



RAPPORT SCIENTIFIQUE

2017

**LES ACTIONS
DE RECHERCHE
EN CANCÉROLOGIE**



L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

Ce document doit être cité comme suit : © Rapport scientifique 2017, INCa, décembre 2018

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits.

Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que :

- 1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N° 78-753 du 17 juillet 1978 modifiée,
- 2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé,
- 3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

Ce document a été publié en décembre 2018. Il est disponible à l'adresse suivante :

Institut national du cancer (INCa)

Direction de la recherche

52, avenue André Morizet – 92100 Boulogne-Billancourt

e-cancer.fr

© 2018. Institut national du cancer (INCa)

INTRODUCTION

LES ACTIONS DE RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE



RAPPORT SCIENTIFIQUE 2017

P

réparé en collaboration avec l'Institut thématique multi-organismes Cancer de l'Alliance pour les sciences de la vie et de la santé (ITMO Cancer-Aviesan), le rapport scientifique de l'Institut national du cancer (INCa) souligne l'ensemble des initiatives pour la recherche menées dans la lutte contre le cancer, en détaillant les ressources déployées et mises en œuvre.

Ces efforts ayant une envergure internationale, la composition du présent rapport illustre toutes les coopérations mises en place et leurs domaines d'intérêt respectifs. Multiples et évolutifs, ils couvrent tous les champs impliqués dans la lutte contre ce fléau qu'est le cancer, à commencer par le rôle de la recherche en prévention visant à réduire le tabagisme et la consommation d'alcool. Il est important et nécessaire de concentrer nos efforts sur une meilleure compréhension des déterminants biologiques de l'obésité et des mauvaises habitudes alimentaires, ainsi que sur les mécanismes sous-jacents de la résistance psychologique au dépistage et à la vaccination. L'engouement pour l'intelligence artificielle, les biopsies liquides, les immunothérapies et autres thérapies ciblées, aussi importantes soient-elles, ne doit pas occulter le fait qu'un cancer qui ne se déclare pas évite angoisse, perturbations d'ordre personnel et professionnel, souffrance et effets indésirables à long terme.

La structure de ce document vise à mieux refléter les recommandations du Conseil scientifique international ainsi que l'importance accordée à la satisfaction des objectifs du Plan cancer 2014-2019 qui va entrer dans sa dernière année. Aucune revue exhaustive n'étant encore disponible, ce rapport permet d'identifier les domaines dans lesquels des efforts sont encore nécessaires. La lecture des précédents commentaires et recommandations du Conseil scientifique constitue, à cet égard, une source de fierté légitime et une force de motivation constante. Incontestablement, l'Institut national du cancer doit beaucoup à tous ses membres actifs, et en particulier au président de son Conseil scientifique, le professeur Daniel Louvard.

Pr Norbert Ifrah

■ Président de l'Institut national du cancer

TABLE DES MATIÈRES

LES ACTIONS DE RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE



RAPPORT SCIENTIFIQUE 2017

Introduction	03
Chiffres clés	06

1

**Le conseil scientifique
international**

8

2

**Les actions de la recherche
en cancérologie en 2017**

14

3

**Les orientations stratégiques
de la recherche**

92

4

Annexes

102

CHIFFRES CLÉS

LES ACTIONS DE RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE



RAPPORT SCIENTIFIQUE 2017

En 2017, l'INCa a lancé et géré :

11 appels

à projets de recherche

899 192

projets soumis

projets sélectionnés

720 évaluateurs

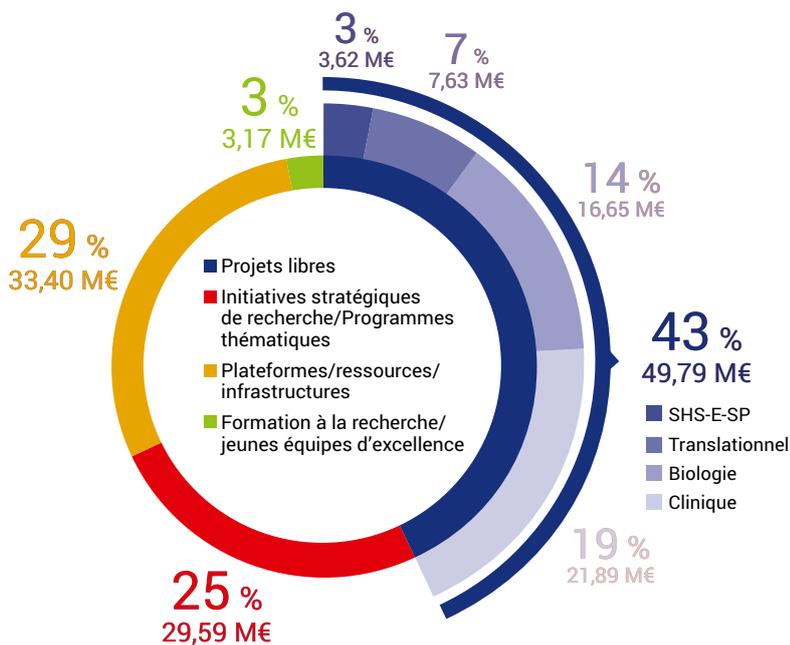
impliqués dans l'évaluation
scientifique des programmes dont

535 internationaux

12 représentants

des patients dans
les comités d'évaluation
scientifique

Répartition des autorisations d'engagement pluriannuel en 2017 par type de programme (INCa, DGOS, ITMO Cancer-Aviesan) : 115,95 M€



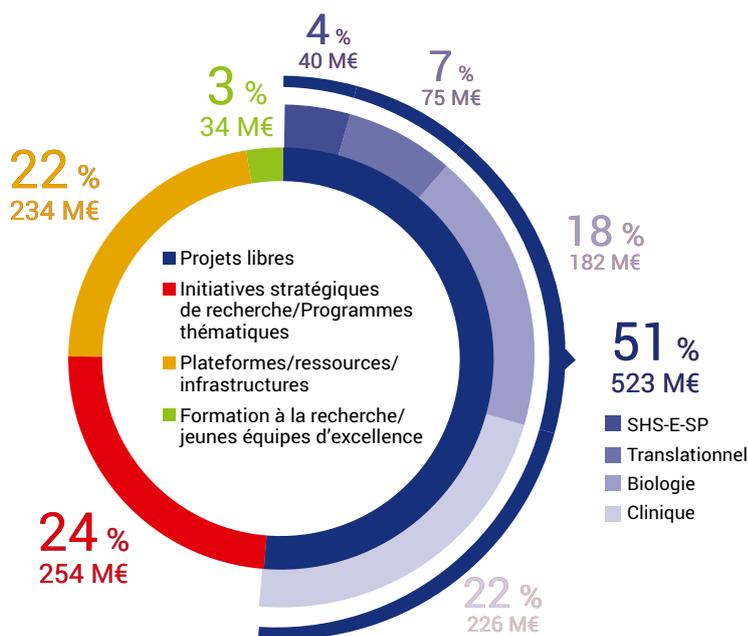
Engagements pluriannuels sur la période 2007-2017
403 M€
 en biologie et sciences du cancer

243 M€
 en recherche translationnelle et intégrée

294 M€
 en recherche clinique

106 M€
 en recherche en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique

Répartition des autorisations d'engagement pluriannuel sur la période 2007-2017 par type de programme (INCa, DGOS, ITMO Cancer-Aviesan) : 1,045 Md€



1

● Le conseil scientifique international

10

● Recommandations 2017

11

Le conseil scientifique international



Le 12^e rapport au Conseil scientifique de l'Institut national du cancer présente les actions menées en 2017 par l'Institut national du cancer (INCa) et l'Institut thématique multi-organismes Cancer de l'Alliance pour les sciences de la vie et de la santé (ITMO Cancer-Aviesan). Ce rapport constitue le principal outil permettant aux membres du Conseil scientifique de passer en revue les actions entreprises, pour conseiller et guider l'Institut dans l'élaboration de ses programmes et ses initiatives.

Le Conseil scientifique international de l'Institut national du cancer est composé d'experts médicaux et scientifiques de renommée internationale, nommés par décision conjointe du ministre chargé de la santé et du ministre chargé de la recherche. Le Conseil scientifique est présidé par le Professeur Daniel Louvard depuis août 2013.

Au titre des attributions et des missions de l'Institut, le Conseil scientifique :

- veille à la cohérence de la politique scientifique et médicale de l'INCa ;
- donne son avis sur le rapport scientifique annuel de l'INCa avant sa présentation au conseil d'administration ;
- formule des recommandations et donne des avis sur les orientations scientifiques de l'INCa et leur mise en œuvre.

La première partie de ce rapport est axée sur les recommandations émises par le Conseil scientifique en 2017. Les recommandations du Conseil sont essentielles pour l'Institut national du cancer pour la mise en place d'un plan d'action et proposer des orientations stratégiques visant à relever les défis de la recherche en cancérologie. L'annexe 1 résume les principales recommandations précédentes et décrit les actions menées en vue de mettre en œuvre les nouvelles initiatives et/ou de renforcer les principaux programmes existants.

LE CONSEIL SCIENTIFIQUE INTERNATIONAL

Membres du Conseil scientifique

- **Dr Geneviève Almouzni**, directrice du Centre de recherche de l'Institut Curie, Paris, France
- **Dr Jean-Pierre Bizzari**, vice-président de l'Oncologie clinique, Celgene, Summit, États-Unis
- **Pr Cédric Blanpain**, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgique
- **Mme Dominique David**, représentante des patients, présidente de l'association ARTC Sud, Aix-en-Provence, France
- **Pr Nancy E. Davidson**, vice-présidente de la Division de recherche clinique, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, États-Unis
- **Pr Olivier Delattre**, Institut Curie, Paris, France
- **Pr Anne Eichmann**, Yale University, New Haven, États-Unis
- **Pr Elisabeth A. Eisenhauer**, Queen's University, Kingston, Canada
- **Pr Yann Gauduel**, École polytechnique-ENS Techniques avancées, Palaiseau, France
- **Dr Ivo G. Gut**, directeur du Centro Nacional de Análisis Genómico, Barcelone, Espagne
- **Dr Mette Kalager**, University of Oslo, Oslo, Norvège
- **Mme Estelle Lecoindre-Artzner**, présidente de l'association Info sarcomes, Rennes, France
- **Pr Daniel Louvard**, Institut Curie, Paris, France
- **Dr Bernard Malissen**, Centre d'immunologie de Marseille-Luminy, Marseille, France
- **Pr Theresa Marteau**, University of Cambridge, Cambridge, Royaume-Uni
- **Dr Patrick Mehlen**, Centre de recherche en cancérologie de Lyon, Lyon, France
- **Pr Louise Potvin**, Centre Léa-Roback, Montréal, Canada
- **Pr Karin Tarte**, Université de Rennes I, Rennes, France
- **Pr Robert Weinberg**, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, États-Unis
- **Pr Laurence Zitvogel**, Gustave-Roussy, Villejuif, France

RECOMMANDATIONS 2017



R

éuni en novembre 2017, le Conseil scientifique international de l'INCa a émis les recommandations suivantes.

1

Le Conseil scientifique félicite l'INCa pour ses investissements continus dans une recherche stratégique et d'excellence dans le cadre de la vision globale du Plan cancer. Le Conseil félicite la direction et les équipes de l'Institut.

2

Le Conseil est attaché à jouer un rôle consultatif plus stratégique et est en faveur de la constitution de groupes d'action *ad hoc* sur des sujets stratégiques spécifiques.

3

Le Conseil est heureux de constater que les recommandations émises en 2016 ont été mises en œuvre dans une large mesure. Malheureusement, certaines recommandations, comme l'augmentation du budget des SIRIC (recommandation 3) et le soutien renforcé aux programmes libres et aux jeunes chercheurs (recommandations 4 et 5), ne sont pas résolues mais devraient être prises en considération rapidement.

4

Bien que l'impact de la recherche sur le cancer soit un investissement à long terme, preuve est faite, qu'aujourd'hui, un riche système de recherche sur le cancer améliore la santé des patients. Après 15 ans, des signes encourageants montrent que l'INCa a joué un rôle déterminant dans la mise en œuvre des trois Plans cancer. Par conséquent, le Conseil appuie fortement l'implémentation d'un quatrième Plan cancer.

5

Le Conseil souligne la nécessité d'une évaluation systématique de l'impact et du retour sur investissements des programmes de recherche financés par l'INCa (le Rapport scientifique 2017 devrait inclure certaines de ces analyses). Un rapport spécifique portant sur l'impact des financements de la recherche de l'INCa devrait être présenté dans les deux prochaines années, sous la forme d'un projet en 2018 et un rapport final en 2019.

6

S'appuyant sur les progrès réalisés dans la recherche sur la lutte antitabac, le Conseil recommande d'élargir la recherche en prévention pour y inclure les trois principaux facteurs de risques comportementaux modifiables que sont l'obésité, l'alcool et l'inactivité physique.

7

Le Conseil se réjouit du nombre d'études cliniques et du nombre croissant de patients traités dans le cadre du programme CLIP² et recommande de maintenir cet élan. L'INCa devrait discuter de la stratégie sur la manière de soutenir les essais cliniques randomisés, pouvant potentiellement changer les pratiques en France et promouvoir la coopération internationale pour ce type d'essais. Une telle stratégie devrait spécifiquement aborder l'accès élargi des patients aux essais cliniques.

8

En ce qui concerne les questions spécifiques que le Conseil scientifique a été invité à commenter :

- a. Les solutions que pourrait apporter l'intelligence artificielle (IA ou apprentissage automatique, « machine learning ») en cancérologie. Avant de s'engager lourdement dans ce domaine, il est indispensable de déterminer si les approches d'IA améliorent l'efficacité et réduisent les erreurs par rapport aux approches standards. Les approches IA dans la prise de décision thérapeutique ne sont pas encore prêtes et ne devraient pas être encouragées pour le moment avec cette finalité. À titre d'exemple, des projets de recherche pourraient comparer les approches IA et standards pour la lecture d'images, la planification de protocoles en radiothérapie, etc.
- b. L'utilisation de biopsies liquides dans le suivi longitudinal de patients individuels doit être évaluée afin de déterminer les avantages cliniques. Ce n'est pas encore la norme de soins, et leur utilité doit être étudiée dans des indications spécifiques.



● Soutien à la recherche en biologie et sciences du cancer	16
■ Programme libre de biologie et sciences du cancer (PLBIO)	16
■ Programme de recherche en Physique, mathématiques et sciences de l'ingénieur appliquées au cancer	20
■ Programme Biologie des systèmes	22
■ Équipement pour la recherche en cancérologie	24
● Soutien à la recherche translationnelle et à la recherche intégrée	25
■ Programmes de recherche translationnelle	25
■ Programmes de recherche intégrée	30
■ Labellisation des cancéropôles	38
■ Les bases clinicobiologiques (BCB)	38
■ Programme de formation à la recherche fondamentale et translationnelle	41
● Soutien à la recherche clinique et à l'accès à l'innovation	43
■ Le Programme hospitalier de recherche clinique national sur le cancer (PHRC – K)	43
■ Initiatives pour la médecine de précision	47
■ Organisation de la recherche clinique : structures, infrastructures et outils dédiés	55
● Soutien à la recherche en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique	61
■ Programme libre en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique (PL SHS-E-SP)	61
■ Recherche interventionnelle en santé des populations	64
■ Programmes visant à soutenir la recherche sur les risques environnementaux	67
■ Baromètre cancer : une évolution sur 10 ans des représentations du cancer	70
● Engagements internationaux	73
■ La participation de l'INCa aux actions européennes	73
■ Engagements de l'INCa à travers le monde	77
● Bilan des investissements de la recherche et évaluation	82
■ Bilan des investissements de la recherche sur le cancer	82
■ Évaluation	88

Les actions de la recherche en cancérologie en 2017



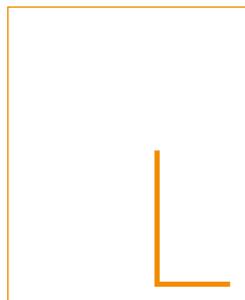
es dernières années, le paysage de la recherche et de la santé en cancérologie a vu de grands changements, donnant à la France de nouvelles opportunités pour renforcer ses programmes majeurs et en lancer de nouveaux. L'Institut national du cancer a mis en place une politique très proactive, reconnue par ses pairs européens, nord-américains et asiatiques, afin d'élargir l'accès aux thérapies ciblées pour des patients identifiés comme éligibles grâce à des tests moléculaires.

En France, l'Institut national du cancer joue un rôle majeur dans la lutte contre le cancer : son mandat national couvre en effet tous les domaines d'intérêt de la recherche à la prévention et au dépistage, en passant par l'organisation des soins et l'information des patients et de leurs proches.

Chaque année, l'INCa propose à la communauté scientifique des appels à projets libres dans quatre domaines principaux : la biologie du cancer, la recherche translationnelle, la recherche clinique et la recherche en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique (SHS-E-SP). Par ailleurs, l'Institut a renouvelé l'appel à projets de recherche interventionnelle en santé des populations, et a notamment lancé le Programme d'actions intégrées de recherche (PAIR) sur la recherche en oncologie pédiatrique et sur les adénocarcinomes pancréatiques. D'autres domaines de recherche prioritaires spécifiques du Plan cancer 2014-2019 sont couverts par des programmes de l'ITMO Cancer-Aviesan en collaboration avec les partenaires institutionnels.

Cette section présente une revue détaillée des programmes de recherche menés en 2017 et prend en compte les actions entreprises depuis 2007.

SOUTIEN À LA RECHERCHE EN BIOLOGIE ET SCIENCES DU CANCER



a recherche en biologie du cancer permet d'élargir les connaissances fondamentales sur l'oncogenèse, ainsi que sur le développement et l'évolution du cancer. La compréhension des mécanismes biologiques ouvre de nouvelles perspectives d'avancées thérapeutiques, l'inhibition des mécanismes de résistance et le développement de nouveaux outils, à travers la conception de projets faisant appel à la physique, aux mathématiques et à l'informatique.

Afin de promouvoir et de soutenir ces progrès à long terme, l'Institut national du cancer lance un appel à projets récurrent, centré sur la biologie du cancer et les sciences fondamentales, complété par des appels à projets thématiques programmés par l'ITMO Cancer-Aviesan dans le but de renforcer des domaines de recherche émergents.

Programme libre de biologie et sciences du cancer (PLBIO)

Depuis 2005, l'INCa propose à la communauté scientifique française un appel à projets de recherche libre afin de financer des projets originaux et prometteurs dans différents domaines et disciplines de la recherche fondamentale en oncologie. Laissant l'initiative à la créativité des chercheurs, ce programme représente près de 40 % des dépenses totales de l'Institut consacrées annuellement aux appels à projets.

LE PROGRAMME EN 2017

En 2017, 30 des 291 projets présentés ont été sélectionnés pour un financement global de 16,65 M€. Le taux de sélection a ainsi été de 10,3 %.

Selon la classification internationale CSO (Common Scientific Outline¹), 73,3 % des projets financés (22 projets) visent à étudier les mécanismes biologiques de la transformation cellulaire et la progression de la maladie.

En 2017,
30 projets
des 291 présentés ont
été sélectionnés pour
un financement global de
16,65 M€

1. La description détaillée de la CSO est présentée en Annexe 2

■ **TABLEAU 1**
CARACTÉRISTIQUES DU PROGRAMME DE RECHERCHE BIOLOGIE ET SCIENCES DU CANCER EN 2017

Objectifs	Acquérir de nouvelles connaissances et développer de nouveaux outils pour accéder à de nouvelles approches thérapeutiques. Ouvert à tous les domaines de la recherche fondamentale et toutes les disciplines scientifiques en rapport avec la recherche en biologie tumorale, cet appel à projets est lancé pour : <ul style="list-style-type: none"> ● permettre la réalisation de projets originaux ; ● renforcer les collaborations multidisciplinaires ; ● développer la recherche dans des domaines émergents.
Programmateurs	INCa
Opérateur	INCa
Financeur	INCa
Financement	16,65 M€
Projets soumis	291
Projets sélectionnés	30
Taux de sélection	10,3 %

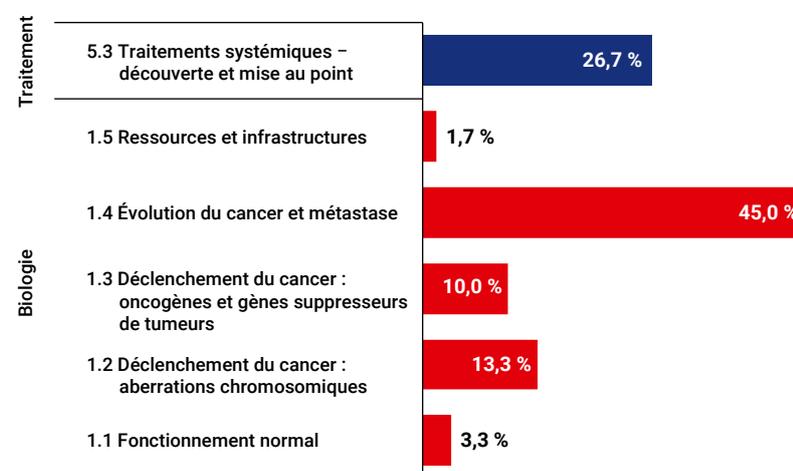
Par ailleurs, 26,7 % (8 projets) visent soit les mécanismes moléculaires de réponse et de résistance aux traitements, soit l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques (CSO 5.3). On peut noter une augmentation importante du pourcentage de projets financés dans cette thématique par rapport à 2016 (6,6 % en 2016 et 26,7 % en 2017).

La figure 1 présente une analyse détaillée de la classification CSO des projets financés et montre que près de 45 % des projets concernent plus spécifiquement l'étude des mécanismes liés à la dissémination du cancer et aux interactions avec le microenvironnement tumoral et impliqués dans l'adaptation et la progression de la tumeur (invasion tumorale, mobilité cellulaire, métastases, cellules-souches cancéreuses, microenvironnement immunitaire, ou angiogenèse, CSO 1.4). Cette catégorie a été plus représentée en 2017 qu'en 2016 (21,1 %).

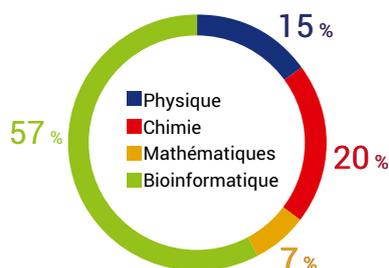
Les projets focalisés sur l'étude des mécanismes moléculaires impliqués dans la transformation cellulaire au niveau de l'ADN (CSO 1.2) et au niveau de la signalisation cellulaire (CSO 1.3) représentent 23,3 % des projets retenus.

Le programme encourage la soumission de projets pluridisciplinaires et un minimum de deux équipes associées est requis. L'analyse de la part des projets pluridisciplinaires parmi les

■ **FIGURE 1**
ANALYSE DÉTAILLÉE DE LA RÉPARTITION DES PROJETS SÉLECTIONNÉS EN 2017 SELON LA CLASSIFICATION CSO



■ **FIGURE 2**
RÉPARTITION DES PROJETS
FINANCÉS AYANT DES
CONTRIBUTIONS DISCIPLINAIRES
AUTRES QUE LA BIOLOGIE EN 2017



■ **TABLEAU 2**
ÉVOLUTION DE LA SÉLECTION ET DU FINANCEMENT DU PROGRAMME BIOLOGIE ET SCIENCES DU CANCER

Année	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	TOTAL
Financement (en M€)	14,46	13,52	13,56	20,79	14,44	15,88	15,06	19,96	17,21	20,26	16,65	181,79
Projets soumis	106	145	342	241	203	191	208	284	267	281	291	2 559
Projets sélectionnés	40	30	27	43	30	32	33	38	34	38	30	375
Taux de sélection	37,7 %	20,7 %	7,9 %	17,8 %	14,8 %	16,7 %	15,8 %	13,4 %	12,7 %	13,5 %	10,3 %	14,7 %

projets financés en 2017 indique qu'une large proportion d'entre eux (90 %) fait appel à au moins une autre discipline que la biologie. La bioinformatique est la plus présente avec 57 % des projets déposés concernés, puis la chimie (20 %), la physique (15 %) et enfin les mathématiques (7 %) (Figure 2).

LE PROGRAMME SUR LA PÉRIODE 2007-2017

Depuis 2007, 375 projets ont été retenus pour financement sur les 2 559 projets soumis au PLBIO, pour un budget total de 181,79 M€ (Tableau 2).

Le nombre de lettres d'intention soumises augmente régulièrement depuis 2011. En 2017, 291 lettres d'intention ont été soumises faisant du programme PLBIO le plus attractif de l'Institut en termes de nombre de candidatures. Le succès de cet appel à projets souligne l'importance de ce programme pour le soutien à la recherche fondamentale dédiée au cancer. L'INCa se place ainsi comme un organisme de financement de premier ordre pour les programmes de recherche fondamentale, aux côtés de l'Agence nationale de la recherche (ANR), qui finance la recherche fondamentale hors cancer.

L'analyse des projets financés entre 2007 et 2017, selon la classification CSO, montre que la majorité des projets sont axés sur l'étude des mécanismes biologiques de la transformation cellulaire et la progression de la maladie. La proportion de projets traitant de ces thématiques est relativement stable au cours des années (Figure 3).

Parmi ces projets, la majorité porte sur l'évolution du cancer et la formation de métastases (CSO 1.4). Ces projets concernent, pour l'essentiel, les processus de régulation de l'invasion et de la progression tumorale, le développement et la dissémination des métastases, l'angiogenèse et l'étude du microenvironnement immunitaire.

Conformément aux objectifs de ce programme, environ 30 % des projets financés ne traitent pas un type de tumeur spécifique. En effet, les projets sont davantage axés sur les mécanismes généraux d'initiation et/ou de développement du cancer, ainsi que sur la recherche de cibles moléculaires et de thérapies susceptibles d'être appliquées à différentes pathologies cancéreuses. Les études portant sur les tumeurs hématologiques et les cancers du sein représentent respectivement 15 % et 13 % des projets financés, et 8 % des projets portent sur les cancers colorectaux (Figure 4).

FIGURE 3
RÉPARTITION DES PROJETS SÉLECTIONNÉS POUR LE PROGRAMME PLBIO SELON LA CLASSIFICATION CSO SUR LA PÉRIODE 2007-2017

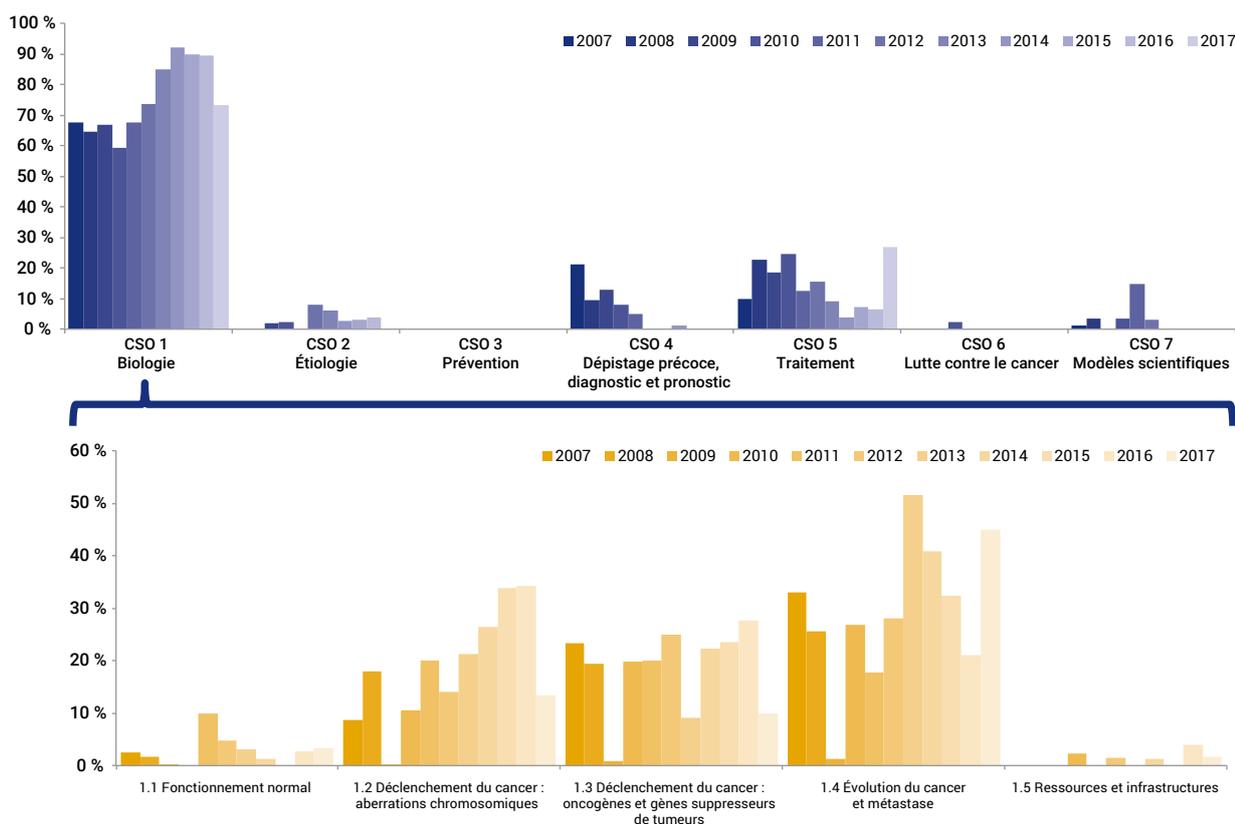
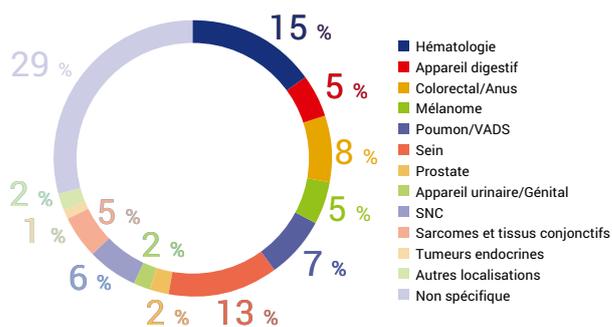


FIGURE 4
DISTRIBUTION DES PROJETS SÉLECTIONNÉS EN FONCTION DES LOCALISATIONS TUMORALES ÉTUDIÉES SUR LA PÉRIODE 2007-2017



PLBIO :
 le plus important
 programme
 de recherche programmé
 et financé par l'INCa
375 projets
 soutenus pour près de
182 M€
 entre 2007 et 2017

Congrès international Cancer immunotherapy 2017

La recherche en Immuno-oncologie est en évolution constante et permet le développement rapide de nouveaux traitements. Ces nouvelles thérapies pourraient devenir demain les traitements de référence dans la prise en charge de nombreux cancers et permettent d'envisager de « guérir » un nombre toujours plus important de cancers. En effet, concevoir un traitement personnalisé par immunothérapie basé sur le profil immunogénique, génomique, génétique et moléculaire individuel de la maladie et du patient semble désormais accessible à terme.

Organisé en novembre 2017 par l'INCa et l'ITMO Cancer-Aviesan, ce congrès international a réuni chercheurs, biologistes, cliniciens et partenaires pharmaceutiques pour discuter des perspectives

actuelles et futures dans ce domaine en pleine expansion. Plus de 300 participants y ont assisté durant deux jours.

Un état des lieux sur les approches thérapeutiques en cours dans les thérapies par inhibition des points de contrôle immunitaires, les cellules CAR-T et les vaccins thérapeutiques contre le cancer a été dressé. Les discussions ont aussi porté sur la mise au point de nouvelles immunothérapies anticancéreuses « scientifiquement fondées » et sur la définition de nouveaux objectifs de recherche dans les domaines du microenvironnement tumoral immunosuppresseur, le mutanome, le microbiote ou encore le métabolisme.



Programme de recherche en Physique, mathématiques et sciences de l'ingénieur appliquées au cancer

Lancé en 2011, ce programme vise à encourager les partenariats pluridisciplinaires afin de promouvoir de nouvelles approches pour améliorer la compréhension de l'évolution du cancer, le dépistage, le diagnostic et le traitement de la maladie.

LE PROGRAMME EN 2017

En 2017, 82 projets ont été soumis et 11 ont été sélectionnés pour une somme totale de 5,00 M€ (Tableau 3).

■ TABLEAU 3
CARACTÉRISTIQUES DU PROGRAMME PHYSIQUE, MATHÉMATIQUES
ET SCIENCES DE L'INGÉNIEUR APPLIQUÉES AU CANCER EN 2017

Objectifs	Inciter les physiciens, les mathématiciens et les ingénieurs à faire de la recherche sur le cancer afin d'améliorer la compréhension, le diagnostic ou le traitement du cancer.
Programmateurs	ITMO Cancer-Aviesan
Opérateur	Inserm
Financier	Inserm pour l'ITMO Cancer-Aviesan
Financement	5,00 M€
Projets soumis	82
Projets sélectionnés	11
Taux de sélection	13,4 %



■ **TABLEAU 4**
ÉVOLUTION DE LA SÉLECTION ET DU FINANCEMENT DU PROGRAMME PHYSIQUE,
MATHÉMATIQUES ET SCIENCES DE L'INGÉNIEUR APPLIQUÉES AU CANCER

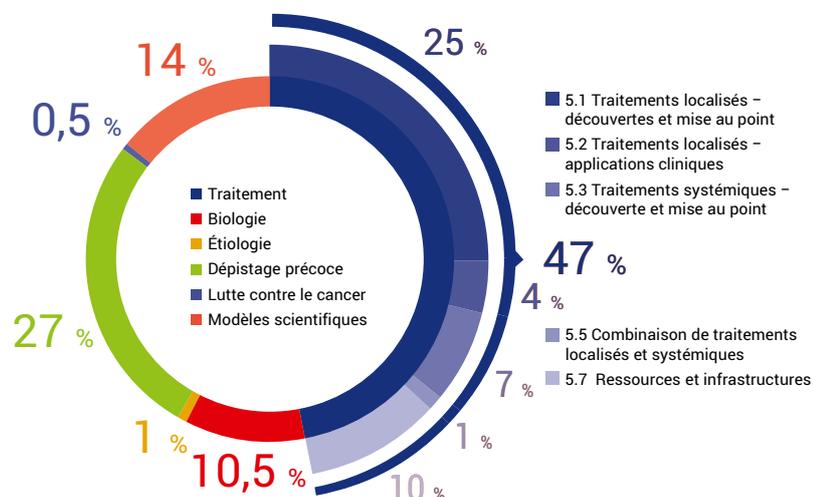
Année	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	TOTAL
Financement (en M€)	2,62	4,17	4,02	4,07	4,94	5,02	5,00	29,84
Projets soumis	64	57	54	47	79	67	82	450
Projets sélectionnés	17	21	19	12	15	13	11	108
Taux de sélection	26 %	37 %	35 %	25,5 %	19 %	19 %	13,4 %	24 %

En 2017, plusieurs projets sélectionnés développent des instruments de détection, d'imagerie ou des algorithmes d'analyse d'images. D'autres visent à développer l'utilisation des nanoparticules pour la photothérapie ou la dosimétrie, ou étudient le comportement des nanoparticules. D'autres encore portent sur la modélisation de l'ADN tumoral circulant pour détecter la résistance et étudient les propriétés biophysiques des cellules tumorales ou les effets de l'électrochimiothérapie par plasma.

LE PROGRAMME SUR LA PÉRIODE 2011-2017

Sur la période 2011-2017, 108 projets ont été financés dans le cadre de ce programme pluridisciplinaire pour un total de 29,84 M€ (Tableau 4). Les projets sélectionnés étaient en général pluridisciplinaires et ambitieux, impliquant de nombreux physiciens. Plusieurs projets avaient pour but le développement d'outils pour la dosimétrie en hadron ou radiothérapie ; d'autres de systèmes de détection, d'imagerie ou d'outils pour le traitement de l'image. L'effet des radiations sur les cellules, ou sur diverses molécules intracellulaires, a également été étudié dans le cadre du programme. Les nanotechnologies et l'étude de leurs effets

■ **FIGURE 5**
RÉPARTITION DES PROJETS SÉLECTIONNÉS SUR LA PÉRIODE 2011-2017
SELON LA CLASSIFICATION CSO



Symposium sur la modélisation mathématique de l'hétérogénéité tumorale et son écosystème et son impact sur les thérapies

Dans le cadre du programme Hétérogénéité de la tumeur dans son écosystème (HTE), un symposium sur la modélisation de l'hétérogénéité de la tumeur dans son environnement a été organisé par l'ITMO Cancer-Aviesan, intitulé « Mathematical Modelling of Tumour Heterogeneity in Tumoral Environments, and its Impact on Therapies ». Le symposium s'est déroulé en février 2017 à Paris avec plus de 70 participants qui ont pu ainsi discuter des méthodes mathématiques ou bioinformatiques pour décrire l'évolution des populations tumorales en relation avec leur hétérogénéité phénotypique ou génétique intrinsèque, la communication avec les populations de cellules stromales environnantes et l'impact des thérapies sur la croissance tumorale.

ont fait l'objet de plusieurs projets, plus particulièrement pour augmenter l'effet des radiations sur les cellules cancéreuses. Depuis le début du programme, le nombre de projets s'intéressant aux approches thérapeutiques innovantes, telles que l'électroporation, les thérapies par plasma et les thérapies optiques, est en constante augmentation.

La distribution des projets selon la classification CSO montre que près de la moitié des projets visaient le développement de thérapies, en particulier des thérapies localisées (25 % des projets financés). Par ailleurs, 27 % des projets visaient à développer des méthodes ou outils pour la détection ou le diagnostic. Les études soutenues portaient aussi sur le développement de modèles ou visaient une meilleure compréhension des processus de croissance tumorale (Figure 5).

Programme Biologie des systèmes

LE PROGRAMME EN 2017

La biologie des systèmes est une des priorités des Plans cancer 2009-2013 et 2014-2019. Ce programme, lancé en 2012 et piloté par l'ITMO Cancer-Aviesan, vise à soutenir la recherche pluridisciplinaire (biologie, mathématiques, physique, chimie, technologies de l'information, etc.), afin de modéliser les processus complexes ou d'intégrer différents types de données dans le domaine du cancer.

Suspendu en 2016 en faveur du programme sur l'hétérogénéité tumorale dans son écosystème (HTE), l'appel à projets Biologie des systèmes a été relancé en 2017. Cette édition a permis de retenir 5 projets pour financement, sur les 44 projets déposés, pour un total de 2,66 M€ (Tableau 5).

■ TABLEAU 5
CARACTÉRISTIQUES DU PROGRAMME BIOLOGIE DES SYSTÈMES EN 2017

Objectifs	Soutenir la recherche multidisciplinaire en amont (mathématiques, chimie, physique, informatique, biologie, etc.), afin de progresser dans la modélisation de procédures complexes ou dans la biologie intégrative dans le domaine du cancer.
Programmateurs	ITMO Cancer-Aviesan
Opérateur	Inserm
Financier	Inserm pour l'ITMO Cancer-Aviesan
Financement	2,66 M€
Projets soumis	44
Projets sélectionnés	5
Taux de sélection	11,4 %

Deux des projets soutenus utilisent des approches intégratives pour identifier des facteurs impliqués dans la méthylation aberrante ou pour mieux comprendre l'hétérogénéité de la réponse à la thérapie. Les trois autres visent à modéliser l'angiogenèse dans les gliomes, les réseaux de régulation de l'énergie dans la leucémie myéloïde aiguë, ou les interactions entre l'épithélium et le stroma et leurs perturbations dans l'initiation du cancer colorectal.

LE PROGRAMME SUR LA PÉRIODE 2012-2017

Sur la période 2012-2017, 26 projets ont été financés sur 146 projets soumis à ce programme pluridisciplinaire pour un total de 14,28 M€ (Tableau 6). Les projets retenus utilisaient plus particulièrement les modèles expérimentaux, la modélisation mathématique ou l'analyse informatique de larges quantités de données dans le but de mieux comprendre les mécanismes de croissance des cellules cancéreuses, de métastases, ou la résistance aux traitements.

■ TABLEAU 6

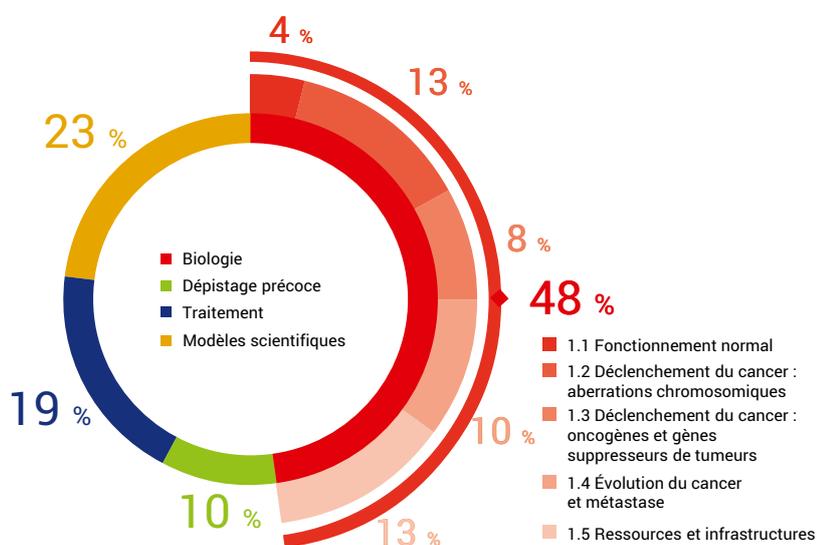
ÉVOLUTION DE LA SÉLECTION ET DU FINANCEMENT DU PROGRAMME BIOLOGIE DES SYSTÈMES SUR LA PÉRIODE 2012-2017

Année	2012	2013	2014	2015	2017	TOTAL
Financement (en M€)	2,78	1,47	2,96	4,41	2,66	14,28
Projets soumis	21	22	24	35	44	146
Projets sélectionnés	4	4	6	7	5	26
Taux de sélection	19 %	18 %	25 %	20 %	11 %	18 %

Près de la moitié des projets visaient une meilleure compréhension des processus biologiques de l'oncogenèse, plus particulièrement liés aux régulations de l'expression génique (génétique et épigénétique) et de la progression et dissémination tumorale (Figure 6). En adéquation avec les objectifs du programme, le développement de nouveaux modèles et les modélisations des approches thérapeutiques sont au cœur des projets soutenus.

■ FIGURE 6

RÉPARTITION DES PROJETS SÉLECTIONNÉS SUR LA PÉRIODE 2012-2017 SELON LA CLASSIFICATION CSO



2017 :
16
subventions accordées
pour de l'équipement
pour un total de
3,18 M€

2016-2017 :
54
subventions pour
de l'équipement
pour un total
8,11 M€

Équipement pour la recherche en cancérologie

L'un des objectifs majeurs du Plan cancer 2014-2019 (Action 13.1) est de soutenir les travaux de recherche fondamentale, socle des innovations diagnostiques et thérapeutiques, visant à progresser dans la compréhension des mécanismes de développement des cancers. Les équipements disponibles dans les laboratoires, et tout particulièrement les plateformes de recherche, sont indispensables pour atteindre cet objectif.

En 2016, l'ITMO Cancer d'Aviesan a décidé de lancer l'appel à projets Équipement pour la recherche en cancérologie afin de permettre l'acquisition de matériel spécifique pour le développement de projets de recherche ambitieux, de favoriser les interactions entre les équipes et de renforcer l'attractivité et la place des équipes françaises sur la scène internationale.

En 2017, 16 financements ont été accordés pour un total de 3,18 M€ (Tableau 7). L'un des projets sélectionnés a reçu un financement complémentaire du GIS IBISA (Infrastructures en Biologie Santé et Agronomie).

■ **TABLEAU 7**
CARACTÉRISTIQUES DU PROGRAMME ÉQUIPEMENT
POUR LA RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE EN 2017

Objectifs	Donner aux laboratoires de recherche les moyens de développer des projets de recherche ambitieux dans le domaine de la cancérologie, favoriser les interactions entre les équipes par l'acquisition d'équipements dédiés au niveau des plateformes.
Programmateurs	ITMO Cancer-Aviesan
Opérateur	Inserm
Financier	Inserm pour l'ITMO Cancer-Aviesan
Financement	3,18 M€
Projets soumis	34
Projets sélectionnés	16
Taux de sélection	47 %

Les équipements demandés en 2017 étaient principalement dédiés à la caractérisation cellulaire et à l'histologie (majoritairement des cytomètres), ainsi qu'à l'imagerie (principalement microscopes ou dispositifs d'imagerie en fluorescence du petit animal). La proportion d'équipements pour caractérisation cellulaire a augmenté en 2017 alors que la part des équipements de biochimie et de clinique a diminué (Tableau 8).

■ **TABLEAU 8**
RÉPARTITION DES PROJETS FINANCÉS PAR GRANDE CATÉGORIE D'ÉQUIPEMENT

TYPE D'ÉQUIPEMENT	NOMBRE DE PROJETS SÉLECTIONNÉS EN 2016	NOMBRE DE PROJETS SÉLECTIONNÉS EN 2017
Biochimie et protéomique	5	1
Caractérisation cellulaire et histologie	9	7
Clinique	3	0
Génomique	2	1
Imagerie	18	6
Expérimentation animale	1	1

SOUTIEN À LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE ET À LA RECHERCHE INTÉGRÉE



En cancérologie, la recherche translationnelle vise à faire le lien entre la recherche fondamentale et la recherche clinique afin de transférer les progrès scientifiques en vue d'une application dans la prise en charge des patients.

Dans la continuité des précédents plans cancer, la recherche translationnelle est largement soutenue à travers des appels à projets et des programmes de formation dédiés et une politique de labellisation de sites de recherche intégrée pluridisciplinaires.

Programmes de recherche translationnelle

PROGRAMME NATIONAL DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE EN CANCÉROLOGIE (PRT-K)

Lancé pour la première fois en 2007 et récurrent depuis 2009, en partenariat avec le ministère de la Santé (DGOS), l'appel à projets de recherche translationnelle en cancérologie (PRT-K) vise à promouvoir l'élaboration de projets interdisciplinaires rapprochant chercheurs et cliniciens. Ainsi, le partage de leurs expériences, connaissances et compétences doit permettre d'accélérer le transfert et l'application des découvertes scientifiques et médicales en progrès cliniques pour les patients.

Le programme en 2017

En 2017, 13 projets ont été sélectionnés, sur 135 candidatures initiales, pour un financement global de 7,65 M€ (4,80 M€ INCa + 2,85 M€ DGOS) (Tableau 9).

En conformité avec les objectifs du programme, la majorité des projets sélectionnés étudient de nouvelles techniques et de nouveaux biomarqueurs pour la détection précoce et le diagnostic. Près d'un tiers des études portent sur la mise au point de traitements.

■ TABLEAU 9
CARACTÉRISTIQUES DU PROGRAMME PRT-K EN 2017

Objectifs	Accélérer le transfert des connaissances en vue de leur application rapide dans la pratique clinique au bénéfice des patients, en incitant les chercheurs à développer des projets multidisciplinaires, en étroite collaboration avec les acteurs cliniques, afin d'améliorer la prévention, la détection précoce, le diagnostic, le traitement, et la prise en charge globale des patients atteints d'un cancer.
Programmateurs	INCa/ministère de la Santé (DGOS)
Opérateur	INCa
Financier	INCa/ministère de la Santé (DGOS)
Financement	7,65 M€ INCa : 4,80 M€ DGOS : 2,85 M€
Projets soumis	135
Projets sélectionnés	13
Taux de sélection	10 %

Le programme sur la période 2007-2017

Depuis 2007, 1 316 projets ont été soumis en réponse à cet appel à projets et 177 ont été sélectionnés et financés pour un montant global de 74,95 M€. Le taux de sélection global pour cet appel à projets est de 13 % (Tableau 10).

■ TABLEAU 10
ÉVOLUTION DE LA SÉLECTION ET DU FINANCEMENT DU PRT-K SUR LA PÉRIODE 2007-2016

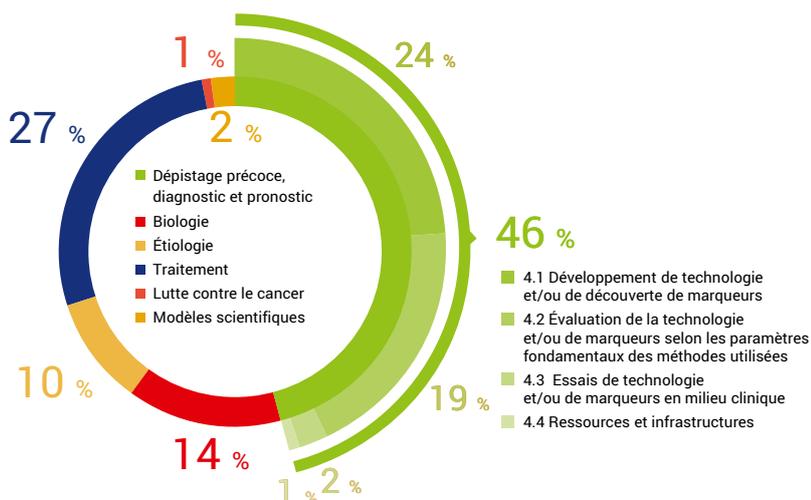
Année	2007	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	TOTAL
Financement (en M€)	3,70	9,82	6,54	5,15	8,95	8,81	8,53	8,44	7,62	7,65	74,95
Projets soumis	56	147	83	118	163	163	138	162	151	135	1 316
Projets sélectionnés	14	24	16	12	26	20	16	21	15	13	177
Taux de sélection	25 %	16 %	19 %	10 %	16 %	12 %	12 %	13 %	10 %	10 %	13 %

La typologie CSO des projets financés depuis 2007 correspond au profil caractéristique de la recherche translationnelle (Figure 7), en particulier à deux grandes catégories de projets de recherche :

- les projets portant sur le développement de techniques de détection précoce, diagnostiques ou pronostiques utilisant de nombreux biomarqueurs (génétiques, biologiques, immuno-chimiques, microbiologiques) ;
- les projets portant sur l'amélioration de la prise en charge des patients grâce au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques et la compréhension des mécanismes de résistance aux traitements.

■ FIGURE 7

RÉPARTITION DES PROJETS FINANCÉS AU PRT-K
SELON LA CLASSIFICATION CSO SUR LA PÉRIODE 2007-2017



Lancement de l'appel à candidatures Réseau national de recherche clinique en radiothérapie

Depuis deux décennies, le développement technologique de la radiothérapie a été considérable, les progrès permettant d'augmenter le taux de guérison et d'améliorer la tolérance. Malgré l'excellence et l'originalité de la recherche française, que ce soit en radiobiologie ou en radiophysique, la structuration demeure insuffisante et les forces trop dispersées pour que la visibilité internationale des équipes soit à la hauteur des ambitions que la France peut légitimement avoir dans ces disciplines. Il apparaît donc indispensable de renforcer les collaborations entre les équipes en matière de radiobiologie, de physique médicale, d'imagerie médicale, de recherche en transfert, et de recherche clinique. La structuration de la radiothérapie représente donc un enjeu essentiel pour le développement de la radiothérapie oncologique en France.

Dans ce contexte, l'Institut a lancé en septembre 2017 un appel à candidatures afin de labelliser un réseau national de recherche préclinique en radiothérapie avec l'objectif de structurer la recherche fondamentale et translationnelle dans ce domaine. Ce réseau doit permettre d'améliorer la qualité, la visibilité et l'attractivité de la discipline en France. La labellisation et le soutien apportés par l'INCa au réseau national de recherche préclinique en radiothérapie visent à :

- favoriser le regroupement, la pluridisciplinarité, et améliorer la collaboration entre les différents acteurs de la recherche en radiothérapie à l'échelon national ;
- renforcer les capacités académiques en termes d'innovation, de conception et de conduite de projets précliniques ;
- améliorer la visibilité internationale et l'attractivité de la recherche préclinique en radiothérapie française, et développer la coopération européenne et internationale dans le domaine.

2017 :
8
équipes françaises financées
par l'INCa, parmi les 14 projets
européens sélectionnés,
pour un montant de
1,4 M€

RÉSEAU EUROPÉEN DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE DE LUTTE CONTRE LE CANCER (TRANSCAN-2)

Le réseau TRANSCAN vise à établir une coordination au niveau européen et à financer des projets collaboratifs d'envergure dans le domaine de la recherche translationnelle sur le cancer à travers le lancement d'appels à projets conjoints. Ce réseau établi dans le cadre de l'ERA-Net TRANSCAN, initié en janvier 2011, poursuit depuis le 1^{er} décembre 2014 ses activités dans le cadre de TRANSCAN-2 pour une période de 5 ans (2015-2019). Grâce au soutien de la Commission européenne, alloué à l'issue d'un appel à projets du programme-cadre Horizon 2020, ce réseau renforce son action dans le domaine de la recherche translationnelle en partenariat avec 28 agences de financement de la recherche, associations caritatives et ministères issus de 15 pays européens, 3 pays associés et d'un pays tiers (Taiwan).

Les thèmes des appels à projets sont définis à la suite des recommandations stratégiques du conseil scientifique de TRANSCAN.

Le programme en 2017

L'appel à projets TRANSCAN-2 2016, lancé fin 2016, mais se déroulant en 2017, était dédié aux méthodes non ou peu invasives pour la détection précoce des cancers et/ou de leur progression.

Parmi les 110 projets européens soumis pour cette édition, 14 ont été retenus dont 9 impliquant des équipes françaises. L'Institut a financé 8 d'entre elles. Le montant global français s'élève à 2,5 M€, incluant 1,4 M€ de l'Institut national du cancer et 1,1 M€ de la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer (Fondation ARC). Le tableau 11 présente les résultats de cet appel à projets conjoint.

■ TABLEAU 11
CARACTÉRISTIQUES DU TROISIÈME APPEL À PROJET TRANSCAN-2

Objectifs	Développer des projets transnationaux innovants en recherche translationnelle dédiés aux méthodes non ou peu invasives pour la détection précoce des cancers et/ou de leur progression.	
Programmateurs	Réseau européen ERA-Net TRANSCAN-2	
Opérateur (pour la France)	INCa	
Financier	23 partenaires/16 pays	
	ENSEMBLE DES PARTENAIRES TRANSCAN-2	RÉSULTATS EN FRANCE
Financement	15,2 M€	2,5 M€ INCa : 1,4 M€ Fondation ARC : 1,1 M€
Projets soumis	110	68 équipes françaises dans 52 lettres d'intention 17 lettres d'intention avec une coordination française
Projets sélectionnés	14	12 équipes françaises dans 9 projets 2 projets avec coordination française
Taux de sélection	12,7 %	11,8 %

Les projets financés par cet appel à projets visent à :

- valider un protocole « bioradiomique » multifactoriel permettant un diagnostic précoce du cancer du poumon par la combinaison d'analyses radiomiques et de biomarqueurs circulants ;

- développer une nouvelle méthode peu invasive pour identifier les patients présentant un risque élevé de myélome multiple, par la caractérisation en cellule unique des cellules tumorales circulantes (CTC) et des profils immunitaires des patients ;
- évaluer la valeur pronostique de miRNAs exosomaux et circulants pour prédire une rechute chez les patients ayant été opérés d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade précoce ;
- développer des tests sanguins non invasifs, basés soit sur les plaquettes éduquées par la tumeur (TEP), soit sur les vésicules extracellulaires (EV), pour la détection précoce, voire la stratification, des rétinoblastomes et des tumeurs secondaires chez les porteurs de mutation héréditaire du gène *RB1* ;
- détecter un lymphome non hodgkinien de la lignée B débutant dans des populations à risque par des techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS) sur des cellules tumorales circulantes et sur l'ADN tumoral circulant obtenus à partir de biopsies liquides ;
- évaluer la faisabilité clinique de suivre la progression tumorale en détectant de manière dynamique une signature moléculaire et personnalisée à partir d'un test sanguin chez des patients ayant un cancer du côlon de stade III.

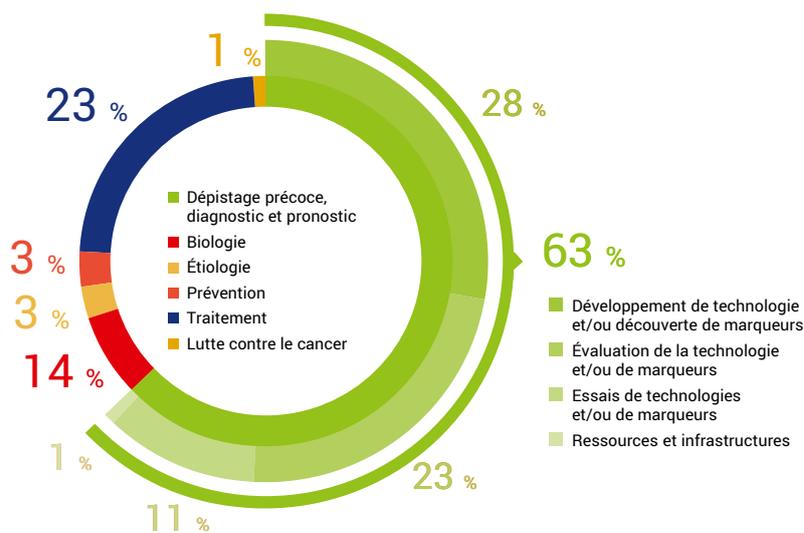
Le programme sur la période 2011-2015

Au cours du premier programme TRANSCAN, 3 appels à projets conjoints de recherche ont été lancés. TRANSCAN-2 prévoyait notamment le lancement de quatre nouveaux appels à projets conjoints. Depuis 2011, 6 éditions ont ainsi été lancées, permettant le financement de 67 projets européens, parmi les 500 projets soumis, pour un montant global de près de 72 M€ (Tableau 12).

■ TABLEAU 12
CARACTÉRISTIQUES DES PROGRAMMES ERA-NET TRANSCAN ET TRANSCAN-2 SUR LA PÉRIODE 2011-2015

ERA-NET TRANSCAN	
1 ^{er} appel à projets : JTC-2011	Champ : Validation de biomarqueurs pour le développement de la médecine personnalisée en cancérologie Financement (15 partenaires) : 10,6 M€ (INCa 1,3 M€) Résultats : 10 projets sélectionnés sur 117 lettres d'intention soumises ; 7 équipes françaises (dont 1 coordinateur) participant dans 6 des projets sélectionnés.
2 ^e appel à projets : JTC-2012	Champ : Recherche translationnelle ciblant la prévention primaire et secondaire des cancers Financement (15 partenaires) : 11,2 M€ (INCa 1,3 M€ – Fondation ARC 0,5 M€) Résultats : 10 projets sélectionnés sur 55 lettres d'intention soumises ; 9 équipes françaises (dont 1 coordinateur) participant dans 7 des projets sélectionnés.
3 ^e appel à projets : JTC-2013	Champ : Recherche translationnelle ciblant la prévention tertiaire des cancers Financement (15 partenaires) : 11,4 M€ (INCa 0,8 M€ – Fondation ARC 0,57 M€) Résultats : 10 projets sélectionnés sur 68 lettres d'intention soumises ; 4 équipes françaises (dont 1 coordinateur) participant dans 3 des projets sélectionnés.
ERA-NET TRANSCAN-2	
1 ^{er} appel à projets : JTC-2014	Champ : Recherche translationnelle sur l'hétérogénéité des tumeurs humaines visant à vaincre la récurrence et la résistance aux traitements Financement (25 partenaires dans 18 pays) : 17,2 M€ (INCa 2,1 M€ – Fondation ARC 0,97 M€) Résultats : 16 projets sélectionnés sur 117 lettres d'intention soumises ; 13 équipes françaises (dont 2 coordinateurs) participant dans 11 des projets sélectionnés.
2 ^e appel à projets : JTC-2015	Champ : Recherche translationnelle sur l'immunologie et l'immunothérapie des cancers Financement (15 partenaires dans 11 pays) : 6,3 M€ (INCa : 1,17 M€ – Fondation ARC : 0,53 M€) Résultats : 7 projets sélectionnés sur 33 lettres d'intention soumises ; 8 équipes françaises (dont 2 coordinateurs) participant dans 6 des projets sélectionnés.

■ **FIGURE 8**
RÉPARTITION DES PROJETS TRANSCAN FINANCÉS INCLUANT DES ÉQUIPES FRANÇAISES SELON LA CLASSIFICATION CSO SUR LA PÉRIODE 2011-2017



Selon la classification CSO, l'analyse des projets retenus, impliquant des équipes françaises et financées par l'INCa, montre que la majorité des projets portent sur la détection précoce, le diagnostic et le pronostic, principalement pour le développement et l'évaluation de technologies ou de biomarqueurs (28 % et 23 % respectivement) (Figure 8). Cela est conforme au profil caractéristique des projets de recherche translationnelle. En outre, 2 appels à projets étaient spécifiquement dédiés à ce sujet (le JTC-2011 : Validation de biomarqueurs et le JTC-2016 : Méthodes de détection précoce). Par ailleurs, 23 % des projets sélectionnés portent sur la catégorie traitement, en particulier la découverte et la mise au point de traitements systémiques. Cela est dû principalement au JTC-2014 (Hétérogénéité tumorale, récurrence et résistance aux traitements) et le JTC-2015 (Immunothérapie).

En décembre 2017, le quatrième et dernier appel à projets prévu par TRANSCAN-2, le JTC-2017, a été lancé. Dix-sept pays participent à cet appel à projets dédié à la recherche translationnelle sur les cancers rares.

2011-2017 :
67
projets européens
sélectionnés pour près
de 72 M€, dont 36 équipes
françaises financées par l'INCa
pour un montant global de
8,05 M€

Programmes de recherche intégrée

PROGRAMME DE RECHERCHE ET D'INTERVENTIONS POUR RÉDUIRE LE TABAGISME ET INFLÉCHIR LA PRÉVALENCE DES CANCERS LIÉS AU TABAC (PRIORITÉ CANCERS TABAC)

Le tabac demeure le principal facteur de risque de cancer évitable en France. Ce programme coordonné par l'Institut national du cancer est inscrit dans le Plan cancer 2014-2019 et est rattaché au Programme national de réduction du tabagisme (PNRT). Il s'agit d'un projet partenarial pluridisciplinaire axé sur le tabac et les cancers qui y sont liés.

Le programme en 2017

Trois éditions sont prévues pour cet appel à projets (financements en 2016, 2017 et 2019). Pour chaque édition, les axes seront réorientés en fonction des projets qui auront été soutenus et selon les avancées de la recherche dans ce domaine.

Dans le cadre de cette deuxième édition, les projets pluridisciplinaires attendus doivent répondre aux axes de recherche suivants :

- Axe 1 : Déterminants et trajectoires du tabagisme
- Axe 2 : Comportements du consommateur et des parties prenantes

- Axe 3 : Systèmes électroniques de délivrance de nicotine (cigarettes électroniques)
- Axe 4 : Sevrage tabagique des patients atteints de cancer
- Axe 5 : Dépistage des cancers attribuables au tabac et recherche innovante concernant de nouvelles modalités de dépistage
- Axe 6 : Biologie des cancers liés au tabac

Parmi les 22 projets reçus, la deuxième session de cet appel à projets a conduit à la sélection de 11 projets pour un financement total de 5,22 M€, dont une contribution financière de la Ligue contre le cancer de 800 000 € environ (Tableau 13).

■ TABLEAU 13
CARACTÉRISTIQUES DU PROGRAMME PRIORITÉ TABAC EN 2017

Objectifs	Développer et mettre en place une stratégie intégrée pour soutenir la recherche et les actions concernant le tabagisme et les cancers liés au tabac, et permettre aux décideurs, aux professionnels de santé et acteurs de prévention d'accélérer la mise en pratique des résultats de cette recherche dans l'élaboration de stratégies de lutte plus efficaces.
Programmeur	INCa
Opérateur	INCa
Financeur	INCa/Ligue contre le cancer
Financement	5,22 M€
Projets soumis	22
Projets sélectionnés	11
Taux de sélection	50 %



Axe 1 : Déterminants et trajectoires du tabagisme

- Un projet vise à aider les migrants à arrêter le tabac
- Un deuxième projet vise à comprendre les mécanismes de sevrage de la population adolescente

Axe 2 : Comportements du consommateur et des parties prenantes

- Le projet financé vise à étudier dans la population adolescente l'impact des politiques mises en œuvre et explore ainsi les futures opportunités de politiques publiques.

Axe 3 : systèmes électroniques de délivrance de nicotine (cigarettes électroniques)

- L'un des projets sélectionnés vise à étudier l'impact respiratoire de l'exposition à la cigarette électronique
- Le deuxième projet étudie les trajectoires d'utilisation de la cigarette électronique dans une population d'étudiants et les facteurs associés

Axe 5 : Dépistage des cancers liés au tabac et recherche innovante sur les nouvelles méthodes de dépistage

- Le projet sélectionné concerne une étude de faisabilité sur le dépistage du cancer du poumon dans une population exposée professionnellement à des cancérogènes pulmonaires.

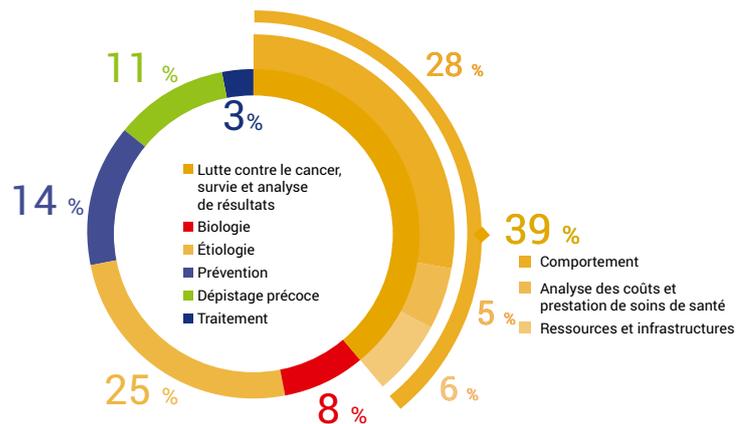
Axe 6 : Biologie des cancers liés au tabac

Les cinq projets retenus visent à :

- étudier le polymorphisme nucléotidique (SNP) dans le cancer du poumon afin d'identifier les biomarqueurs prédictifs potentiels ;
- étudier la sénescence induite par l'exposition chronique à la fumée de cigarette ;

2016 :
7
projets ont été sélectionnés
sur les 21 soumis pour
un financement total de
3,15 M€

■ FIGURE 9
RÉPARTITION DES PROJETS FINANÇÉS SELON LA CLASSIFICATION CSO
SUR LA PÉRIODE 2016-2017



- comprendre comment les cellules immunitaires interagissent avec le stroma néoplasique dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (HPV négatif) et comment les signaux extracellulaires induits par la matrice peuvent réguler les réponses immunitaires ;
- étudier le remodelage métabolique lié au tabac ;
- identifier les gènes impliqués dans la prédisposition au cancer du poumon afin de déchiffrer les interactions avec les facteurs de risques environnementaux.

Bien qu'il s'agisse d'une problématique majeure, aucun projet lié au sevrage tabagique chez les patients atteints de cancer n'a été soumis.

2. El-Khoury Lesueur F, Bolze C, Melchior M. (2018). Factors associated with successful vs. unsuccessful smoking cessation : Data from a nationally representative study. *Addict Behav.* 2018 May ; 80 :110-115. doi : 10.1016/j.addbeh.2018.01.016.

Le programme sur la période 2016-2017

Les deux premières éditions du programme PRIORITE Tabac ont permis de soutenir 18 projets pour un financement total de 9,2 M€ dont près de 2 M€ alloués par la Ligue contre le cancer. L'analyse de ces projets selon la classification CSO

Évaluation de l'implémentation du paquet neutre : l'étude DePICT

Dans le cadre du programme national de réduction du tabagisme, l'INCa a financé en 2016 l'étude DePICT (Description des perceptions, images et rapports liés au tabagisme) pour un budget global de 1,6 M€. Cette étude est une enquête nationale représentative visant à décrire les perceptions et les comportements liés au tabagisme en France avant et après l'introduction du paquet neutre. Il s'agit d'une enquête téléphonique transversale réalisée en deux vagues auprès d'adolescents (12-17 ans) et d'adultes (18-64 ans) résidant en France

métropolitaine. La première vague s'est déroulée d'août à novembre 2016, avant la mise en œuvre du paquet neutre. L'analyse des données de cette première vague montre que l'environnement des fumeurs, la consommation concomitante de cannabis et la perception des conséquences du tabagisme sur la santé doivent être prises en compte dans la promotion du sevrage tabagique, tant individuel que collectif. La deuxième vague s'est déroulée d'août à novembre 2017, après la mise en place du paquet neutre en janvier 2017. Les résultats sont attendus pour la fin 2018.

montre que 39 % des projets sont dans la catégorie lutte contre le cancer, dont une majorité sur le comportement (28 %) (Figure 9). De plus, 25 % des projets financés portent sur l'étiologie des cancers et plus particulièrement sur les interactions de gènes et/ou de polymorphismes avec des facteurs exogènes et/ou endogènes. La troisième catégorie de CSO la plus représentée est la prévention, principalement avec des projets sur les interventions prévenant le cancer et aussi sur des études de chimio-prévention.

PROGRAMME D'ACTIONS INTÉGRÉES DE RECHERCHE (PAIR)

Depuis 2007, l'Institut national du cancer a lancé 10 Programmes d'actions intégrées de recherche (PAIR) dédiés à un type de cancer. Ces programmes ont pour ambition de faire coopérer toutes les disciplines scientifiques (recherche fondamentale, recherche clinique, épidémiologie, santé publique et sciences humaines et sociales) autour de projets structurants. Cette interactivité entre les disciplines doit permettre aux patients de bénéficier plus rapidement des avancées de la recherche.

Depuis 2010, le programme PAIR est cofinancé par l'INCa en partenariat avec la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer et la Ligue contre le cancer.

Le programme en 2017

Pour accroître la dynamique de recherche, déjà très engagée, et renforcer les passerelles développées entre les différentes disciplines, l'édition 2016, et évaluée en 2017, du programme PAIR est dédiée aux cancers pédiatriques.

Chaque année, 2 500 nouveaux cas de cancers sont recensés chez les enfants et adolescents. Il s'agit de la deuxième cause de mortalité chez les moins de 15 ans, après les accidents. Les efforts de recherche doivent être poursuivis pour améliorer le pronostic des cancers pédiatriques et limiter les séquelles des traitements.

Les actions de recherche dédiées aux cancers de l'enfant répondent à trois enjeux majeurs :

- identifier de nouvelles pistes de traitement, en particulier pour les cancers de l'enfant incurables ou réfractaires aux traitements existants ;
- favoriser l'accès des enfants aux médicaments innovants ;
- réduire les effets indésirables des traitements et les séquelles à long terme pour les enfants traités pour un cancer.

Les questions abordées dans cet appel à projets se déclinent selon trois axes scientifiques :

- prédisposition et susceptibilité aux cancers chez l'enfant ;
- de la biologie des cancers aux innovations thérapeutiques ;
- l'après-cancer.

Le PAIR Pédiatrie a permis la sélection de trois projets intégrés, parmi les 9 soumis, pour un montant total de 5,05 M€ (Tableau 14).

L'un des projets sélectionnés a pour objectif d'améliorer la qualité des soins du suivi à long terme des anciens patients et diminuer l'inégalité territoriale grâce à une collaboration entre les épidémiologistes et les onco-hématologues pédiatriques en utilisant des outils pratiques qui pourraient être proposés sur l'ensemble du pays. Grâce à l'articulation entre des projets de recherche en biologie fondamentale, en recherche clinique, en épidémiologie, et en sciences

■ TABLEAU 14
CARACTÉRISTIQUES DU PROGRAMME PAIR DÉDIÉ
AUX CANCERS PÉDIATRIQUES EN 2017

Objectifs	Accroître, à travers la conception et la réalisation des projets scientifiques, la fédération d'équipes de recherche françaises ayant un regard original sur les questions posées à l'interface de la biologie, de la clinique, de l'épidémiologie, des sciences humaines et sociales et de la santé publique. Cette interaction entre différentes disciplines doit permettre de mieux comprendre les cancers de l'enfant afin de mieux les prendre en charge.
Programmateurs	INCa
Opérateur	INCa
Financier	INCa/Fondation ARC/Ligue contre le cancer
Financement	5,05 M€
Projets soumis	9
Projets sélectionnés	3
Taux de sélection	33,3 %



humaines et sociales, ce projet permettra le développement d'outils améliorant le suivi à long terme des anciens patients et accélérant le transfert des connaissances vers les professionnels du cancer.

L'objectif du second projet est de mieux caractériser les anomalies génétiques associées aux leucémies aiguës rares de l'enfant et de l'adolescent, les leucémies aiguës

Le soutien à la recherche en pédiatrie

Chaque année en France 1 750 nouveaux cas de cancers sont recensés chez les moins de 15 ans et 800 chez les adolescents. Si le taux de survie des enfants et adolescents atteints de cancer dépasse aujourd'hui 80 %, toutes pathologies cancéreuses confondues, les cancers demeurent la première cause de décès par maladie des enfants et, pour certains, il n'y a pas d'option thérapeutique valide. D'autre part, près de deux tiers des enfants ayant survécu ont ou auront des séquelles des traitements, voir des seconds cancers pouvant se manifester tout au long de leur vie.

Les efforts de recherche doivent être poursuivis pour améliorer le pronostic des cancers pédiatriques et limiter les séquelles des traitements. C'est pourquoi l'INCa fait de la lutte contre ces cancers une priorité. Des mesures concrètes visant à dynamiser la recherche, notamment déclinées dans le Plan cancer 2014-2019, sont réalisées ou en cours :

- nouvelle labellisation en 2017 du groupe coopérateur SFCE (Société française de lutte

contre les cancers et les leucémies de l'enfant et de l'adolescent) et travaillant en étroite collaboration avec d'autres intergroupes ;

- labellisation de six centres pédiatriques d'essais cliniques de phase précoce (CLIP²) (Marseille, Paris, Villejuif, Lyon, Lille, Nantes-Angers). Soutenus par l'INCa et la Ligue contre le cancer, ces centres prennent part au réseau européen dédié aux thérapies innovantes pour les enfants atteints de cancers (ITCC, Innovative therapies for children with cancer) et ont tous permis l'inclusion des enfants dans les essais cliniques de phase précoce ;
- adaptation des essais cliniques à l'arrivée des thérapies ciblées et favoriser l'accès aux molécules innovantes à travers le programme AcSé ;
- lancement du PAIR Pédiatrie ;
- soutien aux projets de recherche sur les cancers pédiatriques : 105 projets ont été financés pour un montant total de 44,8 M€ dans le cadre des principaux appels à projets libres (biologie et sciences du cancer, recherche translationnelle, recherche clinique, recherche en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique).

myéloïdes (LAM), identifier de nouvelles prédispositions et développer de nouveaux modèles expérimentaux. Ce projet permettra d'améliorer le pronostic des enfants et adolescents atteints de LAM et de réduire les conséquences à long terme des séquelles présentes chez les anciens patients ayant guéri d'une LAM traitée durant l'enfance.

Les objectifs du 3^e projet financé sont de comprendre la physiopathologie des lésions cérébrales induites par les différentes composantes du traitement (chirurgie, différentes formes de radiothérapie, chimiothérapie, chimiothérapie à haute dose et nouvelles thérapeutiques), et d'évaluer la réponse à la thérapie. Ce projet permettra de fédérer les équipes de recherche françaises impliquées dans l'étude des changements cérébraux et tumoraux causés par les traitements anticancéreux et de créer un réseau pour générer de nouveaux projets collaboratifs afin de concevoir des essais pour prévenir les séquelles cérébrales tout en maintenant ou en augmentant l'indice thérapeutique.



Le programme PAIR sur la période 2007-2017

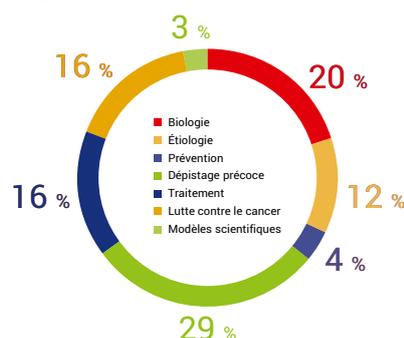
Depuis 2007, l'INCa a géré et opéré 9 programmes PAIR, pour lesquels 74 projets ont été soutenus pour un montant total de 42,61 M€ (Tableau 15).

■ TABLEAU 15
 LE PROGRAMME PAIR SUR LA PÉRIODE 2007-2017

ANNÉE	TUMEURS	FINANCEURS	FINANCEMENT TOTAL	NOMBRE DE PROJETS RETENUS
2007	Formes précoces du cancer colorectal	INCa/Roche/Amgen	4,34 M€	14
2008	Lymphomes	INCa/Roche/Amgen	5,21 M€	7
2009	Hépatocarcinome	INCa/Fondation ARC/ANRS	5,95 M€	12
2010	Prostate	INCa/Fondation ARC/LNCC	5,62 M€	8
2011	Voies Aérodigestives Supérieures	INCa/Fondation ARC/LNCC	4,13 M€	7
2012	Cancers gynécologiques	INCa/Fondation ARC/LNCC	3,41 M€	6
2013	Mélanomes	INCa/Fondation ARC/LNCC	5,12 M€	9
2014	Formes précoces de cancers du sein	INCa/Fondation ARC/LNCC	3,76 M€	8
2017	Cancers pédiatriques	INCa/Fondation ARC/LNCC	5,04 M€	3
Total			42,61 M€	74

L'analyse des projets financés selon la classification CSO est conforme avec les aspects transversaux et intégrés du programme PAIR, car les différents domaines de recherche sont représentés (Figure 10). En outre, 30 % des projets financés portent sur la détection précoce, le diagnostic, le pronostic et 20 % sur la biologie.

■ FIGURE 10
 RÉPARTITION DES PROJETS FINANCÉS SELON LA CLASSIFICATION CSO SUR LA PÉRIODE 2007-2017



Lancement du PAIR Pancréas

L'adénocarcinome du pancréas est le 6^e cancer en termes d'incidence (3,9 % des cas) avec plus de 11 600 nouveaux cas en 2012, également répartis entre hommes et femmes. L'incidence de ce cancer est en nette hausse depuis 1980 avec une augmentation de 2,3 % et 3,9 % par an respectivement (+247,7 % globalement entre 1980 et 2012) sans que les causes de cette augmentation soient connues. Cette augmentation constitue un problème de santé publique inquiétant. En effet, les projections font estimer qu'il sera, en 2040, la deuxième cause de mortalité par cancers, derrière le cancer du poumon.

La mortalité est quasiment stable chez l'homme, alors que chez la femme, on observe une légère augmentation.

La survie à 5 ans est très faible, de l'ordre de 5 %. En effet, l'absence de symptômes spécifiques et de méthodes de diagnostic précoce et l'absence de traitements efficaces entraînent un diagnostic tardif, et donc un retard dans la prise en charge des patients.

Lancé en mars 2017, cet appel à projets centré sur l'adénocarcinome du pancréas concerne des projets ayant pour ambition de répondre à des questions potentiellement issues de toutes les disciplines qui seront abordées par une approche transversale et intégrative afin d'améliorer les connaissances et la prise en charge de ce cancer.

Les questions actuelles posées à la recherche sur les cancers du pancréas ont été regroupées en 4 axes de recherche principaux :

- épidémiologie - génétique du cancer du pancréas ;
- biologie du cancer du pancréas ;
- améliorer les techniques et les stratégies de diagnostic précoce et de typage des cancers, déterminer les marqueurs pour prédire et évaluer la réponse au traitement ;
- accès au diagnostic et aux soins.

Les projets attendus devront prendre en compte ces différents axes, sans pour autant s'inscrire exclusivement dans l'un ou l'autre, afin de respecter le mieux possible une dimension pluridisciplinaire et transversale.

SIRIC : SITES DE RECHERCHE INTÉGRÉE SUR LE CANCER

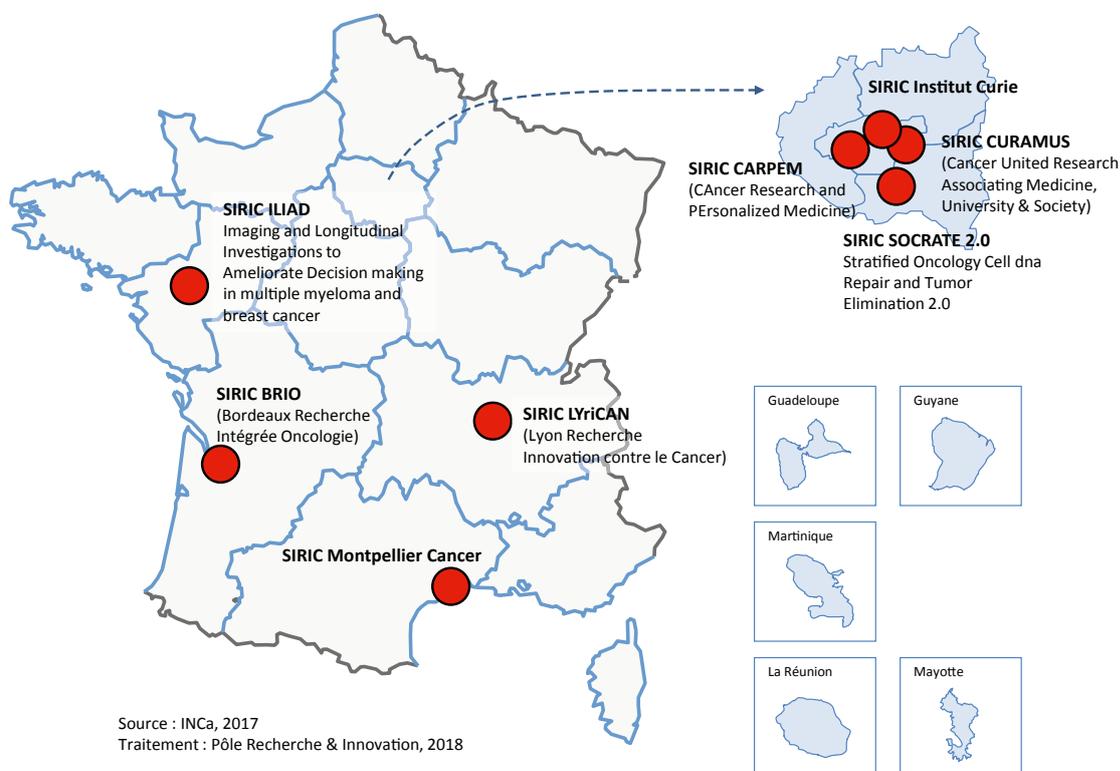
L'une des mesures phares du Plan cancer 2009-2013 portait sur le renforcement de la politique de structuration de la recherche pluridisciplinaire. Cette volonté a soutenu la labellisation de huit Sites de recherche intégrée sur le cancer (SIRIC) en 2011 et 2012. Les SIRIC regroupent au sein de plusieurs institutions partenaires d'un même site, des services médicaux, des équipes de recherche multidisciplinaire et des services communs performants. La création des SIRIC a permis l'élaboration et la conduite de programmes de recherche intégrée d'excellence, englobant l'ensemble du continuum de la recherche fondamentale, la recherche translationnelle, la recherche clinique et la recherche en sciences humaines et sociales. Favorisant les interactions pluridisciplinaires, les SIRIC ont facilité l'accélération du transfert d'innovations, pour des applications cliniques en cancérologie.

Afin de poursuivre la dynamique engagée, l'Institut national du cancer a lancé en 2017, en partenariat avec le ministère de la Santé (DGOS) et l'Inserm, un nouvel appel à candidatures pour la labellisation de SIRIC. Cette nouvelle campagne était ouverte non seulement aux structures précédemment labellisées, mais également à de nouveaux projets. À la suite d'une évaluation scientifique internationale, huit projets sur seize candidatures soumises ont été sélectionnés pour financement (Figure 11) :

- **SIRIC BRIO** – Bordeaux Recherche Intégrée Oncologie (Bordeaux)
- **SIRIC CARPEM** – CAncer Research for PErsonalized Medicine (Paris)
- **SIRIC CURAMUS** – CAncer United Research Associating Medicine, University & Society (Paris)

- **SIRIC ILIAD** – Imaging and Longitudinal Investigations to Ameliorate Decision making in multiple myeloma and breast cancer (Nantes-Angers)
- SIRIC Institut Curie (Paris)
- **SIRIC LYriCAN** : Manipulating cell plasticity for innovative cancer treatment (Lyon)
- SIRIC Montpellier Cancer (Montpellier)
- SIRIC SOCRATE 2.0 (Villejuif)

■ **FIGURE 11**
DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE DES SIRIC LABELLISÉS EN 2017

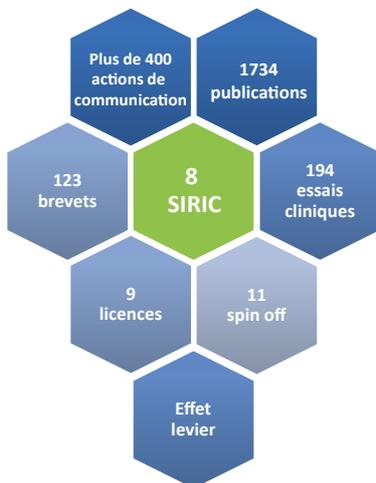


Les SIRIC nouvellement labellisés pour une durée de cinq ans devront remplir une triple mission d'intégration, de structuration et de valorisation :

- élaborer et conduire trois programmes précis de recherche intégrée d'excellence, menés au sein d'un réseau collaboratif national et international, dont la finalité ultime est une réduction de l'incidence du cancer et de sa mortalité et une meilleure prise en charge des patients atteints de cancers ;
- mettre en place les conditions nécessaires, en termes d'infrastructures et de ressources, pour mener une recherche répondant aux critères attendus d'excellence, d'innovation, d'intégration, de pluridisciplinarité et de transfert (plateformes technologiques, structures de soutien à la recherche, temps protégé, attractivité pour de nouveaux chercheurs, etc.) ;
- assurer la mise en application, la valorisation et la diffusion des résultats et des savoir-faire obtenus.

Bilan de la première labellisation des SIRIC chiffres clés

Avec comme objectifs d'élaborer et conduire des programmes de recherche intégrée, mais aussi d'assurer la diffusion des résultats de la recherche, la structuration des 8 SIRIC a permis d'optimiser et d'accélérer la production de connaissances et de favoriser leur transfert vers la clinique et leur application dans la prise en charge des cancers. À l'issue des cinq années de labellisation, le soutien des SIRIC a mené à :



Pour 64 M€ initialement investis, environ 175 M€ ont été obtenus grâce à d'autres subventions

Le financement de ces SIRIC est assuré conjointement par une dotation de l'Institut, de la DGOS et de l'Inserm. Le budget alloué à ce programme est d'environ 26 M€ pour les trois premières années de labellisation, dont 11,7 M€ par l'INCa, 12 M€ par la DGOS et 3,2 M€ par l'Inserm.

Labellisation des cancéropôles

La création des cancéropôles a été une mesure de structuration menée au cours du Plan cancer 2003-2007. Depuis, les cancéropôles se sont positionnés comme des acteurs reconnus dans le paysage de la recherche en cancérologie. En évoluant dans un contexte régional spécifique et en devant composer avec des orientations stratégiques locales, ils ont tissé des liens forts avec les acteurs régionaux pour assurer l'articulation entre politiques régionales et nationale. Si les cancéropôles doivent adapter leurs actions aux évolutions de la recherche en cancérologie, les missions qui leur ont été confiées s'inscrivent nécessairement sur le long terme. De ce fait, l'Institut a souhaité réaffirmer son pilotage des cancéropôles et prolonger leur labellisation pour une nouvelle période de cinq ans (Figure 12).

En 2017, en étroite collaboration avec les cancéropôles, l'INCa a fait évoluer leurs missions, tout en prenant en compte les forces et les spécificités de leur région ou interrégionales. Les actions mises en œuvre par chaque cancéropôle s'appuient sur un socle commun de missions dont les objectifs sont :

- inscrire la recherche en cancérologie dans une dynamique régionale en s'appuyant sur une connaissance approfondie de l'écosystème régional (recherche, santé, industrie, politique) ;
- faciliter les collaborations entre les chercheurs du cancéropôle (au sein d'une même discipline ou pluridisciplinaires) ;
- accompagner les chercheurs (aide à l'émergence de nouveaux projets, aide à l'élaboration de projets nationaux et internationaux, aide à la mobilité des jeunes chercheurs, etc.) ;
- valoriser scientifiquement et économiquement des résultats de la recherche.

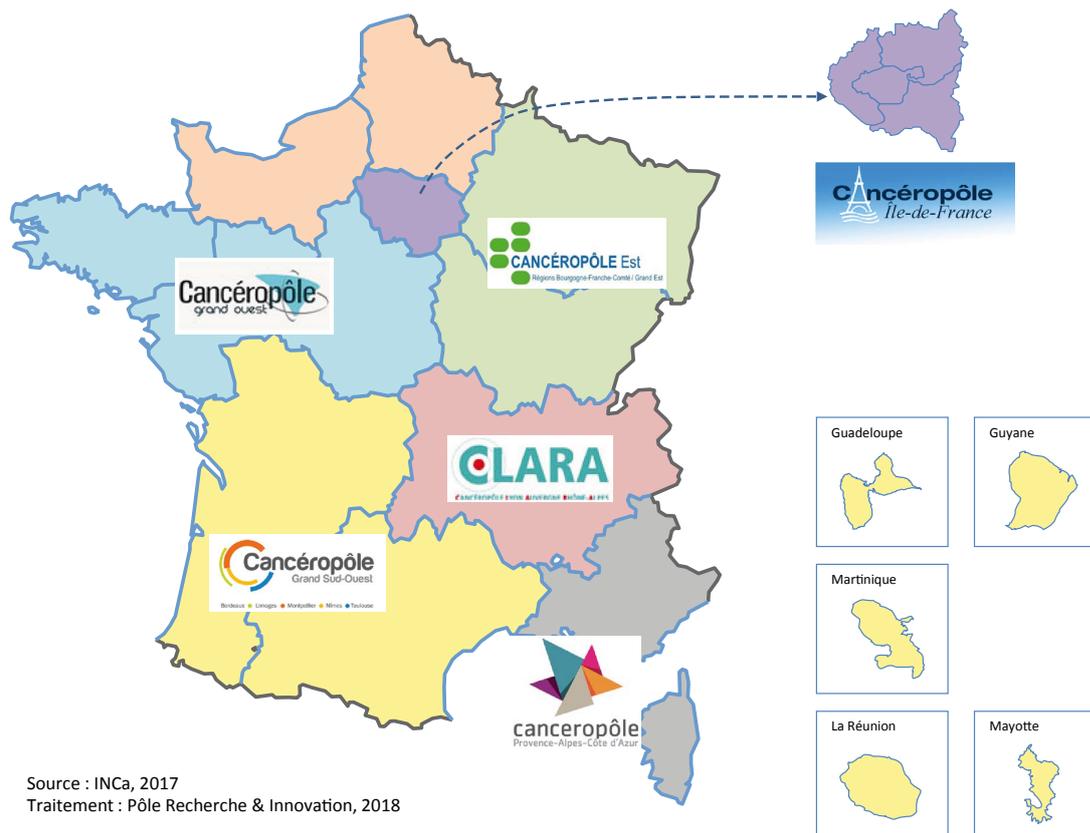
L'ensemble des actions, des modalités de mise en œuvre et des indicateurs de suivi associés ont été formalisés dans des contrats d'objectifs et de performance (COP) établis entre chaque cancéropôle et l'Institut. Ils permettront de suivre la mise en œuvre de ces actions et de s'assurer de leur cohérence avec la stratégie définie au niveau national. Le soutien financier de l'Institut s'élève à 16,5 M€ pour les trois premières années de labellisation.

Les bases clinicobiologiques (BCB)

En 2011, puis en 2012 et en 2013, l'INCa a lancé un appel à candidatures « Bases de données clinicobiologiques » (BCB), dont l'objectif était de stimuler, selon les recommandations faites aux tumorothèques, la fédération de différents acteurs pour constituer, autour d'une pathologie commune, des bases clinicobiologiques associées à des échantillons biologiques. Au total, 14 projets ont été sélectionnés pour être financés, pour un budget global de 8,1 M€ (Tableau 16).

Au-delà de la spécificité de chaque BCB, un modèle d'organisation a été défini avec les équipes BCB, pour répondre à de nouveaux besoins en recherche et en santé publique.

■ FIGURE 12
DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE DES CANCÉROPÔLES



■ TABLEAU 16
BASES DE DONNÉES CLINICOBIOLOGIQUES (BCB)

BCB	SITES DE CANCER	BCB	SITES DE CANCER
MELBASE	Mélanome	UroCCR	Cancer du rein
FR3LyS	Syndrome de Lynch/côlon rectum	Réseau CRB Foie	Foie
BCB Sarcomes	Sarcomes et tissus conjonctifs	BCB Glioblastomes	Glioblastomes/Système nerveux central
BIG-RENAPE	Carcinomes péritonéaux d'origine digestive	CANSOP	Prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire
BCBLYM	Lymphomes	CRYSTEM	Transplantation de moelle osseuse et thérapie cellulaire
BACAP	Pancréas	FIMBANK	Syndromes myéloprolifératifs
MESOBANK	Mésothéliomes	FREGAT	Carcinomes œsogastriques

L'INCa et le GIS IBiSA apportent un soutien conjoint aux bases clinicobiologiques

À la suite des recommandations du comité d'évaluation des BCB, l'INCa s'est associé au GIS IBiSA pour l'appel à projets « Centre de Ressources Biologiques (CRB) » 2017 d'IBiSA, dont un des objectifs principaux était de soutenir au développement et à la coordination de réseaux thématiques de CRB en lien avec des cohortes.

- Sur les quatre BCB candidates à l'appel à projets 2017 d'IBiSA et ayant été évaluées positivement par l'INCa, trois ont été retenues pour être soutenues. Chacune des organisations a reçu un soutien financier de 175 000 € pour deux ans (125 000 € de l'INCa + 50 000 € du GIS IBiSA).
- Par ailleurs, l'INCa a alloué un financement de 210 000 € aux deux BCB qui ont été mises en avant par le comité d'évaluation et qui ne s'étaient pas portées candidates à l'appel à projets IBiSA

L'objectif principal et la valeur ajoutée attendue d'une BCB est d'organiser la constitution, le développement et la gestion d'une cohorte prospective d'envergure nationale centrée sur une pathologie spécifique pour, d'une part analyser ses caractéristiques cliniques, biologiques, génomiques afin d'améliorer les connaissances de cette pathologie, et d'autre part étudier les modalités de diagnostic et les pratiques thérapeutiques pour affiner la prise en charge des patients. Il s'agit d'effectuer un suivi clinique et biologique d'une cohorte représentative de la population de patients atteints d'une pathologie spécifique, par la collecte, tout au long du parcours de soins de ces patients, d'un ensemble de données et d'échantillons biologiques.

2011-2013 :

14

BCB soutenues pour un
financement global de

8,1 M€

La base de données est constituée de données issues des dossiers et comptes rendus médicaux (caractéristiques cliniques, histopathologiques et biologiques, données de suivi (traitements, réponses aux traitements), et éventuellement associées à des données complémentaires (qualité de vie, conditions de travail, habitudes alimentaires) recueillies au moyen d'enquêtes réalisées auprès des patients. La collection d'échantillons biologiques est constituée à partir de reliquats de prélèvements effectués dans le cadre des soins courants, et au besoin avec des prélèvements complémentaires, afin de caractériser autant que possible l'état tumoral aux étapes clés du parcours de soins et de l'évolution de la maladie. La création d'un tel outil représente un atout majeur pour la réalisation de projets de recherche collaboratifs et pluridisciplinaires.

Six ans après le premier appel à candidatures, l'évaluation finale des projets de 2011 et 2012 a été menée par un comité d'évaluation scientifique, dont les principales remarques et recommandations sont :

- concernant les activités de « biobanking » en général, non limitées aux BCB, il y a une observation récurrente du faible pourcentage d'échantillons utilisés. Le comité recommande de communiquer avec les parties prenantes afin de « rationaliser » les activités de collecte selon une pertinence scientifique, puis de favoriser la communication et l'interaction avec la communauté scientifique ;
- les cohortes nécessitent des investissements dont la valeur ajoutée est complexe à évaluer. En raison de restrictions budgétaires importantes, la pertinence d'investir dans la création d'une nouvelle BCB ne peut être considérée qu'à un très haut niveau de stratégie nationale.

Les coûts générés par la gestion des cohortes sont significatifs et il n'y a pas de budgets récurrents, stables et dédiés à ces activités. À cet égard, le comité d'évaluation scientifique recommande d'encourager les BCB à rationaliser les activités d'inclusion selon une stratégie scientifique bien définie :

- l'INCa devrait apporter un soutien financier à court terme pour les BCB à fort potentiel et de conditionner ce soutien à l'exigence d'une stratégie scientifique

de niveau mondial et l'utilisation des ressources biologiques dans des projets de biologie moléculaire et d'épidémiologie ;

- soutenir le développement de l'interopérabilité des systèmes d'information à travers l'harmonisation des données, afin de faciliter la saisie des données et le partage des données ;
- l'intégration des activités de biobanque dans les programmes « BIG Data ». En effet, les ressources biologiques doivent être considérées comme des données moléculaires ou génomiques, nécessaires aux programmes d'analyse de données de masse.

Le comité a estimé que 6 bases de données clinicobiologiques sur 9 avaient atteint un niveau suffisant de structuration et pouvaient constituer des outils à forte valeur ajoutée pour la recherche sur le cancer. Il a donc recommandé à l'INCa de continuer à les soutenir.

Les BCB soutenues en 2013 seront évaluées selon les mêmes modalités, en 2018.

Programme de formation à la recherche fondamentale et translationnelle

La recherche fondamentale et translationnelle est également soutenue par un programme promouvant la formation et le perfectionnement professionnel à travers des financements de masters, thèses de doctorat ou de contrats postdoctoraux via un appel à candidatures dédié. Piloté par l'ITMO Cancer-Aviesan depuis 2012, ce programme vise à soutenir la formation complémentaire en recherche translationnelle et fondamentale sur le cancer des diplômés en médecine, pharmacie, odontologie et sciences vétérinaires. Le programme a été amendé en 2017 pour y inclure la recherche fondamentale.

En 2017, un financement total de 1,98 M€ a été alloué au soutien de 10 masters, 10 doctorats et 4 post-doctorats, dont 3 à l'étranger (Tableau 17).

■ **TABLEAU 17**
CARACTÉRISTIQUES DU PROGRAMME DE FORMATION À LA RECHERCHE FONDAMENTALE ET TRANSLATIONNELLE EN 2017

Objectifs	Promouvoir la formation d'étudiants, ou de jeunes diplômés, en médecine, pharmacie, odontologie et sciences vétérinaires dans le cadre de la recherche fondamentale et translationnelle, en finançant des masters, des thèses de doctorat ou des recherches post-doctorales.
Programmeur	ITMO Cancer-Aviesan
Opérateur	Inserm
Financier	Inserm pour l'ITMO Cancer-Aviesan
Financement	1,98 M€
Projets soumis	109
Projets sélectionnés	24
Taux de sélection	22 %



2017 :
24
bourses d'études attribuées pour un montant total de
1,98 M€

2007-2017 :
233
financements accordés pour un total de
16,6 M€

Depuis 2007, 233 financements ont été accordés en recherche fondamentale ou translationnelle sur le cancer (Figure 13).

Sur la période 2007-2017, plus de 40 % des financements ont été alloués à des projets dédiés à la compréhension des principes généraux de la transformation et de la progression tumorale. Les projets axés sur le développement d'approches thérapeutiques représentaient près de 30 % des projets. Les études liées à la détection précoce et au diagnostic ont représenté 22 % des allocations attribuées (Figure 14).

FIGURE 13
RÉPARTITION DES CANDIDATURES SÉLECTIONNÉES SELON LE DIPLÔME SUR LA PÉRIODE 2007-2016

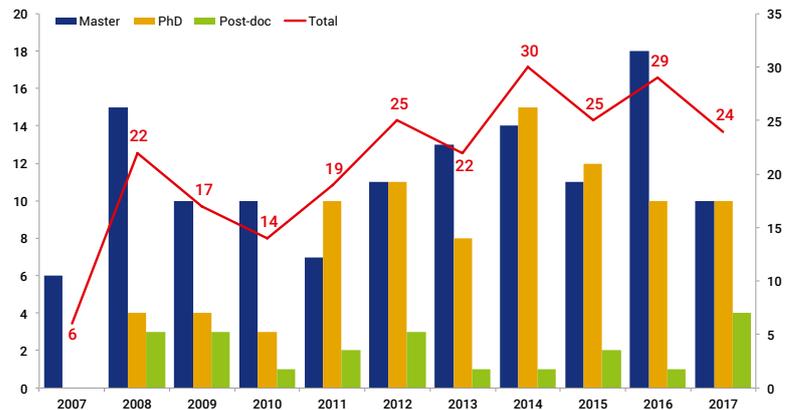
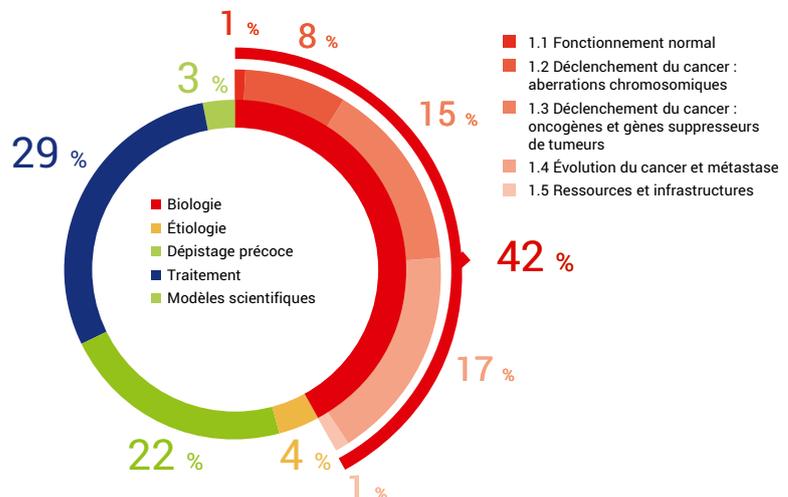


FIGURE 14
RÉPARTITION DES CANDIDATURES SÉLECTIONNÉES SELON LA CLASSIFICATION CSO SUR LA PÉRIODE 2007-2016



SOUTIEN À LA RECHERCHE CLINIQUE ET À L'ACCÈS À L'INNOVATION



Dans le cadre des plans cancer successifs, l'Institut national du cancer a mis en œuvre un ensemble d'actions visant à soutenir la recherche clinique à travers des appels à projets, des programmes spécifiques ayant pour but d'étendre les thérapies ciblées et la médecine personnalisée à tout patient atteint de cancer par la création d'infrastructures de soutien spécifiques. De plus, le soutien à la recherche clinique est également renforcé par la mise en place de collaborations internationales, de partenariats public-privé et le soutien de l'accès à l'innovation.

Le Programme hospitalier de recherche clinique national sur le cancer (PHRC-K)

La recherche clinique académique sur le cancer est organisée à travers un appel à projets annuel géré par l'INCa et financé par la DGOS (ministère de la Santé) : le programme hospitalier de recherche clinique national sur le cancer (PHRC-K).

Le programme PHRC finance des projets de recherche dont les objectifs concernent plus particulièrement :

- la mesure de l'efficacité des technologies de santé. Dans cet objectif, les recherches prioritairement financées sont celles qui, au moyen de méthodes comparatives contrôlées, randomisées ou non, contribueront à l'obtention de recommandations de fort impact ;
- l'évaluation de la sécurité, de la tolérance ou de la faisabilité de l'utilisation des technologies de santé chez l'être humain.

En accord avec le Plan cancer 2014-2019, les orientations du PHRC-K 2017 concernent plus particulièrement :

- les domaines touchant aux formes avancées des maladies tumorales, l'oncogériatrie et l'oncopédiatrie ;
- les projets de recherche portant sur des modifications de comportement individuel ou collectif, ou explorant des approches médicamenteuses dans la prévention des risques de cancer ;

2017 :
39
projets de recherche clinique
ont été financés sur 184 soumis
pour un budget total de
21,89 M€

- les travaux intégrant l'évaluation de la qualité de vie (pendant et/ou après la maladie) ;
- les associations médicamenteuses entre plusieurs molécules ciblées ou entre molécules ciblées et chimiothérapie/ou radiothérapie ;
- la validité clinique de l'efficacité des technologies de santé innovantes dans les domaines thérapeutiques ou diagnostiques ;
- l'augmentation de la survie des patients ;
- la réduction de la toxicité des traitements à moyen et long terme, son évaluation, en particulier chez les enfants et les adultes jeunes ;
- l'évaluation des séquelles dues aux traitements ou à la maladie, et les moyens de les réduire ;
- les soins palliatifs ;
- les méta-analyses portant sur des domaines où des questions concernant l'efficacité de choix thérapeutiques controversés existent.

Comme le recommande le Plan cancer 2014-2019, la participation des intergroupes coopérateurs est attendue, en particulier dans la proposition et la conduite d'essais cliniques visant à répondre aux grandes questions thérapeutiques : l'augmentation de la survie et la réduction des effets indésirables, notamment tardifs, des traitements. Environ 50 % du budget seront consacrés à des projets de grande ampleur menés par les intergroupes coopérateurs.

LE PROGRAMME EN 2017

En 2017, 184 lettres d'intention ont été soumises au programme PHRC-K et 39 projets ont été sélectionnés pour un financement global de 21,89 M€ (Tableau 18).

■ **TABLEAU 18**
**PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DU PROGRAMME HOSPITALIER
DE RECHERCHE CLINIQUE SUR LE CANCER (PHRC-K) EN 2017**

Objectifs	Évaluer la sécurité, la tolérance, la faisabilité de l'utilisation des technologies de santé chez l'homme. Mesurer l'efficacité des technologies de santé.
Programmateurs	INCa/Ministère de la Santé (DGOS)
Opérateur	INCa
Financier	Ministère de la Santé (DGOS)
Financement	21,89 M€
Projets soumis	184
Projets sélectionnés	39
Taux de sélection	21 %

En accord avec les objectifs du programme, les projets retenus visent principalement à évaluer les innovations thérapeutiques et les nouvelles technologies de santé (Tableau 19).

Par rapport à 2016, on note toujours une augmentation du pourcentage de projets financés dans les domaines suivants :

- chirurgie : 13 projets (33 %) versus 9 (21 %) ;
- pédiatrie : 5 projets (13 %) versus 4 (10 %) ;
- gériatrie : 4 projets (10 %) et aucun en 2016.

■ **TABLEAU 19**
TYPES DE PROJETS SÉLECTIONNÉS DANS LE PHRC-K EN 2017

	Nombre de projets sélectionnés ³
Traitement médicamenteux	21
Immunothérapie	2
Chirurgie et autres approches instrumentales innovantes	13
Radiothérapie	5
Imagerie (dont TEP)	7
Biomarqueurs (diagnostic, pronostic)	8

3. Certains projets pouvant être classés dans plusieurs catégories, le total est supérieur à 39.

LE PROGRAMME SUR LA PÉRIODE 2007-2017

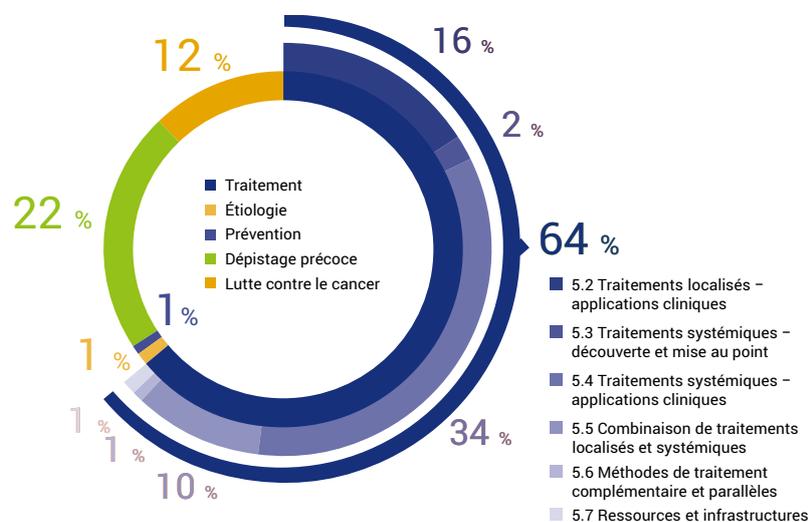
Depuis 2007, 2 355 projets ont été soumis au PHRC-K et 560 sélectionnés pour plus de 208 M€. Le taux de sélection pour cet appel à projets est de 24 % (Tableau 20).

■ **TABLEAU 20**
ÉVOLUTION DE LA SÉLECTION ET DU FINANCEMENT DU PHRC-K SUR LA PÉRIODE 2007-2017

Année	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	TOTAL
Financement (en M€)	14,10	15,68	17,94	20,18	21,00	19,30	17,14	21,06	20,14	19,69	21,89	208,12
Projets soumis	213	193	218	222	285	226	240	196	186	192	184	2 355
Projets sélectionnés	76	50	52	59	62	54	44	45	37	42	39	560
Taux de sélection	36 %	26 %	24 %	27 %	22 %	24 %	18 %	23 %	20 %	22 %	21 %	24 %

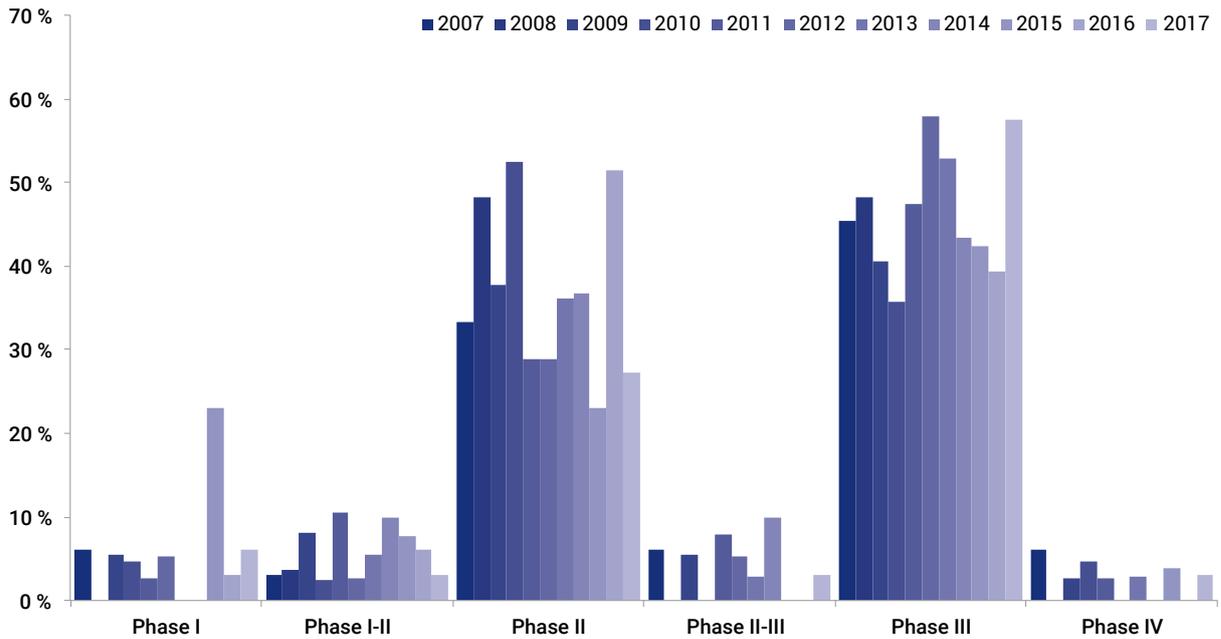
L'analyse CSO des projets financés sur la période 2007-2017 montre que la majorité des projets financés concerne les traitements (64 %), et plus particulièrement les applications cliniques de nouvelles approches systémiques et localisées (54 % et 25 %, respectivement). Par ailleurs, les études portant sur le dépistage précoce et la prise en charge des patients et survie représentent respectivement 22 % et 12 % (Figure 15).

■ **FIGURE 15**
RÉPARTITION DES PROJETS FINANCÉS AU PHRC-K SELON LA CLASSIFICATION CSO SUR LA PÉRIODE 2007-2017



■ FIGURE 16

DISTRIBUTION DES PROJETS SÉLECTIONNÉS SELON LA PHASE DE DÉVELOPPEMENT SUR LA PÉRIODE 2007-2017



Sur la période 2007-2017, les projets financés selon la phase de développement étaient majoritairement des projets de phase II (de 23 à 52 %) et de phase III (de 39 à 58 %) (Figure 16). Cela met en évidence la complémentarité entre les différents programmes de recherche, les CLIP² et les programmes sur les thérapies innovantes portant spécifiquement sur les phases précoces.



Séminaire de restitution du PHRC-K sur les cancers urologiques

Afin de suivre, promouvoir et valoriser les projets financés dans le cadre du PHRC cancer, l'INCa a organisé, en novembre 2017, un séminaire de restitution des projets financés dans le domaine de l'urologie. Organisé en parallèle du 111^e congrès de l'Association française d'urologie (AFU), ce séminaire

a permis de présenter les résultats de 11 projets de recherche clinique, en particulier sur le diagnostic, la biologie, l'imagerie et les traitements et ceci pour différents cancers urogénitaux (prostate, rein, tumeurs germinales).

Cette action de valorisation des projets soutenus sera reconduite annuellement.

Initiatives pour la médecine de précision

PROGRAMME AcSé

Lancé en 2013 et partie intégrante du deuxième Plan cancer, le programme AcSé met à disposition des patients en échec thérapeutique un Accès Sécurisé et évalué à des thérapies innovantes, ciblées sur leur particularité biologique hors indication approuvée.

Le programme AcSé se fonde sur plusieurs principes :

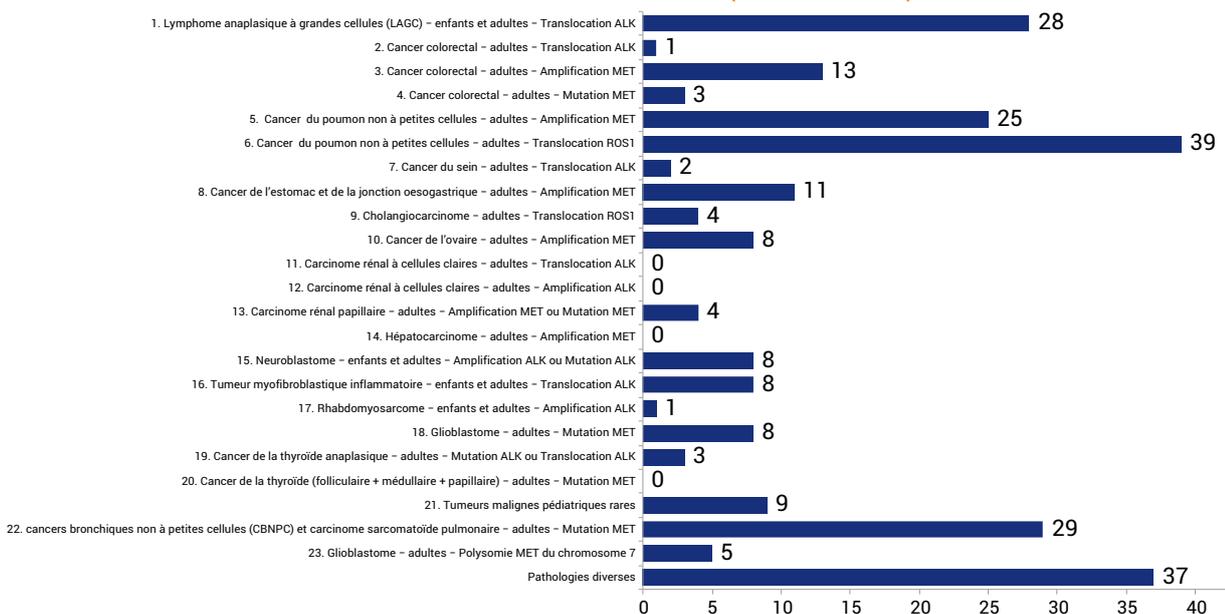
- la sécurité des patients, car il leur permet de bénéficier, dans un cadre contrôlé, de traitements anticancéreux adaptés à la fois au profil de leur tumeur et aux éventuelles cibles moléculaires identifiées par les 28 plateformes de génétique moléculaire, et permet d'étudier l'intérêt de ces molécules innovantes, en termes d'efficacité et de tolérance ;
- l'équité d'accès aux traitements sur l'ensemble du territoire français ;
- le principe de non-concurrence, car ce programme ne s'inscrit qu'en complément des essais cliniques déjà disponibles et ne se substitue pas aux programmes de recherche et de développement des sociétés pharmaceutiques.

Cinq essais ont été mis en place depuis 2013 :

- **AcSé-Crizotinib**, ouvert en 2013, prescrit aux patients adultes souffrant d'un cancer du poumon et présentant comme altération moléculaire, une translocation du gène *ALK*. Cet essai a permis de traiter 246 patients présentant une ou plusieurs des altérations moléculaires ciblées par la molécule (*ALK*, *MET* et *ROS1*) dans plus de 20 types de cancer différents (Figure 17).

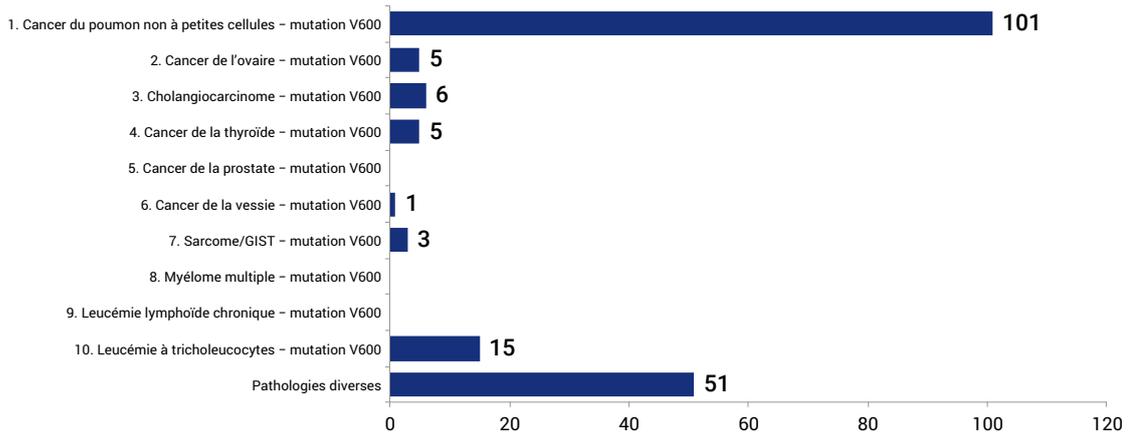
■ FIGURE 17

AcSé-CRIZOTINIB : PRÉSENTATION DES INCLUSIONS PAR COHORTES (DÉCEMBRE 2017)



■ FIGURE 18

AcSé- VEMURAFENIB : PRÉSENTATION DES INCLUSIONS PAR COHORTES (DÉCEMBRE 2017)



AcSé-Crizotinib :

246
patients inclus

Les premiers résultats mettent en évidence l'efficacité du crizotinib dont l'indication pourrait être étendue à différents types de cancer, tels que les lymphomes anaplasiques, les adénocarcinomes œsogastriques, les cancers de l'estomac ou certains sarcomes.

- **AcSé-Vemurafenib**, mis en place en 2014 et ouvert aux inclusions jusqu'au 31 octobre 2018. Ce médicament est indiqué dans le traitement des mélanomes chez les patients présentant la mutation *V600-BRAF*. Cet essai a permis de traiter 187 patients présentant une mutation *BRAF* (non spécifique) dans plus de 10 types de cancers différents (Figure 18).

- **AcSé-eSMART (European Proof-of-concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed of Refractory Tumors in children)**, ouvert en juillet 2016 et premier essai clinique entièrement dédié aux enfants. Il met à disposition, simultanément, plusieurs thérapies ciblées dans un même essai clinique pour les enfants et adolescents porteurs de cancers réfractaires ou en rechute, en fonction du profil moléculaire de leur tumeur systématiquement recherché dans le cadre d'un projet de recherche clinique soutenu au PHRC-K en 2014, le projet MAPPYACTS. En 18 mois, 84 enfants ont été inclus dans cet essai clinique innovant (Figure 19).

AcSé-Vemurafenib :

187
patients inclus

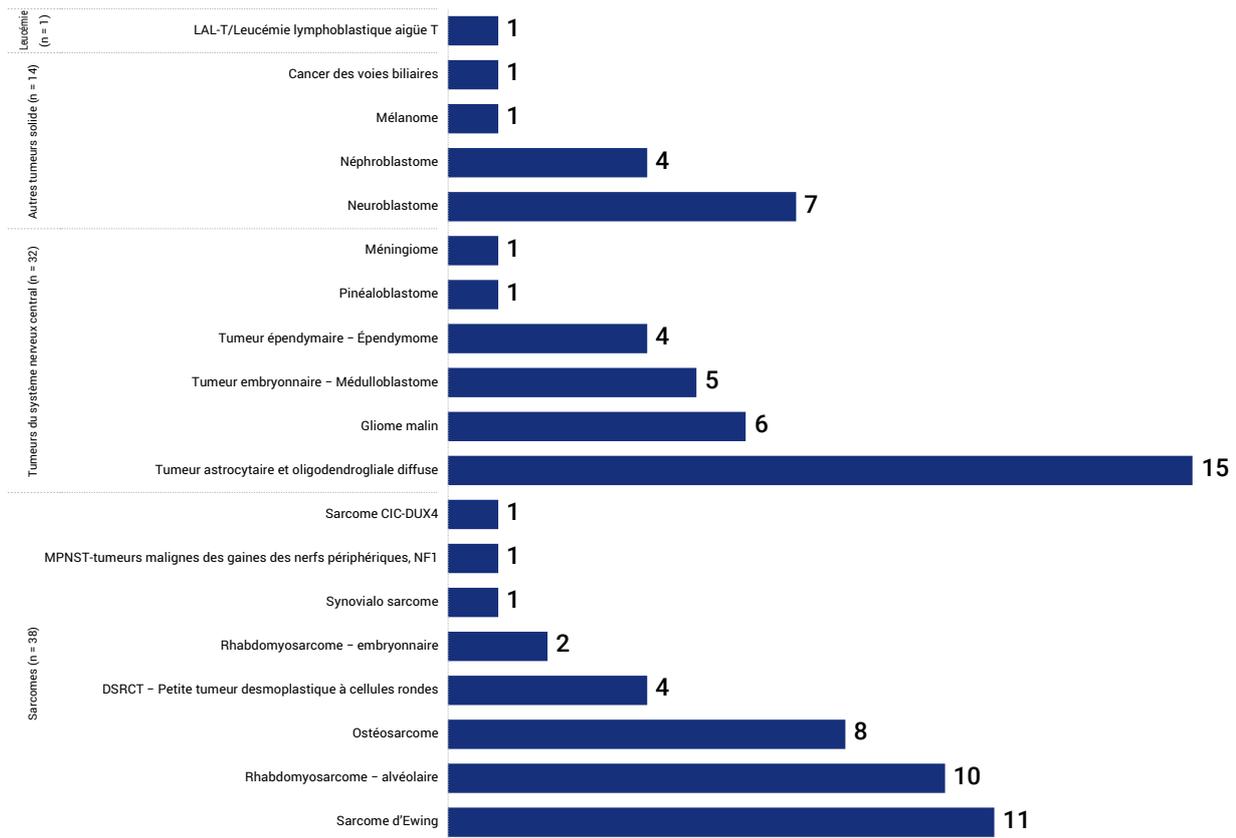
AcSé-eSMART :

81
enfants inclus

- L'émergence de l'immunothérapie comme nouvelle stratégie thérapeutique en oncologie a conduit à l'élaboration du quatrième et cinquième essai du programme AcSé. Ces deux essais **AcSé-Nivolumab** et **AcSé-Pembrolizumab** ont été ouverts en mai 2017 et ont pour objectif d'évaluer deux agents anti-PD-1 dans le traitement de certains cancers rares, en s'appuyant sur l'organisation des réseaux cancers rares labellisés par l'Institut national du cancer.

Ainsi, les patients atteints d'un cancer rare bénéficient également d'un accès sécurisé à l'innovation par immunothérapie anti-PD-1, et les données scientifiques sur ces nouvelles molécules seront recueillies dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. Ces deux essais portent sur 12 types de cancers rares (cohortes) et visent à inclure sur trois ans près de 550 patients en échec thérapeutique. À ce jour, 58 et 55 patients ont été respectivement inclus dans ces deux essais.

FIGURE 19
AcSé-ESMART PRÉSENTATION DES INCLUSIONS PAR HISTOLOGIE (DÉCEMBRE 2017)



Visibilité internationale du programme AcSé

Trois congrès :

- AACR 2017 : Communication orale : European pediatric precision medicine program in recurrent tumors : first results from MAPPYACTS molecular profiling trial towards AcSe-ESMART proof-of-concept study
- ITCC 2017 : Communications orales
 - Clinical Sequencing Programs - What's after profiling? AcSé-ESMART and other targeting trials ;
 - Cell cycle, apoptosis and metabolics - Enasidenib (AG-221) ITCC-057 - ESMART Arm I ;

- Cancer immunotherapy for pediatric malignancies : where to go? Checkpoint inhibitors alone and combinations : Nivolumab + Cyclophosphamide ITCC-057 - ESMART Arm G ;
- Signal transduction : AZD2014 + Selumetinib ITCC-057 - ESMART Arm H.
- ASH 2017
 - Communication orale : Vemurafenib in advanced patients with Hairy Cell Leukemia (HCL) : results of the AcSé phase II trial ;
 - Poster : Crizotinib in advanced ALK+ Anaplastic Large Cell Lymphoma in children and adults : results of the AcSé phase II trial.

L'enjeu des CAR T-Cells

Les résultats prometteurs de la thérapie par transfert adoptif de lymphocytes T autologues modifiés (*CAR T-cells*) dans les leucémies et les lymphomes à cellules B ont repositionné l'immunothérapie comme une arme majeure dans le traitement du cancer. Les développements technologiques et l'ingénierie permettent désormais de sélectionner des lymphocytes T et de les modifier génétiquement, permettant ainsi aux lymphocytes T du patient de cibler ses propres cellules tumorales.

L'exemple le plus intéressant est la thérapie avec les *CAR T-cells* ciblées contre le CD19 dans les leucémies aiguës lymphoblastiques et les lymphomes à cellules B. Sur la base de ces résultats, la Food and Drug Administration des États-Unis (FDA) a approuvé deux immunothérapies avec l'anti-CD19 : KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) de Novartis en août 2017 et YESCARTA[®] (axicabtagene ciloleucel) de Kite Pharma en octobre 2017.

Les *CAR T-cells* ont, jusqu'à maintenant, été utilisées dans un nombre restreint de centres

en France, dans le contexte d'un développement clinique de ces médicaments mené par les industriels (Hôpitaux Saint-Louis et Robert Debré de l'AP-HP à Paris pour le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques et Lyon-Sud pour le traitement des lymphomes).

Ces approches thérapeutiques soulèvent une grande attente, tant de la part des cliniciens que des patients, bien qu'elles ne soient cependant pas encore entièrement maîtrisées ni optimisées. Il est nécessaire de développer les thérapies *CAR T-cells*, notamment en identifiant les antigènes cibles appropriés dans les tumeurs solides, d'améliorer la compréhension des toxicités liées au traitement, et mettre en place des processus de fabrication cellulaire. L'INCa suit de très près les enjeux concernant l'utilisation des *CAR T-cells* afin d'anticiper le déploiement de cette nouvelle approche thérapeutique sur le territoire français. À ce jour, 4 projets sur les *CAR T-cells* ont été financés par l'Institut national du cancer.

À la demande de la ministre de la Santé, l'INCa a réuni l'ensemble des acteurs impliqués dans l'utilisation et la recherche sur les *CAR T-cells* afin d'engager des discussions et proposer des pistes de travaux à mener.

LE SÉQUENÇAGE DE NOUVELLE GÉNÉRATION (NGS) POUR LES APPLICATIONS CLINIQUES

Depuis 2003 et 2006 respectivement, l'INCa soutient la structuration et coordonne les missions de 25 laboratoires d'oncogénétique (génétique constitutionnelle) et de 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers (génétique tumorale). Afin de faire face au nombre croissant d'examen requis, l'Institut accompagne également depuis 2013 la mise en place et le déploiement du séquençage à haut débit (NGS) sur un panel de gènes à visée diagnostique.

Ainsi, en 2013, 7 équipes référentes en bio-informatique ont été sélectionnées et soutenues pour améliorer le partage d'expérience et établir des bonnes pratiques dans le domaine. Ces équipes ont pour vocation d'apporter leur expertise aux autres laboratoires, de développer ou de valider des solutions d'analyse et d'animer le travail en réseau des bio-informaticiens. Des pipelines d'analyse dédiés à chaque type d'activité ont par exemple été développés et les premiers transferts de technologies ont débuté en 2016 et 2017 afin de permettre aux différentes équipes des plateformes de génétique moléculaire des cancers et des laboratoires d'oncogénétique de se les approprier. Des formations à l'utilisation de ces pipelines ont également été menées. Les efforts réalisés depuis 2013 par les équipes référentes en bio-informatique devront être maintenus afin de poursuivre les travaux en cours, mais également pour répondre aux nouveaux besoins émergents tels que l'assurance qualité en bio-informatique ou bien le développement d'outils d'aides à l'interprétation médicale des variants identifiés par NGS.

AcSé-Nivolumab :

58

patients inclus

AcSé-Pembrolizumab :

55

patients inclus

Par ailleurs, trois guides consacrés directement au NGS ont été publiés :

- le premier apporte une aide dans la démarche de validation technique du NGS en vue de son accréditation selon la norme ISO 15189 (mars 2016⁴) ;
- le deuxième correspond à un modèle de compte rendu qui se concentre sur les résultats des tests en génétique tumorale, définit les bonnes pratiques pour la classification des variants identifiés par NGS, visant à améliorer les informations fournies au médecin prescripteur et à faciliter la standardisation des données et leur intégration dans le dossier communicant en cancérologie (DCC) (septembre 2016⁵) ;
- le dernier fournit des recommandations sur la conception de logiciels pour le diagnostic clinique par NGS et vise à simplifier la qualification des outils développés pour les applications NGS par les laboratoires accrédités (février 2018⁶).

Ces actions ont permis de :

- déployer le NGS pour le diagnostic clinique sur l'ensemble du territoire ;
- offrir des tests génétiques à un nombre croissant de patients (Tableaux 21 et 22) ;
- tester un plus grand nombre de gènes ;
- contrôler les délais de réponse des laboratoires.

4. Séquençage de nouvelle génération d'un panel de gènes pour l'analyse en génétique somatique/Validation de la méthode, INCa (2016).
5. Modèle de compte rendu de génétique moléculaire pour la recherche de mutations somatiques dans les tumeurs solides, INCa (2016).
6. Conception de logiciels pour le diagnostic clinique par séquençage haut-débit, INCa (2018).

■ **TABLEAU 21**

BILAN 2007-2017 DES PRINCIPAUX TESTS GÉNÉTIQUES RÉALISÉS PAR LES PLATEFORMES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE DES CANCERS

CANCER	BIOMARQUEURS OU TECHNOLOGIE	ACCÈS À AU MOINS UN TEST GÉNÉTIQUE	
		ANNÉE DE DÉMARRAGE CONCERNÉE	NOMBRE DE PATIENTS
Poumon	<i>EGFR</i> , Translocation <i>ALK</i> , <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>HER2</i> , <i>PI3KCA</i> , Translocation <i>ROS1</i> , NGS	2008	1 269
Côlon – Rectum	<i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>NRAS</i> , MSI, Méthylation <i>MLH1</i> , NGS	2007	1 100
Sein	<i>HER2</i> , NGS	2008	5 416
Leucémie myéloïde chronique	<i>BCR-ABL</i> , caryotype, FISH, NGS	2008	6 171
Mélanome	<i>BRAF</i> , <i>NRAS</i> , <i>KIT</i> , NGS, CGH	2010	651
Lymphome	Caryotype, FISH, CGH, cycline D1, <i>BCL1/JH</i> , <i>BCL2/JH</i>	2009	2 180
Myélome multiple	Caryotype, FISH, CGH, NGS	2008	2 557
Leucémie aiguë lymphoblastique ou myéloblastique	caryotype, FISH, <i>FLT3</i> , <i>NPM</i> , <i>CEBPA</i> , <i>IDH1</i> , <i>IDH2</i>	2008	2 757
Sarcome	Translocations, amplification <i>MDM2/CDK4</i> , CGH, NGS	2008	1 360
Leucémie lymphocytaire chronique	Caryotype, FISH, IgVH, <i>TP53</i> , NGS	2008	1 799
Tumeurs stromales gastro-intestinales	<i>KIT</i> , <i>PDGFRA</i> , NGS	2007	701

En 2017 : au sein des
28
plateformes de génétique
moléculaire des cancers,
85 931
patients testés dont
46 184 patients par NGS (54 %)

Au sein des
25
laboratoires d'oncogénétique,
25,92 %
des patients ont été testés
par NGS (27 120)

■ TABLEAU 22
BILAN 2007-2017 DES PATIENTS ET APPARENTÉS
TESTÉS PAR LES LABORATOIRES D'ONCOGÉNÉTIQUE

	2007	2017
Patients testés	9 967	29 404
Patients porteurs d'une altération génétique constitutionnelle	1 857	3 760
Apparentés testés	4 140	11 744
Apparentés porteurs d'une altération génétique constitutionnelle	1 628	4 977

GRUPE INTER-SIRIC OSIRIS SUR LE PARTAGE DES DONNÉES

L'avènement de la médecine de précision a marqué un tournant dans la voie d'une meilleure compréhension du cancer et a permis de générer une grande quantité de données biologiques et cliniques. Dans ce contexte, le décloisonnement des données et leur partage entre les différents centres est devenu un véritable enjeu. De nombreuses initiatives locales et internationales ont déjà été rapportées avec des approches diverses pour le partage ponctuel ou longitudinal des données. On peut citer notamment les projets CABIG (NCI), Global alliance for Genomic Health GA4GH (coalition internationale), ICGC ARGO. La principale difficulté associée au partage de données résulte de l'hétérogénéité des données et des systèmes informatiques utilisés.

Le groupe inter-SIRIC OSIRIS (GrOupe inter-Siric sur le paRtage et l'Intégration des données) propose une approche nationale évolutive s'appuyant sur les données issues des essais cliniques menés en France.

Les premiers travaux du groupe de travail OSIRIS ont été de définir des modèles séquentiels de la représentation du cancer et de la réponse thérapeutique : un modèle clinique et un modèle « omique ». Les modèles développés devraient permettre de structurer les données, d'établir des liens avec les référentiels

Projet pilote OSIRIS

En 2017, l'Institut a financé l'étude de preuve de concept devant débuter en 2018 et présentant trois objectifs :

- technique : valider les modèles et tester les terminologies utilisées sur des données réelles auprès d'un petit nombre de patients inclus dans 7 essais cliniques d'oncologie et d'oncohématologie (ProfiLER, BIP, SHIVA, SAFIR01, MOSCATO, PerMed et GRAALL). Cette étude vise également à mettre en place et à tester une interface dédiée entre les centres, qui fourniront les données issues de leurs essais de médecine de précision respectifs. L'étude devrait permettre d'interroger les données de différents centres pour répondre à des questions scientifiques ;
- réglementaire : réaliser les démarches réglementaires de manière concertée par les

différents sites participants et les faire valider par les autorités de régulation (CNIL) ;

- organisationnel : définir les modalités d'interrogation et de valorisation des données (gouvernance). Cela conduirait à la publication de modèles et d'éléments destinés à servir de base pour le partage des données des prochains essais de médecine de précision.

Ainsi, le projet pilote OSIRIS devrait augmenter significativement le potentiel de recherche en s'intégrant dans l'approche du Big Data et en constituant une condition préalable au développement de l'intelligence artificielle en oncologie.

Ce travail devrait également contribuer à la mise en place d'un système national de collecte de données cliniques et génomiques dans le cadre des soins de courant, notamment en vue du Plan France Médecine Génomique 2025.

existants et d'agrèger un certain nombre de classifications référentes, assurant l'évolutivité du projet, ainsi qu'une ouverture profil internationale. En 2017, le groupe de travail OSIRIS a proposé un set minimal de données cliniques et biologiques à partager, disponible sur le site <https://github.com/siric-osiris/OSIRIS>.

ESSAIS CLINIQUES NATIONAUX PHARE ET SIGNAL PROMUS PAR L'INCa

En 2006, l'INCa a mis en place l'étude nationale randomisée dans le cancer du sein PHARE (Protocole d'Herceptin® Adjuvante Réduisant l'Exposition) dont l'objectif est d'optimiser la durée du traitement adjuvant par trastuzumab du cancer du sein HER2 comparant 6 mois à 12 mois de traitement chez toutes les patientes recevant l'Herceptin® en situation adjuvante. En 2009, l'INCa a mis en place une cohorte nationale dans le cancer du sein SIGNAL qui a pour objectif d'identifier et de valider, par une approche pan-génomique, des facteurs génétiques de prédisposition à différents sous-types de cancer du sein ainsi que des facteurs prédictifs de toxicité ou de sensibilité au traitement (Tableau 23).

■ **TABLEAU 23**
CARACTÉRISTIQUES DES PROTOCOLES PHARE ET SIGNAL

ACRONYME	PHARE	SIGNAL
Titre	Protocole d'Herceptin® Adjuvante Réduisant l'Exposition : Essai randomisé comparant 6 mois à 12 mois de traitement chez toutes les patientes recevant l'Herceptin® en situation adjuvante	Étude d'identification de déterminants génétiques de résistance/sensibilité et/ou de toxicité aux traitements en situation adjuvante et de déterminants génétiques prédisposant au cancer du sein.
Promoteur	Institut national du cancer	Institut national du cancer
Phase	III multicentrique, randomisé	génétique, cohorte prospective, multicentrique
Nombre de patientes incluses	3 382	9 364 (incluant 900 patientes de l'essai PHARE)
Nombre de centres	156	120
Collaboration		ICGC (International Cancer Genome Consortium)
Durée de l'étude	Inclusion : 51 mois/suivi : 10 années (dernière visite de suivi attendue : 04/2020)	Inclusion : 3 ans/suivi : 5 ans (dernière visite de suivi attendue : 10/2019)
Objectifs de l'étude	Comparaison de l'effet sur la durée avant progression d'un traitement 6 mois par Herceptin versus traitement 12 mois par Herceptin chez des patientes déjà traitées par Herceptin pendant 6 mois.	<ul style="list-style-type: none"> ● identifier des déterminants de résistance ou sensibilité après un traitement adjuvant incluant l'Herceptin® ; ● identifier des déterminants de toxicité cardiaque après un traitement adjuvant incluant l'Herceptin® ; ● identifier des déterminants génétiques prédisposant à différents types du cancer du sein : HER2+, triple négatif, RH+ ; ● identifier des déterminants génétiques prédisposant au cancer du sein.

De par leur taille et leur niveau d'informations cliniques, ces deux études ont permis de constituer une collection de plus de 80 000 échantillons biologiques, représentant une ressource mondiale unique de données sur le cancer du sein.

L'analyse statistique de l'essai PHARE a été publiée en 2013 dans *Lancet Oncology*⁷. Les résultats n'ont pas conclu à l'hypothèse de non-infériorité du bras 6 mois par rapport au bras 12 mois de traitement par trastuzumab.

7. Xavier Pivot et al. (2013) 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE) : A randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2013 Jul ; 14(8):741-8. doi : 10.1016/S1470-2045(13)70225-0.

Patientes incluses

PHARE :

3 382

SIGNAL :

9 364

SIGNAL/PHARE :

80 511

échantillons biologiques
issus de la collection

SIGNAL/PHARE

2013-2017 :

8 publications
et 2 en préparation

Une seconde analyse statistique est prévue pour 2018. Les analyses des données des études SIGNAL/PHARE ont abouti à 6 publications entre 2013-2017 dans les champs suivants : traitements et cardiotoxicité, GWAS et SNP.

TRAITEMENT ET CARDIOTOXICITÉ

Kramar et al.⁸ ont démontré, que dans des groupes à très faible risque, le bénéfice potentiel de la durée standard du traitement par trastuzumab était suffisamment faible pour indiquer un traitement standard optimal.

L'essai PHARE⁹ a confirmé que l'incidence des toxicités cardiaques reste faible et généralement réversible après traitement par trastuzumab.

Les résultats présentés dans l'article Pivot et al.¹⁰ suggèrent qu'il n'existe pas de différence en termes de survie globale et de survie sans progression pour les patientes traitées par trastuzumab et chimiothérapie en séquentiel ou en concomitant.

GWAS

La première étude¹¹ montre une association forte entre le locus *FGFR2* et le statut ER des patientes *HER2*-negative atteintes du cancer du sein. Cette association permet de mieux comprendre l'influence biologique et clinique potentielle du polymorphisme génétique dans les tumeurs du sein.

L'autre étude GWAS¹² souligne que les caractéristiques constitutionnelles ne sont pas fortement associées à l'émergence du statut *HER2*-positif contrairement aux autres sous-types du cancer du sein.

SNP¹³

Les résultats montrent qu'un score de risque basé sur 94 SNP n'était pas associé aux caractéristiques du cancer du sein, aux sous-types de cancer. Les auteurs émettent l'hypothèse que le pronostic et les sous-types de cancer du sein sont déterminés par des facteurs génétiques constitutionnels. Cette étude suggère donc qu'un score basé sur les SNP associés au risque de cancer du sein n'est pas associé au pronostic.

De plus, une étude portant sur les tumeurs du sein *HER2*-positives dans les études PHARE et SIGNAL a été publiée dans le cadre du programme ICGC¹⁴. Les résultats ont permis de réaliser une classification fine de ces tumeurs et d'identifier 4 sous-groupes d'expression génétique distincts. Le séquençage complet du génome de 64 tumeurs a montré des profils d'altérations génomiques différents dans les 4 sous-groupes de tumeurs, confirmant ainsi que les tumeurs *HER2+* constituent un ensemble de sous-types différents de cancers.

8. Kramar et al. (2014). Trastuzumab duration effects within patient prognostic subgroups in the PHARE trial. *Ann Oncol.* 2014 Aug ; 25(8):1563-70. doi : 10.1093/annonc/mdu177.
9. Pivot et al. (2015). Cardiac toxicity events in the PHARE trial, an adjuvant trastuzumab randomised phase III study. *Eur J Cancer.* 2015 Sep ; 51(13):1660-6. doi : 10.1016/j.ejca.2015.05.028.
10. Xavier Pivot et al. (2017). Superimposable outcomes for sequential and concomitant administration of adjuvant trastuzumab in *HER2*-positive breast cancer : results from the SIGNAL/PHARE prospective cohort. *Eur J Cancer.* 2017 Aug ; 81 : 151-160. doi : 10.1016/j.ejca.2017.05.020. Epub 2017 Jun 16.
11. Cox DG et al. (2016). GWAS in the SIGNAL/PHARE clinical cohort restricts the association between the *FGFR2* locus and estrogen receptor status to *HER2*-negative breast cancer patients. *Oncotarget.* 22 ; 7(47):77358-77364. doi : 10.18632/oncotarget.12669.
12. Pivot X et al. (2017). Constitutional variants are not associated with *HER2*-positive breast cancer : results from the SIGNAL/PHARE clinical cohort. *NPJ Breast Cancer.* 23 ; 3:4. doi : 10.1038/s41523-017-0005-y. eCollection 2017.
13. Curtit et al. (2017). Assessment of the prognostic role of a 94-single nucleotide polymorphisms risk score in early breast cancer in the SIGNAL/PHARE prospective cohort : no correlation with clinicopathological characteristics and outcomes. *Breast Cancer Res.* 22 ; 19(1):98. doi : 10.1186/s13058-017-0888-4.
14. Ferrari A. et al. (2016). A whole-genome sequence and transcriptome perspective on *HER2*-positive breast cancers. *Nature Communications* 7 : 12222. doi : 10.1038/ncomms12222.

Organisation de la recherche clinique : structures, infrastructures et outils dédiés

INTERGROUPE COOPÉRATEURS

Les intergroupes coopérateurs français dans le domaine du cancer sont des groupes académiques, indépendants et à but non lucratif, composés notamment de médecins et de professionnels de la recherche médicale qui collaborent pour développer et conduire des essais cliniques. La labellisation des intergroupes coopérateurs a pour objectifs de :

- favoriser le regroupement et améliorer la collaboration entre groupes coopérateurs à l'échelon national et à couvrir les différentes pathologies du cancer ;
- favoriser l'interaction entre l'INCa et les groupes coopérateurs pour la conception et la conduite d'essais cliniques et la recherche translationnelle, et contribuer à renforcer les actions de dynamisation de la recherche clinique ;
- améliorer la visibilité internationale et l'attractivité de la recherche clinique française, et développer la coopération européenne et internationale dans la recherche clinique et translationnelle française.

L'action 5.2 du Plan cancer 2014-2019, qui vise à inclure 50 000 patients par an dans les essais cliniques en 2019, encourage la forte participation des intergroupes coopérateurs. La dynamique des groupes coopérateurs est attendue notamment pour les essais cliniques visant à répondre à des questions thérapeutiques majeures, telles que l'amélioration de la survie et la réduction de la toxicité des traitements à moyen et long terme. En 2012 et 2014, l'INCa a organisé une évaluation compétitive ayant conduit à la labellisation d'intergroupes coopérateurs en cancérologie, de dimension internationale, pour une durée de 4 ans. En 2017, l'Institut a décidé de poursuivre cette action en lançant une nouvelle campagne de labellisation ayant pour objectifs de :

- améliorer la visibilité nationale et internationale des intergroupes labellisés ;
- favoriser la structuration et la promotion de la recherche clinique dans le domaine du cancer comme en témoignent les nombreux essais cliniques conduits par les intergroupes ainsi que les communications et publications dans les congrès et les revues internationaux ;
- répondre aux saisines de l'INCa, particulièrement en ce qui concerne le développement et la mise à disposition de nouveaux traitements du cancer.

Les intergroupes précédemment labellisés étaient invités à participer à cet appel à candidatures. Après évaluation par le comité international scientifique, 11 intergroupes ont été labellisés pour une période de 4 ans (Tableau 24).

■ **TABLEAU 24**
INTERGROUPE COOPÉRATEURS LABELLISÉS EN 2017

INTERGROUPE COOPÉRATEUR	PATHOLOGIES CONCERNÉES	INTERGROUPE COOPÉRATEUR	PATHOLOGIES CONCERNÉES
ARCAGY-GINECO	Cancers gynécologiques	CIGAL	Leucémies aiguës
DIALOG	Oncologie gériatrique	PRODIGE	Cancers digestifs
GORTEC-GETTEC-GERCOR	Cancers ORL	IFCT	Cancers thoraciques
IGCNO	Neuro-oncologie	INTERSARC	Sarcomes
LYSA-LYSARC	Lymphomes	SFCE	Oncologie pédiatrique
UCBG	Cancers du sein		

CLIP² : CENTRES LABELLISÉS INCa DE PHASE PRÉCOCE

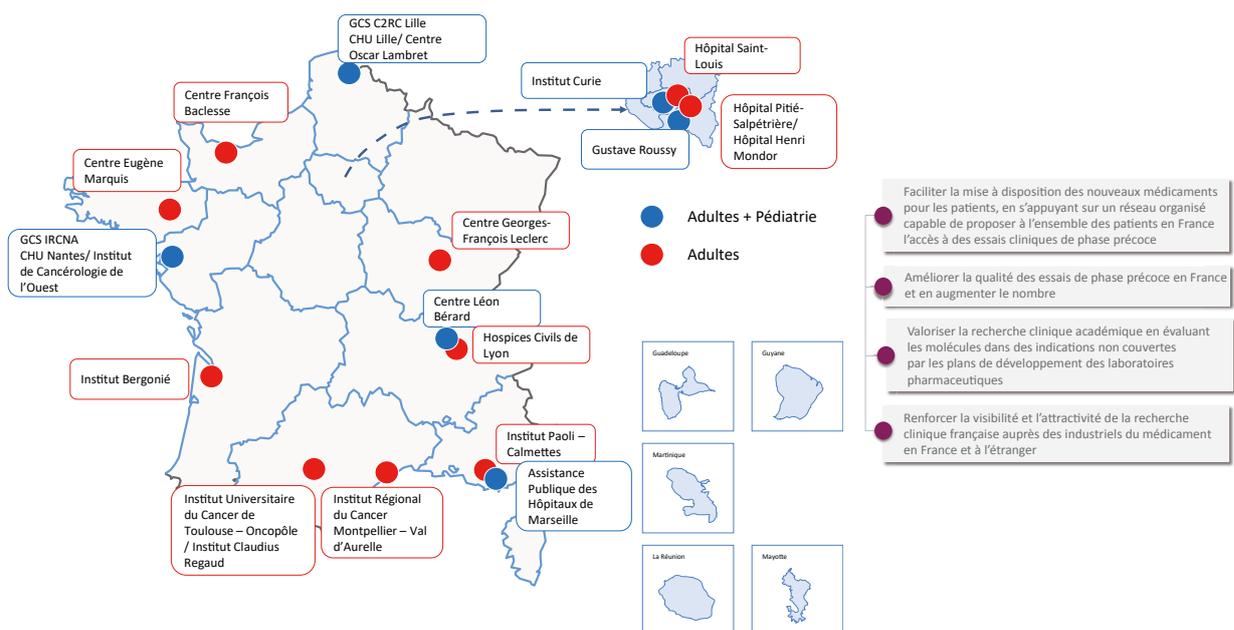
Dans le cadre du Plan cancer 2009-2013, l'Institut a pris l'initiative de structurer et de stimuler la recherche clinique de phase précoce d'essais de nouveaux médicaments par la labellisation et le soutien à des centres investigateurs spécialisés : centres labellisés INCa de phase précoce (CLIP²).

En 2010, 16 centres CLIP² ont été labellisés et ont bénéficié d'un soutien logistique et financier. Ce soutien a permis de donner à ces structures lisibilité et compétitivité, notamment internationale, pour la réalisation d'essais cliniques de phase précoce évaluant des nouveaux médicaments, provenant de laboratoires pharmaceutiques, de sociétés de biotechnologies, ou de la recherche académique. Le succès de cette première labellisation a permis la reconduction de l'initiative en 2015, dans le cadre du Plan cancer 2014-2019, et d'identifier des centres dédiés aux enfants. Cette seconde campagne a permis la labellisation de 16 centres, dont 6 présentant une activité pédiatrique, pour la période 2015-2019 (Figure 20).

Cette labellisation a contribué à accroître la visibilité de ces centres et de la recherche clinique française de phase précoce, et suscité un intérêt croissant de la part des laboratoires pharmaceutiques pour la mise en place d'essais précoce et de partenariats public-privé dans le cadre de ce programme.

Ainsi, depuis la première campagne de labellisation, on observe une forte augmentation du nombre de nouveaux essais cliniques de phase précoce ouverts

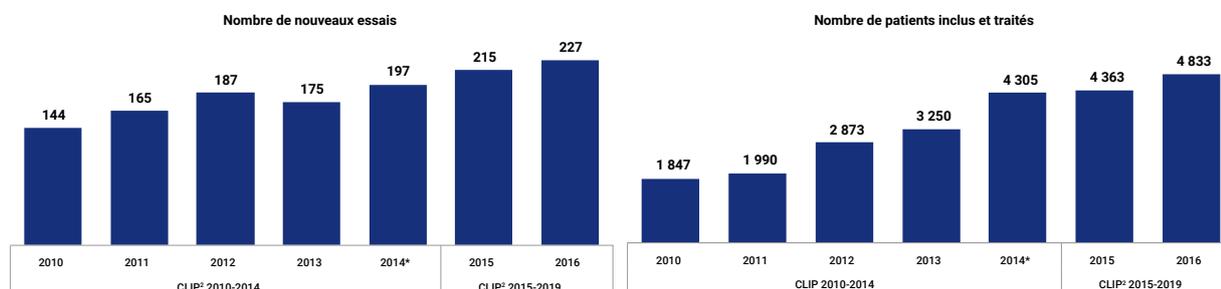
■ FIGURE 20
DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE DES CLIP² ET PRINCIPAUX OBJECTIFS



chaque année au sein des CLIP², et du nombre de patients inclus dans ces essais (Figure 21) :

- + 58 % d'augmentation du nombre total d'essais cliniques lancés (227 essais cliniques en 2016) ;
- + 162 % d'augmentation du nombre total de patients inclus (4 833 patients en 2016).

FIGURE 21
ÉVOLUTION DU NOMBRE DE NOUVEAUX ESSAIS PRÉCOCES OUVERTS ET DE PATIENTS INCLUS DANS LES CLIP²



*activité déclarée dans les dossiers de candidatures
Source : Enquête d'activité annuelle des CLIP², 2017 (INCa)
Traitement : Pôle Recherche et Innovation, INCa, 2018

Analyse de l'activité relative à la seconde labellisation (années 2015 et 2016)

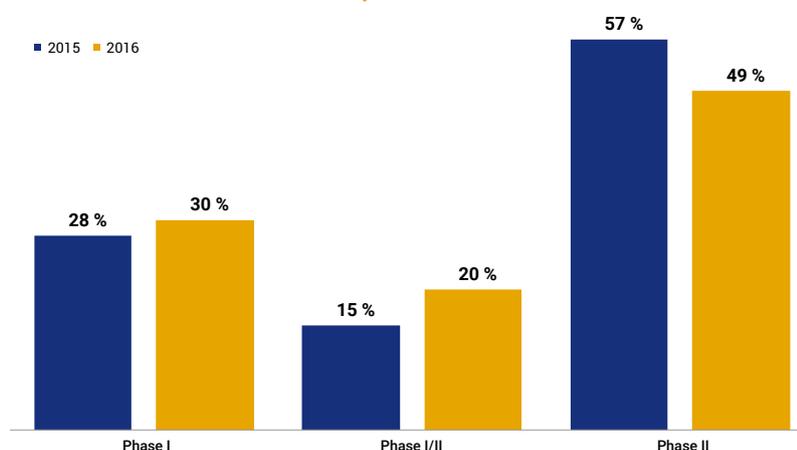
Entre 2015 et 2016, le nombre total d'essais cliniques de phase précoce a augmenté d'environ 6 % (Figure 22) :

- 126 essais de phase II ;
- 78 essais de phase I ;
- 52 essais de phase I/II.

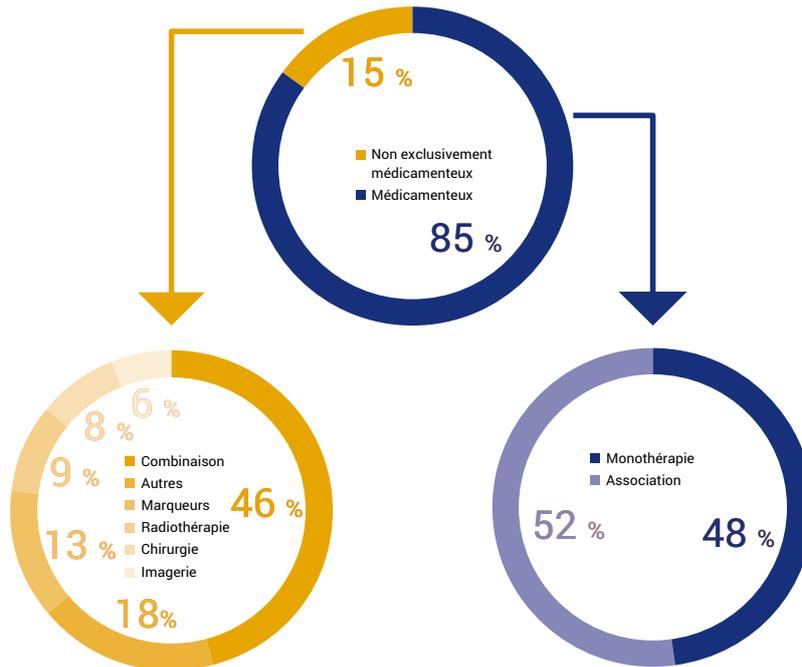
La distribution des essais académiques et industriels est restée stable (40 % contre 60 %). À noter qu'environ la moitié des essais académiques sont promus par des CLIP, incluant les essais de partenariats public-privé mis en place par l'Institut national du cancer.

En termes de répartition par type de thérapie évaluée, 85 % des essais correspondent à des « essais exclusivement médicamenteux », avec une proportion équilibrée d'essais de monothérapie et d'association médicamenteuse (Figure 23). Les 15 % restants correspondent à des essais dits « non exclusivement médicamenteux », pouvant évaluer de la radiothérapie, de la chirurgie, des biomarqueurs, des

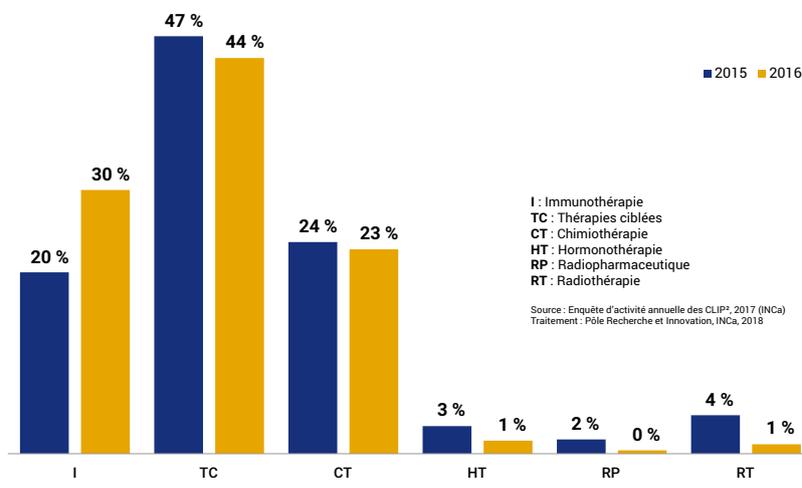
FIGURE 22
DISTRIBUTION DES ESSAIS CLINIQUES PAR PHASE EN 2015 ET 2016



■ FIGURE 23
RÉPARTITION DES ESSAIS PAR TYPE DE THÉRAPIE ÉVALUÉE EN 2016



■ FIGURE 24
DISTRIBUTION DES NOUVEAUX ESSAIS DE MÉDICAMENTS
PAR TYPE DE TRAITEMENT ÉVALUÉ



techniques d'imagerie, ou des combinaisons de traitement (évaluant plusieurs de ces thérapies entre elles, y compris des médicaments).

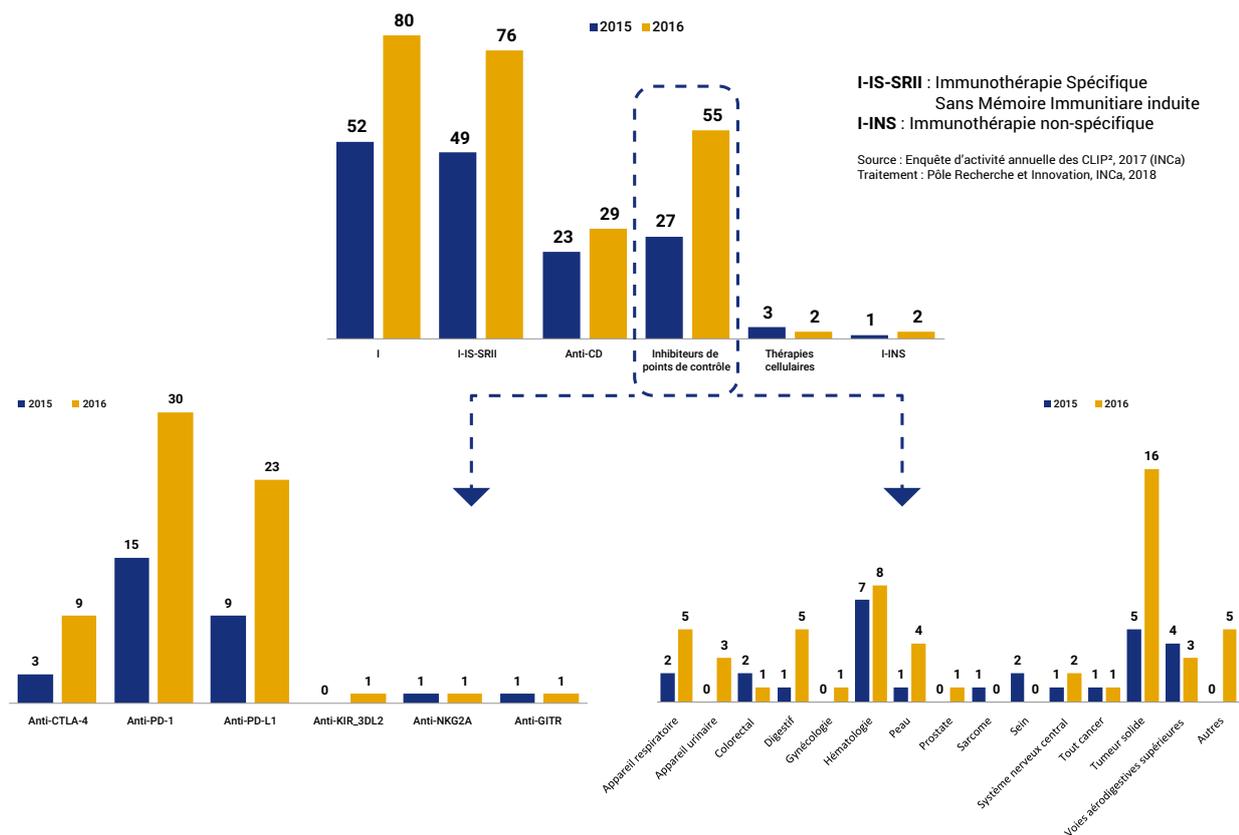
L'émergence de l'immunothérapie spécifique comme nouvelle stratégie thérapeutique en oncologie a conduit à une nette augmentation du nombre d'essais d'immunothérapie au sein des CLIP².

En 2016, près de 1 700 patients ont été inclus dans des essais d'immunothérapie. Par ailleurs, 80 nouveaux essais d'immunothérapie ont été ouverts, ce qui représente une augmentation de 30 % par rapport à 2016, alors qu'on observe une stabilité du nombre de nouveaux essais évaluant les thérapies ciblées et les chimiothérapies (Figure 24).

L'analyse détaillée de la répartition des 80 nouveaux essais d'immunothérapie montre que 76 sont des essais d'immunothérapies spécifiques sans mémoire immunitaire, soit une augmentation de +55 % par rapport à 2015 (Figure 25). Cela correspond à une augmentation de 26 % des essais évaluant des anticorps dirigés sur les marqueurs de surface, mais surtout à une multiplication par deux du nombre d'essais évaluant les inhibiteurs de points de contrôle (de 27 à 55).

Parmi cette classe des inhibiteurs de points de contrôle, on observe une prédominance des essais évaluant les anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PD-L1, avec encore très peu d'essais étudiant de nouvelles cibles thérapeutiques (KIR_3DL2, NKG2A, GITR). Par ailleurs, la forte augmentation des essais évaluant les anti-PD-1 (+ 200 %) et anti-PD-L1 (+ 255 %), s'accompagne d'un large spectre de cancers ciblés (20 types différents).

■ FIGURE 25
RÉPARTITION DES ESSAIS D'IMMUNOTHÉRAPIE SPÉCIFIQUE PAR CLASSE THÉRAPEUTIQUE ET PAR PATHOLOGIE



Ce constat, confirmé par la littérature, est spectaculaire puisque c'est la première fois en cancérologie qu'une classe médicamenteuse présente un spectre d'activité aussi large, capable d'avoir des activités dans des pathologies aussi différentes que des adénocarcinomes épidermoïdes pulmonaires, des lymphomes ou des mélanomes.

+ 58 %
 d'augmentation du nombre
 de nouveaux essais de phase
 précoce ouverts chaque
 année (correspondant à
227
 essais cliniques
 ouverts en 2016)

+ 162 %
 d'augmentation du nombre
 de patients inclus chaque
 année (correspondant à
4 833
 patients inclus
 et traités en 2016)

2 376

essais cliniques publiés
sur le site de l'INCa

521

essais cliniques ouverts
au recrutement, dont

72 %

d'essais
thérapeutiques**REGISTRE DES ESSAIS CLINIQUES EN CANCÉROLOGIE**

Depuis 2007, l'Institut national du cancer met à la disposition du grand public un registre des essais cliniques en cancérologie via son site internet. Ce registre fournit des informations librement accessibles et facilite la recherche et la sélection d'essais cliniques. En effet, grâce au moteur de recherche multicritères, les personnes qui consultent le registre des essais cliniques peuvent cibler précisément leur recherche à l'aide de divers critères de sélection ; il est ainsi possible de cibler les recherches en fonction du promoteur ou de l'organe concerné, mais aussi du critère géographique, à l'aide du module de géolocalisation intégré au registre.

■ **TABLEAU 25**
CARACTÉRISTIQUES DU REGISTRE DES ESSAIS CLINIQUES EN 2017

Objectifs	Fournir des informations sur les essais cliniques en cancérologie menés en France
Résultats	2 376 essais cliniques publiés sur le site internet de l'INCa en décembre 2016 : <ul style="list-style-type: none"> ● 521 essais en cours d'inclusion de patients ● 76 % des essais sont de promotion académique ● 72 % des essais sont thérapeutiques ● 70 % des essais sont des essais incluant un traitement médicamenteux

■ **TABLEAU 26**
DISTRIBUTION DES ESSAIS CLINIQUE SELON LA TYPOLOGIE.

	TOTAL	OUVERTS
Thérapeutique	1809	375
Diagnostique	136	27
Qualité de vie	75	31
À visée pronostique	61	17
Traitement symptomatique	52	4
Génétique	34	11
Prévention	31	7
Analyse biologique	22	16
Dépistage	19	5
Médico-économique	18	4
Cohorte prospective	16	7
Soins palliatifs	15	4
Preuve de concept	13	5
Détection précoce	11	2
Hors produits de santé	3	1
Autres	61	5

SOUTIEN À LA RECHERCHE EN SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES, ÉPIDÉMIOLOGIE ET SANTÉ PUBLIQUE



un des objectifs de l'Institut national du cancer est de porter au meilleur niveau international la recherche française en sciences humaines et sociales, en épidémiologie et en santé publique appliquée au cancer. En conformité avec le Plan cancer 2014-2019, des efforts particuliers ont été déployés pour renforcer

la recherche interventionnelle en vue de réduire les inégalités sociales liées au cancer, et d'accroître l'impact des mesures de prévention des cancers, la participation au dépistage et l'accès aux soins.

Programme libre en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique (PL SHS-E-SP)

La place des sciences humaines et sociales, de l'épidémiologie et de la santé publique (SHS-E-SP) dans la recherche sur le cancer a été confirmée par le Plan cancer 2014-2019. Plusieurs mesures stratégiques du Plan adossent leurs objectifs aux progrès qui doivent être apportés par la recherche en SHS-E-SP. En effet, même si des avancées médicales majeures ont été réalisées dans le dépistage, le diagnostic et le traitement des cancers, des questions restent entières sur les représentations sociales que les populations ont du cancer, sur les freins au dépistage, sur les comportements à risque pour la santé, en particulier la persistance du tabagisme et de la consommation abusive d'alcool, responsables de nombreux cancers. La recherche en sciences humaines et sociales doit également aider à une meilleure compréhension de l'impact de la maladie dans la vie des personnes touchées par un cancer et leurs proches. Elle doit aussi permettre d'améliorer le parcours de soins, par une compréhension plus fine des enjeux tels que le partage et l'appropriation des connaissances par les soignants et les soignés, le vécu de la maladie par les patients et leurs proches, l'acceptabilité des traitements, le droit



à la santé et l'éthique, etc. Enfin, les enjeux de santé publique sont traversés par de nombreuses questions de recherches, afin que la traduction des connaissances en actions puisse s'opérer efficacement, bénéficier à tous et sur l'ensemble du territoire.

LE PROGRAMME EN 2017

En 2017, 17 projets sur les 89 soumis ont été sélectionnés pour un financement global de 3,62 M€, soit un taux de sélection de 19,1 %. Parmi les 89 projets, 10 n'étaient pas dans le champ de l'appel à projets car relevant de la recherche interventionnelle en santé des populations.

■ TABLEAU 27
CARACTÉRISTIQUES DU PROGRAMME PL SHS-E-SP EN 2017

Objectifs	<ul style="list-style-type: none"> ● Permettre la réalisation de projets de recherche originaux, dans leurs objets et leurs approches, et d'excellence scientifique dans les différentes disciplines des SHS-E-SP appliquées aux cancers ● Stimuler la recherche sur des sujets émergents et innovants afin d'ouvrir de nouvelles perspectives dans notre compréhension des enjeux du cancer en sciences humaines et sociales, en épidémiologie et en santé publique ● Faciliter la recherche scientifique multidisciplinaire en associant autour d'une question ou d'un objectif précisément défini, des chercheurs issus de différentes disciplines, afin d'y répondre de façon, plus pertinente
Programmateurs	INCa
Opérateur	INCa
Financier	INCa
Financement	3,62 M€
Projets soumis	89
Projets sélectionnés	17
Taux de sélection	19,1 %

Parmi les 79 projets qui couvraient le champ de l'appel à projets, 4 groupes peuvent être distingués :

- 9 projets en épidémiologie et biostatistiques sur les 42 soumis (taux de sélection de 21,4 %) ;
- 6 en sciences sociales (sociologie, anthropologie, économie) sur les 23 soumis (taux de sélection de 26,1 %) ;
- 2 en psychologie sur les 14 soumis (taux de sélection de 14,3 %).

Selon la classification CSO, parmi les 17 projets financés, 10 portent sur la catégorie lutte contre le cancer (prise en charge des patients et survie, comportement, analyses des coûts et prestation de soins de santé, soins en fin de vie), 5 en étiologie et 2 sur les traitements.

LE PROGRAMME SUR LA PÉRIODE 2007-2017

Entre 2007 et 2017, 194 projets ont été financés parmi les 728 soumis dans le cadre du programme SHS-E-SP pour un montant total de 40,18 M€ (Tableau 28).

■ TABLEAU 28

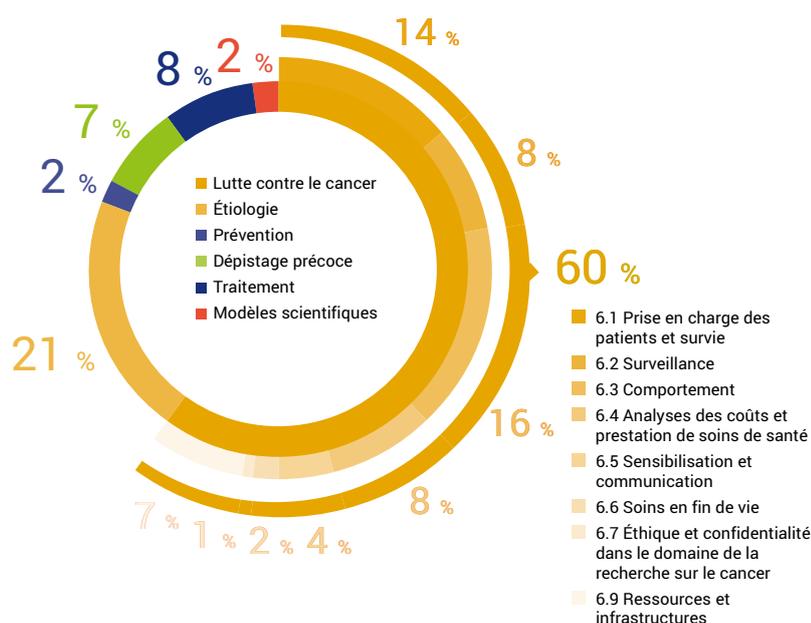
ÉVOLUTION DE LA SÉLECTION ET DU FINANCEMENT DU PROGRAMME LIBRE SHS-E-SP ENTRE 2007 ET 2017

Année	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	TOTAL
Financement (en M€)	0,74	2,8	2,53	5,17	4,73	3,89	4,81	4,12	4,27	3,51	3,62	40,18
Projets soumis	7	76	46	85	76	41	54	102	66	86	89	728
Projets sélectionnés	7	13	16	27	23	16	20	22	17	16	17	194
Taux de sélection	100 %	17,1 %	34,8 %	31,8 %	30,3 %	39 %	37 %	21,6 %	25,8 %	18,6 %	19,1 %	26,6 %

La figure 26 présente la répartition des projets selon la classification CSO. Conformément aux objectifs du programme, la catégorie dominante est celle portant sur la lutte contre le cancer autour des questions sur la prise en charge des patients et la survie, les comportements, la surveillance, les soins de fin de vie, l'éthique et confidentialité dans le domaine de la recherche sur le cancer et la sensibilisation et la communication (59,6 % entre 2007 et 2017). Les études portant sur l'étiologie, l'identification des facteurs exogènes et/ou endogènes liés à l'origine et à la cause du cancer, représentent 21,4 % des projets financés.

■ FIGURE 26

RÉPARTITION DES PROJETS SÉLECTIONNÉS SUR LA PÉRIODE 2007-2017, SELON LA CLASSIFICATION CSO



2007-2017 :
L'INCa a financé
194
projets en sciences humaines
et sociales, épidémiologie
et santé publique pour plus de
40 M€

stratégie spécifique de recherche en prévention qui s'ouvrirait aux sciences comportementales et sociales, à la santé publique, etc. Sur la base de ces recommandations et du rapport stratégique publié en 2012 sur la recherche en prévention du cancer, le programme a été élargi en 2013 pour inclure les interventions de promotion de la santé dont celles visant à promouvoir les changements de comportements.

Depuis 2015, l'appel couvre tous les temps de la lutte contre le cancer : de la prévention primaire à la prévention secondaire et tertiaire, en passant par l'organisation des soins de santé, les questions liées à la vie avec la maladie et les traitements, la survie et la réadaptation après un cancer. Cet appel à projets encourage également la recherche sur les aspects méthodologiques. En outre, il met l'accent sur l'enjeu de la transférabilité des interventions évaluées par la recherche. Ainsi, les projets doivent être élaborés en collaboration entre équipes de recherche de différentes disciplines, acteurs issus du monde de l'intervention et décideurs publics.

Deux types de projets sont attendus :

- des projets de recherche avancés dans leur conception qui s'appuient sur une démarche méthodologique maîtrisée et des collaborations abouties, garantissant un bon niveau d'atteinte des objectifs, avec un financement de 24 à 48 mois ;
- des projets de recherche « d'amorçage » visant à favoriser le développement de la recherche interventionnelle sur une problématique pertinente vis-à-vis du Plan cancer 2014-2019, pour lesquels un financement de 12 mois peut être accordé pour un montant maximum de 30 000 €. Ce financement doit permettre à des chercheurs, notamment à des jeunes chercheurs, intéressés par la recherche interventionnelle, de construire un projet qui a vocation à être soumis à l'édition suivante de l'appel à projets.

LE PROGRAMME EN 2017

En 2017, le texte de l'appel à projets n'a pas été modifié de façon substantielle par rapport aux éditions précédentes. En 2017, sur 39 projets soumis, 8 ont été sélectionnés pour financement, dont 4 projets d'amorçage, pour un montant total de 1,79 M€ (Tableau 29).

■ TABLEAU 29

CARACTÉRISTIQUES DU PROGRAMME DE RECHERCHE INTERVENTIONNELLE EN SANTÉ DES POPULATIONS 2017

Objectifs	<ul style="list-style-type: none"> ● Favoriser l'émergence de projets de recherche interventionnelle appliquée aux cancers, originaux et d'excellence scientifique susceptibles de produire des connaissances scientifiquement valides et socialement utiles ● Encourager des partenariats originaux entre équipes de recherche de différentes disciplines (sciences humaines et sociales, santé publique (prévention/promotion de la santé), épidémiologie, biostatistiques...) et acteurs de terrain (personnel médical, paramédical, social, associations, etc.), afin de faciliter l'appropriation et la transférabilité des résultats dans les milieux concernés
Programmeur	INCa
Opérateur	INCa
Financier	INCa
Financement	1,79 M€
Projets soumis	39
Projets sélectionnés	8
Taux de sélection	20,5 %



2010-2017 :
38
projets financés, dont 10 projets
d'amorçage, pour plus de
10 M€

Parmi les 4 projets complets retenus, 2 avaient été précédemment financés sous la forme de projets d'amorçage, ce qui confirme l'intérêt du dispositif comme incubateur de projets de recherche interventionnelle de haute qualité scientifique. En outre et pour la première fois, les projets d'amorçage représentent la moitié des projets financés, ce qui confirme la tendance de progression du dispositif.

LE PROGRAMME SUR LA PÉRIODE 2010-2017

Depuis 2010, sur 225 dossiers soumis, 38 projets ont été financés (dont 10 projets de recherche d'amorçage) pour un montant total de 10,14 M€ (Tableau 30). Le taux de sélection de ce programme est de près de 18 %.

Alors que le dispositif a été mis en place récemment, les projets dits « d'amorçage » représentent près d'un quart des projets sélectionnés et financés, confirmant la plus-value d'une telle initiative pour la maturation en projets « complets » de qualité.

■ TABLEAU 30

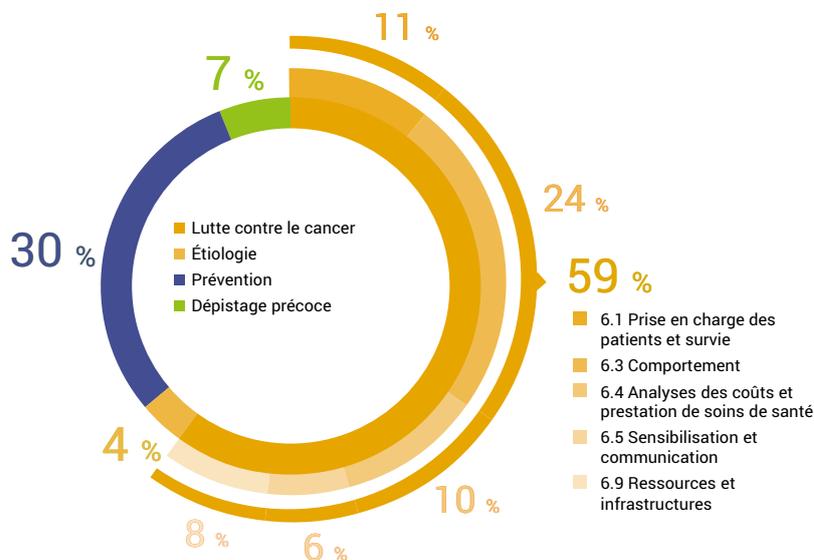
ÉVOLUTION DE LA SÉLECTION ET DU FINANCEMENT DU PROGRAMME DE RECHERCHE INTERVENTIONNELLE EN SANTÉ DES POPULATIONS ENTRE 2010 ET 2016

Année	2010	2011	2012	2013	2014*	2015	2016	2017	TOTAL
Financement (en M€)	0,61	1,51	2,18	0,71	1,15	1,08	1,11	1,79	10,14
Projets soumis	8	37	20	10	60	29	22	39	225
Projets sélectionnés	2	3	5	3	4	7	6	8	38
Taux de sélection	25 %	8 %	25 %	30 %	7 %	24 %	27 %	20,5 %	17,77 %

*En 2014, partenariat avec l'IRESP, la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, l'ANRS et la MILDT.

■ FIGURE 28

RÉPARTITION DES PROJETS SÉLECTIONNÉS SUR LA PÉRIODE 2010-2016, SELON LA CLASSIFICATION CSO



La figure 28 présente la répartition des projets en fonction de la classification CSO, qui s'inscrit dans quatre de ses catégories : étiologie, prévention, dépistage précoce et lutte contre le cancer. Si la prévention occupe à elle seule presque un tiers des projets, il convient d'adjoindre à cette catégorie le volet recherche sur les comportements de la catégorie Lutte contre le cancer, ce qui porte à plus de la moitié des projets qui s'intéressent aux enjeux préventifs. En 2017, cette part de projets en recherche sur les comportements a elle-même augmenté de façon significative par rapport à 2016. Depuis 2010, trois grands groupes de pathologies sont étudiés : les cancers du sein, de l'appareil urinaire et les projets ne portant pas sur un organe spécifique.

Programmes visant à soutenir la recherche sur les risques environnementaux

PROGRAMME CANCER ET ENVIRONNEMENT

Depuis 2012, l'ITMO Cancer-Aviesan dédie un appel à projets à la recherche dans le domaine des facteurs de risques environnementaux. Ce programme vise à améliorer les connaissances des effets à long terme des expositions aux facteurs de risques associés à l'environnement en termes d'apparition de tumeurs et de leur croissance.

Le programme en 2017

En 2017, 23 projets ont été soumis et 4 ont été financés pour un total de 2,56 M€ (Tableau 31). Les projets retenus visent à déterminer l'impact de la mycotoxine AFB₁, des perturbateurs endocriniens, ou des mélanges d'hydrocarbures, sur la carcinogénèse ou étudient l'étiologie environnementale des sarcomes.



■ TABLEAU 31
CARACTÉRISTIQUES DU PROGRAMME CANCER ET ENVIRONNEMENT EN 2017

Objectifs	Améliorer les connaissances des effets différés de l'exposition des individus aux facteurs de risques environnementaux et permettre l'analyse en termes de risques de survenue et de progression de cancer
Programmateurs	ITMO Cancer-Aviesan
Opérateur	Inserm
Financier	Inserm pour l'ITMO Cancer-Aviesan
Financement	2,56 M€
Projets soumis	23
Projets sélectionnés	4
Taux de sélection	17,4 %

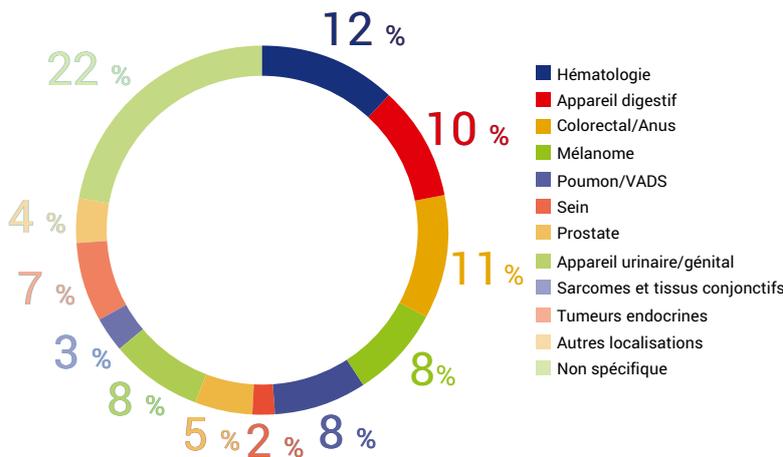
Le programme sur la période 2012-2017

Depuis 2012, le programme a financé 43 projets pour un total de 18,16 M€ (Tableau 32).

■ TABLEAU 32
ÉVOLUTION DE LA SÉLECTION ET DU FINANCEMENT DU PROGRAMME CANCER ET ENVIRONNEMENT SUR LA PÉRIODE 2012-2017

Année	2012	2013	2014	2015	2016	2017	TOTAL
Financement (en M€)	2,52	2,91	3,25	3,18	3,74	2,56	18.16
Projets soumis	23	22	24	32	37	23	161
Projets sélectionnés	9	7	7	8	8	4	43
Taux de sélection	39 %	32 %	29 %	25 %	22 %	17 %	27 %

■ FIGURE 29
RÉPARTITION DES PROJETS FINANÇÉS SUR LA PÉRIODE 2012-2017
SELON LES TYPES DE CANCERS ÉTUDIÉS



Conformément aux objectifs de l'appel à projets, plus de 80 % des projets portaient sur l'étiologie des cancers. Ces projets évaluaient pour la grande majorité d'entre eux le rôle des facteurs exogènes seuls, ou en interaction avec les facteurs endogènes, dans le développement des cancers. Les projets restants portent sur la biologie fondamentale de l'apparition des cancers, ou le développement de modèles spécifiques pour l'étude des interactions gènes-environnement.

Depuis 2012, les types de cancer les plus fréquemment étudiés étaient les cancers colorectaux, les cancers du foie et du poumon, les mélanomes et les lymphomes. Plus de 20 % des projets ne sont pas spécifiques d'une localisation tumorale en particulier (Figure 29).

PROGRAMME DE L'AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DE L'ALIMENTATION, DE L'ENVIRONNEMENT ET DU TRAVAIL (ANSES) POUR SOUTENIR LA RECHERCHE SUR LES RISQUES ENVIRONNEMENTAUX

Le Programme national de recherche environnement-santé-travail (PNREST) est multi-partenarial. Il aborde plusieurs questions de santé publique liées à l'environnement et à l'emploi. Les projets de qualité portant sur les risques environnementaux de cancer sont financés par l'ITMO Cancer-Aviesan depuis 2011.

Le programme en 2017

En 2017, 4 projets ont été financés par l'ITMO Cancer-Aviesan pour un total de 0,65 M€ (Tableau 33). Deux des projets visent à caractériser les effets des perturbateurs endocriniens sur l'agressivité des cellules tumorales, ou l'effet du bisphénol AF sur les cellules germinales. Un projet est une étude épidémiologique concernant la relation lieu d'habitation en zone industrielle et prévalence du cancer. Le dernier projet porte sur le développement d'une méthode de calcul pour déterminer l'exposition aux risques dans une population. Les projets de 2017 utilisent des méthodes de modélisation mathématique, d'épidémiologie et de biologie pour étudier les facteurs de risque du cancer. La plupart des projets ne sont pas restreints à un seul type de cancers ou d'organes.



■ **TABLEAU 33**
CARACTÉRISTIQUES DU PROGRAMME DE RECHERCHE
ENVIRONNEMENT-SANTÉ-TRAVAIL EN 2017

Objectifs	Évaluer et analyser les risques environnementaux pour la santé humaine dans la population générale ou au travail. Prendre en compte les nouveaux risques et les risques connus, qui peuvent générer des polémiques scientifiques complexes, et pour lesquelles les approches incluent des concepts, des méthodes et des outils de différentes disciplines.
Programmateurs	Anses
Opérateurs	Anses
Financier	Inserm pour l'ITMO Cancer-Aviesan
Financement	0,65 M€
Projets soumis	34
Projets sélectionnés	4
Taux de sélection	11,8 %

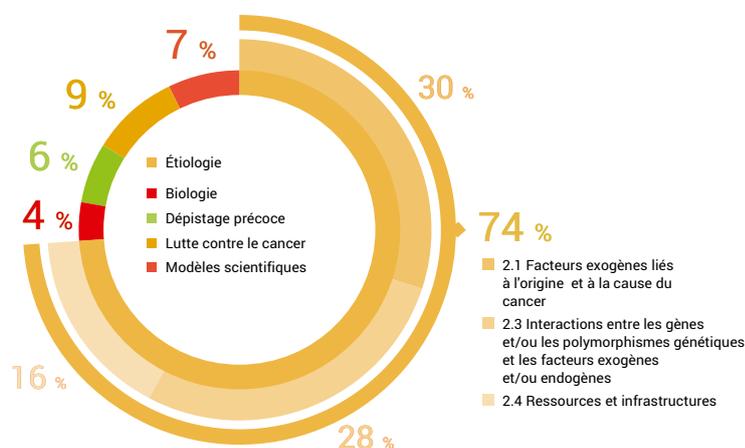


Le programme sur la période 2010-2017

Depuis 2010, 50 projets ont été financés par le Plan cancer (INCa en 2010 puis ITMO Cancer-Aviesan ensuite) dans le cadre de ce programme pour un total de 7,44 M€. Le ministère du Travail et l'Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie (Ademe) ont également financé des projets reliés au cancer.

Au cours de la période 2010-2017, les projets portaient à 74 % sur l'étiologie du cancer, en accord avec les objectifs de l'appel à projets. Ces projets évaluaient, pour la grande majorité d'entre eux, le rôle des facteurs exogènes seuls, ou en interaction avec les facteurs endogènes, dans l'apparition et le développement des cancers (Figure 30).

■ **FIGURE 30**
RÉPARTITION DES PROJETS SÉLECTIONNÉS SUR LA PÉRIODE 2010-2017
SELON LA CLASSIFICATION CSO



Baromètre cancer : une évolution sur 10 ans des représentations du cancer

De nombreux travaux de sciences humaines et sociales ont montré l'importance des représentations et des croyances dans les comportements de santé. Aussi, vu le poids du cancer dans la morbidité et la mortalité contemporaines, le baromètre cancer est un outil pertinent pour mettre en évidence les représentations de cette maladie dans la population générale et leur évolution au cours des 10 dernières années. Le baromètre cancer 2015 a été mené en collaboration avec Santé publique France. Il porte sur un échantillon représentatif de personnes âgées de 16-75 ans. Les représentations et les attitudes de la population au sujet des cancers, des facteurs de risque, des moyens de prévention et de dépistage ont été mesurées à l'aide plus 150 questions, en 2005, 2010, 2015 (respectivement 3 736, 3 392 et 3 817 individus).

La réalisation de ce baromètre cancer est inscrite dans le Plan cancer 2014-2019 (Action 9.17.4). Les informations qu'apporte cette nouvelle étude de 2015 et les analyse comparatives sont utiles pour :

- éclairer les choix individuels et collectifs dans la perspective de développer des attitudes et comportements protecteurs face au cancer ;
- évaluer et ajuster certaines actions mises en place dans les Plans cancer précédents.

Au cours de cette année 2017, les résultats du baromètre 2015 ont pu être analysés et mis en perspective avec les données des années précédentes.

Afin de faciliter la diffusion de ce travail, chacun des thèmes : représentation de la maladie, des soins, facteurs de risques (alcool, nutrition, soleil, tabac), dépistage seront diffusés indépendamment en 2018 sous forme de différents supports (documents courts, communications et publications scientifiques).

FOCUS SUR LES OPINIONS SUR LE CANCER : DES ÉVOLUTIONS EN 10 ANS SUR LA DIMENSION HÉRÉDITAIRE, LE SENTIMENT D'ISOLEMENT ET LE RISQUE DE CONTAGION

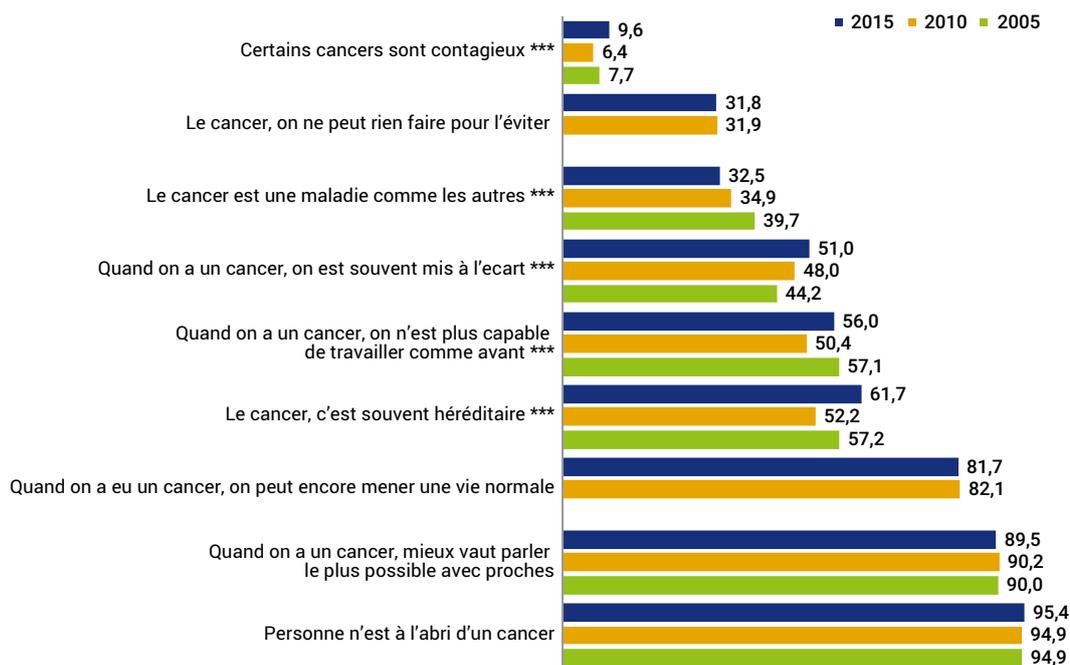
Les opinions présentées ci-dessous ont quasi toutes été analysées sur 10 ans (Figure 31). Parmi les neuf opinions soumises aux enquêtées, quatre apparaissent consensuelles et stables dans le temps :

- « personne n'est à l'abri d'un cancer » ;
- « quand on a un cancer, mieux vaut en parler le plus possible avec ses proches » ;
- « quand on a eu un cancer on peut encore mener une vie normale » ;
- « le cancer on ne peut rien faire pour l'éviter ».

Concernant les cinq autres opinions, les différences observées sont statistiquement très significatives. En 2015, presque 10 % des enquêtées considèrent que « certains cancers sont contagieux » (*versus* 6,4 % en 2010 et 7,7 % en 2005). De plus, environ 32 % des personnes interrogées considèrent que le « cancer est une maladie comme les autres », ce qui signifie que 68 % considèrent globalement comme une maladie à part. Ce taux est plus important qu'en 2010 et 2005, 65 % et 60 % respectivement.

■ FIGURE 31

OPINIONS GÉNÉRALES SUR LE CANCER 2005-10-15 (% SE DÉCLARANT D'ACCORD ET PLUTÔT D'ACCORD)



*** p < 0,001 : les résultats de 2005, 2010 et 2015 diffèrent de façon statistiquement significative.

Deux opinions ont été analysées sur 2 ans car non posées en 2005.

Source : Baromètres cancer 2005, 2010, 2015.

Traitement : INCa, 2018.

Par ailleurs, la majorité des enquêtés pensent que « lorsque on a un cancer, on est souvent mis à l'écart ». Leur perception sur le fait que les patients ayant un cancer font l'objet d'isolement, augmente de 2005 à 2015 de sept points environ.

Concernant l'opinion selon laquelle « quand on a un cancer on n'est plus capable de travailler comme avant », les taux de 2005 et 2015 sont proches (57,1 % et 56 %, respectivement) alors qu'une baisse de près de cinq points avait été observée en 2010. Les enquêtés perçoivent les conséquences du cancer sur la vie professionnelle aussi fortement qu'il y a 10 ans.

Enfin, l'idée selon laquelle le cancer est héréditaire est une opinion majoritaire avec 61,7 % d'opinion en ce sens en 2015, opinion qui a augmenté de presque 10 points depuis 2010 où les perceptions semblaient plus partagées.

Le baromètre cancer et les résultats de cette étude représentent donc une ressource pour comprendre l'évolution des représentations du cancer. Ces résultats permettront aux décideurs et les professionnels de santé de développer des actions spécifiques en prévention primaire et secondaire, tenant compte des attitudes des individus par rapport à ces représentations.

2017 :
3
projets de thèses
doctorales financés
en psychologie, sociologie
et biostatistiques

PROGRAMME DOCTORAL EN SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES, ÉPIDÉMIOLOGIE ET SANTÉ PUBLIQUE

Pour la 7^e année consécutive, l'Institut national du cancer, en partenariat avec l'École des hautes études en sciences sociales (EHESS) et le Réseau doctoral en santé publique de l'École des hautes études en santé publique (EHESP), a conduit un appel à candidatures pour offrir trois subventions doctorales, afin de promouvoir des recherches en sciences humaines et sociales, en épidémiologie et en santé publique dans le domaine de la lutte contre le cancer. Au total, 43 dossiers de candidature ont été soumis à l'INCa, soit une hausse notable par rapport à l'année 2016 où ce chiffre était de 27. Parmi ces projets soumis, 5 ont été classés hors du champ de l'appel à candidatures. Les 38 projets évalués se répartissent en trois catégories principales (Tableau 34).

■ **TABLEAU 34**
RÉPARTITION DES PROJETS DE THÈSE ÉVALUÉS EN FONCTION
DES CHAMPS DE RECHERCHE EN 2017

TITRE DES PROJETS	NOMBRE DE CANDIDATURES
Sciences sociales (sociologie, anthropologie, géographie, sciences de gestion, économie, sciences politiques, marketing social, etc.)	14
Épidémiologie/biostatistiques	13
Sciences humaines (principalement psychologie, mais aussi cognition et apprentissage, études psychanalytiques, sciences de l'activité physique)	11

Le nombre de projets soumis en épidémiologie/biostatistique a diminué entre 2016 et 2017, alors que les projets en sciences humaines ont considérablement augmenté et ceux en sciences sociales ont augmenté dans une moindre mesure.

À l'issue du processus d'examen, qui comprenait des entretiens avec les candidats, trois thèses de doctorat ont été retenues pour financement (Tableau 35).

■ **TABLEAU 35**
LISTE DES PROJETS DE THÈSE FINANCÉS EN 2017

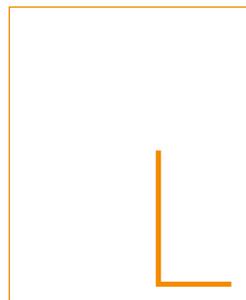
TITRE DES PROJETS	DISCIPLINE
Impact de la régulation émotionnelle « patient-médecin » sur l'évolution des issues médicales du patient atteint d'un cancer	Psychologie
Cancer et santé reproductive : du genre aux inégalités sociales de santé, une approche intersectionnelle	Sociologie
Modélisation de l'histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus (HPV) et de l'impact à long terme de la vaccination anti-HPV pour la prévention du cancer	Modélisation mathématique appliquée à la santé publique

Depuis 2011, 26 thèses ont été soutenues pour un montant total de 2,48 M€. Ce programme de soutien à la formation et aux carrières professionnelles est en cours d'évaluation et les résultats seront présentés en 2018.

2011-2017 :
26
doctorants soutenus
pour un montant total de
2,48 M€

ENGAGEMENTS INTERNATIONAUX

L'INCa garantit les engagements internationaux de la France en termes de lutte contre le cancer avec la volonté d'accélérer le progrès à l'échelle européenne et mondiale ainsi que l'ambition d'un accès universel à l'information, à la prévention, au dépistage et aux soins pour les patients atteints d'un cancer.



Les récents progrès en termes de recherche et d'innovation ont permis de mieux comprendre le cancer. Ils reposent sur la coopération nationale et internationale entre les principaux acteurs de la lutte contre le cancer. Cette coopération peut faire la différence en

créant de nouvelles opportunités pour la recherche et l'innovation et en mobilisant la communauté internationale dans la lutte contre le cancer, sans oublier l'impératif de l'aide aux pays les moins avancés.

Les actions internationales de l'INCa contribuent pleinement à la réalisation du Plan cancer 2014-2019 et à la stratégie en santé mondiale de la France via :

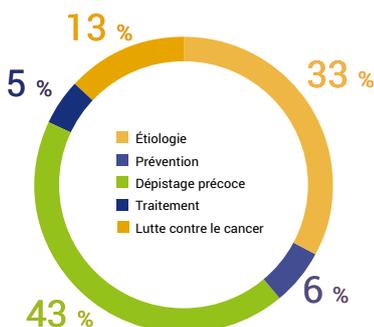
- la mise en œuvre de partenariats et d'initiatives stratégiques afin d'encourager les projets de recherche et d'innovation de pointe ;
- le renforcement de la coopération européenne dans la lutte contre le cancer ;
- le développement d'une gouvernance, de mécanismes et d'instruments internationaux pour la lutte contre le cancer (OMS, JARC, UICC, etc.) ;
- la mise à disposition d'une expertise internationale en matière de recherche, de soins et de traitements avec les pays prioritaires de la coopération française.

Fort de ses activités, l'INCa soutient une vision intégrée de la lutte contre le cancer comprenant tous les domaines d'intervention au service des patients, de leurs proches, des usagers du système de santé, des professionnels de la santé, des chercheurs et des décideurs politiques.

La participation de l'INCa aux actions européennes

En 2015, près de 8,8 millions de personnes sont décédées des suites d'un cancer dans le monde. Bien que le secteur de la santé demeure une compétence nationale, l'Union européenne a entrepris de nombreuses actions relatives à la lutte contre le cancer en vue de compléter les efforts des États membres et d'améliorer la coordination à l'échelle européenne. L'INCa a activement participé aux actions

■ FIGURE 32
RÉPARTITION DES PROGRAMMES INTERNATIONAUX SOUTENUS PAR L'INCa SELON LA CLASSIFICATION CSO



prises en œuvre par la Commission européenne (la DG Santé, la DG Recherche et la DG Connect).

Par le biais de l'action conjointe pour la lutte contre le cancer (CanCon, 2014-2017), l'INCa a été impliqué dans l'élaboration de directives et de normes relatives à la coordination des soins, aux programmes de dépistages et à l'après-cancer.

En 2017, l'Institut a pris part à 5 actions conjointes ou transnationales dans les domaines de la recherche translationnelle (TRANSCAN-2, 2015-2019), des cancers rares (JARC, 2016-2019), des technologies émergentes (FLAG-ERA 2016-2020), de l'innovation (iPAAC, 2017-2020) et des impacts socioéconomiques de la maladie (Chrodis +, 2017-2020).



Le Guide Cancon est le livrable majeur de cette action conjointe. L'amélioration de la qualité des soins liés au cancer est au cœur du Guide. Il est le résultat de trois ans de travail d'experts du cancer de 25 pays ainsi que de 126 organisations partenaires.



L'action conjointe CANCON a délivré un ensemble de recommandations pour l'amélioration de la qualité dans la lutte contre le cancer

En 2017, l'action conjointe européenne CANCON a publié un *Guide européen pour l'amélioration de la qualité de la lutte contre le cancer*. Ce guide a également pour but de réduire les inégalités présentes entre les États membres en termes de lutte contre le cancer. Il est destiné aux gouvernements, aux membres du parlement, aux prestataires de soins de santé et financeurs ainsi qu'aux professionnels de la lutte contre le cancer à tous les niveaux. Ces recommandations reflètent les bonnes pratiques européennes et internationales et sont basées sur les connaissances actuelles issues de la littérature scientifique.

L'INCa a collaboré activement à la définition et à l'élaboration des recommandations relatives à un nouveau modèle de soins, promu par le concept de réseau intégré de soins en cancérologie. Ce modèle a pour but de concilier l'expertise des centres spécialisés avec l'accessibilité des hôpitaux généraux et des fournisseurs de soins primaires, afin de faciliter la mise en œuvre d'une approche centrée sur le patient. Il encourage l'équité d'accès à des soins de haute qualité, l'utilisation optimisée des structures et l'amélioration du rapport coût-efficacité. Il offre également des conditions optimales pour mener des recherches translationnelles, cliniques et sur les résultats.

En outre, l'INCa a coordonné l'élaboration de 38 recommandations regroupées en un modèle organisationnel européen de soins de survie, incluant la survie et la réinsertion tout au long du continuum de soins pour améliorer la qualité de vie des survivants du cancer. Ces recommandations portent sur la surveillance des effets tardifs et à long terme, les comorbidités la surveillance de la récurrence et cancers secondaires, les aspects psychologiques, les soins de support, l'autonomie des patients, les enjeux de retour au travail et les soins palliatifs.

L'INCa a participé à l'élaboration de conseils et d'orientations aux États membres pour la bonne mise en œuvre des programmes de dépistage, en accord avec les recommandations européennes actuelles sur l'assurance qualité du dépistage.

TRANSCAN-2 prolonge son mandat européen dans le domaine de la recherche translationnelle

TRANSCAN-2 ERA-Net est un réseau européen de recherche unique, qui regroupe des agences de financement de la recherche et des ministères de 15 États membres, 3 pays associés et un pays tiers (Taiwan). L'objectif primordial de TRANSCAN-2 est de parvenir à une coordination durable dans le domaine de la recherche translationnelle sur le cancer au-delà des frontières nationales. Les membres de TRANSCAN-2 coordonnent leur stratégie de financement par le biais d'appels à projets conjoints.



Le quatrième appel à projets TRANSCAN-2 (JTC-2017) sur les cancers rares a été lancé en décembre 2017.

La France est le deuxième pays le plus représenté en nombre d'équipes de recherche, derrière l'Allemagne.

L'INCa préside le comité de pilotage du réseau TRANSCAN-2 et coordonne le groupe de travail en charge de la stratégie du réseau et des priorités de recherche scientifique. En réponse au besoin d'une meilleure coordination européenne des efforts nationaux via ERA-Nets et pour continuer à faire progresser la recherche translationnelle sur le cancer, le consortium discute de l'opportunité de mettre en place TRANSCAN-3 dans le programme européen de recherche et d'innovation H2020.

L'INCa a rejoint le programme européen FLAG-ERA sur la médecine numérique pour le cancer



Le programme FLAG-ERA de la Commission européenne permet le financement de projets fédérateurs à fort potentiel dans le domaine des technologies émergentes. Ce programme fonctionne sous un mode collaboratif de type ERA-Net, permettant de rassembler des agences de financement en Europe et hors Union européenne, autour d'enjeux scientifiques et technologiques du futur. L'INCa a rejoint cette initiative et soutient les équipes de recherche françaises impliquées dans le cadre du projet de recherche sélectionné en réponse au premier appel à projets transnational dédié à la médecine numérique pour le cancer. L'objectif principal de ce programme est de favoriser le développement de modèles numériques spécifiques au patient et de simuler les processus biologiques complexes impliqués dans le cancer.

Les objectifs principaux du projet comprennent la construction d'un démonstrateur de cancer du sein, qui sera soumis à des tests à l'Hôpital européen Georges Pompidou et à l'hôpital de Nantes.

Trois événements
pédagogiques développés
en collaboration avec l'École
européenne d'oncologie (ESO)
et la Société européenne
d'oncologie médicale (ESMO),
destinés aux patients
et aux professionnels.

Deux Directives de pratiques
cliniques finalisées et publiées,
traitant des tumeurs
stromales gastro-intestinales
et des sarcomes des tissus mous
et des viscères.

Parmi les 17 partenaires, l'INCa finance les 8 équipes de recherche françaises impliquées dans le projet « ITFoC » (Technologies de l'information : le futur du traitement du cancer). Le projet ITFoC a pour objectif principal d'établir une approche normalisée et validée pour la création d'une représentation virtuelle de chaque patiente atteinte d'un cancer du sein, afin d'améliorer la prédiction des effets du traitement en se basant sur les données moléculaires de la patiente. À ce jour, le consortium a installé les infrastructures et mis à disposition les outils nécessaires à une collaboration productive et efficace entre les partenaires du projet. Les premières étapes de ce projet ambitieux sont en train d'être mises en œuvre.



L'action conjointe **Cancers rares (JARC)** a publié ses premiers résultats

La nouvelle action conjointe sur les cancers rares lancée par la Commission européenne répond aux nombreux défis que présentent ces pathologies, y compris dans la mise en œuvre de la Directive 2011/24/EU du

Parlement européen et du Conseil du 9 mars 2011 relative à l'application des droits des patients en matière de soins transfrontaliers. Cette Directive a pour objectif d'améliorer l'accès des citoyens européens à des soins de santé de qualité au-delà des frontières nationales, et prévoit la désignation de réseaux européens de référence (ERN) pour les maladies rares et complexes, y compris les cancers rares. Les ERN permettront de faire travailler en réseau les prestataires de santé et les centres de soins experts, au bénéfice de patients dont la pathologie requiert une concentration de ressources ou de compétences spécifiques, et ce quel que soit l'endroit où ceux-ci se trouvent en Europe.

L'action conjointe sur les cancers rares contribuera à la fois à la mise en place des réseaux européens de référence sur les cancers rares et à l'amélioration de l'état de santé des patients atteints de cancers rares. Ses objectifs généraux sont :

- d'inscrire les cancers rares comme une priorité sur l'agenda de l'Union européenne et des États membres afin de promouvoir la qualité et l'harmonisation des pratiques cliniques, ainsi que l'innovation par un renforcement de la recherche clinique et translationnelle ;
- de développer des solutions partagées qui pourront être mises en œuvre via les ERN pour la qualité des soins, la recherche et l'éducation, ainsi que pour la prévention et le diagnostic des cancers rares.

La participation de l'Institut national du cancer au sein de cette nouvelle initiative repose sur l'organisation spécifique mise en place en France pour les cancers rares de l'adulte, qui est portée depuis 2009 par l'INCa et le ministère de la Santé. Dans ce contexte, l'Institut contribue à l'élaboration de recommandations visant à améliorer la qualité de l'enregistrement des cancers rares et à renforcer leur suivi épidémiologique. Partageant son expérience de la mise en place de 18 réseaux nationaux en France, l'Institut contribue également à l'élaboration d'un cadre de normes de qualité applicable à tous les réseaux et centres pour le traitement des cancers rares. L'action conjointe porte une attention particulière sur les cancers de l'enfant : l'INCa participe actuellement à l'élaboration de directives relatives aux modèles de soins visant à assurer un suivi adéquat des enfants, adolescents et jeunes adultes ayant survécu à un cancer.



La nouvelle action conjointe CHRODIS+ vise à améliorer les soins pour les maladies chroniques

Une nouvelle action conjointe, dédiée aux maladies chroniques, a été lancée en 2017. L'objectif de cette initiative est d'apporter un soutien aux États membres à travers la mise en place d'initiatives transnationales permettant de lutter contre les maladies chroniques tout en préservant la pérennité et la réactivité des systèmes de santé européens. L'objectif principal de cette action est l'élaboration et la publication de politiques et projets testés dans les pays de l'Union européenne. L'Institut national du cancer a été nommé par les autorités de santé françaises pour participer au projet CHRODIS+ et a contribué activement à la préparation de cette nouvelle action conjointe. L'INCa participera au sous-projet dédié à la thématique « Emploi et enjeux liés au retour à l'emploi pour les personnes atteintes de maladies chroniques » afin d'améliorer l'accès à l'emploi et la participation des patients atteints de maladies chroniques. Deux guides fondés sur des données probantes et axés sur la pratique pour le secteur de l'emploi sont en cours d'élaboration :

- un outil de formation visant à aider les salariés à comprendre les avantages opérationnels de l'inclusion, l'intégration et la réintégration des personnes atteintes de maladie chroniques ;
- un guide concernant l'adaptation du lieu de travail.

Ce sous-projet permettra également de développer des recommandations destinées aux décideurs politiques. Leur objectif est d'assurer que les cadres législatifs offrent un meilleur accès aux supports d'emploi existants pour les personnes atteintes de maladies chroniques.

Engagements de l'INCa à travers le monde

ACCORDS BILATÉRAUX

JAPON

À la suite de la signature en 2014 d'un protocole d'entente entre l'Institut et le National Cancer Center du Japon, l'INCa a eu le privilège de recevoir la visite du ministre de la Santé japonais. L'objet de la visite portait sur la mise en œuvre d'une structure organisationnelle en matière de médecine personnalisée, développée par l'Institut et le ministère français de la Santé. À la suite de cette visite, une réunion a également été organisée avec le Président du National Cancer Center du Japon, visant à prévoir une collaboration future. L'INCa et le NCC japonais ont renouvelé leur protocole d'entente pour cinq ans.

TAÏWAN

La relation et les échanges de longue date avec le ministère des Sciences et Technologie (MoST) de Taïwan en France ont mené à la signature d'un protocole d'entente en 2017. L'accent est mis sur la recherche collaborative concernant le

cancer. Par la signature de cet accord, l'Institut ouvrira ainsi pour la première fois ses appels à projets de recherche nationaux à un cofinancement international. La biologie du cancer est le premier domaine collaboratif concerné à travers le programme PLBIO (Biologie et sciences du cancer), lancé en septembre 2017.

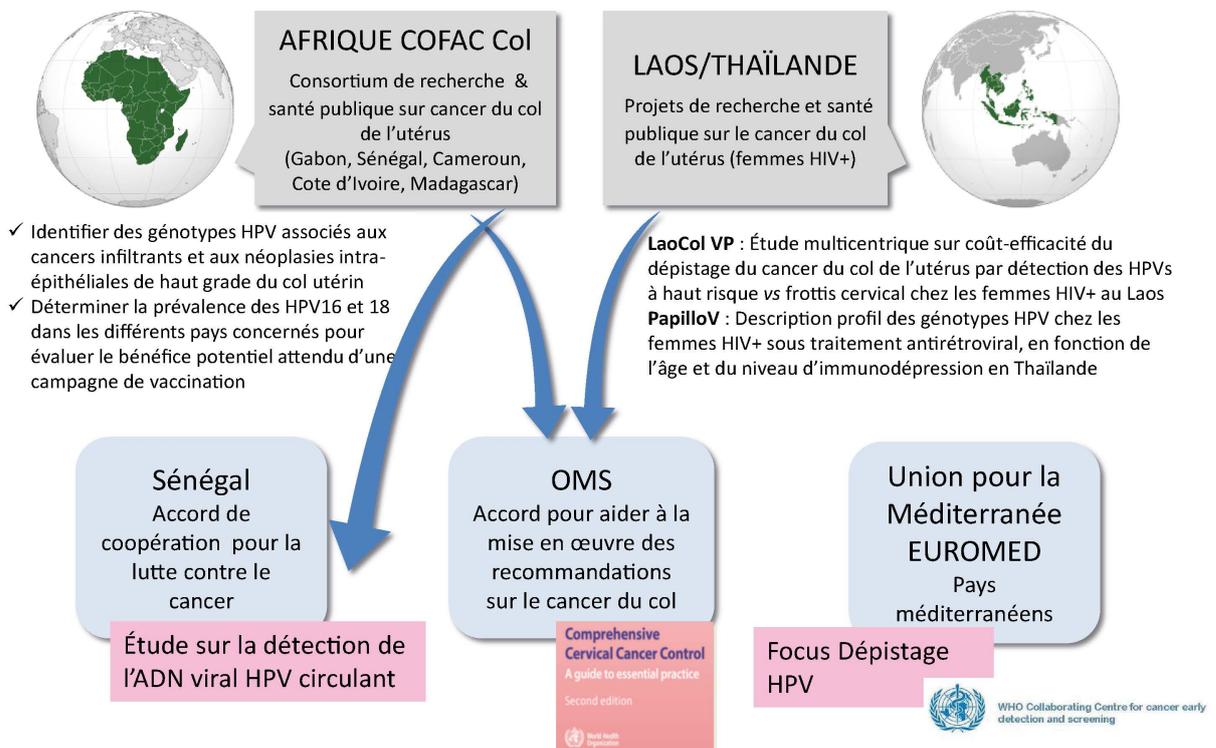
LE PROGRAMME INTERNATIONAL DE LUTTE CONTRE LE CANCER DU COL DE L'UTÉRUS DE L'INCa – GPCCC

Le programme international mis en place par l'INCa sur la lutte contre le cancer du col de l'utérus prend de l'ampleur, avec la participation active de 5 pays d'Afrique subsaharienne, de 2 pays asiatiques et de l'OMS pour aider à sa transition vers des actions ciblées en santé publique.

Le cancer du col de l'utérus demeure une cause de mortalité évitable et figure parmi les priorités du Plan d'action mondial 2013-2020. Le cancer du col de l'utérus tue chaque année près de 300 000 femmes et affecte de façon disproportionnée les régions les plus pauvres du monde.

Pour répondre à ce défi, l'INCa a développé au cours des dernières années plusieurs initiatives en Asie et en Afrique en collaboration avec les professionnels locaux. La figure 33 présente un aperçu global de ce programme.

■ **FIGURE 33**
PROGRAMME INTERNATIONAL DE LUTTE CONTRE LE CANCER DU COL DE L'UTÉRUS – GPCCC



GPCCC – AFRIQUE**COFAC-Col : le Consortium africain de lutte contre le cancer du col de l'utérus**

Le Consortium africain de lutte contre le cancer du col de l'utérus (COFAC-Col) est un réseau collaboratif regroupant 5 pays africains (Sénégal, Gabon, Côte d'Ivoire, Cameroun et Madagascar) et la France. Son attention est portée sur la recherche concernant les génotypes HPV associés aux lésions néoplasiques intra-épithéliales de haut grade et aux cancers infiltrants. Une base de données commune a été conçue pour permettre la collecte et la centralisation des données issues des États participants. Dans chacun des pays, l'équipe projet est composée de virologues, d'oncologues, de pathologistes et d'épidémiologistes. L'objectif principal du COFAC-Col est atteint : la majorité des échantillons provenant des pays a été analysée.

En novembre 2017, le réseau a participé à la dernière Conférence de l'Organisation africaine pour la recherche et la formation sur le cancer à Kigali, au Rwanda (AORTIC 2017). Les résultats préliminaires de cette initiative en réseau unique pour la lutte contre le cancer du col de l'utérus dans 5 pays d'Afrique francophone ont été évoqués lors des sessions de présentations orales de la conférence AORTIC 2017.

L'OMS aide les pays du COFAC-Col pour la transition vers des actions en santé publique

L'INCa a signé un accord avec le Département de la recherche et de la santé de la reproduction de l'OMS, visant à promouvoir l'utilisation des recommandations de l'OMS sur la prévention et la lutte contre le cancer du col de l'utérus, dans les pays francophones à revenus modérés ou bas. Il comprend trois objectifs complémentaires. L'un d'eux concerne le soutien technique destiné aux pays du réseau COFAC-Col afin de leur permettre d'atteindre les objectifs fixés dans leurs programmes de lutte contre le cancer du col de l'utérus. Un atelier a été organisé en 2017, avec la participation des équipes du réseau COFAC-Col et des représentants des autorités sanitaires des pays impliqués, pour analyser les recommandations et discuter des défis rencontrés par chaque pays. Ce fut l'occasion pour chaque pays partenaire de proposer un résumé global du statut de la lutte contre le cancer du col de l'utérus au sein de leur territoire et d'élaborer et/ou passer en revue leur plan d'action national pour 2017-2019.



Union for the Mediterranean
Union pour la Méditerranée
الإتحاد من أجل المتوسط

GPCCC – Union pour la Méditerranée**L'INCa finance les premières étapes d'un projet ambitieux impliquant les pays méditerranéens, mené par le Centre collaborateur OMS pour la détection précoce et le dépistage du cancer**

Dans le cadre de la stratégie globale mise en place par l'INCa sur le cancer du col de l'utérus, un accord de partenariat a été signé avec le Centre collaborateur OMS pour la détection précoce et le dépistage du cancer. Il permet la mise en œuvre d'une étude intitulée « Développement d'une stratégie de recrutement pour les

Les progrès
du projet WoRTH,
y compris sa mise en œuvre,
les objectifs déjà atteints,
les barrières, les forces
et les étapes à venir seront
présentés en avril 2018, lors
d'une réunion à Marrakech,
en collaboration avec PARSGO
(Société panarabe
de recherche en oncologie
gynécologique).

femmes admissibles aux programmes de dépistage précoce du cancer du col de l'utérus et du cancer du sein, dans trois pays de la zone méditerranéenne, membres du projet Euromed ». Cette étude représente la première étape d'un projet ambitieux intitulé « WoRTH » (Women Rights To Health) qui vient d'être labellisé par l'Union pour la Méditerranée.

Cette étude sera menée sur deux zones du bassin méditerranéen (Balkans et Maghreb) et dans trois pays (l'Albanie, le Monténégro et le Maroc). L'objectif principal est la rédaction d'un protocole de recrutement pour chaque pays, comportant des indications concernant chaque contexte (urbain et rural), adapté en fonction de la disponibilité des ressources locales et de l'acceptabilité pour les femmes concernées. La stratégie sera élaborée en accord avec les politiques et plans publics nationaux, ainsi qu'en étroite collaboration avec les autorités sanitaires nationales et les professionnels de santé.

Le projet WoRTH – Statut de l'étude dans les différents pays impliqués

Albanie

L'étude a été menée à bien, avec l'aide de l'Institut de santé publique et des Fonds des Nations unies pour la population d'Albanie. L'étude comparative des différentes stratégies de recrutement a été menée auprès de 9 établissements de soins de santé. Deux sondages concernant la sensibilisation au dépistage et la satisfaction des participants ont été proposés : 100 et 1 624 questionnaires ont été respectivement remplis. Les données sont en cours d'analyse.

Maroc

L'INCa a signé un accord avec le ministère marocain de la Santé. Le protocole d'activité a été abordé et approuvé par les autorités locales, avec l'identification des zones urbaines et rurales qui seront impliquées. Les différents outils de collecte de données ont été abordés, approuvés et traduits. Les activités dans les centres de santé sélectionnés devraient bientôt débiter.

Monténégro

Un accord a été signé avec l'Institut de santé publique du Monténégro visant à développer les activités du projet dans le pays. Une réunion est prévue en juin 2018 à Podgorica, lors de laquelle les participants discuteront du protocole d'activité et des outils de collecte de données.

RÉSEAU INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER DE LA PROSTATE

L'INCa soutient le développement d'un réseau international de recherche sur le cancer de la prostate en Afrique subsaharienne, Caraïbes et France métropolitaine et finance le premier projet intitulé « MULTIETHNIC-PROSTABASE : base clinicobiologique centralisée sur la progression métastatique des cancers de la prostate en fonction de facteurs ethnogéographiques ».

Le cancer de la prostate est le deuxième cancer masculin le plus fréquent et la cinquième cause de mortalité par cancer chez les hommes dans le monde. Le fort taux d'incidence observé chez les hommes d'origine africaine peut s'expliquer en large partie par la plus forte prévalence de variants génétiques de risque pour cette maladie. Toutefois, les facteurs associés à la plus forte mortalité observée chez ces hommes d'origine africaine vivant aux États-Unis restent discutés avec l'éventuelle implication de facteurs génétiques, biologiques

et environnementaux (endocrine, inflammation ou résistance à la malaria), mais aussi de facteurs socioculturels.

Face à ce constat, l'INCa a mis en place un réseau international de recherche sur le cancer de la prostate impliquant des équipes de France métropolitaine, des Caraïbes et d'Afrique subsaharienne. Ce réseau vise à étudier la part relative des facteurs de risque génétiques, environnementaux et comportementaux liés au cancer de la prostate chez des hommes d'origine africaine, vivant dans différents environnements. En novembre 2015, l'INCa a ainsi organisé une première réunion de travail, préfigurant le futur réseau, dans le cadre de la 10^e conférence internationale d'AORTIC : l'Organisation africaine pour la recherche et l'enseignement du cancer. Cet atelier a réuni des professionnels du domaine issus de 5 pays africains (Sénégal, Burkina Faso, Cameroun, Bénin et Gabon) et de la France (Guadeloupe et France métropolitaine) pour s'accorder sur des objectifs partagés. En 2016, l'étude intitulée « MULTIETHNIC-PROSTABASE : base clinicobiologique centralisée sur la progression métastatique des cancers de la prostate en fonction de facteurs ethnogéographiques » a été soumise à l'INCa pour financement. Cette étude est actuellement menée par le Réseau africain francophone de recherche sur le cancer de la prostate (RAF-RCP), l'Association centre de recherche pour les pathologies prostatiques (CeRePP) et le réseau franco-africain-caribéen (réseau KARU).

BILAN DES INVESTISSEMENTS DE LA RECHERCHE ET ÉVALUATION

Bilan des investissements de la recherche sur le cancer

FINANCEMENT DE LA RECHERCHE SUR LE CANCER EN 2017

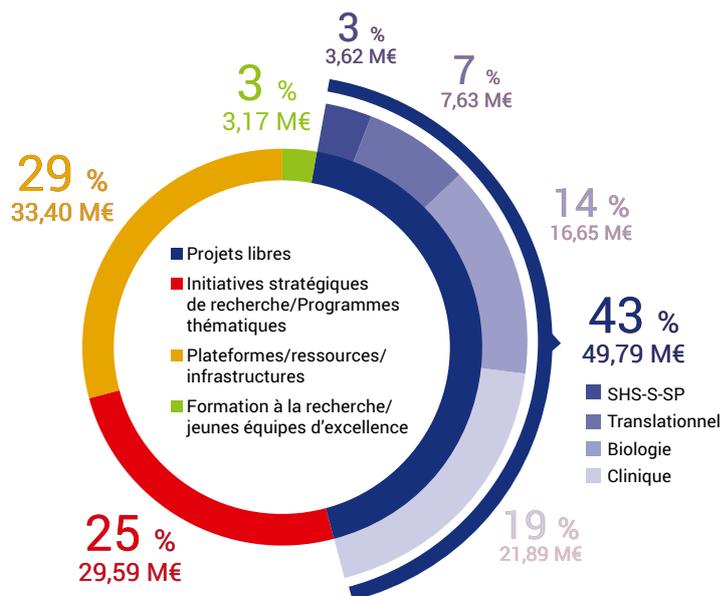
En 2017, le montant pluriannuel des financements alloués à la recherche en cancérologie est de 115,95 M€ (dont 54,83 M€ attribués par l'INCa ; 36,71 M€ attribués par la DGOS ; 20,22 M€ par l'Inserm pour l'ITMO Cancer d'Aviesan et 4,19 M€ par la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer et la Ligue contre le cancer dans le cadre des programmes en partenariat avec l'INCa).

La figure 34 présente la répartition des financements pluriannuels de 2017 en fonction du type de programme :

- les appels à projets libres, récurrents, qui couvrent les quatre grands champs de recherche (biologie du cancer, recherche translationnelle, recherche clinique et recherche en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique) ;
- les initiatives stratégiques et les programmes thématiques qui incluent notamment les actions de l'INCa pour soutenir la médecine de précision, le programme de recherche interventionnelle, les programmes de recherche intégrée en partenariat avec la Fondation ARC et la Ligue contre le cancer, ainsi que les appels à projets thématiques de l'ITMO Cancer d'Aviesan ;
- les plateformes, les ressources et les infrastructures ;
- la formation à la recherche et le soutien aux jeunes équipes d'excellence qui couvrent en particulier le programme ATIP-Avenir et la formation en recherche translationnelle pour les étudiants en médecine, pharmacie et médecine vétérinaire.

En 2017, 43 % des financements alloués sont dédiés aux appels à projets libres compétitifs gérés par l'INCa, et incluant le financement de la DGOS pour les programmes de recherche clinique et translationnelle. Le taux de sélection moyen est de 14 %.

■ **FIGURE 34**
RÉPARTITION DES FINANCEMENTS ALLOUÉS EN 2017
PAR TYPE DE PROGRAMME : 115,95 M€

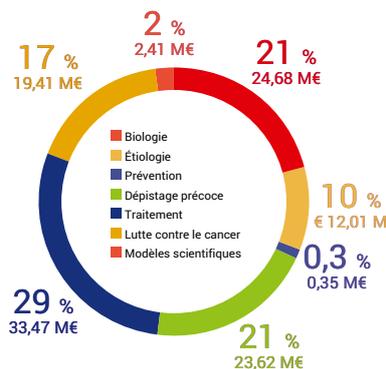


Le soutien aux plateformes, ressources et infrastructures a représenté 29 % des financements de 2017 et comprend la labellisation des SIRIC, financée par l'INCa, la DGOS et l'ITMO Cancer d'Aviesan. Les initiatives stratégiques et les programmes thématiques ont représenté 25 % des financements et incluent notamment le soutien au programme d'actions de recherche intégrée sur la cancérologie pédiatrique, soutenu par l'INCa en partenariat avec la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer et la Ligue contre le cancer.

La répartition des financements par type de programme et par financeur met en exergue la complémentarité entre les allocations de l'Institut national du cancer, la DGOS et l'ITMO Cancer et donc la coordination des financements du Plan cancer.

- Le financement alloué par l'Institut est transverse puisque l'INCa vise à soutenir tous les aspects de la recherche sur le cancer, de la biologie aux sciences humaines et sociales, l'épidémiologie et la santé publique, en soutenant les projets de recherche et la structuration de la recherche sur le cancer, notamment le déploiement d'outils innovants. En effet, l'un des objectifs clés de la stratégie de recherche de l'INCa consiste à faire émerger et à promouvoir l'accès aux innovations scientifiques, technologiques et organisationnelles et de piloter et coordonner les actions et les acteurs pour accélérer le transfert de l'innovation au bénéfice des patients. En 2017, le soutien aux appels à projets libres (biologie, recherche translationnelle, SHS-E-SP) a représenté 46 % des financements attribués par l'INCa (plus de 25 M€). Par ailleurs, les financements dédiés aux initiatives stratégiques et aux ressources et infrastructures ont représenté respectivement 26 % (14,50 M€) et 27 % (14,96 M€).
- Le financement de la DGOS couvre principalement la recherche clinique et translationnelle (appels à projets libres). De plus, 33 % du budget de la DGOS a été alloué à la labellisation des SIRIC (12 M€).

FIGURE 35
RÉPARTITION
DES INVESTISSEMENTS 2017
EN FONCTION DE LA
CLASSIFICATION CSO : 115,95 M€



- Les programmes de l'ITMO Cancer sont principalement des appels à projets thématiques, portant sur des sujets spécifiques tels que la biologie des systèmes, les facteurs de risques environnementaux ou encore la recherche pluridisciplinaire (programme de recherche physique, mathématiques, sciences de l'ingénieur appliquées au cancer). Par ailleurs, en accord avec les objectifs du Plan cancer, l'ITMO Cancer d'Aviesan soutient les jeunes chercheurs et la formation à la recherche translationnelle (14 % des financements 2017 de l'ITMO Cancer, 2,88 M€), l'acquisition d'équipements de laboratoire de recherche et la labellisation des SIRIC (6,44 M€, 32 %).

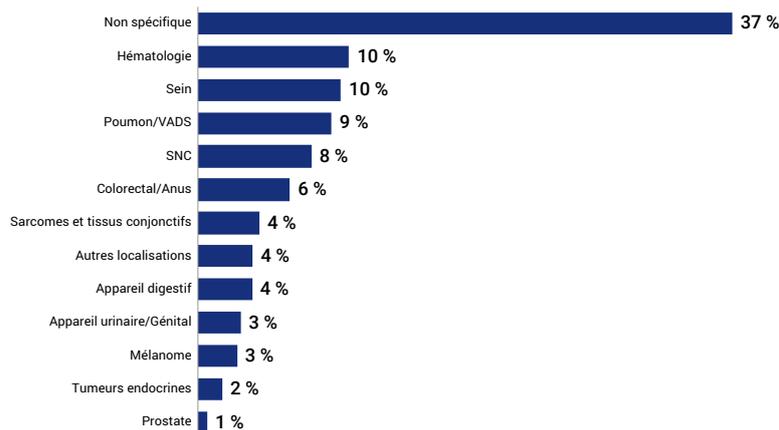
La figure 35 présente la répartition des financements alloués en 2017 en fonction de la classification CSO et montre que la catégorie traitement a représenté les investissements les plus importants avec 29 % du financement de 2017 (approximativement 33,5 M€). Les catégories biologie et détection précoce ont représenté chacune 21 % des investissements avec respectivement 24,68 M€ et 23,62 M€. La part des financements dédiés à la catégorie lutte contre le cancer et survie a augmenté par rapport à 2016 et a représenté 17 % des investissements avec 19,41 M€.

En revanche, la catégorie prévention n'a représenté que 0,3 % des financements de 2017. Néanmoins, la recherche en prévention peut également être classée dans la catégorie lutte contre le cancer et survie et plus particulièrement dans la section dédiée aux recherches et interventions comportementales. Par ailleurs,

l'analyse des investissements à l'échelle internationale montre que la recherche en prévention a représenté 4,29 % des financements 2017¹⁵, mettant en exergue l'objectif commun de renforcer ce domaine de recherche.

En 2017, 37 % des financements sont non spécifiques d'un type de tumeurs (Figure 36). Les hémopathies et le cancer du sein ont représenté 10 % chacun des investissements 2017, suivis des cancers poumon/voies aérodigestives supérieures (9 %) et du système nerveux central (8 %).

FIGURE 36
RÉPARTITION DES FINANCEMENTS 2017
EN FONCTION DES TYPES DE CANCERS ÉTUDIÉS : 115,95 M€



FINANCEMENT DE LA RECHERCHE SUR LE CANCER SUR LA PÉRIODE 2007-2017

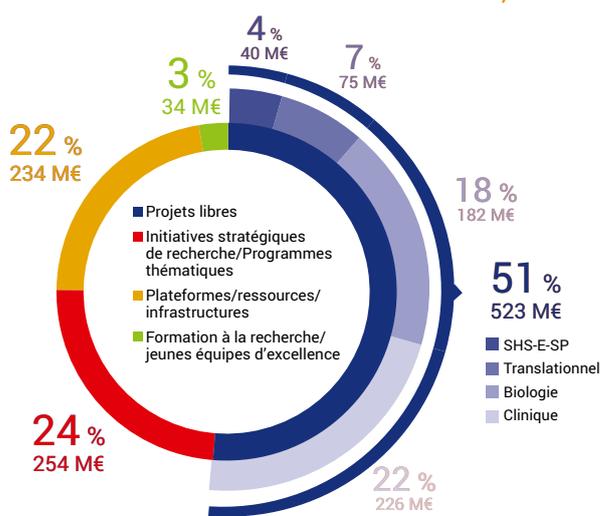
Depuis 2007, 2 784 projets et candidatures ont été financés dans le cadre des différents programmes pour un

montant total de plus de 1,04 Md€, incluant 569 M€ attribués par l'INCa, 289 M€ attribués par la DGOS, 159 M€ attribués par l'ITMO Cancer et près de 40 M€ par les partenaires de l'INCa dans le cadre de programmes communs.

Tel que présenté dans la figure 37, 51 % des investissements 2007-2017 ont été dédiés au financement des appels à projets libres dans les quatre grands champs de recherche en cancérologie, soit près de 523 M€. Les initiatives stratégiques,

15. https://www.icrpartnership.org/db_search

FIGURE 37
RÉPARTITION DES FINANCEMENTS PLURIANNUELS ALLOUÉS
SUR LA PÉRIODE 2007-2017 PAR TYPE DE PROGRAMME : 1,045 MD€



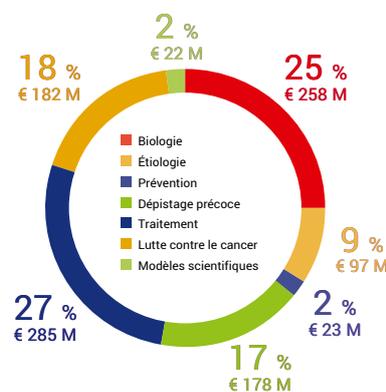
visant principalement le soutien à la médecine de précision et les programmes thématiques, ont représenté 24 % des financements (254 M€). Enfin, le soutien aux ressources, plateformes et infrastructures a représenté 22 % des investissements, soit près de 234 M€, soulignant la volonté de renforcer le cadre organisationnel et de coordonner les activités de recherche en cancérologie.

En parallèle du soutien apporté aux appels à projets libres – 268 M€, soit 47 % de son investissement global –, l'Institut national du cancer a développé une politique proactive pour favoriser l'excellence de la recherche en cancérologie via la labellisation et le soutien d'infrastructures visant à promouvoir une recherche coordonnée, intégrée et efficiente. Sur la période 2007-2017, l'INCa a soutenu la structuration pour près de 164 M€. Le programme de recherche de l'Institut a été déterminant et a permis de créer un cadre favorable pour initier, encourager et soutenir la recherche sur le cancer au plus haut niveau international.

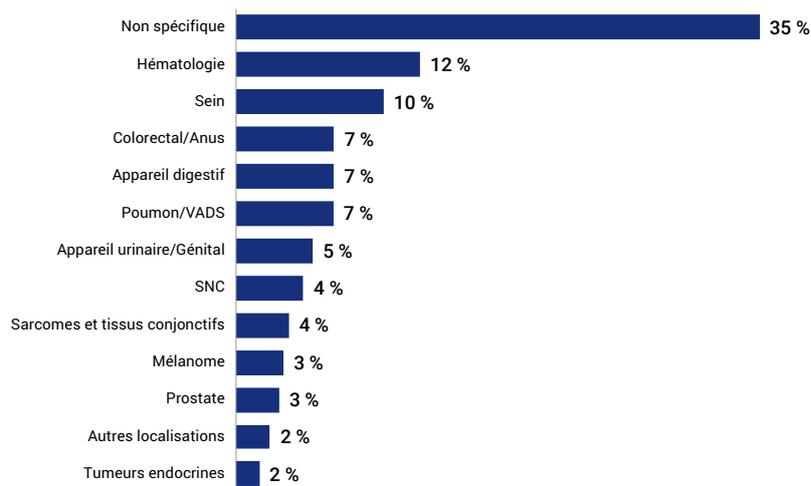
La figure 38 présente la répartition des projets financés en fonction de la classification CSO et souligne l'importance des catégories traitement et biologie qui ont représenté, respectivement, 27 % et 25 % des financements sur la période 2007-2017. Les projets sur les questions relatives à la lutte contre le cancer et la survie comptent pour 18 % du financement total sur cette période, pendant laquelle la labellisation des cancéropôles a été renouvelée en 2014, avec un accent particulier sur les sciences humaines et sociales. La catégorie dépistage précoce, diagnostic et pronostic représente 17 % et inclut principalement la recherche translationnelle, le soutien aux plateformes de génétique moléculaire de l'INCa et la mise en œuvre du séquençage de nouvelle génération.

Sur la période 2007-2017, 35 % du budget total a été dédié à des projets ne traitant pas d'un type de tumeur spécifique (Figure 39). Les hémopathies et le cancer du sein

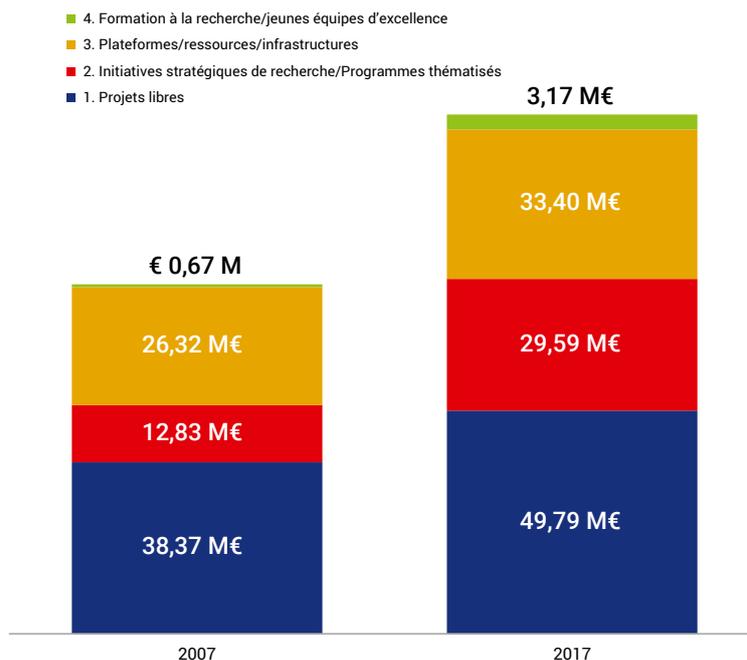
FIGURE 38
RÉPARTITION DES FINANCEMENTS PLURIANNUELS SUR LA PÉRIODE
2007-2017 EN FONCTION DE LA CLASSIFICATION CSO : 1,045 MD€



■ **FIGURE 39**
RÉPARTITION DES FINANCEMENTS PLURIANNUELS
SUR LA PÉRIODE 2007-2017 PAR TYPE D'ORGANES ÉTUDIÉS : 1,045 M€



■ **FIGURE 40**
RÉPARTITION DES FINANCEMENTS EN 2007 ET 2017 EN FONCTION
DU TYPE DE PROGRAMME : 78,19 M€ EN 2007 ET 115,95 M€ EN 2017



ont représenté, respectivement, 12 % et 10 % des financements.

ÉVOLUTION DES INVESTISSEMENTS DE LA RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE ENTRE 2007 ET 2017

La comparaison de la répartition des financements par type de programme des années 2007 et 2017 souligne l'augmentation des subventions allouées aux initiatives stratégiques et programmes thématiques (Figure 40). En effet, la part de ces financements représentait 16 % du budget total (près de 13 M€) en 2007 et 26 % du budget total (près de 30 M€) en 2017. De plus, en 2017, le soutien aux jeunes équipes et à la formation atteignait 3 % des financements alloués en 2017. Toutefois, les allocations dédiées aux appels à projets libres constituent encore la part la plus importante des investissements.

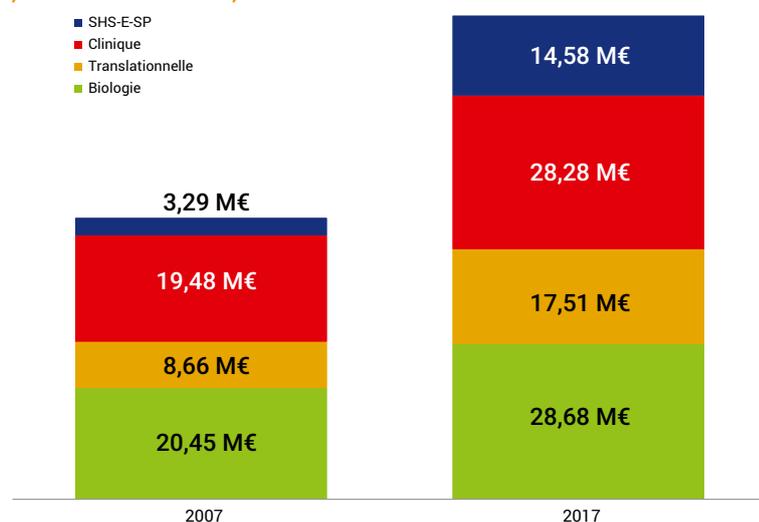
Ces tendances observées s'expliquent notamment par les Plans cancer successifs dont certains objectifs soutenaient et renforçaient la médecine personnalisée et l'accès aux thérapies innovantes. Par ailleurs, le financement spécifique alloué par l'ITMO Cancer d'Aviesan aux programmes thématiques tend à soutenir les champs de recherche émergents, ainsi que soutenir les champs de recherche où des lacunes ou des besoins particuliers auraient pu être identifiés dans les appels à projets libres. Ainsi, cette analyse met en évidence le principal défi des financeurs de la recherche : déterminer l'équilibre optimal entre les soutiens aux appels à projets libres et thématiques.

L'Institut national du cancer ne peut coordonner et encourager la recherche sur le cancer sans apporter en parallèle un soutien financier et/ou opérationnel solide au niveau des structures et des infrastructures. Le soutien à la

structuration de la recherche sur le cancer, l'un des objectifs majeurs de l'INCa, a légèrement évolué entre 2007 et 2017, correspondant respectivement à 34 % et 29 % des investissements. Les différentes structures soutenues et labellisées par l'INCa ces dernières années ont permis des interactions pluridisciplinaires importantes et l'accès aux médicaments pour les patients grâce aux analyses moléculaires. Ces actions de structuration ont aussi fourni une base pour la coordination de la recherche scientifique fondamentale, en sciences humaines et sociales et clinique au niveau régional. Ainsi, en parallèle du financement de projets de recherche, le pilotage et la coordination des actions et des acteurs pour accélérer le transfert de l'innovation aux patients demeurent l'un des objectifs clés de l'Institut national du cancer.

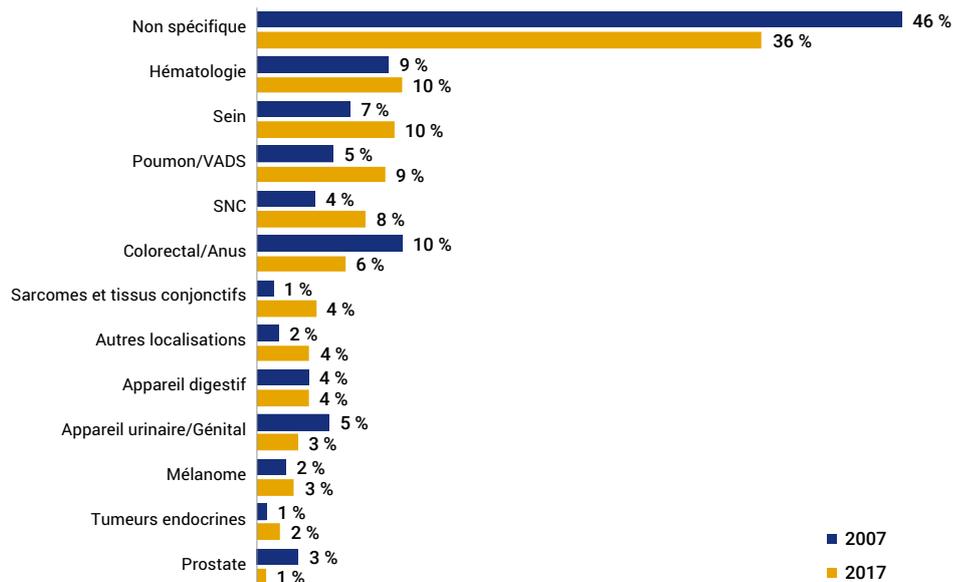
La politique de recherche de l'Institut, notamment en structuration, est mise en évidence par l'évolution des profils des champs de recherche financés, comme illustré par la figure 41. En effet, la comparaison des financements 2007 et 2017 (structuration exclue) met en exergue l'augmentation des subventions allouées à la recherche translationnelle et à la recherche en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique. En parallèle, le soutien à la biologie et à la recherche clinique est maintenu. En 2007, plus de 8,65 M€ ont été alloués à la recherche translationnelle alors qu'en 2017, ces investissements ont représenté près de 20 % du budget global (17,51 M€). Les allocations dédiées à la recherche en SHS-E-SP représentaient 16 % du budget global de 2017 (14,58 M€), mais seulement 6 % en 2007 avec près de 3,3 M€. Ces évolutions soulignent les changements et les progrès de la recherche sur le cancer et, plus particulièrement, le rôle majeur des études liées à la lutte contre le cancer, à la prise en charge des patients, aux croyances et aux attitudes affectant le comportement ; les approches en matière d'éthique, d'éducation et de communication, etc.

FIGURE 41
FINANCEMENTS 2007 ET 2017 DE LA RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE
PAR DOMAINE DE RECHERCHE (HORS SOUTIEN À LA STRUCTURATION) :
51,88 M€ EN 2007 ET 89,05 M€ EN 2017



■ FIGURE 42

RÉPARTITION DES FINANCEMENTS EN 2007 ET 2017 EN FONCTION DES ORGANES ÉTUDIÉS :
78,19 M€ EN 2007 ET 115,95 M€ EN 2017



Les organes étudiés ont également évolué au cours des années (Figure 42). En effet, les allocations non spécifiques ou dédiées au cancer colorectal ont diminué, tandis que le soutien aux recherches portant sur les sarcomes, les cancers de poumon et des voies aérodigestives supérieures a augmenté. De plus, le soutien aux études dédiées aux tumeurs du système nerveux central a doublé. Paradoxalement, les subventions dédiées aux cancers du sein et de la prostate présentent des tendances opposées, atteignant respectivement 10 % et 1 % des investissements de 2017.

Évaluation

ANALYSE BIBLIOMÉTRIQUE

L'évaluation des travaux scientifiques constitue un enjeu majeur et la bibliométrie a fortement progressé ces dernières années. La bibliométrie permet d'établir des points de repère de productivité scientifique et d'estimer l'impact des travaux. C'est également un outil d'appui aux politiques publiques. D'après le dernier rapport de l'Observatoire des sciences et des techniques (OST)¹⁶, décrivant la position scientifique de la France dans le monde pour la période 2000-2015, la France est la 7^e puissance produisant le plus de publications scientifiques.

En 2017, l'OST a conduit une analyse bibliométrique sur la période 2003-2015 pour le compte de l'INCa. La base de données utilisée était le Web of Science® de Clarivate Analytics. Un corpus de publications scientifiques caractérisant la recherche sur le cancer a été établi pour la réalisation de cette analyse.

16. OST (2018), La position scientifique de la France dans le monde 2000-2015, Hcéres, Paris

Les publications dans le domaine du cancer ont progressé de 99 % entre 2003 et 2015. Cette augmentation est supérieure à celle de l'ensemble des publications au niveau mondial (87 %). La recherche en cancérologie est donc un domaine dynamique. En France, les publications dans le domaine du cancer représentent, en 2015, 10,7 % de la production scientifique. En 2015, la France a publié 6 119 publications scientifiques en cancérologie, représentant 3,3 % de la production mondiale (+ 41 % d'augmentation).



Impact de la France dans la recherche en cancérologie sur la période 2003-2015

Parmi les 10 premiers pays figurant dans le top 1 % des articles les plus cités, la France occupe la 6^e place et affiche une augmentation de + 196 % sur la période 2003-2015, tandis que l'augmentation globale est de + 74 % (Tableau 36, panneau gauche). L'indice d'activité dans le premier centile des publications françaises est passé de la 8^e position en 2003-2005 à la 4^e en 2013-2015 (derrière les Pays-Bas, le Royaume-Uni et l'Australie).

■ TABLEAU 36
NOMBRE DE PUBLICATIONS EN CANCÉROLOGIE (PANNEAU GAUCHE) ET INDICE D'ACTIVITÉ (PANNEAU DROIT) DANS LE 1^{ER} CENTILE DE PUBLICATIONS (10 PREMIERS PAYS)

	2003-05	2013-15	ÉVOLUTION 2015/2003
États-Unis	2,642	4,141	+ 57 %
Royaume-Uni	523	1,167	+ 123 %
Chine	64	999	+ 1,461 %
Allemagne	439	986	+ 125 %
Italie	262	819	+ 213 %
France	270	799	+ 196 %
Canada	291	678	+ 133 %
Pays-Bas	225	589	+ 162 %
Australie	129	559	+ 333 %
Espagne	135	529	+ 292 %
Monde	4,230	7,358	+ 74 %

	2003-05	2013-15	ÉVOLUTION 2015/2003
Pays-Bas	1,78	2,78	+ 56 %
Royaume-Uni	1,56	2,46	+ 58 %
Australie	1,29	2,45	+ 90 %
France	1,14	2,29	+ 101 %
Espagne	1,19	2,27	+ 90 %
Canada	1,71	2,23	+ 31 %
Allemagne	1,17	1,95	+ 67 %
États-Unis	1,65	1,84	+ 11 %
Italie	1,01	1,83	+ 82 %
Chine	0,45	0,77	+ 71 %
Monde	1,00	1,00	-

Source : WoS, Clarivate Analytics, OST-Hcéres, 2017.



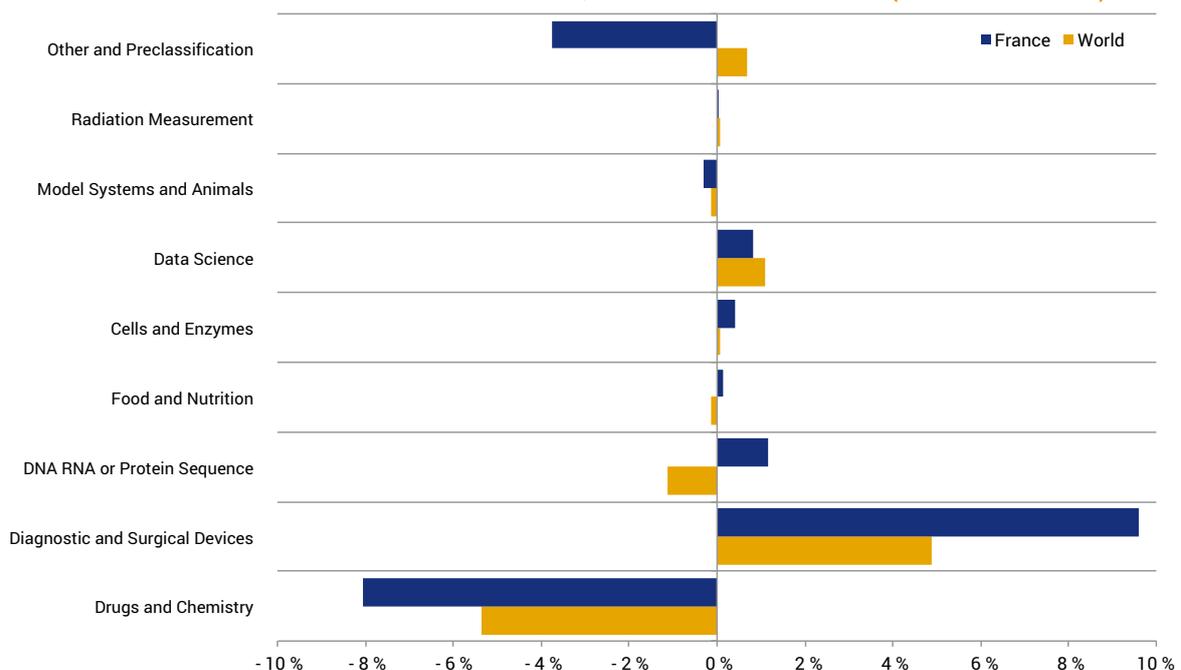
Pour la période 2011-2013, la France était le 6^e producteur d'inventions dans le domaine du cancer et se classait au 11^e rang des dix-neuf pays déposant des brevets dans le domaine du cancer

ÉTUDE SUR LES BREVETS

Entre 2003 et 2013, une moyenne annuelle de 12 000 brevets prioritaires ont été déposés dans le monde. Les États-Unis dominent la production technologique mondiale dans le domaine du cancer. En 2011-13, ils contribuent à environ 40 % des demandes déposées, avec un volume de 3 286 brevets par an, la France étant le 6^e producteur d'inventions dans le domaine du cancer avec 297 brevets (soit 3,6 % des dépôts au niveau mondial). Le positionnement de la France au niveau mondial n'a pas évolué depuis 2003. Au sein des dix-neuf premiers pays déposants dans le domaine du cancer, la France est le 11^e plus spécialisé en 2011-13, avec un indice de spécialisation qui la place sensiblement au-dessus de la moyenne mondiale, mais avec un indicateur plutôt inférieur à celui de beaucoup de pays à hauts revenus.

En utilisant la taxonomie fournie par l'OST, qui recense neuf catégories de technologies, il est possible de calculer le volume et les parts des spécialités technologiques au niveau mondial. Le nombre le plus important de demandes prioritaires concerne les « Drugs and Chemistry » avec près de 3 000 brevets en 2011-13. Il est suivi par « Diagnostic and Surgical Devices ». Ces deux spécialités représentent plus de 50 % des brevets prioritaires mondiaux. On constate une spécialisation plus forte en France pour la catégorie « DNA RNA or protein sequence ». Une comparaison des variations de part des spécialités fait apparaître les différences entre la France et le monde. La réduction de la part de la spécialité « Drugs and Chemistry » est plus importante en France que dans le monde, tandis que la spécialité

■ FIGURE 43
VARIATIONS DES PARTS DES CATÉGORIES TECHNOLOGIQUES 2003-2005 ET 2011-2013 (MONDE ET FRANCE)



Source : OST-Hcéres, 2017.

« Diagnostic and Surgical Devices » connaît une augmentation de sa part bien plus élevée en France. Les technologies liées au « DNA, RNA or Protein Sequence » présentent des tendances opposées en France et dans le monde. En effet, si les parts de ces spécialités technologiques diminuent au niveau mondial, elles augmentent en France. À l'inverse, la part de la spécialité « Data science » augmente moins rapidement en France pour atteindre 1,6 % (contre 2,4 % au niveau mondial).

Malgré une concurrence accrue ces dernières années, la France est toujours l'un des pays les plus compétitifs dans le domaine de la recherche en cancérologie. Elle a été en mesure d'augmenter son niveau de production de publications, elle fait partie des pays dont les publications sont le plus souvent citées dans le monde, a maintenu un impact global élevé et ses coopérations attestent de son activité mondiale.

La mise en œuvre des Plans cancer en France a sans aucun doute participé à la dynamique française dans ce domaine. En effet, la visibilité internationale de la cancérologie française semble s'être affirmée depuis le lancement du premier Plan cancer. Des analyses complémentaires seront effectuées dans les prochains mois pour analyser l'impact des financements provenant des trois Plans cancer.



**Les dispositifs
médico-chirurgicaux
et les technologies d'analyse
moléculaire sont les spécialités
dominantes de la France**



**Pour les brevets
internationaux de co-invention,
la France a tendance à occuper
une position prédominante,
en association avec des pays
tels que la Suisse, l'Italie,
le Royaume-Uni, l'Allemagne
et l'Espagne**



**La proportion de brevets français
dans le cadre de co-inventions
internationales a diminué,
atteignant près de 50 %**

3

● Perspectives pour 2018

- En marche vers une évaluation des programmes de recherche sur le cancer
- La recherche sur la prévention du cancer prioritaire dans tous ses aspects
- Vers une recherche clinique de phase précoce toujours plus performante
- Soutenir une recherche fondamentale de pointe d'excellence sur le cancer
- Financer une recherche des plus efficaces sur les cancers pédiatriques

94

94

96

98

99

100

Les orientations stratégiques de la recherche



vec l'appui des deux ministères de tutelle, du Conseil scientifique international et du Conseil d'administration, l'INCa aura assuré un soutien financier permanent aux projets de recherche (réaffirmé malgré des restrictions budgétaires), en recourant à des méthodes transparentes, à des évaluations internationales et à la participation de représentants des patients dans tous les comités d'évaluation scientifique de ses appels à projets, pour chaque domaine de recherche sur le cancer.

La troisième partie de ce rapport présente les axes stratégiques proposés par l'INCa pour l'année 2018, en conformité avec le Plan cancer et les recommandations émises par le Conseil scientifique international.

PERSPECTIVES POUR 2018

EN MARCHÉ VERS UNE ÉVALUATION DES PROGRAMMES DE RECHERCHE SUR LE CANCER

ÉVALUATIONS INSTRUMENTALES EXTERNES DEMANDÉES PAR L'INCa ET L'ITMO CANCER-AVIESAN

Le professeur Dominique Maraninchi, ancien président du Conseil d'administration de l'Institut national du cancer, et le professeur Fabien Calvo, ancien directeur général adjoint et directeur de la Recherche et de l'Innovation, ont été chargés, par l'INCa, de rédiger un rapport sur les principales avancées de la recherche sur le cancer au cours des 15 dernières années. Ce rapport, qui sera publié en 2018, mettra en avant les contributions les plus intéressantes de l'INCa et des Plans cancer successifs dans la structuration de la recherche sur le cancer et le soutien à l'accès à l'innovation. Il formulera, en outre, des recommandations pour l'avenir. La présidence de l'Institut national du cancer a sollicité les sociétés savantes de la recherche sur le cancer pour qu'elles communiquent, en 2018 également, une sélection des résultats les plus remarquables obtenus dans leurs domaines respectifs. Créés en 2017 et 2018, des groupes d'étude (ou « task forces ») sur l'intelligence artificielle, la physique, la chimie, les mathématiques et l'informatique, ou encore sur des thématiques particulières comme les cellules CAR-T, les modèles expérimentaux, les complexes ultrastructuraux, les biopsies liquides, les essais innovants, les préneoplasies, les risques environnementaux, la recherche interventionnelle et les cancers pédiatriques, apporteront leur éclairage sur la façon de soutenir au mieux la recherche de demain. Associées à la feuille de route publiée en 2017 par le Comité d'experts de l'ITMO Cancer-Aviesan, ces études fourniront, d'ici la fin 2018, une revue indépendante des réalisations de l'année écoulée et permettront de définir les futures orientations stratégiques en matière de financement de la recherche sur le cancer.

RECOMMANDATIONS D'ÉVALUATION DES PROJETS DE RECHERCHE : UNE INITIATIVE NATIONALE DES PRINCIPAUX FINANCEURS DE LA RECHERCHE EN FRANCE COORDONNÉE PAR L'INCa

Évaluer les méthodes mises en œuvre pour mesurer l'impact de la recherche fait partie de nos priorités. En cohérence avec l'un des objectifs du Plan cancer 2014-2019 et suivant les recommandations appuyées de son Conseil scientifique, l'INCa a réuni en 2017, 16 financeurs de la recherche biomédicale afin de mener une initiative nationale. Des groupes de travail ont été créés dans le but de définir un

modèle « universel » de compte rendu des avancées scientifiques ainsi qu'un set minimum d'indicateurs qualitatifs et quantitatifs. Ils ont également pour vocation de proposer une revue des outils nécessaires (comme le projet HELIOS décrit ci-dessous) et de définir différents calendriers et critères d'évaluation de l'impact. Cette initiative nationale contribuera à définir une base institutionnelle commune en créant une communauté de pratique qui s'étendra au-delà des indicateurs bibliométriques. Les partenaires espèrent présenter un rapport de synthèse des différents groupes de travail d'ici la fin 2018.

LE PROJET HELIOS

Le projet HELIOS (HEalth Investments ObServatory) est une étude pilote qui vise à analyser et évaluer l'impact du financement des projets lancés entre 2007 et 2012 et soutenus par l'INCa, la DGOS et l'ITMO Cancer-Aviesan. Grâce au soutien et à l'expertise du professeur Julia Lane, PhD (Université de New York), ainsi qu'au partenariat avec la base de données Dimensions -développée par ÜberResearch (entreprise de solutions et de services spécialisés pour les financeurs de la recherche)-, le projet HELIOS permet de développer des indicateurs, puis de les mettre en pratique, à partir de données portant sur près de 1 300 projets financés par l'INCa et ses partenaires entre 2007 et 2012 et ayant impliqué environ 1 000 coordonnateurs. Il est important de noter que ce projet ne constitue en aucune manière une tentative d'évaluer les coordonnateurs au niveau individuel : les indicateurs en développement concernent des données agrégées par groupes de chercheurs, qu'ils aient bénéficié d'un financement par l'INCa et ses partenaires ou d'un financement par un organisme similaire à l'étranger. L'analyse comparative mettra en œuvre des techniques classiques dites d'appariement sur le score de propension. Les indicateurs prendront initialement en compte l'obtention de nouveaux projets financés et l'activité de publication. Ces études permettront de définir et de valider des indicateurs pertinents. Des indicateurs supplémentaires pourront être intégrés sur la suggestion de la communauté scientifique.

POURSUITE DE NOTRE AUTOÉVALUATION ANNUELLE DU FINANCEMENT DE LA RECHERCHE

Forts d'un recul suffisant, les programmes ci-dessous seront évalués en 2018.

● Programmes de recherche intégrée de l'INCa :

- le **programme SIRIC** (Sites de recherche intégrée sur le cancer, financés par l'INCa, la DGOS et l'ITMO Cancer-Aviesan) ;
- le **programme PAIR** (Programmes d'actions intégrées de recherche).
- Le programme AcSé (Accès Sécurisé aux traitements innovants), lancé par l'INCa en 2013, pour permettre aux patients en situation d'échec thérapeutique d'accéder aux thérapies ciblées en toute sécurité dans des indications non autorisées.
- **Initiatives de l'INCa pour soutenir la formation à la recherche sur le cancer.**
- Deux **programmes de recherche thématiques** coordonnés par l'ITMO Cancer : « Biologie des systèmes » et « Physique, mathématiques et sciences de l'ingénieur appliquées au cancer ».

De manière générale, l'INCa et ses partenaires ont toujours été soucieux de maintenir le meilleur équilibre entre les projets libres, les programmes prioritaires et la structuration de la recherche sur le cancer. Les diverses évaluations conduites et l'initiative nationale lancée en partenariat avec les principaux financeurs de la recherche, permettront de cerner les forces et les faiblesses des différents outils de financement ; de prioriser les actions et d'orienter les financements de façon coordonnée vers les sujets les plus sensibles et les nouveaux domaines de recherche.

LA RECHERCHE SUR LA PRÉVENTION DU CANCER PRIORITAIRE DANS TOUS SES ASPECTS

Aujourd'hui, près de 40 % des cancers pourraient être évités grâce à des changements de comportements et à la mise en œuvre des stratégies de prévention fondées sur l'expérience clinique dont nous disposons déjà.¹⁷ Compte tenu des initiatives lancées en 2017 et des recommandations du Conseil scientifique international, la prévention demeurera une priorité en 2018. Dans le cadre de la lettre d'intention cosignée par le National Cancer Institute des États-Unis et l'INCa, en collaboration avec le Center for Global Health du NCI, une bourse scientifique de l'ambassade des États-Unis est octroyée à un haut-représentant de la prévention du cancer travaillant au NCI. Le directeur adjoint du Center for Global Health rejoindra l'INCa à l'automne 2018.

FACTEURS LIÉS AU MODE DE VIE

En France, **le tabagisme** demeure le principal facteur de risque de cancer évitable. Malgré les nombreuses initiatives lancées ces dernières années, la prévalence du tabagisme dans notre pays reste élevée par rapport aux autres pays développés (26,9 % contre 14 %). L'augmentation du prix du paquet de cigarettes et le passage au paquet neutre ont permis de diminuer d'un million le nombre de fumeurs quotidiens (29,4 % en 2016). Un Fonds national de lutte contre le tabac, créé au sein de la Caisse nationale d'Assurance maladie (Cnam), contribue au financement d'actions locales, nationales et internationales en cohérence avec le Programme national de réduction du tabagisme (PNRT). En 2018, 100 M€ seront consacrés à cette cause, notamment à travers des appels à projets. Compte tenu de l'élan impulsé au sein de la communauté scientifique autour de cet enjeu de santé publique, une troisième édition du programme « PRIORITÉ Tabac » sera lancée en partenariat avec l'IRESP (Institut de recherche en santé publique). Par ailleurs, en 2018, l'Institut national du cancer étendra son action via un partenariat international visant à discuter d'une stratégie mondiale de lutte antitabac avec les financeurs de la recherche internationale (organismes nationaux, autorités publiques, associations, ministères, etc.). Les débats devraient se tenir au Cap (Afrique du Sud), à Baltimore (États-Unis) ou encore à Londres (Royaume-Uni).

Autres facteurs liés au mode de vie : s'appuyant sur les précédentes recommandations du Conseil scientifique international, l'Institut élargira la recherche sur la prévention du cancer à d'autres facteurs importants liés au mode de vie, comme la consommation d'alcool et l'obésité. En 2018, l'INCa préparera un symposium international sur les facteurs de risque liés au mode de vie. L'un des objectifs de ce congrès sera de réunir les principaux acteurs nationaux et internationaux de la recherche interventionnelle. Cette initiative sera également l'occasion d'encourager la collaboration entre les SIRIC pour ce qui concerne la recherche en sciences humaines et sociales et en santé publique, et les cancéropôles régionaux.

Facteurs de risque environnementaux : en 2017, l'ITMO Cancer-Aviesan a participé à la mise à jour du programme annuel proposé par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) afin de soutenir la recherche sur les risques environnementaux. Ce programme multipartenarial aborde plusieurs questions de santé publique liées à l'environnement et au travail. En 2018, un atelier commun sera organisé sur les projets cancer

17. IARC (2018). Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine. Financement : INCa (2015-002).

financés par l'Anses-INCa-ITMO Cancer-Aviesan. En outre, à la demande du ministère de la Santé, l'INCa devra fournir une feuille de route réaliste et une méthodologie solide afin d'orienter les études menées sur l'exposition au chlordécone et sur le cancer de la prostate en Martinique.

Facteurs infectieux : c'est en soutenant les études biologiques menées sur les facteurs de risque que nous comprendrons probablement mieux la transformation des cellules et, plus précisément, que nous pourrons développer la prévention fondée sur l'expérience clinique, comme nous l'avons vu pour les facteurs infectieux ou la sensibilité génétique. Par exemple, la mise au point des vaccins contre le papillomavirus humain (HPV) a participé à la prévention du cancer du col de l'utérus. En France, seulement 19 % des jeunes filles sont vaccinées, contre 80 % en Suède. En cohérence avec le Plan cancer, l'INCa, l'ITMO Cancer-Aviesan et l'IReSP ont uni leurs efforts à travers un appel à projets lancé en 2017 afin d'améliorer le taux de couverture vaccinale anti-HPV. En 2018, l'IReSp organisera un séminaire visant à réunir acteurs et chercheurs travaillant au cœur de la problématique afin de faire ressortir des grands axes de travail.

Cette rencontre permettra, en outre, de constituer des groupes de travail afin d'encourager le développement de projets de recherche interventionnelle visant à terme à améliorer la couverture vaccinale HPV. Au niveau international, l'INCa a l'intention de financer une étude pilote en collaboration avec l'IARC et l'OMS sur la vaccination anti-HPV au Sénégal.

DIAGNOSTIC PRÉCOCE

Les biopsies liquides permettent de recueillir des cellules cancéreuses qui peuvent renseigner sur la tumeur mais également sur sa dissémination, sa plasticité et son hétérogénéité, notamment grâce aux techniques de microfluidique et d'analyse monocellulaire. Encore objet de débats, son avenir en tant qu'outil de diagnostic précoce est actuellement étudié dans le cadre de différents appels à projet lancés par l'INCa et l'ITMO Cancer-Aviesan. En 2017, le Conseil scientifique international et le Conseil d'administration de l'INCa ont examiné ce sujet à fort enjeu. En 2018, l'INCa organisera un séminaire sur les projets financés afin d'identifier les écueils associés aux différentes techniques, et d'évaluer le futur potentiel des biopsies liquides.

Renforcer la **recherche sur les prénéoplasies** permet d'étudier les premières phases de la transformation cellulaire, le rôle du microenvironnement et les moyens de prévention, y compris les interventions sur le système immunitaire. Les prénéoplasies sont des maladies bien définies, tant sur le plan clinique que pathologique. Néanmoins, compte tenu de leur hétérogénéité et de leur taille réduite, leurs caractéristiques moléculaires restent encore à définir et soutenir la recherche dans ce domaine s'avère nécessaire. Le perfectionnement des technologies de traitement des échantillons de petite taille et l'avancée des connaissances moléculaires en oncogénèse en constituent le socle indispensable. En 2018, en étroite collaboration avec l'initiative du NCI américain sur le PreCancer Atlas, l'INCa et l'ITMO Cancer créeront un groupe d'étude français en vue d'élaborer un plan d'action pour soutenir la recherche sur les prénéoplasies.

PRÉVENTION TERTIAIRE

Dans le cadre de son mandat national en matière de lutte contre le cancer, l'Institut œuvre activement en faveur du droit à l'oubli pour les personnes ayant survécu à un cancer. En 2018, il poursuivra ses activités et soutiendra le retour à l'emploi

après un cancer au niveau national et européen (CHRODIS+). Des spécialistes de la recherche sur les cancers pédiatriques ont été contactés afin de constituer un groupe d'action spécifique pour aborder différentes thématiques, dont les effets indésirables à long terme des traitements anticancéreux, tels que les cancers secondaires et les conséquences sur la fertilité. Au niveau national et international, l'Institut envisage de soutenir la recherche sur la qualité de vie dans le cadre des approches innovantes reposant sur l'immunothérapie. À cette fin, l'INCa est impliqué dans le WP5 de l'action conjointe européenne contre le cancer (iPAAC).

VERS UNE RECHERCHE CLINIQUE DE PHASE PRÉCOCE TOUJOURS PLUS PERFORMANTE

Au cours des dix dernières années, l'INCa a contribué à anticiper l'arrivée et le développement de la médecine de précision. L'Institut a déployé les moyens financiers nécessaires pour offrir aux patients un diagnostic moléculaire leur permettant d'accéder à des thérapies ciblées ainsi que la possibilité de participer à l'évaluation de nouveaux médicaments. Un résultat possible notamment grâce à la labellisation de centres de recherche de phase précoce et de plateformes dédiées à l'identification des cibles pouvant recevoir un traitement médicamenteux. En 2018, l'INCa continuera de soutenir les initiatives suivantes.

RENOUVELLEMENT DE L'APPEL À LABELLISATION DES CENTRES D'ESSAIS CLINIQUES DE PHASE PRÉCOCE (CLIP²)

En 2015, l'Institut a labellisé 16 CLIP², dont 6 présentant une valence pédiatrique et soutenus en partenariat avec la Ligue contre le cancer. Ces centres de phase précoce garantissent la faisabilité et l'innocuité des essais cliniques en répondant aux critères requis. Ces structures accueillent les essais cliniques de phase précoce menés par des chercheurs issus du secteur universitaire ou privé. Elles détiennent, en outre, des droits exclusifs sur les partenariats public-privé de l'INCa, qui autorisent les CLIP² à soumettre des essais cliniques sur de nouveaux médicaments développés par le secteur privé. Ces essais cliniques sont sélectionnés par un comité d'évaluation scientifique international via une procédure d'appel à projets. L'agrément en cours arrive à son terme. En 2018, l'INCa lancera un nouvel appel à candidatures à l'attention des CLIP² mais aussi des laboratoires pharmaceutiques pour la mise à disposition de nouveaux médicaments à évaluer dans ces centres.

MISE EN ŒUVRE DE LA TECHNOLOGIE NGS DANS LES CENTRES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE DE L'INCa

En 2018, l'ensemble des 28 plateformes de génétique moléculaire de l'INCa passeront à la technologie NGS. L'utilisation en routine clinique de la technologie NGS implique d'équiper ces plateformes de logiciels de génétique validés et standardisés, de lignes directrices pour l'établissement des rapports, et d'un ensemble de jeux de données validées en vue de la structuration des données génétiques, pathologiques et cliniques, condition *sine qua non* pour l'analyse et le partage des informations. Plusieurs phases devraient être terminées en 2018, à travers le projet OSIRIS et la validation de pipelines par le groupe de travail sur la bio-informatique. L'un des principaux objectifs est d'améliorer la précision de la classification des cancers grâce à de nouveaux algorithmes et à des méthodes assistées par ordinateur. En vue du passage du séquençage de l'exome entier et de l'ARN dans le suivi médical régulier, le projet pilote cancer (MULTIPLI) du Plan France

Médecine Génomique 2025 lancé par le gouvernement français et coordonné par Aviesan, débutera en 2018 (MULTISARC dans les sarcomes et ACOMPLI dans les cancers du côlon métastatiques). Cette étude pilote repose sur deux centres de génétique de l'INCa, le CNRGH pour le séquençage et un centre informatique. Coordonnée par l'ITMO Cancer-Aviesan et le PRC (Pôle de recherche clinique) de l'Inserm, elle implique un consortium multi-partenarial. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la faisabilité de l'obtention de la caractérisation génomique d'une tumeur en temps opportun pour permettre au patient d'accéder au traitement de deuxième intention (c'est-à-dire en 7 semaines environ). Cette démarche a pour objectifs secondaires l'analyse de l'impact de la prise en compte (ou non) de la génomique dans l'évolution du cancer ainsi que l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de nouveaux médicaments étudiés dans le cadre des essais cliniques MULTIPLI. Ce projet a déjà identifié et éliminé plus de 30 points bloquants avant même d'avoir commencé. Le compte rendu de cette étude sera publié en 2018 afin de communiquer la liste des difficultés à surmonter en termes d'information aux patients et de consentement, et en ce qui concerne l'ensemble du processus biologique et la production de résultats biologiques dans des délais raisonnables pour la prise en charge des patients atteints de cancer.

DES PLATEFORMES DE GÉNÉTIQUE AUX PLATEFORMES INTÉGRÉES

Dans les stratégies thérapeutiques ciblées, les innovations ne reposent plus seulement sur les anomalies génétiques. Le succès récent d'un ensemble d'immunothérapies améliorant la réponse immunitaire antitumorale du patient (inhibiteurs de points de contrôle) a incité l'INCa à mieux préparer ses 28 plateformes de génétique moléculaire à l'évaluation précise du microenvironnement immunitaire des tumeurs selon leur immunocytochimie et leur charge mutationnelle. Dans ce contexte, la structuration de l'intelligence artificielle sera également une priorité, de nombreux paramètres devant être pris en compte pour décrire la réponse immunitaire de chaque patient.

SOUTENIR UNE RECHERCHE FONDAMENTALE DE POINTES SUR LE CANCER

L'ensemble des objectifs ci-dessus exige une **recherche fondamentale d'excellence, active, solide et continue**. En cohérence avec le Plan cancer et les recommandations du Conseil scientifique international, l'INCa et l'ITMO Cancer-Aviesan continueront à soutenir, partout en France, les chercheurs qui travaillent sur le cancer et assureront 50 % du financement alloué à la recherche fondamentale. Cet objectif global devrait permettre à la France de conserver sa 6^e place dans le top 1 % des articles les plus cités.

En 2018, les principaux programmes couvrant l'ensemble des domaines de recherche sur le cancer, et en particulier ceux qui garantissent l'indépendance et la créativité de la recherche, seront maintenus, nombre d'entre eux en collaboration avec nos partenaires. Pour la première fois, conformément au protocole d'accord signé avec le ministère des Sciences et Technologies de Taïwan, le programme de recherche Biologie et sciences du cancer (PLBIO) s'ouvrira aux partenaires taïwanais. Comme décrit précédemment, un nouvel appel à projets sur l'arrêt du tabac sera financé par la Caisse nationale d'Assurance maladie. En outre, trois nouveaux programmes interdisciplinaires encourageront la recherche sur le

génomique non codante (c'est-à-dire l'ARN long non codant) et sur la nouvelle analyse « omique » des « monocellules », ainsi que l'application de « modèles expérimentaux » en insistant sur l'utilisation de plusieurs modèles alternatifs pour traiter une thématique spécifique liée au cancer. Ces appels à projets uniques inciteront les chercheurs à mener des travaux sur des thèmes liés au cancer et permettront également à des équipes isolées de participer, comme l'a vivement recommandé le Conseil scientifique international.

Cependant, l'INCa et l'ITMO Cancer-Aviesan sont d'accord sur la nécessité **d'améliorer la sensibilisation et l'expertise** des chercheurs d'aujourd'hui, qu'ils soient débutants ou confirmés, et que ce soit en biologie du cancer ou dans d'autres disciplines, afin de les préparer aux défis que nous réserve demain, notamment en matière d'environnement immunitaire tumoral, de caractérisation fonctionnelle des données « omiques » recueillies à ce jour, et du potentiel de l'intelligence artificielle. En 2018, l'INCa et Aviesan organiseront des ateliers et des réunions sur le thème Mathématiques et cancer (Mathematical perspectives in the biology and therapeutics of cancer research, atelier international organisé au CIRM, à Marseille), et les Rencontres internationales de la recherche sur l'immuno-oncologie (avec l'ARIIS – Alliance pour la recherche et l'innovation des industries de santé). Enfin, un séminaire sur les préneoplasies réunira des équipes de recherche et intergroupes coopérateurs français qui travaillent déjà sur ce sujet. Il sera également l'occasion de présenter cette thématique à d'autres chercheurs.

Des groupes d'étude sur l'intelligence artificielle, la physique, la chimie, les mathématiques et l'informatique, ou encore sur des thématiques particulières comme les cellules CAR-T, les complexes ultrastructuraux, les biopsies liquides, les essais innovants, les préneoplasies, les risques environnementaux, la recherche interventionnelle et les cancers pédiatriques seront lancés en 2018. Ils justifieront les orientations futures de la recherche sur le cancer et en définiront les objectifs, condition indispensable au lancement des futurs programmes et appels à projets.

FINANCER UNE RECHERCHE DES PLUS EFFICACES SUR LES CANCERS PÉDIATRIQUES

Enfin et surtout, l'accent continuera d'être mis sur la recherche sur les cancers pédiatriques dans tous les programmes libres. Comme ces dernières années, ce domaine devrait être soutenu dans nos quatre programmes libres. Au cours de dix dernières années, dans le cadre de ces programmes, 105 projets de recherche pédiatrique ont été financés, pour un montant total de 44,8 M€. Le taux de succès de ces projets est nettement supérieur au taux de sélection général (29 % contre 14 %), soulignant les atouts des équipes de recherche pédiatrique en France.

La création, en 2018, de groupes d'étude annuels et d'interfaces avec les spécialistes, les bailleurs de fonds, les associations de patients et le Conseil scientifique international permettra une prise de conscience continue des besoins en matière de cancer pédiatrique. Ces groupes d'étude et ces interfaces offriront un cadre adapté pour travailler de façon conjointe, afin de communiquer sur les thématiques en cours de financement, les résultats obtenus, mais surtout pour garantir la cohérence des axes de recherche avec les besoins actuels.

Globalement, le plan d'action proposé par l'INCa et l'ITMO Cancer Aviesan vise à encourager une recherche sur le cancer de haute qualité, au niveau national comme international, afin d'augmenter les stratégies de prévention fondées sur l'expérience clinique, d'encourager le diagnostic précoce, de soutenir le développement d'approches thérapeutiques innovantes et de proposer une prise en charge du cancer adaptée et optimisée.

Pr. Christine Chomienne
Directrice du pôle Recherche et Innovation
de l'Institut national du cancer
Directrice de l'ITMO Cancer-Aviesan

4

Annexes

- Principales recommandations du Conseil scientifique international et bilan des réalisations 103
- CSO-Common scientific outline 111
- Gestion opérationnelle et scientifique des appels à projets de l'INCa 114

PRINCIPALES RECOMMANDATIONS DU CONSEIL SCIENTIFIQUE INTERNATIONAL ET BILAN DES RÉALISATIONS

Recommandations

2007

- Le Conseil soutient le plan d'investissement élaboré par l'INCa pour la formation de médecins/scientifiques et chercheurs en recherche translationnelle.
- Le Conseil encourage les incitations financières pour les groupes coopérateurs souhaitant consolider et étudier des sujets spécifiques.
- Le Conseil encourage une approche intégrée au sein de l'Union européenne.
- Le Conseil encourage le soutien aux bio-banques de tumeurs au niveau institutionnel et pense que ce soutien doit être axé sur la collecte de données annotées avec contrôle qualité de haut niveau.
- Le Conseil estime que le nombre d'appels à projets est trop important et devrait être réduit. Parmi les domaines hautement prioritaires figurent la génomique et l'épigénétique. La biologie des systèmes est considérée par le Conseil comme un outil et n'est pas considérée comme une priorité de recherche.

Actions réalisées

Depuis 2007 : soutien annuel à la formation en recherche translationnelle pour les étudiants en médecine, pharmacie et sciences vétérinaires, poursuivi par l'ITMO Cancer depuis 2012.

2012 : évaluation du programme de formation en recherche translationnelle.

2012-2015 : labellisation de 13 intergroupes coopérateurs.

2017 : labellisation de 11 intergroupes coopérateurs.

Depuis 2008, l'INCa est partenaire de 7 projets européens visant à coordonner la recherche : EPAAC (European Partnership for Action Against Cancer), Actions conjointes sur les cancers rares, pour la lutte contre le cancer, maladies chroniques, TRANSCAN, FLAG-ERA, etc.

2011 : publication de recommandations institutionnelles pour la création de collections de tumeurs dédiées aux programmes de recherche.

2011-2013 : soutien à la constitution de 14 bases de données clinicobiologiques.

Réduction du nombre d'appels à projets : l'INCa propose 4 appels à projets libres avec évaluation internationale :

- Biologie et sciences du cancer ;
- Recherche translationnelle, cofinancé par la DGOS ;
- Recherche clinique, opéré par l'INCa et financé par la DGOS ;
- Recherche en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique.
- Initiatives stratégiques et programmes thématiques spécifiques lancés en fonction des priorités de recherche.

Recommandations

2008

- Le Conseil scientifique soutient l'engagement réel de l'INCa dans la recherche translationnelle, définie par des collaborations directes entre chercheurs et cliniciens (voir la définition sur le site du groupe de travail sur la recherche translationnelle du National Cancer Institute aux États-Unis – TRWG*).
- Par sa responsabilité d'Agence nationale dédiée au cancer, l'INCa doit :
 - promouvoir des symposiums internationaux ;
 - poursuivre ses actions d'information et d'éducation du public ;
 - jouer un rôle prépondérant dans les domaines concernant les patients ayant eu un cancer.
- Le Conseil scientifique appuie et soutient le rôle clé joué par l'INCa dans la coordination des actions de prévention, de soin et de recherche dans le domaine du cancer.

Actions réalisées

Soutien récurrent à la recherche translationnelle **à partir de 2009**, en partenariat et cofinancé par la DGOS.

Participation à l'initiative européenne ERA-Net pour soutenir les programmes conjoints de recherche translationnelle.

Soutien récurrent à la formation en recherche translationnelle **depuis 2008**.

2012 : orientations stratégiques de recherche conjointes publiées par l'INCa et l'ITMO Cancer.

Organisation de congrès nationaux et internationaux :

- 2010 : recherches sur l'évaluation de la qualité de vie des patients atteints de cancer.
- 2011 : colloque Cancer et environnement ; Conférence internationale sur le microenvironnement tumoral.
- 2012 : colloque Inégalités face au cancer ; 4^e Rencontres Internationales de Recherche (RIR) ; Forum international de Prospective de Recherche et Traitement pour le cancer (ProCaRT).
- 2013 : colloque international Cancer et nutrition.
- 2014 : colloque international sur la recherche interventionnelle ; La vie deux ans après un diagnostic de cancer (VICAN2).
- 2016 : colloque international sur les nanotechnologies appliquées à la recherche en cancérologie en partenariat avec le NCI ; Colloque international sur la recherche interventionnelle ; Séminaires de lancement des Programmes d'actions de recherche intégrée (PAIRS pédiatrie et adénocarcinomes pancréatiques)
- 2017 : colloque Cancer immunotherapy, progresses and challenges.

2012 : webdocumentaire sur les progrès de la recherche sur le cancer, pour le grand public en partenariat avec la Fondation ARC

2015 : publication d'une brochure pour les patients « Participer à un essai clinique en cancérologie », en partenariat avec la Ligue contre le cancer.

2016 : rapport en ligne sur la médecine de précision.

Publication de **rapports** :

- rapport stratégique pour la recherche en prévention : Les changements de comportements à risque de cancer et leurs déterminants individuels et collectifs ;
- rapport sur les principaux progrès de la recherche sur le microenvironnement tumoral (programme cofinancé par l'INCa/ la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer).

L'Institut national du cancer est désigné comme l'opérateur chargé de piloter la mise en œuvre des Plans cancer 2009-2013 et 2014-2019 lancés par le président de la République

Recommandations

2009

- Nous recommandons la définition des critères de centres d'excellence (comparables aux centres d'excellence pour le cancer en Europe et en Amérique du Nord) et la mise en place de procédures de soumission et d'évaluation avant de lancer les appels d'offre nationaux.
- Nous encourageons l'INCa à travailler en étroite relation avec les associations caritatives dédiées au cancer pour optimiser les financements de programmes stratégiques de recherche.
- Nous recommandons 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...)

Actions réalisées

2009-2011 : discussion et partage d'expérience avec le NCI des États-Unis sur la mise en place des Comprehensive Cancer Centers afin de définir les critères nécessaires, proposition du cadre de travail aux ministères de tutelle et au Conseil d'administration et préparation de l'appel à candidatures en partenariat avec la DGOS et l'Inserm pour l'ITMO Cancer d'Aviesan.

Labellisation des sites de recherche intégrée sur le cancer (SIRIC) :

- deux en 2011, six en 2012 ;
- huit en 2017.

Depuis 2010 : lancement des programmes d'actions de recherche intégrée (PAIRs) en partenariat avec la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer et la Ligue contre le cancer.

2010 et 2015 : labellisation des CLIP², cofinancée en partenariat avec la Ligue contre le cancer.

2012-2017 : cofinancement des essais cliniques de phases précoces sur les molécules innovantes, en partenariat avec la Fondation ARC.

2016 : publication d'un appel à projets dédié à la prévention tertiaire en cancérologie, en partenariat avec la Fondation ARC.

2013-2017 : lancement des programmes AcSé (Accès sécurisé à des thérapies ciblées innovantes), portés depuis juin 2013 par l'INCa et l'ANSM, et cofinancé par l'INCa et la Fondation ARC.

2015 : lancement du programme de recherche et d'interventions pour réduire le tabagisme et infléchir la prévalence des cancers liés au tabac (PRIORITÉ Cancers tabac), en partenariat avec la Fondation ARC et la Ligue contre le cancer (trois éditions prévues).

2012 : rapport stratégique de recherche sur la prévention du cancer : changer les comportements sanitaires et leurs facteurs déterminants individuels et collectifs.

Lancement d'un nouvel appel à projets dédié à la recherche interventionnelle en santé des populations.

- 2014 : programme de recherche en prévention primaire élaboré en collaboration avec l'IReSP (Institut de recherche en santé publique).

Création d'une chaire universitaire dédiée à la recherche en prévention dans le domaine des cancers avec l'IReSP et l'EHESP.

Recommandations

2010

- Le Conseil soutient totalement l'établissement prospectif de « portraits moléculaires » (incluant le séquençage) établis à partir des échantillons de patients atteints de cancer. Le Conseil recommande de reconsidérer le nombre de plateformes de diagnostic moléculaire. Il encourage fortement les interactions avec la recherche fondamentale et translationnelle et particulièrement le partage des systèmes d'information entre plateformes et recueil de données cliniques. Le Conseil souhaite mettre en avant les besoins de formation spécifique des médecins et des chercheurs face aux nouvelles compétences requises dans le domaine du diagnostic et pronostic moléculaires des cancers.
- Parmi les priorités, le Conseil souhaite voir se développer les recherches portant sur l'épigénomique et le microenvironnement tumoral.

Actions réalisées

2015 : mise en place du groupe de travail inter-SIRIC sur le partage de données (OSIRIS).

2017 : soutien à l'étude de preuve de concept portant sur la validation technique, réglementaire et organisationnelle.

Lancement des appels à projets thématiques par l'ITMO Cancer d'Aviesan :

- 2011 : programme de recherche en Physique, mathématiques et sciences de l'ingénieur appliquées au cancer ;
- 2012 : programme de recherche en Biologie des systèmes ;
- 2013 : programme de recherche Epigénome et cancer.

2011

- Le Conseil scientifique soutient fortement et approuve l'initiative de labellisation des SIRIC. Le Conseil Scientifique recommande d'augmenter le nombre de sites de recherche intégrée sur le cancer, tout en maintenant leur niveau de sélection très compétitif. Nous encourageons l'INCa à augmenter le budget dédié à ces sites et à développer leur mise en réseau.
- L'INCa devrait favoriser le développement de la bioinformatique et des systèmes complexes d'information médicale et de recherche, en collaboration avec les autres organisations et agences de recherche.

Actions réalisées

2014 : mise en place de groupes de travail inter-SIRIC sur le partage des données, l'immunothérapie, la radiothérapie.

2015 : évaluation à mi-parcours des SIRIC labellisés en 2011 et 2012.

Coordination entre les SIRIC et les Cancéropôles officiellement incluse dans les contrats d'objectifs et de performance des Cancéropôles et définie comme critère dans l'évaluation à mi-parcours des SIRIC.

2008 : l'INCa rejoint le programme international ICGC et finance les projets sein et foie.

2011-2014 : l'ITMO Cancer d'Aviesan finance les projets sur le cancer de la prostate, le sarcome d'Ewing et les tumeurs rares (rétinoblastome, carcinosarcome gynécologique, leiomyosarcome et leucémie prolymphocytaire B).

2016 : l'INCa est l'un des signataires de l'Alliance mondiale pour la génomique et la santé (the Global Alliance for Genomics and Health).

2016 : lancement du Plan France Médecine Génomique et des essais pilotes Cancer.

Recommandations

2012

- Compte tenu de la prévalence croissante choquante du tabagisme en France, nous recommandons spécifiquement la mise en place de programmes dédiés dans l'objectif de développer et évaluer des interventions pour inverser cette tendance.
- Le séquençage de prochaine génération (Next Generation Sequencing NGS) constitue une technologie très prometteuse avec un fort potentiel pour personnaliser les traitements du cancer et la prévention. Nous recommandons que les grandes installations de NGS soient implémentées dans certains sites SIRIC et que les services soient partagés avec l'ensemble de la communauté en oncologie. Les compétences complémentaires en bioinformatique et la gestion des données cliniques doivent être disponibles dans ces centres.

Actions réalisées

L'INCa est membre de la délégation française à la 6^e Conférence des Parties (COP 6) dans le cadre de la convention cadre de l'OMS pour la lutte antitabac qui s'est déroulée à Moscou du 13 au 18 octobre 2014

2014 : lancement du programme national de réduction du tabagisme (PNRT).

2015 : lancement du programme de recherche et d'interventions pour réduire le tabagisme et infléchir la prévalence des cancers liés au tabac (PRIORITÉ Cancers tabac), en partenariat avec la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer et la Ligue contre le cancer (3 éditions prévues).

Lancement de l'évaluation de la mise en place du paquet neutre.

2016 : décret national portant sur la création d'un fonds de lutte contre le tabac, chargé de la participation au financement des actions de lutte contre le tabac.

2013 : sélection des plateformes de génétique moléculaire pour implémentation de la technologie NGS.

2015-2017 : déploiement de la technologie NGS à l'ensemble des plateformes de génétique moléculaire (28) et des laboratoires d'oncogénétique (25).

Recommandations

2013

- Le Conseil se réjouit du rôle et de l'implication de l'INCa dans la préparation du troisième Plan cancer. L'INCa est encouragé à se saisir de cette opportunité pour affiner son portefeuille de projets afin qu'il reflète au mieux les priorités stratégiques du Plan cancer.
- Le Conseil approuve le programme de l'INCa visant au développement des infrastructures de séquençage de nouvelle génération (NGS) et à l'utilisation des résultats obtenus en pratique clinique. Cet investissement sera très certainement largement compensé au cours des cinq prochaines années par l'amélioration de la pratique clinique et de la médecine personnalisée.
- Le Conseil encourage l'INCa :
 - à prendre le leadership dans les partenariats avec d'autres agences en matière de promotion de la recherche en prévention, notamment sur le tabac et les produits connexes ;
 - Le Conseil souhaiterait encourager l'INCa à développer les outils de communication dans un souci de diffusion scientifique pour tous, ainsi que les interactions avec les groupes de soutien aux patients.

Actions réalisées

2012-2017 : discussions et partenariats avec les industries pharmaceutiques et de biotechnologies.

2015 : L'INCa est l'un des signataires de l'appel de Melbourne lancé par ICART lors du Congrès mondial sur le cancer.

2016 :

- l'INCa et le Centre national du cancer de Chine signent un protocole d'entente ;
- l'INCa et le Département de la recherche et de la santé de l'Organisation mondiale de la santé signent un accord.

2017 : l'INCa et le ministère des Sciences et Technologies de Taïwan (MoST) signent un protocole d'entente.

2013-2017 : l'accent est mis sur les initiatives stratégiques de recherche clinique visant à renforcer la médecine personnalisée :

- 2013 : lancement du programme AcSé ;
- 2015 : utilisation du NGS en routine clinique dans les plateformes de génétique moléculaire et les laboratoires d'oncogénétique.

2015 : lancement du premier programme de recherche et d'interventions des cancers liés au tabac avec la Ligue contre le cancer et la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer et en collaboration avec la DGS, l'Inpes et la MILDECA.

2007 : mise en ligne sur le site de l'INCa du registre des essais cliniques en cancérologie qui fournit des informations sur les essais ouverts en France (promotion académique et industrielle).

Participation des représentants de patients dans tous les comités d'évaluation des appels à projets et à candidature de l'INCa.

2015 : nomination de deux représentants de patients au Conseil scientifique international de l'INCa pour un mandat de cinq ans.

Implication des représentants de patients et des associations de patients dans la préparation et l'écriture d'appels à projets spécifiques (objectifs et dossiers de candidatures).

2016 : lancement du PAIR Pédiatrie, préparé et cofinancé par l'association Imagine for Margo.

2016 : lancement du programme AcSé-eSMART, financé en partenariat avec la Fondation ARC et l'association Imagine for Margo.

Recommandations

2014

- Le Conseil est très impressionné par les résultats obtenus par le programme de criblage moléculaire (28 plateformes de génétique) et encourage la poursuite de ce programme « omique », qui est très original. Nous appuyons fortement la proposition de créer un réseau reliant les principales plateformes en place.
- Le Conseil encourage l'INCa à profiter des essais de médecine de précision en cours, pour initier de nouvelles recherches sur le microenvironnement tumoral et la réponse immunitaire.
- Le Conseil reconnaît les efforts de l'INCa visant à renforcer les capacités mises en œuvre dans le domaine de la recherche en prévention/d'intervention. Cependant, il craint que ce domaine multidisciplinaire ne doive encore nécessiter des collaborations avec d'autres agences compétentes. Le Conseil suggère fortement que la priorité donnée à la lutte contre le tabac serve de modèle pour renforcer ce domaine.
- Le Conseil encourage fortement l'INCa à poursuivre sa demande aux autorités françaises de respecter toutes leurs obligations en tant que signataires de la Convention cadre de l'OMS pour la Lutte Anti-Tabac.
- Le Conseil soutient fortement la priorité donnée à la compréhension des mécanismes fondamentaux de l'écosystème tumoral et a hâte de voir un plan stratégique de mise en œuvre de ce domaine de recherche.

Actions réalisées

2013-2016 : lancement du programme AcSé qui vise à mettre à disposition des patients en échec thérapeutique, un Accès Sécurisé et évalué à des thérapies ciblées innovantes :

- 2013 : lancement du programme AcSé-Crizotinib ;
- 2014 : lancement du programme AcSé-Vémurafénib ;
- 2016 : lancement du programme AcSé-eSMART sur les cancers pédiatriques ;
- 2017 : lancement de deux essais dédiés aux immunothérapies : AcSé-Nivolumab et AcSé-Pembrolizumab.

2015 : création d'une chaire universitaire dédiée à la recherche en prévention dans le domaine des cancers avec l'IRESP et l'EHESP.

2017 : préparation de l'appel à candidature pour le déploiement de l'intervention TABADO pour l'accompagnement à l'arrêt du tabac chez les jeunes en lycées professionnels et centres de formation des apprentis, programmé en 2018.

2016 : en mai, la ministre française de la Santé a annoncé plusieurs mesures dans le cadre du programme PNRT telles que le déploiement du paquet neutre

2016 : lancement de la 2^e édition du PRIORITE Tabac, comprenant des domaines axés sur la biologie et l'inflammation et la substitution au tabac.

2017 : augmentation du prix du paquet de cigarettes.

2015 : lancement du programme de recherche sur l'hétérogénéité des tumeurs et l'écosystème par ITMO Cancer (programme HTE).

Recommandations

2015

- Investir dans la formation de la prochaine génération de jeunes chercheurs indépendants et dans la formation des cliniciens, pharmaciens et vétérinaires permettra d'assurer l'avenir de la recherche fondamentale et translationnelle sur le cancer. « Bien que le Conseil apprécie ce que l'INCa a réalisé jusqu'à présent dans ce domaine, nous recommandons une forte augmentation du nombre et de la durée des subventions accordées aux jeunes chercheurs. Il sera également important de développer de nouvelles actions pour favoriser la formation continue des cliniciens-chercheurs.
- Le Conseil se félicite de la création d'une chaire dédiée à la recherche sur la prévention des cancers. Il félicite l'INCa pour son leadership dans le développement des partenariats nécessaires avec d'autres organismes et instituts français. Le Conseil encourage l'INCa à poursuivre ses activités dans le renforcement des capacités de recherche sur la prévention des cancers en France.
- Le Conseil se félicite de l'approche globale en médecine de précision pour les enfants et adolescents atteints de cancer à travers la France.

Actions réalisées

2015-2017 : extension de deux ans du soutien aux jeunes chercheurs et leurs équipes dans le cadre du programme ATIP-Avenir.

2016 : création d'une chaire universitaire en SHS en partenariat avec l'université Lille 3 et le SIRIC ONCOLille.

2016 : lancement du programme PAIR Pédiatrie, en partenariat avec la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer et la Ligue contre le cancer, dans le but de renforcer et dynamiser les capacités de recherche ainsi que les liens entre les différentes disciplines impliquées dans l'oncologie pédiatrique.

2016

- L'expansion des essais cliniques ne devrait pas se faire au détriment d'une réduction des essais de phase I et II.
- L'INCa devrait discuter avec l'ANSM d'un moyen efficace de réduire les délais d'évaluation et d'activation des essais cliniques.
- En règle générale, pour tous les programmes soutenus par l'INCa et la diffusion des résultats, la participation des patients devrait être renforcée.

Actions réalisées

2010 & 2015 : labellisation des CLIP².

2011-2018 : 12 appels à projets, 21 molécules innovantes, 18 essais cliniques de phase précoce financés et menés dans les CLIP².

2017 : échanges avec les industries pharmaceutiques pour lancer de nouveaux appels à projets.

2017 : l'INCa a demandé à l'ensemble des CLIP² soutenus de rapporter les délais réels nécessaires aux essais cliniques de phase précoce.

Participation des patients à la relecture de notes d'informations, lettres d'intention et projets préliminaires ainsi qu'aux protocoles d'essais cliniques et autres documents d'informations de la Ligue contre le cancer.

2016 : congrès franco-américain sur les nanotechnologies « Nanotechnology for cancer research, Toward next generation nanomedicine addressing cancer complexity » : table ronde dédiée à l'éthique et aux enjeux sociétaux.

2017 : mise en place du Comité de démocratie sanitaire qui implique :

- des représentants des usagers du système de santé ;
- des personnes ayant ou ayant eu un cancer ;
- des proches ou aidants de personnes malades ;
- des représentants de la problématique des soins palliatifs et de la fin de vie ;
- des représentants de la problématique de la vulnérabilité sociale.

CSO-COMMON SCIENTIFIC OUTLINE

C

réé en 2000, ICRP (International Cancer Research Partnership) est une alliance des organisations de financement de la recherche sur le cancer, qui a pour but d'améliorer et renforcer la collaboration et la coordination stratégique de la recherche contre le cancer, notamment en permettant l'accès à l'information.

ICRP regroupe 110 organisations de différents pays dont l'Australie, le Canada, la France, les États-Unis, le Japon, les Pays-Bas et le Royaume-Uni. L'Institut national du cancer a rejoint le consortium en 2009.

L'objectif de ce consortium est d'améliorer l'impact de la recherche au bénéfice de tous les patients au travers de collaborations globales et de coordination stratégique de la recherche en donnant l'accès à l'information sur les recherches menées, d'étudier les possibilités de coopération entre différents organismes et de permettre aux membres de maximiser l'impact de leurs efforts indépendants.



International Cancer
Research Partnership

Les agences partagent l'information sur leurs différents financements grâce à une classification scientifique commune, la classification CSO (Common Scientific Outline), pour faciliter la mise en commun et l'évaluation des données entre les différentes organi-

sations impliquées. La CSO est un système de classification qui s'articule, pour le cancer, autour de sept catégories générales d'intérêt scientifique :

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

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

LES DIFFÉRENTES CATÉGORIES SONT :

- **CSO1 Biologie**
 - 1.1 Fonctionnement normal
 - 1.2 Déclenchement du cancer : aberrations chromosomiques
 - 1.3 Déclenchement du cancer : oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs
 - 1.4 Évolution du cancer et métastase
 - 1.5 Ressources et infrastructures

- **CSO 2 Étiologie**
 - 2.1 Facteurs exogènes liés à l'origine et à la cause du cancer
 - 2.2 Facteurs endogènes liés à l'origine et à la cause du cancer
 - 2.3 Interactions entre les gènes et/ou les polymorphismes génétiques et les facteurs exogènes et/ou endogènes
 - 2.4 Ressources et infrastructures liées à l'étiologie

- **CSO 3 Prévention**
 - 3.1 Interventions visant à prévenir le cancer : comportements personnels qui agissent sur le risque de cancer
 - 3.2 Science de la nutrition et prévention du cancer
 - 3.3 Chimio-prévention
 - 3.4 Vaccins
 - 3.5 Méthodes de prévention complémentaires et parallèles
 - 3.6 Ressources et infrastructures liées à la prévention

- **CSO 4 Dépistage précoce, diagnostic et pronostic**
 - 4.1 Développement technologique et/ou découverte de marqueurs
 - 4.2 Évaluation de la technologie et/ou de marqueurs selon les paramètres fondamentaux des méthodes utilisées
 - 4.3 Essais de technologies et/ou de marqueurs en milieu clinique
 - 4.4 Ressources et infrastructures liées au dépistage précoce, au diagnostic ou au pronostic

- **CSO 5 Traitement**
 - 5.1 Traitements localisés – découverte et développement
 - 5.2 Traitements localisés – applications cliniques
 - 5.3 Traitements systémiques – découverte et développement
 - 5.4 Traitements systémiques – applications cliniques
 - 5.5 Combinaison de traitements localisés et systémiques
 - 5.6 Méthodes de traitement complémentaires et parallèles
 - 5.7 Ressources et infrastructures liées au traitement

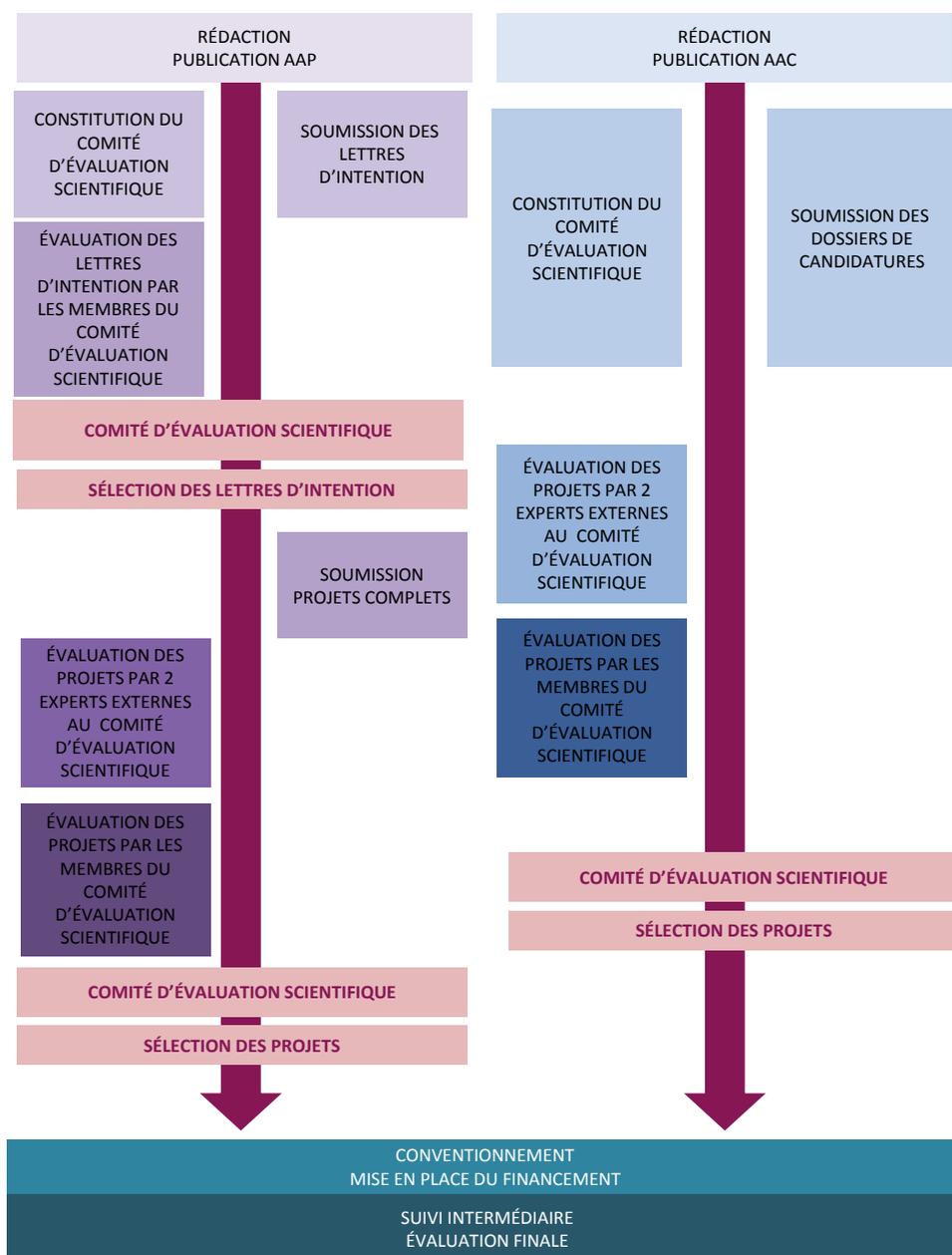
- **CSO 6 Lutte contre le cancer, survie et résultats de recherche**
 - 6.1 Soins aux patients et survie
 - 6.2 Surveillance
 - 6.3 Comportement
 - 6.4 Analyses des coûts et prestation de soins de santé
 - 6.5 Sensibilisation et communication
 - 6.6 Soins en fin de vie

- 6.7 Éthique et confidentialité dans le domaine de la recherche sur le cancer
- 6.8 Approches complémentaires et parallèles en matière de soins de soutien aux patients et aux anciens malades
- 6.9 Ressources et infrastructures liées à la lutte contre le cancer, à la survie et aux résultats de recherche

- **CSO 7 Modèles scientifiques**

- 7.1 Élaboration et caractérisation de modèles
- 7.2 Application de modèles
- 7.3 Ressources et infrastructures liées aux modèles scientifiques

GESTION OPÉRATIONNELLE ET SCIENTIFIQUE DES APPELS À PROJETS DE L'INCa





52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (0) 1 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

Publié par l'Institut national du cancer
Tous droits réservés – Siren 185 512 777
Conception : INCa
Réalisé par Desk
ISBN : 978-2-37219-396-2
ISBN net : 978-2-37219-397-9

DEPÔT LÉGAL DÉCEMBRE 2018



Institut national du cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél. +33 (1) 41 10 50 00

Pour plus d'information e-cancer.fr