d'obtenir des informations sur la réalité de la cible de ces nouvelles molécules chez les patients, d'identifier les catégories de malades qui pourront bénéficier du médicament, de développer des tests biologiques témoins de l'efficacité thérapeutique et prédictifs de leur toxicité et de faire la preuve globale du concept thérapeutique.

Dans ce contexte, l'INCa a mis en place un processus de labellisation de centres, faisant partie d'un établissement de santé hospitalo-universitaire et spécialisés dans les essais cliniques de phase précoce. Sous forme d'un appel à candidatures lancé début mai 2010, ce processus a pour objectif final de labelliser une dizaine de centres d'essais cliniques de phase précoce en cancérologie, d'ici à la fin de l'année 2010.

Les centres labellisés bénéficieront d'un soutien logistique (procédures, audits, qualification...) et financier (ingénieurs, qualitateurs, personnels spécialisés...) de la part de l'INCa afin de se hisser au meilleur niveau international de qualité. Les principales missions que devront assumer ces centres sont :

- concevoir et mener des essais cliniques de phases précoces, nationaux et internationaux ;
- répondre aux appels à projets lancés ou gérés par l'INCa et aux sollicitations industrielles ou académiques ;
- répondre aux exigences croissantes de la réglementation internationale en matière d'essais cliniques précoces ;
- assurer une surveillance des molécules innovantes prescrites après l'autorisation de mise sur le marché.

La sélection des centres sera effectuée *via* un comité d'évaluation international indépendant.

Ces centres seront financés pour une durée de 4 ans, évalués et reconduits éventuellement.

#### 3.2. DÉVELOPPER L'ACCÈS AUX THÉRAPIES CIBLÉES ET RENFORCER LES PLATEFORMES DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

**1. Les phases précoces de molécules innovantes**  
Les difficultés d'accès en phase précoce aux nouvelles molécules pour les patients français, et notre programme conjoint de coopération avec le NCI-États-Unis ont conduit l'INCa à développer deux approches complémentaires :



- pour la recherche académique-industrielle, des contacts réguliers initiés avec les laboratoires pharmaceutiques internationaux, au plus haut niveau, ont permis d'identifier des voies de travail en commun qui commencent à se traduire par un dialogue facilité et une meilleure visibilité des chercheurs cliniciens en France ;
- l'accord avec le NCI pour la participation coordonnée par l'INCa des cliniciens français au programme CTEP a déjà permis de sélectionner pendant cette première année trois projets académiques en France concernant des pathologies rares et graves, et mobilisant médecins et chercheurs (projets translationnels associés). Cette collaboration s'appuiera maintenant sur le réseau de centres dédiés aux essais cliniques de phase précoce.

L'accord signé le 31 mars 2010 entre le NCI-CTEP «Cancer Therapy Evaluation Program» et l'INCa pour la mise en œuvre d'essais cliniques de phases précoces est une première étape dans les collaborations que l'INCa souhaite développer avec son homologue américain. Cette collaboration se traduit pour les patients et les chercheurs français par une amélioration de l'accès aux molécules innovantes. Pour l'INCa et le NCI, il s'agit de remplir leur rôle d'accélérateur d'innovation au bénéfice des malades en proposant un cadre collaboratif permettant aux laboratoires pharmaceutiques, propriétaires des molécules, de les mettre à disposition et de bénéficier de l'expertise des meilleures équipes françaises et américaines.

Les 3 projets proposés par des équipes de recherche françaises et sélectionnés font l'objet d'un financement par l'INCa. Les premières inclusions de patients dans ces essais cliniques sont prévues en 2010.

La France est le premier pays européen à démontrer la faisabilité de cette coopération et souhaite jouer ainsi un rôle moteur en Europe pour faciliter ce type de recherche académique en interaction avec les grands porteurs de l'innovation thérapeutique, au bénéfice du plus grand nombre sur notre continent.

**2. L'identification de biomarqueurs pour le traitement par thérapies ciblées**

Les progrès dans la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans le processus tumoral mettent en évidence la diversité des cancers et permettent d'identifier des cibles biologiques pour le développement de traitements spécifiques. Ainsi, le traitement par thérapies ciblées repose sur l'identification préalable de biomarqueurs permettant d'identifier les patients susceptibles d'en bénéficier. On parle dès lors de médecine personnalisée.

L'exemple princeps est l'imatinib utilisé pour le traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique et la translocation BCR-ABL. La mise en évidence d'autres altérations moléculaires a permis d'expliquer la résistance de certains patients à des

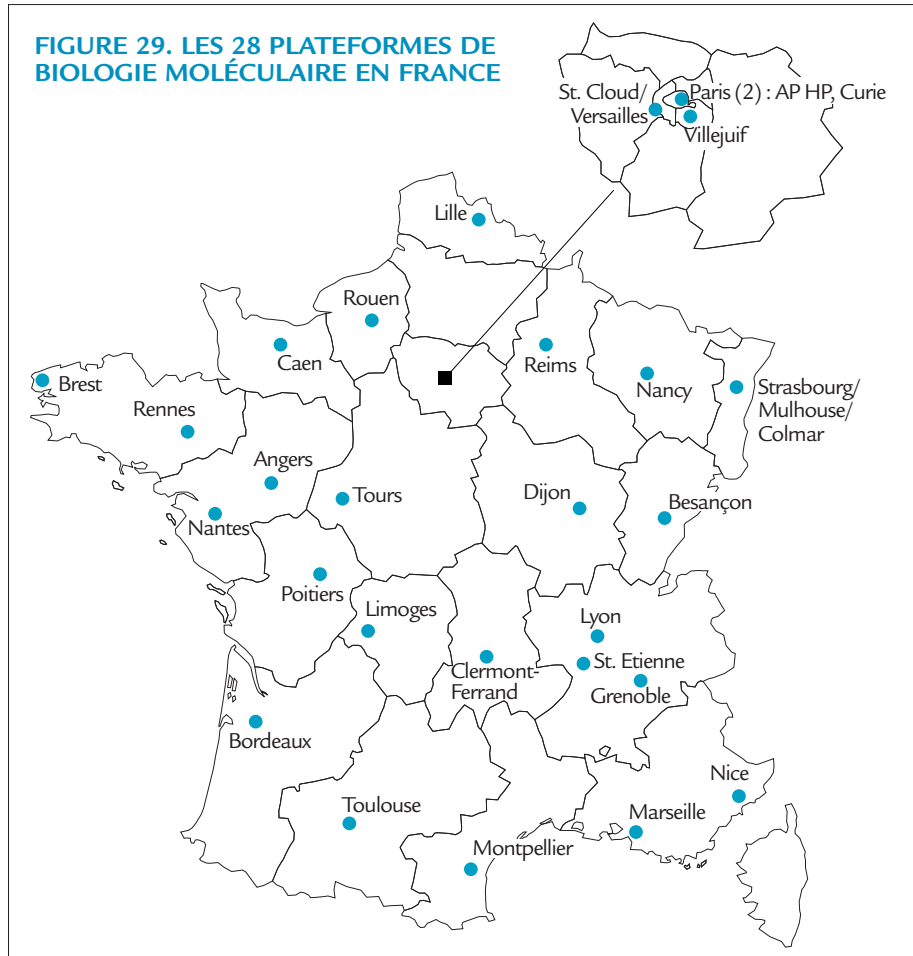
Molécule des études sélectionnées	Pathologie	Promoteur
Inhibiteur voie Hedgehog (GDC-0449, Genentech)	Chondrosarcome localement avancé et/ou métastatique	Institut Bergonié
Inhibiteur voie Notch (Roche)	Cancer du sein dit triple négatif	Institut Gustave Roussy
Inhibiteur de la voie AKT (Merck)	Lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute	Centre Léon Bérard

thérapies ciblées, malgré la présence de la cible dans leur tumeur. La mutation de KRAS permettant de prédire la non-réponse à erlotinib et gefitinib dans le cancer colorectal en est un exemple. La caractérisation moléculaire de la tumeur devient ainsi un critère déterminant dans le choix de la stratégie thérapeutique, qui ne repose plus seulement sur le type et le stade de la maladie. Elle permet un accès optimal aux thérapies ciblées : pour prescrire un traitement aux seuls patients susceptibles d'en bénéficier, pour ne pas prescrire un traitement inutile, toxique et coûteux.

Les altérations moléculaires spécifiques mises en évidence dans les cellules tumorales peuvent permettre également d'orienter ou de préciser le diagnostic de la maladie ou encore de fournir des éléments pronostiques, orientant la prise en charge des patients.

De par le nombre de molécules en phase clinique ciblant des altérations spécifiques, le choix du traitement des patients sera orienté très bientôt par le résultat de la détermination d'un panel de biomarqueurs spécifique à chaque localisation tumorale. Certaines de ces molécules sont déjà en essai clinique de phase III et pourraient bénéficier d'une procédure d'enregistrement accélérée auprès des agences réglementaires américaine et européenne.

FIGURE 29. LES 28 PLATEFORMES DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE EN FRANCE



Depuis 2006, une structuration s'est mise en place sur le territoire, avec aujourd'hui **28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers** (Figure 29). Elles ont pour vocation de **réaliser les tests moléculaires innovants pour l'ensemble des patients de la région, quel que soit l'établissement où ils sont pris en charge**, CHU, CLCC, CH ou établissement privé. Il s'agit donc d'organiser un maillage territorial suffisant pour que les prélèvements tumoraux parvenant dans les laboratoires habituels d'anatomopathologie ou d'hématocytologie puissent être analysés rapide-



ment dans une plateforme avec laquelle il existe des liens organisés.

Sur la base des rapports trimestriels transmis à l'INCa par les plateformes dans le cadre du financement spécifique de l'INCa en 2009 pour le test KRAS, 18 000 tests KRAS ont été effectués en 2009. Si on se réfère aux 1 100 tests effectués en 2007, l'activité a été multipliée par 16 en seulement deux ans. Les plateformes sont donc capables d'effectuer une montée en charge très forte de leur activité. Soixante pour cent des prescriptions provenaient d'établissements extérieurs à la plateforme (CH et établissements privés), ce qui montre que les plateformes effectuent effectivement ces tests pour l'ensemble des patients du territoire.

De même, 3 000 tests EGFR ont déjà été réalisés au cours du premier trimestre 2010 par les plateformes de génétique moléculaire (pour 55 % de prescriptions extérieures aux établissements de la plateforme). On estime qu'environ 10 000 patients sont atteints d'un adénocarcinome du poumon chaque année. Les objectifs devraient donc être atteints à la fin de l'année 2010.

La recherche de ces altérations moléculaires par les plateformes de génétique moléculaire s'accompagne d'une réflexion sur la validation de la technique utilisée et sur les contraintes de qualité du prélèvement et la quantité de matériel disponible.

Elle doit se faire dans des conditions d'assurance qualité optimisées, tout en assurant un délai de rendu des résultats compatible avec la prise en charge clinique. La détermination d'un panel de biomarqueurs, utilisant parfois des techniques différentes, va augmenter la difficulté de réalisation et va rendre plus

critique la gestion des petits prélèvements (en particulier pour le cancer du poumon). Une phase de préparation est donc nécessaire et est engagée.

Afin d'anticiper l'arrivée de nouvelles thérapies ciblées actuellement en cours de développement clinique, l'INCa a récemment annoncé le lancement d'un programme de structuration et de développement des plateformes hospitalières de génétique moléculaire (3 M€). Ces dernières vont détecter en routine une série de biomarqueurs émergents et seront ainsi immédiatement opérationnelles lorsque ces nouvelles thérapies seront disponibles en France. Ce nouveau programme de détection prospective de ces biomarqueurs émergents concerne le cancer du poumon, le cancer colorectal et le mélanome. Dans ce cadre, une convention de partenariat a été signée entre l'INCa et Pfizer Oncologie. D'autres partenariats public-privé sont engagés avec les industriels pour anticiper la sortie de leurs produits et garantir leur bonne utilisation sur notre territoire. Cette initiative est à notre connaissance unique dans le monde, portée par une institution publique.

Il s'agit, pour les 10 000 patients atteints d'un adénocarcinome du poumon chez lesquels la mutation de l'EGFR doit être cherchée chaque année, de rechercher aussi les mutations des gènes KRAS, BRAF et HER2, ainsi que la translocation du gène EML4-ALK.

Dans le cancer colorectal, outre les mutations du gène KRAS, la mutation du gène BRAF et l'instabilité des microsatellites (MSI), ainsi que les altérations de MMR seront recherchées.

Dans le mélanome, plusieurs thérapies ciblées sont en cours d'essais cliniques chez les patients por-

teurs de mutations des gènes BRAF ou cKIT et ont montré des résultats préliminaires encourageants.

**Ce programme permet aux plateformes d'être immédiatement opérationnelles dès que les nouveaux médicaments sont accessibles.** Dans le même temps, les patients identifiés comme porteurs de ces altérations moléculaires pourront être orientés vers les essais cliniques de ces nouvelles thérapies ciblées, et ainsi bénéficier d'un accès anticipé à ces molécules innovantes.

### 3.3. FACILITER L'ACCÈS AUX MOLÉCULES INNOVANTES POUR LES PATIENTS EN PHASE AVANCÉE

Dans le domaine de la cancérologie, une réflexion devrait être engagée entre les différents acteurs de la lutte contre le cancer, industriels, autorités de tutelle, responsables de questions d'éthique, cliniciens, patients, afin de discuter des possibles adaptations de la réglementation en matières d'essais cliniques du cancer, dans le cadre de l'évolution très rapide des connaissances et du développement de molécules toujours plus nombreuses et toujours plus innovantes et actives.

À titre d'exemple, chez les patients en situation métastatique et en échec thérapeutique après plusieurs lignes de chimiothérapies, la disponibilité de thérapies ciblées à certaines situations auparavant inconnues, suggère une adaptation du cadre réglementaire entourant l'utilisation de ces molécules chez ces patients, dès lors que la « cible » est présente et que l'efficacité thérapeutique a été démontrée avec une toxicité acceptable dans le cadre d'essais de phase II ou III et avant enregistrement. Il existe une demande forte de la part des patients et des cliniciens à ce sujet.

Ces nouvelles molécules ont en effet la particularité d'être beaucoup mieux connues quant à leurs mécanismes d'actions et leurs cibles cellulaires potentielles et cela beaucoup plus tôt dans leur développement. Ce décalage entre une activité thérapeutique présumée possible et la durée du développement clinique est de plus en plus difficile à gérer.

Cet accès facilité aux molécules innovantes ne pourra s'envisager qu'avec le concours des industriels, propriétaires des molécules et que dans le maintien d'un cadre réglementaire et sécuritaire adéquat. Des discussions menées par l'Afssaps et l'INCa avec les industriels ont été initiées dans ce cadre et devraient permettre de mieux appréhender ces obstacles.

### 3.4. DÉVELOPPER DE NOUVELLES STRATÉGIES EN INTÉGRANT SANTÉ HUMAINE ET SANTÉ ANIMALE

Le Plan cancer 2009-2013 affiche parmi ses priorités (Action 1.3) le développement et le soutien aux alternatives expérimentales *in vitro* et chez l'animal aux différentes étapes des essais cliniques des anticancéreux chez l'homme. **L'INCa et l'Alliance cancer ont initié une collaboration avec les écoles vétérinaires (ENV), afin de proposer de nouvelles stratégies intégrant santé humaine et santé animale.** Cette coopération multidisciplinaire (biologistes, vétérinaires et cliniciens) permettra (1) de concevoir des études intégrées au développement de nouveaux médicaments et (2) de développer de nouvelles recherche sur « l'environnement et le cancer ».

La réflexion menée a abouti au souhait de s'appuyer sur le modèle « chien » qui présente plusieurs avantages :

- son génome entier a été séquencé en 2005 ;
- les caractéristiques génétiques sont particuliè-



rement propices au développement d'études de génomique des cancers ;

- les facteurs impliqués dans le développement des tumeurs présentent une forte analogie avec ceux trouvés de l'homme.

La France compte 8 millions de chiens, dont les maîtres ont généralement le souhait de leur garantir des soins de qualité. Plusieurs centres d'investigations cliniques sont en cours de création dans les écoles vétérinaires associant pathologistes, radiothérapeutes, imageurs et thérapeutes.

Enfin, il est envisageable de s'appuyer sur un réseau européen de vétérinaires regroupant des écoles vétérinaires, des vétérinaires de ville et des centres de traitements vétérinaires spécialisés.

Le modèle chien a déjà montré sa pertinence dans certaines pathologies comme les sarcomes osseux, les cancers mammaires, les lymphomes, etc.

Dans ce contexte, l'INCa s'est d'ores et déjà engagé aux côtés de l'ITMO Cancer en participant et soutenant quatre séminaires dont l'objectif était de réunir des chercheurs et cliniciens de l'Inserm/CNRS et des écoles vétérinaires autour de modèles animaux d'intérêt

commun et de mettre en perspective les bases de collaborations futures (juin 2007, janvier 2008, juin 2009 et janvier 2010). Ces séminaires ont permis de dresser un bilan des coopérations existantes dans le domaine de la cancérologie et, principalement, d'identifier les domaines (par type de cancers) dans lesquels existait un fort potentiel de coopération.

**Désormais, l'INCa souhaite concrétiser cette forte volonté de collaboration en encourageant la mise en place d'un ou deux consortiums interdisciplinaires centrés sur une pathologie.** Pour ce faire, il soutient et coordonne un groupe de travail dont l'objectif est d'identifier des axes et projets de recherche au sein desquels chercheurs en médecine humaine et animale pourraient collaborer.

Plusieurs pistes sont aujourd'hui à l'étude (par exemple sur le mélanome et le cancer mammaire) avec pour valeurs communes d'une part, de considérer le chien comme « un patient » participant à des essais cliniques et d'autre part, d'étudier plus avant les mécanismes moléculaires impliqués dans ses cancers afin de proposer de nouveaux modèles d'études aux chercheurs (aussi bien pour l'étude de l'impact de l'environnement que pour le développement de nouvelles thérapies).

## 4. AUGMENTER LES INCLUSIONS DANS LES ESSAIS CLINIQUES POUR RÉDUIRE LES INÉGALITÉS D'ACCÈS AUX SOINS INNOVANTS

**D**epuis sa création en 2005, l'Institut National du Cancer a vocation à soutenir les actions de recherche en cancérologie, encourager et financer de nouveaux programmes de recherche clinique et, depuis 2009, le soutien à la recherche translationnelle a été priorisé afin de favoriser le transfert des connaissances pour améliorer la prise en charge des patients. Le Plan cancer 2009-2013 a réaffirmé cette vocation en confiant à l'INCa le pilotage et le suivi de certaines mesures et actions, notamment la dynamisation de la recherche clinique en cancérologie (mesure 4) et le renforcement de la recherche translationnelle :

- soutenir, structurer et suivre par des appels à projets nationaux compétitifs annuels la recherche clinique en cancérologie par le PHRC Cancer (Action 4.1) ;
- augmenter les inclusions dans les essais cliniques en cancérologie (Action 4.2) ;
- identifier et labelliser des sites (Action 1.1).

### 4.1. ORGANISER ET RENFORCER LA STRUCTURATION POUR INCITER ET ACCOMPAGNER LES GRANDS PROJETS DE RECHERCHE CLINIQUE

Le Plan cancer 2003-2007 a permis de mettre en compétition nationale, dans la discipline cancer, les meilleurs projets de recherche clinique, créant ainsi une structuration thématique sur la base de l'excellence.

Au-delà de l'évaluation compétitive des projets soutenus, certains projets pourraient bénéficier d'un suivi rapproché dans leur phase initiale pour limiter un certain nombre d'échecs appréciés trop tardivement, tel que cela a été recommandé par le Conseil Scientifique International de l'INCa. De même, des financements initiaux insuffisants peuvent limiter l'expansion et la compétitivité de certains projets. Un effort a déjà été engagé dans cette direction depuis 2008 et les financements globaux accordés aux études cliniques sélectionnées dépassent 85 % du financement initialement demandé.

L'objectif nouveau sera, tout en poursuivant la politique d'appels à projets nationaux, d'améliorer dans le cadre du PHRC Cancer et sa circulaire, la pertinence, le pragmatisme des questions posées et la simplification des essais académiques pour faciliter la participation en nombre des patients aux essais cliniques. La participation aux essais cliniques étant également un moyen de lutte contre les inégalités par le suivi attentif accordé aux patients.

Ainsi, l'INCa, avec l'appui de ses groupes de recherche clinique, pourrait inciter les promoteurs et investigateurs d'essais cliniques académiques à concevoir, puis à réaliser de grands essais cliniques nationaux et fédérateurs qui seraient priorisés dans le texte de l'appel à projets du PHRC Cancer. L'INCa pourrait pour cela favoriser l'engagement des groupes coopérateurs à mettre en place quelques grands essais cliniques tels que des essais



pragmatiques avec des critères d'éligibilité, d'inclusion et de non-inclusion suffisamment souples pour permettre la large inclusion des patients habituellement peu représentés dans les essais cliniques ou atteints de cancers rares.

L'INCa soutient plusieurs grands projets de recherche clinique, fédératifs, planifiant de nombreuses inclusions, notamment dans les cancers des enfants, en hématologie maligne, les métastases de tumeurs solides et des personnes âgées. Ces projets de recherche clinique ont été évalués et sélectionnés dans le cadre de l'appel à projets compétitif PHRC par un jury international.

**Des financements complémentaires attribués par l'INCa à des grandes études cliniques pourraient être en mesure de faciliter leur mise en place et assurer ainsi un recrutement plus rapide des malades.**

En 2009, l'INCa a ainsi pré-financé 3 grands projets d'essais cliniques remplissant ces critères afin de permettre à leurs investigateurs de les mettre en œuvre dès leur sélection définitive. Ils sont financés à hauteur de 1 M€ chacun. L'INCa suivra attentivement ces grands essais cliniques en particulier les chiffres des inclusions :

- un essai d'oncohématologie, coordonné par le centre hospitalier universitaire d'Angers, vise à améliorer la survie globale dans les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) de risque favorable et intermédiaire ; 3 000 patients de 18 à 60 ans seront inclus sur 6 ans ;
- un essai de radiothérapie hypofractionné localisé, coordonné par le Centre de lutte contre le cancer (CLCC) de Lille, doit inclure 2 652 patientes atteintes de cancer du sein. Il pourrait

permettre un changement des pratiques dans l'irradiation du cancer féminin le plus fréquent ;

- le troisième projet est une étude de cohorte franco-belge (27 centres français et 10 centres belges) concernant les enfants et les adolescents atteints de leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL). Deux groupes coopérateurs français et européens, FRALLE et EORTC-CLCG, ont décidé d'élaborer un protocole commun de traitement sur 2 300 jeunes patients.

Ce type de soutien de l'INCa, apporté sous forme de pré-financement partiel sur projet de recherche, aux grands essais cliniques sélectionnés par le comité d'évaluation du PHRC et ayant pour but d'inclure des milliers de patients, sera également proposé aux essais cliniques de phase précoce, et portant sur des molécules innovantes, sélectionnés dans le cadre des appels à lettres d'intention du CTEP, réduisant ainsi les obstacles financiers de leur promotion.

À côté de ce soutien, l'action de labellisation de centres investigateurs d'essais cliniques précoces vise à permettre à ces centres d'attirer plus d'essais cliniques et donc d'augmenter leurs inclusions. Le soutien financier pour des buts structurels concomitant de l'INCa à ces centres devrait leur permettre de résoudre certains obstacles opérationnels en matière de démarrage et de conduite d'essais cliniques.

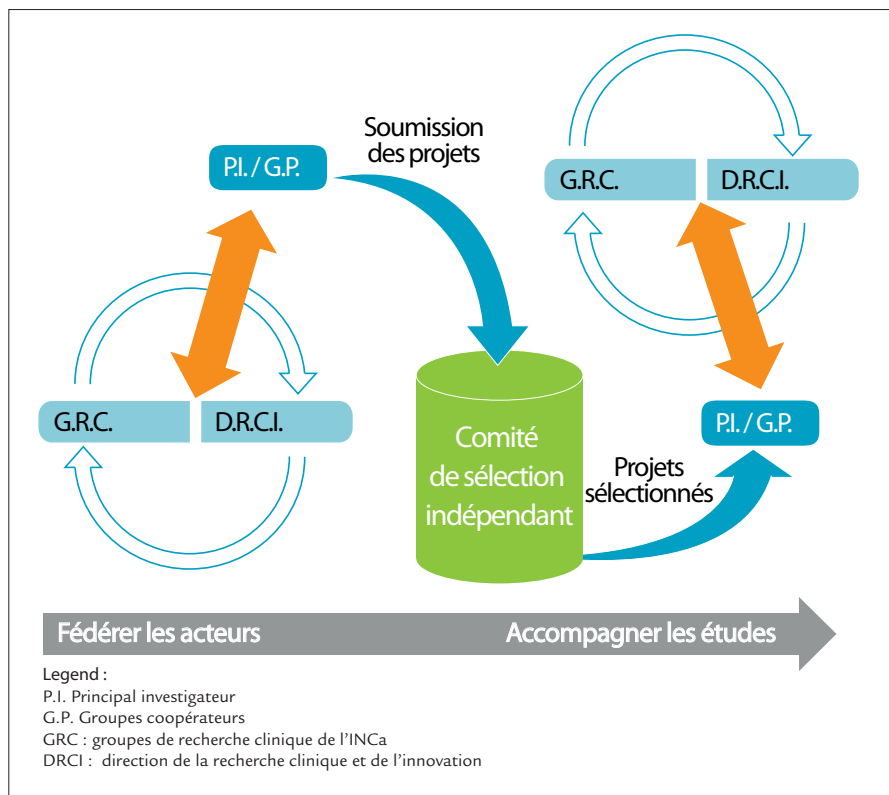
Pour assurer les missions de suivi des projets financés dans le cadre du PHRC et du STIC cancer et assurer un taux de succès significatif des études financées, des procédures d'accompagnement des projets seront proposées en coordination avec :

- les promoteurs académiques des essais sélec-



- tionnés (les directions de la recherche clinique et de l'innovation DRCl des CHU) ;
- la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) financeur des essais cliniques académiques en France ;
  - les centres hospitalo-universitaires et les centres de lutte contre le cancer dans lesquels sont menés les essais cliniques ;
  - les cancéropôles.

La mobilisation des GRC en interface avec les DRCl et les établissements promoteurs est envisagée **pour assurer un appui et un conseil dans l'accompagnement de certains projets financés** au titre des programmes de recherche clinique.



Les DRCl en interaction avec le département de recherche clinique de l'INCa pourraient identifier certains projets qui justifient un accompagnement comme par exemple ceux dont le recrutement est insuffisant ou dont le recrutement, bien que satisfaisant, peut être amélioré pour raccourcir la durée de l'essai.

Les DRCl pourraient solliciter les GRC, pour élargir le nombre de centres associés (en particulier mobiliser des établissements qui souhaitent s'impliquer davantage que par le passé en recherche clinique) ou proposer une réorientation des projets en difficulté :

- certains projets très significatifs sur le plan clinique, c'est-à-dire susceptibles de modifier les pratiques

de prise en charge des patients ;

- certains grands projets fléchés dès l'origine par les GRC et l'INCa.

L'INCa pourrait ainsi mettre en place des actions visant à inciter et à encourager l'ouverture de nouveaux centres investigateurs pour les essais disponibles. La participation de centres investigateurs dans les établissements privés à des essais cliniques, notamment lorsqu'il s'agit de grands essais cliniques, est possible lorsqu'il s'agit d'essais cliniques pragmatiques avec des critères d'inclusion et de non-inclusion souples. Pour cela, il pourrait être utile de motiver des équipes de recherche clinique isolées pour qu'elles intègrent des groupes coopérateurs.



#### 4.2. SOUTENIR LA PARTICIPATION AUX ESSAIS CLINIQUES ET RÉDUIRE LES OBSTACLES STRUCTURELS ET OPÉRATIONNELS À L'INCLUSION DES PATIENTS DANS LES ESSAIS CLINIQUES

Le soutien à l'optimisation du recrutement dans les essais cliniques disponibles, en particulier par la recherche systématique des critères d'éligibilité de ces essais cliniques chez tous les patients, pourrait également être concrétisé.

**Le registre des essais cliniques de l'INCa** accessible sur son site internet, **les guides patients de Cancer info de l'INCa** permettent d'avoir accès à l'information concernant les essais cliniques. Le passage à un mode de diffusion plus active et plus ciblée de cette information pourrait également être mis en place. Il s'agirait d'organiser avec les acteurs de la recherche clinique, les professionnels de santé et les associations, une transmission régulière et adaptée aux besoins d'information et de demande d'essais cliniques.

- ▶ **Mieux identifier la population concernée**, en particulier chez les adolescents et jeunes adultes et **mieux diffuser l'information aux patients** et aux familles sur l'offre d'essais ouverts.

Un soutien aux actions améliorant l'identification des patients éligibles pour les essais cliniques disponibles dans les établissements peut être renforcé. Ainsi, l'INCa pourrait soutenir des projets tels que le projet « Automatic Selection of clinical Trials based on Eligibility Criteria » (ASTECC) de l'unité Inserm U936, financé par l'ANR-TECSAN (700 000 € depuis 2008 pour une durée de 3 ans) qui vise à expérimenter en Bretagne un système d'aide à la décision informatisée, basée

sur l'extraction et l'analyse des informations contenues dans le dossier clinique de cancérologie, dans le but d'augmenter d'abord le taux de patients éligibles à qui il serait proposé les essais thérapeutiques disponibles en cancérologie, puis d'augmenter *in fine* le taux d'inclusion des patients.

Ce type de soutien à la détection et à la présélection des patients susceptibles d'être inclus dans des protocoles d'essais cliniques par des personnels spécifiquement formés à ce type de travail peut être également conduit en l'absence de généralisation de moyens automatisés.

La communication portant sur les bénéfices de la participation aux essais sera privilégiée à travers la plateforme Cancer info et un soutien sera apporté aux actions de communication auprès des médecins traitants.

Il s'agira aussi d'améliorer la diffusion de l'offre d'essais cliniques dans les établissements de santé en accentuant les efforts des fédérations d'établissements pour relayer l'information auprès des équipes de cancérologie et accélérer les délais des circuits administratifs. Dans le cadre de la mise en conformité aux critères d'autorisation des établissements en cancérologie assurée par les agences régionales de santé, un engagement pourrait être formulé pour améliorer l'accès des essais aux malades.

Les patients et les familles seront mieux sensibilisés à participer aux études à l'occasion de la consultation d'annonce. La décision de participer ou non à une étude pourrait être envisagée par la réunion de concertation pluridisciplinaires (RCP) et non par le médecin seul.

► **Aider au recrutement de personnels dédiés aux essais cliniques**

Le préfinancement partiel de projet de recherche discuté précédemment pourrait aussi servir au recrutement de personnels dédiés aux essais cliniques (ARC, infirmières et médecins dédiés à l'inclusion). Le modèle consistant à mettre à disposition du personnel de recherche clinique opérationnel et dédié à des essais cliniques qui prévoient d'inclure un grand nombre de patients, notamment parmi les enfants, les personnes âgées, en hématologie maligne ou en cas de métastases de tumeurs solides, pourrait être développé par l'INCa. De tels personnels, tout comme d'autres services pourraient être ponctuellement mis à disposition pour des essais cliniques individuels bien identifiés dans le cadre de sous-traitance avec des « Contract Research Organization » (CRO), par exemple avec l'objectif explicite et évaluable de contribuer à augmenter ou accélérer l'inclusion des patients dans ces essais.

Le soutien à la formation d'autres personnels dédiés à la recherche clinique, tels que des infirmières de recherche clinique, notamment pour identifier, pré-sélectionner les patients éligibles pour des essais cliniques, mais également pour les informer des enjeux des protocoles proposés à ces patients, est un des moyens envisageables pour lutter contre les obstacles organisationnels limitant la disponibilité des médecins investigateurs pour proposer les essais cliniques aux patients. Le rôle des infirmiers pourrait être ainsi valorisé et une formation pourrait être proposée dans le cadre du cursus universitaire licence-master-doctorat (LMD).

Après évaluation de l'activité des équipes mobiles de recherche par un comité national indépendant, un redéploiement des ressources devra être envi-

sagé. On note pour certaines équipes à la fois une dispersion sur plusieurs établissements ou une distribution sur des établissements les moins impliqués dans les grandes études de recherche clinique. Des recommandations pourraient être ainsi apportées pour favoriser une répartition des équipes basée sur l'efficacité attendue en recherche clinique, plutôt que sur des considérations de structuration de réseaux locaux.

► **Inciter les professionnels à participer aux essais**  
L'INCa pourra mettre en place des actions visant à inciter et à encourager l'ouverture de nouveaux centres investigateurs pour les essais disponibles. La participation de centres investigateurs dans les établissements privés, notamment lorsqu'il s'agit de grands essais cliniques, est possible lorsqu'il s'agit d'essais cliniques pragmatiques avec des critères d'inclusion et de non-inclusion souples.

Pour cela, il pourrait être utile de motiver des équipes de recherche clinique en cancérologie isolées pour qu'elles intègrent des groupes coopérateurs.

De fait, la poursuite du soutien par l'INCa d'actions visant à améliorer la gestion de « portefeuilles » d'essais cliniques en cancérologie et le suivi des inclusions avec des systèmes d'alertes en cas de retard aux inclusions, et mis en œuvre au CHU d'Amiens en Picardie, dans le cadre d'une convention de subvention entre l'INCa et le CHU d'Amiens en décembre 2009, favoriseraient l'ouverture des essais cliniques disponibles à de nouveaux centres.

L'INCa poursuivra le partage d'informations avec les partenaires pour l'alimentation et l'actualisation du registre des essais cliniques disponible sur le site internet de l'INCa. Ces informations seraient



également destinées aux patients participant aux essais cliniques, incluraient également les protocoles, les progrès des essais cliniques en cours et les résultats des essais cliniques clos, en conformité avec l'action 4.3 du Plan cancer 2009-2013 (prendre l'avis des comités de patients sur les protocoles de recherche clinique en articulation avec la consultation de comités de protection des personnes (CPP)). Elles contribueraient à la transparence de la recherche clinique, à augmenter la confiance des patients dans la conduite des essais cliniques et donc à les inciter à accepter les propositions à être inclus.

► **Développer des actions spécifiques pour améliorer les inclusions dans les essais cliniques en oncogériatrie et en pédiatrie**

#### Développer la recherche clinique pour les populations âgées

Les résultats récemment rapportés d'un essai clinique soutenu par l'INCa incluant plus de 400 patients de 70 à 89 ans dans le cancer du poumon (IFCT 0501) montrent que l'inclusion des patients âgés, la conduite et la démonstration d'un bénéfice pour de tels essais cliniques sont possibles.

Le soutien de l'INCa en faveur du développement des essais cliniques incluant les personnes âgées pourrait avoir plusieurs cibles : soutien à la structuration, soutien aux essais cliniques en cours et soutien à la conception et à la mise en place de projets de recherche dédiés. Il pourrait s'agir d'inciter et/ou de soutenir par l'accompagnement toute initiative nationale et fédérative des acteurs de la recherche clinique en oncogériatrie pour, notamment, mettre en place et conduire des essais cliniques parmi les malades de plus de 75 ans, encourager les inclusions de tels malades.

La mention de l'examen particulier de projets d'oncogériatrie devrait être maintenue dans les futurs textes de l'appel à projets du PHRC. En amont de la soumission des projets à l'appel à projets, les groupes de recherche clinique de l'INCa pourraient explicitement soutenir les projets fédérateurs en oncogériatrie et, pour d'éventuels projets concurrents, aider à leur regroupement et la fédération des équipes.

#### Développer des essais cliniques en pédiatrie

Le taux d'inclusion des enfants dans les essais cliniques en cancérologie est estimé autour de 30%. Cependant, il semble différer selon qu'il s'agisse d'essais cliniques réalisés au moment du diagnostic ou en situation de récurrence où le taux d'inclusion serait plus faible. Un effort important est à dédier à ces enfants pour leur permettre un accès à des essais de nouveaux médicaments et stratégies souvent très retardés par rapport aux essais destinés aux patients adultes.

Ces objectifs sont partagés par le Projet intégré pour la cancérologie pédiatrique, hématologie pédiatrique (HOPE), projet fédérateur des Registres nationaux des cancers de l'enfant, de la Société française de lutte contre les cancers et leucémies de l'enfant et l'adolescent, et des tumorothèques pédiatriques. Le soutien de l'INCa à de telles actions de structuration, ayant des objectifs d'inclusions larges d'enfants dans ces essais cliniques, pourrait permettre de développer les essais cliniques en pédiatrie. Ce développement passerait notamment par l'augmentation de l'offre de protocoles, de centres investigateurs et la diffusion de l'information concernant les essais cliniques auprès des professionnels de santé et de la recherche clinique, des familles, des associations et des patients.

### 4.3. AMÉLIORER LE SUIVI DES INCLUSIONS ET PRODUIRE DES INDICATEURS DE L'ACTIVITÉ DE RECHERCHE CLINIQUE EN FRANCE

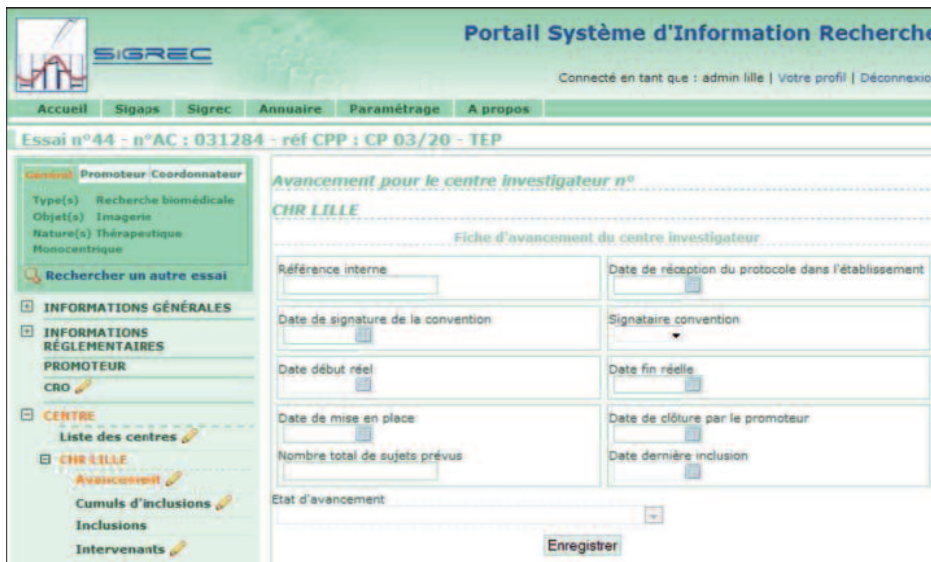
La connaissance partagée de l'offre des essais cliniques existants est non seulement une obligation de déontologie scientifique, mais aussi une nécessité pour que patients et médecins puissent mieux évaluer leur participation. Le dénombrement des essais cliniques en cancérologie du registre de l'INCa, qui existe depuis 3 ans, est maintenant facilité et amélioré par la transmission automatique, systématique et validée des essais déclarés à l'agence des produits de santé en France, l'Afssaps.

Le suivi des essais est tout aussi critique et nécessite de plus la construction d'outils de dénombrement d'inclusions dans les essais cliniques, permettant le rapport régulier des inclusions par les établissements de santé « autorisés à traiter les cancers » en coordination avec les administrations concernées (DIRC, les CHU, les CLCC et les cancéropôles).

Jusqu'à présent, le suivi des inclusions dans les essais cliniques en cancérologie reposait sur une enquête annuelle de l'INCa, auprès des établissements de santé participant aux soins en cancérologie. Le nombre d'inclusions déclarées y est global pour tous les essais cliniques ouverts pendant l'année concernée par l'enquête. Ce dénombrement des inclusions est donc déclaratif et repose strictement sur le volontariat des établissements. L'évaluation annuelle des équipes mobiles de recherche clinique permet par ailleurs de compléter l'information sur le nombre de patients inclus dans chaque essai clinique.

La Direction générale de la santé, en partenariat avec le Centre national de gestion des essais de produits de santé (CeNGEPS), groupement d'intérêt public (GIP), a mis en place un Système d'information et de gestion de la recherche et des essais cliniques (SIGREC), logiciel hospitalier de gestion et de suivi administratifs et réglementaires des essais cliniques à promotion académique (31 CHU, 20 CLCC, CHG,

sociétés savantes, associations, EPST, etc.) ou industrielle. Il a pour objectif de recenser les études et les inclusions, et de simplifier la transmission des informations entre promoteurs et investigateurs. Jusqu'à présent, SIGREC est utilisé par les 80 établissements éligibles aux financements des Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI), les adhérents des Entreprises du médicament (Leem) et des groupes coo-



The screenshot shows the 'Portail Système d'Information Recherche' (SIGREC) interface. At the top, it displays the user's connection status: 'Connecté en tant que : admin lille | Votre profil | Déconnexion'. The main navigation bar includes 'Accueil', 'Sigaps', 'Sigrec', 'Annuaire', 'Paramétrage', and 'A propos'. Below this, the current trial information is shown: 'Essai n°44 - n°AC : 031284 - réf CPP : CP 03/20 - TEP'. The interface is divided into a left sidebar and a main content area. The sidebar contains sections for 'Promoteur/Coordonnateur', 'INFORMATIONS GÉNÉRALES', 'INFORMATIONS RÉGLEMENTAIRES', 'PROMOTEUR', 'CENTRE', and 'Intervenants'. The main content area is titled 'Avancement pour le centre Investigateur n°' and 'CHR LILLE'. It contains a 'Fiche d'avancement du centre investigateur' with various input fields: 'Référence interne', 'Date de réception du protocole dans l'établissement', 'Date de signature de la convention', 'Signataire convention', 'Date début réel', 'Date fin réelle', 'Date de mise en place', 'Date de clôture par le promoteur', 'Nombre total de sujets prévus', and 'Date dernière inclusion'. There is also an 'Etat d'avancement' dropdown menu and an 'Enregistrer' button at the bottom.



pérateurs ou sociétés savantes ayant des activités de promotion. SIGREC permet une saisie des données en continu et de disposer ainsi d'un recensement exhaustif des essais cliniques réalisés au sein des établissements hospitaliers.

Pour répondre à la demande de suivi rigoureux du nombre de patients inclus dans les essais cliniques en cancérologie et la nécessité de construction d'outils de dénombrement d'inclusions dans les essais cliniques visant à organiser le recueil d'informations entre les agences et les opérateurs de la recherche clinique (Action 4.4 du Plan cancer 2009-2013), l'INCa va mettre en œuvre à partir de 2010 un recueil du nombre d'inclusions dans les essais cliniques à partir :

- de ce Système d'information recherche (SIGREC),
- et des essais cliniques soutenus par l'INCa.

L'INCa a obtenu l'accord de la DGOS pour disposer dès 2010 du nombre d'inclusions dans les essais cliniques en cancérologie. Cet outil permettra à terme d'identifier de façon coût-efficacité les essais cliniques en cancérologie. Les essais cliniques promus par les groupes coopérateurs, les associations et les opérateurs institutionnels tels que l'INCa sont en cours d'intégration dans SIGREC. Ainsi, l'intérêt financier des promoteurs à saisir leurs essais cliniques et les inclusions correspondantes, l'amélioration attendue de l'exhaustivité et des outils d'identification et d'extraction des inclusions des essais cliniques dans SIGREC, feront de ce logiciel un outil de dénombrement d'inclusions dans les essais cliniques fiable dans les prochaines années.

Les objectifs du Plan cancer dans ce domaine sont de pouvoir atteindre un taux d'inclusion de 60 % dans les cancers des enfants, 40 % en hématolo-

gie maligne, 10 % dans les métastases de tumeurs solides. En oncogériatrie, l'objectif pourrait être un taux d'inclusion de 5 % chez les sujets âgés (plus de 75 ans) en 5 ans. Des projets de recherche spécifiques, notamment sur les stratégies de traitement et l'usage de nouveaux médicaments, ainsi que l'association de ces recherches à des études sur les mécanismes biologiques communs au vieillissement et à la cancérogenèse seront stimulés, notamment avec l'appui et l'expertise des groupes de recherche clinique.

L'ensemble des acteurs s'accorde sur le constat qu'une utilisation optimale du logiciel SIGREC pourrait permettre d'éviter le double reporting des inclusions dans les études en cancérologie de l'enquête menée par l'INCa auprès des établissements ; jusqu'à la fiabilisation des données issues du logiciel sur ces champs spécifiques, il paraît raisonnable de maintenir sur une période transitoire l'enquête menée par l'INCa auprès des établissements de santé, qui bénéficie d'un très bon taux de réponse (100 % en 2009).

Ainsi, dans un premier temps, l'INCa continuera à suivre les inclusions dans les essais cliniques en utilisant parallèlement ces trois outils :

- un outil global reposant sur la déclaration annuelle et volontaire des établissements ;
- un outil global permettant un dénombrement par essai clinique et reposant sur l'intérêt financier des promoteurs à saisir les inclusions dans SIGREC ;
- et le suivi des inclusions des grands essais cliniques soutenus financièrement par l'INCa.

À terme, l'INCa prévoit de suivre les inclusions à partir d'un outil unique, fiable, national, reposant

sur la saisie électronique des informations sur les essais cliniques et permettant la transmission automatique des données d'inclusions et leur évolution.

#### 4.4. GÉNÉRALISER LES PROCESSUS DE RELECTURE DES PROTOCOLES MIS EN PLACE PAR LES ASSOCIATIONS DE MALADES

Un des objectifs du Plan cancer 2009-2013 est d'améliorer la consultation des comités de patients pour la recherche clinique dans la relecture des protocoles en amont.

La Ligue nationale contre le cancer (LNCC) a mis en place depuis 12 ans un partenariat avec la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) sur la relecture des protocoles avant la mise en place des essais cliniques. La mission principale du Comité des patients pour la recherche clinique (CPRC) est de faire du patient un partenaire actif dans l'élaboration des essais thérapeutiques en apportant leur expérience du vécu de la pathologie. La procédure de relecture actuellement mise en place concerne essentiellement les essais promus par des groupes coopérateurs et les centres de lutte contre le cancer, elle se déroule sur 3 semaines environ et fait intervenir 3 relecteurs du comité de patient.

Le dispositif existant est efficace, car les protocoles relus sont ensuite mieux acceptés par les comités de protection des personnes. L'objectif est d'étendre ce dispositif de relecture à l'ensemble des protocoles de cancérologie à promotion aussi bien académique qu'industrielle. En 2009, les comités de patients en recherche clinique en cancérologie ont relu près de 30 protocoles. L'objectif fixé par le Plan cancer 2009-2013 est de porter ce taux à 100% d'un nombre estimé à 250 environ.

Il est envisagé de programmer dans un premier temps la relecture des protocoles thérapeutiques de tous les promoteurs hospitaliers. Il faudrait par la suite inciter les laboratoires industriels à communiquer l'exhaustivité des protocoles de recherche clinique aux comités de patients avec la garantie de la clause de confidentialité.

Un certain nombre de propositions ont été avancées en accord avec les associations de malades :

- **formaliser de façon partagée un processus-type de relecture** (nombre de relecteurs, délais de réponse, appuis proposés : formation, fiches d'information sur les protocoles, etc.) ;
- **renforcer les moyens des associations en secrétariat** pour la gestion du processus de relecture ;
- **accentuer l'effort de communication** des associations pour favoriser le « recrutement » de relecteurs, notamment auprès des parents d'enfants atteints de cancer ;
- **optimiser l'organisation de la formation des relecteurs** et envisager une indemnisation des relecteurs ;
- **inciter les CHU à s'ouvrir aux associations de patients** dans le champ du cancer (seuls 12 % des protocoles de recherche clinique sont relus dans les CHU) ;
- **renforcer les liens entre associations de malades (Ligue) et les représentants de l'industrie pharmaceutique (Leem)** pour aboutir à la conclusion d'un accord sur la communication des protocoles ;
- **soutenir la communication sur les résultats de la consultation des comités de protection des personnes** pour les protocoles relus par des comités de patients (part des avis positifs rendus pour les protocoles relus/non relus).



#### 4.5. RENFORCER LA COOPÉRATION INTERNATIONALE

De 2005 à 2009, l'INCa a lancé plusieurs appels à projets (AAP) conjoints avec ses homologues, notamment avec le National Cancer Institute américain, le Deutscher Akademischer Austausch Dienst (Office Allemand d'Echanges Universitaires, 1 appel à projets annuel entre 2006 et 2008), le ministère de la santé britannique (2 AAP) et le ministère de la recherche et de l'éducation supérieure polonais (1 AAP lancé en 2008).

Ces actions ont permis la mise en place de 24 projets relevant notamment du domaine de la biologie du cancer et qui, principalement, ont favorisé la mobilité de chercheurs. Le financement total accordé par l'INCa pour l'ensemble de ces 24 projets est de près de 1,4 M€. Huit projets de recherche de biologie du cancer, entrant dans le cadre de jumelages établis entre des centres de recherche français et européens *via* les cancérôles, ont été soutenus par l'INCa depuis 2006 pour un montant total de 2 M€.

Afin de renforcer son positionnement sur la scène internationale en oncologie, l'INCa, en articulation avec l'Alliance cancer, devra s'impliquer dans les programmes de recherche internationaux, en particulier européens, et favoriser la présence active des équipes françaises dans les programmes-cadre de recherche européens (PCRD). L'action de l'Institut se déclinera tant au niveau de l'Union européenne, que par des initiatives multilatérales et bilatérales visant à favoriser le partage d'expérience et à participer activement à des projets de recherche conjoints avec les grands organismes impliqués dans la lutte contre le cancer et les instituts ou agences nationales étrangères.

#### ► Accord INCa/NCI dans le domaine de la recherche clinique

Pour prolonger l'accord sur les essais précoces, les deux instituts souhaitent développer des collaborations sur les essais de phase III afin d'accélérer les processus de réalisation d'essais stratégiques. Des discussions du même type sont actuellement engagées avec les collègues allemands.

#### ► Recherche clinique en imagerie médicale

Devant la nécessité de créer une structuration efficace de plateformes technologiques IBISA dans le champ de l'imagerie *in vivo* autour de l'oncologie, PARIM (Pôle d'animation de la recherche en imagerie moléculaire), l'Alliance cancer et l'INCa ont pour objectifs de mettre en place des réseaux de compétences susceptibles de répondre aux appels d'offres internationaux, notamment ceux issus par les programmes états-uniens ACRIN-NIH-CIP (ACRIN : American College of Radiology Imaging Network) qui visent à augmenter la participation aux essais cliniques en imagerie médicale. L'objectif immédiat sera de répondre à l'appel d'offre de septembre 2010 pour participer à l'essai clinique ACRIN 6 678 visant à étudier la réponse aux traitements de chimiothérapies chez des patients présentant un cancer du poumon à différents stades.

#### ► Programmes européens

Afin de renforcer la coordination et la coopération en matière de recherche contre le cancer au niveau européen, l'INCa et l'Alliance cancer devront coordonner les acteurs et les organismes de recherche et ainsi promouvoir la recherche française au niveau européen par une plus grande implication des équipes françaises. Cette coordination permettra aux différentes équipes, en lien avec leurs partenaires étrangers, de mieux répondre aux appels



à projets européens, notamment dans le cadre des PCRD de la Commission européenne.

L'INCa s'est engagé de façon proactive dans la dynamique de construction européenne et œuvre pour une coordination des programmes et financements nationaux dans le cancer. L'INCa agira en ce sens d'une part au sein d'un ERANET qui vise à coordonner les financements de la recherche translationnelle dans le cancer par des appels à projets conjoints pluri pays, et d'autre part, au sein du groupe de recherche d'une action conjointe ambitieuse de la DG SANCO (Direction générale de la santé et des consommateurs de la Commission européenne) qui vise à fédérer l'ensemble des acteurs européens, publics et privés, de la lutte contre le cancer.

#### ► **Coopération internationale**

Dans le champ de la coopération internationale, l'INCa souhaite privilégier le renforcement des capacités des pays partenaires, notamment *via* la mise en place de programmes de formation ciblés. Des discussions préliminaires ont eu lieu avec l'AIEA (Agence internationale de l'énergie ato-

mique) pour coordonner les efforts dans le cadre du programme PACT (Programme of action for cancer therapy). Par ailleurs, un support diagnostique *via* la mise en place d'un réseau de télépathologie est également envisagé en collaboration avec l'INCTR (International Network for Cancer Treatment and Research) dont les programmes sont largement soutenus par le NCI américain. Ce réseau pourrait être déployé sur 5 pays d'Afrique subsaharienne francophone, et pourrait permettre, outre le support au diagnostic, de contribuer au renforcement des capacités des pays partenaires et à la formation des personnels. À terme, ce travail en réseau pourrait également permettre de développer des projets de recherche ou en santé publique.

Enfin, l'engagement de l'INCa dans des consortiums d'envergure internationale et auprès des instances internationales dans une lutte globale contre le cancer reste une priorité de l'Institut. Ainsi, l'INCa souhaite poursuivre et accroître son engagement dans l'ICGC, ainsi que son action au sein des groupes d'experts de l'International Agency for Research on Cancer (IARC).





## CONCLUSION

La lutte contre le cancer est une priorité majeure de notre politique de santé et l'annonce par le président de la République le 2 novembre 2009 du Plan cancer 2009-2013 a permis d'impulser un nouvel élan et de porter une nouvelle ambition. Le Plan réaffirme le rôle central de l'Institut National du Cancer dans la coordination des acteurs pour la mise en œuvre des mesures du Plan, pilotées par les différents partenaires de la lutte contre le cancer. La première année de mise en œuvre des actions du Plan cancer s'est traduite par un très grand nombre de réalisations qui ont été saluées avec satisfaction par le président Nicolas Sarkozy lors de la remise du premier rapport d'étape en juin 2010.

Parmi ces réalisations, dans le domaine de la qualité des soins en cancérologie, les établissements de soins désormais autorisés à traiter le cancer font l'objet d'un suivi rigoureux portant notamment sur les critères d'autorisation établis en concertation avec les autorités de santé ; ils concernent la prise en charge des cancers par radiothérapie, chimiothérapie et chirurgie. Le nouveau Plan engage par ailleurs des efforts pour la mise en place de programmes personnalisés de soins, et renforce l'accès aux thérapies ciblées par un soutien spécifique apporté aux plateformes de biologie moléculaire pour la réalisation des tests moléculaires innovants.

Dans le domaine de la santé publique, les programmes de dépistage organisés du cancer du sein et du cancer colorectal ont concerné en 2009 respectivement 53 % et 42 % des populations cibles

de plus de 50 ans ; les campagnes d'information ont été et seront de nouveau renforcées et complétées par des actions spécifiques en direction des populations les plus vulnérables.

Dans le domaine de la recherche contre le cancer, la concertation entre les acteurs est renforcée pour accroître la mobilisation et conjuguer les efforts. Le document stratégique rédigé par l'Alliance cancer, qui regroupe l'ensemble des organismes de recherche et l'INCa dégage les futures orientations de la recherche et intègre pour la première fois des problématiques de santé publique et de société. L'accent est mis sur la caractérisation des risques environnementaux et comportementaux et sur la réduction des inégalités face au cancer qui représentent deux des priorités du Plan cancer 2009-2013.

La continuité récemment obtenue entre la programmation de l'INCa et la coordination des opérateurs de recherche menée par l'Alliance Cancer devrait permettre d'atteindre des objectifs ambitieux et notamment accélérer le transfert des connaissances et des découvertes scientifiques au bénéfice du diagnostic et des traitements des malades. C'est pourquoi les priorités définies par le Plan cancer portent notamment sur la promotion de la recherche pluridisciplinaire et translationnelle et de la recherche clinique. Les approches de recherche transversales sont privilégiées et s'accompagnent d'une politique de labellisation de sites de recherche intégrée en cancérologie (SIRIC). La labellisation des SIRIC par l'INCa est en cours et pourrait concerner 5 sites d'ici à fin



2013. Dans l'objectif de faire progresser la prise en charge et le traitement des cancers, tout en réduisant leurs effets secondaires, la recherche clinique bénéficie d'une forte augmentation de crédits et de nouvelles actions sont mises en place afin d'augmenter les inclusions de 50 % d'ici 2013. L'INCa contribue à promouvoir l'innovation dans la recherche contre le cancer, à travers son implication dans la coopération avec les partenaires internationaux. Une action spécifique permettant de développer les essais cliniques de phases précoces a été initiée depuis 2009 par l'INCa, en partenariat avec le National Cancer Institute aux États-Unis (NCI-CTEP), pour organiser la participation

de centres français aux projets portant sur des molécules innovantes mises à disposition par les entreprises pharmaceutiques auprès du NCI. Cette action est accompagnée en 2010 par un soutien renforcé aux centres cliniques de phase précoce et leur mise en réseau à travers un processus de labellisation par l'INCa.

Les axes de travail dans le domaine de la recherche fixés par le Plan cancer sont mis en œuvre par l'INCa en coordination avec l'ensemble des parties prenantes. Le conseil scientifique international de l'INCa accompagne ces actions et guide les orientations stratégiques définies.

**Pr Dominique Maraninchi**  
Président  
Institut National du Cancer

# ANNEXES

- Annexe 1. Rapport d'étape au président de la République, juin 2010 (extrait)
- Annexe 2. Classification scientifique commune CSO
- Annexe 3. Génétique du cancer





## ANNEXE 1. RAPPORT D'ÉTAPE AU PRÉSIDENT DE LA RÉPUBLIQUE, JUIN 2010 (EXTRAIT)



### NOTE MÉTHODOLOGIQUE

Le pilotage de la mise en œuvre du Plan cancer 2009-2013 est assuré par le comité de pilotage interministériel, présidé par le directeur général de la santé et composé de l'ensemble des directions d'administration centrale impliquées (DGRI, DGOS, DSS, DGCS, DGT, DGTPE), de l'Assurance maladie, du collectif interassociatif de la santé et de la Ligue nationale contre le cancer, d'une personnalité qualifiée et de l'INCa. Le comité se réunit tous les trimestres, en associant à une réunion sur deux les représentants des agences nationales de santé et les opérateurs nationaux, pilotes ou copilotes d'actions (InVS, INPES, HAS, AFSSET, IReSP, CNSA).

Le suivi du Plan cancer 2009-2013, dont la coordination est confiée à l'INCa, comprend trois dimensions, qui constituent les éléments de pilotage de sa mise en œuvre :

- **Le suivi des indicateurs de résultats**

Des indicateurs ont été retenus pour chacune des 30 mesures – à raison de 3 à 4 indicateurs par mesure – permettant d'apprécier la réalisation des objectifs fixés par le Plan. Renseignés par les pilotes des actions, ils feront l'objet d'un suivi régulier sur la durée du Plan cancer.

- **Le suivi de l'avancement des actions**

Afin de connaître en continu l'état d'avancement des actions du Plan et identifier, le cas échéant, des retards à signaler pour alerter le comité de pilotage, des jalons sont déterminés. Ils corres-

pondent aux étapes principales de la réalisation des actions.

Pour chacun des jalons du plan d'actions, sont fixées une date d'échéance et une date d'alerte ultérieure. Celles-ci génèrent quatre types d'états d'avancement possibles par action : « non commencée » (la date du premier jalon fixé n'est pas encore atteinte), « planning respecté » (les tâches prévues ont été réalisées selon le calendrier fixé), « retard mineur » (les tâches prévues n'ont pas été réalisées à la date d'échéance mais la date d'alerte n'est pas encore atteinte), « retard majeur » (les tâches prévues n'ont pas été réalisées à la date d'alerte fixée). Une même action est susceptible de passer d'un état d'avancement à l'autre selon les stades de sa réalisation.

- **Le suivi de l'exécution budgétaire**

Les dépenses engagées ou réalisées par chacun des financeurs pour la réalisation des actions sont suivies et font l'objet d'un bilan d'exécution annuel, sur la durée du Plan.

- ▶ **Un suivi trimestriel par le comité de pilotage**

Ce triple suivi est retracé pour chaque mesure du Plan cancer à travers un document de synthèse comprenant 30 fiches mesures, qui sont complétées et actualisées chaque trimestre pour le comité de pilotage.

Un outil informatique a été mis en place par l'INCa pour permettre le suivi de l'ensemble des actions du Plan cancer sur ces trois dimensions. Il a vocation à être partagé avec tous les pilotes d'actions.



► **Un rapport semestriel destiné au président de la République et aux ministres concernés**

Le rapport d'étape semestriel destiné au président de la République et aux ministres concernés, établi par le comité de pilotage du Plan cancer, présente l'état des lieux synthétique de l'avancement des actions du Plan cancer, complété des données de pilotage par mesure. Le comité de pilotage veille à ce que les actions présentant un retard soient tout particulièrement suivies.

L'avancement des mesures, validé par le comité de pilotage, sera régulièrement communiqué sur le site internet du Plan cancer 2009-2013, ouvert à compter de septembre 2010.

Le présent rapport présente l'état des lieux de la mise en œuvre du Plan cancer 2009-2013 en juin 2010 ; il comporte les éléments suivants :

- une note stratégique sur l'état d'avancement du Plan au 1<sup>er</sup> juin 2010 ;
- le rapport des actions engagées en 2009 et au premier semestre 2010 ;
- la synthèse des données de pilotage établie en juin 2010, comprenant les indicateurs de résultats par mesure, l'état d'avancement de chacune des actions et le bilan 2009 de l'exécution budgétaire.





## NOTE STRATÉGIQUE

### L'état d'avancement du Plan cancer 2009-2013 au 1<sup>er</sup> juin 2010

La première période de mise en œuvre du Plan cancer 2009-2013, au cours de l'année 2009 et au premier semestre 2010, s'est caractérisée par la consolidation des acquis permis par le Plan précédent, mais aussi par l'engagement d'actions nouvelles répondant aux priorités définies et aux objectifs attendus d'ici 2013.

La mobilisation des responsables et des opérateurs de la lutte contre le cancer a permis de nombreuses avancées au cours de la période sur l'ensemble des axes du Plan cancer, la recherche, l'observation, la prévention et le dépistage, les soins et la vie pendant et après un cancer. Pour plusieurs actions nouvelles inscrites parmi les priorités du Plan cancer 2009-2013, la stratégie de mise en œuvre devra encore être définie par les pilotes et leurs partenaires pour les années à venir.

**237 M€ ont été mobilisés en 2009** pour la mise en œuvre du Plan cancer 2009-2013, correspondant à 98 % des moyens prévus sur le plan sur les financements de l'État et de l'Assurance maladie, qui se répartissent comme suit : 48,9 M€ consacrés à l'axe Recherche, 6,2 M€ consacrés à l'axe Observation, 145,8 M€ consacrés à l'axe Prévention et dépistage, 36,3 M€ consacrés à l'axe Soins.

#### Les principales avancées en 2009 et au cours du premier semestre 2010

##### 1. Construire les soins de demain par le soutien à la recherche et à la formation des professionnels

▶ Le soutien à la recherche pluridisciplinaire et à

la recherche clinique a été renforcé dans l'objectif de permettre un transfert plus rapide des connaissances et des découvertes scientifiques au bénéfice du diagnostic et des traitements des malades

Dans le cadre de la programmation de la recherche soutenue par l'INCa en partenariat avec la DGOS, et en fédérant l'action de l'ITMO Cancer, la Ligue nationale contre le cancer et l'ARC, un appel à projets spécifique permet le financement de projets de recherche translationnelle associant chercheurs et cliniciens, afin de promouvoir le transfert des découvertes vers des avancées cliniques pour le patient. Dans l'objectif de faire progresser la prise en charge et le traitement des cancers, tout en réduisant leurs effets secondaires, le soutien à la recherche clinique a été poursuivi et ciblé à travers les programmes dédiés, PHRC et STIC cancer dont les financements ont été renforcés et priorisés. Afin de promouvoir un continuum entre les différentes dimensions de la recherche – fondamentale, clinique, santé publique, sciences humaines et sociales – et la prise en charge des patients, des sites de recherche intégrée sur le cancer seront prochainement labellisés ; le cahier des charges est actuellement en cours de validation avant diffusion de l'appel à candidature en juin 2010.

##### ▶ La participation de la France aux programmes de recherche internationaux s'est développée

Une action spécifique permettant de développer les essais cliniques de phases précoces a été initiée depuis 2009 avec le National Cancer Institute américain (NCI-CTEP) : des centres français peuvent désormais participer au programme américain portant sur des essais de phase II de nouvelles molécules mises à disposition par les entreprises pharmaceutiques auprès du NCI. Il s'agit là, non seulement de favoriser le développement de ces nouveaux agents anticancéreux, mais aussi de d'en



faire bénéficier le plus rapidement possible des patients en France. Le programme « International Cancer Genome Consortium » (ICGC), auquel participe la France, a d'ores et déjà marqué de grandes avancées. Il a d'ailleurs fait l'objet d'une publication dans la revue à fort facteur d'impact *Nature*<sup>34</sup> en avril 2010. Ce programme vise à séquencer les génomes d'une cinquantaine de types de cancers afin de mieux comprendre le rôle des altérations génomiques dans leur développement. La première phase du programme français au sein d'ICGC concerne le carcinome hépatocellulaire (formes liées à l'alcool) et le cancer du sein HER2+.

► **Les efforts se sont accentués pour faire progresser l'accès aux traitements innovants et aux nouvelles thérapies**

L'accès aux nouvelles thérapies ciblées, qui s'appuient sur la réalisation des tests de biologie moléculaire, progresse fortement grâce aux référentiels de bon usage, publiés conjointement par l'INCa et l'Afssaps après avis de la HAS, et grâce au développement important de l'activité des plateformes de génétique moléculaire des tumeurs. Les AMM accordées à deux thérapies ciblées et conditionnées à la présence d'anomalies génétiques acquises dans des tumeurs très fréquentes ont stimulé le déploiement massif de tests moléculaires grâce à un financement public dédié. Un soutien financier important a ainsi été consenti en 2010 pour financer les tests KRAS qui permettent l'accès aux thérapies ciblées des malades atteints de cancer colorectal métastasé dans les 27 plateformes de génétique moléculaire des cancers. 19 000 tests ont été réalisés en 2009. De même pour permettre la réalisation sans contrepartie financière des tests EGFR pour l'accès à de nouvelles thérapies ciblées des malades atteints de cancer du poumon, une subvention exception-

nelle a été allouée aux plateformes hospitalières de génétique moléculaire. 3 500 patients ont eu une analyse de mutations pendant le premier trimestre 2010 laissant présager que le typage prévu de 10 000 patients en un an sera atteint.

**2. Réduire les inégalités de santé face au cancer par l'amélioration de l'observation, de la prévention et du dépistage**

► **Le rapport sur « La situation du cancer en France » dresse un premier état des lieux des inégalités face au cancer**

Publié en octobre 2009, ce premier rapport rassemble les données disponibles en matière d'épidémiologie, de facteurs de risques, de dépistage, d'offre et organisation des soins et de recherche, avec une approche par localisations cancéreuses. Le rapport sera actualisé et publié chaque année. Les travaux préparatoires à la création d'un portail des données du cancer et de la cancérologie ont été engagés.

► **La lutte contre le tabac se poursuit**

Le tabac reste la première cause évitable de mortalité par cancer. Les mesures prévues par la loi HPST, l'interdiction de la vente de tabac aux mineurs de 18 ans et de vente des cigarettes bonbons, ont été mises en œuvre. Dernièrement, un arrêté en date du 15 avril 2010 rend obligatoire la mise en place d'avertissements graphiques sur les paquets de cigarettes dans le délai d'un an.

► **Des actions spécifiques ont été déployées en direction des populations cibles et des professionnels de santé, pour améliorer la participation au dépistage**

Afin d'améliorer la participation aux dépistages organisés du cancer du sein et du cancer colo-

34. « The International Cancer Genome Consortium, International network of cancer genome projects », *Nature*, vol. 464, pp. 993-998, 2010

rectal, et faire progresser la détection précoce des cancers du col de l'utérus, de la cavité buccale, de la prostate et de la peau, une stratégie de sensibilisation est déployée en direction des populations cibles et des professionnels de santé impliqués, avec l'appui d'outils adaptés aux pratiques de chacun. En complément des campagnes nationales d'information, des actions ciblées sont menées en direction des publics les plus fragiles pour des raisons sociales, culturelles et/ou économiques. Ces opérations font l'objet d'une évaluation pour apprécier leur impact et les faire évoluer.

► **Des expérimentations sont menées pour tester de nouvelles stratégies de détection précoce**

Une expérimentation de stratégies d'actions intégrées de dépistage du cancer de l'utérus est financée par la DGS, l'INCa et la CNAMTS dans 13 départements. S'agissant du dépistage du cancer colorectal, suite au rapport de la HAS de décembre 2008 sur les tests immunologiques de recherche de sang dans les selles et aux études comparatives des tests, l'INCa publiera en juin 2010 un rapport précisant les conditions de substitution des tests au gâïac dans le programme de dépistage. Les conditions de transport postal des tests immunologiques seront définies avec La Poste en 2010. Un programme de recherche dédié au cancer de la prostate est lancé pour répondre notamment aux questions posées par le repérage des formes agressives et invasives : ce programme mobilise 6 M€ et fédère tous les acteurs de la recherche sur le cancer dans son pilotage et son financement : INCa, Ligue et ARC.

**3. Personnaliser les parcours de soins et améliorer la qualité de vie pendant et après le cancer**

► **Les autorisations des établissements pour le traitement des cancers ont été délivrées par les agences régionales de l'hospitalisation, à l'issue d'un processus piloté par la DGOS**

868 établissements de santé sont désormais autorisés à traiter les malades du cancer sur l'ensemble du territoire national. Ils disposent de 18 mois, jusqu'en mai 2011 au plus tard, pour remplir tous les critères attendus et voir leur autorisation confirmée jusqu'en 2013. Parmi les établissements de santé, qui avaient en 2008 une activité en chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie, 24 % n'ont pas reçu cette autorisation.

► **La plateforme Cancer info a été mise en place pour permettre aux patients de devenir « acteurs du système de soins »**

Le Plan cancer fixe l'objectif de rendre accessible aux personnes atteintes du cancer une information de référence sur les cancers. La plateforme d'information Cancer info se déploie, développée en partenariat avec la Ligue nationale contre le cancer, et repose sur trois vecteurs d'accès : un site internet, une ligne téléphonique et des guides d'information.

► **Le rapport sur « La survie attendue des patients atteints de cancer en France » met en évidence l'enjeu que constitue l'après cancer**

Le rapport publié en avril 2010 par l'INCa établit des projections de survie des adultes atteints de cancer à partir des données publiées en France et à l'international, par type de cancers. Si environ 320 000 patients ont chaque année un diagnostic de cancer, plus de 165 000 soit 50 % de ces



patients seront vivants après 5 ans et au moins 120 000 d'entre eux guériront de leur cancer. Ce rapport met en évidence les évolutions différenciées selon les cancers. Alors que des cancers de plus en plus nombreux guérissent, certains conservent un pronostic sombre et d'autres évoluent à long terme tels des maladies chroniques.

► **Les actions ont été initiées pour développer une prise en charge personnalisée et accompagner l'après-cancer, en renforçant le rôle du médecin traitant**

Le contenu minimal du programme personnalisé de soins (PPS), outil majeur du parcours de soins dès l'annonce, a été défini avec les représentants de patients et sera publié en juin 2010. Une grille de détection de la fragilité sociale pour identifier

et répondre aux besoins des personnes les plus vulnérables sera testée avec des équipes hospitalières sélectionnées avec la Ligue nationale contre le cancer. Afin d'expérimenter le parcours personnalisé des patients pendant et après le cancer, un appel à projets a été lancé en avril 2010 par la DGOS et l'INCa. Il s'inscrit dans le cadre des deux priorités nouvelles fixées par le Plan cancer 2009-2013 : la personnalisation du parcours de soins et la vie après le cancer. Trois actions devront être conjointement réalisées : la personnalisation du parcours de soins (PPS) facilité par les infirmiers coordonnateurs hospitaliers, la mise en place du volet social dès l'annonce, l'expérimentation de la mise en place du programme personnalisé de l'après cancer (PPAC), conduit avec et par les médecins traitants.



## ACTIONS EXÉCUTÉES

La première période de mise en œuvre du Plan cancer 2009-2013, au cours de l'année 2009 et au premier semestre 2010, s'est caractérisée par la consolidation des acquis permis par le Plan précédent, mais aussi par l'engagement d'actions nouvelles répondant aux priorités définies et aux nouveaux objectifs attendus d'ici 2013.

Ce rapport d'étape présente une synthèse des principales actions réalisées ou engagées à ce stade par l'ensemble des pilotes et partenaires. Il est complété par le suivi du pilotage du Plan établi en juin 2010, présentant les indicateurs de résultats retenus par mesure, l'état d'avancement de chacune des actions, ainsi que le bilan 2009 de l'exécution budgétaire.

### 1. Construire les soins de demain par le soutien à la recherche et à la formation des professionnels

#### Les objectifs du Plan cancer

Un des enjeux majeurs de la programmation de la recherche en cancérologie aujourd'hui est de permettre un transfert plus rapide des connaissances et des découvertes scientifiques au bénéfice du diagnostic et des traitements des malades. C'est pourquoi les priorités définies par le Plan cancer 2009-2013 portent notamment sur le soutien à la recherche pluridisciplinaire et translationnelle et à la recherche clinique.

La garantie de la qualité des soins en cancérologie implique également d'anticiper l'évolution démographique de certaines professions, par la formation d'un plus grand nombre de spécialistes, oncologues, radiothérapeutes, hématologues, radiophysiciens, et un rattrapage au profit des régions confrontées à une pénurie.

#### Les actions réalisées ou engagées

Le soutien à la recherche s'effectue notamment par appels à projets récurrents et attractifs, soit libres pour encourager l'innovation, soit thématiques pour répondre aux orientations prioritaires du Plan. Les projets sont sélectionnés sur une base compétitive après évaluation par des experts indépendants, dont la moitié sont des experts internationaux, et classement par le comité d'évaluation.

#### 1.1 - Soutenir la recherche pluridisciplinaire



**Mesure 1 :** Renforcer les moyens de la recherche pluridisciplinaire

**Mesure 5 :** Faire de la France une référence internationale

Un appel à projets spécifique permet le soutien de projets de recherche translationnelle associant chercheurs et cliniciens, afin de promouvoir le transfert des découvertes vers des avancées cliniques pour le patient. Les projets couvrent tous les champs de la recherche translationnelle en cancérologie incluant la prévention, le diagnostic précoce, le développement de thérapies ainsi que les aspects humains et sociaux liés au cancer. En outre, des subventions de master 2, doctorat ou postdoctorat sont attribuées pour soutenir la formation à la recherche translationnelle.

#### En 2009

► 24 projets de recherche translationnelle ont été sélectionnés en 2009, à l'issue du processus d'expertise et d'évaluation, et financés pour un montant de 9,82 M€ sur une durée de 36 mois. En complément, 17 subventions de formation à la recherche translationnelle ont été attribuées pour un total de 1,18 M€.



### Au premier semestre 2010

- ▶ Suite à l'appel à projets lancé en septembre 2009, 16 projets de recherche translationnelle ont été sélectionnés en mars 2010 et financés pour un montant pluriannuel de 6,54 M€. S'agissant des subventions de formation à la recherche, 18 projets ont été sélectionnés en 2010 pour un financement de 0,8 M€.
- ▶ Afin de promouvoir la coopération entre les différentes dimensions de la recherche – fondamentale, clinique, santé publique, sciences humaines et sociales – des sites de recherche intégrée sur le cancer seront labellisés. Le cahier des charges pour la labellisation est en cours de validation avant diffusion de l'appel à candidatures en juin 2010.
- ▶ Sera financé par la Commission européenne un projet commun d'ERA-Net portant sur la recherche translationnelle sur le cancer, accepté depuis avril 2010. Cet instrument du programme cadre européen de recherche et développement permet aux États membres et associés de coordonner leurs programmes nationaux et va permettre aux partenaires de financer des projets de recherche translationnelle sélectionnés dans le cadre d'appels à projets conjoints. Coordonné par le ministère de la santé italien, ce projet rassemble 25 partenaires issus de 19 pays, dont l'INCa qui pilotera les actions de formation à la recherche translationnelle et l'élaboration du cahier des charges de l'un des 3 appels à projets prévus.

### 1.2 - Soutenir la recherche clinique et développer la participation de la France à des programmes internationaux



**Mesure 4 :** Dynamiser la recherche clinique

**Mesure 5 :** Faire de la France une référence internationale

Dans l'objectif de faire progresser la prise en charge et le traitement des cancers, tout en réduisant leurs effets secondaires, le Plan cancer fixe parmi ses priorités le soutien à la recherche clinique et l'amélioration de l'information sur les essais cliniques.

Le soutien à la recherche clinique s'inscrit notamment dans le cadre du programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) cancer, financé par la DGOS, animé et géré par l'INCa. Les projets de recherche provenant des centres hospitalo-universitaires et des centres de lutte contre le cancer, portent sur de nouveaux médicaments ou associations de médicaments (contre la maladie ou ses effets secondaires), de nouvelles façons de les administrer, de nouvelles techniques de traitement, de diagnostic, de prise en charge ou de prévention. En complément, le programme de soutien aux techniques innovantes coûteuses (STIC) en cancérologie permet de financer des projets d'ampleur nationale.

Le programme International Cancer Genome Consortium (ICGC) vise à séquencer les génomes d'une cinquantaine de types de cancers afin de mieux comprendre le rôle des altérations génomiques dans leur développement. L'objectif est de séquencer le génome de cinq types de tumeurs. La première phase de la partie du programme pilotée par la France concerne le carcinome hépatocellulaire (formes liées à l'alcool) et le cancer du sein HER2+.

### En 2009

- ▶ Dans le cadre du PHRC Cancer, 52 projets ont été retenus en 2009 sur appel à projets et financés pour 17,94 M€. Au titre du programme STIC en cancérologie, 4 projets ont été retenus en 2009 à hauteur de 1,6 M€.
- ▶ Pour une meilleure information des patients, 956 essais cliniques ont été répertoriés en 2009 dans le registre des essais cliniques de cancérologie géré par l'INCa.
- ▶ La nouvelle étude SIGNAL lancée en juin 2009, pour identifier les facteurs génétiques de prédisposition du cancer du sein, a connu un démarrage rapide avec près de 1 200 patientes incluses et 75 centres de soin participant à la fin 2009.
- ▶ Une action spécifique permettant de développer les essais cliniques de phases précoces a été initiée depuis 2009 par l'INCa en partenariat avec le National Cancer Institute américain (NCI-CTEP), pour organiser la participation de centres français au programme portant sur des essais de phase II de nouvelles molécules mises à disposition par les entreprises pharmaceutiques auprès du NCI, dans le but de favoriser le développement de ces nouveaux agents anticancéreux et de les mettre rapidement à la disposition des patients en France. En 2009, 15 projets ont été soumis par les équipes françaises et 3 ont été sélectionnés. Les premières inclusions sont prévues en 2011.
- ▶ Le programme international de génomique du cancer ICGC a fait l'objet d'une publication dans la revue *Nature*<sup>35</sup> en avril 2010, qui présente les 22 programmes de séquençage de cancer engagés par le consortium. La phase pilote du programme ICGC démarrée dès 2009 concerne le séquençage de l'hépatocarcinome et du cancer du sein HER2+. À ce jour, 14 échantillons de cancer du foie ont été séquencés et la validation des

résultats est en cours sur de nouvelles tumeurs. La collecte des échantillons de cancer du sein HER2+ progresse très rapidement grâce au réseau mis en place dans le cadre de l'étude clinique SIGNAL pilotée par l'INCa, 16 échantillons sont en cours de séquençage. En plus de ces deux types de tumeurs, un troisième programme de séquençage se met en place, il concerne le cancer de la prostate ; les premiers échantillons devraient être séquencés début 2011.

### Au premier semestre 2010

- ▶ Dans le cadre du PHRC Cancer, 57 projets ont été retenus début 2010 sur appel à projets et financés pour 20 M€, dont 3 projets portant sur la qualité de vie – axe prioritaire du PHRC 2010. Au titre du programme STIC en cancérologie, 4 projets ont été retenus à hauteur de 2 M€.
- ▶ Un appel à candidatures destiné aux centres hospitalo-universitaires et aux centres de lutte contre le cancer a été lancé en vue de la labellisation de centres d'essais cliniques de phases précoces. Une dizaine de centres phases précoces pourraient être labellisés d'ici la fin 2010.
- ▶ Le centre national de gestion des essais de produits de santé et la fédération hospitalière de France ont lancé en avril 2010 un site internet ([www.notre-recherche-clinique.fr](http://www.notre-recherche-clinique.fr)) pour sensibiliser le grand public sur la recherche clinique et les essais cliniques. Conçu avec l'Afssaps, ce site s'articule autour de trois rubriques : la recherche clinique en France ; participer à un essai clinique ; les acteurs de la recherche.
- ▶ L'enquête réalisée auprès de centres de recherche clinique en cancérologie est actuellement en cours d'analyse afin de préciser le nombre d'inclusions réalisées dans les essais cliniques en cancérologie en France.



35. « The International Cancer Genome Consortium, International network of cancer genome projects », *Nature*, vol. 464, pp. 993-998, 2010.

### 1.3 - Développer la formation et le recrutement des professionnels en cancérologie



- Mesure 6 :** Produire et communiquer des informations sur le cancer et la cancérologie
- Mesure 20 :** Soutenir la spécialité d'anatomopathologie
- Mesure 22 :** Soutenir la radiothérapie
- Mesure 24 :** Répondre aux défis démographiques des professions et former à de nouvelles compétences

S'agissant des professionnels de santé en cancérologie, l'enjeu de la politique de formation est de pouvoir anticiper les besoins à venir et les évolutions à travers l'observation de la démographie et la définition de programmes de formation adaptés.

#### En 2009

- ▶ Le rapport sur « les métiers du diagnostic biologique du cancer, anatomie et cytologie pathologiques, biologie médicale, génétique » publié en 2009 par l'ONDPS et l'INCa dresse l'état des lieux démographique des professionnels en activité et en formation, qui permettra de suivre les évolutions de l'offre et identifier les besoins à venir.
- ▶ Le partenariat signé entre l'INCa et le collège national d'enseignants en cancérologie définit les modalités des actions de formation (effectifs des internes, en post-internat, coordonnateurs, enseignants, sites de stages, formation continue, etc.). Dans le cadre de ce partenariat, est réalisé chaque année le recensement des flux d'internes en DES d'oncologie, d'anatomocytologie, des postes de chefs de clinique assistants et des DESC d'oncologie validés.

- ▶ L'arrêté du 18 mars 2009 a ouvert l'accès à la formation de radiophysicien à de nouveaux masters et aux écoles d'ingénieurs. Une campagne d'information a été lancée en juin puis en septembre. En appui au financement par la DGOS des nouveaux postes, l'augmentation du nombre de terrains de stages a été soutenue par l'attribution d'une subvention aux centres de radiothérapie accueillant au moins 2 stagiaires pour l'achat de matériels pédagogiques.

#### Au premier semestre 2010

- ▶ Les promotions de radiophysiciens admis au concours diplômant (DQPRM) sont passées de 55 à 105 étudiants entre 2008 et 2010. Ce doublement, en confirmant l'effort entrepris par tous, est en phase avec l'atteinte de l'objectif cible de 600 radiophysiciens en poste d'ici à fin 2011. En effet, le nombre de radiophysiciens en exercice dans les centres de radiothérapie est passé de 410 ETP en 2008 à 448 au 31 décembre 2009. L'impact de cette accentuation importante du nombre de radiophysiciens formés sera visible dans les centres de radiothérapie dès novembre 2010.

## 2. Réduire les inégalités de santé face au cancer par l'amélioration de l'observation, de la prévention et du dépistage

### Les objectifs du Plan cancer

On observe de fortes inégalités de morbidité et de mortalité par cancer d'ordre géographique, socioéconomique, professionnel et liées à l'environnement. Réduire les inégalités de santé face au cancer est un des objectifs prioritaires du Plan cancer 2009-2013, dans toutes ses dimensions, pour mieux comprendre les facteurs de risques, mieux connaître les disparités afin d'améliorer la prévention, le dépistage et l'accès aux soins pour tous.



## Les actions réalisées ou engagées

### 2.1 - Analyser les facteurs d'inégalités et les risques environnementaux et comportementaux



**Mesure 2 :** Comprendre par la recherche les inégalités face au cancer pour les réduire

**Mesure 3 :** Caractériser les risques environnementaux et comportementaux

En réponse à la préoccupation de mieux connaître les déterminants des inégalités sociales face au cancer, les appels à projets de recherche en sciences humaines et sociales, en épidémiologie et santé publique comportent un axe spécifique sur ce thème. Par ailleurs, afin de mieux comprendre les effets des expositions aux agents chimiques, biologiques ou physiques, l'objectif fixé par le Plan cancer 2009-2013 est de consacrer 15 % des financements de la recherche en cancérologie à l'analyse des risques environnementaux et comportementaux.

#### En 2009

► Sur 16 projets de recherche en sciences humaines et sociales, en épidémiologie et santé publique retenus en 2009, 11 projets portent sur les inégalités sociales face au cancer pour un financement de 1,38 M€ et 3 projets concernent les risques environnementaux et comportementaux à hauteur de 0,76 M€. Les 2 autres projets de recherche retenus portent sur la qualité de vie.

#### Au premier semestre 2010

► Parmi les 27 projets de recherche retenus au premier semestre 2010 en sciences humaines et sociales,

en épidémiologie et santé publique, 6 projets portent sur les inégalités sociales et 4 sur les risques environnementaux et comportementaux.

► Un appel à projets a été lancé en mars 2010 dans le cadre du Programme national de recherche en environnement-santé-travail (PNREST), piloté par l'AFSSET, qui vise à promouvoir durablement une recherche d'excellence dans le domaine de la santé environnementale et de la santé au travail.

► A été lancé en avril 2010 un appel à projets de recherche interventionnelle encourageant la mobilisation des chercheurs en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique afin de développer et évaluer des interventions de terrain visant à réduire les inégalités sociales face au cancer. La présélection des projets sur lettres d'intention est prévue en juillet 2010, pour déclencher l'étape suivante de validation des projets finalisés.

### 2.2 - Mieux connaître la situation et la répartition des cancers en France



**Mesure 6 :** Produire et communiquer des informations sur le cancer et la cancérologie

**Mesure 7 :** Optimiser la surveillance

**Mesure 8 :** Développer l'épidémiologie sociale des cancers

**Mesure 9 :** Améliorer l'observation et la surveillance des cancers liés à l'environnement professionnel

Les objectifs définis par le Plan cancer 2009-2013 en matière d'observation sont de réunir et synthétiser les informations disponibles sur le cancer et la cancérologie, mais aussi d'améliorer et soutenir la



surveillance épidémiologique des cancers et mieux observer les composantes sociales de la maladie.

### En 2009

- ▶ Le rapport « La situation du cancer en France » publié en octobre 2009 rassemble les données disponibles en matière d'épidémiologie, de facteurs de risques, de dépistage, d'offre et organisation des soins et de recherche, avec une approche par localisations cancéreuses. Ce rapport sera actualisé et publié chaque année.
- ▶ « L'atlas de la mortalité par cancer en France métropolitaine », publié en 2009, présente l'évolution de la mortalité par cancer, par sexe, âge et type de cancers (1970-2004) et les disparités géographiques.
- ▶ Dans l'objectif d'améliorer et soutenir la surveillance épidémiologique des cancers, le financement des registres des cancers a été renforcé en base et par une subvention exceptionnelle en 2009, afin notamment de réduire les délais de production des données par les registres et de gagner une année en 2011 (passer de n-4 à n-3).
- ▶ L'InVS, associé à FRANCIM, l'INCa, les hospices civils de Lyon et l'Inserm, a publié en 2009 un premier rapport de projection de l'incidence et de la mortalité des cancers pour l'année.
- ▶ Depuis 2009, l'INCa publie un bulletin hebdomadaire de veille bibliographique sur le cancer « Nota Bene Cancer » portant sur tous les domaines de la lutte contre le cancer et mis à la disposition de tous les acteurs.

### Au premier semestre 2010

- ▶ Les travaux préparatoires à la création d'un portail des données du cancer et de la cancérologie ont été engagés : le cahier des charges des spécifications fonctionnelles a été préparé. Le rapport sur la situation du cancer en 2010 est en cours de préparation.
- ▶ Les projections 2010 d'incidence et de mortalité ont été publiées par l'InVS associé à FRANCIM, l'INCa, les hospices civils de Lyon et l'Inserm. La concertation pour établir le cahier des charges du programme de travail des registres, notamment pour la méthodologie de recueil des stades au diagnostic, est en cours. L'INCa a publié en avril un rapport sur « La survie attendue des patients atteints de cancer en France » (voir 3.4).
- ▶ La phase d'enquête « terrains » pour la réédition du baromètre cancers est en cours.
- ▶ S'agissant de l'observation et la surveillance des cancers liés à l'environnement professionnel, les travaux de l'InVS en partenariat avec la MSA, ont permis le démarrage des pilotes pour l'inclusion dans la cohorte COSET. L'InVS avec le réseau des CIRE a réalisé une étude de faisabilité du recueil des signalements et investigations de clusters en population générale et en milieu professionnel.
- ▶ Un groupe de travail coordonné par l'InVS a engagé ses travaux sur la déclaration obligatoire des mésothéliomes. Une étude pilote et de faisabilité est en cours de réalisation, dont les conclusions sont prévues pour fin 2010.

### 2.3 - Intervenir sur les facteurs de risques : tabac, alcool, alimentation, activité physique et environnement



- Mesure 10 :** Poursuivre la lutte contre le tabac
- Mesure 11 :** Promouvoir des actions de prévention sur l'alimentation et l'activité physique
- Mesure 12 :** Renforcer la prévention des cancers liés à l'environnement
- Mesure 13 :** Prévenir les cancers d'origine infectieuse

Le tabac et l'alcool restent les deux premières causes évitables de mortalité par cancers. Les connaissances sur le rôle des facteurs nutritionnels, alimentation et activité physique, comme facteurs de risque mais aussi de protection des cancers progressent. Celles relatives aux liens entre cancer et facteurs environnementaux sont à consolider. La surveillance de la prévention des expositions professionnelles aux CMR doit être renforcée.

#### En 2009

► La lutte contre le tabac a été marquée par la mise en œuvre des mesures prévues par la loi HPST, l'interdiction de la vente de tabac aux mineurs de 18 ans et de vente des cigarettes bonbons. Des documents de synthèse (fiches Repères) en matière de cancers et tabac ont été publiés en 2009 par l'INCa (cancers et cannabis, cancers et tabagisme passif, cancers et tabac, cancers et produits du tabac sans fumée). De nouvelles recommandations professionnelles de pratique clinique de l'aide à l'arrêt du tabac sont inscrites au programme de travail de la

HAS, avec la Société française de tabacologie. Leur publication est programmée fin 2011.

- Dans le cadre des appels à projets MILDT-Inserm-INCa, 4 projets de recherche sur le tabac et 2 projets sur la thématique alcool ont été sélectionnés en 2009 et financés pour un montant total pluriannuel de 565 000 €.
- Les actions de prévention des expositions liées aux milieux de vie et du travail s'inscrivent notamment dans le cadre du Plan national santé environnement annoncé en 2009 pour la période 2009-2013 (PNSE2). On a été publiées 4 fiches repères en 2009 portant sur « les risques de cancers et les perturbateurs endocriniens, les pesticides, les substances chimiques, les particules fines ». Un colloque a été organisé par l'INRS, en novembre 2009, sur la prévention des cancers professionnels. Trois projets de recherche sur les cancers professionnels ont été sélectionnés en 2009 et financés dans le cadre de l'appel à projets en direction des associations pour un montant total pluriannuel de 119 000 €.
- Une campagne de sensibilisation aux risques UV a été lancée par l'INPES en 2009.

#### Au premier semestre 2010

- L'arrêté du 15 avril 2010 rend obligatoire la mise en place d'avertissements graphiques sur les paquets de cigarettes dans le délai d'un an. Le décret relatif aux sanctions pour la vente et l'offre de tabac est paru le 25 mai 2010.
- À l'occasion de la Journée mondiale sans tabac, axée par l'Organisation mondiale de la santé en 2010 sur le tabagisme féminin, le réseau de prévention des addictions et l'office français de prévention du tabagisme ont organisé, conjointement avec le ministère de la santé, un colloque « femmes et tabac » qui s'est tenu le



25 mai. L'INCa a publié une fiche repère « cancers et tabac chez les femmes ».

- ▶ Un « Baromètre santé nutrition 2008 » a été publié par l'INPES en janvier 2010. Il montre que les connaissances et comportements des Français sur les repères de consommation ont évolué positivement. Ces résultats portent sur plusieurs facteurs nutritionnels en lien avec le cancer.
- ▶ Suite à la saisine de la DGS sur les risques liés aux UV artificiels, a été remis en mai 2010 un rapport d'analyse de risques et de recommandations d'actions visant la réduction de ces risques élaboré conjointement par les différentes agences concernées.
- ▶ Les actions relatives à la vaccination contre les infections à HPV, liées à la promotion du dépistage, sont en cours de déploiement dans le cadre de la campagne d'information sur les cancers du col lancée en juin 2010<sup>36</sup>.
- ▶ Une recommandation issue d'une audition publique organisée par la HAS relative au suivi postprofessionnel après exposition à l'amiante a été publiée en avril 2010. Une recommandation pour la surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés ou ayant été exposés à des agents cancérigènes est en cours d'élaboration par la Société française de médecine du travail ; elle devrait être réalisée en partenariat avec la HAS et l'INCa. L'inspection du travail procédera à des contrôles de la maîtrise des risques chimiques de septembre à décembre 2010, dans les secteurs automobile et nettoyage : cette campagne de contrôle a pour objectifs de sensibiliser les petites et moyennes entreprises (moins de 50 salariés) sur l'évaluation des risques chimiques, et de s'assurer de l'application effective des obligations dans ce domaine.

## 2.4 - Améliorer la participation de l'ensemble de la population aux dépistages organisés et faire progresser la détection précoce des cancers



**Mesure 14 :** Lutter contre les inégalités d'accès et de recours au dépistage

**Mesure 16 :** Impliquer le médecin traitant dans les programmes nationaux de dépistage

**Mesure 17 :** Assurer la veille scientifique et améliorer la connaissance sur la détection précoce

Afin d'améliorer la participation aux dépistages organisés du cancer du sein et du cancer colorectal, et faire progresser la détection précoce des cancers du col de l'utérus, de la cavité buccale, de la prostate et de la peau, une stratégie de sensibilisation est déployée en direction des populations cibles et des professionnels de santé impliqués, avec l'appui d'outils adaptés aux pratiques de chacun. En complément des campagnes nationales d'information, des actions ciblées sont menées en direction de certains publics. Ces opérations font l'objet d'une évaluation pour apprécier leur impact et les faire évoluer.

### En 2009

- ▶ Dans le cadre du programme de dépistage organisé du cancer du sein, les efforts se sont accrus pour atteindre les femmes les plus vulnérables et susciter une plus grande adhésion à ce dépistage en conférant une image plus positive de celui-ci. Ainsi à l'occasion de la campagne « Octobre rose » en 2009, les messages de sensibilisa-

36. La première édition de la campagne HPV s'est déroulée en juin 2009, la seconde a été lancée en juin 2010 par la Ministre de la santé, avec la DGS et l'INCa.

tion et les supports de communication ont été diversifiés et adaptés aux différents publics, avec des actions spécifiques pour les départements à faible taux de participation aux dépistages (roman photo, partenariat avec la série télévisée « Plus belle la vie »).

- ▶ Lors de la campagne « Mars bleu » de mobilisation pour le dépistage du cancer colorectal en 2009, un camion exposition mobile a circulé dans 11 départements. Les outils de proximité ont été renouvelés et plus largement diffusés (affichettes, cartes postales...). Les élus et agents des collectivités locales ont été sensibilisés en tant que relais (annonces dans la presse spécialisée, exposition « le cancer colorectal et son dépistage » au Sénat et dans la cour d'honneur de l'Assemblée nationale).
- ▶ Dans le cadre du dépistage organisé du cancer du sein, des documents d'information ciblés pour les gynécologues d'une part et les médecins traitants d'autre part ont été conçus en partenariat avec le Syndicat des gynécologues obstétriciens de France (plus de 70 000 exemplaires diffusés).
- ▶ La formation des médecins radiologues aux techniques numériques a concerné près de 900 radiologues en 2009, elle se poursuit en 2010.
- ▶ Des kits d'information pour les pharmaciens d'officine ont été élaborés et diffusés par l'INCa en partenariat avec le Cespharm sur le dépistage du cancer du sein, ainsi que sur les recommandations en matière de prévention et de dépistage du cancer du col de l'utérus (vaccination et frottis).
- ▶ Une action d'information et formation à la détection précoce des cancers de la cavité buccale a été conduite auprès des chirurgiens-dentistes (cédérom et actions dans le cadre de la forma-

tion médicale continue, qui a touché plus de 4 300 professionnels en 2009).

- ▶ 11 projets ont été sélectionnés en 2009 et financés pour des actions de proximité visant à réduire les inégalités d'accès et de recours au dépistage, dans le cadre de l'appel à projets en direction des associations.

### Au premier semestre 2010

- ▶ À l'occasion du mois de mars dédié à la mobilisation contre le cancer colorectal, un programme d'information et de communication enrichi de nouvelles actions a été déployé en 2010. Une campagne d'information radio, un film télévisé et une campagne de presse ciblée en direction des hommes, plus réticents au dépistage, ont été diffusés (brochure pédagogique avec Jérôme Bonaldi). Pour les acteurs de proximité, deux outils ont été proposés, visant à dédramatiser la démarche de dépistage du cancer colorectal (exposition itinérante, kit « café bleu »). Enfin, une affiche traduite en 5 langues a été conçue pour permettre la sensibilisation de tous les publics.
- ▶ Dans l'objectif d'impliquer les médecins traitants dans les programmes de dépistage, une opération a été préparée par la CNAMTS pour l'organisation d'une visite des délégués de l'assurance-maladie auprès de 45 000 médecins en 2010, ciblée notamment sur le dépistage du cancer colorectal.
- ▶ S'agissant des cancers de la peau, une journée nationale de dépistage du mélanome est organisée annuellement par le Syndicat national des dermatovénérologues. Les modalités de suivi des stades au diagnostic des cancers de la peau ont été définies en avril 2009 par l'InVS et l'INCa. Pour la détection précoce des cancers de la peau, un outil multimédia de formation initiale et



continue des médecins généralistes, masseurs-kinésithérapeutes et infirmiers est en cours de finalisation avant diffusion et mise en ligne.

- ▶ Pour mieux repérer le sous dépistage, des expérimentations de faisabilité technique de géocodage dans deux départements ont été mises en place en 2009 et 2010, afin de tester le développement d'un système d'information géographique. Cette territorialisation des zones de sous-dépistage vise à développer des interventions adaptées à des échelons géographiques plus fins. Dans le cadre de l'appel à projets lancé en 2009, 9 projets ont été retenus sur la thématique de la lutte contre les inégalités d'accès au dépistage et financés pour un montant de 380 000 €.
- ▶ Un travail de coordination conduit par la DGS avec les ARS a démarré en 2010 pour la mise en place d'actions locales à destination des populations précaires ou en situation d'isolement. Des séminaires d'échanges sur cette problématique sont programmés dans l'année.

## 2.5 - Améliorer l'organisation et la structuration des programmes de dépistage et expérimenter de nouvelles stratégies de détection précoce



**Mesure 15 :** Améliorer la structuration des programmes nationaux de dépistage organisé

**Mesure 17 :** Assurer la veille scientifique et améliorer la connaissance sur la détection précoce

Dans le but de standardiser et de professionnaliser le dispositif de dépistage et accroître ainsi son efficacité, les priorités fixées par le Plan cancer sont l'amélioration de la structuration des pro-

grammes nationaux de dépistage organisé et le développement des actions de dépistage précoce.

### En 2009

- ▶ Une évaluation organisationnelle des structures de gestion a été initiée en 2009 avec une remise du rapport final attendue pour octobre 2010. Dans l'objectif de professionnalisation et d'harmonisation du dispositif, le guide d'organisation et de procédures a été mis à disposition des centres de lecture des tests de recherche de sang occulte dans les selles. Un guide de recommandations juridiques à destination des acteurs de terrain est en cours de validation. Un groupe de réflexion éthique rédigera un rapport annuel sur les questions éthiques soulevées par le programme et sur les éventuelles évolutions ou adaptations nécessaires (première publication fin 2010).
- ▶ Pour améliorer le pilotage du programme, deux séminaires nationaux des programmes, réunissant l'ensemble des acteurs impliqués, ont été organisés par la DGS, l'InVS, l'Assurance maladie, les coordonnateurs des programmes et l'INCa en 2009, l'un sur le dépistage organisé du cancer du sein et l'autre sur le dépistage organisé du cancer colorectal. En 2010, un séminaire conjoint des deux programmes se déroulera en décembre, avec les représentants des ARS.
- ▶ À la suite d'un appel à candidature lancé en mars 2009 par la DGS, 6 nouveaux sites ont été sélectionnés dans 9 départements pour expérimenter des stratégies d'actions intégrées de dépistage du cancer de l'utérus, ce qui porte à 13 le nombre total de départements mobilisés dans cette expérimentation, représentant 13,4% de la population française<sup>37</sup>. L'expérimentation est financée par la DGS, la CNAMTS et l'INCa.
- ▶ S'agissant de la technologie numérique des mam-

37. Allier, Cantal, Haute-Loire, Puy-de-Dôme, Cher, Indre-et-Loire, Maine et Loire, Val-de-Marne, Bas-Rhin, Haut-Rhin, Isère, Martinique, Réunion.

mographies pour le dépistage du cancer du sein, introduite depuis 2008 pour la première lecture, les résultats de l'étude de faisabilité menée en 2009 montrent qu'il n'existerait plus d'obstacle technique à la numérisation de l'ensemble de la procédure. Soixante-trois pour cent des cabinets étaient équipés pour la mammographie numérique à la fin 2009.

### Au premier semestre 2010

- ▶ Pour améliorer le suivi du dépistage, l'InVS a achevé la mise en place des tableaux de bord d'indicateurs de pilotage pour le dépistage du cancer du sein, et finalise celle pour le dépistage du cancer colorectal. Les logiciels métiers de structures de dépistage devront être harmonisés pour améliorer le suivi du dépistage. Concernant la mise en place d'un espace partagé, première étape vers un système d'information du dépistage, le cahier des charges sera préparé au second semestre 2010.
- ▶ Dans le cadre du programme d'action intégré de recherche (PAIR) sur le cancer de la prostate mis en place en 2009, la sélection des projets de recherche sur appel à projets sera publiée d'ici fin juin 2010. Les modalités de travail pour l'élaboration des recommandations ont été définies en 2009 et 3 groupes de travail vont se mettre en place en juin 2010 sur les axes suivants : information délivrées aux hommes sur les bénéfices/risques d'un dépistage, des traitements et des séquelles ; identification des sujets à risques élevés et définition d'une stratégie de dépistage adaptée ; quel dépistage pour les hommes à risques moyens ?
- ▶ S'agissant du dépistage du cancer colorectal, suite au rapport de la HAS de décembre 2008 sur les tests immunologiques de recherche de sang dans les selles et aux études comparatives des tests, l'INCa publiera en juin 2010 un rap-

port précisant les conditions de substitution des tests au gâïac dans le programme de dépistage. Les conditions de transport postal des tests immunologiques seront définies avec La Poste en 2010.

## 3. Personnaliser les parcours de soins et améliorer la qualité de vie pendant et après le cancer

### Les objectifs du Plan cancer

Tout en consolidant les avancées permises par le Plan cancer 2003-2007 en matière de qualité et d'organisation des soins, l'enjeu au cours de la période 2009-2013 est d'améliorer le parcours de soins des personnes atteintes par le cancer, par une personnalisation accrue et la coordination des interventions en ville comme à l'hôpital. Au-delà des soins, l'objectif fixé par le nouveau Plan cancer est d'améliorer la qualité de vie des personnes pendant le cancer et après la maladie, par une meilleure prise en compte de leurs besoins pour l'emploi et la vie sociale.

### Les actions réalisées ou engagées

#### 3.1 - Améliorer la qualité des prises en charge et l'accès aux soins sur l'ensemble du territoire



- Mesure 18 :** Personnaliser la prise en charge des malades et renforcer le rôle du médecin traitant
- Mesure 19 :** Renforcer la qualité des prises en charge pour tous les malades
- Mesure 20 :** Soutenir la spécialité d'anatomopathologie
- Mesure 22 :** Soutenir la radiothérapie



La personnalisation du parcours de soins des malades, par une meilleure coordination des soignants et la reconnaissance de la place du médecin traitant, constitue une des priorités du Plan cancer.

Elle va de pair avec la réforme engagée par le processus des autorisations spécifiques délivrées aux établissements de santé. Les critères de qualité des prises en charge, inscrits dans les conditions d'autorisation du traitement des cancers dans les établissements de santé, s'articulent autour de l'annonce du diagnostic, l'élaboration d'un projet personnalisé de soins, l'accès à la pluridisciplinarité et l'implémentation des recommandations nationales.

La qualité des soins est à garantir en matière de diagnostic et de traitements, notamment à travers le soutien de la spécialité d'anatomopathologie et de la radiothérapie pour assurer la qualité des pratiques et la formation des professionnels.

### En 2009

► Les autorisations des établissements pour le traitement des cancers ont été délivrées par les agences régionales de l'hospitalisation, à l'issue d'un processus piloté par la DGOS. 868 établissements de santé<sup>38</sup> sont désormais autorisés à traiter les malades du cancer sur l'ensemble du territoire national. Ils disposent de 18 mois, jusqu'en mai 2011 au plus tard, pour remplir tous les critères attendus et voir leur autorisation confirmée jusqu'en 2013. Parmi les 1 152 établissements de santé, qui avaient en 2008 une activité en chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie, 284 d'entre eux, soit 24 %, n'ont pas reçu cette autorisation. Un outil cartographique, mis en ligne sur le site internet [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr), permet de visualiser par régions et par

villes l'offre de soins en cancérologie de chirurgie des cancers, de radiothérapie et de chimiothérapie. Cet outil va évoluer en septembre prochain pour permettre la géolocalisation afin de localiser très rapidement tous les établissements traitant le cancer sur le territoire français.

► Les démarches de qualité de prise en charge ont été soutenues par la production de guides ALD en direction des médecins traitants et de recommandations de prise en charge spécialisée. Dans l'objectif d'associer le médecin traitant au parcours de soin des patients, des guides explicitant le traitement des patients et la prise en charge en ALD sont publiés par la HAS et l'INCa. Six guides ALD sont mis à disposition des médecins généralistes, dont 3 publiés en 2009 : cancer colorectal, mélanome, cancer de la prostate, cancer du poumon et mésothéliome, lymphomes non hodgkiniens et cancer des voies aérodigestives supérieures. En outre, 5 recommandations ont été élaborées avec les sociétés savantes et publiées en 2009 : la prise en charge des cancers du sein *in situ*, la prise en charge thérapeutique (chirurgie et traitement adjuvant) des cancers de l'ovaire, la chirurgie prophylactique dans la prise en charge des cancers avec prédisposition génétique (cancers du sein, de l'ovaire, de l'estomac, du côlon, du rectum et de la thyroïde), la prise en charge diagnostique et thérapeutique des carcinomes épidermoïdes cutanés, les pratiques chirurgicales en cancérologie digestive.

► Le soutien à la radiothérapie vise à assurer la qualité et la sécurité des pratiques et à renforcer les moyens humains dans les centres (voir 1.3). Le comité national de suivi de la radiothérapie, a rendu public son premier rapport d'étape. L'enquête sur les pratiques en radiothérapie

38. La répartition des activités entre les 868 établissements de santé autorisés est la suivante : 754 établissements réalisent les interventions de chirurgie des cancers, 468 établissements assurent les traitements de chimiothérapie et 169 établissements, représentant 176 centres de radiothérapie, traitent par radiothérapie.



publiée en 2009 dresse l'état des lieux de la situation des centres au regard des critères d'agrément. Par ailleurs, 40 nouveaux centres de radiothérapie ont ainsi fait l'objet d'un accompagnement à travers des actions de formation et d'appui conseil sur sites. S'agissant de l'autorisation à titre dérogatoire de centres de radiothérapie en raison de leur isolement géographique, la circulaire DGOS d'avril 2009 précise les critères d'identification des centres dérogatoires et des centres d'appui.

- ▶ Le soutien à la spécialité d'anatomopathologie se traduit par un accompagnement de l'adaptation aux évolutions technologiques et scientifiques et de la mise en place de la démarche qualité, en complément des mesures relatives à la formation (voir 1.3).

À l'issue des travaux menés avec les sociétés savantes et l'InVS, le catalogue des comptes rendus d'anatomocytopathologie a été publié en 2009, couvrant 21 localisations tumorales et 85% des nouveaux cas de cancer. À la suite de l'appel à projets lancé pour améliorer l'intégration des pathologistes au sein des plateformes qui réalisent les analyses moléculaires des cancers, 17 projets ont été retenus en 2009 pour un montant total de 3,2 M€. La double lecture des cancers rares et des lymphomes a été lancée dans le cadre de la labellisation des centres de référence pour les cancers rares (voir 3.2).

#### **Au premier semestre 2010**

- ▶ A été lancé en avril 2010 un appel à projets pour identifier la vingtaine d'établissements de santé qui vont conduire, d'ici la fin 2011, avec les acteurs de proximité et les médecins généralistes, l'expérimentation sur la coordination du

parcours des malades. Cet appel à projets intègre la vie pendant et après le cancer (voir 3.4).

- ▶ Le contenu minimal du programme personnalisé de soins (PPS), outil majeur du parcours de soins dès l'annonce, a été défini avec l'aide des représentants de patients et sera publié en juin 2010.
- ▶ L'impact du dispositif d'annonce est en cours d'évaluation au travers de deux enquêtes qualitatives menées par l'INCa et la Ligue nationale contre le cancer.
- ▶ La procédure de reconnaissance par l'INCa des réseaux régionaux de cancérologie, élaborée avec la DGOS et la CNAMTS, a été publiée début 2010. Grâce à cette procédure l'ensemble des réseaux régionaux seront reconnus d'ici la fin de l'année.
- ▶ Trois nouveaux guides ALD destinés aux médecins traitants ont été publiés par la HAS et l'INCa début 2010 sur le cancer du col de l'utérus, le cancer de l'ovaire, le cancer du sein. Au total, 9 guides ALD sont disponibles et 3 autres sont programmés dans le courant de l'année 2010.
- ▶ Le comité national de suivi de la radiothérapie, chargé de veiller à la mise en place de la mesure 22 a remis un deuxième rapport d'étape en janvier 2010 à la ministre chargée de la santé. Un appel à candidature pour soutenir 40 nouveaux centres de radiothérapie, lancé en mars 2010, va permettre d'atteindre l'objectif fin 2010 de 100 centres formés à l'amélioration de la qualité et la sécurité sur les 176 centres existants. Concernant la curiethérapie, la Société française de radiothérapie oncologique a remis son pré rapport d'expertise en termes d'indications et de techniques, dont la version finale sera disponible fin 2010.



### 3.2 - Garantir l'équité de l'accès aux traitements et aux innovations



**Mesure 21 :** Garantir un égal accès aux traitements et aux innovations

**Mesure 23 :** Développer des prises en charge spécifiques

L'accès aux traitements innovants, en particulier les nouvelles thérapies ciblées, s'appuie sur la réalisation des tests de biologie moléculaire. Cet accès progresse fortement grâce aux référentiels de bon usage, publiés conjointement par l'Afssaps et l'INCa après avis de la HAS, et grâce au développement important de l'activité des plateformes de génétique moléculaire des tumeurs.

L'égal accès de tous aux traitements implique également le développement de prises en charges spécifiques pour certaines populations plus vulnérables en raison de leur âge ou de leurs prédispositions génétiques.

#### En 2009

▶ Trois nouveaux référentiels de bon usage ont été publiés pour les cancers gynécologiques, les cancers urologiques et génitaux de l'homme, ainsi que les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. Trois autres référentiels ont été mis à jour : cancers digestifs, cancers bronchiques et mésothéliomes pleuraux malins, cancers du sein. Tous les autres référentiels ont été mis à jour en avril 2010, pour prendre en compte l'arrêté du ministère de la santé en date du 15 février relatif de la liste pour la première fois, 5 molécules génériques. Par ailleurs, de nouvelles molécules innovantes devraient intégrer cette liste.

▶ Le rapport d'expertise sur la situation de la chi-

miothérapie des cancers en 2009 fournit les données clés sur les molécules onéreuses et dégage des préconisations pour en améliorer l'usage dans un objectif de maîtrise des dépenses.

▶ Un soutien financier important (4,5 M€ au titre du PLFSS) a été consenti en 2010 pour financer les tests KRAS qui permettent l'accès aux thérapies ciblées des malades atteints de cancer colorectal métastasé dans les 27 plateformes de génétique moléculaire des cancers. Afin de permettre également la réalisation sans contrepartie financière des tests EGFR pour l'accès aux thérapies ciblées des malades atteints de cancer du poumon, une subvention ciblée exceptionnelle a été allouée aux plateformes hospitalières de génétique moléculaire pour un total de 1,7 M€.

▶ Afin de répondre aux enjeux diagnostiques et thérapeutiques posés par les cancers rares, un premier appel à projets pour la labellisation de centres experts nationaux de référence pour 8 pathologies cancéreuses rares de l'adulte, lancé en 2009, a permis d'identifier 12 établissements de santé hospitalo-universitaires comme centres experts nationaux et 59 comme centres de compétence. Un nouvel appel à candidatures visant à labelliser des centres experts nationaux de référence pour cancers rares de l'adulte a été lancé en mai 2010 par l'INCa en lien avec la DGOS.

▶ Pour expérimenter un suivi pluridisciplinaire et coordonné des personnes prédisposées héréditairement au cancer, 6 projets ont été sélectionnés en 2009 et financés sur des crédits de l'Assurance maladie à hauteur de 1,4 M€.

#### Au premier semestre 2010

▶ L'organisation en oncogériatrie est en cours d'évolution en s'appuyant sur le rapport d'expertise de 2009 et sur le bilan d'audit mené début 2010

auprès des unités pilotes d'oncogériatrie.

- ▶ À l'issue de la procédure d'identification des organisations hospitalières interrégionales de recours en oncologie pédiatrique, 6 organisations ont été retenues et le dispositif sera finalisé d'ici septembre 2010. Le rapport sur l'offre de soins en cancérologie pédiatrique, publié en 2010, dresse l'état des lieux de la situation des centres spécialisés au regard des critères d'autorisation.
- ▶ Deux mille nouvelles unités de sang de cordon ont été inscrites dans les banques publiques entre 2009 et le milieu de l'année 2010.
- ▶ Un nouvel appel à candidatures visant à labelliser des centres experts nationaux de référence pour cancers rares de l'adulte a été lancé en mai 2010.

### 3.3 - Permettre aux personnes atteintes de devenir acteurs du système de soins



#### Mesure 19 : Renforcer la qualité des prises en charge pour tous les malades

Afin de permettre aux patients de devenir « acteurs du système de soins », le Plan cancer fixe l'objectif de leur rendre accessible une information de référence sur les cancers. La plateforme d'information Cancer info, développée en partenariat avec la Ligue nationale contre le cancer, repose sur trois vecteurs d'accès : un site internet, une ligne téléphonique et des guides d'information. Point de repère dans un environnement informationnel parfois confus et outil au service de la relation médecin-patients, Cancer info a pour finalité d'améliorer la compréhension par les patients de leur maladie et de ses traitements et de contribuer ainsi à renforcer la qualité de leur prise en charge.

#### En 2009

- ▶ 5 guides Cancer info ont été publiés en 2009 : « comprendre la chimiothérapie, démarches sociales et cancer, comprendre la radiothérapie, traitements du cancer et chute des cheveux, mon enfant a un cancer » ; 65 000 guides patients ont été diffusés au total au cours de l'année.
- ▶ La rubrique internet Cancer info a été mise en ligne en novembre 2009 sur le site [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr).
- ▶ À la suite d'un appel à projets lancé en 2009, des dispositifs d'information des patients, utilisant la plateforme Cancer info, ont été financés dans 42 centres de radiothérapie répartis dans 12 régions à hauteur de 420 208 €.

#### Au premier semestre 2010

- ▶ Un appel à projets complémentaire a été lancé auprès des centres de radiothérapie permettant de financer 13 dispositifs d'information supplémentaires en 2010 dans 9 régions pour un montant de 117 355 €. Dans la collection des guides Cancer info, ont été publiés « les traitements des cancers du poumon, les traitements des cancers du côlon ». En outre, ont été mis en ligne sur le site internet Cancer info les dossiers d'information portant sur les cancers du côlon, du rectum de la prostate.
- ▶ Deux premiers guides d'information ALD ont été publiés en mai 2010 par la HAS et l'INCa sur le cancer colorectal et le mélanome cutané. Premières publications d'une nouvelle série déclinée des guides ALD pour les médecins traitants, ces documents d'information destinés aux patients leur sont remis par leur médecin traitant. Ils répondent à la volonté de promouvoir une information partagée entre les patients et leur médecin, sur la maladie, sa prise en charge et son suivi.



### 3.4 - Améliorer la vie pendant et après le cancer



- Mesure 18 :** Personnaliser la prise en charge des malades et renforcer le rôle du médecin traitant
- Mesure 25 :** Développer une prise en charge personnalisée
- Mesure 26 :** Se doter des moyens nécessaires pour l'accompagnement social personnalisé
- Mesure 27 :** Améliorer les réponses aux situations de handicap ou de perte d'autonomie
- Mesure 28 :** Améliorer l'accès des personnes malades et guéries aux assurances et au crédit
- Mesure 29 :** Lever les obstacles à la réinsertion professionnelle des personnes atteintes
- Mesure 30 :** Créer un Observatoire sociétal des cancers

Une des priorités définies par le Plan cancer 2009-2013 est d'améliorer la qualité de vie des personnes pendant et après la maladie. Ce volet du Plan cancer comporte plusieurs actions nouvelles dont la stratégie de mise en œuvre est à définir par les pilotes avec les acteurs impliqués.

#### En 2009

- ▶ Le guide patient sur les démarches sociales a été publié dans le cadre de la nouvelle collection des « guides Cancer info » lancée en 2009 pour l'information du public et des personnes malades (voir 3.3).

- ▶ Un appel à projets visant à soutenir les associations d'aide aux malades pour améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de cancer et leurs proches a été lancé ; 27 projets ont été retenus en 2009 et financés à hauteur de 377 200 €. La plupart des projets sélectionnés concernent plus particulièrement l'accompagnement des personnes.

#### Au premier semestre 2010

- ▶ Le rapport sur « La survie attendue des patients atteints de cancer en France » publié en avril 2010 par l'INCa établit des projections de survie des adultes atteints de cancer à partir des données publiées en France et à l'international, par type de cancers. Si environ 320 000 patients ont chaque année un diagnostic de cancer, plus de 50 % de ces patients seront vivants après 5 ans (plus de 165 000) et au moins 120 000 d'entre eux guériront de leur cancer. Ce rapport met en évidence les évolutions différenciées selon les cancers. Alors que des cancers de plus en plus nombreux guérissent, certains conservent un pronostic sombre et d'autres évoluent à long terme telles des maladies chroniques. L'estimation du nombre de personnes qui vivent après un cancer est une donnée importante pour mobiliser concrètement tous les acteurs de l'après cancer.
- ▶ Une journée scientifique consacrée aux recherches sur l'évaluation de la qualité de vie des patients atteints de cancer s'est tenue le 1<sup>er</sup> juin 2010 avec plus de 110 participants. Elle a permis de dresser un état des lieux des recherches sur ce sujet en France, de discuter de ses enjeux dans la pratique clinique et en santé publique, de présenter les débats actuels sur la question dans la littérature internationale ainsi que des résultats de recherches récentes financées dans le cadre d'appels à projets.

- ▶ Afin d'expérimenter le parcours personnalisé des patients pendant et après le cancer, un appel à projets a été lancé en avril 2010 par la DGOS et l'INCa. Il s'inscrit dans le cadre des deux priorités nouvelles fixées par le Plan cancer 2009-2013 : la personnalisation du parcours de soins et la vie après le cancer (cf. 3.1). Trois actions devront être conjointement réalisées :
  - la personnalisation du parcours de soins facilitée par les infirmiers coordonnateurs hospitaliers ;
  - la mise en place du volet social dès l'annonce ;
  - l'expérimentation de la mise en place du programme personnalisé de l'après cancer (PPAC), conduit avec et par les médecins traitants.
- ▶ Afin de tester une grille de détection de la fragilité sociale pour identifier et répondre aux besoins des personnes les plus vulnérables, la Ligue nationale contre le cancer a sélectionné, suite à un appel à projets, 5 équipes hospitalières.
- ▶ Une trame commune des annuaires départementaux des professionnels du secteur social est en cours d'élaboration au sein d'un groupe de travail mis en place par la Ligue. Les travaux pour la mise en place de l'Observatoire sociétal des cancers ont également été engagés.
- ▶ Le cycle de négociation sur la Convention AERAS, pour améliorer la couverture assurantielle et l'accès à l'emprunt pour les personnes qui présentent ou ont présenté un risque aggravé de santé, s'est achevé en mai 2010. Débutent désormais des travaux techniques avec les parties signataires, avec les associations impliquées afin d'aboutir à la rédaction de l'avenant.



**INDICATEURS DES 6 MESURES « PHARE »**
**Mesure 1 : Renforcer les moyens de la recherche pluridisciplinaire**

Indicateurs de résultats	Valeur active	Date de valeur	Valeur cible à 2013	Commentaire
Nombre de sites de recherche labellisés	0	02/06/2010	5	Le cahier des charges SIRIC a été envoyé aux tutelles, publication prévue mi juin 2010
Taux d'évolution du nombre d'inclusions dans les essais cliniques (p/2008)	27 %	21/05/2010	50 %	2008 : 21 700 patients inclus 2009 : 27 700 patients inclus

**Mesure 3 : Caractériser les risques environnementaux et comportementaux**

Indicateurs de résultats	Valeur active	Date de valeur	Valeur cible à 2013	Commentaire
Part du budget de recherche sur les risques environnementaux et comportementaux	4,76 %	31/12/2009	15 %	2,3 M€ pour les 11 projets retenus en 2009
Nombre de programmes de séquençage complet initiés par la France	2	25/05/2010	-	Les programmes cancer du foie et cancer du sein sont engagés. 7 couples ont été séquencés pour le cancer du foie et 9 couples pour le cancer du sein

**Mesure 6 : Produire et communiquer des informations sur le cancer et la cancérologie**

Indicateurs de résultats	Valeur active	Date de valeur	Valeur cible à 2013	Commentaire
Attractivité du portail données du cancer (nombre de connexions)	0	01/06/2010	-	Une première version du portail sera ouverte en 2011

**Mesure 14 : Lutter contre les inégalités d'accès et de recours au dépistage**

Indicateurs de résultats	Valeur active	Date de valeur	Valeur cible à 2013	Commentaire
Taux de participation au dépistage organisé du cancer colorectal	37 %	31/03/2010	60 %	T1 : source InVS. Données publiées dans le dossier de presse INCa mars bleu 2010. Taux calculé entre le 01.01.2007 et le 31.12.2008 dans 18 départements
Taux de participation au dépistage organisé du cancer du sein	53 %	06/04/2010	65 %	T1 : Taux de participation pour l'année 2009 délivré par l'InVS
Part des départements ayant un taux de participation au DO CS < 50 %	21 %	06/04/2010	0 %	T1 (année 2009)

**Mesure 18 : Personnaliser la prise en charge des malades**

Indicateurs de résultats	Valeur active	Date de valeur	Valeur cible à 2013	Commentaire
Taux de diffusion du Programme Personnalisé de Soins	10 %	31/12/2008	80 %	Données de remise du PPS issues des tableaux de bord des RRC au 31/12/2008. Données 2009 disponibles en juillet 2010. Objectif cible : 80 %

**Mesure 25 : Développer une prise en charge sociale personnalisée**

Indicateurs de résultats	Valeur active	Date de valeur	Valeur cible à 2013	Commentaire
Taux de couverture du Programme Personnalisé de l'Après Cancer (PPAC)	0 %	01/06/2010	50 %	L'action démarrera à compter de 2011 dans le cadre de l'AAP lancé en 2010

## ANNEXE 2. CLASSIFICATION SCIENTIFIQUE COMMUNE CSO

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.

### 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 ;
- épigénétique ;
- 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. À 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 pesti-



cides 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 (*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 commu-

nément 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 radio-immunothérapie, 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 lie a 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 (ali-



mentation, 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/télémedecine ;
- 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 consente-

ment 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 a 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



## ANNEXE 3. GÉNÉTIQUE DU CANCER

### 1. GÉNÉTIQUE DE LA PRÉDISPOSITION AU CANCER

Elle partage une nouvelle problématique commune à l'ensemble des maladies multifactorielles qui résulte de l'identification par les GWAS de très nombreux locus de prédisposition. Plusieurs groupes de questions sont d'actualité :

#### 1.1. Quel est le mécanisme moléculaire mis en jeu par les locus de prédisposition déjà identifiés par les GWAS ?

Plus d'une cinquantaine de locus de prédisposition au cancer ont déjà été identifiés. Il est vraisemblable que ce nombre dépassera la centaine en 2010.

Les GWAS identifient des régions chromosomiques où siègent des polymorphismes fonctionnels responsables de prédispositions. Cependant, elles n'identifient ni les polymorphismes fonctionnels eux-mêmes ni les gènes cibles affectés par ces polymorphismes. Ceci résulte de l'existence de déséquilibres de liaison locaux qui restreignent considérablement le pouvoir discriminant des études d'association. En dehors de programmes de séquençage systématique des locus sur de grandes séries de cas et de témoins (déjà en cours et qui tentent d'identifier les gènes cibles sans identifier les polymorphismes fonctionnels responsables de l'association initialement observée), il n'existe pas aujourd'hui de stratégie systématique.

L'identification des polymorphismes fonctionnels et celle des gènes cibles seront souvent aidées par des études complémentaires, réalisées au cas par cas, portant notamment sur l'épigénome, le trans-

criptome ou la chromatine. La démonstration définitive de l'implication de ces gènes dans les prédispositions étudiées pourra être amenée par le développement et l'étude de systèmes expérimentaux cellulaires ou animaux.

On s'attend à ce que l'identification des polymorphismes fonctionnels et celle de leurs gènes cibles fournissent une meilleure compréhension de l'étiologie tumorale et ouvrent la porte à une recherche épidémiologique fructueuse sur les facteurs environnementaux qui, en interaction avec des facteurs génétiques, favorisent l'apparition des cancers.

#### 1.2. GWAS pour des tumeurs rares

Après les tumeurs fréquentes survenant dans les populations d'origine européenne, les GWAS vont concerner des tumeurs plus rares (ou des tumeurs fréquentes observées dans des populations non-européennes).

La taille des études nécessaires pour entreprendre une GWAS est très dépendante des odds ratios (OR) attendus. Pour les cancers fréquents, ces OR se sont révélés faibles. Des observations récentes suggèrent que pour des tumeurs plus rares les OR pourraient être plus élevés, laissant espérer que des GWAS réalisées sur quelques centaines de cas, bien appariées à un groupe de témoins, puissent conduire à des études fructueuses.

Il est à noter que les nouvelles GWAS vont bénéficier de nouvelles puces développées par Affymetrix ou Illumina améliorant la couverture du génome



et permettant une meilleure caractérisation des polymorphismes CNV, dont l'implication fonctionnelle est probablement importante.

### 1.3. Prise en compte de ces informations pour améliorer nos protocoles de dépistage ou de prévention

Il existe aujourd'hui une interrogation concernant l'intérêt de la découverte des locus de prédisposition au cancer présentant des OR relativement faibles. Ces OR sont susceptibles d'augmenter légèrement avec l'identification des polymorphismes fonctionnels (ou de polymorphismes en parfait déséquilibre de liaison avec eux). Néanmoins, cette augmentation restera faible. Il est donc vraisemblable que seules des combinaisons de locus seront en mesure de fournir une information utile dans un contexte de dépistage. L'identification des combinaisons les plus informatives et de leurs modalités d'utilisation nécessitera la mise en place d'études d'épidémiologie génétique de grande taille qui pourraient s'adosser au développement de programmes de dépistage et/ou de prévention qui est recommandé par le rapport Grunfeld. Dans ce domaine la collaboration internationale est essentielle.

## 2. GÉNÉTIQUE SOMATIQUE DU CANCER

Les programmes visant à dresser le répertoire exhaustif des mutations somatiques présentes dans une tumeur vont avoir un profond impact sur les futurs programmes de recherche. Les questions tourneront autour de :

### Comment distinguer les mutations « drivers » des mutations « passagers » ?

Quelles sont, parmi les mutations/modifications épigénétiques observées, celles qui sont responsables d'une caractéristique tumorale particulière ?

Comment « s'organisent » les mutations drivers au sein d'une même tumeur ? Quels sont, pour un type tumoral donné, les différents réseaux de gènes impliqués de manière récurrente ?

### Peut-on préciser l'hétérogénéité des cellules tumorales (sous-clones) ?

### Quelles informations sur les mécanismes de la carcinogenèse peut-on retirer de l'étude des mutations « passagers » ?

Les mutations passagers portent-elles la signature d'expositions environnementales particulières, à la manière de la mutation du codon 249 de TP53 pour l'exposition à l'aflatoxine ? Sont-elles indicatrices de formes particulières d'instabilité génétique, à la manière de l'instabilité des microsatellites dans les tumeurs déficientes en réparation des mésappariements ?

Comment exploiter au mieux ces nouvelles possibilités techniques et ces nouvelles connaissances pour étudier des phénomènes tels que :

- la relation génome/transcriptome des cellules tumorales et de leur stroma.
- la relation fonctionnelle entre les cellules cancéreuses et cellules stromales (notamment la néoangiogenèse tumorale).
- les mécanismes de la métastase.
- la sensibilité/résistance au traitement radiochimiothérapique initial
- l'émergence de la résistance au traitement radiochimiothérapique
- le rôle de l'interaction entre le génotype constitutionnel et le génotype tumoral dans la détermination de ces phénomènes ?

De plus en plus fréquemment, les laboratoires pharmaceutiques sont en mesure de proposer des théra-

peutiques innovantes ciblées sur des altérations génétiques somatiques particulières. Les essais thérapeutiques correspondant à ces nouveaux traitements fournissent des occasions favorables au développement de la recherche en génétique ou plus généralement en génomique du cancer. La mise en œuvre de

ces programmes nécessitera pour la recherche la collecte d'un matériel d'étude abondant, de qualité et bien caractérisé (fragment tumoral, informations cliniques). Pour garantir cette collecte, l'implication et la motivation des services cliniques et d'anatomopathologie sont bien sûr essentielles.



NOTES

---

.....

.....

.....

.....

.....

.....

---

## NOTES

---

.....

.....

.....

.....

.....

.....



NOTES

---

.....

.....

.....

.....

.....

.....

---



Pour plus d'informations  
[www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)

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

Tel. +33 (1) 41 10 50 00  
Fax +33 (1) 41 10 50 20  
[diffusion@institutcancer.fr](mailto:diffusion@institutcancer.fr)

RAPCSFRAN10