



OCTOBRE 2016

INSTITUT NATIONAL DU CANCER RAPPORT SCIENTIFIQUE /2015-2016

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.

Depuis 2003, la lutte contre le cancer en France est structurée autour de plans nationaux visant à mobiliser tous les acteurs autour de la prévention, du dépistage, des soins, de la recherche et de l'accompagnement du patient et de ses proches. Le Plan cancer 2003-2007 a dressé une première stratégie globale de lutte contre le cancer ; le deuxième (2009-2013) a introduit la notion de prise en charge personnalisée.

Le Plan cancer 2014-2019 a pour ambitions de donner à chacun, partout en France, les mêmes chances de guérir et de mettre plus rapidement encore les innovations au service des malades. Il comprend 17 objectifs regroupés autour de quatre grandes priorités de santé :



- Guérir plus de personnes malades
- Préserver la continuité et la qualité de vie
- Investir dans la prévention et la recherche
- Optimiser le pilotage et les organisations

Le Plan cancer s'inscrit dans la mise en œuvre de la Stratégie nationale de santé et de l'Agenda stratégique pour la recherche, le transfert et l'innovation « France-Europe 2020 ».

Pour en savoir plus et télécharger le Plan cancer : e-cancer.fr

Tous droits réservés.

Ce document peut être reproduit ou diffusé librement pour un usage personnel et non destiné à des fins commerciales ou pour de courtes citations.

Ce document a été publié en octobre 2016. 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

© 2016. Institut National du Cancer (INCa)

RAPPORT SCIENTIFIQUE 2015-2016

SOMMAIRE

PRÉAMBULE	6	3. SOUTIEN À LA RECHERCHE CLINIQUE ET AU DÉVELOPPEMENT D'ESSAIS DE PHASE PRÉCOCE POUR DES MÉDICAMENTS INNOVANTS	56
Chiffres clés	8	3.1. Programmes de recherche clinique sur le cancer	56
Indicateurs des essais cliniques	11	3.2. Essais cliniques de phase précoce pour les molécules innovantes	59
Plateformes de génétique moléculaire : indicateurs d'activité	12	3.3. Outils et programmes de la médecine personnalisée	62
Actions internationales	14	3.4. Organisation de la recherche clinique et renforcement des structures, infrastructures et outils dédiés	68
SYNTHÈSE DU RAPPORT	17	4. RECHERCHE EN SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES, ÉPIDÉMIOLOGIE ET SANTÉ PUBLIQUE	72
Partie 1. Synthèse des recommandations émises par les membres du conseil scientifique international et réalisations	19	4.1. Programme libre en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique (PL SHS-E-SP)	72
Partie 2. Rapport de l'activité de la recherche en cancérologie en 2015-2016	29	4.2. Recherche interventionnelle en santé des populations	75
1. SOUTIEN À LA RECHERCHE EN BIOLOGIE ET SCIENCES DU CANCER	31	4.3. Programmes visant à soutenir la recherche sur les risques environnementaux	77
1.1. Programmes de recherche	31	4.4. Programme doctorants 2016 en SHS-E-SP en partenariat avec l'EHESS et l'EHESP	80
1.2. Programmes de génomique et d'épigénomique	40	5. ENGAGEMENTS INTERNATIONAUX	81
2. SOUTIEN À LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE ET À LA RECHERCHE INTÉGRÉE	45	5.1. Vision stratégique, mission et objectifs	81
2.1. Programmes visant à promouvoir l'interdisciplinarité et le transfert des connaissances à la pratique clinique	45	5.2. Engagements européens de l'INCa	83
2.2. Programmes de formation à la recherche translationnelle et pluridisciplinaire	50	5.3. Engagements internationaux de l'INCa	85
2.3. Organisation et structures dédiées à la recherche translationnelle et à la recherche intégrée : les Sites de recherche intégrée sur le cancer (SIRIC)	54	6. ÉTUDE BIBLIOMÉTRIQUE, ÉVALUATION ET BILAN DES INVESTISSEMENTS DE LA RECHERCHE	91
		6.1. Analyse bibliométrique	91
		6.2. Focus : tendances entre 2010 et 2014 des projets de recherche interventionnelle	96
		6.3. Évaluation au niveau international	98
		6.4. Bilan sur les investissements de la recherche sur le cancer	99

Partie 3.		Conclusion	120
Perspectives	105		
1. ENJEUX LIÉS À L'ARRIVÉE DES IMMUNOTHÉRAPIES	108	Annexes	121
1.1. Bases clinico-biologiques pour mesurer et suivre l'efficacité des immunothérapies	108	1. REGISTRE DES ESSAIS CLINIQUES	122
1.2. Intégration des ressources et des infrastructures pour faire face aux défis des immunothérapies	109	2. CLASSIFICATION CSO- COMMON SCIENTIFIC OUTLINE	124
2. GÉNÉRATION, INTÉGRATION ET PARTAGE DE DONNÉES BIOLOGIQUES ET CLINIQUES DANS LE CADRE DE LA MÉDECINE DE PRÉCISION : LE PROGRAMME « TREPIED »	111	3. POINT D'ÉTAPE DU PLAN CANCER 2014-2019, ACTIONS DE RECHERCHE	125
2.1. Génération et intégration des données : développement d'outils d'aide à la décision	111		
2.2. Partage des données pour une évaluation coordonnée des thérapies ciblées	112		
3. ÉLABORATION D'UN PROGRAMME SPÉCIFIQUE DE SOUTIEN POUR LES ESSAIS CLINIQUES DE PHASE AVANCÉE	113		
3.1. Essais cliniques de phase avancée pour améliorer la prise en charge et la survie des patients	113		
3.2. Identification des principaux défis posés par les pratiques cliniques actuelles	114		
4. RENFORCER LA STRUCTURATION DE LA RECHERCHE EN SANTÉ DES POPULATIONS APPLIQUÉE AU CANCER	115		
4.1. Encourager les capacités en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique	115		
4.2. Soutenir la visibilité de la recherche en sciences humaines et sociales, épidémiologie et en santé publique	115		
5. NOUVEAUX ENGAGEMENTS INTERNATIONAUX	117		
5.1. Programme européen "FLAG-ERA" sur la médecine numérique pour le cancer	118		
5.2. Action conjointe sur les cancers rares	118		
5.3. Réseau international de recherche sur le cancer de la prostate	119		

PRÉAMBULE

Le rapport scientifique 2015-2016, préparé par l'Institut national du cancer 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), présente une synthèse des actions menées dans le domaine de la recherche et de l'innovation cette période et soutenues par le Plan cancer 2014-2019.

À cette occasion, nous remercions les membres du Conseil scientifique d'avoir conseillé et guidé l'Institut au cours de sa structuration, et pour leurs recommandations pertinentes quant aux initiatives lancées.

Le présent rapport décrit les efforts réalisés par l'INCa et l'ITMO Cancer-Aviesan au cours de ces 12 derniers mois pour réaffirmer leur soutien appuyé à la recherche fondamentale, la recherche translationnelle, la recherche clinique et dans les domaines des sciences humaines et sociales, de l'épidémiologie et de la santé publique, par la coordination de programmes de recherche et par le soutien d'infrastructures et de réseaux, en collaboration avec leurs partenaires. Ce document présente un bilan détaillé de chaque programme.

Au cours de cette période, les actions se sont concentrées sur la prévention du tabagisme, la prise en charge des enfants atteints de cancer et l'accès à la médecine personnalisée. De par ces différents programmes, l'INCa a joué un rôle instrumental sur la scène européenne et internationale.

Outre le développement et le déploiement des thérapies ciblées et de la médecine personnalisée, le Plan cancer 2014-2019 vise à renforcer les liens entre soins et recherche et, transversalement, met l'accent sur le soutien et l'accès à l'innovation dans le traitement du cancer. L'Institut national du cancer coordonne des programmes dédiés à la médecine personnalisée reposant sur le profil moléculaire de la tumeur du patient : l'essai clinique PAOLA basé sur le statut mutationnel *BRCA* auquel participent des centres européens, et le programme AcSé, présenté dans la revue *Nature Reviews Clinical Oncology* en 2016. Les résultats des deux premiers programmes AcSé ont été présentés lors du congrès de l'ASCO en 2016. Par ailleurs, la participation de l'INCa au Consortium international de génomique du cancer (ICGC) a eu des retombées, avec, en 2016, la publication dans *Nature* et *Nature Communications* des résultats majeurs de deux études réalisées dans le cadre du projet portant sur le cancer du sein, initié en 2008 et coordonné par l'Institut. Ces résultats montrent comment le séquençage de l'exome et du transcriptome permettra bientôt une meilleure définition de la tumeur et une classification plus précise de la maladie.

L'INCa et l'ITMO Cancer-Aviesan ne peuvent 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. Par exemple, les avancées dans le domaine de la médecine personnalisée et de l'accès au

traitement n'auraient pas été possibles sans l'analyse moléculaire réalisée dans les 28 plateformes de génétique moléculaire implantées en France, les intergroupes coopérateurs cliniques ou encore les 16 centres d'essais cliniques de phase précoce (CLIP²), et les collaborations avec leurs partenaires nationaux et internationaux, dans le secteur académique ou privé. La recherche intégrée pluridisciplinaire sur le cancer est soutenue par les Cancéropôles au niveau régional, les bases de données clinico-biologiques (BCB) ainsi que les sites de recherche intégrée sur le cancer (SIRIC). De plus, l'Institut réfléchit au contour du développement des plateformes TREPIED afin de renforcer la recherche clinique et translationnelle en lien avec les structures existantes.

Sur le plan international, le programme INCa de lutte contre le cancer du col de l'utérus prend de l'ampleur. Par ailleurs, le précédent Président de l'Institut national du cancer a eu le privilège de siéger au Comité stratégique de l'Alliance mondiale pour la génomique et la santé (Global Alliance for Genomic and Health - GA4GH), et l'INCa est membre du Consortium international de génomique du cancer (ICGC) et du Partenariat international de la recherche sur le cancer (International Cancer Research Partnership - ICRP). Au niveau européen, l'Institut poursuit son partenariat au sein du réseau ERA-Net TRANSCAN-2 qui coordonne les financements de la recherche translationnelle, et a rejoint l'initiative FLAG-ERA en vue de soutenir le premier programme transnational dédié à la médecine numérique pour le cancer.

L'un des objectifs de l'INCa et de l'ITMO Cancer-Aviesan est de promouvoir la recherche dans des domaines où des besoins ont été identifiés, et de fournir les cadres permettant à des professionnels de différentes disciplines d'échanger et de travailler en synergie pour développer des réseaux et de futurs projets de recherche. Compte tenu de la complexité croissante des découvertes réalisées dans le domaine de la biologie tumorale, le cancer ne pourra être correctement compris et pris en charge qu'au travers de la formation de jeunes médecins, biologistes et chercheurs préparés aux défis du futur.

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

Tous mes remerciements vont à l'ensemble de mes collègues de l'Institut national du cancer, d'Aviesan et de l'Inserm pour leur précieuse contribution à ces programmes et au présent rapport.

Professeure Christine Chomienne

Directrice de la Recherche et de l'Innovation de l'Institut national du cancer

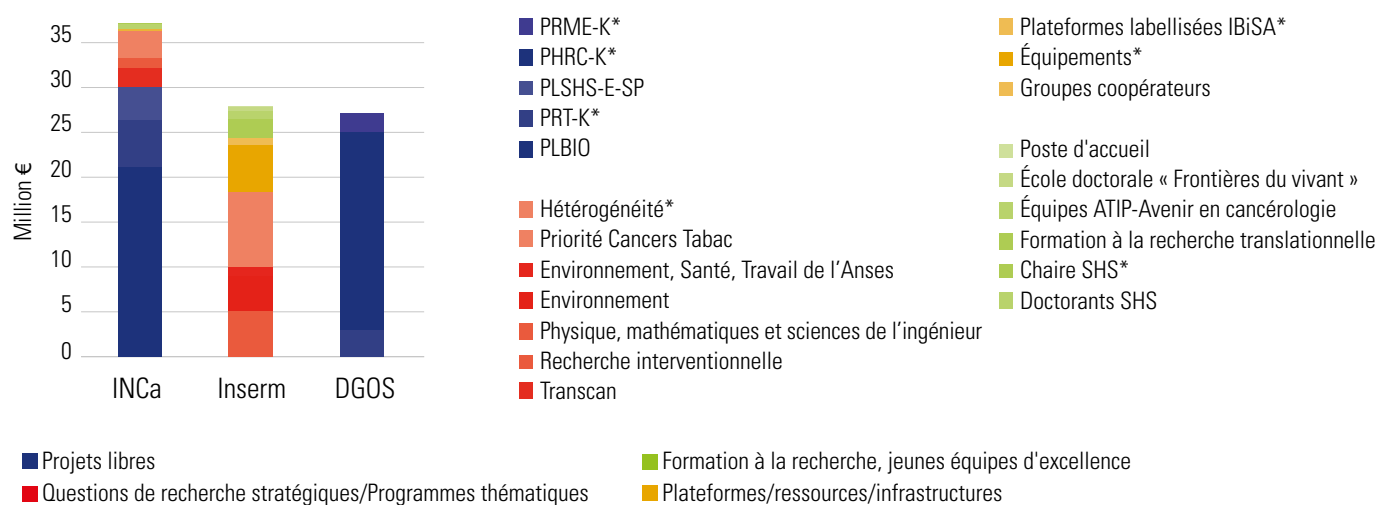
Directrice de l'Institut Cancer de l'Inserm

Directrice de l'ITMO Cancer - Aviesan

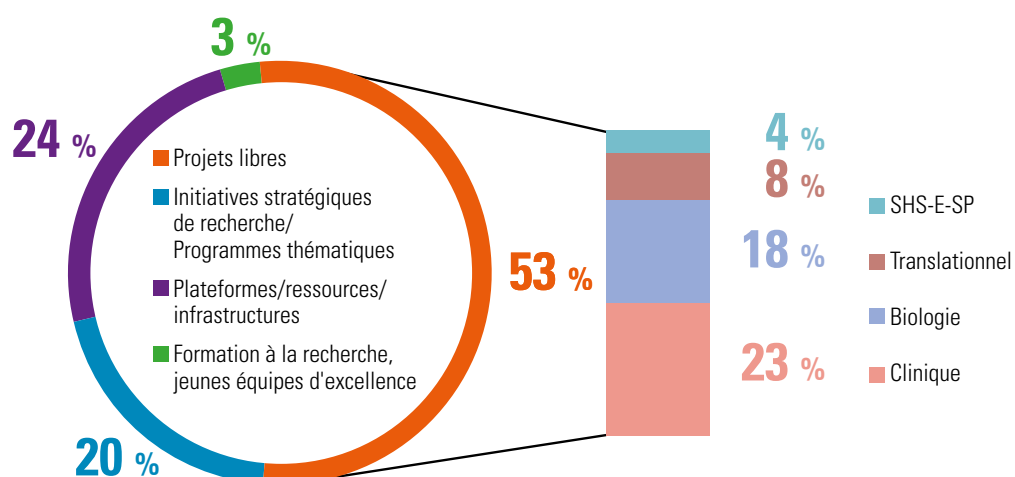
CHIFFRES CLÉS

INVESTISSEMENT 2016 DE L'INCa, DE L'INSERM POUR L'ITMO CANCER D'AVIESAN ET DE LA DGOS SUR LES PROGRAMMES DE RECHERCHE – MONTANTS PLURIANNUELS

* Budget prévisionnel

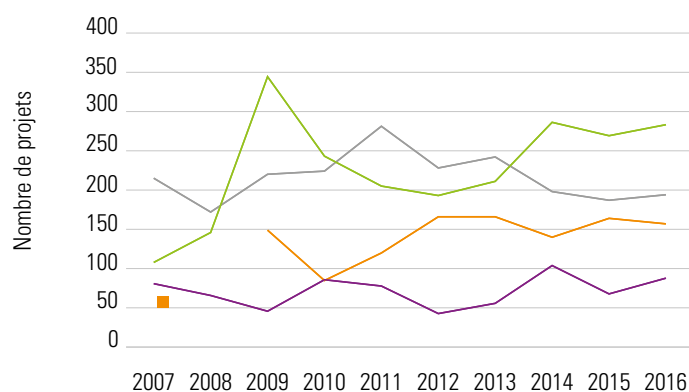


FINANCEMENT 2007-2015 PAR TYPE DE PROGRAMME



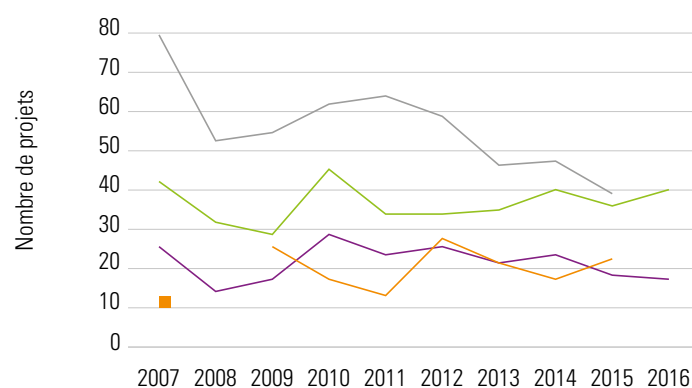
ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PROJETS SOUMIS AUX APPELS À PROJETS LIBRES GÉRÉS PAR L'INCa

* Pas d'appel à projets de recherche translationnelle en 2008



ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PROJETS SÉLECTIONNÉS AUX APPELS À PROJETS LIBRES GÉRÉS PAR L'INCa

* Pas d'appels à projets de recherche translationnelle en 2008, projets de recherche clinique et de recherche translationnelle 2016 en cours d'évaluation

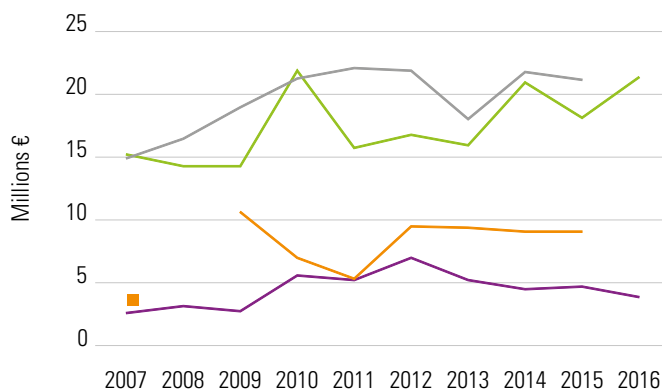


- Recherche clinique
- Recherche translationnelle*
- Recherche en sciences sociales, épidémiologie, santé publique
- Recherche en biologie et sciences du cancer

- Recherche clinique*
- Recherche translationnelle*
- Recherche en sciences sociales, épidémiologie, santé publique
- Recherche en biologie et sciences du cancer

ÉVOLUTION DES FINANCEMENTS ACCORDÉS AUX APPELS À PROJETS LIBRES GÉRÉS PAR L'INCa

* Pas d'appels à projets de recherche translationnelle en 2008, projets de recherche clinique et de recherche translationnelle 2016 en cours d'évaluation



- Recherche clinique*
- Recherche translationnelle*
- Recherche en sciences sociales, épidémiologie, santé publique
- Recherche en biologie et sciences du cancer

MÉDIANE DES MONTANTS DEMANDÉS ET FINANÇÉS DES TROIS APPELS À PROJETS LES PLUS DOTÉS, GÉRÉS PAR L'INCa

Recherche clinique



Biologie et sciences du cancer



Recherche translationnelle*



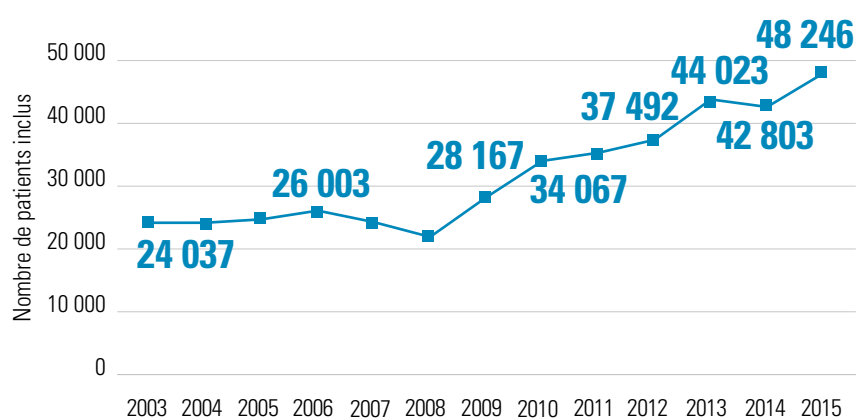
■ Valeur médiane des montants demandés

■ Valeur médiane des montants attribués

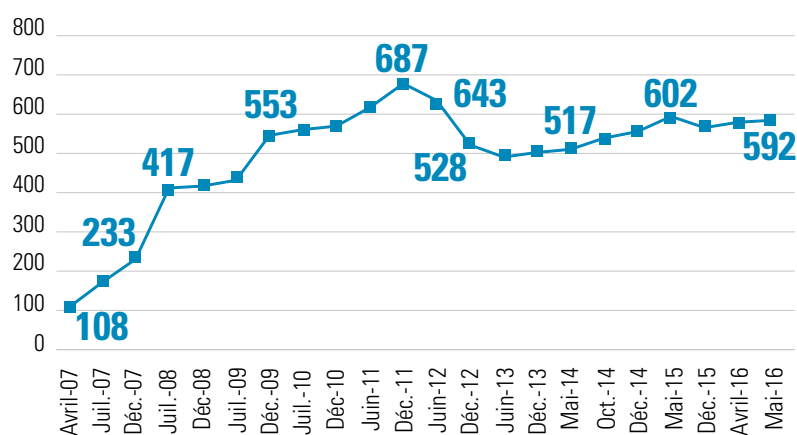
* Pas d'appels à projets de recherche translationnelle en 2008

INDICATEURS DES ESSAIS CLINIQUES

ÉVOLUTION DE L'INCLUSION DES PATIENTS DANS LES ESSAIS CLINIQUES

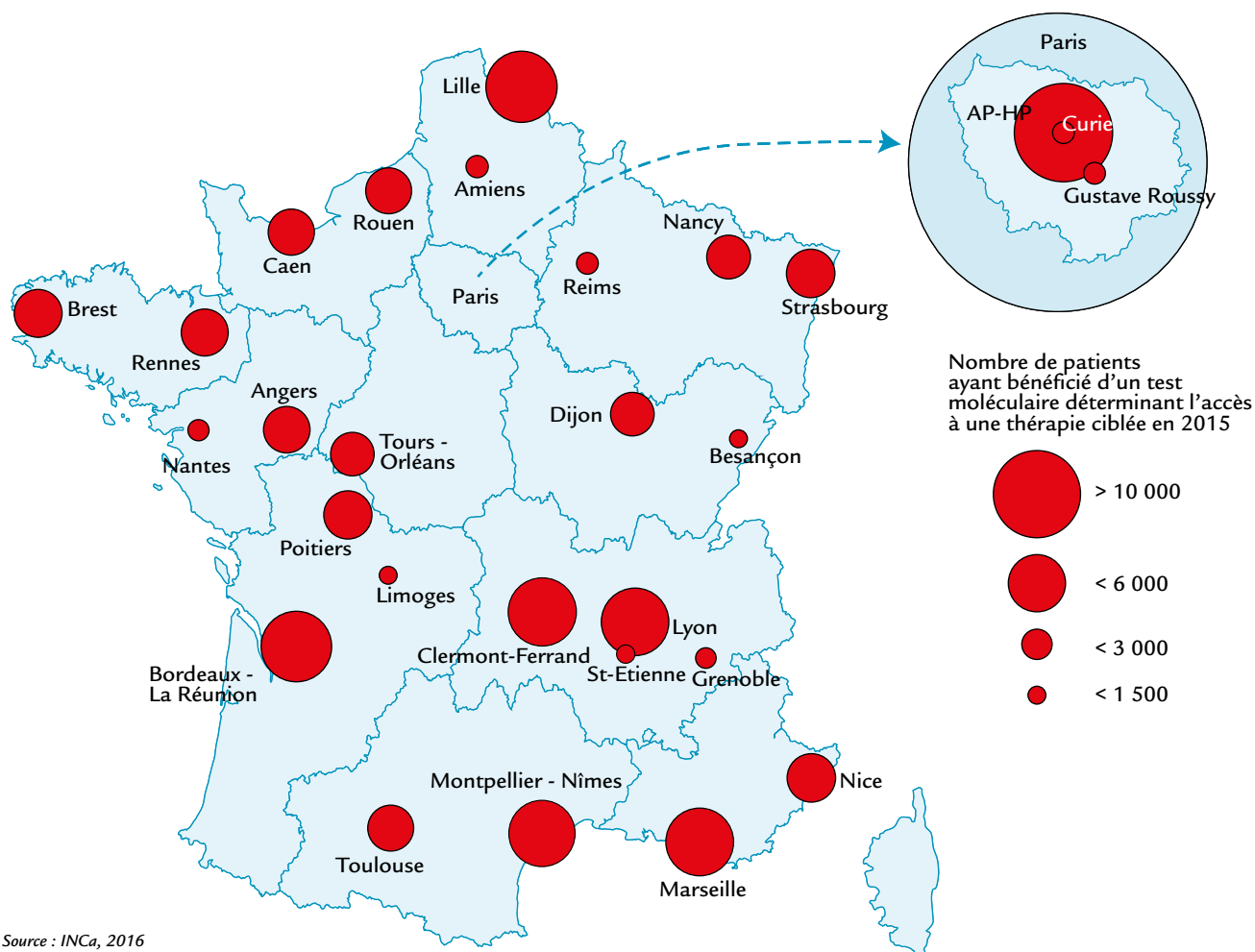


NOMBRE D'ESSAIS CLINIQUES OUVERTS À L'INCLUSION ET PUBLIÉS DANS LE REGISTRE NATIONAL (15 MAI 2016)

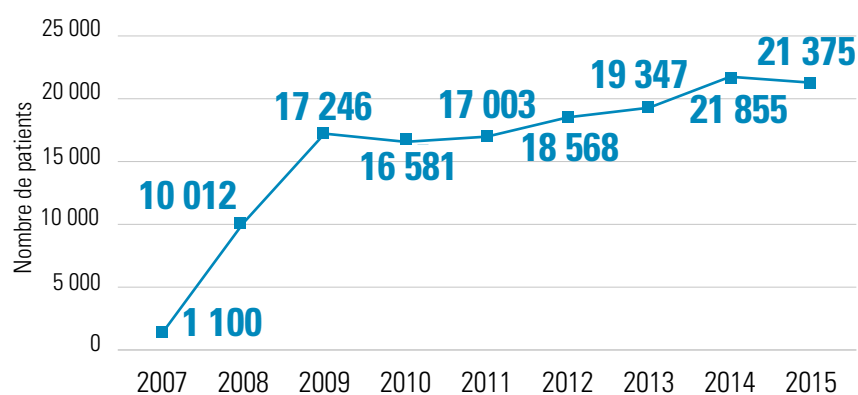


PLATEFORMES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE: INDICATEURS D'ACTIVITÉ

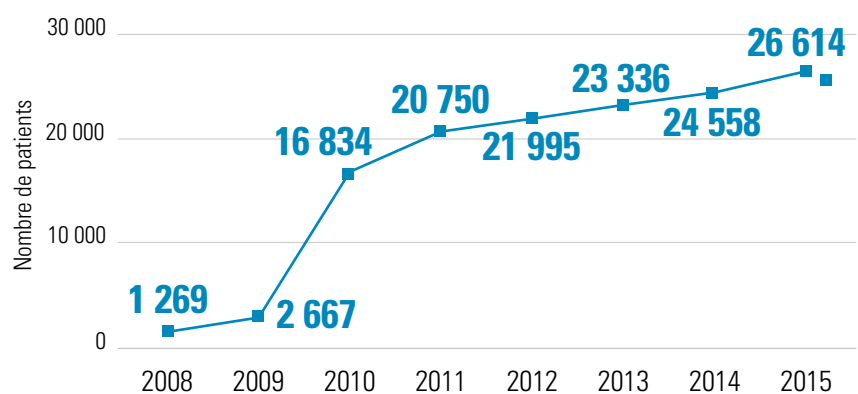
Activité des 28 plateformes de génétique moléculaire en France en matière de dépistage moléculaire prédictif en 2015



EXEMPLE : DÉPISTAGE KRAS POUR LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DU CÔLON ET DU RECTUM



EXEMPLE : DÉPISTAGE EGFR POUR LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DU POUMON

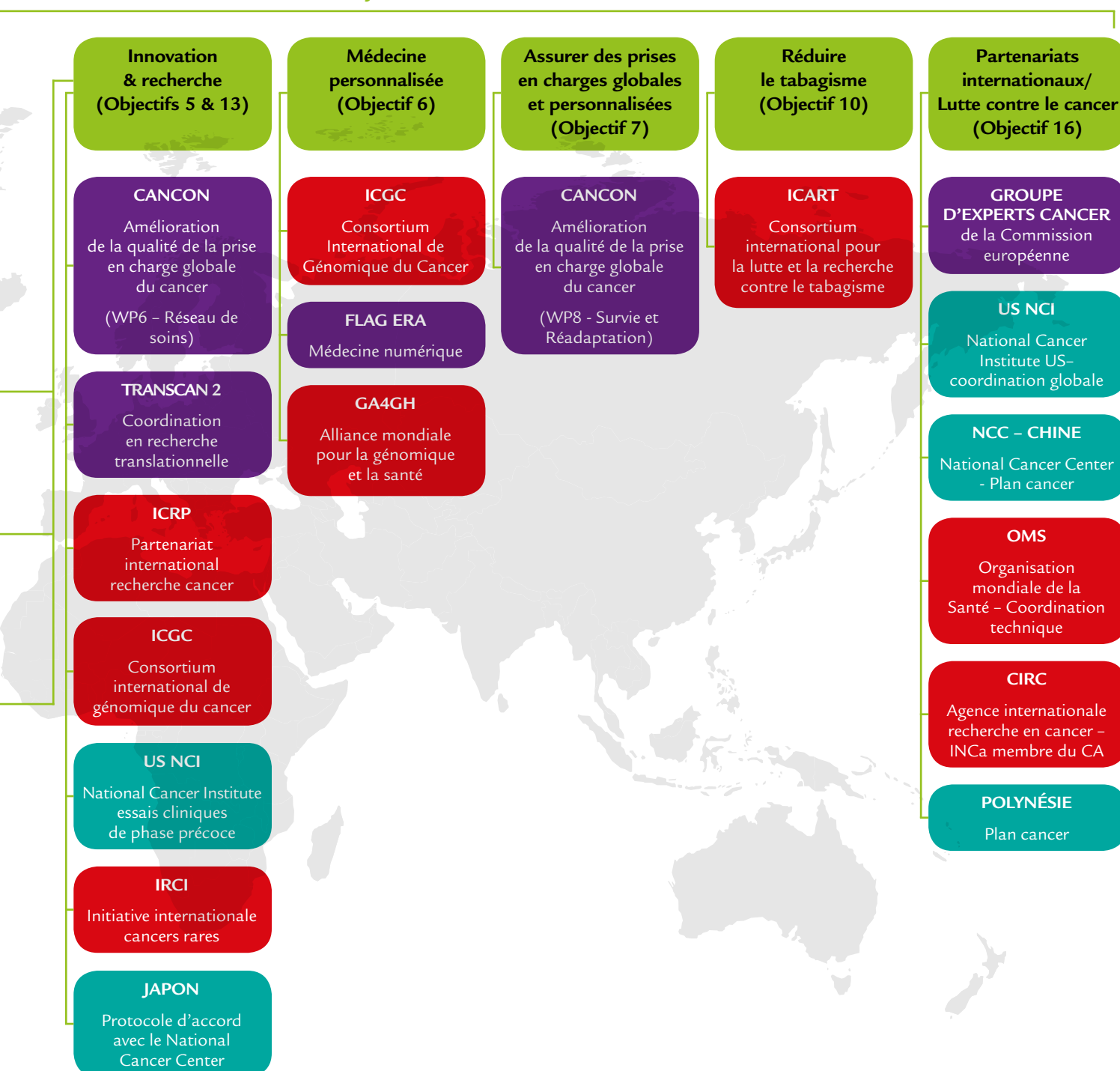


ACTIONS INTERNATIONALES



Synergie entre les objectifs du Plan cancer 2014-2019 et les projets européens et internationaux menés par l'INCa

Objectifs du Plan cancer 2014-2019



SYNTHÈSE DU RAPPORT

Ce 10^e rapport au Conseil scientifique de l'Institut national du cancer passe en revue les actions menées par l'INCa et l'Institut thématique multi-organismes Cancer de l'Alliance pour les sciences de la vie et de la santé (ITMO Cancer-Aviesan). Il correspond à la 3^e année de mise en œuvre du Plan cancer 2014-2019.

Il est important de noter que le rapport scientifique de l'INCa 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.

Ces dernières années, le paysage de la recherche et de la santé en cancérologie a subi de grands changements, donnant à la France de nouvelles opportunités pour renforcer ses programmes majeurs et en lancer de nouveaux. Parmi les principales initiatives, la création de 8 SIRIC, de 16 CLIP², de 28 plateformes de génétique moléculaire et de 13 intergroupes coopérateurs labellisés aura permis d'établir les bases pour une recherche d'excellence en France. L'INCa a mis en place une politique très proactive, reconnue par ses pairs européens, nord-américains et asiatiques, en vue d'élargir l'accès aux thérapies ciblées à des patients identifiés comme éligibles grâce à des tests moléculaires.

Pour toutes les structures soutenues par l'Institut national du cancer, qui entend optimiser les infrastructures proposées tout en garantissant une couverture nationale, les années 2015 et 2016 ont marqué un véritable tournant : les SIRIC ont fait l'objet d'une évaluation à mi-parcours, les labellisations des CLIP² et des Cancéropôles ont été renouvelées, et l'INCa réfléchit à la mise en place d'une nouvelle initiative, les plateformes TREPIED, visant à promouvoir la recherche clinique et translationnelle. L'objectif de l'Institut est de soutenir le développement de la médecine basée sur les paramètres biologiques spécifiques des tumeurs et des patients, en mettant à disposition des installations de plus grande envergure pour permettre des analyses moléculaires de nouvelle génération.

La première partie de ce rapport porte sur les recommandations du Conseil scientifique de l'Institut national du cancer, présidé par le Professeur Daniel Louvard. Elle résume les précédentes recommandations et décrit les actions menées en vue de mettre en œuvre les nouvelles initiatives et/ou de renforcer les principaux programmes existants dans les domaines suivants :

- recherche translationnelle et formation pluridisciplinaire ;
- génétique moléculaire, biologie et sciences du cancer ;
- évaluation et principaux indicateurs de performance de la recherche clinique ;
- stratégies de recherche en sciences humaines et sociales et en santé publique ;
- partenariats au niveau national, européen et international ;
- visibilité de l'Institut et communication.

La deuxième partie de ce rapport détaille les programmes de recherche menés en 2015 et 2016, et présente les actions menées depuis 2007 dans les quatre domaines de recherche énumérés ci-dessous, qui représentent chacun, sur la période 2007-2015, l'investissement total suivant :

- biologie et sciences du cancer : 323 M€ ;
- recherche translationnelle : 184 M€ ;
- recherche clinique : 222 M€ ;
- recherche en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique : 74 M€.

En juillet 2016, sur l'ensemble des appels à projets lancés par l'INCa, 922 dossiers avaient été soumis et 198 projets de recherche retenus pour financement. Les procédures d'évaluation des programmes de recherche translationnelle et de recherche clinique sont en cours. Pour 2016, l'investissement pluriannuel total est estimé à 62 M€ d'ici la fin de l'année.

En juillet 2016, sur les 5 appels à projets programmés par l'ITMO Cancer-Aviesan, plus de 410 projets ont été soumis, et 50 retenus. Les résultats définitifs sont encore en attente pour deux programmes. Pour l'année 2016, l'investissement total de l'ITMO Cancer-Aviesan devrait être de 27 M€, et comprend également les programmes gérés par d'autres organismes dans le cadre du budget du Plan cancer.

À la suite de la dernière réunion du Conseil scientifique, l'ITMO Cancer-Aviesan a lancé, en février 2016, l'appel à projets dédié à l'hétérogénéité fonctionnelle des relations cellulaires des tumeurs dans leur écosystème (programme HTE). Ce programme a pour but de répondre à la dynamique et à l'intérêt croissants pour le microenvironnement tumoral et la nécessité d'approches pluridisciplinaires.

De plus, conformément au Plan cancer 2014-2019, aux précédentes orientations stratégiques de l'INCa et aux recommandations de son Conseil scientifique, l'Institut et ses partenaires ont lancé un programme spécifique de lutte contre le tabagisme en vue de réduire la prévalence des cancers liés au tabac (PRIORITÉ Tabac) à travers trois appels à projets (2015, 2016 et 2018). Ceux-ci entendent couvrir un large éventail de disciplines, allant de la science fondamentale et clinique à la santé publique, en passant par les technologies de l'information et de communication, l'économie et la science politique, la sociologie, le droit, la biologie et l'épidémiologie.

En 2016, le Programme d'actions intégrées de recherche (PAIR) a été renouvelé et spécialement dédié aux tumeurs pédiatriques afin d'améliorer l'accès à l'innovation et à la recherche aux enfants, adolescents et jeunes adultes.

Cette partie présente également une étude bibliométrique approfondie sur le positionnement de la France dans le domaine de la recherche sur le cancer, réalisée par l'Inserm pour l'ITMO Cancer-Aviesan. Cette analyse a pour but de soutenir les évaluations d'impact que l'INCa a l'intention de lancer au niveau national et international.

La troisième partie de ce rapport présente les orientations stratégiques de recherche en accord avec les précédentes recommandations du Conseil scientifique et le Plan cancer 2014-2019. L'Institut national du cancer, en collaboration avec l'ITMO Cancer-Aviesan, et grâce aux contributions futures des membres du Conseil scientifique, propose de poursuivre ses actions en 2016-2017 et d'y inclure les mesures suivantes :

- intégration de l'immunothérapie dans le programme de médecine de précision ;
- mise en œuvre du programme TREPIED afin de générer, de partager et d'intégrer les données biologiques et cliniques ;
- lancement d'un programme spécifique afin de promouvoir de grands essais thérapeutiques liés à la prise en charge des patients ;
- structuration de la recherche en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique ;
- renforcement des programmes de lutte contre le cancer au niveau européen et international.

Cette partie présente, au sein de chaque mesure prioritaire, un ensemble d'actions susceptibles d'être mises en œuvre.

Partie 1

SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS ÉMISES PAR LES MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE INTERNATIONAL ET RÉALISATIONS

Ce chapitre regroupe les principales recommandations, émises sur la période 2007-2015 et classées en 6 thèmes principaux, et résume les principales actions réalisées par l'Institut national du cancer :

- Priorité donnée à la recherche translationnelle et à la formation pluridisciplinaire ;
- Génétique moléculaire, biologie et sciences du cancer ;
- Évaluation et principaux indicateurs de performance de la recherche clinique ;
- Stratégies de recherche en sciences humaines et sociales et en santé publique ;
- Collaborations aux niveaux national, européen et international ;
- Communication.

Priorité donnée à la **recherche translationnelle** et à la **formation pluridisciplinaire**

2007	- Le Conseil soutient le plan d'investissement élaboré par l'INCa pour la formation de médecins/scientifiques et chercheurs en recherche translationnelle. - Se concentrer sur quelques programmes de haute priorité. - Réduire le nombre d'appels à projets.
2009	- Le Conseil donne la priorité à la recherche translationnelle qui doit être une mission essentielle de l'INCa. - Il recommande la mise en place d'un processus d'évaluation spécifique et d'un développement attractif des carrières. - Définir les critères pour les centres d'excellence (comparables aux centres de lutte contre le cancer en Europe et en Amérique du Nord) et établir un processus avant de procéder à un appel national. - Fort soutien aux actions mises en place pour simplifier le panorama des sciences de la vie.
2011	- Fort soutien à l'initiative des SIRIC (sites de recherche intégrée sur le cancer). Le Conseil recommande une augmentation du nombre des SIRIC et de leur budget et le développement de la mise en réseau des SIRIC. - Le Conseil recommande de maintenir un équilibre entre le soutien des SIRIC et les études menées par les groupes coopérateurs et à l'initiative des chercheurs. - L'INCa devrait jouer un rôle actif dans la promotion de la formation et du développement des carrières de la prochaine génération des chercheurs spécialisés en recherche translationnelle.
2012	- Le Conseil est très satisfait de l'implémentation du programme des SIRIC et le nombre de 8 centres d'excellence de recherche translationnelle est suffisant. Nous recommandons fortement que les SIRIC développent des activités et des plates-formes communes. - Le Conseil encourage fortement l'INCa à poursuivre son investissement dans la formation et l'enseignement dans toutes les disciplines incluant la bioinformatique, la recherche fondamentale, translationnelle et clinique, ainsi que les sciences du comportement.
2013	- Le Conseil est convaincu de l'importance cruciale de la formation de la prochaine génération de scientifiques ; celle-ci exigera un partenariat solide avec les universités et les hôpitaux. L'INCa devrait persévérer dans son rôle proactif visant à rassembler ces partenaires. - Le Conseil suggère de renforcer davantage le rôle et le soutien aux SIRIC existants et de clarifier le rôle des Cancéropôles sur les territoires avec et sans présence d'un SIRIC.
2014	Le Conseil confirme le potentiel des cancéropôles et des SIRIC, toutefois, les deux programmes devraient être régulièrement évalués par des pairs au niveau international, et les interactions entre ces organisations devraient être étudiées et mises en œuvre.
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 approuve la nouvelle initiative de mise en place de plateformes dans le cadre du programme TREPIED qui favorisera une recherche clinique et translationnelle d'excellence. En outre, ce programme sera un excellent levier pour faciliter les collaborations entre partenaires académiques et industriels.

Actions réalisées ou en cours	Réalisées
	2008 : Soutien récurrent à la formation en recherche translationnelle depuis 2008. 2009 : Orientations conjointes stratégiques de recherche publiées par l'INCa et l'ITMO Cancer ; Soutien récurrent à la recherche translationnelle à partir de 2009. 2011-2012 : Création et labellisation des sites de recherche intégrée SIRIC : 2 en 2011, 6 en 2012 ; Participation à l'initiative européenne ERA-Net pour soutenir les programmes conjoints de recherche translationnelle. 2012 : Première évaluation du programme de formation des étudiants en médecine afin qu'ils puissent participer à la recherche translationnelle ; Création des groupes de travail inter-SIRIC sur le partage de données, l'immunothérapie, la radiothérapie, etc. 2013 : Groupe de travail pour la coordination et la programmation de la méthodologie d'évaluation des SIRIC. 2015 : 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 ; 16% d'augmentation du nombre d'étudiants financés. En cours Discussions avec les organismes caritatifs pour implémenter les plateformes TREPIED

Génétique moléculaire, biologie et sciences du cancer

2007	• Le Conseil soutient l'expansion d'un registre national des tumeurs. L'allocation de ressources serait plus efficace si elle était fondée sur des données plus précises. • La génomique et l'épigénétique sont des domaines prioritaires à soutenir. • Le soutien des tumorothèques à l'échelle de l'institution devrait s'orienter vers la collecte de ressources biologiques accompagnées d'annotations cliniques de haute qualité. • Se concentrer sur quelques programmes de haute priorité. • Réduire le nombre d'appels à projets
2010	• Le Conseil recommande de reconsidérer le nombre de plates-formes de diagnostic moléculaire et d'améliorer l'interaction avec la recherche fondamentale/translational et se concentrer sur les systèmes d'informations entre les plateformes et les données cliniques. • Le Conseil soutient le développement de la recherche en épigénomique et sur le microenvironnement tumoral. • Le Conseil soutient la formation des cliniciens et des chercheurs aux nouvelles compétences associées avec le diagnostic moléculaire et le pronostic du cancer
2011	• Le Conseil encourage le développement du traitement des données bio-informatiques et médicales ainsi que la recherche sur des systèmes complexes en collaboration avec d'autres organismes de recherche.
2012	• Le Conseil recommande que les grandes installations de NGS soient implémentées dans certains 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. • Le programme de recherche en biologie du cancer est un atout important et nécessite un financement durable.
2013	• Le Conseil appuie le programme de l'INCa visant aux interactions entre les mathématiciens et les physiciens d'une part, et les biologistes et cliniciens dans le domaine du cancer d'autre part. • Le Conseil suggère de renforcer davantage le rôle et le soutien aux SIRIC existants et de clarifier le rôle des Cancéropôles sur les territoires avec et sans présence d'un SIRIC. • 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.
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. Le Conseil appuie fortement la proposition de créer un réseau reliant les principales plateformes en place. • Si l'INCa poursuit son objectif de séquençage complet du génome d'un très grand nombre de tumeurs de patients, la préparation d'un plan stratégique est recommandée pour réaliser le séquençage à haut débit du génome et prévoir les installations pour les analyses, en lien avec le nombre restreint de centres labellisés de recherche intégrée sur le cancer et conjointement avec les programmes internationaux. • Le Conseil soutient fortement la priorité donnée à la compréhension des mécanismes fondamentaux de l'écosystème tumoral et attend de voir un plan stratégique de mise en œuvre de ce domaine de recherche.

2015	• Le Conseil est enthousiaste à propos du nouveau programme sur l'hétérogénéité et l'écosystème tumoral. Il s'agit d'une thématique d'actualité, présentée de manière complète et intégrée. Ce programme intègre et propose un modèle intéressant de partage et d'analyse de données entre des projets financés de façon indépendante. • Le Conseil est ravi que le Premier Ministre confie à l'INCa des responsabilités importantes dans l'effort collectif pour le projet de séquençage à grande échelle de génome humain à des fins cliniques. L'INCa devrait saisir l'opportunité de cette responsabilité pour concevoir une politique efficace dans ce domaine. • Le Conseil alerte l'INCa sur le fait que l'investissement dans les infrastructures et les équipements scientifiques sera nécessaire pour mettre en œuvre l'ensemble du programme.
Actions réalisées ou en cours	Réalisées 2011-2016: Appels à projets : - constitution de bases de données clinico-biologiques nationales ; - projets de recherche en mathématiques, physique, sciences de l'ingénieur et cancer ; - projets de recherche fondés sur la biologie des systèmes ; - projets de recherche fondés sur l'épigénétique ; - projets de recherche fondés sur le microenvironnement et l'hétérogénéité tumorale. 2011 : Publication de recommandations institutionnelles pour la constitution de collections de tumeurs pour les programmes de recherche. 2013-2015 : Sélection des plateformes de génétique moléculaire où implémenter la technologie NGS. 2015 : Nouvelle labellisation des Cancéropôles pour la période 2015-2017 avec l'obligation de formaliser un partenariat avec le SIRIC régional afin de mettre en place des orientations stratégiques communes. 2016 : Lancement du nouveau programme de recherche sur l'hétérogénéité tumorale dans son écosystème. Lancement d'un appel à projets spécifique pour financer les équipements de laboratoires et de centres de recherche. Lancement du projet cancer dans le cadre du plan France Médecine Génomique 2025.

Évaluation et principaux indicateurs de performance de la recherche clinique

2008	- Le Conseil encourage la mise en place de plus d'indicateurs clés de performance (KPI), particulièrement dans les essais cliniques (par exemple délai de mise en place des études, nombre de patients, clôture de bases de données, etc.) et de clarifier la gestion des essais cliniques (par ex, centres de données, EMRC). - En prévision d'une réduction de financement conjoncturel, le Conseil Scientifique suggère de continuer à privilégier le financement intégral des meilleurs projets.
2010	Le Conseil soutient la mise en œuvre des principaux indicateurs de performance (KPI) et des faits marquants pour vérifier la bonne marche de la stratégie scientifique.
2012	Le Conseil encourage la conception d'essais cliniques innovants et les méthodes permettant d'évaluer la valeur du NGS.
2013	Le Conseil a été très heureux et impressionné par les mesures objectives d'indicateurs de performance clés comme les Centres d'essais cliniques de phases précoces (CLIP²), les partenariats publics-privés et l'inclusion des patients dans les essais cliniques. Le Conseil suggère à l'INCa de limiter le nombre de groupes coopérateurs afin d'utiliser au mieux les ressources de recherche clinique et de minimiser la multiplicité des infrastructures.
2014	- Le Conseil estime que la validation de cibles thérapeutiques potentielles issues de laboratoires de recherche publics et leur transition vers les premiers essais cliniques devraient être facilitées. En outre, il souligne la nécessité de recentrer l'initiative CLIP 2 vers les essais de phase I. - Le Conseil appuie fermement les efforts de l'INCa pour la mise en œuvre des partenariats avec le secteur privé, afin de faciliter l'accès des patients aux thérapies innovantes. - 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.
2015	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 ou en cours	Réalisées - Réunions de suivi annuelles pour faire le point sur les succès et les échecs de la recherche clinique. - Indicateurs de performance des projets sélectionnés au programme hospitalier de recherche clinique PHRC. - Indicateurs de performance des partenariats public-privé pour les essais cliniques de phase précoce. 2012-2015: Labélisation de 13 intergroupes coopérateurs. 2013: Développement de l'Observatoire des Investissements de santé HELIOS. 2015: Nouvelle labellisation des CLIP². 2011-2016: 12 appels à projets, 21 molécules, 18 essais cliniques de phases précoces financés et menés dans les CLIP². 2016: Lancement de l'essai clinique AcSé E-Smart pour les cancers pédiatriques. En cours Conception de l'essai clinique AcSé pour l'immunothérapie.

Stratégies de recherche en sciences humaines et sociales et en santé publique

2007	Le Conseil soutient le développement de la recherche sur le dépistage, le diagnostic précoce et les stratégies de prévention.
2010	Le Conseil recommande de développer une stratégie spécifique pour la recherche en prévention (y compris les sciences comportementales et sociales, l'épidémiologie, la santé publique, les statistiques, les sciences économiques, etc.).
2012	- Le Conseil approuve les principales recommandations de l'excellent rapport de stratégie de prévention. Les principales composantes clés sont le renforcement des forces de recherche, la coordination avec les autres financeurs et le développement des mesures de comportement. - Compte tenu de la prévalence croissante choquante du tabagisme en France, Le Conseil recommande spécifiquement la mise en place de programmes dédiés dans l'objectif de développer et évaluer des interventions pour inverser cette tendance.
2013	- Le Conseil partage la détermination de l'INCa à inverser les taux scandaleusement élevés et croissants du tabagisme en France, en particulier chez les plus démunis. Nous souscrivons à deux activités : (a) la réalisation du programme de recherche multidisciplinaire prévu et (b) la demande aux autorités françaises de répondre du manquement à leurs obligations liées à la signature de la Convention Cadre pour la Lutte Anti-Tabac de l'OMS. - 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.
2014	- 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.
2015	- 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 est satisfait de voir que la lutte contre le tabagisme est une priorité du Plan cancer 2014-2019. Le Conseil continue d'encourager l'INCa à rappeler aux autorités françaises de veiller au respect de leurs obligations en tant que signataires de la Convention cadre de l'OMS pour la lutte antitabac (article 6). Le Conseil appelle l'INCa à mieux articuler son programme avec l'objectif de réduction de la prévalence du tabagisme en France. - Le Conseil soutient les programmes de recherche sur l'inflammation et les substituts au tabac.

Actions réalisées ou en cours	Réalisées
	2012 : Rapport stratégique de recherche sur la prévention du cancer : changer les comportements sanitaires et leurs facteurs déterminants individuels et collectifs.
	2014 : Programme de recherche en prévention primaire élaboré en collaboration avec l'IReSP (Institut de recherche en santé publique). INCa 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 anti-tabac qui s'est déroulée à Moscou du 13 au 18 octobre 2014. Lancement du programme national de réduction du tabagisme (PNRT).
	2015 : Lancement du premier programme de recherche et d'interventions des cancers liés au tabac avec la LNCC et la Fondation ARC et en collaboration avec la DGS, l'Inpes, et la MILDECA. Création d'une chaire dédiée à la recherche en prévention dans le domaine des cancers avec l'IReSP et l'EHESP.
	2016 : Implémentation de plusieurs mesures du PNRT comme le paquet neutre. Lancement de l'évaluation de la mise en place du paquet neutre. Lancement du 2 ^e programme de recherche et d'interventions des cancers liés au tabac, incluant des axes biologie, inflammation et substituts tabagiques.
	En cours • Création d'une chaire universitaire en SHS avec l'université Lille 3 et le SIRIC ONCOLille. • Publication d'un appel à projets dédié à la prévention tertiaire en cancérologie pour développer une démarche de prévention auprès des patients atteints de cancer, en partenariat avec la Fondation ARC.

Collaborations aux niveaux national, européen et international

2007	- Le Conseil encourage une approche intégrée au sein de l'Union européenne. - Le Conseil encourage les incitations financières pour les groupes coopérateurs souhaitant consolider et étudier des sujets spécifiques.
2008	- Chaque fois que cela sera possible, il faudra donner la priorité aux projets pour lesquels les collaborations européennes sont engagées ou envisagées. Cette information devrait être contenue dans le dossier de candidature. - Nécessité de poursuivre son action par le biais de méthodes efficaces visant à engager le secteur pharmaceutique. Un modèle qui pourrait être considéré est l'initiative du CRADA du NCI américain.
2009	- Le Conseil encourage l'INCa à travailler avec les associations de malades pour renforcer les programmes de recherche stratégiques. - Le Conseil recommande vivement de mettre en œuvre des actions pour simplifier le panorama des sciences de la vie. - Le Conseil recommande de renforcer les liens avec les agences règlementaires, les grands groupes coopérateurs existants et encourager l'émergence de nouveaux grands groupes coopérateurs afin d'améliorer l'efficacité des essais cliniques.
2010	- Le Conseil encourage davantage d'interactions avec les deux principales associations et la mise en œuvre de synergies optimales. - Le Conseil soutient les efforts déployés pour accroître la collaboration entre les différents groupes coopérateurs à l'échelle nationale et internationale.
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.
2015	Le Conseil approuve la participation de l'INCa au projet ICART (International Consortium for Action and Research on Tobacco) et encourage celui-ci à s'engager dans une recherche comparative et collaborative sur la lutte contre le tabagisme.
Actions réalisées ou en cours	Réalisées - Depuis 2008, l'INCa est partenaire de 7 projets européens visant à coordonner la recherche. - Interface/collaboration avec le secteur pharmaceutique et entreprises de biotechnologie. - L'INCa renforce sa place de leader par les communications internationales pour une médecine personnalisée. 2008 : L'INCa rejoint le programme ICGC. 2009 et 2015 : Signature des accords avec le NCI sur les essais cliniques de phase précoce. 2009-2016 : Appels à projets récurrents avec les organismes caritatifs : programmes PAIR. 2010-2015 : Participation à 4 projets européens. 2012-2013 : Labellisation d'intergroupes coopérateurs 2014 : Lancement du Plan cancer 2014-2019 : l'INCa est nommé pilote du plan. 2014-2019 : Participation à 4 projets européens. 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 est l'un des signataires de l'Alliance mondiale pour la génomique et la santé.

Communication

2008	• Comme partie intégrante de sa responsabilité en tant que leader dans le domaine de la lutte contre le cancer, l'INCa devrait : – Sponsoriser des symposiums internationaux ; – Continuer ses actions de leadership en information des publics ; – Exercer un rôle de leader dans les questions liées à la survie au cancer.
2009	• Le Conseil recommande d'organiser davantage de symposiums internationaux pour augmenter la visibilité de l'INCa.
2010	• Le Conseil encourage l'INCa à développer régulièrement des événements scientifiques internationaux et à favoriser une meilleure communication à propos de la stratégie scientifique.
2012	• Le Conseil est très satisfait de la qualité et de la concision du rapport scientifique.
2013	• Le Conseil souhaiterait encourager l'INCa à développer les outils de communication et de diffusion de la science dans un souci de diffusion scientifique pour tous, ainsi que les interactions avec les groupes de soutien aux patients.
2015	• Le conseil félicite les équipes de l'INCa pour la réalisation des rapports d'activité et scientifique, et de documents clairs, complets et utiles.
Actions réalisées ou en cours	Réalisées 2008-2016 : Financement conjoint des séminaires PAIR (INCa/Fondation ARC/LNCC). Registre des essais cliniques. • Colloque Cancer et environnement. • Colloque Qualité de vie et cancer. • 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). 2012 : Rapport stratégique pour la recherche en prévention : Les changements de comportements à risque de cancer et leurs déterminants individuels et collectifs. 2013 : Colloque international Cancer et nutrition. Participation des représentants des patients aux comités d'évaluation. Web documentaire sur les progrès de la recherche sur le cancer pour le grand public en partenariat avec la Fondation ARC. Rapport sur les principaux progrès sur le microenvironnement des tumeurs (programme cofinancé par l'INCa/la Fondation ARC). 2014 : Colloque international sur la recherche interventionnelle. 2016 : Rapport en ligne sur la médecine de précision. En cours • 2016 : Colloque international sur la nanomédecine en partenariat avec le NCI et Aviesan. • 2016 : Colloque international sur la recherche interventionnelle en partenariat avec l'ANRS, l'IReSP et Aviesan.

Partie 2

RAPPORT DE L'ACTIVITÉ DE LA RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE EN 2015-2016

En France, l'Institut national du cancer joue un rôle majeur dans la lutte contre le cancer car 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.

L'implication de l'Institut national du cancer et de l'ITMO Cancer-Aviesan dans la recherche sur le cancer repose principalement sur la gestion d'appels à projets et sur le suivi des projets retenus. 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).

En outre, l'INCa a renouvelé l'appel à projets de recherche interventionnelle en santé des populations, et gère des appels à projets spécifiques, tel que le Programme d'actions intégrées de recherche (PAIR), qui portent sur des enjeux particuliers concernant certains types de cancers ou des sujets de santé, comme les cancers liés au tabac ou les cancers pédiatriques.

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 : biologie des systèmes, épigénome et cancer, physique, mathématiques et cancer, risques environnementaux et cancer, soutien à la formation translationnelle, fondamentale et pluridisciplinaire et équipement des laboratoires pour la réalisation de projets en cancérologie.

Par ailleurs, l'Institut encourage une nouvelle vision de la recherche intégrée sur le cancer à travers la labellisation et le soutien des SIRIC et des bases de données clinico-biologiques (BCB).

L'Institut national du cancer a également pour objectif d'appuyer la médecine personnalisée en favorisant un accès rapide et sécurisé aux nouveaux traitements (programme AcSé), le développement de partenariats public-privé visant à encourager les essais cliniques de phase précoce sur les médicaments innovants en s'appuyant sur les centres d'essais précoces (CLIP²) labellisés par l'INCa, et l'implémentation de nouveaux outils dans les plateformes de génétique moléculaire de l'Institut.

Ces missions intégrées confèrent à l'Institut une position particulière dans la lutte contre le cancer à l'échelle internationale, reconnue par d'autres organismes et les professionnels à travers le monde. Les engagements de l'Institut national du cancer en Europe et, plus largement, sur le plan international, reflètent la vision, la mission et les valeurs évoquées.

Tableau 1. Appels à projets récurrents programmés par l'INCa et par l'ITMO Cancer-Aviesan

Appels à projets (financeurs)	Nombre de projets soumis		Nombre de projets sélectionnés (% de sélection)		Financement (M€)	
	2015	2016	2015	2016	2015	2016
Biologie et sciences du cancer (INCa)	267	281	34 (13%)	38 (14%)	17,21	20,30
PHRC-K Programme hospitalier de recherche clinique en cancérologie (DGOS)	186	192	37 (20%)	En cours	20,14	En cours
PRME-K Programme de recherche médico-économique en cancérologie (DGOS)	16	10	4 (25%)	En cours	1,46	En cours
PRIORITE Tabac Programme de recherche et d'interventions des cancers liés au tabac (INCa- Fondation ARC-LNCC)	NA	21	NA	7 (33%)	NA	3,52
PRT-K Programme de recherche translationnelle en cancérologie (INCa-DGOS)	162	153	21 (13%)	En cours	8,45	En cours
Formation à la recherche translationnelle (Inserm)	101	115	25 (25%)	29 (25%)	2,11	2,01
Sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique (INCa)	66	86	17 (26%)	16 (18%)	4,27	3,51
Recherche interventionnelle en santé des populations (INCa)	29	22	7 (24%)	En cours	1,07	En cours
Epigénétique et Cancer (Inserm)	45	NA	10 (22%)	NA	4,57	NA
Physique, mathématiques, sciences de l'ingénieur (Inserm)	79	67	15 (19%)	13 (19%)	4,94	5,02
Environnement et cancer (Inserm)	32	37	8 (25%)	8 (22%)	3,18	3,74
Biologie des systèmes (Inserm)	35	NA	7 (20%)	NA	4,40	NA

Tableau 2. Structures et outils de recherche, coordonnés par l'INCa et mis en place dans le cadre du Plan cancer

Nom	Nombre	Domaine de recherche	Objectif	Année de sélection	Financement 2015 (M€)
Cancéropôles*	7	Pluridisciplinaire	Coordination de la recherche	2011 & 2015	7,35
Tumorothèques**	58	Biologie	Outils de recherche	2004	12,6
Bases clinico-biologiques	14	Translationnel	Outils de recherche	2011, 2012 & 2013	1,24
SIRIC*	8	Pluridisciplinaire	Programmes de recherche	2011 & 2012	15,23
Plateformes de génétique moléculaire	28	Recherche clinique et soins	Infrastructures	2006	24,51
Intergroupes coopérateurs*	13	Recherche clinique	Coordination de la recherche	2012, 2013 & 2014	0,69
CLIP2*	16	Recherche clinique	Programmes de recherche	2010 & 2015	2,73
EMRC (équipes mobiles de recherche clinique)	70 ETP	Recherche clinique	Outils de recherche	2007	6,64
Registre des essais cliniques	1	Recherche clinique	Outils de recherche	2007	N/A

* Structures labellisées

** Montant estimé alloué par le ministère de la Santé dans le cadre de l'investissement global dédié à la préparation, la conservation et le partage des ressources biologiques (24,90 M€)

1

SOUTIEN À LA RECHERCHE EN BIOLOGIE ET SCIENCES DU CANCER

La 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, et complété par des appels à projets thématiques programmés par l'ITMO Cancer-Aviesan dans le but de renforcer de nouveaux domaines de recherche.

En tenant compte de l'évolution rapide des connaissances et du nombre croissant de projets pluridisciplinaires soumis aux programmes de l'ITMO Cancer-Aviesan, les appels à projets Biologie des systèmes, Epigénome et cancer et Recherche en physique, mathématiques et sciences de l'ingénieur appliquées au cancer (sections 1.1.3, 1.2.2 et 1.1.2, respectivement) ont été fusionnés en 2016 afin de lancer un nouvel appel à projets dédié à l'hétérogénéité fonctionnelle des tumeurs et à leur microenvironnement.

1.1. PROGRAMMES DE RECHERCHE

1.1.1. 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 cognitive en oncologie. Laissant l'initiative à la créativité des chercheurs, ce programme annuel représente près de 30 % des dépenses totales de l'Institut consacrées annuellement aux appels à projets.

Le programme en 2016

En 2016, 38 des 281 projets présentés ont été sélectionnés pour un financement global de 20,30 M€. Le taux de sélection,

de 13,5%, tend à respecter les recommandations du Conseil scientifique de l'Institut national du cancer et les normes internationales afin de maintenir une évaluation compétitive.

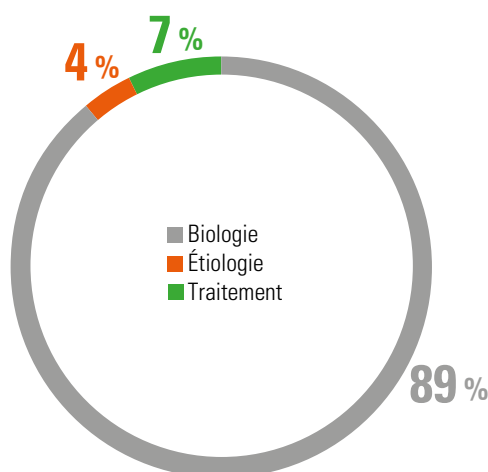
Tableau 3. Caractéristiques du programme de recherche
Biologie et sciences du cancer

Objectif	Acquérir de nouvelles connaissances et développer de nouveaux outils pour accéder à de nouvelles approches thérapeutiques. Ouvert à tous les domaines de la recherche cognitive et toutes les disciplines scientifiques en rapport avec la recherche en biologie tumorale, cet appel à projets est lancé pour : • permettre la réalisation de projets originaux ; • renforcer les collaborations multidisciplinaires ; • développer la recherche dans des domaines émergents.	
Programmateurs	INCa	
Opérateur	INCa	
Financier	INCa	
Année	2015	2016
Financement (en M€)	17,21	20,30
Projets soumis	267	281
Projets sélectionnés	34	38
Taux de sélection	12.7%	13.5%

En conformité avec les objectifs de l'appel à projets, près de 90% des projets financés visent à étudier les mécanismes biologiques de la transformation cellulaire et la progression de la maladie, selon la classification internationale CSO (Common Scientific Outline¹) (Figure 1).

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

Fig. 1. Répartition des projets sélectionnés en 2016 pour le programme PLBIO selon la classification CSO



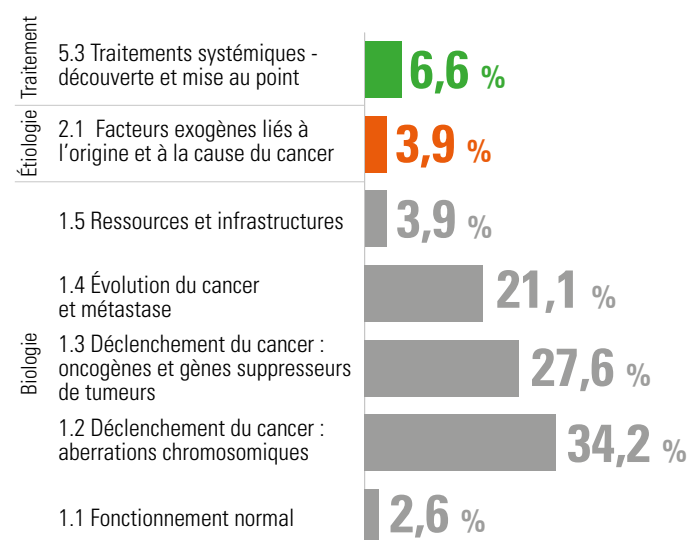
La figure 2 présente une analyse plus détaillée et montre que près de 34% des projets, dans la catégorie biologie, concernent spécifiquement les mécanismes moléculaires impliqués dans la transformation cellulaire tels que les processus de réparation de l'ADN et de régulation de l'expression génique (transcription, régulation épigénétique, CSO 1.2). Environ 28% des projets étudient les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeur et les voies de signalisation impliquées dans la transformation cellulaire et dans le maintien de la prolifération anarchique des cellules tumorales (CSO 1.3). Enfin, 21% des projets ciblent 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 angiogénèse, CSO 1.4).

Le deuxième domaine d'intérêt de la classification CSO concerne le traitement. Ainsi, près de 7% des projets étudient soit les mécanismes moléculaires de réponse et de résistance aux traitements, soit l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques (CSO 5.3).

Enfin, il est intéressant de souligner que près de 13% des projets financés concernent les cancers du sein, et que 11% des projets traitent des maladies hématologiques (ce taux est relativement stable d'une année sur l'autre). Conformément aux objectifs de cet appel à projets, environ 36% des projets ne traitent pas un type de tumeur spécifique, soulignant que les projets sont plus

axés sur les mécanismes généraux d'initiation et/ou de progression tumorale, ainsi que sur la recherche de cibles moléculaires et thérapeutiques pouvant être appliquées à différentes pathologies.

Fig. 2. Analyse détaillée de la répartition des projets sélectionnés en 2016 selon la classification CSO



Le programme sur la période 2007-2016

Depuis 2007, 345 projets ont été retenus pour financement sur les 2 268 projets soumis au programme de recherche en biologie et sciences du cancer, pour un budget total de 165,18 M€ (Tableau 4).

Le nombre de lettres d'intention soumises en 2016 reste très élevé (281). C'est le programme le plus attractif de l'Institut en termes de nombre de candidatures.

Ces observations conduisent à deux conclusions :

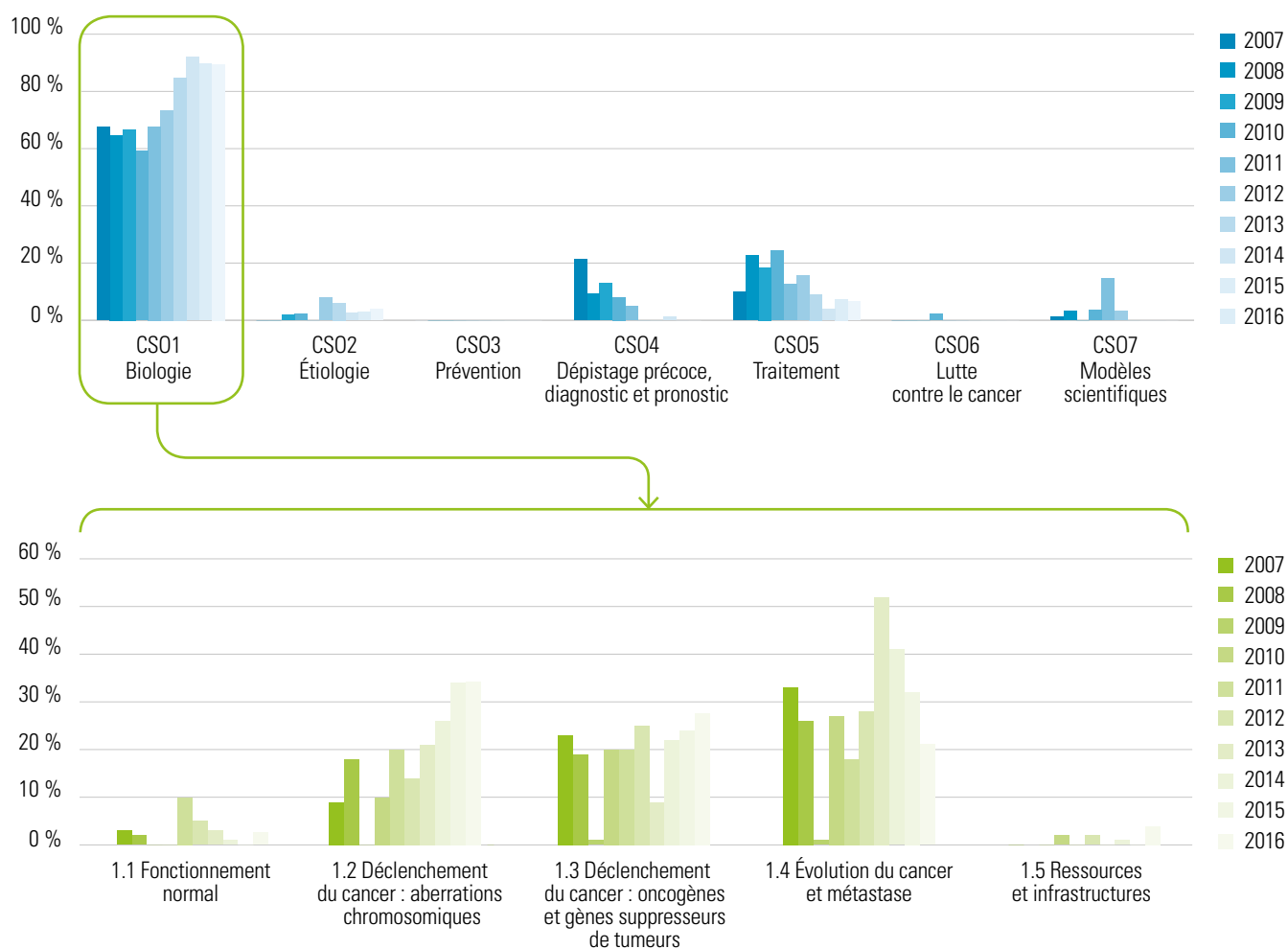
- ce programme remplit ses objectifs, à savoir le soutien de la recherche fondamentale dédiée au cancer dans divers domaines ;
- l'INCa consolide sa position comme organisme de financement de premier ordre pour les programmes de recherche fondamentale sur le cancer, aux côtés de l'Agence nationale de la recherche (ANR), qui finance la recherche fondamentale hors cancer.

Tableau 4. 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	TOTAL
Financement (en M€)	14,46	13,52	13,56	20,79	14,44	15,88	15,06	19,96	17,21	20,30	165,18
Projets soumis	106	145	342	241	203	191	208	284	267	281	2 268
Projets sélectionnés	40	30	27	43	30	32	33	38	34	38	345
Taux de sélection	37,70 %	20,70 %	7,90 %	17,80 %	14,78 %	16,75 %	15,80 %	13,40 %	12,73 %	13,50 %	15,21 %

Une analyse des projets financés entre 2007 et 2016, selon la classification CSO, montre que la majorité des projets sont axés sur la recherche en biologie de la tumeur. Cette proportion est stable depuis plusieurs années (Figure 3).

Fig. 3. Répartition des projets sélectionnés pour le programme PLBIO sur la période 2007-2016



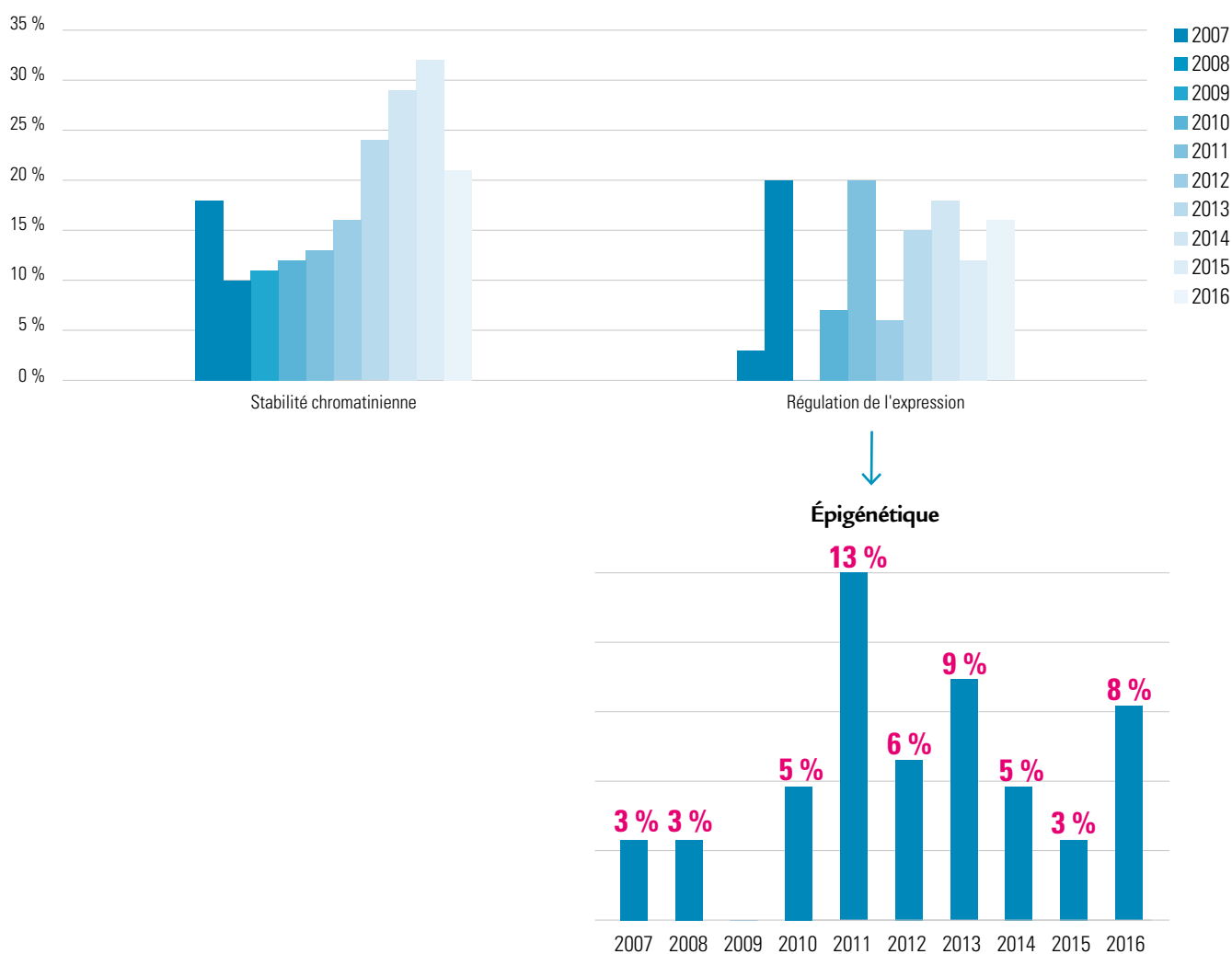
Une analyse des thèmes des projets au cours des années montre une évolution depuis 2007. On remarque plus particulièrement une augmentation du nombre de projets financés dans la section CSO 1.2 qui est dédiée à l'étude des mécanismes de déclenchement du cancer liés aux aberrations chromosomiques, tels que les mécanismes de réparation de l'ADN, la régulation épigénétique, la régulation de la transcription ou encore des études dédiées au rôle des microARNs.

Cette tendance peut être liée aux résultats des connaissances obtenues grâce à la multiplication des outils pour mener ce

type de recherche (séquenceurs pour l'étude du génome, de l'épigénome et du transcriptome), ainsi qu'à l'identification de nouveaux mécanismes et régulateurs impliqués dans le contrôle de l'expression génétique. De plus, il est à noter que le domaine de la régulation génique est extrêmement dynamique et compétitif.

Une analyse approfondie souligne que cette augmentation est liée aux projets portant sur la stabilité chromatinienne (mécanisme de réparation de l'ADN, régulation de la réplication, translocation chromosomique, remodelage de la chromatine, etc.) (Figure 4).

Fig. 4. Analyses des projets financés dans la section CSO 1.2 Déclenchement du cancer : aberrations chromosomiques



Le nombre de projets portant sur la régulation de l'expression génique est relativement stable au fil des ans. Parmi ces projets, ceux étudiant les mécanismes épigénétiques présentent un profil intéressant. En effet, le nombre de projets a augmenté au fil des ans jusqu'au lancement du programme dédié à l'épigénétique (section 1.2.2). Ce dernier a ainsi permis de répondre aux besoins dans ce domaine puisque le pourcentage de projets d'épigénétique soumis au PLBIO a diminué. Avec le Royaume Uni, la France occupe la première place en Europe pour les recherches en épigénétique. La recherche française en épigénétique est en effet particulièrement riche et solide et de nombreuses équipes ont été créées dans ce domaine ces dernières années.

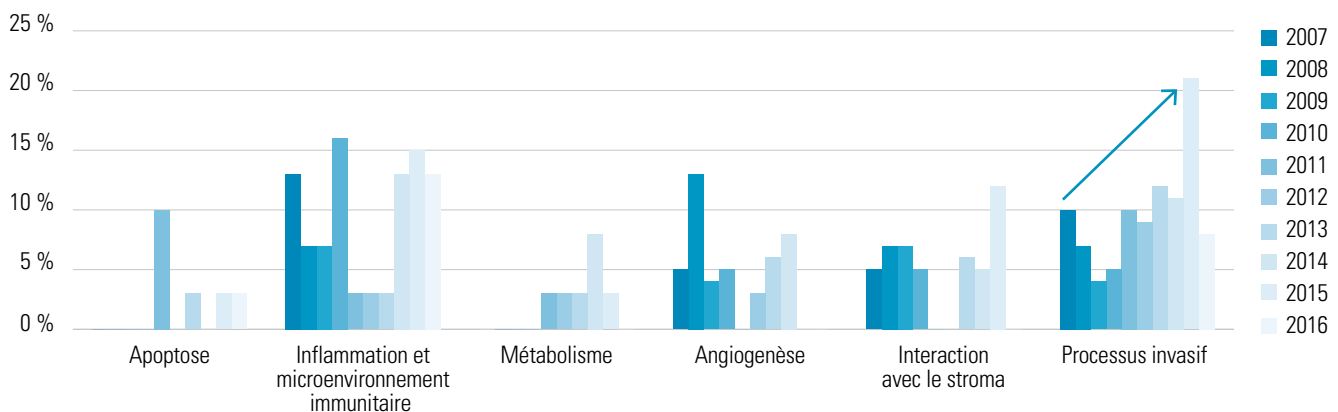
Le taux de projets portant sur les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeur et les voies de signalisation impliquées dans la transformation et la prolifération cellulaire reste stable (CSO 1.3).

Les études relatives à l'adaptation et à la progression du cancer fondées sur les interactions avec le microenvironnement tumoral

restent fortement représentées et globalement stables (environ 25% de l'ensemble des projets, CSO 1.4). Ces projets concernent, pour l'essentiel, les processus de régulation de l'invasion tumorale, le développement et la dissémination des métastases, l'angiogenèse et le microenvironnement immunitaire. Le profil semble globalement stable au cours des années mais une analyse plus approfondie montre que le nombre de projets étudiant le processus invasif et la progression métastatique augmente (Figure 5). En 2016, l'ITMO Cancer-Aviesan a lancé un appel à projets spécifique traitant de ces questions (section 1.1.4), pouvant expliquer la diminution de projets financés observée cette année.

Ces observations confirment la complémentarité entre le PLBIO, pour lequel les recherches sont menées à l'initiative des chercheurs, et les programmes thématiques de l'ITMO Cancer-Aviesan qui visent à répondre aux besoins identifiés par la communauté scientifique.

Fig. 5. Analyses des projets financés dans la section CSO 1.4 : Évolution du cancer et métastase



Enfin, le nombre de projets portant sur la détection précoce du cancer (CSO 4) et sur les traitements (CSO 5) a diminué régulièrement depuis que l'Institut a lancé un appel à projets dédié à la recherche translationnelle ce qui a permis de centrer cet appel à projets sur la recherche fondamentale. Il est à noter que les projets de la catégorie CSO 5.3 sont orientés spécifiquement sur la compréhension des mécanismes d'action et de résistance, sur la caractérisation des signatures moléculaires de la réponse au traitement, et sur l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.

Faits marquants

En 2016, **38 projets** des 281 présentés ont été sélectionnés pour un financement global de **20,30 M€**.

1.1.2. 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 pour proposer de nouvelles et différentes approches de la compréhension de l'évolution du cancer pour améliorer le dépistage, le diagnostic et la prise en charge de la maladie.

Tableau 5. Caractéristiques du programme Physique, mathématiques et sciences de l'ingénieur appliquées au cancer

Objectif	Inciter les médecins, 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.	
Programmeur	ITMO Cancer-Aviesan	
Opérateur	Inserm	
Financier	Inserm pour l'ITMO Cancer-Aviesan	
Année	2015	2016
Financement (en M€)	4,94	5,02
Projets soumis	79	67
Projets sélectionnés	15	13
Taux de sélection	19%	19%

En 2016, le texte de l'appel à projets a inclus dans ces objectifs des thématiques de recherche centrées sur les questions de

radiophysique et de radiothérapie, et supprimé les études portant sur le microenvironnement tumoral (couvertes par le nouveau programme Hétérogénéité tumorale et écosystème, section 1.1.4). Au final, 67 projets ont été soumis et 13 retenus pour un montant total de 5,02 M€.

Plusieurs des projets retenus étudient les nanoparticules dans la prévention de la migration des cellules cancéreuses, pour cibler les cellules tumorales ou encore les techniques de mesure de la dose d'irradiation absorbée et les moyens d'études des effets biologiques des rayons sur les tissus.

D'autres projets portent sur de nouvelles approches reposant sur la physique pour :

- développer et caractériser les prototypes endomicroscopiques non linéaires afin de minimiser la chirurgie oncologique invasive ;
- améliorer les protocoles d'hadronthérapie ;
- réduire le nombre d'images par patient sans altérer pour autant la précision de la dosimétrie, et limiter les contraintes du patient recevant une radio-immunothérapie ;
- développer des équipements d'imagerie préclinique permettant l'acquisition simultanée des données de tomographie par émission de positons (TEP) et l'échographie ultrarapide, ou restituant les aspects dynamiques (saturation sanguine en oxygène) en plus des images localisées ;
- modéliser numériquement les effets des traitements basés sur l'électroporation et leurs effets biologiques sur les tumeurs.

Sur la période 2011-2016, 97 projets ont été financés dans le cadre de ce programme pluridisciplinaire pour un montant total de 24,84 M€ (Tableau 6).

Tableau 6. 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	TOTAL
Financement (en M€)	2,62	4,17	4,02	4,07	4,94	5,02	24,84
Projets soumis	64	57	54	47	79	67	368
Projets sélectionnés	17	21	19	12	15	13	97
Taux de sélection	26%	37%	35%	25.5%	19%	19%	26%

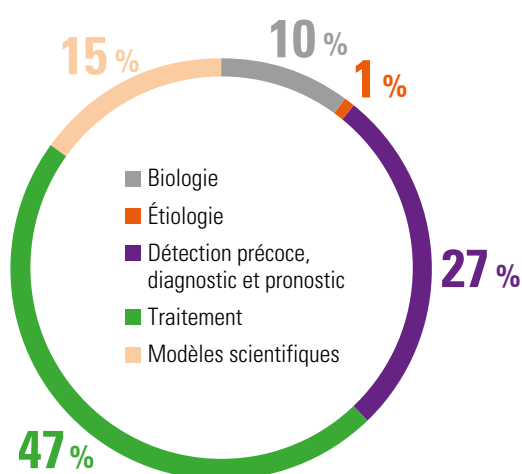
En général, les dossiers retenus sont des projets ambitieux et relativement risqués, dont les résultats scientifiques auront

d'importantes retombées médicales, notamment grâce à l'amélioration du diagnostic et du suivi de la réponse

thérapeutique. Ils contribuent en outre à impliquer physiciens et ingénieurs dans la recherche sur le cancer.

Comme le confirme l'analyse des projets financés selon la classification CSO, ces études portent principalement sur le développement de nouveaux outils dédiés aux traitements localisés et de technologies permettant le dépistage, la classification, le diagnostic, la théranostique et le pronostic du cancer.

Fig. 6. Répartition des projets sélectionnés sur la période 2011-2016 selon la classification CSO



1.1.3. PROGRAMME DE RECHERCHE DE BIOLOGIE DES SYSTÈMES EN CANCÉROLOGIE

Le soutien de la recherche en biologie des systèmes, priorité énoncée dans le Plan cancer 2009-2013, a fait l'objet d'un premier appel à projets lancé en 2012, géré par l'ITMO Cancer-Aviesan en étroite collaboration avec l'Institut national du cancer.

En 2016, ce programme n'a pas été renouvelé et a été remplacé par l'appel à projets dédié à l'hétérogénéité tumorale dans son écosystème qui aborde également le volet biologie des systèmes (section 1.1.4).

Tableau 7. Caractéristiques du programme Biologie des systèmes en 2014 et 2015

Objectif	Soutenir la recherche multidisciplinaire en amont (mathématiques, physique, chimie, informatique, biologie, etc.), afin de progresser dans la modélisation de procédures complexes ou dans la biologie intégrante dans le domaine du cancer.	
Programmateurs	ITMO Cancer-Aviesan	
Opérateur	Inserm	
Financier	Inserm pour l'ITMO Cancer-Aviesan	
Année	2014	2015
Financement (en M€)	2,95	4,41
Projets soumis	24	35
Projets sélectionnés	6	7
Taux de sélection	25 %	20 %

Tableau 8. Évolution de la sélection et du financement du programme Biologie des systèmes sur la période 2012-2015

Année	2012	2013	2014	2015	TOTAL
Financement (en M€)	2,77	1,47	2,95	4,41	11,61
Projets soumis	21	22	24	35	102
Projets sélectionnés	4	4	6	7	21
Taux de sélection	19 %	18 %	25 %	20 %	21 %

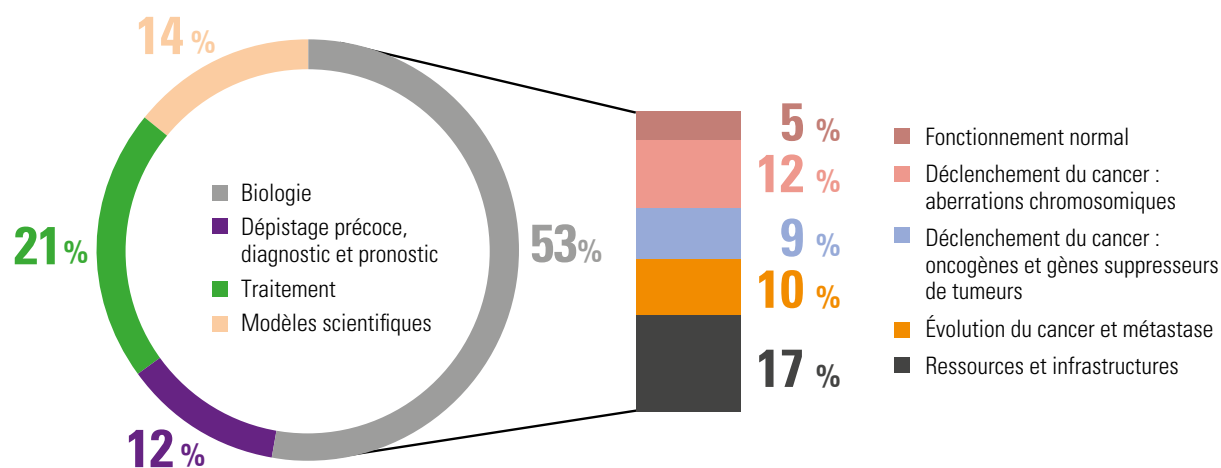
Sur la période 2012-2015, 21 projets ont été retenus parmi les 102 candidatures soumises dans le cadre de ce programme pluridisciplinaire, pour un montant total de 11,61 M€.

L'analyse des projets financés selon la classification CSO montre que les projets financés portent principalement sur la biologie et le développement de modèles scientifiques spécifiques, en particulier sur la modélisation computationnelle de l'expression génique et des voies de signalisation impliquées dans l'initiation du cancer.

Les projets soutenus visent aussi à décrypter les réseaux participant à la dynamique des tumeurs, à l'adaptation métabolique, la mobilité des cellules cancéreuses et le développement métastatique, ainsi que sur le microenvironnement immunitaire.

Ces projets s'intéressent également à la modélisation assistée par ordinateur de la réponse des cellules tumorales aux stratégies thérapeutiques, au développement de nouvelles technologies et à l'identification de nouveaux biomarqueurs de dépistage précoce.

Fig. 7. Répartition des projets sélectionnés sur la période 2012-2015 selon la classification CSO



Faits marquants 2012-2015 :

21 projets sélectionnés pour un montant total de **11,61 M€** dans le cadre du programme Biologie des systèmes.

1.1.4. PROGRAMME HÉTÉROGÉNÉITÉ TUMORALE ET ÉCOSYSTÈME (HTE)

Le Plan cancer 2014-2019 et le Conseil scientifique de l'Institut national du cancer encouragent vivement la compréhension fondamentale de l'écosystème des tumeurs.

Dans ce contexte, l'ITMO Cancer-Aviesan, en collaboration avec l'Institut thématique multi-organismes Biologie cellulaire, développement et évolution d'Aviesan (ITMO BCDE-Aviesan) et l'Institut thématique multi-organismes Technologies pour la santé (ITMO TS-Aviesan) a lancé, en 2016, un programme de financement des projets de recherche dans le domaine de l'hétérogénéité fonctionnelle des cellules tumorales dans leur écosystème: le programme Hétérogénéité tumorale et écosystème (HTE).

Comme indiqué précédemment, cet appel englobe les problématiques couvertes par les programmes Epigénome et cancer, Biologie des systèmes, ainsi que celles inhérentes à la modélisation et à la mécanobiologie abordées par l'appel Physique, mathématiques et sciences de l'ingénieur appliquées au cancer.

Le programme HTE a pour objectif de promouvoir la mise en place d'une masse critique, aussi bien en ressources qu'en compétences, afin de conduire des projets de recherche interdisciplinaires nécessitant la coopération d'équipes provenant de domaines différents, comme la biologie cellulaire, la génomique et l'(épi)génomique, la mécanobiologie, la physique, la biologie des systèmes, la chimie et la clinique dans une vision intégrée utilisant la modélisation mathématique et les méthodes *in silico*. Ce programme HTE s'étend de la recherche fondamentale à la recherche translationnelle (sans inclure néanmoins la recherche clinique).

Avant le lancement de ce programme, l'ITMO Cancer-Aviesan a réalisé une enquête auprès de la communauté scientifique afin de déterminer les atouts et les besoins de la France dans ce domaine. Cette étude a montré que près de 300 équipes de biologistes, mathématiciens, bio-informaticiens et cliniciens ont fait part de leur intérêt pour rejoindre ce programme.

La structuration des communautés concernées est intervenue quelques mois avant la date limite du dépôt des candidatures, de sorte que les réseaux pluridisciplinaires soient constitués pour pouvoir déposer les dossiers. Par ailleurs, l'ITMO Cancer-Aviesan a présenté et valorisé ce nouveau programme auprès des équipes

de recherche grâce à des rencontres au niveau régional, dans les différents Cancéropôles.

Tableau 9. Caractéristiques du programme Hétérogénéité tumorale et écosystème publié en 2016

Objectif	Promouvoir la mise en place d'une masse critique aussi bien en ressources qu'en compétences afin de conduire des projets de recherche interdisciplinaires nécessitant la coopération d'équipes provenant de domaines différents, comme la biologie cellulaire, la génomique et l'(épi)génomique, la mécanobiologie, la physique, la biologie des systèmes, la chimie et la clinique dans une vision intégrée utilisant la modélisation mathématique et les méthodes <i>in silico</i> .
Programmateurs	ITMO Cancer-Aviesan
Opérateur	Inserm
Financeur	Inserm pour l'ITMO Cancer-Aviesan
Année	2016
Projets soumis	73
Projets présélectionnés	27

Pour la première édition, 73 lettres d'intention ont été soumises et 27 présélectionnées, incluant 5 projets portés par une équipe unique. Ces équipes uniques sont spécialisées dans le développement de méthodes d'acquisition en imagerie par résonance magnétique multi-contraste adaptées à la quantification précise de l'hétérogénéité des tumeurs avec analyse robuste des textures, l'histologie par résonance magnétique ou encore l'étude des mécanismes dérégulés sur les signaux du microenvironnement des cellules-souches leucémiques.

Conformément aux recommandations du comité d'évaluation scientifique, un atelier dédié a été organisé en vue de promouvoir la création de réseaux pluridisciplinaires, réunissant les investigateurs présélectionnés avant la soumission du projet complet. Près de 185 rencontres inter-équipes ont pu avoir lieu, permettant aux équipes isolées de s'intégrer dans des réseaux.

De plus, ce programme intègre la mise à disposition d'un modèle de partage et d'analyse des données entre les projets financés, indépendamment, dans 3 sous-projets distincts : la communication interne au sein du programme, l'échange de ressources biologiques, les données et les algorithmes numériques, et la coordination et la gestion générales du programme.

1.2. PROGRAMMES DE GÉNOMIQUE ET D'ÉPIGÉNOMIQUE

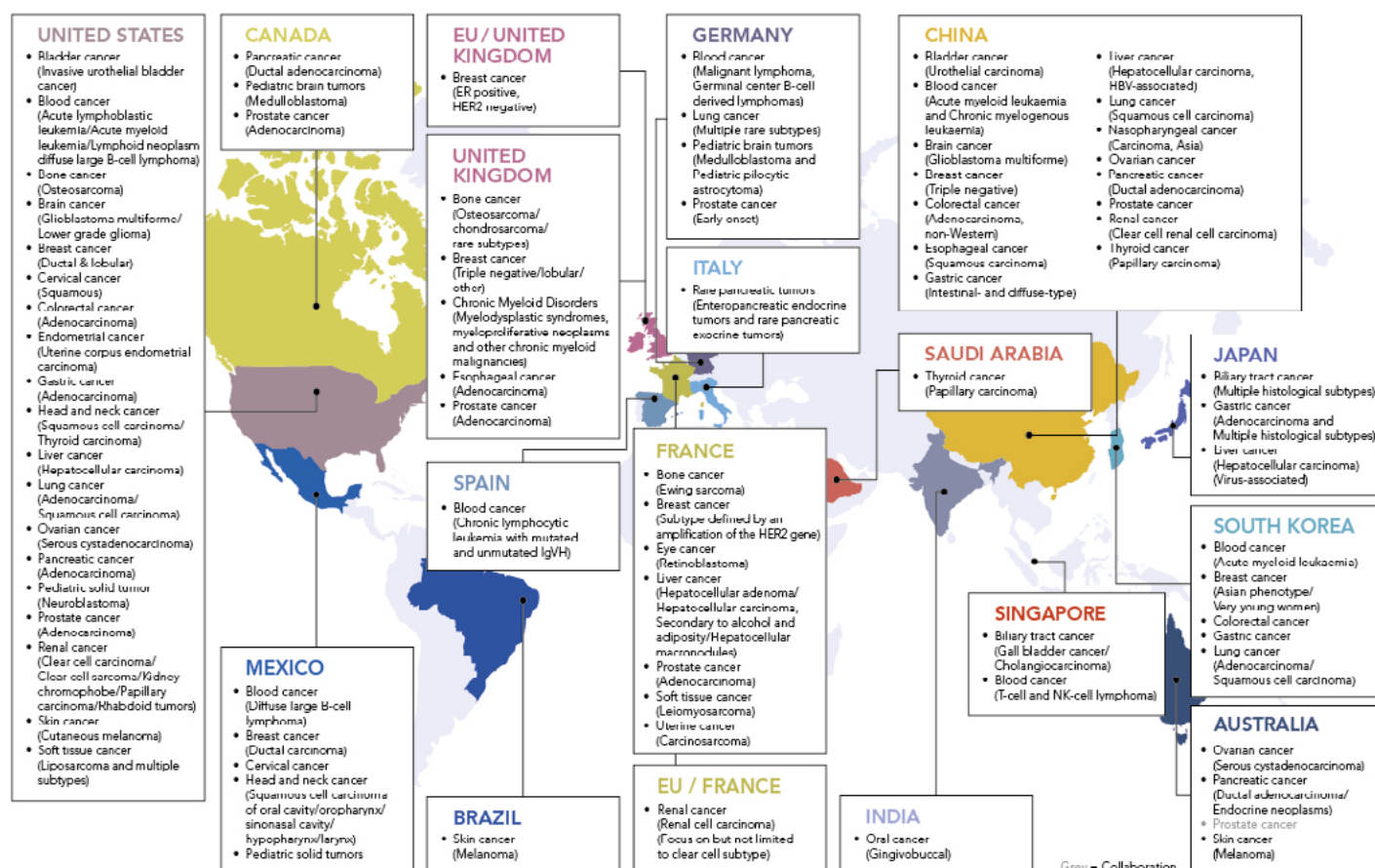
1.2.1. PROGRAMME ICGC

Le Consortium international de génomique du cancer (ICGC) a été créé en 2008 afin de rassembler des chercheurs du monde

entier pour séquencer et analyser de manière approfondie les modifications génomiques, transcriptomiques et épigénomiques dans 50 types ou sous-types de tumeurs différents ayant une importance clinique et sociétale. Ce programme a pour but de mettre les données à la disposition de l'ensemble de la communauté scientifique le plus rapidement possible, avec un minimum de restrictions, afin d'accélérer la recherche sur les causes du cancer et la lutte contre la maladie.

En décembre 2015, le consortium a reçu des engagements de la part d'organismes de financement en Asie, en Australie, en Europe et en Amérique du Nord et du Sud pour 85 projets (Figure 8).

Fig. 8. Carte des projets ICGC, décembre 2015



L'Institut national du cancer coordonne la participation française au programme et l'INCa et l'ITMO Cancer-Aviesan soutiennent les projets suivants :

- le projet cancer du foie, coordonné par le Pr Jessica Zucman-Rossi ;
- le projet cancer du sein, coordonné par le Dr Alain Viari et le Pr Gilles Thomas (†) ;
- le projet cancer de la prostate, coordonné par le Pr Olivier Cussenot ;
- le projet sarcome d'Ewing, coordonné par le Pr Olivier Delattre ;
- le projet rétinoblastome, coordonné par le Dr Francois Radvanyi ;
- le projet carcinosarcomes gynécologiques, coordonné par le Pr Alain Puisieux ;
- le projet léiomyosarcome, coordonné par le Dr Frédéric Chibon ;
- Le projet leucémie prolymphocytaire B, coordonné par le Dr Olivier Bernard.

Les projets rétinoblastome, carcinosarcomes gynécologiques, léiomyosarcome et leucémie prolymphocytaire B font partie du programme dédié aux cancers rares.

Focus sur les résultats du projet cancer du sein

Les premiers résultats du séquençage du génome entier de 560 échantillons de cancer du sein, analysés par le groupe de travail ICGC-sein, ont été publiés dans le journal *Nature*¹ en mai 2016 dans un article cosigné par Gilles Thomas et Michael Stratton. D'autres publications sont à venir.

Ce travail est le résultat d'efforts de centaines de personnes ayant contribué à différentes tâches, au niveau international et intercontinental. Il s'agit d'une réussite scientifique et logistique exceptionnelle : le plus grand nombre de tumeurs séquencées à ce jour. Les résultats représentent une étape décisive pour la génétique des cancers du sein : le génome entier des différents sous-types de ces cancers a été étudié et tous les types de mutations ont été analysés en s'appuyant sur des données d'expression génomique et d'études de méthylation. Ces résultats seront exploités pendant les années à venir et produiront certainement de nouvelles connaissances. Ce travail collaboratif représente la réalisation de la vision fondatrice du consortium ICGC, élaboré dès 2007, et illustre le bénéfice que les programmes internationaux de génomique ont apporté ces 25 dernières années.

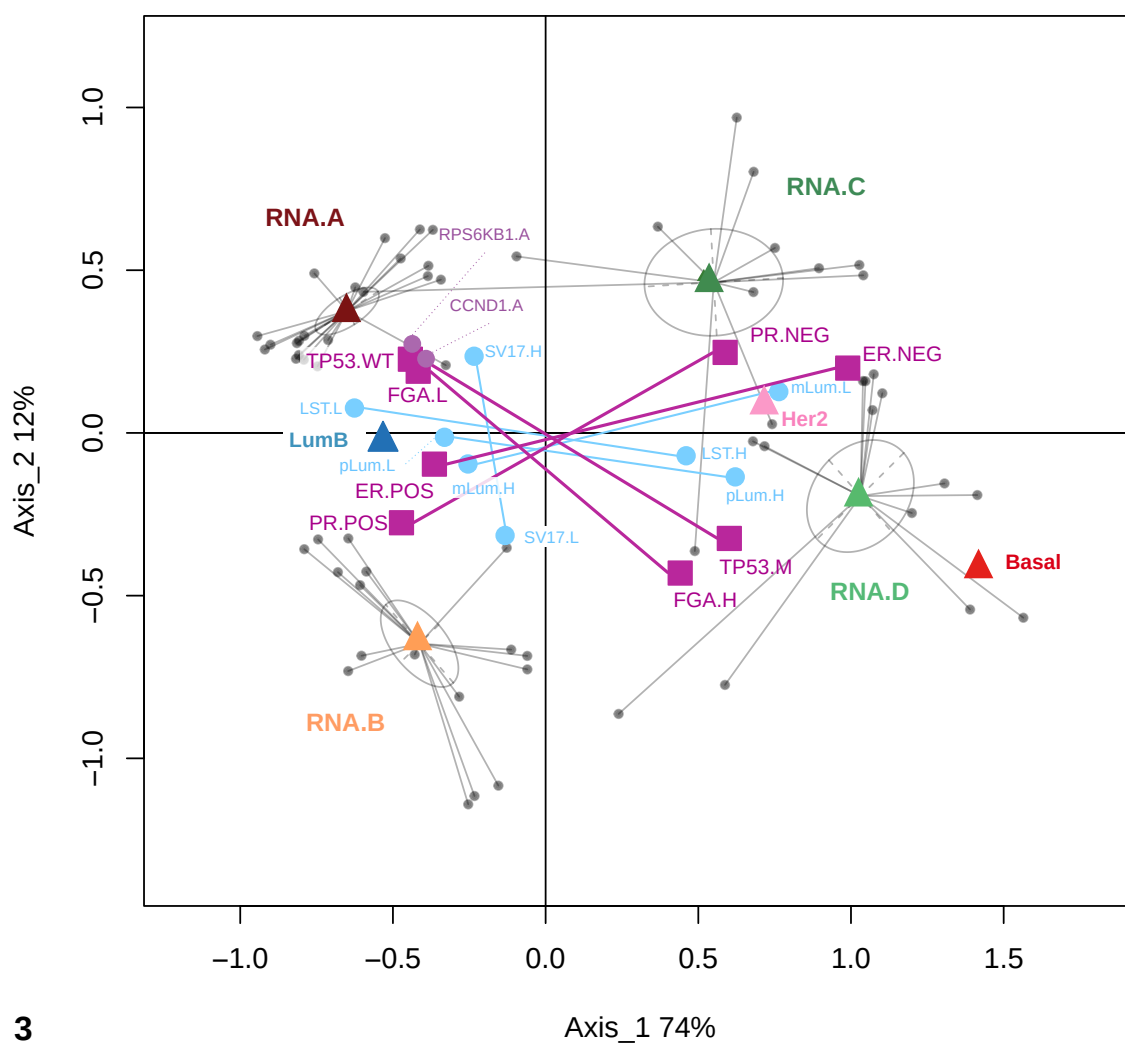
Ces recherches ont permis l'identification d'un catalogue des altérations suspectées d'être à l'origine du développement tumoral (mutations « driver »). Cinq nouveaux gènes impliqués dans l'oncogenèse des cancers du sein sont identifiés ou confirmés. Ces altérations portent sur 93 gènes différents et la presque totalité (95 %) des tumeurs en présente au moins une. Certaines régions non codantes présentent des taux élevés de mutations somatiques, mais la plupart ont des caractéristiques structurales spécifiques et ne contiennent pas des mutations « driver ». L'analyse des signatures mutationnelles a porté sur les réarrangements chromosomiques et mis en évidence 12 signatures de substitutions de bases et 6 signatures de réarrangements. Trois signatures de réarrangements, caractérisées par des duplications ou délétions en tandem, semblent être associées à une déficience dans les processus de réparation de l'ADN : une avec une déficience de fonction du gène *BRCA1*, la deuxième avec une déficience de fonction des gènes *BRCA1/2*, la troisième restant inconnue. Ces résultats permettent donc d'établir un catalogue exhaustif de ces altérations, l'écrasante majorité des gènes contenant des mutations étant maintenant connue.

La contribution française dans ce programme, financée entièrement par l'Institut national du cancer, a été centrée sur les tumeurs surexprimant le récepteur *HER2* (dites *HER2*-positives). Ce sous-groupe a été longtemps considéré comme cliniquement distinct et plusieurs thérapies ciblées sont actuellement disponibles. Les résistances aux traitements observées, associées à une expression spécifique de gènes ou des mutations différentes, soulignent la diversité de cancers *HER2*-positifs. Cependant, la connaissance complète de l'hétérogénéité des cancers *HER2*-positifs reste encore un challenge. Les premiers résultats des travaux français, publiés dans *Nature Communications*², basés sur une caractérisation génomique en profondeur de 64 tumeurs du sein *HER2*-positives, montrent qu'ils existent quatre sous-groupes distincts en termes de mutations somatiques et variations structurales (Figure 9). Ces travaux suggèrent que, malgré la classification clinique basée sur la seule amplification du gène *ERBB2*, les tumeurs *HER2*-positives se confondent dans le spectre des cancers du sein allant du sous-type luminal au sous-type basal et ne forment pas un sous-groupe à part. Cette étude a également permis de suggérer une nouvelle définition de l'amplicon *ERBB2*, de 106kb.

1 – Nik-Zainal S. et al. (2016). Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature*, 534, 47-54. doi: 10.1038/nature17676

2 – 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

Fig. 9. Synthèse générale: analyse des correspondances multiples (Multiple Correspondence Analysis, MCA) de variables biologiques et génétiques



Focus sur les résultats du projet rétinoblastome

Le rétinoblastome est le cancer infantile intraoculaire le plus courant, avec une incidence d'un cas toutes les 15 000–20 000 naissances. La plupart des patients sont diagnostiqués avant l'âge de 5 ans. Dans les pays développés, les patients ont un excellent pronostic. Toutefois, dans la majorité des cas, une énucléation de l'œil atteint doit être effectuée.

Un événement précoce dans la genèse d'un rétinoblastome est la perte fonctionnelle des deux allèles du gène *RB1*. Néanmoins, d'autres gènes sont susceptibles d'être impliqués dans le développement de ce cancer.

Ce projet vise à identifier les événements supplémentaires qui entraînent le développement du rétinoblastome, qu'ils soient génétiques ou épigénétiques. Les premiers résultats indiquent que différentes populations de cellules sont impliquées dans le développement du rétinoblastome. En effet, les données transcriptomiques confirment l'existence de deux types de rétinoblastomes : les tumeurs de type cône et les tumeurs de type bivalent, qui présentent des caractéristiques cellulaires de type cône et ganglionnaire. De plus, l'analyse des exomes et des altérations génomiques montre que le sous-groupe de type bivalent présente une instabilité génomique et des mutations plus importantes que les tumeurs de type cône. Enfin, ces deux types de rétinoblastomes peuvent être aussi différenciés par les analyses du méthylome : les tumeurs de type bivalent sont hypométhylées.

Ainsi, ces deux sous-groupes présentent une instabilité et des altérations génomiques, et un profil de méthylation différents. Ces résultats confirment l'hétérogénéité de la maladie.

1.2.2. PROGRAMME EPIGÉNOME ET CANCER

Lancé en 2013 et géré par l'ITMO Cancer-Aviesan en collaboration étroite avec l'Institut national du cancer, ce programme vise à élucider les mécanismes épigénétiques associés au cancer. Comme indiqué précédemment, celui-ci n'a pas été renouvelé en 2016 car il a été fusionné avec d'autres appels à projets pour constituer le programme Hétérogénéité tumorale et écosystème (section 1.1.4).

Tableau 10. Caractéristiques du programme Epigénome et cancer

Objectif	Promouvoir la masse critique et les compétences pour mieux comprendre les mécanismes épigénétiques relatifs au cancer, en s'appuyant surtout sur les évolutions de la production de cartes épigénomiques de référence d'excellente qualité, afin d'ouvrir la voie aux idées innovantes pour éclaircir les processus de développement des tumeurs et leur récurrence.		
Programmateurs	ITMO Cancer-Aviesan		
Opérateur	Inserm		
Financier	Inserm pour l'ITMO Cancer-Aviesan		
Année	2013	2014	2015
Financement (en M€)	4,15	4,61	4,57
Projets soumis	30	34	45
Projets sélectionnés	11	12	10
Taux de sélection	36 %	35 %	22 %

Lancement du programme ICGCmed



Le consortium international de génomique du cancer pour la médecine (ICGCmed) vise à relier les données de l'ICGC aux renseignements cliniques afin d'accélérer l'intégration des découvertes génomiques à la pratique clinique pour orienter la prévention, le dépistage précoce, le diagnostic et le pronostic et pour fournir l'information nécessaire pour relier la maladie de chaque patient aux traitements les plus efficaces.

ICGCmed tirera parti de l'expertise scientifique du consortium ICGC pour l'analyse des génomes de plus de 200 000 patients pour 2025. Ce programme s'appliquera à un large éventail de tumeurs allant des cancers au stade précoce jusqu'aux cancers métastatiques et permettra également de déterminer les éléments génétiques de l'efficacité thérapeutique et de trouver les causes de la résistance aux traitements.

Informations complémentaires : <http://icgcmmed.org/>

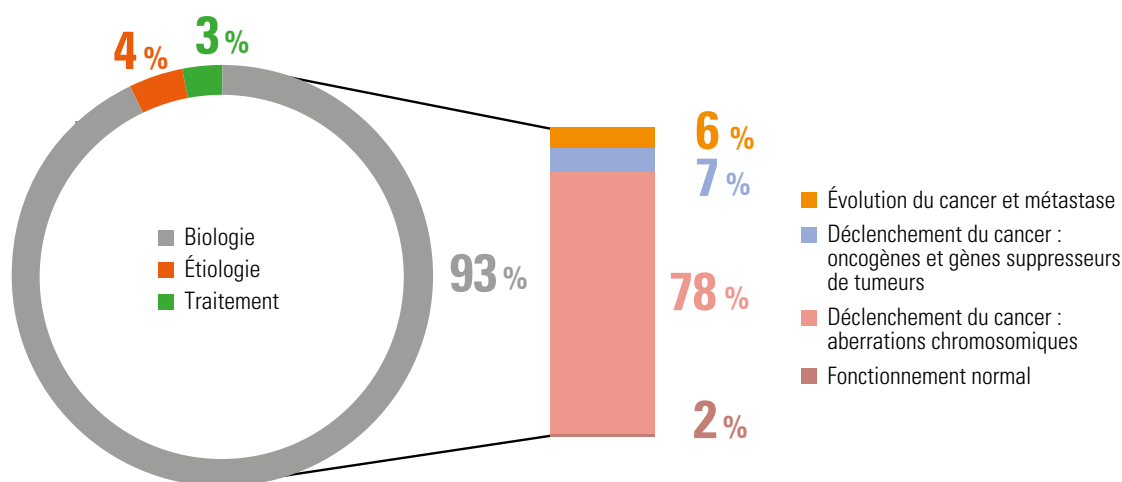
Depuis 2013, 33 projets ont été retenus pour un montant total de 13,33 M€.

En conformité avec les objectifs de l'appel, l'analyse des projets financés selon la classification de la CSO montre que 78 % des études portent sur l'étude des mécanismes épigénétiques responsables de l'oncogenèse et de la progression tumorale dans le but d'identifier ou de décrypter les mécanismes de développement du cancer. De plus, ces projets portent également sur les mécanismes épigénétiques impliqués dans l'étiologie du cancer (principalement les facteurs exogènes associés aux causes et aux origines du cancer), et sur le rôle de la régulation épigénétique dans la réponse thérapeutique, avec pour ambition d'ouvrir de nouvelles opportunités pour le développement de

thérapies anticancéreuses ciblant la méthylation de l'ADN, plus sélectives et plus efficaces (Figure 10).

Par ailleurs, il est intéressant de noter que ces projets sont techniquement innovants et présentent des approches pluridisciplinaires en associant le criblage épigénétique à haut débit, la bioinformatique, des études *in vivo* et des approches *in cellulo*. Par exemple, la méthode de séquençage de nouvelle génération (NGS) est utilisée pour caractériser le méthylome de différents processus tels que le remodelage chromatinien dans le microenvironnement tumoral, les inflammations induites par le cancer, ou la différenciation des lymphocytes B et T dans la leucémie.

Fig. 10. Répartition des projets financés selon la classification CSO sur la période 2013-2015



Faits marquants

2013-2015 : 33 projets retenus pour un montant total de **13,33 M€** dans le cadre du programme Epigénome et cancer.

2 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 dédiés et une politique de labellisation de sites de recherche intégrée pluridisciplinaires.

2.1. PROGRAMMES VISANT À PROMOUVOIR L'INTERDISCIPLINARITÉ ET LE TRANSFERT DES CONNAISSANCES À LA PRATIQUE CLINIQUE

En parallèle de l'appel à projets libre national programmé en partenariat avec le ministère de la Santé (DGOS), des programmes thématiques et intégrés ont été mis en place, tels que le programme de recherche et d'interventions pour réduire le tabagisme et infléchir la prévalence des cancers liés au tabac, ou le programme d'actions intégrées dédié à des pathologies spécifiques, en partenariat avec d'autres agences et des organismes caritatifs. Depuis 2011, cette aide à la recherche translationnelle a également été étendue au niveau européen dans le cadre d'actions coordonnées de lutte contre le cancer, plus particulièrement à travers le réseau TRANSCAN qui mène des appels à projets européens de recherche translationnelle sur le cancer.

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

L'objectif de l'appel à projets 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), est de 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.

En 2015, 21 projets ont été sélectionnés pour un financement global de 8,45 M€ (5,58 M€ INCa + 2,86 M€ DGOS). En 2016, 153 lettres d'intention ont été reçues et 46 ont été retenues pour l'étape du dossier complet.

Tableau 11. Caractéristique du programme PRT-K

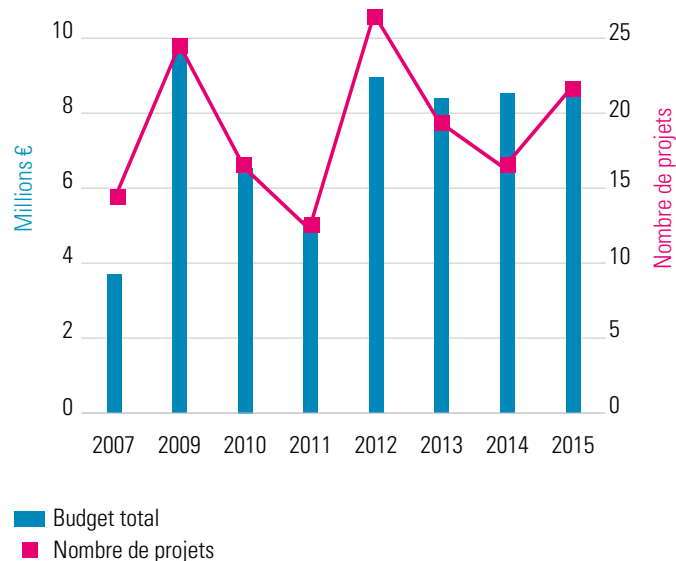
Objectif	Accélérer le transfert des connaissances en vue de leur application rapide dans la pratique clinique au bénéfice des patients, en incitant les chercheurs à développer des projets multidisciplinaires, en étroite collaboration avec les acteurs cliniques, afin d'améliorer la prévention, la détection 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)	
Année	2015	2016
Financement (en M€)	8,45 INCa : 5,58 DGOS : 2,86	En cours
Projets soumis	162	153
Projets sélectionnés	21	En cours
Taux de sélection	13 %	En cours

Contrairement à la sélection 2014 qui comprenait un large spectre de types tumoraux étudiés (dont les tumeurs de la surrenale et le mélanome choroidien, par exemple), la sélection 2015 est plus centrée sur les cancers de forte incidence (sein, ovaire, colorectal, poumon, foie, prostate, leucémie) et inclut des projets faisant appel à des technologies innovantes comme la radiothérapie par minifaisceaux de protons, la délivrance ciblée de médicament

par ultrasons et microbulles et l'immunothérapie utilisant les cellules CAR-T. Un projet porte sur le médulloblastome, tumeur apparaissant majoritairement chez l'enfant. Il est également à noter que 2 projets portaient sur l'après cancer : l'un sur la préservation de la fertilité et l'autre sur le risque de second cancer.

Depuis 2007, 1 030 projets ont été soumis en réponse à cet appel à projets et 149 ont été sélectionnés et financés (résultats 2016 non inclus car sélection en cours). Le taux de sélection global pour cet appel à projets est de 14,5%. Le montant total investi dans ces projets depuis 2007 est de 59,90 M€ (Figure 11).

Fig. 11. Évolution de la sélection et du financement du programme PRT-K sur la période 2007-2015 (pas d'appel à projets en 2008)

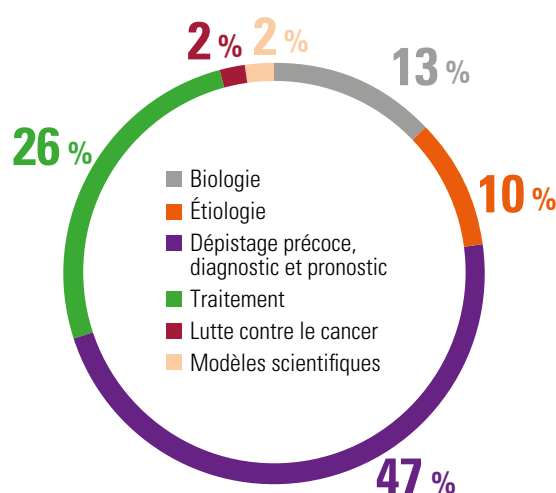


La typologie des projets financés depuis 2007 correspond au profil caractéristique de la recherche translationnelle (Figure 12), la majeure partie du budget étant allouée à deux grandes catégories de projets de recherche :

- les projets portant sur le développement de techniques de détection précoce, diagnostiques ou pronostiques utilisant de nombreux biomarqueurs (génétiques, biologiques, immunochimiques, 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.

Fig. 12. Répartition des projets financés au PRT-K selon la classification CSO sur la période 2007-2015



Faits marquants

2015 : 21 projets financés pour un montant total de **8,45 M€**

2016 : 153 projets soumis

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

Le réseau de recherche translationnelle sur le cancer établi dans le cadre de l'ERA-Net TRANSCAN-2 renforce son action dans le domaine de la recherche translationnelle en partenariat avec 29 agences de financement de la recherche, associations caritatives et ministères issus de 15 pays européens, 3 pays associés et d'un pays tiers (Taïwan). Avec le soutien de la Commission européenne, le réseau TRANSCAN-2 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.

L'édition de 2014 était dédiée à la recherche translationnelle sur l'hétérogénéité des tumeurs humaines visant à vaincre la récidence et la résistance aux traitements, TRANSCAN-2 a reçu 117 lettres d'intention répondant aux exigences requises pour l'appel à projets. À l'issue du 2^e comité d'évaluation TRANSCAN-2 qui

réunit des experts indépendants et éminemment reconnus, 16 projets européens ont été sélectionnés et les financements ont été mis en place en février 2016. Le tableau 12 présente les résultats de cet appel à projets conjoints.

Tableau 12. Caractéristiques du premier appel à projets TRANSCAN-2 (JTC2014)

Étapes de l'appel à projets	Ensemble des partenaires TRANSCAN-2	Résultats en France
Éligibilité	117 lettres d'intention	93 équipes françaises impliquées dans 73 lettres d'intention 19 lettres d'intention avec une coordination française
1 ^{re} étape : sélection des lettres d'intention	33 lettres d'intention sélectionnées	26 équipes françaises impliquées dans 20 lettres d'intention 6 lettres d'intention avec une coordination française
2 ^e étape : sélection des projets complets	16 projets, incluant 85 équipes	13 équipes françaises dans 11 projets 2 projets avec une coordination française
Taux de sélection	13,7 %	15,1 %
Financement	17,2 M€ (Budget total, incluant 4 M€ de cofinancement de la Commission européenne)	3,08 M€ répartis comme suit : • 2,1 M€ (budget INCa incluant 0,58 M€ de cofinancement de la Commission européenne) • 0,97 M€ (budget Fondation ARC incluant 0,12 M€ de cofinancement de la Commission européenne)

L'appel à projets conjoints 2015 de TRANSCAN-2 porte sur la thématique « Immunologie et immunothérapie des cancers : renforcement des aspects translationnels ». La phase de sélection est en cours : 33 lettres d'intention ont été soumises parmi lesquelles 14 ont été présélectionnées lors du 1^{er} comité d'évaluation. Le prochain comité d'évaluation se réunira en septembre 2016 pour procéder à la sélection finale des projets.

2.1.3. 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. La dernière estimation du nombre de décès par cancer attribuables au tabac en France est d'environ 44 000, sans prendre en considération les cancers liés au tabagisme passif qui favorise également le cancer du poumon. Le tabac est responsable de 80 % des décès par cancer du poumon et est associé à un risque accru d'au moins 17 localisations de cancer, notamment du pancréas, de la vessie, des voies urinaires et du rein, de l'estomac, du col de l'utérus, etc.

Malgré un grand nombre d'initiatives lancées ces dernières années, la prévalence du tabagisme demeure élevée en France, comparativement à d'autres pays développés. Plus de 30 % des 15-75 ans fument quotidiennement en France, soit 13 millions de personnes, alors qu'ils sont 19 % en Grande-Bretagne, moins de 20 % aux États-Unis et 16 % en Australie.

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 multidisciplinaire axé sur le tabac et les cancers qui y sont liés. Il a pour objectif de 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.

Trois éditions sont prévues pour cet appel à projets (2015, 2016 et 2018). Elles couvriront un large éventail de disciplines, allant de la science fondamentale et clinique à la santé publique, en passant

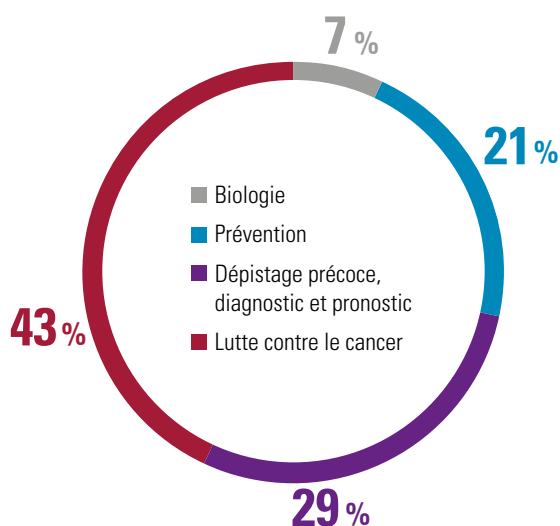
par les technologies de l'information et de la communication, les sciences économiques et politiques, la sociologie, le droit, la biologie et l'épidémiologie.

Pour chaque édition, les axes seront réorientés en fonction des projets qui auront été soutenus et des avancées de la recherche dans ce domaine.

Les projets pluridisciplinaires attendus dans le cadre de la première édition, lancée en 2015, devaient s'inscrire dans l'un des 5 axes 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.

Fig. 13. Répartition des projets sélectionnés selon la classification CSO



Cet appel à projets souhaitait également promouvoir des projets de recherche interventionnelle et des études sur les populations suivantes : les femmes, les adolescents et jeunes adultes et les populations précaires. La question des inégalités, qu'elles soient sociales, culturelles, économiques et territoriales, était une thématique transversale à tous les axes.

Parmi les 21 projets reçus, 7 ont été sélectionnés par le comité d'évaluation international (taux de sélection de 33 %). Ils seront financés à hauteur de 3,52 M€ par l'Institut, avec une contribution financière de la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer (Fondation ARC) et de la Ligue nationale contre le cancer (LNCC).

En réponse à l'axe dépistage des cancers attribuables au tabac et innovation concernant de nouvelles modalités de dépistage, 2 projets ont été retenus. Un des projets se propose d'évaluer l'effet combiné du scanner et de la recherche de cellules tumorales circulantes sur le dépistage des cancers liés au tabac, en accompagnant les fumeurs vers le sevrage et en s'intéressant à l'impact psychologique de cette démarche. Le second pose l'hypothèse qu'il est possible d'identifier un panel réduit de biomarqueurs de risque et de développer ainsi un modèle de prédiction du risque de cancer du poumon qui améliorerait considérablement les modèles existants et permettrait d'identifier les sujets qui bénéficieraient le plus d'un dépistage.

Une approche translationnelle chez les rongeurs a également été sélectionnée par le comité. En effet, cette étude pose l'hypothèse que dans le contexte de l'étude des enchaînements des causes et des trajectoires du tabagisme (c'est-à-dire les facteurs liés à l'initiation et à l'arrêt du tabagisme, et le rôle des inégalités, notamment des inégalités sociales et des déterminants sociaux), les modèles animaux peuvent aider à la compréhension des mécanismes qui sous-tendent la vulnérabilité à la dépendance. Ce projet devrait générer des nouvelles connaissances favorisant l'émergence d'interventions originales utiles à la lutte contre le tabagisme et les cancers liés au tabac.

Deux projets s'intéresseront à la cigarette électronique. Le premier ayant pour objectif de décrire les trajectoires de consommation de cigarette électronique et de tabac dans la cohorte Constances. Le deuxième projet se focalisera sur l'influence du marketing déployé par les cigaretteurs concernant la cigarette électronique auprès de jeunes âgés de 13 à 17 ans (période de construction identitaire) en étudiant leur exposition aux médias, leurs croyances, attitudes et leur éventuelle entrée dans le tabagisme par ce biais.

Deux programmes intégrés de sevrage tabagique auprès de patients traités pour un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures ou traités pour un cancer de la tête et du cou pourront également débuter dans les prochains mois. Ces patients représentent une priorité dans les programmes de sevrage tabagique, ceci étant lié, entre autres, à leur addiction au tabac et à un contexte socio-économique souvent défavorisé. Ces populations présentent également un très haut risque de récurrence et de second cancer. Les interventions proposées souhaitent également contribuer à la diminution des effets indésirables de la chirurgie et/ou de la radiothérapie.

Tableau 13. Répartition des projets soumis et sélectionnés selon les axes de recherche

	Projets soumis	Projets sélectionnés
Axe 1 : Déterminants et trajectoires du tabagisme	5	2
Axe 2 : Comportements du consommateur et des parties prenantes	2	0
Axe 3 : Systèmes électroniques de délivrance de nicotine (cigarettes électroniques)	3	1
Axe 4 : Sevrage tabagique des patients atteints de cancer	5	2
Axe 5 : Dépistage des cancers attribuables au tabac et recherche innovante concernant de nouvelles modalités de dépistage.	6	2

L'édition du programme 2016 comporte un axe sur la biologie des cancers liés au tabac. Comme pour les autres axes, les questions prioritaires identifiées ont été définies lors d'un atelier réunissant plusieurs experts du domaine.

Globalement, peu de projets ayant une orientation « santé publique » ont été déposés dans le cadre de cette première édition. L'Institut poursuit, avec ces partenaires, ces efforts de mobilisation de la communauté des chercheurs dans ce domaine.

Fait marquant 2016 dans le cadre de la lutte contre le tabagisme

Après l'Australie en 2012, le paquet de cigarettes « neutre » est arrivé en France en mai 2016. L'Institut a joué un rôle essentiel dans la genèse de cette décision gouvernementale, entérinée en janvier 2015. L'Institut a notamment financé ces dernières années, en collaboration avec la Direction générale de la santé, plusieurs études scientifiques sur l'impact que pourrait avoir le paquet neutre dans la consommation de tabac en France, et participé activement aux actions d'information engagées auprès notamment des parlementaires.

L'Institut national du cancer poursuit son action dans la lutte contre le tabagisme en s'engageant dans le cadre du PNRT et a financé l'évaluation de la mise en œuvre des paquets de tabac neutres.

2.1.4. PROGRAMME D'ACTIONS INTÉGRÉES DE RECHERCHE : LE PAIR PÉDIATRIE

La recherche sur les cancers de l'enfant, de l'adolescent et des jeunes adultes est une priorité du Plan cancer 2014-2019. Plusieurs actions de structuration et de financements ont été mises en place depuis 2014.

En 2016, l'Institut national du cancer a décidé, en collaboration avec la Fondation ARC et la LNCC, de dédier le programme d'actions intégrées de recherche annuel à la cancérologie pédiatrique.

L'objectif de cet appel à projets est de mieux comprendre ces cancers rares afin de mieux les prendre en charge en s'appuyant sur des travaux de recherche fondamentaux et translationnels, intégrant tous les champs de la recherche notamment l'épidémiologie, les sciences humaines et sociales ou la biologie. Ce programme doit permettre l'excellence scientifique, l'émergence de nouvelles idées et un décloisonnement de la recherche en pédiatrie en attirant sur ce thème des chercheurs de divers horizons.

La rédaction du texte de l'appel s'appuie sur la réflexion menée par un comité pluridisciplinaire, en partenariat avec les associations de parents et de patients. Ces travaux ont fait l'objet d'une consultation large des parties prenantes notamment lors d'un séminaire national.

Séminaire du Programme d'actions intégrées de recherche en cancérologie pédiatrique (PAIR Pédiatrie)

Organisé en avril 2016, en partenariat avec la Fondation ARC et la LNCC, ce séminaire s'est articulé autour de 5 axes :

- prédisposition et susceptibilités aux cancers de l'enfant ;
- de la biologie des cancers aux innovations thérapeutiques : l'exemple des leucémies aiguës lymphoïdes de l'enfant et des jeunes adolescents ;
- nouveaux concepts en immunothérapie des cancers ;
- après cancer, un sujet de recherche ;
- attentes des associations de patients.

2.2. PROGRAMMES DE FORMATION À LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE ET PLURIDISCIPLINAIRE

La recherche translationnelle est également soutenue à travers un plan d'investissement visant à promouvoir la formation et le développement des carrières de la prochaine génération de chercheurs.

Conformément aux recommandations du Conseil scientifique, le soutien à la formation à la recherche translationnelle et à la recherche pluridisciplinaire est maintenu, et même renforcé. Ces initiatives sont encouragées par des appels à candidatures dédiés pour des formations en recherche fondamentale, translationnelle, en biologie pour les cliniciens ou pluridisciplinaires à travers un doctorat spécifique.

2.2.1. PROGRAMME DE FORMATION À LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

Lancé en 2007 par l'Institut national du cancer et poursuivi par l'ITMO Cancer-Aviesan en 2012, ce programme vise à faciliter la formation des étudiants en médecine, pharmacie, odontologie et sciences vétérinaires qui souhaitent compléter leurs études en effectuant de la recherche fondamentale et translationnelle sur le cancer.

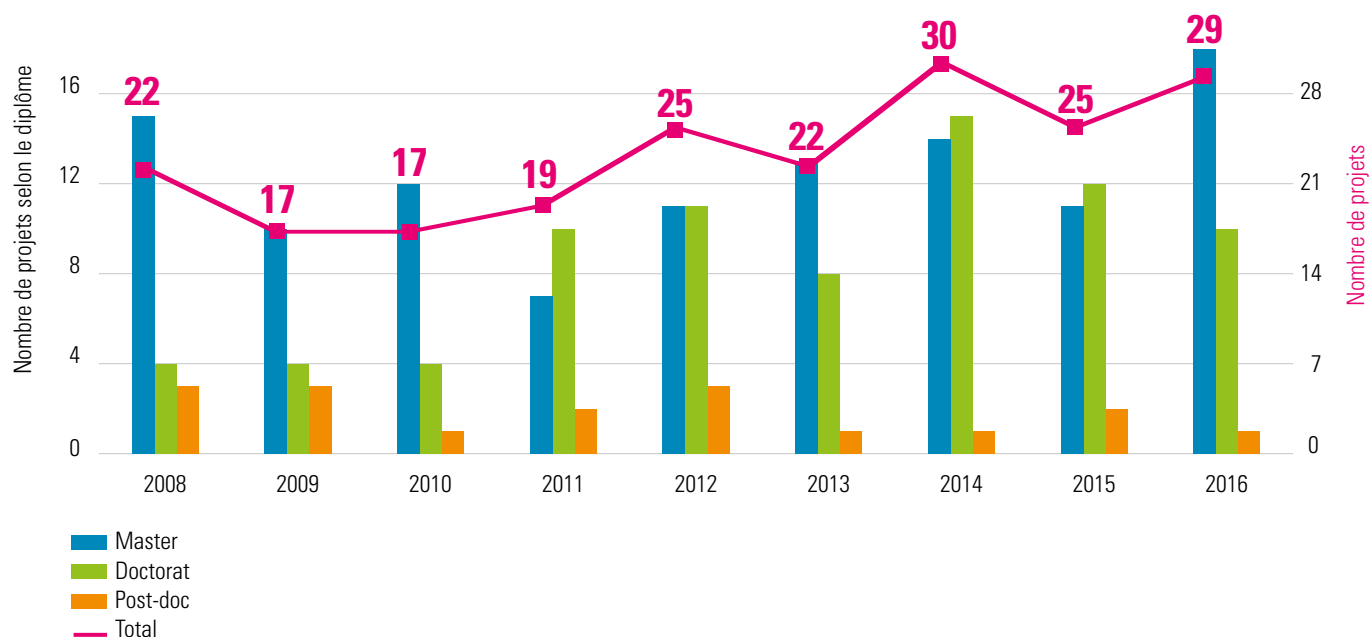
Tableau 14. Caractéristiques du programme de Formation à la recherche translationnelle

Objectif	Promouvoir la formation d'étudiants ou de jeunes diplômés en médecine, pharmacie, odontologie et sciences vétérinaires dans le cadre de la recherche translationnelle en finançant des masters, des thèses de doctorat ou des recherches postdoctorales.	
Programmateurs	ITMO Cancer-Aviesan	
Opérateur	Inserm	
Financier	Inserm pour l'ITMO Cancer-Aviesan	
Année	2015	2016
Financement (en M€)	2,11	2,01
Projets soumis	101	115
Projets sélectionnés	25	29
Taux de sélection	25 %	25 %

En 2016, 29 candidats ont été sélectionnés pour un montant total de 2,01 M€ : 18 en Master de recherche, 10 en thèse de doctorat de sciences (PhD), et 1 pour une bourse de recherche postdoctorale.

Entre 2008 et 2016, 206 bourses d'études ont été attribuées dans le domaine de la recherche translationnelle, dont 17 à des candidats en postdoctorat, 78 à des étudiants en doctorat de sciences (PhD) et 111 à des étudiants en Master de recherche (Figure 14).

Fig. 14. Répartition des candidatures sélectionnées selon le diplôme sur la période 2008-2016



Depuis 2014, le nombre de dossiers soumis a augmenté de manière significative, soulignant ainsi l'intérêt grandissant des étudiants ou des jeunes cliniciens, pharmaciens et

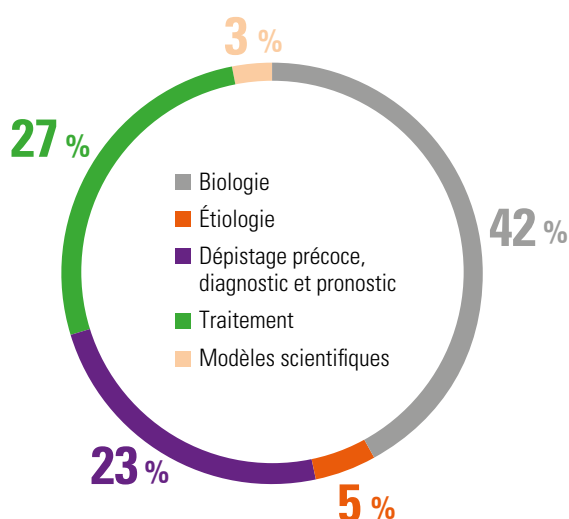
vétérinaires pour une formation par la recherche dans le domaine du cancer (Tableau 15).

Tableau 15. Évolution de la sélection et du financement du programme de Formation à la recherche translationnelle

Année	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Financement (en M€)	1,49	2,11	1,35	2,35	2,11	2,01
Projets soumis	35	39	51	103	101	115
Projets sélectionnés	19	25	22	30	25	29
Taux de sélection	54%	64%	43%	29%	25%	25%

L'analyse des projets financés entre 2007 et 2015 selon la classification CSO montre que les formations sont surtout orientées sur la biologie du cancer (Figure 15).

Fig. 15. Répartition des candidatures sélectionnées selon la classification CSO sur la période 2007-2015



D'après l'analyse du parcours des participants, ces derniers continuent de travailler dans la recherche translationnelle à l'issue de leur formation, ce qui suggère que le programme atteint ses objectifs.

2.2.2. SOUTIEN AU PROGRAMME DE RECHERCHE PLURIDISCIPLINAIRE FRONTIÈRES DU VIVANT (FDV)

Bénéficiant de l'appui de la Fondation Bettencourt-Schueller, le programme doctoral Frontières du vivant est hébergé par le Pôle de recherche et d'enseignement supérieur Sorbonne Paris Cité, et placé sous la tutelle des universités Paris-Descartes (Paris V) et Paris-Diderot (Paris VII). Ce programme vise à promouvoir la formation pluridisciplinaire en vue de s'adapter aux besoins de la recherche.

L'école doctorale Frontières du vivant recrute des étudiants du monde entier, formés dans des disciplines très diverses telles

que la biologie, physique, mathématiques, médecine, économie, linguistique, etc.

L'INCa à partir de 2010, puis l'ITMO Cancer-Aviesan, apportent leur soutien aux projets sélectionnés dans le domaine du cancer.

Tableau 16. Caractéristiques du programme doctoral Frontières du vivant dans le champ du cancer

Objectif	Promouvoir d'ambitieux projets de recherche en utilisant un large éventail de disciplines scientifiques pour mieux comprendre les problèmes du vivant.	
Programmateurs	École doctorale Frontières du vivant	
Opérateur	École doctorale Frontières du vivant	
Financier	Inserm pour l'ITMO Cancer-Aviesan	
Année	2015	2016
Financement (en M€)	0,31	0,42
Projets soumis	4	5
Projets sélectionnés	3	4

À la suite des recommandations du Conseil scientifique, le soutien financier apporté au programme a pu être augmenté en 2016 : 4 projets de thèse sur le cancer, sélectionnés par le jury de l'école doctorale, ont été retenus sur les 5 soumis.

Les projets financés portent principalement sur les contraintes complexes du microenvironnement tumoral lors du développement et de la progression des cellules cancéreuses. En accord avec les objectifs de ce programme doctoral, les projets associent des approches biologiques, mathématiques et physiques pour modéliser la dynamique du cytosquelette, générer de nouveaux modèles scientifiques ou encore améliorer le ciblage et l'efficacité des immunothérapies.

Tableau 17. Évolution de la sélection et du financement du programme doctoral Frontières du vivant dans le champ du cancer

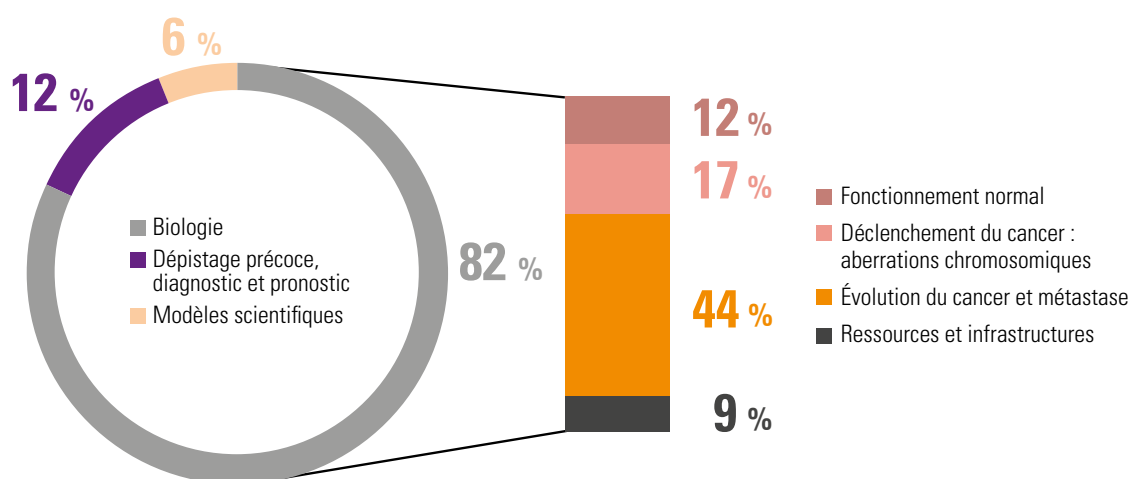
Année	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	TOTAL
Financement (en M€)	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,31	0,42	1,78
Projets soumis	4	7	5	6	4	4	5	35
Projets sélectionnés	2	2	2	2	2	3	4	17

Depuis 2010, 17 doctorants ont bénéficié d'un financement, pour un montant total de 1,78 M€.

L'analyse des projets de thèse selon la classification CSO montre que ces études visent à élucider les mécanismes fondamentaux de l'invasion des cellules cancéreuses, à décrypter les contraintes complexes des tumeurs ou encore à identifier de nouveaux

biomarqueurs responsables de la résistance thérapeutique (Figure 16). Ces travaux répondent aux recommandations du comité d'évaluation scientifique dans la mesure où ils abordent, par exemple, la modification des propriétés mécaniques de la matrice extracellulaire menant à l'invasion, et la façon dont les forces physiques impliquées dans l'élimination de la membrane basale contribuent au processus invasif.

Fig. 16. Répartition des thèses sélectionnées selon la classification CSO sur la période 2010-2016



Faits marquants

Juin 2015 : Séminaire sur les résultats scientifiques des thèses de doctorat financées entre 2010 et 2012. Les doctorants ont présenté leurs principaux résultats, soulignant l'importance et la valeur ajoutée que représente une telle formation pluridisciplinaire.

2.3. ORGANISATION ET STRUCTURES DÉDIÉES À LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE ET À LA RECHERCHE INTÉGRÉE: LES SITES DE RECHERCHE INTÉGRÉE SUR LE CANCER (SIRIC)

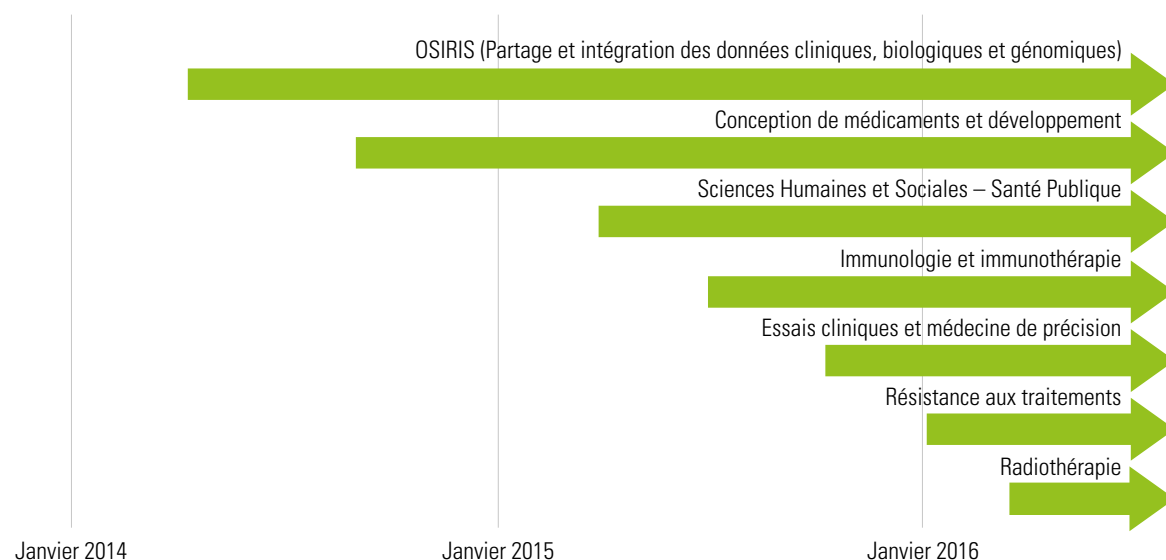
Dans le cadre du Plan cancer 2009-2013, 8 sites français de recherche sur le cancer ont obtenu le label SIRIC (Sites de recherche intégrée sur le cancer) pour une durée de 5 ans (à compter de 2011 et de 2012), et sont ainsi devenus des centres nationaux de référence pour la recherche translationnelle sur le cancer. Le budget alloué à ce programme est de 64 M€, financés conjointement par l'Institut national du cancer, l'Inserm pour l'ITMO Cancer-Aviesan et le ministère de la Santé (DGOS). Cette labellisation offre de grandes opportunités pour développer la recherche translationnelle sur le cancer, et contribue ainsi à optimiser et à accélérer la production de nouvelles connaissances et à promouvoir leur diffusion et leur application dans la pratique courante. Le programme SIRIC doit renforcer le lien entre les différentes dimensions de la recherche (fondamentale, clinique, santé publique, épidémiologie, et sciences humaines et sociales),

en rassemblant une masse critique d'acteurs (physiciens, chercheurs, ingénieurs, soignants et patients), tous engagés à travailler selon les spécificités et les contraintes de la recherche translationnelle. Chaque SIRIC possède ses propres programmes de recherche intégrée, stratégiquement déployés grâce aux forces et compétences en présence.

Dans le cadre de la coordination de ce programme SIRIC, l'INCa a organisé sur la période 2015-2016 un séminaire avec les directeurs des SIRIC, offrant ainsi un moment privilégié d'échange et de partage. Outre la présentation de l'avancement des activités de chaque SIRIC, cette journée a été également l'occasion, comme chaque année, d'aborder des sujets ou problématiques spécifiques. Des réunions plus opérationnelles, mais tout aussi importantes, ont également été organisées avec les managers pour favoriser le bon avancement des programmes.

De plus, sur cette période 2015-2016, de nombreuses équipes SIRIC ont poursuivi leurs investissements dans des initiatives de collaboration inter-sites en vue de faire progresser plus rapidement les travaux de recherche (Figure 17).

Fig. 17. Les activités inter-SIRIC



Le groupe OSIRIS (GrOupe inter-SIRIC sur le PaRtage et l'Intégration des donnéesS cliniques, biologiques et génomiques) vise à publier et partager les travaux menés sur la définition des items cliniques, biologiques et génomique.

Dans le cadre de ses missions d'évaluation, l'INCa a organisé en 2015, en collaboration avec les partenaires financeurs, l'évaluation à mi-parcours des 8 SIRIC labellisés.

À l'issue de cette procédure, chaque SIRIC a reçu une synthèse présentant les conclusions du comité d'évaluation scientifique international, ainsi que des recommandations pour la 2^e période de leur labellisation.

Le comité scientifique a félicité les SIRIC pour le travail réalisé et a reconnu les efforts de structuration, l'impact des activités menées, la qualité de la recherche produite et la dissémination de ses résultats. Le comité a encouragé les structures à poursuivre leurs efforts et initiatives pendant la 2^e période de labellisation, en mettant notamment l'accent sur :

- la promotion forte des approches multidisciplinaires dans les projets de recherche ;
- le développement de projets de qualité en sciences humaines et sociales et santé publique, initiés sur la base d'une stratégie claire et ambitieuse, les recherches en économie de la santé étant particulièrement pertinentes dans le contexte de développement de la médecine de précision ;

- le renforcement des actions de dissémination (non seulement sur la communication des résultats mais également en vue d'un transfert à la clinique) ;
- la poursuite et renforcement des collaborations inter-SIRIC.

Le comité a également recommandé aux SIRIC :

- une structure de gouvernance simplifiée avec une forte implication de la direction des SIRIC ;
- une organisation simplifiée des programmes, plateformes et activités du SIRIC ;
- des réunions régulières avec leur conseil scientifique international ;
- l'implication de représentants de patients dans les actions de dissémination, ainsi que dans la gouvernance des SIRIC et/ou les programmes de recherche intégrée ;
- de souligner la valeur ajoutée des SIRIC dans le but d'accroître la visibilité nationale et internationale, et plus spécifiquement à travers les publications ayant bénéficié des apports des SIRIC ;
- la promotion, dans la mesure du possible, de la parité homme/femme pour les postes à responsabilité.

Faits marquants 2016

Analyse qualitative

En parallèle de cette évaluation, l'équipe du Centre de sociologie des organisations a mené une analyse qualitative du fonctionnement d'un SIRIC. Dans ce cadre, 143 entretiens semi-directifs ont été réalisés, avec une grande variété d'acteurs impliqués dans les 8 SIRIC. L'objectif de cette étude était de mettre en évidence les mécanismes organisationnels qui facilitent ou limitent la coopération au sein des SIRIC et notamment le rapprochement et les échanges entre la recherche et l'activité clinique. Les résultats ont fait l'objet d'une restitution générale organisée le 7 septembre 2016 à l'Institut national du cancer, à l'attention de l'ensemble des personnes des SIRIC ayant contribué à cette étude. Les résultats de cette analyse sont résumés ci-dessous :

Les SIRIC apparaissent comme des catalyseurs de dynamiques à la fois locales et internationales. S'ils partagent certains traits communs, comme le fort investissement dans des thématiques de recherche

dominantes au plan international, ils se distinguent par les usages qu'en font les acteurs (processus de structuration, mise en forme cognitive des forces locales de la recherche translationnelle et/ou label) et du fait de leur ancrage dans des configurations locales singulières. Leur pilotage dépend fortement des relations avec un certain nombre d'acteurs, au premier rang desquels les représentants scientifiques locaux renommés et les directions d'établissements. Face aux contraintes auxquelles elles sont confrontées, les directions des SIRIC privilégient la création ou le renforcement de plateformes, la création d'entités organisationnelles additionnelles ou le recrutement de nouveaux personnels spécialisés en recherche translationnelle. L'intégration de l'anatomocytopathologie et celle de la bioinformatique apparaissent aux acteurs comme deux enjeux clés, mais loin d'être évidents à réaliser en pratique.

L'année 2016 est également marquée par la préparation d'un nouvel appel à candidatures qui offrira la possibilité aux sites actuellement labellisés comme à de nouveaux sites de déposer

un projet en vue d'une nouvelle labellisation sur des projets structurants, intégrés et innovants.

3

SOUTIEN À LA RECHERCHE CLINIQUE ET AU DÉVELOPPEMENT D'ESSAIS DE PHASE PRÉCOCE POUR DES MÉDICAMENTS INNOVANTS

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, de 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.

3.1. PROGRAMMES DE RECHERCHE CLINIQUE SUR LE CANCER

La recherche clinique académique sur le cancer est organisée à travers 2 appels à projets annuels gérés par l'Institut national du cancer et financés par le ministère de la Santé (DGOS).

3.1.1. PROGRAMME NATIONAL HOSPITALIER DE RECHERCHE CLINIQUE SUR LE CANCER (PHRC-K)

Le programme PHRC finance des projets de recherche dont les objectifs sont :

- l'évaluation de la sécurité, de la tolérance, de la faisabilité de l'utilisation des technologies de santé chez l'homme ;
- la mesure de l'efficacité des technologies de santé. Dans cet objectif, les recherches prioritairement financées sont celles qui contribueront à l'obtention de recommandation de fort grade.

Les orientations du PHRC-K sont définies conformément au Plan cancer 2014-2019 et 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 ;
- 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 jeunes adultes ;
- 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 forte 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 sera consacré à des projets de grande ampleur menés par les intergroupes coopérateurs.

Tableau 18. Caractéristiques du programme PHRC-K

Objectif	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)	
Année	2015	2016
Financement (en M€)	20,14	21*
Projets soumis	186	192
Projets sélectionnés	37	En cours
Taux de sélection	19,9%	En cours

* Budget prévisionnel

En 2015, sur 186 lettres d'intention soumises au PHRC-K, 37 projets ont finalement été retenus pour un financement pour un budget total de 20,14 M€.

Tableau 19. Types de projets sélectionnés dans le PHRC-K en 2015

	Nombre de projets sélectionnés ¹
Traitement médicamenteux	20
Immunothérapie	3
Chirurgie ou autres approches instrumentales innovantes	4
Radiothérapie	8
Imagerie (dont TEP)	1
Médecine nucléaire (PET exclue)	2
Biomarqueurs (diagnostic, pronostic)	5
Stratégies de prise en charge	3
Prévention	1

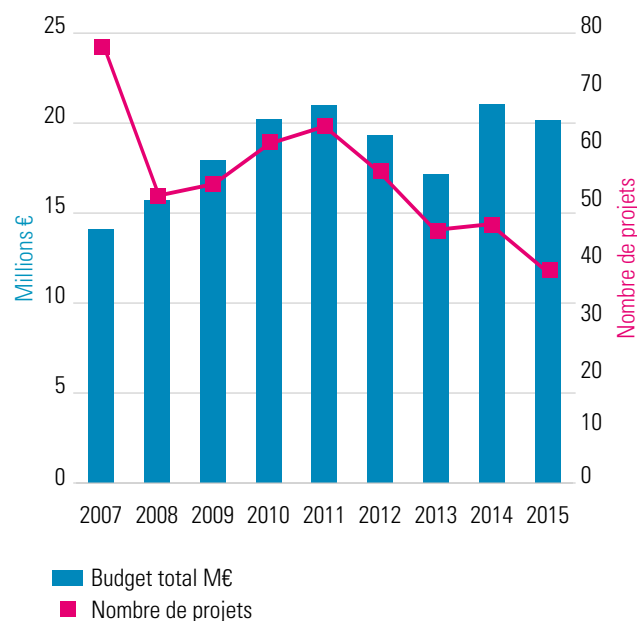
Dans le cadre de l'édition 2015 de cet appel à projets, sur un total de 186 projets, 12 projets de pédiatrie et 5 projets de gériatrie ont été déposés. Trois projets de pédiatrie et 1 projet chez l'adolescent et le jeune adulte ont été retenus mais aucun des projets de gériatrie.

Parmi les projets de pédiatrie, un des projets est une étude internationale sur le lymphome de Hodgkin classique de l'enfant au jeune l'adulte. Le 2^e est une étude de phase I d'une combinaison orale de propranolol et de vinorelbine métronomique pour les tumeurs en rechutes ou réfractaires de l'enfant et de l'adolescent. Enfin, le 3^e est une étude internationale, prospective, randomisée, pour les enfants âgés de moins de 5 ans atteints d'un médulloblastome. Ce dernier consiste en une évaluation de l'état de santé à long terme et de la qualité de vie de patients adultes survivants traités intensivement pour une leucémie aiguë lymphoblastique Philadelphia-négative dans un protocole (GRAALL2003/05), une partie de la population consistant en des adolescents et jeunes adultes au moment de l'inclusion dans ces deux essais.

Une étude de prévention et une méta-analyse concernant les traitements des cancers ORL a également été retenue.

Depuis 2007, 1 979 projets ont été soumis dans le cadre de cet appel à projets et 479 ont été sélectionnés et financés (les résultats de 2016 ne sont pas inclus, la sélection étant en cours). Le taux global de sélection pour cet appel à projets est de 24,2%. Le montant total investi dans ces projets depuis 2007 est de 166,54 M€.

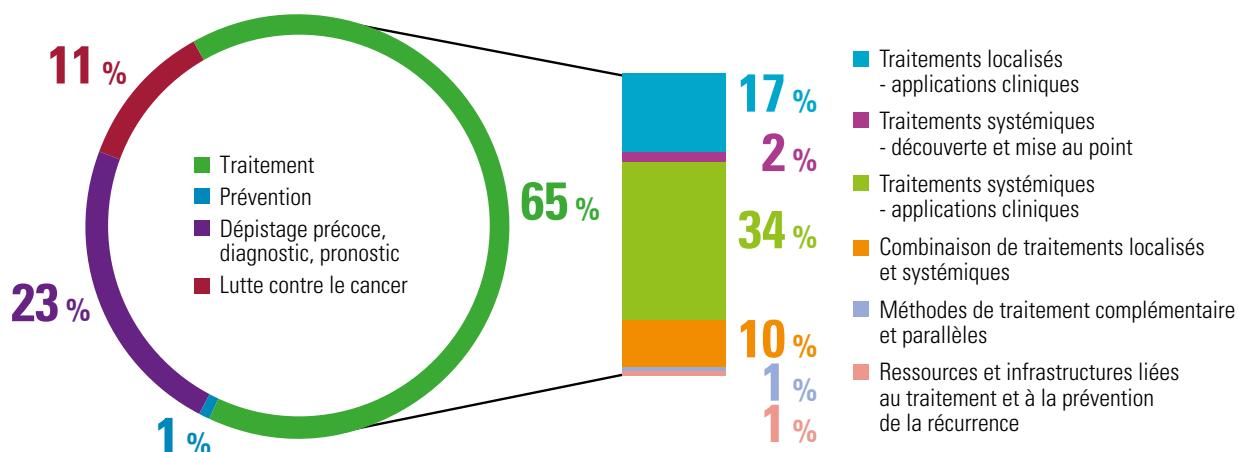
Fig. 18. Évolution de la sélection et du financement du programme PHRC-K sur la période 2007-2015



En conformité avec les objectifs de l'appel à projets, l'analyse CSO des projets retenus montre que ce programme soutient les applications cliniques des thérapies localisées et systémiques, les essais de phases précoces et les études relatives à la lutte contre le cancer et à la prévention (Figure 19).

1 – Certains projets pouvant être classés dans plusieurs catégories, le total est supérieur à 37.

Fig. 19. Répartition des projets financés sur la période 2007-2015, selon la classification CSO



3.1.2. PROGRAMME NATIONAL DE RECHERCHE MÉDICO-ÉCONOMIQUE SUR LE CANCER (PRME-K)

Le PRME-K comprend deux axes :

- l'axe « **innovation en santé** » validant l'efficacité des technologies de santé innovantes en vue d'une évaluation par la Haute Autorité de santé (HAS) ;
- l'axe « **parcours de soins** » comparant en vie réelle l'efficacité des stratégies de prise en charge alternatives impliquant des technologies de santé afin d'optimiser les soins.

Tableau 20. Caractéristiques du programme PRME-K

Objectif	Valider l'efficacité des technologies de santé innovantes dans le cadre du cancer. Comparer en vie réelle l'efficacité des stratégies de prise en charge alternatives impliquant des technologies de santé afin d'optimiser les soins.	
Programmateurs	INCa/ministère de la Santé (DGOS)	
Opérateur	INCa	
Financier	Ministère de la Santé (DGOS)	
Année	2015	2016
Financement (en M€)	1,46	2 *
Projets soumis	16	10
Projets sélectionnés	4	En cours
Taux de sélection	25 %	En cours

* Budget prévisionnel

En 2015, 4 projets, sur les 16 soumis, ont été sélectionnés (25%). Deux projets visent à comparer les ratios de coût/efficacité de différentes approches chirurgicales :

- deux approches pour la résection des petites tumeurs du rectum ;
- deux stratégies de reconstruction périnéale après amputation abdominopérinéale pour traitement du cancer du bas rectum et du canal anal.

Un 3^e projet vise à évaluer l'impact budgétaire de l'arrêt des inhibiteurs de tyrosine kinase chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique en réponse moléculaire complète, et le 4^e projet vise à comparer de manière randomisée et prospective les conditions de prise en charge des patientes présentant un cancer de l'endomètre : prise en charge en ambulatoire *versus* circuit traditionnel.

Faits marquants

- **En 2015, 41 projets** financés dans le cadre des programmes de recherche clinique pour un montant total de **21,6 M€**.
- **En 2016, 192 et 10** projets soumis aux programmes **PHRC-K** et **PRME-K**, respectivement.

3.2. ESSAIS CLINIQUES DE PHASE PRÉCOCE POUR LES MOLÉCULES INNOVANTES

3.2.1. COLLABORATION AVEC LE NATIONAL CANCER INSTITUTE

La collaboration mise en place avec le Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) du National Cancer Institute des États-Unis (NCI) depuis 2009 s'est renforcée par la signature d'un nouvel accord de consortium le 10 octobre 2015. Cet accord est né de la volonté du NCI et de l'Institut national du cancer d'améliorer la découverte et le développement de nouveaux agents anticancéreux et doit faciliter le développement de projets conjoints. Cette

collaboration comprend notamment la possibilité de mise à disposition d'agents expérimentaux fournis au CTEP par les laboratoires partenaires du NCI¹. Le précédent accord a permis la mise en place aux travers des appels à projets du NCI de mettre en place 4 essais cliniques dont deux sont toujours ouverts aux inclusions (Tableau 21).

Ce nouveau partenariat doit permettre d'identifier plus facilement des projets d'essais cliniques d'intérêt, émanant des centres cliniques de phase précoce (CLIP²), et en particulier sur des pathologies rares. Ainsi, les investigateurs des CLIP² ont la possibilité d'échanger avec ceux du NCI, en amont de la soumission d'un dossier de candidature.

Tableau 21. Collaboration INCa-NCI

Agent	Titre	Détails	Statut
Inhibiteur Hedgehog vismodegib	Étude multicentrique de phase II évaluant l'efficacité de GDC-0449 chez les patients atteints d'un chondrosarcome localement avancé et/ou métastatique – CHONDROG	Institut Bergonié, Bordeaux	45 patients inclus 2 patients toujours sous traitement Clos aux inclusions (ouvert en 12/2010)
Inhibiteur AKT MK-2206	Étude de phase II visant à évaluer l'activité d'un inhibiteur d'AKT (MK-2206) chez des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire – AKTIL	Centre Léon Bérard, Lyon	22 patients inclus Les inclusions ont été arrêtées suite à l'analyse intermédiaire prévue au protocole (plan de Simon) Terminé (ouvert en 12/2011)
Inhibiteur MET et VEGFR2 Cabozantinib	Étude multicentrique de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance de XL184 (Cabozantinib) chez les patients prétraités pour un ostéosarcome ou un sarcome d'Ewing localement avancé et/ou métastatique – CABONE	Institut Bergonié, Bordeaux	Ouvert aux inclusions (12/2014) 50/90 patients inclus
Conjugué médicament-anticorps anti-CD30 (vedotin-brentuximab)	Essai pilote du Brentuximab Vedotin (SGN-35) associé à l'AVD dans le traitement du lymphome hodgkinien de stade III-IV lié au VIH – AMC-085	LYSARC-AMC protocole conjoint	Ouvert aux inclusions (5/2015 pour la France) 9/20 patients inclus

1 – La liste des agents expérimentaux mis à disposition est disponible sur : http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/docs/ctep_active_agreements.xlsx

3.2.2. PARTENARIATS PUBLIC-PRIVÉ

Depuis 2011, l'Institut national du cancer développe des partenariats public-privé avec des laboratoires pharmaceutiques, afin de proposer des molécules innovantes en cours de développement aux centres labellisés d'essais cliniques de phase précoce (CLIP²). L'objectif est de sélectionner des essais cliniques académiques destinés à tester ces médicaments dans des indications ou des pathologies différentes de celles prévues dans les plans de développement des laboratoires pharmaceutiques.

Les 12 appels à projets lancés par l'Institut et proposant 21 molécules en cours de développement ont permis la sélection de 18 projets d'essais cliniques. L'objectif de ce programme est de donner un accès précoce, pour les patients et les investigateurs, à ces molécules avec cependant le risque d'un arrêt prématuré de certaines molécules. Ainsi, sur les 18 projets sélectionnés, 15 ont réellement démarré, dont 12 ont été cofinancés par la Fondation ARC. Les caractéristiques et l'état d'avancement de ces projets sont synthétisés dans le Tableau 22. La figure 20 présente les différentes localisations couvertes dans ce programme.

Tableau 22. Liste des projets financés par l'INCa dans le cadre des partenariats public-privé

Agent	Titre	Détails	Statut
Inhibiteur PI3K Buparlisib	Étude de phase II, multicentrique, évaluant l'intérêt d'une monothérapie par BKM120 chez des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou métastatique récurrent ou réfractaire après une chimiothérapie à base de platine et de cetuximab. – PIK-ORL	Centre Léon Bérard	Ouvert aux inclusions (12/2012) 53/70 patients inclus
Inhibiteur CDK4/6 Palbociclib	Étude ouverte multicentrique de phase I-II avec évaluation pharmacodynamique moléculaire (PMD) et pharmacocinétique du PD-0332991 combiné avec le Vemurafenib chez des patients souffrant de mélanome métastatique avec une mutation BRAF V600-E/K et une perte de CDKN2A définie par soit une expression faible de l'ARNm, une mutation ou une perte du gène CDKN2A (selon les données récentes de Mac Arthur ASCO 2012) et expression de <i>Rb</i> – OPTIMUM	AP-HP St Louis	Ouvert aux inclusions (04/2014) 16/40 patients inclus
Inhibiteur CDK4/6 Palbociclib	Efficacité et tolérance du PD-0332991 chez les patients atteints d'une Tumeur Stromale Gastro Intestinale (GIST) localement avancée et réfractaire à Imatinib et Sunitinib : une étude de phase 2 – CYCLIGIST	Institut Bergonié	Ouvert aux inclusions (01/2014) 26/63 patients inclus
Inhibiteur PI3K/ mTor PF-5212384	Étude de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance de la double inhibition de la voie PI3K/Akt/mTOR par PF-05212384 (PKI-587) chez les patients porteurs d'une hémopathie myéloïde secondaire à la radio-chimiothérapie (t-LAM/MDS) ou d'une LAM de novo réfractaire ou en rechute – LAM-PIK	Institut Curie	Ouvert aux inclusions (06/2015) 11/39 patients inclus
Inhibiteur p70/AKT LY2780301	Étude de Phase Ib, en ouvert, d'escalade de doses explorant la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité du LY2780301 (inhibiteur de p70/Akt) en combinaison avec la Gemcitabine chez des patients présentant un cancer avancé ou métastatique – INPAKT	Gustave Roussy	52 patients inclus Clos aux inclusions (ouvert en 09/2013)
Inhibiteur p70/AKT LY2780301	Étude prospective multicentrique non contrôlée de phase Ib/II évaluant l'association LY2780301 plus paclitaxel hebdomadaire dans les cancers du sein métastatiques ou localement avancés HER2-négatifs, avec ou sans activation de la voie PI3K/AKT et/ou de la protéine S6 – TAKTIC	Institut Paoli-Calmettes	Ouvert aux inclusions (01/2014) Phase I terminée 10/50 patients inclus, dans la phase II

Agent	Titre	Détails	Statut
Inhibiteur p38/ MAPK LY2228820	Étude de phase I/II testant l'association du LY2228820 à une radiochimiothérapie avec TMZ concomitant chez des patients présentant un glioblastome nouvellement diagnostiqué – GLYRad	Centre Jean Perrin	Ouvert aux inclusions (01/2015) 9/50 patients inclus
Inhibiteur p38/ MAPK LY2228820	Étude de phase II randomisée, ouverte et multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance du tamoxifène plus LY2228820 dans les cancers du sein avancés ou métastatiques progressant sous inhibiteurs d'aromatase – OLYMPE	Centre François Baclesse	Ouvert aux inclusions (01/2015) 4/114 patients inclus
Virus Oncolytic JX-594	Étude de Phase I/II associant le cyclophosphamide à posologie métronomique et le JX-594 dans les cancers du sein et les sarcomes des tissus mous avancés – METROMajX	Institut Bergonié	Ouvert aux inclusions (09/2015) 7/30 patients inclus dans la phase I
Tasquinimod	Étude multicentrique de phase 1-2a évaluant le tasquinimod en association avec l'acétate de megesterol chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre hormonosensible avancé – TASQUENDO	Centre François Baclesse	Arrêté
Inhibiteur PARP Olaparib	Association concomitante de l'Olaparib et de la radiothérapie chez les patients porteurs d'un sarcome des tissus mous localement avancé et/ou inopérable : étude de phase Ib – RADIOSARP	Institut Bergonié	Ouvert aux inclusions (06/2016) 0/42 patients inclus
Anticorps Anti-PD-L1 Durvalumab	Étude de Phase I d'escalade de dose, suivie d'une phase d'extension, évaluant la tolérance et l'activité anti-tumorale d'une combinaison thérapeutique associant un anticorps anti-PDL1 (DURVALUMAB) et un inhibiteur du récepteur CSF1R (PEXIDARTINIB) chez des patients atteints d'un cancer colorectal ou du pancréas à un stade avancé ou métastatique – MEDIPLEX	Centre Léon Bérard	Ouvert aux inclusions (06/2016) 2/58 patients inclus
Double inhibiteur mTORC1/mTORC2 AZD2014	Étude multicentrique, randomisée en ouvert, de phase I/II évaluant un inhibiteur de mTOR (AZD2014) en association avec l'anastrozole <i>versus</i> anastrozole en monothérapie pour le traitement de patientes atteintes d'adénocarcinome de l'endomètre avec récepteurs hormonaux positifs en phase métastatique ou avancée – VICTORIA	Centre Léon Bérard	Ouvert aux inclusions (04/2016) 1/72 patients inclus
Inhibiteur PARP Olaparib	Essai de phase I/II pour évaluer la tolérance et l'efficacité de l'association ENDOxan métronomique, metformine et OLaparib dans les cancers de l'ENDOMètre métastatiques ou avancés en rechute – ENDOLA	Hospices civils de Lyon	Ouvert aux inclusions (04/2016) 0/33 patients inclus
Anticorps Anti-PD-L1 Durvalumab	Essai de phase I évaluant la tolérance de l'association du durvalumab à la chimiothérapie par docétaxel, cisplatine et 5 FU en induction dans les carcinomes épidermoïdes localement avancés de la tête et du cou – MEDINDUCTION	Gustave Roussy	En attente d'autorisation

Fig. 20. Partenariats public-privé : répartition des projets financés selon les localisations tumorales

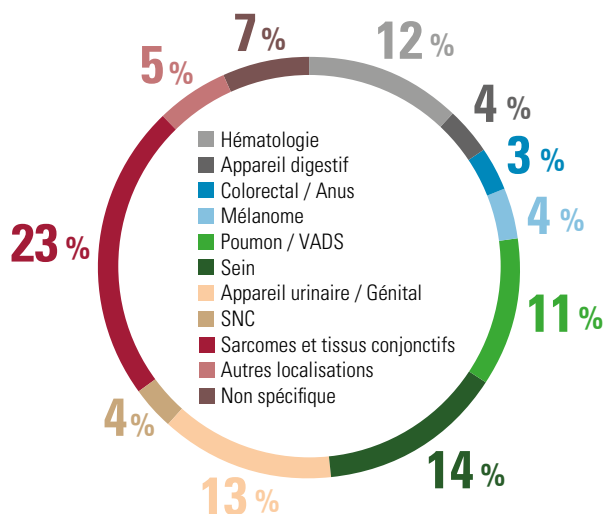


Fig. 21. Implémentation du NGS ciblé en pratique clinique dans les plateformes de génétique moléculaire

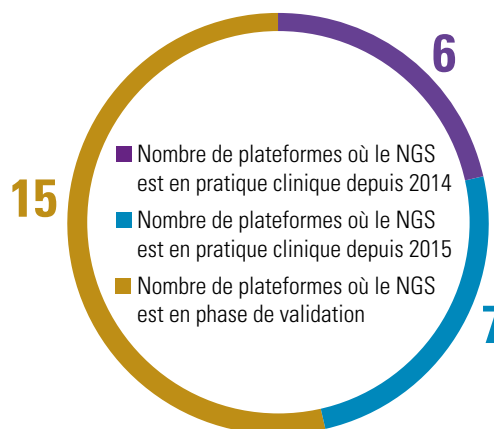


Fig. 22. Implémentation du NGS ciblé en pratique clinique dans les laboratoires d'oncogénétique



3.3. OUTILS ET PROGRAMMES DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

3.3.1. IMPLÉMENTATION DU SÉQUENÇAGE DE NOUVELLE GÉNÉRATION POUR DES APPLICATIONS CLINIQUES

Depuis 2013, l'Institut national du cancer soutient le développement du NGS ciblé sur panel de gènes pour des applications diagnostiques dans les 25 laboratoires d'oncogénétique et les 28 plateformes de génétique moléculaire. En 2013, l'INCa a sélectionné 11 équipes pilotes pour réaliser une première phase d'implémentation du NGS ciblé via un appel à projets spécifique. À la fin de l'année 2015, 20 laboratoires d'oncogénétique et 13 plateformes de génétique moléculaire avaient commencé à utiliser le NGS ciblé pour des applications cliniques (Figures 21 et 22). Sur la base de l'expérience acquise pendant cette phase pilote, cette technologie a été déployée en 2015 à l'ensemble des laboratoires d'oncogénétique et des plateformes de génétique moléculaire. Les subventions de l'Institut doivent permettre de financer la phase de validation technique du NGS ciblé, ainsi que le recrutement de bioinformaticiens dans les laboratoires.

En 2013, l'Institut national du cancer a également sélectionné 5 équipes référentes en bioinformatique. Ces équipes ont pour mission d'apporter leur expertise aux laboratoires de diagnostic, mais aussi de développer, valider et diffuser des méthodes d'analyse et de favoriser le travail en réseau des bioinformaticiens.

Depuis 2013, les 5 équipes référentes ont développé des solutions d'analyse dédiées aux différents types d'activité et ont validé ces solutions sur des données produites localement, par différents laboratoires et les plateformes utilisant le NGS ciblé. Plusieurs méthodes sont en cours de test afin de mettre ces solutions d'analyse à disposition de la communauté (virtualisation, accès direct sur un serveur distant, etc.). Ces différentes méthodes sont également en cours d'évaluation pour déterminer les plus adaptées aux systèmes d'information installés dans les hôpitaux dont dépendent les laboratoires et les plateformes. Le jeu de données « test » créé pour évaluer les pipelines d'analyse pourra également devenir un jeu de données de référence pour l'ensemble des laboratoires, afin de leur permettre d'évaluer leurs propres protocoles localement.

Les efforts réalisés par les équipes référentes en bioinformatique depuis 2013 doivent être poursuivis pour continuer les travaux en cours et pour soutenir le déploiement du NGS ciblé à l'ensemble des laboratoires. Ce travail devra notamment se focaliser sur la problématique du transfert de technologie des laboratoires experts vers les équipes cliniques.

L'accréditation des tests par NGS ciblé selon la norme ISO15189 constitue le prochain jalon pour garantir la qualité des tests réalisés en clinique. En effet, en 2015, aucun laboratoire de génétique somatique et seulement 3 laboratoires d'oncogénétique étaient accrédités pour la technique du NGS. L'accréditation des tests par NGS est un défi car cette technique nécessite de nouvelles compétences, en particulier pour l'analyse et l'interprétation des données, et parce qu'il existe très peu de trousse diagnostiques CE-IVD commercialisées. Pour accompagner l'accréditation des laboratoires, l'INCa a mis en place un groupe de travail, afin d'améliorer le partage d'expérience des laboratoires et pour définir des bonnes pratiques. Ce travail a permis la publication d'un guide d'aide à la validation de méthode NGS en 2015 qui sert de référentiel aux laboratoires. Les travaux en cours doivent être maintenus pour compléter ce guide sur les aspects informatiques et bioinformatiques.

La question de l'interprétation médicale des résultats doit également être prise en compte pour s'assurer que les résultats d'exams par NGS sont utilisés au mieux pour améliorer le devenir des patients sur l'ensemble du territoire. Ceci nécessite d'améliorer la caractérisation de la signification biologique et clinique des mutations rares identifiées par NGS. Un suivi clinique des patients dont la tumeur porte ces mutations rares

sera essentiel pour compléter les bases de connaissances sur ces mutations. Ces travaux sont à mettre en relation avec la participation de l'INCa au consortium Global Alliance for Genomics & Health (GA4GH), et peut également être rapproché du groupe de travail inter-SIRIC sur l'intégration et le partage des données.

2015 Faits marquants

20 laboratoires d'oncogénétique et 13 plateformes de génétique moléculaire utilisent le NGS ciblé pour des applications cliniques.

3.3.2. PROGRAMME ACSÉ

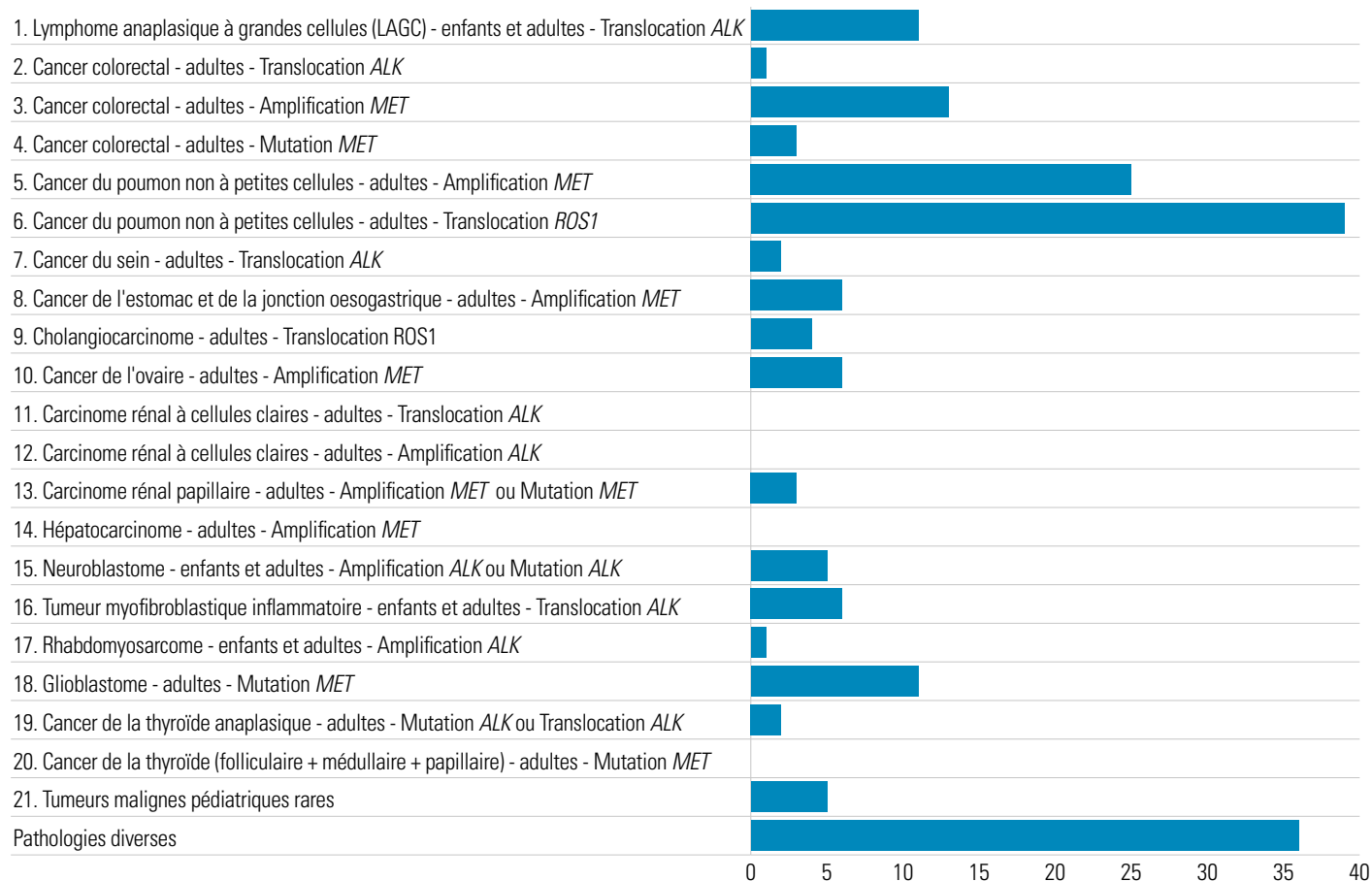
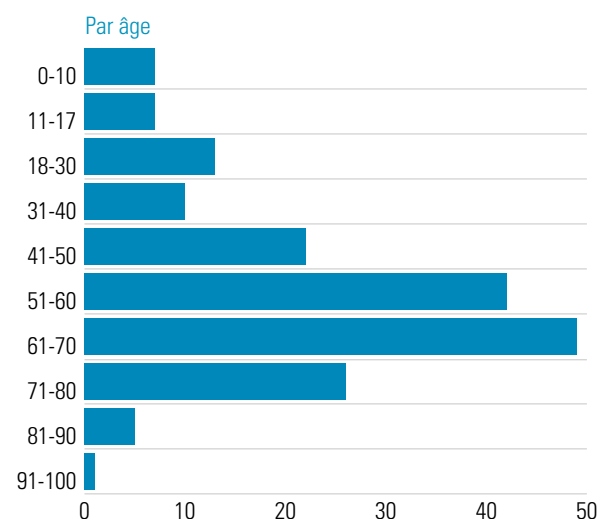
Lancé en 2013 par l'Institut national du cancer, le programme AcSé met à disposition des patients en échec thérapeutique, un accès sécurisé à des thérapies ciblées innovantes. Ce programme a récemment été ouvert aux enfants dans le cadre du programme AcSé recherche en pédiatrie.

Le pilotage du programme AcSé s'appuie sur un comité stratégique¹ dont les missions principales sont de prioriser les médicaments qui feront partie du programme, de définir les évolutions du programme, et d'orienter les actions de communication vers les patients, les professionnels de santé et le grand public.

Le programme AcSé fonde ses décisions de traitement sur la présence de biomarqueurs pertinents chez les patients en rechute, pour lesquels il n'existe plus de proposition thérapeutique validée. Le programme vise à fournir aux patients un accès à des traitements anticancéreux basés sur les tests moléculaires réalisés dans les 28 plateformes de génétique moléculaire, à améliorer la sécurité d'accès à ces médicaments et à permettre l'évaluation de l'efficacité d'une thérapie ciblée en dehors d'une indication approuvée.

Dans ce contexte, les patients ne peuvent intégrer le programme, que s'ils ne peuvent être inclus dans un autre essai clinique évaluant un médicament dirigé sur la même anomalie moléculaire. Le programme permet également d'inclure les patients mineurs, dès lors que les données de sécurité et de dose sont disponibles.

¹ – Le comité de pilotage est composé de différents membres des autres organisations impliquées comme UNICANCER qui est le sponsor des programmes AcSé-crizotinib et AcSé-vemurafenib ou la Fondation ARC qui participe au financement.

Fig. 23. AcSé-crizotinib : présentation des inclusions par cohortes (mai 2016)

Fig. 24. AcSé-crizotinib : présentation des inclusions par âge (mai 2016)

Deux essais cliniques AcSé sont actuellement conduits sur le territoire national :

- **AcSé-crizotinib**, cofinancé par l'INCa et la Fondation ARC, est ouvert depuis 2013. Actuellement, la prescription du crizotinib est autorisée aux seuls patients adultes qui souffrent d'un cancer du poumon présentant une altération moléculaire spécifique, une translocation du gène *ALK*. Cependant, le crizotinib agit sur différentes altérations moléculaires (ou cibles) qui peuvent être retrouvées dans d'autres cancers. À ce jour, l'essai AcSé-crizotinib, ouvert sur l'ensemble du territoire français, a permis de traiter 180 patients présentant une ou plusieurs des altérations moléculaires ciblées par la molécule dans plus de 20 types de cancer différents. Afin d'identifier les éventuelles altérations génétiques *ALK*, *MET* et *ROS1* ciblées par le crizotinib, plus de 8 000 patients ont bénéficié de l'analyse moléculaire de leur tumeur par les 28 plateformes de génétique moléculaire.

- Le deuxième essai, **AcSé-vemurafenib**, a été mis en place en octobre 2014 et vise à évaluer l'efficacité et la tolérance du vemurafenib chez près de 500 patients souffrant de cancers différents, et présentant une anomalie du gène *BRAF*. Le vemurafenib disposant d'une indication dans le traitement des mélanomes chez les patients présentant la mutation

BRAF-V600E (80% de réponses partielles ou complètes), l'essai AcSé-vemurafenib a pour objectif de savoir si les patients souffrant d'un cancer muté sur *BRAF* autre qu'un mélanome pourraient bénéficier du vemurafenib. À ce jour, 86 patients présentant une mutation *BRAF*, ont pu être traités et inclus dans plus de 10 types de cancer différents.

Fig. 25. AcSé-vemurafenib : présentation des inclusions par cohortes (mai 2016)

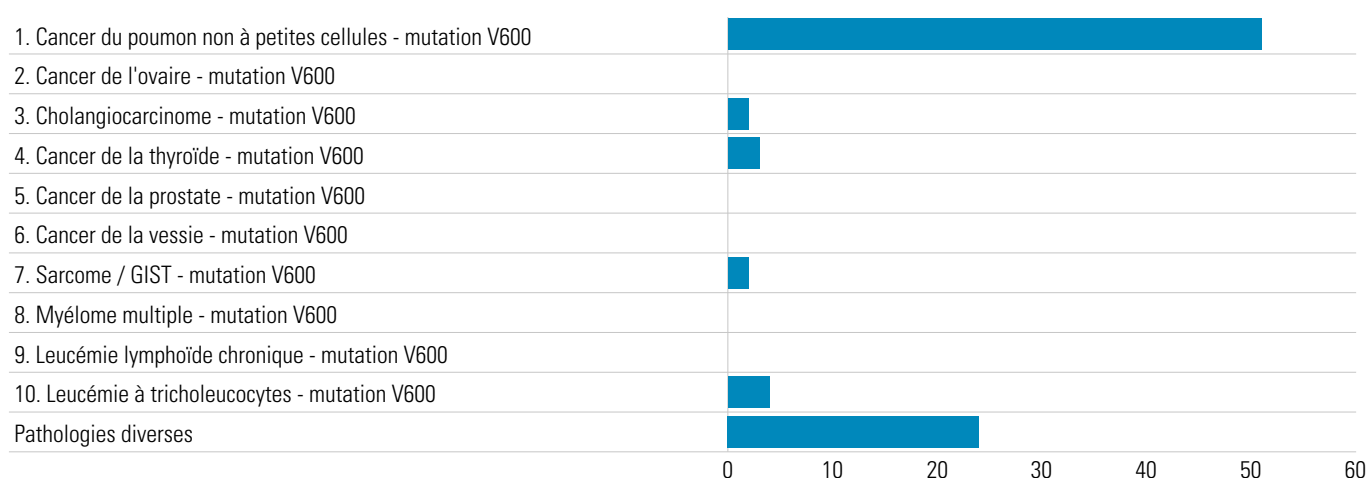
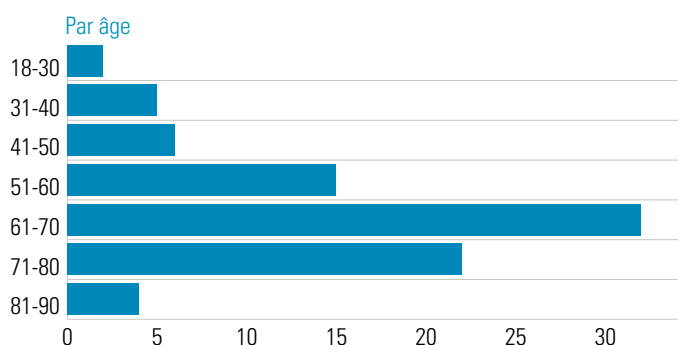


Fig. 26. AcSé-vemurafenib : présentation des inclusions par âge (mai 2016)



Faits Marquants 2016

- **1 publication internationale** dans la revue *Nature Reviews Clinical Oncology* "Equal Access to innovative therapies and precision cancer care"¹;
- **2 présentations** au congrès international ASCO 2016 :
 - Communication orale "Crizotinib in children and adolescents with advanced *ROS1*, *MET* or *ALK*-rearranged cancer: result of the AcSé phase II trial";
 - Communication écrite (poster): "Biomarker-driven access to vemurafenib in *BRAF*-positive cancers: Second study of the French National AcSé Programme".

1 - Buzyn A. et al. (2016). Equal access to innovative therapies and precision cancer care. *Nature Reviews Clinical Oncology* 13, 385-393. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.31

Les nouveaux essais AcSé

Au cours des dernières années, le comité de pilotage a travaillé au développement d'AcSé en recherche pédiatrique, et 3 essais ont été conçus :

- Deux essais cliniques de phase précoce en immunothérapie (un essai par molécule - **AcSé-nivolumab & AcSé-pembrolizumab**) visant à évaluer deux agents anti-PD-1 dans le traitement de cancers rares seront mis en place d'ici la fin de l'année ou durant le premier semestre 2017, et incluront des cohortes pédiatriques.
- L'essai **AcSé-eSMART**, 1^{er} essai clinique entièrement dédié aux enfants, a été mis en place au cours du 2^e semestre 2016. Cet essai, financé par l'INCa et l'association Imagine for Margo, met simultanément à disposition 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 la tumeur, qui sera systématiquement recherchée. AcSé-eSMART vise à accélérer l'accès à l'innovation thérapeutique des enfants et des adolescents, et a pour objectif de tester 10 molécules innovantes (thérapies ciblées, immunothérapies, seules ou en association) provenant de plusieurs laboratoires pharmaceutiques au sein d'un seul et même essai conduit en France au sein des 6 CLIP² à valence pédiatrique. Cet essai inclura, sur trois ans, 260 enfants en échec thérapeutique, et a pour ambition de doubler en deux ans le nombre de nouveaux médicaments qui seront proposés aux enfants en fonction du profil moléculaire de leur tumeur.

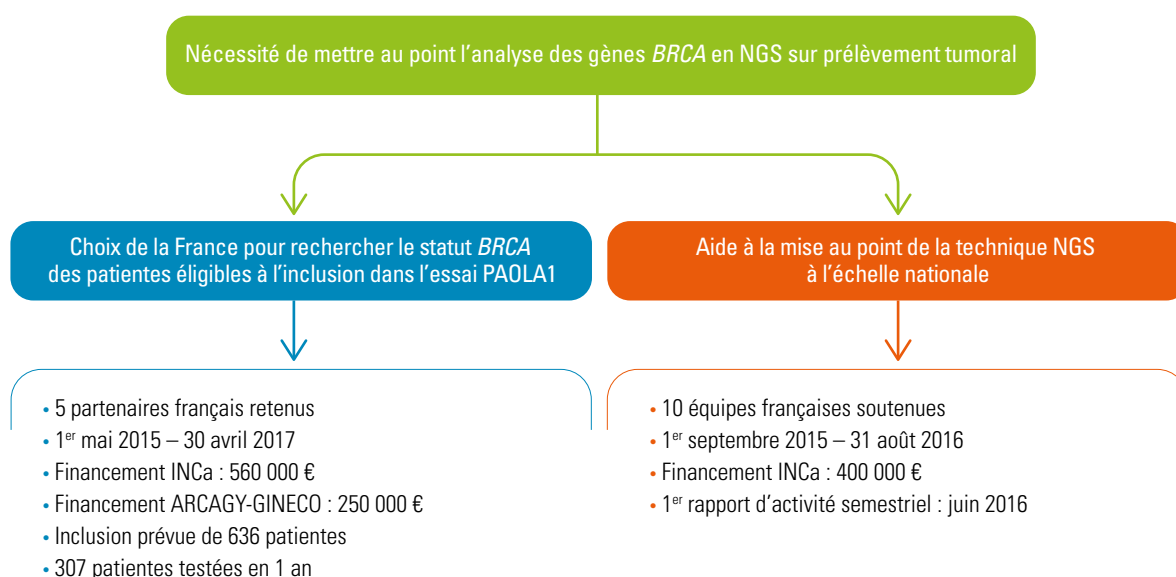
Faits marquants 2016

Le lancement du programme AcSé-ESMART a été **massivement relayé dans la presse**.

3.3.3. ESSAI PAOLA

L'Olaparib, inhibiteur de PARP, a obtenu son autorisation européenne de mise sur le marché fin 2014 dans le traitement d'entretien des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de haut grade, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif. La recherche d'une mutation germinale et/ou somatique au sein des gènes *BRCA1* et *BRCA2* conditionne sa prescription. Dans ce contexte, le statut *BRCA* des patientes doit être obtenu, en génétique somatique et en génétique constitutionnelle, dans des délais compatibles avec la prise en charge thérapeutique de ces patientes. L'introduction d'une valence somatique nécessite en outre le développement du NGS ciblé sur échantillons tumoraux. Compte tenu de ces contraintes, la mise en place d'une phase pilote était indispensable, s'appuyant sur les laboratoires d'oncogénétique (génétique constitutionnelle) et les plateformes de génétique moléculaire du cancer (génétique somatique). PAOLA1 est un essai clinique académique européen qui vise à comparer l'association olaparib-bevacizumab au bevacizumab seul en entretien (suite à une chimiothérapie de 1^{re} ligne) chez 612 patientes européennes présentant un cancer avancé de l'ovaire, des trompes de Fallope ou du péritoine, porteuses ou

Fig. 27. Représentation schématique de l'analyse du statut de *BRCA*



non d'une mutation *BRCA*. Ainsi, le statut *BRCA* de toutes les patientes éligibles à l'inclusion au sein de cet essai clinique doit être recherché :

- en génétique somatique et en génétique constitutionnelle pour les patientes françaises ;
- en génétique somatique uniquement pour toutes les patientes européennes (Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, Italie, Suède).

Cinq centres français ont été sélectionnés pour réaliser ces tests et les analyses ont débuté en mai 2015.

En un an, les échantillons de 392 patientes ont été reçus par les 5 centres :

- 218 de patientes françaises ;
- 174 de patientes européennes.

Sur les 147 patientes françaises testées à la fois en génétique somatique et en génétique constitutionnelle, 29 étaient porteuses d'une altération constitutionnelle *BRCA* retrouvée au sein de leur tumeur (19,7%) tandis que 11 présentaient une mutation somatique exclusive *BRCA* non identifiée en génétique constitutionnelle (7,5%).

Par ailleurs, sur 160 patientes testées en génétique somatique uniquement (27 patientes françaises et 133 patientes européennes), 48 ont été identifiées comme porteuses d'une mutation *BRCA* (30%). Par conséquent, une mutation *BRCA* a été retrouvée chez 88 des 307 patientes testées (28,7%).

À ce jour, 151 des patientes testées ont pu être incluses dans l'essai PAOLA1 : 100 patientes françaises et 51 patientes européennes.

Tableau 23. Bilan de la recherche du statut *BRCA* des patientes éligibles à l'inclusion au sein de l'essai clinique PAOLA1, du 1^{er} mai 2015 au 30 avril 2016

Patientes françaises reçues par les 5 centres français de criblage <i>BRCA</i>	218
Patientes européennes reçues par les 5 centres français de criblage <i>BRCA</i>	174
Patientes françaises testées en génétique somatique et en génétique constitutionnelle	147
Patientes françaises avec mutations somatique et germinale <i>BRCA</i>	29 (19,7%)
Patientes françaises avec mutation somatique exclusive <i>BRCA</i>	11 (7,5%)
Patientes françaises testées en génétique somatique uniquement (test en cours en génétique constitutionnelle)	27
Patientes européennes testées en génétique somatique	133
Patientes françaises et européennes avec mutation somatique <i>BRCA</i>	48 (30,0%)
Total des patientes testées	307
Total des patientes avec mutation <i>BRCA</i> (mutations somatiques + germinales ou mutation somatique uniquement)	88 (28,7%)
Patientes françaises testées incluses dans PAOLA1	100
Patientes européennes testées incluses dans PAOLA1	51

Faits marquants

100 patientes françaises et 51 patientes européennes testées ont pu être incluses dans l'essai PAOLA1 au cours de la 1^{re} année.

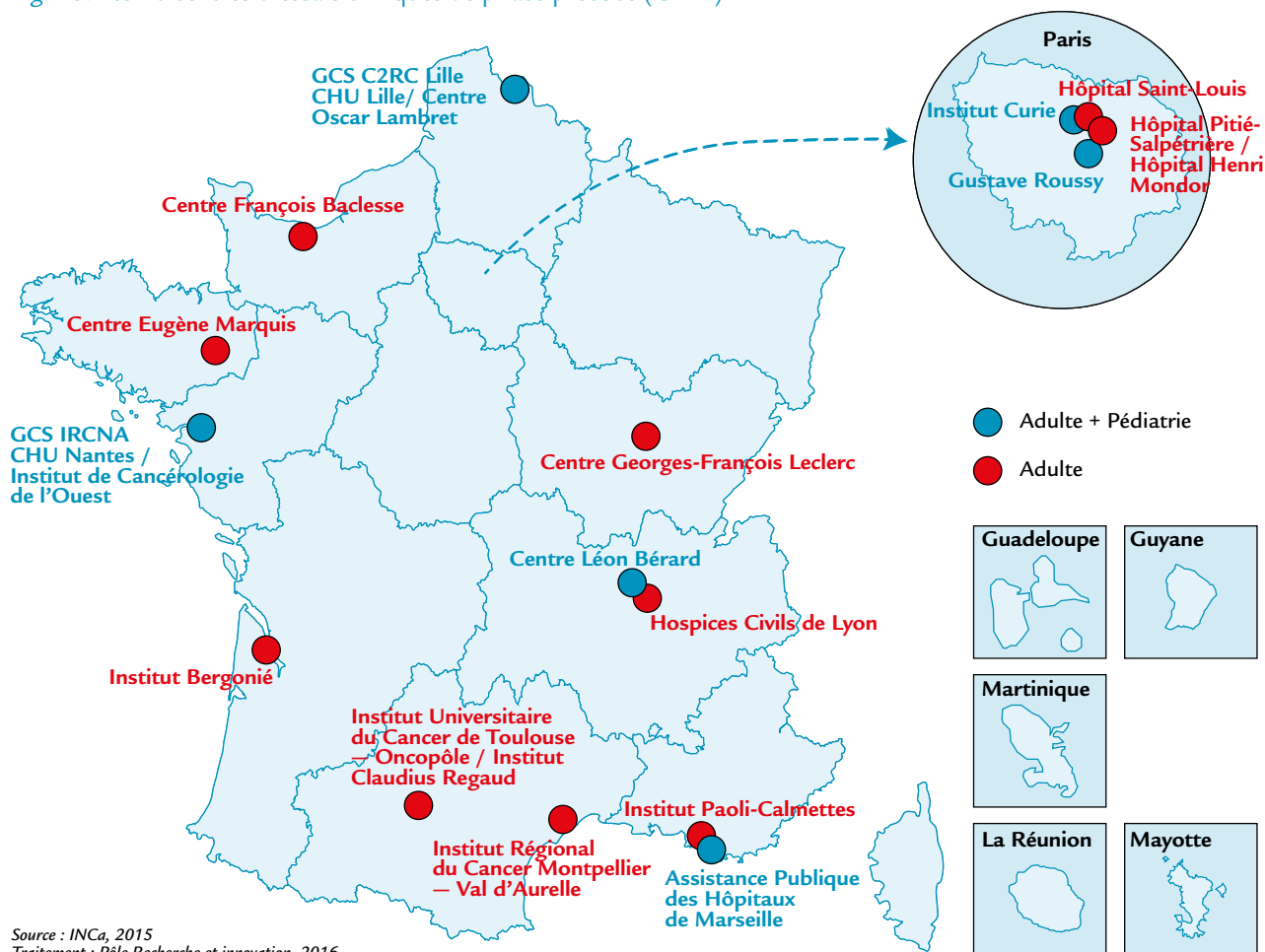
3.4. ORGANISATION DE LA RECHERCHE CLINIQUE ET RENFORCEMENT DES STRUCTURES, INFRASTRUCTURES ET OUTILS DEDIEES

3.4.1. CENTRES D'ESSAIS CLINIQUES DE PHASES PRÉCOCES (CLIP²)

Le Plan cancer 2009-2013 a initié la structuration de centres d'essais cliniques de phase précoce, et l'Institut national du cancer

a labellisé 16 centres en 2010. Après 4 années d'existence, le Plan cancer 2014-2019 a permis de poursuivre cette initiative en procédant à une nouvelle labellisation de ces structures. Ces nouveaux centres, dont la majorité a été reconduite, ont vu leur périmètre d'activité quelque peu étendu. Ce changement par rapport à la labellisation initiale a permis en particulier le rapprochement local de CLCC et de CHU autour d'un projet commun de centre d'essai clinique précoce, et pour 6 d'entre eux d'intégrer l'activité pédiatrique (Figure 28).

Fig. 28. Les 16 centres d'essais cliniques de phase précoce (CLIP²)

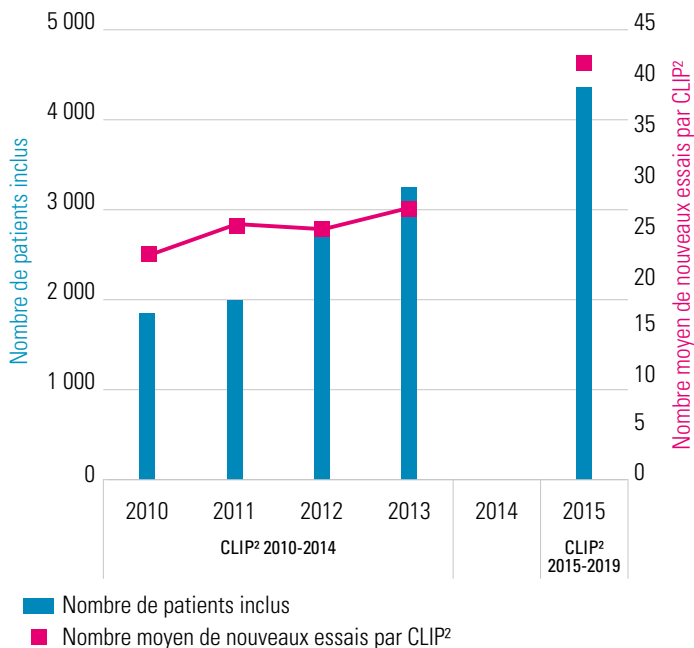


Source : INCa, 2015
 Traitement : Pôle Recherche et innovation, 2016

Cette initiative a contribué à l'augmentation globale du nombre d'essais cliniques ouverts dans chaque centre labellisé (+86%), et du nombre de patients inclus dans ces essais (+136%), en particulier dans les phases I (Figure 29).

La labellisation des CLIP² 2015-2019 a été initiée au cours de l'année 2014, pour une labellisation des centres effective fin avril 2015. Par conséquent, l'année 2014 est considérée comme une année de transition pour le réseau CLIP² et les données d'activité ne peuvent pas être prises en compte.

Fig. 29. Activité des CLIP²



clinique (EMRC), à hauteur de 3 M€. Par ailleurs, un financement additionnel de 3 M€/an est alloué aux CHU et CLCC. L'objectif de ces financements est de créer les conditions nécessaires afin d'encourager la participation aux essais cliniques des investigateurs dans tous types d'établissement. Environ 140 ETP ont été recrutés dans plus de 160 établissements partout en France. Un 2^e objectif est d'assurer aux patients un accès équitable aux essais cliniques dans tous les établissements en France, ainsi que d'assurer une bonne qualité des données recueillies dans le cadre de ces essais. L'enquête annuelle menée par l'Institut auprès des établissements bénéficiaires de ces crédits en 2015 montre une augmentation constante du nombre de patients inclus dans les essais cliniques :

- + 122 % au total par rapport à 2008 (année de référence) ;
- + 148 % dans les essais académiques ;
- + 50 % dans les essais industriels.

Le taux de patients inclus dans les essais académiques *versus* industriels reste stable d'une année sur l'autre (82/18). On peut observer une augmentation significative du nombre de patients inclus en 2015 par rapport à 2014, pouvant être expliquée par une augmentation du recrutement dans les CHU, notamment à l'AP-HP.

3.4.2. INCLUSION DES PATIENTS DANS LES ESSAIS CLINIQUES

Depuis 2006, l'Institut national du cancer et le ministère de la Santé (DGOS) ont financé 26 équipes mobiles de recherche

La figure 30 montre la progression régulière du nombre de patients inclus dans les essais cliniques et la figure 31 présente la répartition de ce recrutement par type de structure de soins.

Fig. 30. Nombre de patients inclus dans les essais cliniques (mise à jour enquête 2015)

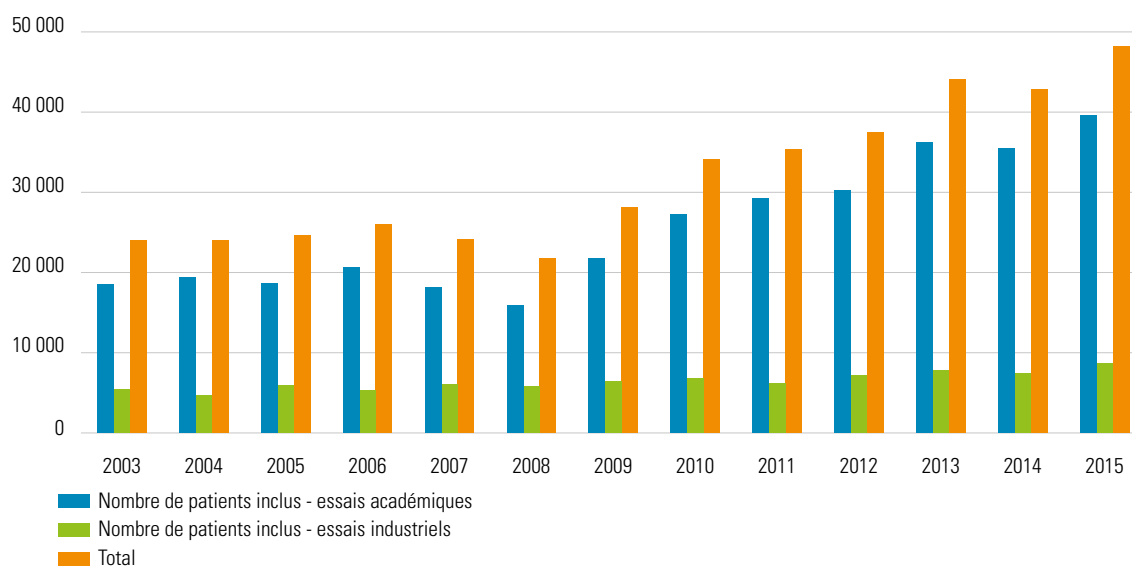
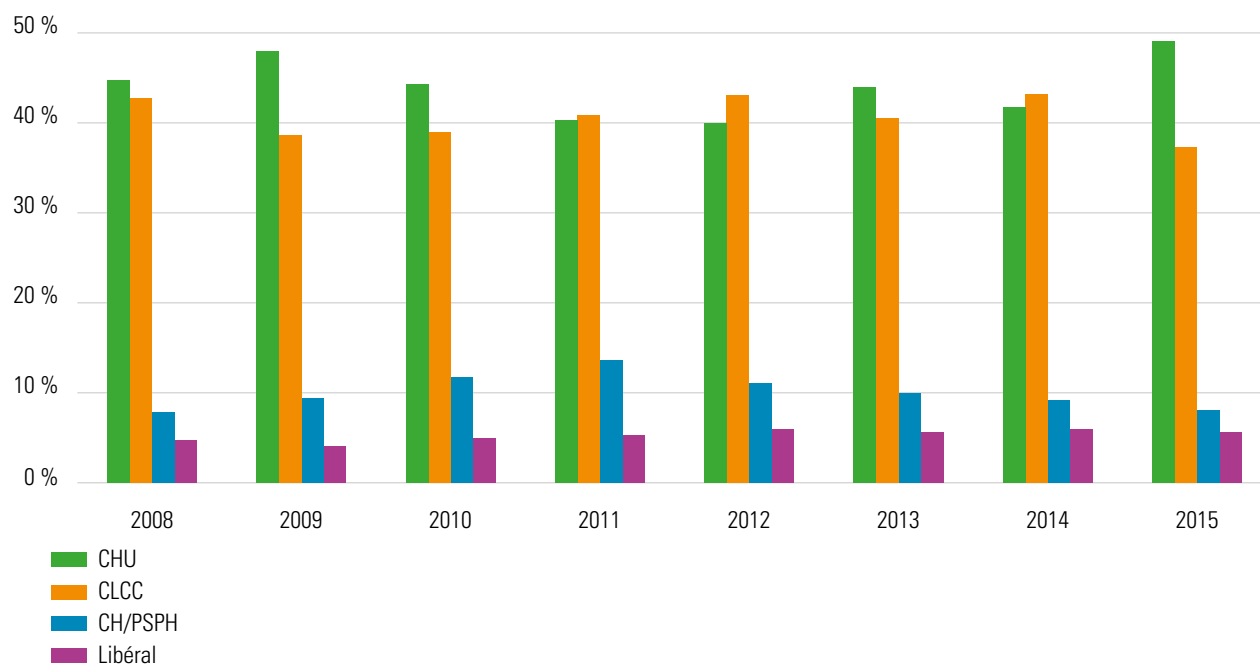


Fig. 31. Répartition des inclusions par type de structure sur la période 2008-2015



3.4.3. REGISTRE DES ESSAIS CLINIQUES EN CANCÉROLOGIE DE L'INCa

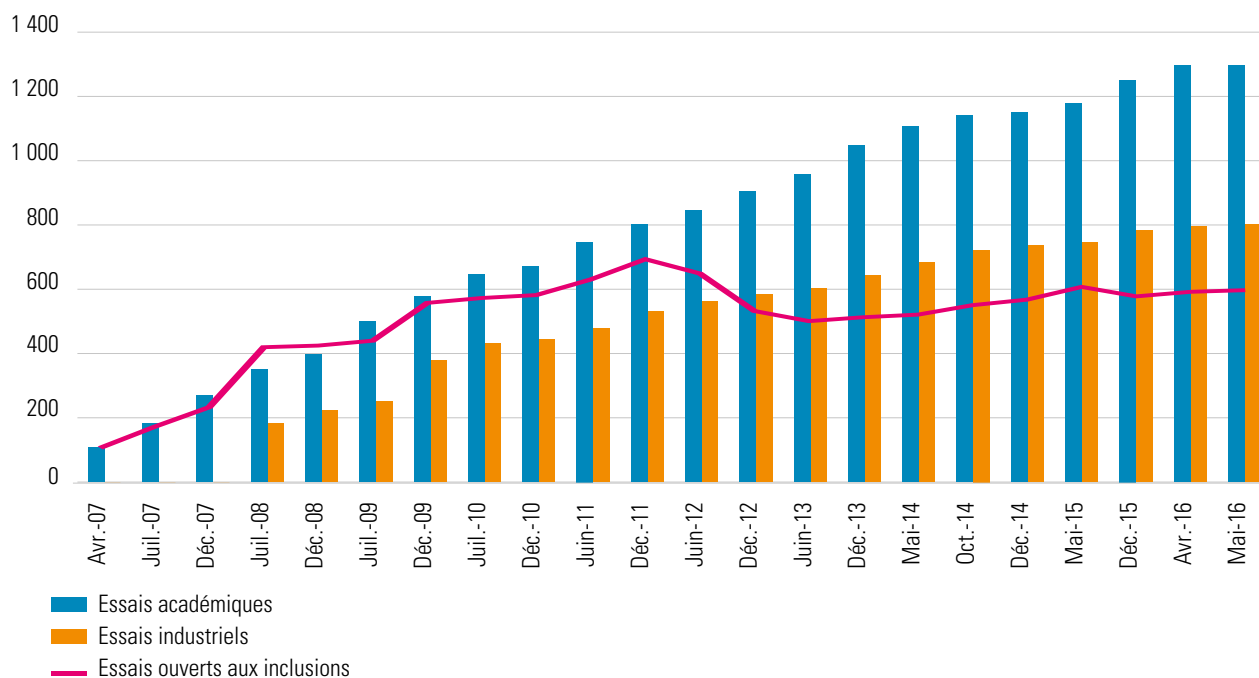
Le registre des essais cliniques en cancérologie de l'INCa fournit des informations accessibles au grand public, et facilite la recherche et la sélection d'essais cliniques. Grâce au moteur de recherche multicritères, il est possible de cibler les recherches en fonction du promoteur ou de l'organe concerné, mais également du critère géographique, à l'aide du module de géolocalisation intégré au registre.

Depuis 2007, le registre des essais cliniques en cancérologie de l'Institut national du cancer permet un accès privilégié aux essais menés en France. Il est en accès libre sur le site internet de l'INCa, et permet d'apporter aux patients, aux professionnels de la santé et au grand public des informations de qualité régulièrement mises à jour.

Tableau 24. Le registre des essais cliniques en cancérologie

Objectif	Fournir des informations sur les essais cliniques en cancérologie menés en France.
Résultats	2 098 essais cliniques publiés sur le site internet de l'INCa en mai 2016 : • 592 essais avec inclusion de patients en cours, et une promotion de plus de 250 organisations industrielles et académiques ; • 62 % des essais répertoriés sont de promotion académique.

Fig. 32. Nombre d'essais cliniques publiés au 15 mai 2016



En 2014, conformément aux actions 5.4 et 7.16 du Plan cancer 2014-2019, l'INCa a initié une procédure pour recueillir les résultats des essais cliniques arrivés à leur terme, et pour pouvoir en publier les informations dans le registre. Depuis le lancement

du nouveau portail internet en 2012 de l'INCa, qui comporte désormais un système de comptabilisation des visiteurs, entre 20 000 et 30 000 visites/mois ont été enregistrées.

4

RECHERCHE EN SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES, ÉPIDÉMIOLOGIE ET SANTÉ PUBLIQUE

L'un des objectifs de l'Institut national du cancer est de porter la recherche française en sciences humaines et en santé publique appliquées à la cancérologie au meilleur niveau international. 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.

À cette fin, l'Institut national du cancer et ses partenaires mutualisent leurs expériences et leurs efforts pour déterminer comment changer l'approche des facteurs de risque environnementaux et comportementaux.

4.1. PROGRAMME LIBRE EN SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES, ÉPIDÉMIOLOGIE ET SANTÉ PUBLIQUE (PL SHS-E-SP)

4.1.1. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'APPEL À PROJETS PL SHS-E-SP 2016

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 par plusieurs mesures stratégiques. Les recherches menées dans ces domaines doivent faciliter et structurer une collaboration pluridisciplinaire entre les chercheurs des disciplines SHS-E-SP (psychologie, sociologie, économie, anthropologie, sciences politiques, épidémiologie, biostatistique, santé publique -prévention et dépistage- mais aussi histoire des sciences, théorie de la communication, géographie, droit -notamment du travail). Elles sont aussi appelées à favoriser des interactions avec les chercheurs des autres disciplines comme la biologie, la génétique, l'environnement, l'immunologie, la toxicologie ou la recherche clinique.

Le présent appel à projets a pour objectifs généraux de :

- favoriser l'émergence de projets de recherche originaux et d'excellence scientifique dans les différentes disciplines de SHS-E-SP appliquées aux cancers ;
- accroître et renforcer la recherche scientifique multidisciplinaire associant autour d'une question ou d'un objectif précisément défini, les équipes, les disciplines et les moyens technologiques permettant d'y répondre efficacement.

4.1.2. THÉMATIQUES INDICATIVES À L'ATTENTION DES CHERCHEURS

Au-delà des choix des investigateurs eux-mêmes, certains aspects liés aux objectifs de santé publique du Plan cancer 2014-2019 ont été proposés comme thématiques indicatives. Les chercheurs pouvaient s'en inspirer librement, sans que cela ne soit une condition pour l'évaluation scientifique des dossiers. Toutefois, l'analyse des dossiers de candidature montre qu'environ 23 % projets soumis sont en lien avec les thématiques proposées, suggérant leur influence dans le choix des investigateurs. Les thématiques indicatives pour l'année 2016 se présentaient comme suit :

- modélisation des coûts de la prise en charge des patients atteints de cancer ;
- soins palliatifs/prises en charge des fins de vie (action 7.6) ;
- comorbidités et cancer (action 2.16) ;
- mieux connaître le vécu des patients et de leurs proches (actions 9.17, 9.18).

4.1.3. RÉSULTATS DU PROGRAMME EN 2016

Le tableau 25 présente les caractéristiques du programme libre SHS-E-SP en 2015 et 2016. Au total, 86 lettres d'intention ont été reçues en 2016 dont la répartition par grande discipline est présentée dans le tableau 26.

Tableau 25. Caractéristiques du programme SHS-E-SP

Objectif	Promouvoir l'émergence d'une recherche originale et l'excellence scientifique dans les différentes disciplines des SHS-E-SP appliquées au cancer. Accroître et renforcer l'orientation de la recherche scientifique multidisciplinaire autour d'une question ou d'un objectif clairement identifié en impliquant les équipes, les disciplines nécessaires et les moyens technologiques pour y répondre efficacement.	
Programmateurs	INCa	
Opérateurs	INCa	
Financier	INCa	
Année	2015	2016
Financement (en M€)	4,27	3,51
Projets soumis	66	86
Projets sélectionnés	17	16
Taux de sélection	26 %	18,6 %

Tableau 26. Répartition par grande discipline des lettres d'intention soumises, des projets reçus, et sélectionnés

	Lettres d'intention soumises	Lettres d'intention sélectionnées	Projets sélectionnés	Financement (M€)
Épidémiologie/ biostatistique	44	23	11	2,47
Sciences humaines et sociales/santé publique	42	14	5	1,04
TOTAL	86	37	16	3,51

On constate que le nombre de projets soumis est relativement équilibré entre les grands champs disciplinaires : épidémiologie/biostatistique *versus* SHS/santé publique. À l'issue de comité d'évaluation scientifique de janvier 2016, 38 lettres d'intention ont été présélectionnées.

Seize projets ont été finalement retenus en juin 2016, dont le budget global s'élève à 3,51 M€ avec un budget moyen de 212 K€ par projet.

Il est important de souligner les différences de taux de succès entre les deux phases par groupes disciplinaires. Ils étaient de 52 % pour le groupe épidémiologie/biostatistique et 35 % pour le groupe SHS/santé publique pour la première phase de présélection par lettres d'intention. Les chiffres correspondants étaient de 48 % *versus* 33 % lors de phase de sélection sur projets complets. Enfin, le taux de sélection à l'issue de ces deux phases était de 25 % pour le groupe épidémiologie/biostatistique et de 11 % pour le groupe SHS/santé publique. Au moins 2 raisons peuvent être avancées pour expliquer cette observation. Tout d'abord, la recherche en SHS et en santé publique appliquée au cancer est relativement récente en France, comparativement à l'épidémiologie et à la biostatistique. Ensuite, au regard des commentaires des rapporteurs et des évaluateurs externes, il y aurait plus de difficultés méthodologiques dans les projets de type SHS et santé publique. D'autres initiatives de l'Institut seront sans doute nécessaires pour réduire cet écart, des propositions sont présentées dans les perspectives du présent rapport (Partie 3).

Les projets sélectionnés pour financement en épidémiologie visent à étudier les facteurs de risque environnementaux, nutritionnels et génétiques, avec tout de même une tendance forte vers l'épidémiologie moléculaire. Par exemple, 2 des 3 projets avec un budget égal ou supérieur à 340 K€ portent sur :

1. les biomarqueurs des apports alimentaires, le métabolisme lipidique et le risque de cancer de l'ovaire ;
2. l'inflammation, l'immunité et le risque de cancer du sein.

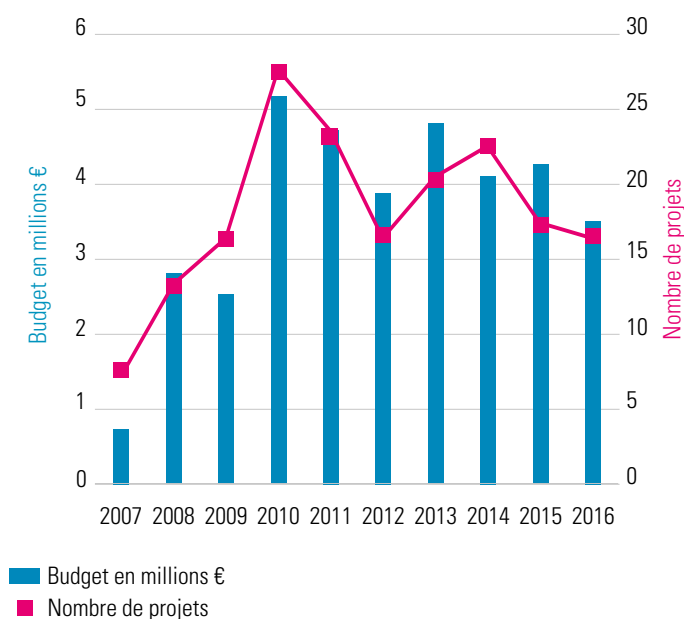
Les projets en biostatistique cherchent par exemple, à développer des tests statistiques sur les modèles de guérison et de délai de guérison appliqués à la survie des patients atteints de cancer, mais également sur la détermination des différences significatives des scores de qualité de vie relative à la santé.

Les projets de recherche sélectionnés en SHS et santé publique portent principalement sur les inégalités géographiques d'accès à l'expertise en cancérologie, la qualité de vie de la fratrie mineure d'enfants et d'adolescents survivants d'une leucémie aiguë, mais également l'impact de la médiation sur les douleurs neuropathiques chimio-induites. Le cancer du sein, les sarcomes constituent les principales localisations étudiées dans l'ensemble des projets de SHS-E-SP et représentent 20 % et 12 %, respectivement.

4.1.4. PROGRAMME SHS-E-SP SUR LA PÉRIODE 2007-2016

Depuis 2007, 177 projets ont été financés dans le cadre du programme SHS-E-SP pour un montant total de 36,56 M€.

Fig. 33. Évolution de la sélection et du financement du programme SHS-E-SP sur la période 2007-2016

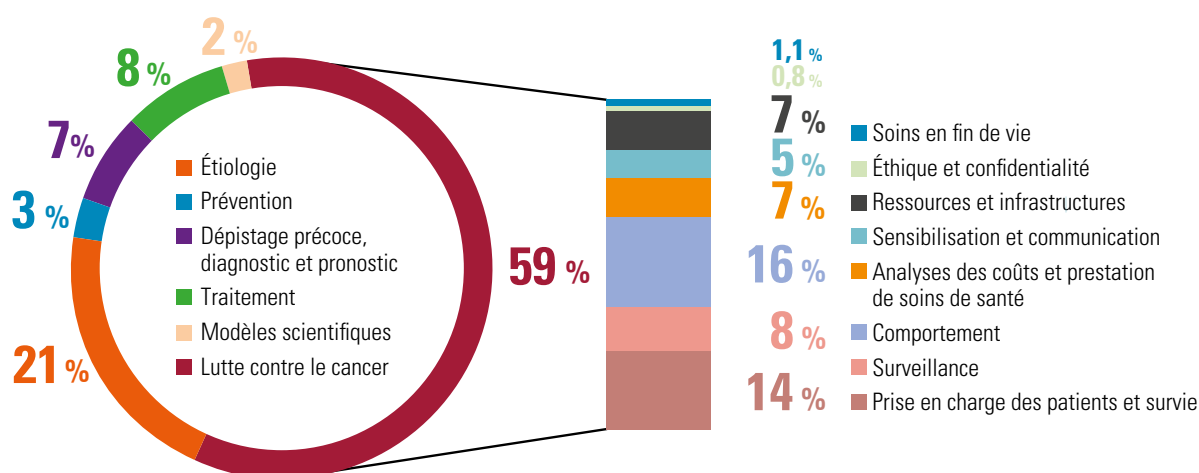


En conformité avec les objectifs de l'appel à projets, 59 % des projets financés portent sur les questions de la lutte contre le cancer et la survie des patients et plus particulièrement sur les facteurs comportementaux et la prise en charge des patients et la survie des patients qui représentent 16 % et 14 % respectivement des projets financés. Par ailleurs, 8 % des études portent sur les méthodes de surveillance et 7 % sur l'analyse des coûts et des prestations de soins de santé.

La catégorie étiologie comprend des études épidémiologiques et représente près de 21 % des projets soutenus, alors que 8 % des projets du programme portent sur le traitement et 7 % sur le diagnostic précoce sur les sciences humaines et sociales liées au et au, respectivement.

La figure 34 présente la répartition des projets financés sur la période 2007-2016 selon la classification CSO.

Fig. 34. Répartition des projets sélectionnés sur la période 2007-2016, selon la classification CSO



4.2. RECHERCHE INTERVENTIONNELLE EN SANTÉ DES POPULATIONS

En 2010, le soutien à la recherche en SHS-E-SP a été renforcé et complété par des appels à projets dédiés à la recherche interventionnelle en santé des populations afin de réduire les inégalités. En 2011, le Conseil scientifique de l'Institut a recommandé la mise en place d'une stratégie spécifique de recherche en prévention qui s'ouvrirait aux domaines des sciences comportementales et sociales, de 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 visant à promouvoir les changements de comportements et à réduire les inégalités.

En 2015, l'appel couvrait 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 et les questions liées à la survie et à la rééducation. Cet appel à projets encourage également la recherche sur les aspects méthodologiques.

Deux types de projets sont attendus :

- des projets de recherche avancés dans leur conception et s'appuyant sur une démarche méthodologique maîtrisée et des collaborations abouties, permettant de garantir un bon niveau d'atteinte des objectifs, et nécessitant 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, nécessitant un financement de 12 mois pour un montant maximum de 30 000 €. Ce financement devra permettre à des chercheurs, notamment à des jeunes chercheurs titulaires, intéressés par la recherche interventionnelle de construire un projet qui a vocation à être soumis à l'édition suivante de l'appel à projets.

Enfin, l'appel à projets encourage fortement des partenariats originaux entre équipes de recherche de différentes disciplines et acteurs de terrain.

Tableau 27. Caractéristiques du programme Recherche interventionnelle en santé des populations

Objectif	Favoriser l'émergence de projets de recherche interventionnelle appliquée aux cancers, originaux et d'excellence scientifique, et susceptibles de produire des connaissances qui sont scientifiquement valables et socialement utiles. Encourager les partenariats originaux entre des équipes de recherche dans les différentes disciplines (sciences humaines et sociales, de la santé publique [prévention/promotion de la santé], épidémiologie, biostatistique, etc.) et des praticiens dans le domaine (médical, paramédical et le personnel des services sociaux, organismes à but non lucratif, etc.), afin de faciliter la mise en œuvre et la transférabilité des résultats dans des différents contextes.		
Programmateurs	INCa		
Opérateur	INCa		
Financier	INCa		
Année	2015	2016	
Financement (en M€)	1,07	En cours	
Projets soumis	29	22	
Projets sélectionnés	7	En cours	
Taux de sélection	24%	En cours	

En 2015, sur 29 dossiers soumis, 7 ont été retenus, dont 4 projets de recherche d'amorçage, pour un montant total de 1,07 M€.

En 2016, deux nouvelles modalités ont été ajoutées :

- un axe transversal reposant sur l'intégration explicite de la question des inégalités en matière de santé dans les plans de recherche sur les interventions en santé des populations ;
- une modalité complémentaire pour justifier et évaluer l'efficacité des interventions proposées dans les projets de recherche.

En 2016, 22 dossiers ont été soumis, dont 8 projets d'amorçage, l'évaluation est en cours.

Depuis 2010, 24 projets ont été financés pour un montant total de 7,23 M€ (Tableau 28).

Tableau 28. Évolution de la sélection et du financement du programme de recherche interventionnelle en santé des populations

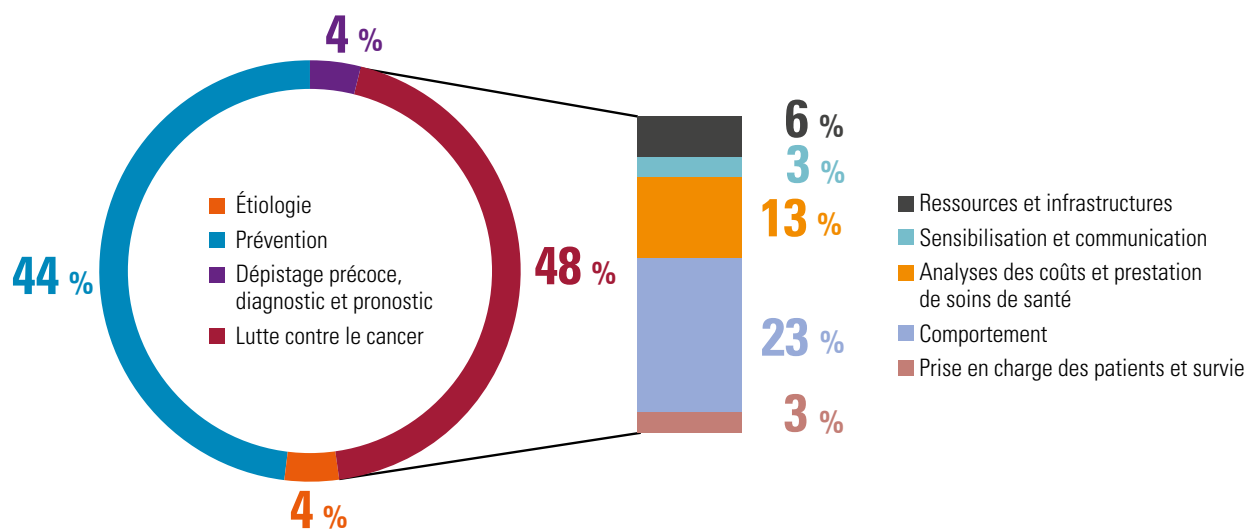
Année	2010	2011	2012	2013	2014*	2015	TOTAL
Financement (en M€)	0,61	1,51	2,18	0,71	1,15	1,07	7,23
Projets soumis	8	37	20	10	59	29	163
Projets sélectionnés	2	3	5	3	4	7	24
Taux de sélection	25 %	8 %	25 %	33 %	7 %	24 %	14 %

* En partenariat avec l'IRESP, la Fondation ARC, l'ANRS et la MILDIT.

La figure 35 montre que les projets portent sur 4 catégories de la CSO : étiologie, prévention, dépistage précoce, diagnostic et pronostic, et lutte contre le cancer. Une tendance se profile clairement en faveur des projets qui portent sur la prévention

et la lutte contre le cancer. Les comportements liés à la santé, les analyses de coûts et la prestation des soins de santé sont les thématiques les plus étudiées.

Fig. 35. Répartition des projets sélectionnés sur la période 2010-2015, selon la classification CSO



Faits marquants

2015 : 7 projets retenus pour un montant total de 1,07 M€, dont 4 projets de recherche d'amorçage.
2016 : 22 dossiers soumis.

4.3. PROGRAMMES VISANT À SOUTENIR LA RECHERCHE SUR LES RISQUES ENVIRONNEMENTAUX

4.3.1. PROGRAMME CANCER ET ENVIRONNEMENT

Depuis 2012, l'ITMO Cancer-Aviesan lance un appel à projets dédié afin de renforcer le soutien à la recherche dans le domaine des facteurs de risques environnementaux.

Tableau 29. Caractéristiques du programme Cancer et environnement

Objectif	Améliorer les connaissances des effets différés de l'exposition des individus aux facteurs de risques environnementaux et permettre l'analyse en termes d'analyse de risques de survenue et de progression de cancer.	
Programmateurs	ITMO Cancer-Aviesan	
Opérateur	Inserm	
Financier	Inserm pour l'ITMO Cancer-Aviesan	
Année	2015	2016
Financement (en M€)	3,18	3,74
Projets soumis	32	37
Projets sélectionnés	8	8
Taux de sélection	25 %	22 %

Tableau 30. Évolution de la sélection et du financement du programme Cancer et environnement sur la période 2012-2016

Année	2012	2013	2014	2015	2016	TOTAL
Financement (en M€)	2,52	2,91	3,25	3,18	3,74	15,6
Projets soumis	23	22	24	32	37	138
Projets sélectionnés	9	7	7	8	8	39
Taux de sélection	39 %	32 %	29 %	25 %	22 %	28 %

En 2016, 8 projets d'intérêt majeur pour la communauté scientifique ont été retenus pour un financement total de 3,74 M€. Ils se penchent sur des problématiques importantes liées à l'exposition aux perturbateurs endocriniens comme les effets de l'exposition à faible dose aux xéno-œstrogènes, l'apparition des tumeurs de cellules germinales testiculaires et la modification de la méthylation, l'identification de l'exposition, les marqueurs diagnostiques et pronostiques du cancer de la prostate lié à l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

D'autres travaux étudient l'adaptation de la peau aux rayons UV, au niveau transcriptionnel, les effets de l'exposition à la pollution de l'air tout au long de la vie, les risques et les mécanismes associés aux effets cancérigènes de différents ligands exogènes

ou encore l'impact des nanoparticules dans les aliments, grâce à l'utilisation de modèles de souris originaux.

Ces études devraient permettre le développement de solutions de protection dermatologique adaptées ou servir de modèles expérimentaux pour l'investigation des effets indésirables d'additifs alimentaires.

Depuis 2012, 39 projets ont été retenus sur 138 soumis, pour un montant total de 15,6 M€.

La moitié de ces projets abordent les thématiques visées par l'appel à projets à travers le développement de modèles permettant d'analyser les effets de l'environnement ou d'étudier des interactions et de la transmission des effets toxiques (altérations génétiques et

épigénétiques). Ils se penchent également sur des problématiques importantes en matière de santé publique et sociétale, ainsi que sur les questions de l'épidémiologie environnementale appliquée à la recherche sur le cancer. Associant des méthodes d'épidémiologie, de biologie moléculaire, de génomique, de physique et de bioinformatique, ces travaux s'intéressent aux concentrations quotidiennes d'agents contaminants auxquelles nous sommes réellement exposés (pesticides, UV, radiation, polluants chimiques et métalliques, etc.).

Ainsi, ces projets ouvrent potentiellement de nouvelles perspectives scientifiques et techniques pour l'identification des sous-groupes à haut risque, et sont susceptibles de donner matière à légiférer, notamment à travers l'établissement de nouvelles normes dans le domaine de la toxicologie environnementale.

4.3.2. 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

Ce programme multi-organismes aborde plusieurs questions de santé publique liées à l'environnement et à l'emploi. Les projets en relation avec le cancer ont été pris en charge par l'Institut national du cancer en 2010 et par l'ITMO Cancer-Aviesan depuis 2011.

Tableau 31. Caractéristiques du programme de recherche Environnement-Santé-Travail

Objectif	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	
Financeur	Inserm pour l'ITMO Cancer-Aviesan	
Année	2015	2016
Financement (en M€)	0,74	1,01
Projets soumis	35	35
Projets sélectionnés	5	6
Taux de sélection	14%	17%

En 2016, 35 projets relatifs au cancer ont été soumis et 6 retenus pour un financement de total de 1,01 M€. Parmi les projets financés, il est intéressant de noter que certains se penchent sur les facteurs de risque environnementaux associés aux cancers pédiatriques, comme la leucémie, les tumeurs cérébrales ou les tumeurs embryonnaires. Il s'agit d'études innovantes sur les pesticides agricoles, la pollution automobile et atmosphérique, les lignes à haute tension et les radiations ionisantes émises par des sources naturelles.

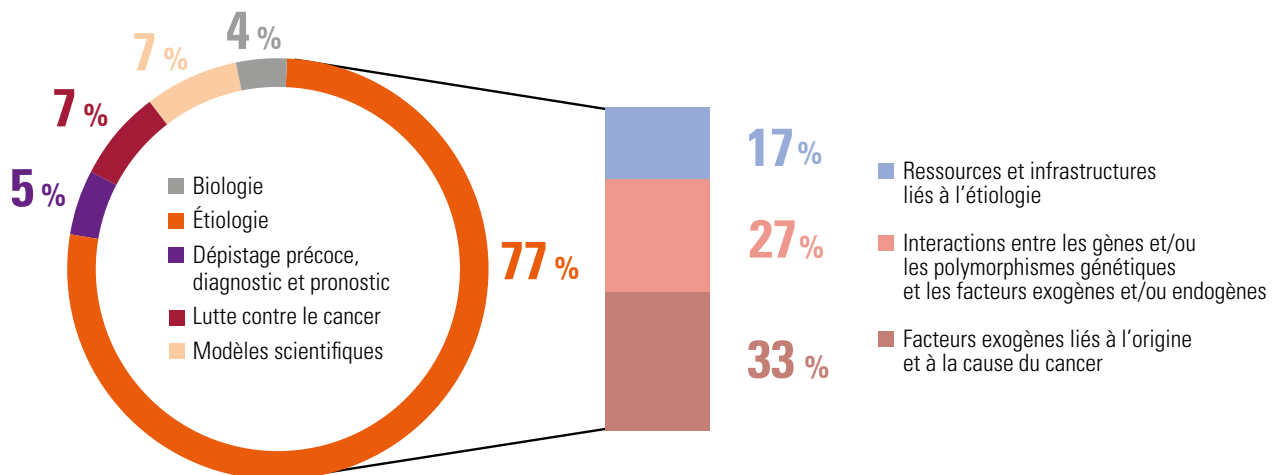
Ces projets pluridisciplinaires associent des travaux en sciences sociales, épidémiologie, biologie moléculaire et diverses autres méthodes expérimentales pour étudier l'exposition à différents composés (hydrocarbures aromatiques polycycliques métaux), afin d'identifier des biomarqueurs qui permettront d'améliorer le dépistage précoce et d'établir de nouvelles stratégies de

prévention, ou encore de mettre au point de nouvelles méthodes d'évaluation des comportements.

Depuis 2010, 46 projets relatifs au cancer ont été financés dans le cadre de ce programme pour un budget total de 6,79 M€. La Direction générale du travail (DGT) et l'ADEME (Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie) ont également financé des projets liés au cancer.

L'analyse des projets retenus entre 2010 et 2016 en fonction de la classification CSO montre que ces études portent principalement sur l'exposition environnementale et professionnelle, ainsi que sur les interactions des facteurs exogènes avec les gènes et les polymorphismes génétiques, dans le but de déterminer les causes et les origines des cancers (Figure 36).

Fig. 36. Répartition des projets sélectionnés sur la période 2010-2016 selon la classification CSO



4.4. PROGRAMME DOCTORANTS 2016 EN SHS-E-SP EN PARTENARIAT AVEC L'EHESS ET L'EHESP

Pour la 6^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 lancé un appel à candidatures pour des 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. Vingt-huit dossiers de candidature dans les disciplines de SHS/santé publique et d'épidémiologie/biostatistique ont été soumis début mai (respectivement 11 en SHS/santé publique et 15 en épidémiologie/biostatistique, 2 projets ont été classés hors-champ).

Le comité d'évaluation pluridisciplinaire a présélectionné sur dossiers 14 candidats, qui ont ensuite été auditionnés par ce même comité fin juin 2016.

Afin de renforcer le soutien à la formation par la recherche de jeunes chercheurs en SHS-E-SP dans le domaine du cancer, l'INCa a décidé d'attribuer en 2016, 7 bourses doctorales de 90 K€ sur trois ans. Comme pour l'appel à projets libre SHS-E-SP, la répartition par groupes disciplinaires est relativement équilibrée au regard de la capacité de recherche associée. Toutefois, là encore, on constate que la majorité des projets retenus concerne le groupe disciplinaire épidémiologie/biostatistiques, qui totalise 5 projets. Les 2 projets du groupe SHS/santé publique sont des projets de psychologie et d'économie de la santé. Les résultats de la session 2016 portent à 24 le nombre total de doctorants subventionnés depuis 2011 par ce programme en partenariat avec l'EHESS d'abord, puis avec l'EHESP. Une procédure de suivi du devenir de ces doctorants sera mise en place par l'Institut, pour s'assurer de l'atteinte des objectifs de ce programme.

Tableau 32. Liste des projets de thèse financés en 2016

Titre des projets	Discipline
Découverte de nouveaux biomarqueurs prédictifs du risque de cancer du sein et de la prostate : nouveaux horizons ouverts par la métabolomique appliquée à l'épidémiologie nutritionnelle	Épidémiologie
Extrapolation entre différentes populations dans les essais cliniques de phase précoce en oncologie	Biostatistique
Les médicaments anticancéreux oraux et leurs représentations sociales. Étude psychosociale des processus d'appropriation des anticancéreux oraux par les patients et les professionnels de santé	Psychologie de la santé
Évaluation médico-économique des patients atteints de mélanome métastatique dans la cohorte MELBASE en vie réelle	Économie
Nutrition, biomarqueurs de l'exposition aux acides gras, et risques de cancer de l'ovaire et de l'endomètre dans la cohorte européenne EPIC	Épidémiologie
Exploitation de signatures génomiques et épigénomiques détectées dans l'ADN tumoral afin d'établir des inférences sur l'étiologie du cancer dans le contexte d'études épidémiologiques	Épidémiologie
Facteurs de risque environnementaux des tumeurs cérébrales de l'enfant	Épidémiologie

5 ENGAGEMENTS INTERNATIONAUX

Actions phares

Le programme international de lutte contre le cancer du col de l'utérus développé par l'Institut national du cancer prend de l'ampleur avec l'engagement actif de 5 pays d'Afrique subsaharienne, 2 pays asiatiques et la collaboration de l'OMS pour aider à sa transition vers des actions ciblées en santé publique.

L'Institut national du cancer est invité à siéger au sein du Comité stratégique consultatif de l'Alliance mondiale pour la génomique et la santé.

En Europe, l'action conjointe CANCON délivrera prochainement un ensemble de recommandations pour l'amélioration de la qualité de la lutte contre le cancer.

TRANSCAN-2 prolonge son mandat européen désormais bien établi dans le domaine de la recherche translationnelle, avec le lancement de son deuxième appel à projets.

Le groupe d'experts sur le cancer de la Commission européenne prépare les prochaines étapes de mise en œuvre des actions concertées sous l'égide du programme santé de l'UE.

5.1. VISION STRATÉGIQUE, MISSION ET OBJECTIFS

En France, l'Institut national du cancer a un rôle prééminent dans la lutte contre le cancer, son mandat national couvrant un large champ d'intervention allant de la recherche, à la prévention et au dépistage, de l'organisation des soins à l'information des patients et de leurs proches. La singularité de cette mission intégrative permet à l'Institut d'apporter une contribution originale sur la scène internationale appréciée des institutions et professionnels du monde entier. Les actions internationales de l'INCa s'inscrivent pleinement dans la poursuite des objectifs du Plan cancer, tel qu'exposé dans le schéma page suivante, qui montrent comment les liens entre les actions nationales et les capacités de travail en réseau bénéficient aux patients en France et dans le monde.

L'action internationale de l'Institut est guidée par des principes fondamentaux parmi lesquels son attachement au multilatéralisme et à une vision émancipatrice fondée sur la solidarité. Le soutien à la francophonie est également un choix sincère et évident. L'Institut s'investit en priorité dans les réseaux collaboratifs qui visent à promouvoir les partenariats transrégionaux dans le monde et qui permettent à la recherche de répondre aux priorités locales en produisant des éléments

empiriques soutenant les stratégies de santé publique. Dans le contexte actuel, les réseaux apparaissent comme une réponse partagée aux défis d'une coordination efficace de la lutte contre le cancer. Ils contribuent, en effet, à disséminer l'excellence et à assurer une utilisation optimale des ressources permettant ainsi de procurer des bénéfices cliniques évidents. La mise en réseau permet également de progresser d'une logique de concurrence à une logique de collaboration.

Les engagements de l'Institut national du cancer en Europe et sur la scène internationale sont le fruit de la vision stratégique, des missions et valeurs rappelées ci-dessus.

En Europe, l'INCa est partie prenante au sein de 4 projets et actions conjointes européennes : l'ERA-Net TRANSCAN-2, l'action conjointe CANCON, l'ERA-Net FLAG-ERA, la nouvelle action conjointe sur les cancers rares et représente la France au sein du groupe d'experts sur le cancer créé par la Commission européenne. L'Institut participe également aux réseaux européens et internationaux suivants : le Consortium international de génomique du cancer (ICGC), le Partenariat international de la recherche sur le cancer (ICRP), l'Alliance mondiale pour la génomique et la santé (GA4GH), le Consortium international pour la lutte et la recherche contre le tabagisme (ICART),

l'Initiative internationale sur les cancers rares (IRCI) et l'Initiative mondiale pour le registre des cancers (IARC-GICR).

Sur le plan international, l'Institut national du cancer est engagé en Afrique francophone et en Asie où l'Institut est à l'initiative d'un programme international de lutte contre le cancer du col de

l'utérus. Des accords bilatéraux ont également été signés entre l'INCa et les agences sanitaires des États-Unis, du Sénégal, de la Chine, du Japon et du Brésil afin de permettre la mise en place de partenariats privilégiés dans le domaine de la lutte contre le cancer.

Fig. 37. Synergie entre les objectifs du Plan cancer 2014-2019 et les projets européens et internationaux menés par l'INCa



5.2. ENGAGEMENTS EUROPÉENS DE L'INCa



L'action conjointe CANCON délivrera prochainement un ensemble de recommandations pour l'amélioration de la qualité de la lutte contre le cancer.

CANCON est une action conjointe européenne cofinancée par la DG Santé qui vise à soutenir les politiques de lutte contre le cancer menées par les États membres, dans les domaines de la coordination des soins, des programmes de dépistage, de l'après-cancer et de la réinsertion. Les recommandations faites dans ces trois domaines seront publiées début 2017 sous le format d'un « Guide européen pour l'amélioration de la qualité de la lutte contre le cancer ».

L'Institut national du cancer est responsable du sous-projet 8 (WP8) portant sur la vie après le cancer et la réinsertion, et contribue activement aux activités mises en œuvre au sein de 2 sous-projets traitant respectivement des réseaux intégrés de soins en cancérologie (WP6) et du dépistage (WP9).

Dans le cadre du WP6, l'Institut 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 (Comprehensive cancer care networks, CCCN). Ce modèle organisationnel a pour objectif de concilier l'expertise des centres spécialisés de lutte contre le cancer avec l'accessibilité des hôpitaux généraux et autres établissements de santé (centres d'imagerie médicale, centres de soins communautaire, etc.) et les prestataires de soins primaires (médecins généralistes, infirmières en soins à domicile, etc.). L'analyse de la littérature scientifique montre que ces réseaux intégrés favorisent une approche coordonnée des soins entre les différents services facilitant la mise en œuvre du parcours de soins. En effet, ce modèle de réseau intégré promeut l'équité d'accès à des soins de qualité, l'optimisation de l'utilisation des structures de soins et l'amélioration du rapport coût-efficacité. De plus, ces réseaux offrent des conditions optimales pour mener des travaux de recherche translationnelle et clinique. Les réseaux régionaux de cancérologie créés en France conformément à la circulaire du 25 septembre 2007 s'inscrivent pleinement dans la logique des réseaux intégrés promus par l'initiative CANCON ; il en est de même pour ce qui concerne le modèle français des sites de recherche intégrée sur le cancer (SIRIC) s'agissant de l'intégration de la recherche dans les CCCN.

Concernant le domaine de la vie après le cancer et la réinsertion (WP8), l'INCa a coordonné, en sa qualité de leader du groupe de travail, l'élaboration des 38 recommandations qui portent sur le suivi des effets à long terme, les comorbidités, la surveillance des récurrences et cancers secondaires, les aspects psychologiques, les soins de support, l'autonomie des patients, les enjeux du retour au travail et les soins palliatifs. Ces recommandations reflètent les bonnes pratiques européennes et internationales, et sont basées sur les connaissances actuelles issues de la littérature scientifique. Le WP8 propose ainsi un modèle organisationnel européen de prise en charge pendant et après le cancer, intégrant la prise en compte des enjeux de vie après le cancer et de réinsertion tout au long du continuum de soins avec pour objectif principal d'améliorer la qualité de vie personnelle. Les principales recommandations (en cours de validation définitive) comprennent notamment :

- le suivi personnel, la prise en charge des effets indésirables tardifs et la prévention tertiaire, qu'il est recommandé d'anticiper, de personnaliser et d'intégrer tout au long du parcours de soins, pendant et après le cancer, avec l'implication active des patients et de leurs proches ;
- l'amélioration de la détection précoce des besoins des patients et l'accès aux soins psychosociaux, palliatifs et de réinsertion ;
- la nécessité d'une prise en charge intégrée et multidisciplinaire en coordination avec les prestataires de soins primaires pour permettre la mise en œuvre du programme de l'après cancer ;
- l'anticipation et la gestion des effets indésirables tardifs et d'ordre psychosocial liés aux cancers et aux traitements contre le cancer touchant spécifiquement les enfants, adolescents et jeunes adultes ;
- la recherche dans le domaine de l'après-cancer afin de collecter des données sur les effets indésirables tardifs, l'impact et le rapport coût-efficacité des soins de soutien, de la réinsertion et des soins palliatifs et psychosociaux.

L'Institut national du cancer est également impliqué dans le WP9 dont l'objectif est de produire des conseils et 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. Le WP9 aborde notamment les questions liées à :

- la planification et l'introduction progressive et supervisée des programmes de dépistage actuellement recommandés, dans les régions où ceux-ci font défaut ;
- la modification et la réorganisation des programmes de dépistage existants en incluant de nouveaux tests, traitements, les processus et les modèles organisationnels ;

- le développement d'outils d'évaluation stratégiques pour permettre l'élaboration de politiques publiques axées sur de nouveaux programmes de dépistage du cancer (autres que les programmes de dépistage des cancers du sein, du col de l'utérus et des cancers colorectaux).

Le chapitre actuel du guide intègre 8 recommandations sur la gouvernance (structure, procédure d'assurance qualité, cadre législatif), l'organisation (mise en œuvre phasée, missions et ressources) et l'évaluation (articulation et indicateurs de qualité et d'efficacité, économie de la santé et suivi des bénéfices-risques) du dépistage.



TRANSCAN-2 prolonge son mandat européen désormais bien établi dans le domaine de la recherche translationnelle, avec le lancement de son 2^e appel à projets.

L'ERA-Net TRANSCAN-2 est un réseau européen unique en son genre rassemblant des agences de financement de la recherche, ministères et associations caritatives de 15 pays européens, 3 pays associés et d'un pays tiers (Taiwan). Ce réseau permet de soutenir des projets collaboratifs transnationaux d'envergure dans le domaine de la recherche translationnelle sur le cancer. Établi avec le soutien de la Commission européenne, dans le prolongement de TRANSCAN-1, TRANSCAN-2 a pour objectif d'assurer la coordination des programmes nationaux de financement de la recherche translationnelle en cancérologie au-delà des enjeux ou intérêts nationaux.

TRANSCAN-2 fonctionne comme une plateforme pour les organismes impliqués, en permettant de coordonner leurs financements par le biais d'appels à projets de recherche conjoints, offrant ainsi aux scientifiques une opportunité de collaborer à travers l'Europe, avec des financements alloués selon les dispositions nationales qui leur sont familières. La recherche de l'excellence qui anime le réseau TRANSCAN1&2 depuis son lancement est garantie par un comité de sélection indépendant réunissant des experts internationaux de haut niveau en charge de l'évaluation des projets. Depuis 2011, TRANSCAN 1&2 a permis le lancement de 5 appels à projets conjoints et le financement de 46 projets de recherche collaboratifs. Les résultats du 5^e appel à projets sont attendus pour la fin d'année.

TRANSCAN-2 confère une attention particulière à œuvrer en étroite collaboration avec son Conseil scientifique consultatif

qui rassemble des scientifiques éminents dont les avis et recommandations servent de base pour guider les décisions stratégiques du réseau.

Au sein de TRANSCAN-2, l'Institut national du cancer est leader du WP4 en charge de définir la stratégie du réseau et ses priorités de recherche. L'INCa y coordonne en particulier le développement de liens avec des initiatives européennes et internationales majeures, ainsi que le suivi de leurs résultats au profit du réseau.

Le mandat de l'Institut à la présidence du réseau a été renouvelé en 2016.



Le groupe d'experts sur le cancer de la Commission européenne Réunis au sein du groupe d'experts sur le cancer de la Commission européenne, les États membres de l'Union européenne et des représentants des parties prenantes préparent les prochaines étapes de mise en œuvre des actions concertées sous l'égide du programme santé de l'Union européenne.

L'Institut national du cancer a été mandaté par les autorités sanitaires pour représenter la France au sein du groupe d'experts sur le cancer créé par la Commission européenne en application de la décision prise en juin 2014 (2014/C167/05). Ce groupe a pour mission d'assister la Commission, à sa demande, dans son travail de conception d'instruments législatifs, et d'élaboration de recommandations dans la lutte contre le cancer. Des représentants des pays membres de l'Union européenne, de l'espace économique européen, et de l'association européenne de libre-échange participent à ce groupe, ainsi que des représentants d'organisations de patients, d'organisations européennes et internationales actives dans le domaine de la prévention du cancer, et d'associations européennes professionnelles ou scientifiques. La dernière session de travail du groupe a eu lieu à Luxembourg en février 2016. En accord avec la feuille de route définie, cette session a examiné l'état d'avancement des différentes actions en matière de lutte contre le cancer, afin d'émettre un avis quant au renforcement du cadre européen actuel en matière de lutte contre le cancer et des moyens à mettre en œuvre pour atteindre cet objectif à travers le programme santé de l'Union européenne.

5.3. ENGAGEMENTS INTERNATIONAUX DE L'INCa



Le précédent président de l'INCa a été invité à siéger au sein du Comité stratégique consultatif de l'Alliance mondiale pour la génomique et la santé.

Le précédent président de l'Institut national du cancer a eu l'opportunité de siéger au sein du Comité stratégique consultatif de l'Alliance mondiale pour la génomique et la santé (GA4GH; <http://genomicsandhealth.org/>), qui comprend les Directeurs des institutions hôtes, des principaux bailleurs de fonds de l'Alliance (NIH, Wellcome Trust) et des leaders mondiaux œuvrant dans différents domaines. En acceptant ce mandat, l'Institut entend s'inscrire dans la dynamique créée par l'Alliance et contribuer

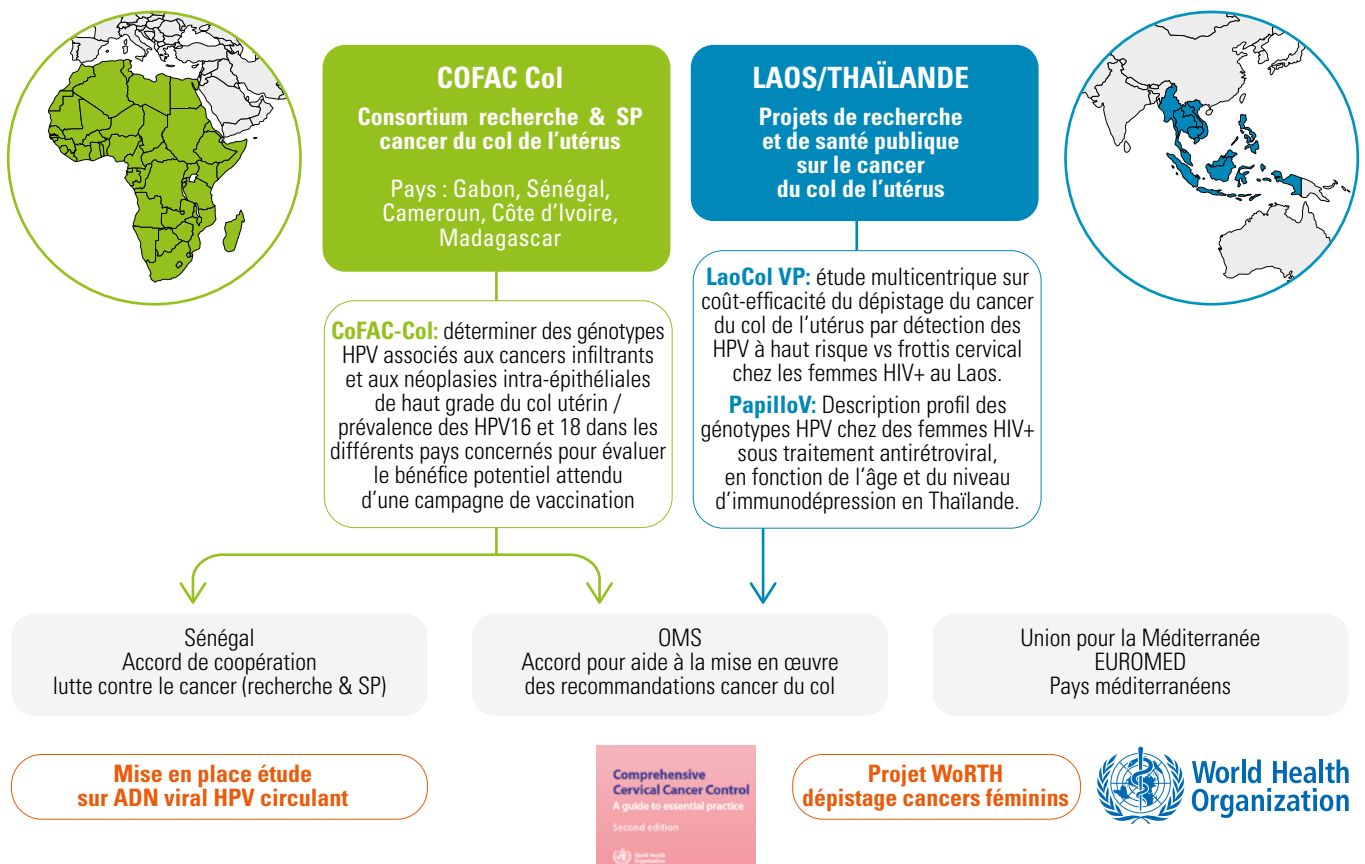
pleinement aux objectifs de mise en œuvre du partage des données génomiques et cliniques.

L'Alliance GA4GH a été constituée pour contribuer à accélérer les retombées de la médecine génomique en santé humaine. Celle-ci compte aujourd'hui 371 organisations membres issues de 35 pays partenaires dans les domaines de la santé, de la recherche, de la défense des droits des malades, des sciences de la vie et des technologies de l'information. Les membres de cette initiative travaillent à l'harmonisation des pratiques et l'élaboration d'un cadre commun afin de permettre un partage sécurisé et responsable des données génomiques et cliniques.

Programme international INCa de lutte contre le cancer du col de l'utérus

Le programme international de lutte contre le cancer du col de l'utérus développé par l'INCa prend de l'ampleur avec

Fig. 38. Programme international de l'INCa de lutte contre le cancer de l'utérus



L'engagement actif de 5 pays d'Afrique subsaharienne, 2 pays asiatiques et la collaboration 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, piloté par l'OMS dans le cadre de la lutte contre les maladies non transmissibles. 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'Institut national du cancer a développé au cours des dernières années plusieurs initiatives en Asie et en Afrique menées en collaboration avec les professionnels locaux. La figure 38 présente un aperçu de ce programme global.

Asie

En Asie, les 2 projets de recherche cofinancés par l'Institut ciblent les femmes infectées par le VIH en Thaïlande et au Laos, avec pour objectif de collecter des données et renforcer les capacités dans la lutte contre le cancer du col de l'utérus dans les pays. Une collaboration s'est établie entre leurs investigateurs principaux et une réunion conjointe internationale a été organisée en juin 2016 à Chiang Mai, avec le soutien de l'Institut, pour discuter avec les autorités sanitaires des pays des résultats obtenus et de la mise en œuvre des objectifs de santé publique.

Thaïlande : le programme de recherche « PapilloV - Infections par le HPV et lésions associées du col de l'utérus chez les femmes thaïlandaises atteintes du VIH » se termine.

Le principal objectif de l'étude PapilloV était de remédier au manque d'information concernant l'écologie virale du HPV et les facteurs de risque associés au cancer du col de l'utérus chez les femmes infectées par le VIH en Thaïlande, en évaluant la prévalence, l'incidence et le taux de clairance des infections par HPV et des lésions associées du col de l'utérus. L'étude devait également fournir la répartition des génotypes HPV impliqués et évaluer les autres facteurs de risque des lésions du col de l'utérus. En termes de santé publique l'objectif était d'aider à la conception d'algorithmes de dépistage pour la détection précoce du cancer du col de l'utérus en s'appuyant sur l'identification des HPV de haut risque (HPV-HR), et permettre l'évaluation d'une politique vaccinale dans cette population spécifique.

Cette étude a été menée au sein de la cohorte PHPT (PHPT est une unité de recherche internationale de l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD) en France et de la Faculté des Sciences

Médicales Associées de l'Université de Chiang Mai en Thaïlande). Le suivi des femmes comportait un frottis cervico-génital et un test HPV annuels. Un traitement et un suivi plus intensif étaient proposés aux femmes présentant des lésions du col de l'utérus ou des infections HPV de haut risque. Entre février 2012 et juin 2013, 829 femmes à travers le pays ont été incluses dans l'étude par les 24 hôpitaux publics y participant. À l'inclusion, ont été pratiqués : un examen gynécologique, un prélèvement pour le génotypage des HPV ainsi qu'un frottis cervico-vaginal pour le dépistage des lésions du col de l'utérus. Ces examens ont été répétés tous les ans pendant 3 ans. Au démarrage de l'étude, 26% des femmes présentaient des infections aux HPV, dont 18% de HPV de haut risque. Les génotypes HPV52, HPV39, HPV51, HPV16 et HPV18 ont été identifiés respectivement dans 20%, 14%, 14%, 12% et 5% des cas d'infection par HPV de haut risque.

Laos : le programme de recherche LaoCol-VP délivre ses premiers résultats.

LaoCol-VP est une étude collaborative menée par le Centre d'Infectiologie Christophe Mérieux de Vientiane et le Centre de lutte contre le VIH (CHAS) du Laos, dont l'objectif est de mesurer le ratio coût-efficacité du dépistage du cancer du col de l'utérus par détection des papillomavirus à haut risque *versus* le frottis cervical chez les femmes infectées par le VIH au Laos. L'étude prévoit également de comparer la performance des tests careHPV™ et des frottis cervicaux pour le dépistage des lésions CIN2+ et d'évaluer la prévalence des différents types de HPV oncogènes chez les femmes infectées par le VIH au Laos. Il s'agit d'une étude transversale multicentrique impliquant les 4 principaux hôpitaux du Laos, qui a aussi pour objectif de renforcer la sensibilisation et développer les capacités des professionnels dans tout le pays.

644 femmes sont actuellement incluses dans l'étude. Après le recueil du consentement éclairé des patientes, un test careHPV™, un frottis cervical, une colposcopie, avec si nécessaire une biopsie et un génotypage HPV sous PapilloCheck™, sont pratiqués. Les résultats sont analysés séparément. Les résultats préliminaires de l'étude montrent 35% de tests careHPV™ positif et 19% de colposcopie anormale. Parmi ceux-ci, on retrouve 52 lésions CIN1 (41%), 43 lésions CIN2+ (34%) et 5 cancers invasifs. La technique CareHPV™ présente une meilleure sensibilité mais une moins bonne spécificité en comparaison au frottis cervical pour la détection des lésions CIN2+. Les génotypes HPV16, HPV52, HPV68, HPV51 et HPV18 ont été respectivement identifiés dans 18%, 18%, 16%, 14% and 8% des cas de HPV de haut risque.

Cette étude est cofinancée par l'Institut national du cancer et la Fondation Mérieux.

Afrique

COFAC-Col : le consortium africain de lutte contre le cancer du col de l'utérus renforce les liens entre acteurs nationaux et capacités du réseau.

Le consortium africain de lutte contre le cancer du col de l'utérus (COFAC-Col) a été créé par l'Institut national du cancer en 2013 avec cinq pays francophones (le Sénégal, la Côte d'Ivoire, le Gabon, le Cameroun et Madagascar) lors du congrès de l'Organisation Africaine d'Enseignement et de Recherche sur le Cancer (AORTIC). La priorité actuelle du réseau est de déterminer la nature des génotypes HPV associés aux cancers infiltrants et aux néoplasies intra-épithéliales de haut grade du col utérin dans une série significative de cas dans chacun des pays. À travers cette initiative, l'INCa finance les projets de recherche suivants dans chacun des pays :

- Gabon : épidémiologie moléculaire et prévalence des papillomavirus humains (HPV) dans les lésions précancéreuses et cancer du col de l'utérus dans la population féminine du bassin du Congo ;
- Sénégal : prévalence des HPV oncogènes dans les lésions CIN2+ ;
- Côte d'Ivoire : génotypage des séquences d'ADN de papillomavirus humains associées aux néoplasies du col utérin ;
- Cameroun : prévalence et diversité génétique des papillomavirus humains oncogènes dans les lésions précancéreuses et les cancers invasifs du col de l'utérus ;
- Madagascar : génotypage des papillomavirus humains associés aux néoplasies du col utérin.

Les projets de recherche sont mis en œuvre dans le cadre du réseau sur la base d'un modèle de travail partagé, comprenant des protocoles de recherche standardisés et la discussion des problèmes méthodologiques et techniques rencontrés lors de téléconférences organisées par l'Institut. La co-coordination du réseau est assurée par l'Institut de Cancérologie de Lorraine. Une base de données commune a été conçue par le Coordinateur du réseau, l'Institut Joliot Curie de Dakar, au Sénégal, pour permettre la collecte et la centralisation des données issues de chaque pays. Dans chacun des pays l'équipe projet est composée de virologues, d'oncologues, de pathologistes et d'épidémiologistes qui travaillent également de façon transversale dans le cadre de groupes de travail inter-pays dédiés.

Le réseau COFAC-Col a atteint ses premiers objectifs et les premiers résultats ont été partagés :

- Gabon, 93 patientes ont été incluses parmi lesquelles on retrouve 57 cas de cancers et 20 lésions CIN3. Les résultats préliminaires indiquent la présence d'HPV 16 & 18 dans 19 échantillons ;
- Sénégal, 168 patientes ont été incluses et les examens pathologiques effectués sur 120 échantillons. On note la présence de 101 cancers, 3 adénocarcinomes et 3 CIN3. 44 échantillons ont été analysés pour détecter la présence d'HPV et 23 ont été détectés positifs. Les résultats préliminaires au Sénégal indiquent la présence d'HPV 16 (14 échantillons), HPV45 (3 échantillons), HPV 18 (2 échantillons) et HPV 31, 33, 35 et 39 respectivement dans 1 échantillon chacun ;
- Cameroun, 40 patientes ont été incluses, 22 échantillons ont été analysés et les résultats préliminaires montrent la présence de HPV16 dans 4 échantillons ;
- Côte d'Ivoire, les équipes travaillent actuellement sur l'analyse rétrospective de 50 échantillons ;
- Madagascar, l'étude rétrospective en cours porte sur l'analyse de 448 échantillons. Depuis le début de l'étude, 160 échantillons ont été amplifiés, dont 122 carcinomes épidermoïdes et 14 CIS 2 ou 3. Les premiers résultats montrent la présence d'HPV9 dans 10 échantillons, HPV16 dans 3 échantillons, HPV18 dans un échantillon et HPV45 dans 11 échantillons.

Une lettre à l'éditeur intitulée « COFAC-Col : une initiative en réseau pour la lutte contre le cancer du col de l'utérus dans 5 pays d'Afrique francophone » vient d'être publiée dans l'édition de mai 2016 de la revue *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*¹.

Prochaines étapes du programme

- Étude de faisabilité sur l'utilisation de **biopsies liquides pour la détection** des HPV devrait être menée au Sénégal.
- Collaboration avec l'OMS pour aider à la **transition vers des actions en santé publique**.
- L'Institut national du cancer finance les premières étapes d'un projet ambitieux en santé dans le cadre de l'Union pour la Méditerranée (UPM) porté par le Centre collaborateur OMS pour la détection précoce et le dépistage du cancer.

1 – Berthet N. et al. (2016). COFAC-Col : a cervical cancer control networking initiative in five French-speaking African countries. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 25, 1004-1005. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-1248

Une étude de faisabilité sur l'utilisation de biopsies liquides pour la détection des HPV devrait être menée au Sénégal.

Une étude conjointe entre l'Institut de Cancérologie de Lorraine et l'Institut Joliot-Curie de Dakar utilisera le test en biopsie liquide CaptHPV pour détecter la présence d'ADN HPV circulant. Cette étude repose sur des publications récentes démontrant la possibilité de détecter la présence d'ADN viral dans le sérum de patients atteints de cancer associé à un HPV, quel qu'en soit le stade, via l'utilisation de la PCR digitale (*Journal of Pathology*, 2016, *Nature Partner Journal Genomic Medicine*, 2016). Face à l'intérêt croissant de l'utilisation de la biopsie liquide comme test de dépistage, l'étude qui sera menée au Sénégal permettra ainsi de démontrer que ce test est en mesure de détecter les génotypes de HPV présents dans une population de patients au Sénégal. Cette étude novatrice est construite comme une sous-unité de l'étude en cours en France dont l'objectif est d'évaluer la spécificité et la sensibilité de ce test dans des conditions réelles.

Collaboration avec l'OMS pour aider à la transition vers des actions en santé publique.

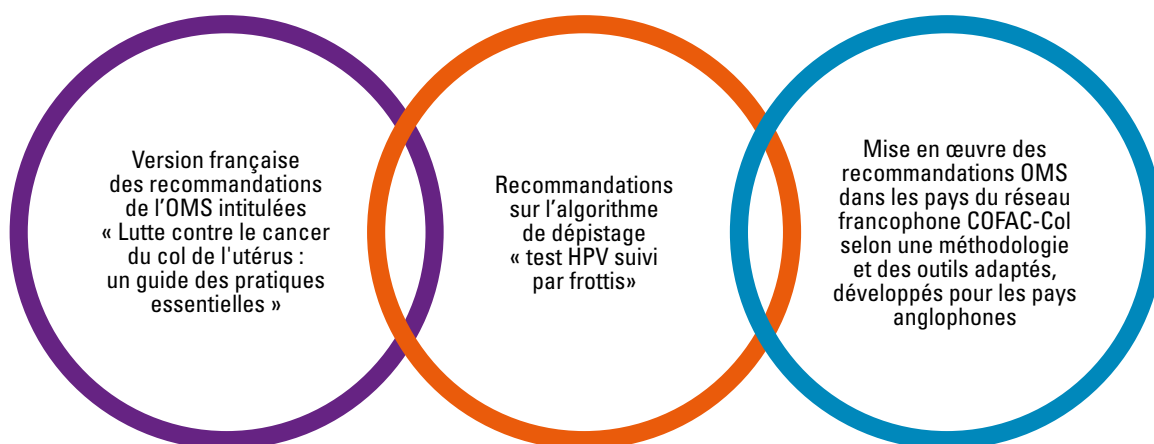
L'Institut national du cancer a signé un accord avec l'Organisation mondiale de la santé – Département de la recherche et de la santé

de la reproduction. Cet accord vise 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 et bas.

Cet accord comprend trois objectifs complémentaires :

- La traduction et la publication d'une version française des recommandations de l'OMS intitulées « Lutte contre le cancer du col de l'utérus : un guide des pratiques essentielles », afin d'en faciliter l'appropriation par les pays francophones ;
- L'élaboration de recommandations sur l'algorithme de dépistage « test HPV suivi par frottis », pertinent pour de nombreux pays, ayant développé des capacités en cytologie et initié des programmes de dépistage utilisant le test de Papanicolaou ;
- Le soutien technique à la mise en œuvre des recommandations OMS dans les pays du réseau COFAC-Col. La méthodologie et les outils développés pour les pays anglophones seront adaptés au contexte des pays francophones du réseau COFAC-Col, afin de permettre une mise à niveau des programmes de lutte contre le cancer du col de l'utérus, dans une approche cohérente et homogène.

Fig. 39. Les objectifs complémentaires de l'accord entre l'INCa et l'OMS



Un atelier sera organisé conjointement par l'INCa et l'OMS avec la participation des équipes du réseau COFAC-Col, des représentants des autorités sanitaires des pays impliqués, et des experts internationaux. Une assistance technique adaptée aux

besoins de chaque pays sera assurée par l'OMS afin de faciliter la mise en œuvre des recommandations (rédaction de stratégies nationales, plans de formation pour les personnels de santé, etc.).

L'INCa finance les premières étapes d'un projet ambitieux en santé dans le cadre de l'Union pour la Méditerranée (UPM) porté par le Centre collaborateur OMS pour la détection précoce et le dépistage du cancer.

Ce projet s'inscrit dans la stratégie globale mise en place par l'Institut national du cancer avec les pays du sud sur le cancer du col de l'utérus. Il s'agit de son volet méditerranéen dans le cadre duquel l'INCa a signé un accord de partenariat avec le Centre collaborateur OMS pour la détection précoce et le dépistage du cancer. Cet accord permet la mise en œuvre d'une étude intitulée « Étude et vérification d'une stratégie de recrutement convenable pour les femmes admissibles au programme de dépistage précoce du cancer du col utérin et du cancer du sein, dans 3 pays de la zone méditerranéenne, membres du projet Euromed ».

Cette étude représente les premières étapes d'un projet ambitieux qui vient d'être labélisé par l'Union pour la Méditerranée (« WoRTH », premier projet adopté en santé par les 43 pays). L'étude sera par ailleurs menée dans le cadre du réseau EUROMED dont l'objectif est la promotion de programmes de dépistage et de détection précoce du cancer dans les pays du bassin méditerranéen, non-membres de l'Union européenne. Ce projet sera développé 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. Cette stratégie sera élaborée en accord avec les plans et politiques publiques nationales ainsi qu'en étroite collaboration avec les autorités sanitaires nationales et les professionnels de santé.

L'INCa et le Centre national du cancer chinois signent un protocole d'entente

L'Institut national du cancer et le Centre national du cancer chinois (NCC) ont signé en juin 2016 un protocole d'entente. Par cet accord, les deux institutions souhaitent développer leur collaboration dans le domaine de la lutte contre le cancer. L'objectif est d'échanger sur la mise en œuvre au niveau national et régional des plans cancers en incluant les enjeux de gouvernance et d'évaluation d'impact. La visite de la délégation chinoise à l'INCa a également permis de discuter du domaine de la médecine personnalisée.



© Institut National du Cancer, 2016

Dans le cadre de l'accord signé par les autorités de santé de la France et du Brésil, l'INCa a reçu une délégation de l'Institut national du cancer brésilien menée par son directeur général adjoint.

L'INCa a eu le privilège de recevoir la visite d'une délégation de l'Institut national du cancer brésilien, début juin 2016, dans le cadre de la mise en œuvre de l'accord-cadre signé entre les autorités de santé des deux pays. Les échanges ont porté sur

la stratégie de soutien à la recherche et le déploiement de la médecine personnalisée en France. La visite de la plateforme de biologie moléculaire de l'HEGP a permis à la délégation d'appréhender les aspects organisationnels du dispositif mis en place par l'Institut national du cancer. Des domaines de collaboration ont été évoqués, notamment la mise en place d'un réseau collaboratif sur le diagnostic moléculaire.

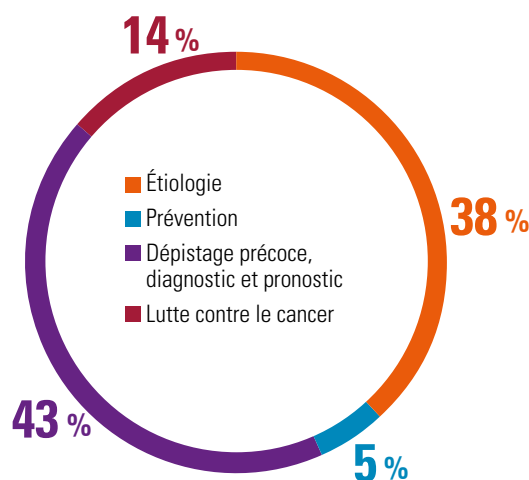


© Institut National du Cancer, 2016

Investissement global de l'INCa dans les programmes internationaux

Le soutien aux programmes internationaux de l'Institut national du cancer s'élève à 1,41M€. Selon la classification CSO, l'Institut finance principalement les projets de recherche sur l'étiologie (génotypage des HPV) et la détection précoce (Figure 40).

Fig. 40. Répartition des programmes internationaux soutenus par l'INCa, selon la classification CSO



6

ÉTUDE BIBLIOMÉTRIQUE, ÉVALUATION ET BILAN
DES INVESTISSEMENTS DE LA RECHERCHE

L'Inserm a conduit une étude bibliométrique pour l'ITMO Cancer-Aviesan pour mesurer la production française dans le domaine du cancer¹.

Cette étude bibliométrique est l'un des éléments clés dans la méthodologie que l'Institut national du cancer propose pour l'évaluation de l'impact de ses financements, la détection de l'innovation et des sujets de recherche émergents, ainsi que pour la définition des priorités de recherche.

6.1. ANALYSE BIBLIOMÉTRIQUE

6.1.1. POSITION DE LA FRANCE DANS LA RECHERCHE MONDIALE

Sur la période 2011-2015, le Monde a publié, tous domaines confondus, 7 287 402 articles, lettres et revues référencés dans la base du Web of Science core collection. Parmi ces publications, 2 898 196 portent sur le domaine biomédical.

Classée en nombre de citations, la France se situe à la 5^e place mondiale de tous domaines confondus et 6^e dans le domaine biomédical (Tableaux 33 et 34).

Tableau 33. Indicateurs des 8 pays les plus cités dans le monde, tous domaines confondus (2011-2015)

Pays	Nombre d'articles	Nombre de citations	Rang	% collaborations internationales	% collaborations industrielles	% articles les plus cités*
États-Unis	1 950 126	16 857 823	1	35,0	2,4	1,78
Chine	1 087 509	6 177 386	2	23,9	0,8	1,06
Royaume-Uni	554 916	4 862 800	3	54,1	2,9	2,04
Allemagne	516 943	4 478 616	4	52,3	3,2	1,75
France	360 290	2 960 932	5	55,0	3,3	1,65
Canada	321 593	2 642 480	6	50,6	2,0	1,79
Japon	399 570	2 509 770	7	28,6	2,2	0,84
Italie	319 739	2 475 465	8	46,2	1,9	1,47
Monde	7 287 402	43 989 737		22,7	1,4	0,96

(*) Correspond au 1^{er} centile des publications les plus citées d'un domaine selon le classement ESI domains.

1 – Thomson-Reuters propose plusieurs classements thématiques. Les deux utilisés dans cette étude sont :

- Web of Science (WoS Categories) qui compte 250 catégories : chaque journal peut être attribué à plusieurs catégories. Les publications se positionnant dans le 1^{er} centile des publications les plus citées d'une catégorie sont nommées « Documents in Top1% »
- Essential Science Indicators (ESI domains) qui compte 22 grands domaines : un journal n'est attribué qu'à un seul domaine. Les publications se positionnant dans le 1^{er} centile des publications les plus citées d'un domaine sont nommées « Highly Cited papers »

Tableau 34. Indicateurs des 8 pays les plus cités dans le monde dans le domaine biomédical (2011-2015)

Country	Nombre d'articles	Nombre de citations	Rang	% collaborations internationales	% collaborations industrielles	% articles les plus cités*
États-Unis	959 255	9 527 928	1	31,8	2,6	1,79
Royaume-Uni	253 003	2 625 041	2	52,1	3,7	2,25
Allemagne	220 218	2 124 819	3	48,0	4,1	1,88
Chine	289 208	1 571 103	4	24,4	3,7	0,53
Canada	143 417	1 426 538	5	50,3	2,6	2,08
France	136 979	1 356 002	6	47,4	4,0	2,04
Italie	149 753	1 313 466	7	41,3	2,3	1,67
Japon	176 453	1 167 750	8	23,1	1,8	0,70
Monde	2 898 196	20 286 663		21,1	1,5	0,93

 (*) Correspond au 1^{er} centile des publications les plus citées d'un domaine selon le classement ESI domains.

Le pourcentage d'articles les plus cités montre que la France est au-dessus de la moyenne mondiale et est classée 3^e dans le domaine biomédical.

De plus, la France présente d'importantes parts de collaborations avec les partenaires étrangers et industriels dans le domaine

biomédical et dans tous les domaines confondus. Son internationalisation est plus faible dans le domaine biomédical que dans tous les domaines confondus (47% *versus* 55%) mais la part de collaboration avec les industriels est plus élevée (4% *versus* 3,2%).

6.1.2. POSITION DE LA FRANCE DANS LA RECHERCHE SUR LE CANCER

Sur la période 2011-2015, la part mondiale de la recherche sur le cancer représente 12% de l'ensemble des publications scientifiques. Avec 4,7% des publications du domaine cancer, la

France se situe au 7^e rang mondial, en nombre de publications (tableau 35).

Tableau 35. Indicateurs des 8 pays publiant le plus dans le domaine du cancer sur la période 2011-2015

Pays	Nombre total de publications	Nombre de publications sur le cancer	Rang	% de publications dans le corpus cancer
États-Unis	1 950 126	268 034	1	31,52
Chine	1 087 509	136 000	2	15,99
Japon	399 570	60 616	3	7,13
Allemagne	516 943	59 700	4	7,02
Royaume-Uni	554 916	56 606	5	6,66
Italie	319 739	50 298	6	5,92
France	360 290	40 196	7	4,73
Canada	321 593	35 174	8	4,14
Monde	7 287 402	850 283		

Les nombres de publications au Top1 % et au top 10 % correspondent au nombre d'articles parmi les 1 % et 10 % des publications mondiales les plus citées. Les publications dans cette catégorie reflètent la visibilité de la recherche dans un domaine donné.

Visibilité internationale de la France dans la recherche sur le cancer

Dans le corpus des publications les plus citées, la France participe à 11 % des publications d'excellence, ce qui lui permet de se positionner à la 4^e place. Son implication, comme pour les États-

Unis, est plus forte dans le corpus d'excellence que dans le corpus global du domaine du cancer (11 % *versus* 4,7 %), démontrant sa capacité à contribuer aux travaux majeurs du domaine.

Par ailleurs, l'internationalisation des publications dans ce corpus est importante pour l'ensemble, excepté pour les États-Unis et la Chine dont moins de 50 % des publications sont signées avec au moins un partenaire étranger. De plus, la France présente la part la plus importante de publications en partenariat avec des industriels.

Tableau 36. Indicateurs des publications d'excellence (Top1 % Highly Cited Papers*) dans le domaine du cancer (2011-2015)

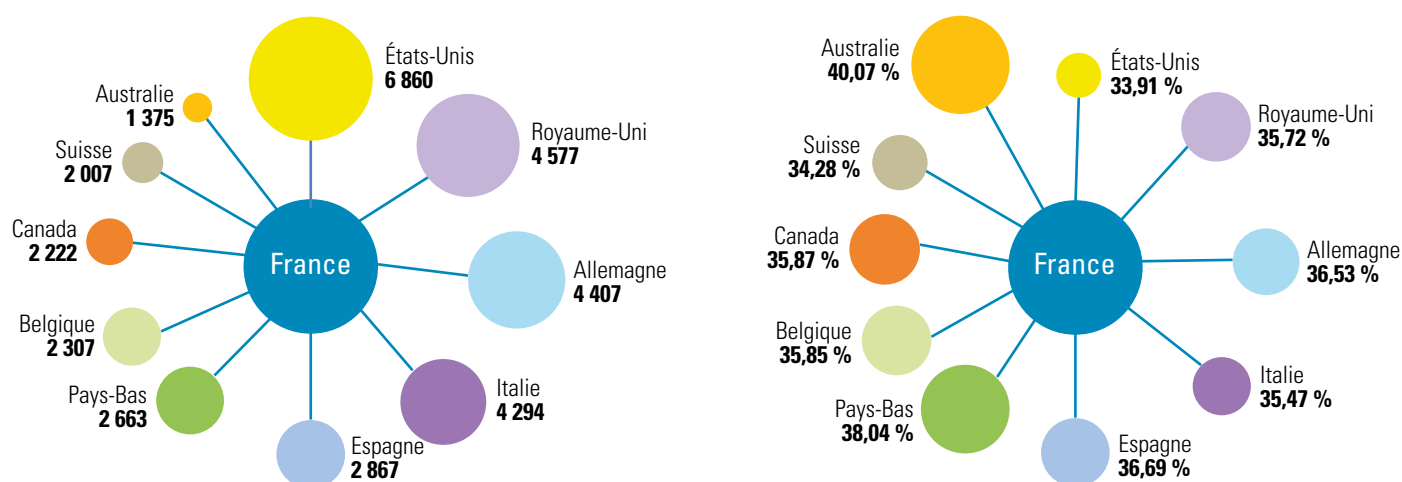
Pays	Nombre de publications	Part dans le corpus (%)	Rang	% collaborations internationales	% collaborations industrielles
USA	6 302	59,7	1	47,8	9,5
United Kingdom	1 764	16,7	2	78,2	15,25
Germany	1 455	13,8	3	83,3	18,08
France	1 162	11,0	4	84,0	19,10
Italy	1 131	10,7	5	85,7	17,06
China	1 084	10,3	6	45,9	6,73
Canada	1 015	9,6	7	84,1	15,37
Netherlands	829	7,9	8	84,2	12,55
World	10 550	100		40,8	6,91

(*) Correspond au 1^{er} centile des publications les plus citées d'une catégorie selon le classement WoS categories.

Les chercheurs français collaborant avec plus de 160 pays. Ces collaborations internationales apportent plus de visibilité à la recherche française car sans partenaires étrangers, la France présente un déficit de visibilité par rapport à la norme mondiale : part Top1 % inférieure à 1 et Part Top10 % inférieure à 10 et sa part de collaboration avec des industriels est plus de 5 fois plus faible sans collaboration internationale (1,4 % *versus* 8 %) (Tableau 36).

La figure 41 présente le nombre de publications et la visibilité de ces dernières pour les 10 principaux partenaires de la France. Les États-Unis sont le 1^{er} partenaire étranger en termes de nombre de publications avec plus de 6 800 publications cosignées sur la période 2011-2015. Les publications issues des collaborations sont plus visibles que la moyenne de l'ensemble des publications de la France dans le domaine du cancer. Les publications cosignées avec l'Australie et les Pays-Bas sont les plus visibles. De plus, la part de participation des laboratoires industriels est la plus importante dans les publications cosignées avec la Belgique (près de 20 %).

Fig. 41. Dix premiers pays partenaires de la France dans le domaine du cancer en nombre de publications (panneau gauche) et en part de publications au Top10%* (panneau droit)



(*) Correspond au dix 1^{ers} centiles des publications les plus citées d'une catégorie selon le classement WoS categories.

Parmi l'ensemble de toutes les publications mondiales, les catégories de recherche (catégories ESI) les plus publiées sont «Clinical Medicine», «Molecular Biology & Genetics» et «Biology & Biochemistry». Ces catégories représentent 78,8% de l'ensemble de toutes les publications.

Dans la catégorie «Clinical medicine» du corpus Cancer, la section Oncology représente 45% des publications. Les principales

spécialités médicales du corpus Cancer qui sont les plus fortement citées sont «Oncology», «Medicine, research and experimental» (qui inclut des journaux généraux comme Nature Medicine, J Exp Med, EMBO, etc.) et «Urology & Nephrology». Par ailleurs, les spécialités «Oncology», «Haematology» et «Medicine, research and experimental» présentent les taux les plus importants de collaborations avec des partenaires étrangers et des partenaires industriels.

Tableau 37. Indicateurs des publications par spécialité médicale (Catégories WoS)

Spécialités médicales (catégories WoS)	Nombre publications	Part dans la catégorie Clinical medicine	Nombre de citations	Indice de citations normé	% publications dans le Top 1 %	% publications dans le Top 10 %	% articles les plus cités	% collaborations internationales	% collaborations industrielles
Oncology	11 333	45,0	168 485	1,9	3,2	15,3	4,4	48,5	8,00
Haematology	2 556	10,2	32 963	1,8	2,7	18,4	3,6	53,7	6,22
Radiology, nuclear medicine	2 537	10,1	16 591	1,2	1,9	11,7	1,0	34,2	2,88
Surgery	2 189	8,7	13 977	1,4	2,5	15,1	0,9	30,2	1,23
Gastroenterology & Hepatology	1 443	5,7	21 693	1,9	3,6	20,8	5,5	41,3	2,49
Urology & nephrology	1 332	5,3	14 557	1,9	3,4	17,0	3,7	38,9	3,83
Medicine, research & experimental	1 261	5,0	14 057	1,5	2,5	17,3	2,9	49,1	5,55
Pathology	1 167	4,6	7 719	1,1	1,9	12,9	1,2	41,1	2,23
Endocrinology & metabolism	1 116	4,4	12 694	1,3	2,2	14,5	2,2	45,5	3,76
Clinical neurology	1 035	4,1	8 355	1,3	1,9	13,9	1,5	38,1	2,71

Source : données adaptées des Indicateurs InCites.

Medicine, Research Experimental comprend les journaux généralistes médicaux du type Nature Medicine, J Exp Med, J Clin Invest, EMBO Molecular Medicine mais aussi Exp Hematol.

Focus thématique : Sciences humaines et sociales et santé publique

Dans le corpus Cancer, la France est classée 6^e avec 5,9% de ses publications portant sur les sciences humaines et sociales et présente la part de publications d'excellence la plus élevée avec plus de 5% de « Highly Cited Papers ».

Les publications françaises portant sur les sciences sociales liées au cancer, dans les journaux de sciences sociales, en oncologie et les journaux dédiés aux essais cliniques présentent les plus importantes parts de publications en collaboration avec des industriels.

Les indicateurs de visibilité montrent que la France est classée 1^{re} pour les publications dans le groupe d'excellence Top 1% dans les journaux de sciences sociales, des essais cliniques et de biologie et 2^e dans les journaux d'oncologie.

Ainsi, la France présente des avantages majeurs dans les domaines des sciences humaines et sociales et santé publique liés au cancer.

6.2. FOCUS : TENDANCES ENTRE 2010 ET 2014 DES PROJETS DE RECHERCHE INTERVENTIONNELLE

Depuis 2010, l'Institut National du Cancer soutient la recherche interventionnelle en santé des populations¹, dans le cadre des Plans Cancer 2 & 3, par un appel à projets compétitif à l'échelle nationale. Ce programme s'est construit sur la base de trois recommandations de l'OMS² :

- améliorer les conditions de vie quotidiennes ;
- lutter contre les inégalités dans la répartition du pouvoir, de l'argent et des ressources ;
- mesurer le problème, l'analyser et évaluer l'efficacité de l'action.

Aujourd'hui en France, le développement de la recherche interventionnelle constitue un enjeu majeur, soutenu dans la Stratégie nationale de santé et dans la Stratégie nationale de recherche. Entre 2010 et 2014, 15 projets interventionnels ont été financés par l'INCa dans le cadre de l'appel à projets recherche interventionnelle en santé des populations pour un budget de 7,3 M€.

Après 5 années de financement, il est apparu important de faire une analyse plus fine des projets soumis et/ou financés (N=63) selon une perspective descriptive et analytique (types d'engagements scientifiques des candidats, tendances méthodologiques et sociologiques).

Les résultats ont montré que la population de chercheurs candidats entre 2010-2014 était équilibrée en ce qui concerne la répartition par sexe (26 femmes et 37 hommes). Tous les diplômes académiques sont représentés. La majorité des porteurs de projets avaient une thèse de doctorat et plus de la moitié possédaient en plus une habilitation à diriger des recherches (HDR). Cela suggère que ce sont plutôt des chercheurs expérimentés qui soumettent des projets à cet appel. Parmi les 7 Cancéropôles, celui d'Ile-de-France et celui du Sud-ouest sont les plus présents, avec respectivement 20 et 21 projets. La durée proposée des projets est majoritairement de 36 mois (46 projets), puis de 24 mois (22 projets), et de 48 mois (10 projets). Dix des projets financés sont prévus pour 36 mois. Ces éléments descriptifs mettent en évidence la diversité des publics ciblés et des partenariats engagés dans les projets de recherche (Figure 42). De

nombreuses disciplines comme l'épidémiologie, les biostatistiques mais aussi les sciences humaines et sociales sont mobilisées dans ces partenariats scientifiques. Une diversité méthodologique est présente dans les projets : quantitatifs (38 projets, dont 3 financés), qualitatifs (4 projets dont un financé) et méthodes mixtes (33 projets, dont 11 financés), ainsi qu'un engagement pour la recherche en prévention.

Il a été difficile d'identifier clairement un modèle logique dans de nombreux projets de recherche. Plusieurs approches théoriques sont parfois utilisées, de différents niveaux d'abstraction : des grandes théories à des modèles conceptuels (ex : modèle conceptuel de la navigation de patients, Fiscella 2011³), ou des théories intermédiaires (ex : théorie du comportement planifié, Ajzen, 1991⁴).

Entre 2010 et 2014, les projets financés ont pour la plupart adopté une approche quantitative. Du point de vue de la lutte contre les inégalités, les interventions sont plutôt concentrées sur le renforcement des individus⁵.

En 2015, les partenariats sont devenus nécessaires dans l'élaboration des projets de recherche (4) entre équipes de recherche de différentes disciplines (sciences humaines et sociales, santé publique, prévention/promotion de la santé, épidémiologie, biostatistique, etc.) et acteurs de terrain (personnel médical, paramédical, social, associations, etc.).

Au regard de ces constats issus de l'analyse, en 2016, le texte de l'appel à projets souligne que les projets doivent justifier des approches théoriques des interventions proposées⁶, et remet au premier plan les projets produisant des savoirs transférables pour lutter contre les inégalités à tous les temps du cancer.

1 – Hawe P., & Potvin L. (2009). What Is Population Health Intervention Research?. *Canadian Journal of Public Health*. Jan-Feb;100, 18-114.

1 – Appel à projets "Recherche Interventionnelle en Santé des Populations". Paris, France : Institut national du cancer ; 2015

2 – Comblé le fossé en une génération : instaurer l'équité en santé en agissant sur les déterminants sociaux de la santé : rapport final de la Commission des Déterminants Sociaux de la Santé. Organisation Mondiale de la Santé Commission des Déterminants Sociaux de la Santé 2010

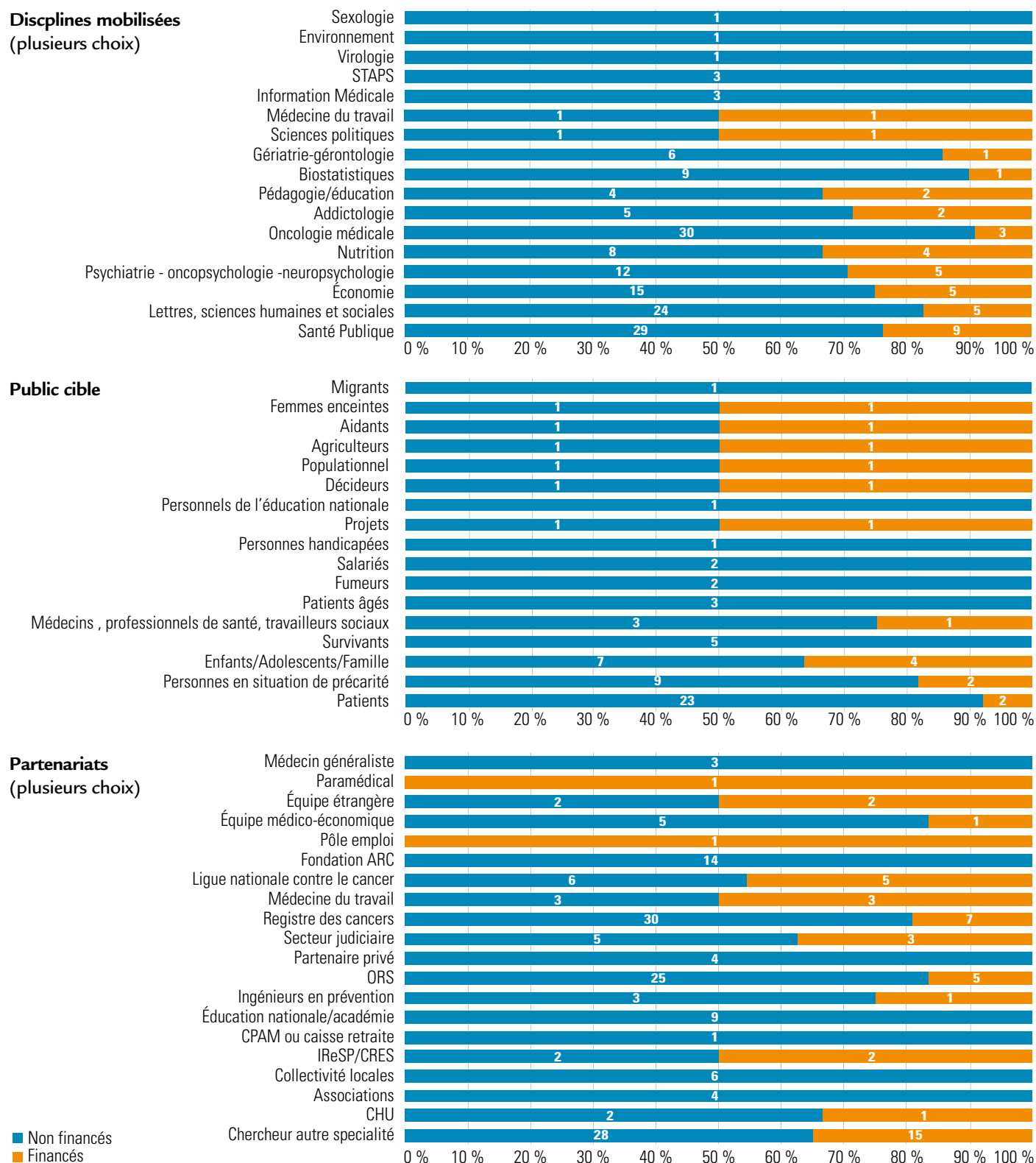
3 – Fiscella K. et al. (2011). Patient-reported outcome measures suitable to assessment of patient navigation. *Cancer*, 117, 3603-3617. doi : 10.1002/cncr.26260

4 – Ajzen, I. (1991). The theory of planned behavior. *Organizational Behavior and Human Decision Processes*, 50, 179-211.

5 – Whitehead M. (2007). A typology of actions to tackle social inequalities in health. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 61, 473-478. doi : 10.1136/jech.2005.037242

6 – Glasgow R.E. et al. (2013). Comparative effectiveness research in cancer : what has been funded and what knowledge gaps remain?. *Journal of the National Cancer Institute*, 105, 766-773. doi : 10.1093/jnci/djt066

Fig. 42. Analyse méthodologique des projets soumis à l'appel à projets de Recherche interventionnelle sur la période 2010-2014 selon les populations ciblées, les disciplines mobilisées et les partenariats



6.3. ÉVALUATION AU NIVEAU INTERNATIONAL

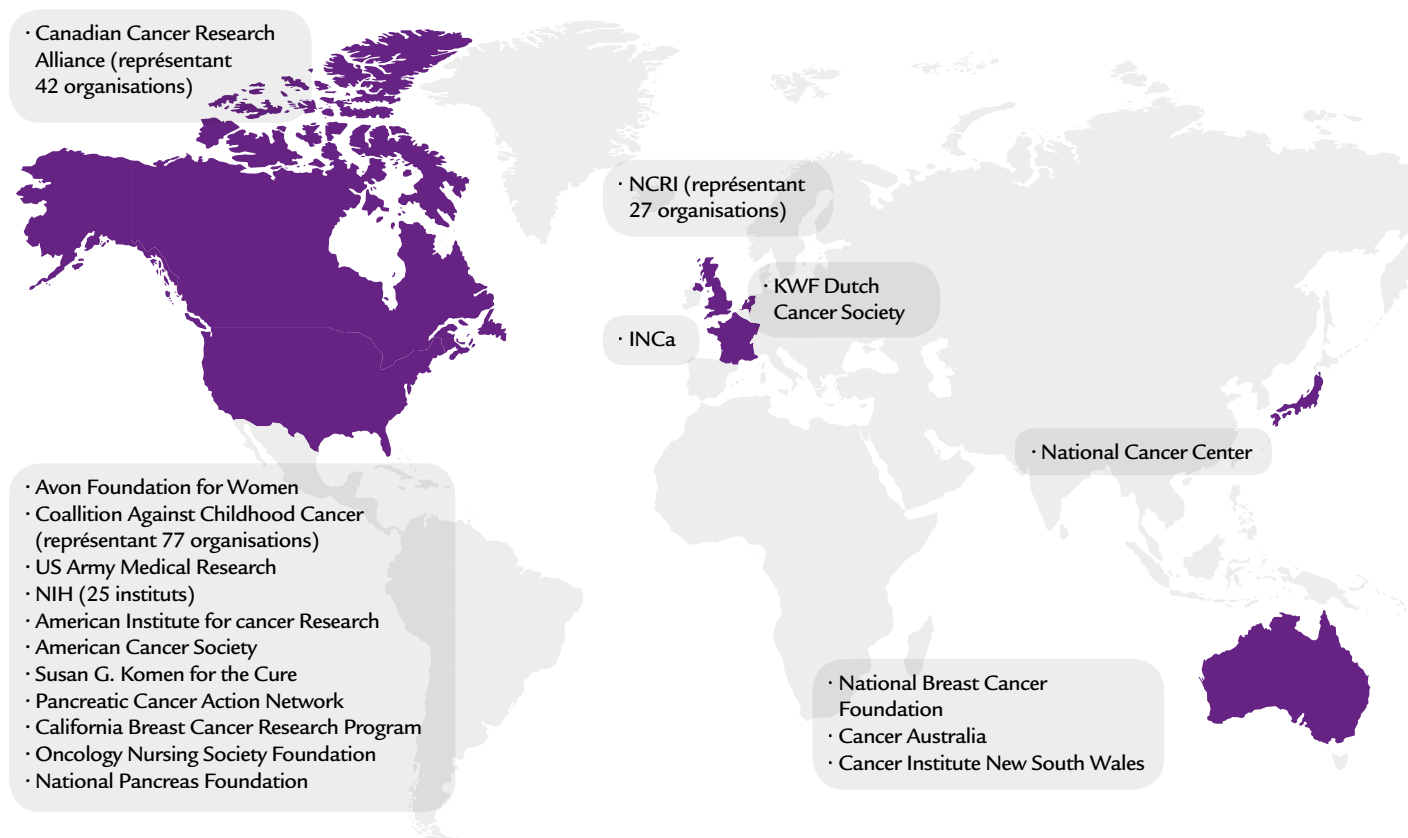


Créé en 2000, ICRP est une alliance des organisations de financement de la recherche sur le cancer qui a pour but d'améliorer et renforcer la collaboration et la coordination stratégique de la recherche contre le cancer, notamment en permettant l'accès à l'information. ICRP regroupe

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.

Fig. 43. Les membres du consortium ICRP



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

organisations impliquées (cf. Annexe 2). Cette classification à 2 niveaux s'articule autour de 6 catégories générales (biologie, étiologie, prévention, dépistage précoce diagnostic et pronostic, traitement, lutte contre le cancer survie et analyse des résultats).

À ce jour, le portfolio ICRP comporte près de 76 777 subventions pour un total de plus de 50 milliards de dollars USD. L'analyse de ces données fournit des informations contextuelles pour les organismes de recherche car ces données permettent aux financeurs de mesurer l'impact de leurs propres investissements, de suivre les tendances nationales et mondiales pertinentes dans leurs propres domaines d'investissement et d'identifier les besoins.

Grâce à ce partenariat, l'Institut national du cancer bénéficie des avantages suivants :

- un engagement dans un réseau international impliquant les grandes institutions de recherche sur le cancer et favoriser ainsi des actions de coordination et la mise en place d'événements scientifiques de grande envergure ;
- la comparaison et l'analyse des types d'études soutenus et les financements au niveau national et international ;
- la possibilité de partager des données et informations relatives à l'évaluation et aux résultats de recherche ;
- la diffusion des projets de recherche financés en France par l'INCa et par ses partenaires (DGOS, la LNCC et la Fondation ARC) ;
- l'accès à un portefeuille d'analyses pour aider à une programmation stratégique et pour comparer sa recherche avec celle des autres pays membres ou d'une autre organisation de recherche ;
- l'occasion de comparer les moyens d'évaluer les résultats de la recherche financée grâce aux informations sur les procédures d'évaluation en vigueur dans les autres institutions et de partager des guides de bonnes pratiques répertoriant des méthodologies testées et approuvées ;
- la possibilité d'obtenir une assistance au développement de bases de données pour structurer son propre portefeuille de projets ;
- l'identification d'experts pour évaluer les projets soumis aux appels à projets.

Ainsi, le consortium ICRP permet à ses membres d'échanger sur les tendances et les stratégies d'investissement, de collaborer, notamment pour identifier et aborder les besoins dans la programmation de la recherche.

Par ailleurs, le consortium publie régulièrement des rapports sur des domaines d'intérêts :

- Tendances des investissements de recherche sur la période 2005-2012 ;
- Rapport méthodologique pour identifier la recherche translationnelle ;
- Rapport sur l'obésité et le cancer ;

- Rapport sur les influences environnementales sur le cancer du sein ;
- Chapitre analytique dans le rapport produit par la Metastatic Breast Cancer Alliance.

D'autres travaux sont en cours à la fois au sein de l'ICRP et en partenariat avec d'autres initiatives internationales visant à lier l'investissement de la recherche sur le cancer aux retombées scientifiques (telles que les publications, brevets) et au niveau du patient.

Faits marquants

L'ICRP a organisé une table ronde, « ICRP : une collaboration internationale permettant l'analyse des financements de la recherche sur le cancer », lors du prestigieux congrès American Evaluation Association, qui s'est tenu à Chicago le 11 novembre 2015, sur les sujets suivants :

- recherche translationnelle : suivi des tendances dans le portfolio ICRP ;
- recherche en prévention : identifier et agir sur les tendances des financements de la recherche ;
- évaluation globale des tendances de financements de la recherche sur le cancer du sein ;
- évaluation du portfolio ICRP sur le cancer du poumon.

6.4. BILAN SUR LES INVESTISSEMENTS DE LA RECHERCHE SUR LE CANCER

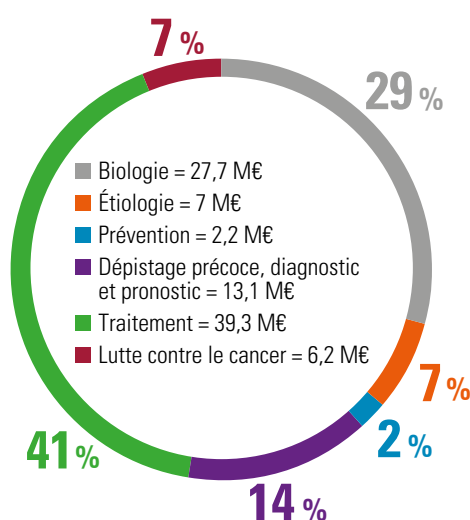
6.4.1. INVESTISSEMENTS DE LA RECHERCHE SUR LE CANCER EN 2015

En 2015, l'Institut national du cancer, le ministère de la Santé (DGOS) et l'Inserm pour l'ITMO Cancer-Aviesan ont alloué une enveloppe pluriannuelle de 95,5 M€ à des projets de recherche retenus à travers des appels à projets compétitifs et des subventions de labellisation. Cette année-là, l'ITMO Cancer-Aviesan a également financé à hauteur de 4,9 M€ des équipements de laboratoires de recherche en cancérologie, qui ne figurent pas dans l'analyse ci-dessous.

La Figure 44 présente la répartition des financements en fonction de la classification CSO. Les projets de recherche en biologie

et traitement du cancer ont constitué les investissements les plus importants (29 % et 41 % respectivement). En revanche, la prévention du cancer ne représente que 2 % du budget.

Fig.44. Répartition des financements pluriannuels des projets de recherche en cancérologie engagés en 2015, selon la classification CSO (INCa, DGOS, ITMO Cancer-Aviesan)



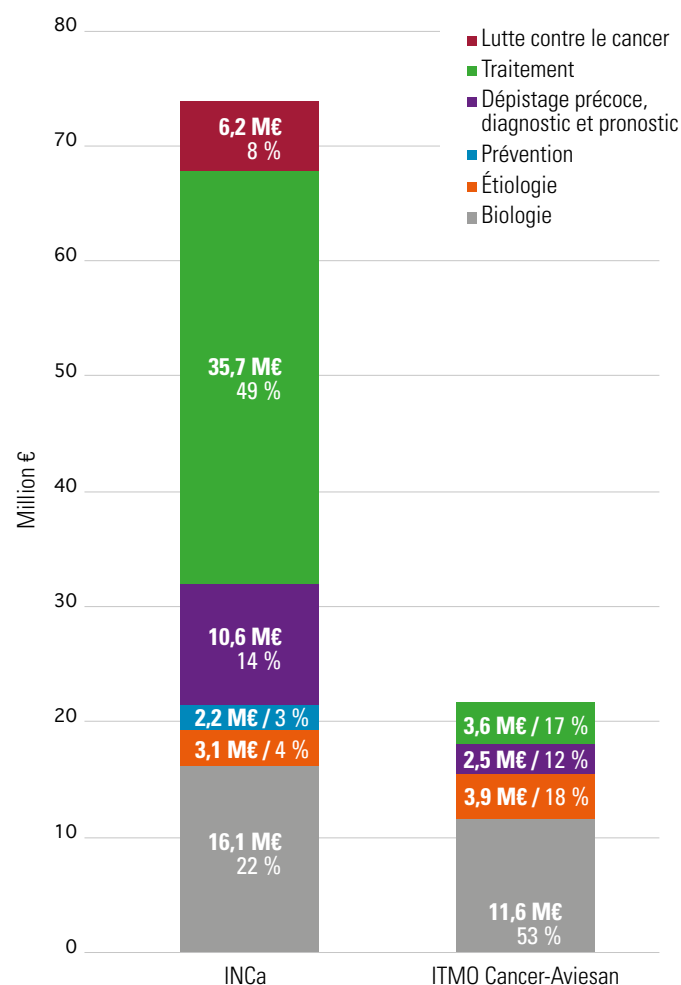
Le budget des appels gérés par l'Institut national du cancer en 2015 s'élève à 73,9 M€, comprenant le financement du ministère de la Santé (DGOS), alors que le budget des programmes placés sous l'égide de l'ITMO Cancer-Aviesan représentent environ 21,6 M€.

La Figure 45 présente la répartition budgétaire des programmes programmés par l'Institut national du cancer et l'ITMO Cancer-Aviesan en fonction de la classification CSO.

La biologie du cancer représente l'investissement le plus conséquent avec 53 % du budget de l'ITMO Cancer-Aviesan, l'étiologie vient en 2^e position avec 18 %, puis le traitement (17 %) et le dépistage précoce (12 %).

Les programmes de l'ITMO Cancer-Aviesan sont essentiellement des appels à projets thématiques portant sur des sujets spécifiques comme la biologie des systèmes ou l'épigénétique, et le soutien aux formations en recherche pluridisciplinaire généralement appliquées au cancer. L'étiologie est couverte par les programmes dédiés à l'étude des risques environnementaux.

Fig.45. Répartition des financements pluriannuels des projets de recherche en cancérologie engagés en 2015 par l'INCa et l'ITMO Cancer-Aviesan selon la classification CSO



Les programmes de l'Institut national du cancer montrent, pour l'année 2015, une répartition différente des financements par rapport aux investissements de l'ITMO Cancer-Aviesan, en lien avec les objectifs des programmes.

Les traitements représentent 49 % du budget annuel alloué et la biologie 22 %. Ces domaines sont au cœur des principaux appels à projets gérés par l'INCa et financés par l'Institut national du cancer et le ministère de la Santé (DGOS).

Il est important de noter que divers programmes et appels à projets contribuent au domaine des traitements : le programme pour la recherche clinique (PHRC-K), les programmes spécifiques pour les essais cliniques de phase précoce, les tests moléculaires associés aux essais sur les molécules innovantes et les thérapies ciblées. Ceci s'inscrit dans le plan pour la médecine de précision, soutenu et développé par l'INCa, conformément aux objectifs du Plan cancer 2014-2019.

Le soutien au dépistage précoce, au diagnostic et au pronostic correspond à 14%, et l'étiologie 4% des programmes gérés par l'Institut national du cancer. Enfin, la lutte contre le cancer, la survie et les résultats de recherche, et la prévention représentent au total 8% du budget consacré à la recherche.

Cette répartition budgétaire reflète le soutien transversal de l'Institut national du cancer apporté à la recherche sur le cancer et la complémentarité des programmes gérés par l'INCa et l'ITMO Cancer-Aviesan.

La Figure 46 présente la répartition des financements attribués en 2015 en fonction des différentes catégories de programmes :

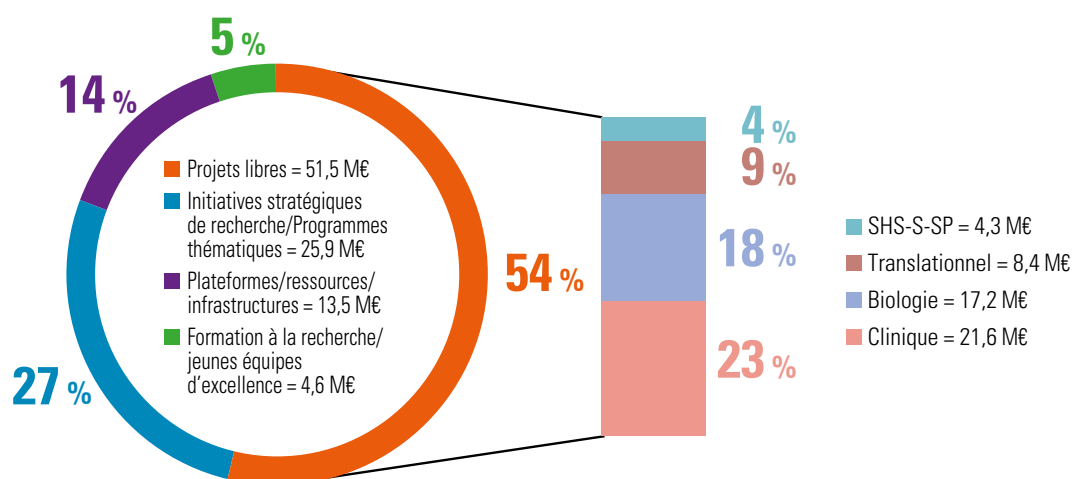
- les projets libres qui concernent les quatre grands domaines de recherche (biologie, recherche translationnelle, recherche

clinique et sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique) ;

- les initiatives de recherche stratégique et les projets thématiques qui incluent les actions de l'INCa visant à soutenir la médecine de précision, les programmes de recherche thématique gérés par l'ITMO Cancer - Aviesan, et les projets portant sur un type de tumeur en particulier à travers le programme de recherche intégrée soutenu par l'INCa, la Fondation ARC et la LNCC ;
- les plateformes, les ressources et les infrastructures ;
- la formation à la recherche et le soutien aux jeunes équipes d'excellence qui couvre en particulier le programme ATIP-Avenir et la formation en recherche translationnelle.

Cette figure montre que 54% du budget alloué a été consacré à des appels à projets libres compétitifs, gérés par l'INCa, tandis que les appels à projets thématiques lancés par l'ITMO Cancer-Aviesan et les initiatives stratégiques de recherche clinique soutenues par l'Institut national du cancer ont représenté 27% du financement total en 2015.

Fig. 46. Répartition des financements pluriannuels de la recherche sur le cancer en 2015 par type de programme : 95,5 M€



6.4.2. INVESTISSEMENTS DE LA RECHERCHE SUR LE CANCER SUR LA PÉRIODE 2007-2015

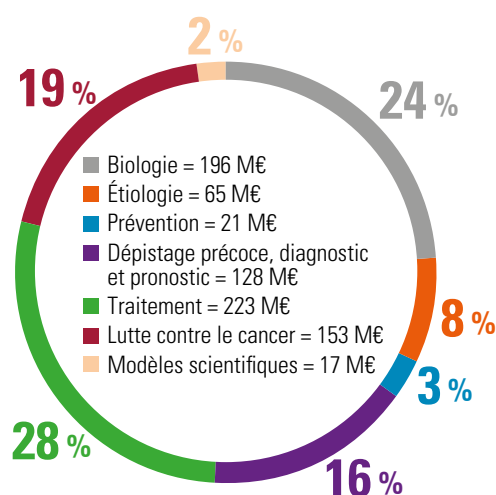
Depuis 2007, 2 071 projets et candidatures ont été financés dans le cadre des différents appels à projets compétitifs et des appels à candidatures de labellisation pour un montant total de 803,40 M€.

La figure 47 présente la répartition des projets et des infrastructures financés en fonction des catégories CSO, et souligne l'importance des domaines du traitement et de la biologie qui représentent, respectivement, 28% et 24% des investissements de la recherche liée au cancer.

Les projets sur les questions relatives à la lutte contre le cancer et la survie comptent pour 20 % du financement total sur cette période. En effet, 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 16 % 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 ciblé.

Fig. 47. Répartition des financements pluriannuels de la recherche sur le cancer sur la période 2007-2015 selon la classification CSO : 803 M€



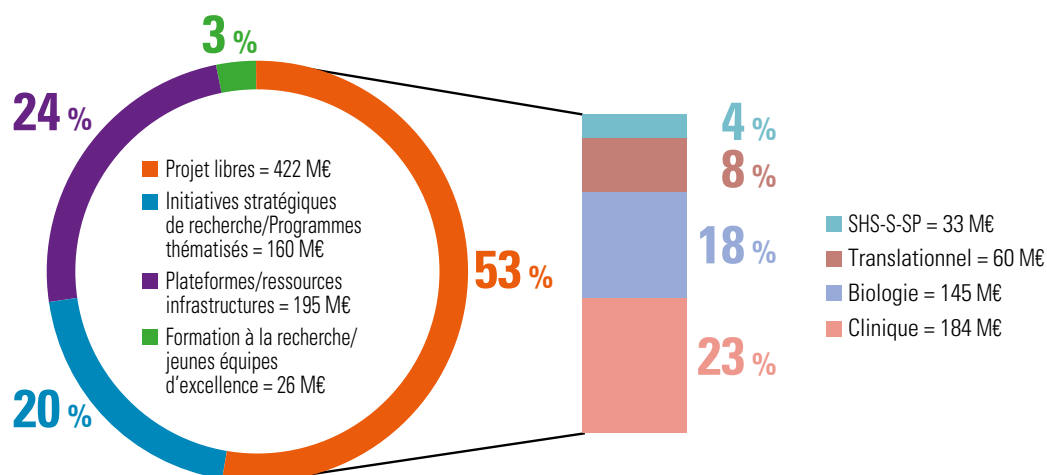
La Figure 48 présente la répartition du financement 2007-2015 par programme.

Les appels à projets libres associés aux quatre grands domaines de recherche (biologie, recherche translationnelle, recherche clinique et sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique) constituent au total 53 % des investissements réalisés entre 2007 et 2015, soit environ 422 M€.

Il est important de noter que le soutien apporté aux ressources et aux infrastructures représente un quart du financement total, soit environ 195 M€, soulignant ainsi la volonté de renforcer le cadre organisationnel et la coordination des activités de recherche sur le cancer.

Le soutien de la formation en recherche sur le cancer et des jeunes chercheurs compte pour 3 % du budget total consacré en 2007-2015, soit environ 26 M€.

Fig. 48. Répartition des financements pluriannuels de la recherche sur le cancer sur la période 2007-2015, par programme : 803 M€



La stratégie de financement de la recherche de l'Institut national du cancer, s'inscrivant dans le Plan cancer, repose sur des appels à projets libres, afin de garantir l'excellence, l'indépendance, et la créativité de la recherche. Par ailleurs, l'analyse des domaines couverts par les appels à projets de recherche libres permet d'identifier des champs de recherche émergents et les besoins, contribuant ainsi à la mise en place des programmes stratégiques, y compris des initiatives dédiées à un type de cancer particulier, comme la participation de la France au programme ICGC.

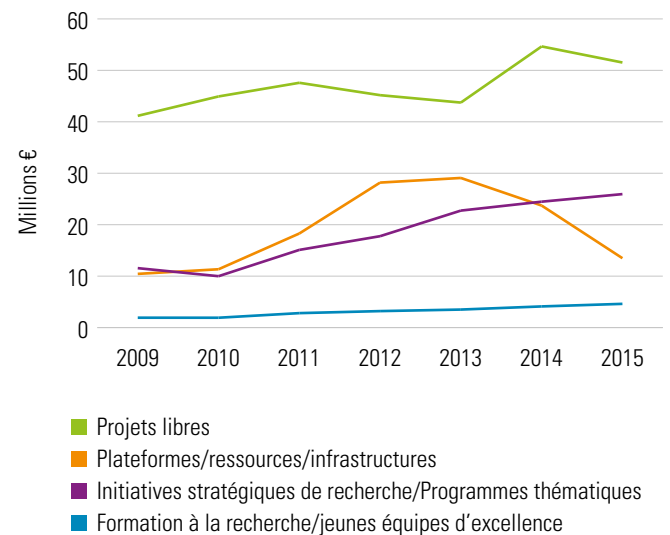
En parallèle des appels à projets libres, le programme d'actions intégrées de recherche (PAIR) cible des problématiques de recherche transversales liées à une pathologie ou une localisation cancéreuse d'intérêt clinique. Le prochain programme PAIR 2016 portera sur les cancers pédiatriques.

Les appels à projets thématiques, comme Épigénétique et Biologie des systèmes, soutiennent des domaines de recherche émergents, ou la recherche pluridisciplinaire pour le développement de nouveaux outils ou de techniques, comme l'appel à projets Physique, mathématiques et sciences de l'ingénieur appliquées au cancer. Ce dernier propose également différents points de vue et d'approche pour étudier l'évolution du cancer et améliorer le dépistage, le diagnostic et la prise en charge de la maladie.

Les initiatives stratégiques de recherche et les programmes thématiques ont représenté près de 20 % des investissements totaux entre 2007 et 2015, soit environ 160 M€.

La Figure 49 illustre la tendance du financement des différents programmes entre 2009 et 2015, et montre une nette augmentation du soutien accordé aux initiatives stratégiques et aux programmes thématiques, y compris des initiatives soutenues par l'INCa visant à renforcer la recherche clinique, telles que les essais sur des molécules innovantes ou le programme AcSé.

Fig. 49. Évolution des financements pluriannuels par programme sur la période 2009-2015



Les soutiens aux projets libres, à la formation à la recherche et aux jeunes chercheurs ont été maintenus au cours des années.

Les investissements consacrés aux ressources et aux infrastructures ont diminué ces deux dernières années. Dans le cadre des Plans cancer successifs, l'INCa a labellisé, lancé et implémenté plusieurs infrastructures de recherche qu'il coordonne, maintient et renforce désormais, afin de garantir une recherche coordonnée et intégrée à l'échelle nationale.

PARTIE 3

PERSPECTIVES

Le plan d'action 2017 reste en conformité avec le Plan cancer 2014-2019 et la Stratégie de recherche nationale. L'Institut national du cancer poursuivra la dynamique de soutien à la structuration de la recherche mise en place depuis plusieurs années pour accompagner le développement de projets de recherche d'excellence et d'envergure internationale dans toutes les disciplines, qu'elles soient fondamentales, translationnelles, cliniques, ou populationnelles.

Quelques sujets stratégiques ont été identifiés, basés sur les forces et les objectifs de l'INCa et de l'ITMO Cancer-Aviesan pour soutenir la recherche contre le cancer.

Coordonner la structuration de la recherche

Le programme de recherche de l'Institut national du cancer a contribué à fournir un cadre favorable pour initier, encourager et soutenir la recherche au plus haut niveau international. L'Institut national du cancer a mis en place des structures dédiées, sélectionnées par des comités internationaux pour répondre aux enjeux scientifiques, médicaux et de santé publique dans le domaine du cancer. Ces structures ont permis des interactions multidisciplinaires importantes et l'accès aux médicaments pour les patients et ont fourni une base pour la coordination de la recherche scientifique fondamentale et clinique sociale au niveau régional en France.

Ainsi, en 2017, l'Institut national du cancer organisera une nouvelle phase de labellisation et/ou de soutien à des structures (intergroupes coopérateurs, SIRIC, Cancéropôles, BCB) par le biais d'une évaluation tenant compte de la réévaluation des missions de ces structures au regard des futurs enjeux de la recherche en cancérologie.

Par ailleurs, la dynamique de soutien à la structuration devra être élargie à d'autres disciplines, notamment aux SHS-E-SP, à la recherche en radiothérapie (la réflexion initiée en 2016 avec les experts de la discipline, devra conduire l'INCa à proposer des modalités concrètes de soutien en 2017) ou à l'enjeu de la médecine numérique.

Dans le même ordre d'idées, un soutien tout particulier pour répondre et préparer les équipes françaises à l'enjeu de la médecine numérique sera mis en place.

Les actions soutenant et accompagnant le développement de la médecine de précision seront poursuivies en 2017. Il faudra en particulier adapter l'organisation existante à l'arrivée des traitements d'immunothérapie dans un grand nombre de cancers et faciliter la recherche pour identifier des biomarqueurs prédictifs d'efficacité ou de résistance.

Le développement de la médecine de précision, que ce soit dans le cadre de la recherche ou en pratique clinique, génère de grandes quantités de données de nature différente. Il est désormais nécessaire de se doter d'outils permettant de les intégrer et les exploiter en vue de les convertir au mieux en applications cliniques.

Le programme TREPIED a été validé par le Conseil scientifique international de l'Institut en 2015. Ce programme justifie la poursuite du soutien de l'INCa à la structuration, notamment le soutien aux plateformes de génétique moléculaire et les laboratoires d'oncogénétique pour la mise en œuvre du séquençage ciblé, aux programmes de recherche (SIRIC, protocoles de molécules innovantes, programmes de génomique menés dans le cadre du consortium international ICGC) et des outils de recherche tels que l'analyse informatique des données et les BCB. Les premières étapes de ce programme TREPIED seront mises en place dès 2017 et devront notamment prendre en compte le projet inter-SIRIC OSIRIS pour l'intégration et le partage des données, ainsi que la participation de l'INCa au programme Européen FLAG-ERA-Digital Medicine for Cancer, auquel l'INCa s'est engagé à apporter son financement et qui démarrera en 2017. Celui-ci vise à contribuer au développement de simulations informatiques visant à modéliser les tumeurs des patients en vue de développer des outils d'aide à la décision médicale. Enfin, l'Institut national du cancer participera également au programme international ICGCmed qui prolonge le programme ICGC en s'appuyant désormais sur des collections de tumeurs pour lesquelles on dispose d'annotations cliniques très détaillées. Il s'agira en particulier de patients inclus dans des essais cliniques.

Soutenir les programmes de recherche

L'une des missions de l'Institut national du cancer consiste à sélectionner et financer des projets originaux et de niveau international dans toutes les disciplines de recherche en cancérologie.

En 2017, l'INCa et l'ITMO Cancer-Aviesan continueront à organiser les appels à projets, notamment les appels annuels récurrents, et procéderont à l'évaluation de ces programmes. Cette programmation permettra d'identifier les besoins de la communauté scientifique et d'y répondre en proposant des appels à projets thématiques.

Un nouveau programme d'actions intégrées de recherche (PAIR) sera organisé en 2017 pour répondre aux défis actuels des cancers du pancréas.

Parallèlement, l'Institut lancera un programme spécifique de soutien aux grands essais thérapeutiques proches des soins. Pour cela, l'INCa mettra en place un groupe de réflexion composé de chercheurs, cliniciens, en s'appuyant sur la dynamique des intergroupes coopérateurs labellisés par l'INCa pour identifier les questions prioritaires de recherche clinique nécessitant de lancer de grands essais thérapeutiques. Ces essais auront pour ambition de répondre aux questions de recherche clinique identifiées par le Plan cancer 2014-2019 telles que la survie des patients atteints de cancers, la réduction de la toxicité des traitements, la durée des traitements innovants tels que l'immunothérapie ou les thérapies ciblées. Ces essais thérapeutiques contribueront à l'objectif de réaliser 50 000 inclusions par an dans les essais thérapeutiques d'ici 2019.

Poursuivre les actions internationales de l'INCa

En 2017, l'INCa poursuivra son programme international en faveur de la lutte contre le cancer du col de l'utérus avec les pays francophones d'Afrique subsaharienne, et avec l'appui de l'OMS, aidera notamment sa transition de la recherche vers des actions ciblées en santé publique.

Ainsi, l'INCa soutiendra le lancement d'une étude de faisabilité sur l'utilisation de « biopsies liquides » pour la détection des HPV au Sénégal, dans le cadre du consortium COFAC-Col, en collaboration avec l'Institut de Cancérologie de Lorraine et l'Institut Joliot-Curie de Dakar. Cette étude évaluera l'utilisation d'une méthode innovante et fiable : le test CapthPV, permettant de détecter la présence d'ADN d'HPV dans un échantillon sanguin.

En 2017, l'INCa devra mettre en œuvre l'accord signé avec l'OMS – Département de santé reproductrice et recherche pour promouvoir l'utilisation des recommandations OMS dans les pays francophones du Sud, notamment ceux du consortium COFAC-Col, dans le but d'améliorer la prévention et la lutte contre le cancer de l'utérus.

Créer un observatoire de la recherche en cancérologie en France

Depuis sa création en 2005, l'INCa soutient la recherche à travers des actions en faveur des projets et des programmes de recherche et à travers des structures, infrastructures, réseaux et outils de recherche et équipes.

En 2017, l'Institut national du cancer aura également comme priorité de rendre visibles et accessibles les données des résultats de la recherche au bénéfice des patients, des publics, des chercheurs et des tutelles. Ces données permettront des analyses de recherche, susceptibles de modifier significativement les pratiques, d'éclairer les décisions publiques, notamment en termes de santé publique ou sur les aspects médico-économiques des innovations technologiques, thérapeutiques et organisationnelles. Des études seront menées pour identifier les meilleurs outils pour permettre d'offrir des données accessibles et de choisir les études nécessaires pour visualiser les forces et faiblesses de la recherche en cancérologie, ses atouts et freins, etc.

1

ENJEUX LIÉS À L'ARRIVÉE
DES IMMUNOTHÉRAPIES

Après des décennies de résultats décevants, les résultats prometteurs des inhibiteurs de point de contrôle pour le traitement des mélanomes métastatiques et de la thérapie par transfert adoptif de lymphocytes T autologues modifiés (CAR-T) dans les leucémies et les lymphomes à cellules B ont repositionné l'immunothérapie comme une arme majeure dans le traitement du cancer. Cette approche thérapeutique soulève une grande attente, tant de la part des cliniciens que des patients, et a d'ores et déjà commencé à modifier en profondeur le paysage de la cancérologie.

Plusieurs inhibiteurs de points de contrôle ont montré des efficacités cliniques remarquables associées à des réponses durables dans de nombreuses localisations tumorales. Les deux classes de ce type d'inhibiteurs les plus avancées en développement clinique sont les anti-CTLA-4 et les anti-PD-1/PD-L1. Plusieurs molécules ont d'ores et déjà reçu une Autorisation Européenne de mise sur le marché, dans le mélanome, le cancer du poumon et plus récemment le cancer du rein. De nombreux essais cliniques sont en cours dans d'autres localisations tumorales et devraient conduire à des autorisations de mise sur le marché (AMM) dans les prochains mois. Par ailleurs, d'autres classes d'inhibiteurs de points de contrôle sont en cours de développement.

Néanmoins, seuls des sous-groupes de patients répondent à ces traitements, or ces derniers peuvent entraîner des toxicités majeures chez certains patients. De ce fait, l'identification de biomarqueurs prédisant l'efficacité ou la toxicité de ces traitements est un enjeu de recherche majeur. L'identification de biomarqueurs spécifiques nécessite de s'appuyer sur des essais cliniques ou des cohortes spécifiques de patients. À ce stade, les essais cliniques sont surtout industriels et peu ouverts aux projets de recherche ancillaires académiques. De ce fait, les cohortes de patients traités par immunothérapie dans le cadre de l'AMM ou d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) constituent à ce jour une alternative indispensable pour la recherche académique.

**1.1. BASES CLINICO-BIOLOGIQUES
POUR MESURER ET SUIVRE L'EFFICACITÉ
DES IMMUNOTHÉRAPIES**

Depuis 2014, l'Institut national du cancer soutient 14 bases clinico-biologiques (BCB) qui ont vocation à être des cohortes prospectives d'envergure nationale centrées sur une pathologie spécifique (Tableau 38). Il s'agit d'effectuer un suivi clinique et biologique d'une cohorte représentative de la population de patients concernée atteints d'une pathologie spécifique. Tout au long du parcours de soins de ces patients, un ensemble de données de natures différentes (caractéristiques cliniques, histopathologiques et biologiques, données de suivi (traitements, réponses aux traitements), données de qualité de vie et de sciences humaines et sociales) sont documentées dans une base de données partagée et différents types de prélèvements sont collectés à des temps clefs de l'évolution de la maladie. L'objectif est de favoriser la réalisation de projets de recherche collaboratifs et multidisciplinaires à travers la mise à disposition des ressources biologiques et l'analyse des données.

Des inhibiteurs de points de contrôle sont disponibles ou en cours de développement clinique dans plusieurs indications pour lesquelles des BCB ont été structurées (cancers du rein, mélanomes, mésothéliomes, sarcomes, cancers du pancréas, cancers œsogastriques, glioblastomes). Ces BCB deviennent de fait des outils uniques pour :

- identifier de nouveaux biomarqueurs prédictifs, de nouvelles cibles thérapeutiques ;
- valider des biomarqueurs prometteurs ;
- ou encore évaluer en vie réelle les pratiques de prises en charge des patients et le suivi des recommandations existantes.

Le soutien de l'INCa à la structuration et à la consolidation de ces BCB doit être poursuivi afin qu'elles atteignent le plus rapidement possible une masse critique et un niveau de maturité suffisants pour répondre aux besoins des chercheurs.

Tableau 38. Caractéristiques des BCB mises en place

BCBs	Pathologie
MELBASE	Mélanome
UroCCR	Cancer du rein
FR3LyS	Syndrome de Lynch/colon rectum
CRB Foie network	Foie
Sarcoma CBDB	Sarcomes et tissus conjonctifs
Glioblastomas	Glioblastomes/Système nerveux central
BIG-RENAPE	Carcinomes péritonéaux d'origine digestive
Breast and ovarian cancer predisposition CBDB	Prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire
BCBLYM	Lymphomes
CRYOSTEM	Greffe de moelle et thérapie cellulaire
BACAP	Pancréas
FIMBANK	Syndromes myéloprolifératifs
MESOBANK	Mésothéliomes
FREGAT	Carcinomes oeso-gastriques

De nombreuses molécules sont en cours de développement clinique dans les différents sous types de cancers du poumon avec des résultats très prometteurs. De par son incidence et son taux de mortalité encore très élevé, le cancer du poumon constitue un enjeu de santé publique majeur. De ce fait, la structuration d'une BCB pour cette pathologie, selon le modèle élaboré par l'Institut national du cancer en concertation avec les BCB existantes, devient un élément clef. L'engagement de tous les acteurs concernés devra permettre de la rendre opérationnelle dans les plus brefs délais.

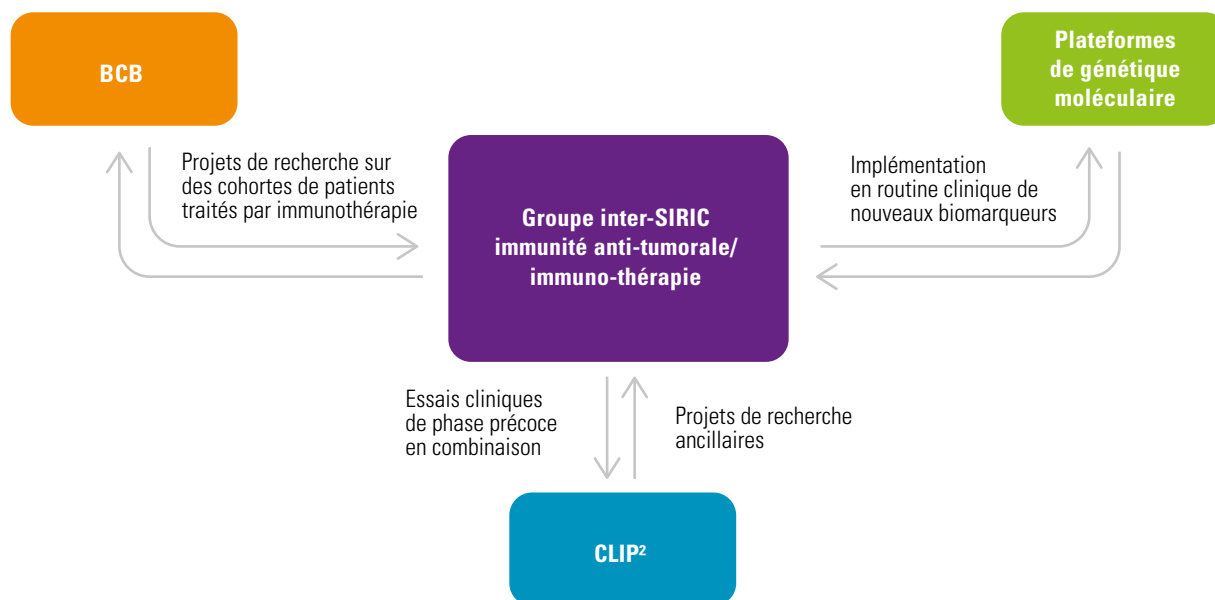
Par ailleurs, l'Institut national du cancer va lancer dans les prochains mois deux nouveaux essais cliniques AcSé évaluant le nivolumab et le pembrolizumab dans les cancers rares et les cancers non colorectaux avec un phénotype MSI. Des prélèvements sanguins seront prélevés à différents temps du traitement dans le cadre de ces essais cliniques. La collection ainsi constituée sera ensuite mise à disposition de la communauté des chercheurs.

1.2. INTÉGRATION DES RESSOURCES ET DES INFRASTRUCTURES POUR FAIRE FACE AUX DÉFIS DES IMMUNOTHÉRAPIES

À ce jour, un certain nombre de biomarqueurs potentiels ont été identifiés comme l'immunogénicité de la tumeur, la préexistence d'une réponse immune ou encore l'expression du ligand PD-L1, mais leur pertinence en pratique clinique reste mal identifiée et doit être clarifiée dans des études prospectives. L'évaluation de l'expression par immunohistochimie de PD-L1 doit d'ores et déjà être implémentée au niveau national pour entrer en routine clinique car l'AMM de certains inhibiteurs de points de contrôle a été restreinte aux patients dont la tumeur exprime ce ligand. Cela n'est pas sans poser de difficultés. En effet, la réponse aux anti PD-1/PD-L1 est indépendante de l'expression de PD-L1 dans certains cancers. De plus, certains patients dont la tumeur n'exprime pas PD-L1 répondent néanmoins à ces traitements. Au niveau méthodologique, il est indispensable d'harmoniser les méthodes de détection et de scoring, de comparer les différents anticorps disponibles et de définir un seuil de positivité pour l'expression de PD-L1 avant l'utilisation en routine clinique de l'expression de PD-L1 comme marqueur prédictif. En outre, l'expression de PD-L1 est hétérogène au sein d'une même tumeur et évolue dans le temps sous l'influence des traitements, rendant l'évaluation de l'expression de PD-L1 à un temps donné ou sur une zone unique de la tumeur potentiellement insuffisante. Un travail spécifique a été engagé dès 2015 avec les pathologistes des plateformes de génétique moléculaire et l'AFAQAP (Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie Pathologique) pour répondre à ces questions et devra être poursuivi.

Plus largement, au-delà de l'expression de PD-L1, il est indispensable d'anticiper le transfert en routine clinique de nouveaux biomarqueurs de réponse aux immunothérapies qui auront été validés dans le cadre de la recherche translationnelle. Cela doit passer par une collaboration étroite en amont entre les équipes de chercheurs développant et validant ces biomarqueurs et les plateformes de génétique moléculaire. Ainsi, l'organisation actuelle des plateformes de génétique moléculaires devra évoluer afin d'intégrer, comme cela a déjà été fait pour la génétique constitutionnelle, les biomarqueurs prédictifs aux traitements par immunothérapie. Cela implique de rassembler les expertises nécessaires, d'implémenter de nouvelles techniques en routine clinique et d'adapter les circuits des prélèvements et des résultats.

Fig. 50. Représentation de la coopération entre les structures pour l'intégration de l'immunothérapie



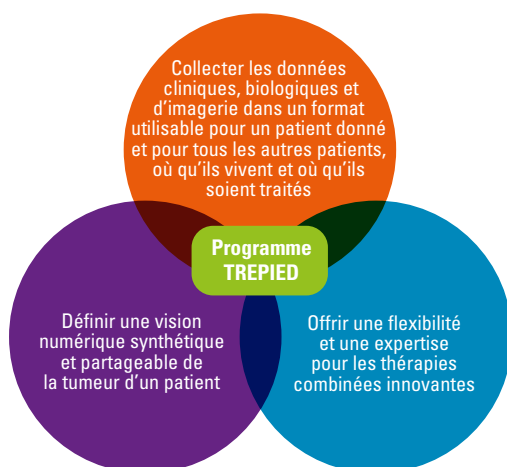
Par ailleurs, les inhibiteurs de points de contrôle sont en cours d'évaluation clinique en combinaison avec un grand nombre de types de traitements différents, comme les anti-angiogéniques, les thérapies ciblées, la chimiothérapie standard ou la radiothérapie. Il est indispensable de s'appuyer sur une meilleure compréhension du mécanisme d'actions des immunothérapies et une meilleure caractérisation de l'effet des partenaires de combinaisons sur le système immunitaire pour s'appuyer sur un rationnel scientifique et des données précliniques solides en vue d'optimiser les stratégies de développement des traitements en combinaison de l'immunothérapie. Cela doit passer par une collaboration étroite entre les équipes de chercheurs immunologistes et les CLIP², pour concevoir des essais cliniques de phase précoce évaluant des combinaisons de molécules mises à disposition dans le cadre des partenariats publics privés, qui à leur tour permettront de mener des projets de recherche ancillaires.

La communauté des chercheurs en immunologie est le pivot pour répondre aux différents enjeux liés au développement des immunothérapies. Celle-ci s'est fédérée dans le cadre du groupe inter-SIRIC « Immunité anti-tumorale et immunothérapie » qui rassemble au sein des SIRIC, voire au-delà, les experts français de cette thématique. C'est une opportunité sur laquelle il faut s'appuyer pour faciliter la mobilisation des acteurs et créer des synergies au niveau national.

2 GÉNÉRATION, INTÉGRATION ET PARTAGE DE DONNÉES BIOLOGIQUES ET CLINIQUES DANS LE CADRE DE LA MÉDECINE DE PRÉCISION : LE PROGRAMME « TREPIED »

La médecine de précision s'appuie sur une caractérisation de plus en plus précise des tumeurs en vue d'orienter le traitement des patients. À cet effet, plusieurs types d'exams sont effectués en parallèle sur des prélèvements tumoraux effectués au diagnostic ou à des étapes clés de la maladie. Les exams d'anatomie et cytologie pathologiques (immunohistochimie et hybridation *in situ*) et la recherche de mutations par NGS ciblé sont effectués de manière intégrée au sein des plateformes de génétique moléculaire depuis leur structuration en 2006. Ils ont nécessité la mise en place d'une organisation spécifique intégrant l'anatomopathologie et la biologie moléculaire. L'arrivée des inhibiteurs de PARP dans le cancer de l'ovaire au cours de l'année 2015, et bientôt dans le cancer du sein, a conduit à faire converger l'activité d'oncogénétique constitutionnelle au sein du dispositif existant. Par ailleurs, l'arrivée des nouvelles molécules d'immunothérapie va nécessiter de rechercher de nouveaux types de biomarqueurs en pratique clinique. De ce fait, les plateformes de génétique moléculaire vont être amenées à intégrer cette nouvelle compétence. On va donc assister à court terme à l'émergence de centres intégrés, permettant d'effectuer de manière coordonnée l'ensemble des exams nécessaires à la caractérisation d'un prélèvement tumoral (tumeur ou biopsie liquide).

Fig. 51. Objectifs du programme TREPIED



2.1. GÉNÉRATION ET INTÉGRATION DES DONNÉES : DÉVELOPPEMENT D'OUTILS D'AIDE À LA DÉCISION

Le choix du traitement devra se faire par une analyse intégrée des caractéristiques moléculaires de la tumeur effectuée dans le cadre d'une discussion collégiale, rassemblant les biologistes et les pathologistes responsables de chacun des exams effectués, des bioinformaticiens impliqués dans l'analyse des résultats, de cliniciens référents et du clinicien adressant le patient. Cette pratique est en train de se déployer par le biais de la mise en place de « Molecular Tumour Boards »/« Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) Moléculaires » au sein des plateformes de génétique moléculaire, dans le cadre de l'implémentation du NGS ciblé en routine clinique.

On dispose actuellement de moyens très limités pour interpréter les résultats de séquençage et choisir le traitement le plus adapté. Il est donc indispensable de mettre en place des outils d'aide à l'interprétation des résultats et à la décision pour faciliter la décision collégiale prise en RCP moléculaire.

Une première étape consiste en la mise en place en 2017, au niveau des plateformes de génétique moléculaire, d'une base de données de référence des variants identifiés par NGS ciblé. Celle-ci contiendra les variants de signification clinique connue et les plateformes l'enrichiront en continu avec les variants de signification inconnue et le contexte clinique dans lequel ils auront été identifiés. Elle contiendra par ailleurs un socle d'outils de prédiction du caractère délétère des variants. Cette base de données permettra ainsi de faciliter l'annotation des variants, d'harmoniser les rendus de résultats et d'identifier les variants prioritaires pour mener des travaux de validation fonctionnelle.

Cette base de données n'est cependant qu'une première étape car les données de suivi thérapeutique des patients (traitement administré en fonction des caractéristiques moléculaires de la tumeur et réponse à ce traitement) sont un élément essentiel pour l'annotation des variants. Les données d'un patient doivent en effet être interprétées dans un contexte de connaissance globale,

avec l'aide d'algorithmes qui comparent ses données à celle des autres patients.

De ce fait, la mise en place d'une base de données nationale collectant, pour chaque patient, les caractéristiques moléculaires de la tumeur à différents temps de la maladie, associées à des données générées tout au long de son parcours de soins, est un prérequis indispensable pour mettre en place de tels outils d'aide à la décision.

La collecte et l'intégration de ces données multiples, générées à des temps différents et par des acteurs différents, suppose que les établissements de santé où elles sont saisies utilisent des systèmes d'information de santé interopérables. Dans un contexte de déploiement du NGS en pratique clinique, d'abord ciblé puis complet, à un très grand nombre de patients, il ne peut être envisagé de ressaisir toutes les données nécessaires. Aussi, des solutions capables d'interfacer les nombreux outils professionnels existants pour permettre le partage des données sont indispensables et constituent une clef majeure de succès.

Cet enjeu est au cœur du Plan de Médecine Génomique 2025, dont une mesure est dédiée à la mise en place d'un collecteur analyseur de données (CAD). Il s'agit d'un centre national de stockage de données, associé à une infrastructure de calcul intensif en vue de mettre à disposition des professionnels de santé concernés des outils d'aide à l'interprétation des résultats. Dans le domaine de l'oncologie, il prévoit l'interfaçage avec le Dossier Communicant en Cancérologie (DCC). Ce dossier numérique visant à améliorer la coordination des prises en charge doit permettre aux professionnels de santé de disposer des informations présentes dans les documents clés produits à chaque étape du parcours de soins : les comptes rendus d'anatomocytopathologie, les comptes rendus opératoires, la fiche produite par les RCP, le programme personnalisé de soins et le programme personnalisé de suivi et de surveillance, dit de l'après cancer. Ces documents sont structurés selon des recommandations nationales¹. Pour s'inscrire dans cette perspective, des travaux sont en cours de finalisation à l'INCa pour définir avec les professionnels de santé concernés un modèle de compte rendu standardisé d'examen moléculaire effectué par NGS ciblé.

2.2. PARTAGE DES DONNÉES POUR UNE ÉVALUATION COORDONNÉE DES THÉRAPIES CIBLÉES

Le développement de la médecine de précision permet à chaque patient de recevoir le traitement le mieux adapté aux caractéristiques moléculaires de sa tumeur. Cela est rendu possible par l'arrivée de nouveaux types de traitements, comme

l'immunothérapie, et de l'utilisation en combinaison de plusieurs approches thérapeutiques (thérapies ciblées, immunothérapie, chimiothérapie standard, radiothérapie). La plupart de ces traitements ne disposant pas encore d'AMM, l'accès à ces traitements innovants se fera principalement dans les prochaines années dans le cadre d'essais cliniques.

Les centres d'investigation clinique, et plus particulièrement les centres d'essais cliniques de phase précoce comme les CLIP², vont prendre de fait une place majeure dans le dispositif de prise en charge des patients. Ils devront intégrer dans leurs compétences l'évaluation de nouvelles approches thérapeutiques et de nouvelles modalités de combinaisons de traitement. À titre d'exemple, l'utilisation de l'effet abscopal de la radiothérapie en combinaison avec les inhibiteurs de points de contrôle ouvre de nouvelles perspectives et constitue une voie de recherche qui devra être explorée au sein des CLIP². Par ailleurs, les centres d'investigation clinique deviennent des acteurs centraux pour le partage des données des patients ayant accès à des traitements innovants, sur lesquels il sera indispensable de s'appuyer pour mettre en place des actions spécifiques, en particulier pendant la phase d'implémentation du CAD et de déploiement du DCC.

À ce titre, les travaux menés par le groupe inter-SIRIC OSIRIS (GrOupe Inter-SIRIC sur le PaRtage et l'Intégration des données) vont générer un premier socle d'outils. L'objectif de ce groupe est de partager les données cliniques et « omiques » générées dans le cadre des essais cliniques guidés par la génomique menés au sein des SIRIC (comme les essais SHIVA, MOSCATO, PROFILER et SAFIR). Dans ce cadre, un set minimal d'une centaine d'items cliniques et d'une centaine d'items « omiques » est en cours de finalisation et servira de socle commun pour le partage de ce type de données. Chaque item sera associé à un jeu de valeurs défini sur la base de référentiels nationaux et internationaux existants. La prochaine étape consistera à effectuer une preuve de concept sur un set restreint de patients, afin d'évaluer les différentes modalités techniques existantes et la faisabilité du projet. Le groupe OSIRIS permet également d'aborder les contraintes éthiques et réglementaires liées au partage des données.

Au-delà des initiatives nationales, la participation de l'Institut au consortium international ICGCmed (International Cancer genome Consortium for Medicine), dont l'objectif est d'effectuer l'analyse complète du génome de 200 000 patients d'ici fin 2025 en lien avec leurs données cliniques, contribuera à adresser ces enjeux dans un cadre plus large.

1 – Instruction SG/DSSIS/INCa no 2016-109 du 05 avril 2016 relative à l'actualisation pour 2017 de la cible du système d'information cible du dossier communicant de cancérologie (DCC).

3

ÉLABORATION D'UN PROGRAMME SPÉCIFIQUE DE SOUTIEN POUR LES ESSAIS CLINIQUES DE PHASE AVANCÉE

Ces dernières années, l'Institut national du cancer a lancé plusieurs programmes spécifiques en vue de soutenir les essais cliniques de phase précoce, principalement à travers le Plan cancer 2009-2013, et notamment grâce aux CLIP², aux partenariats public-privé et au programme AcSé.

L'Institut envisage d'élaborer un programme spécifique visant à soutenir le développement et le financement d'essais cliniques de phase avancée afin de répondre aux problématiques soulevées par le Plan cancer 2014-2019.

3.1. ESSAIS CLINIQUES DE PHASE AVANCÉE POUR AMÉLIORER LA PRISE EN CHARGE ET LA SURVIE DES PATIENTS

En effet, à la suite des résultats importants du Plan cancer 2009-2013 en termes de structuration de la recherche clinique dans le domaine du cancer, l'Action 5.2 du Plan cancer 2014-2019 a fixé l'objectif de porter à 50 000 par an le nombre de patients participant en France à des essais thérapeutiques d'ici la fin du Plan dans le but d'accélérer les progrès de la recherche, de favoriser un accès plus précoce aux traitements innovants, et de mettre à disposition des patients participant à ces essais le meilleur cadre de soins possible. Jusqu'à présent, cet objectif reposait principalement sur l'appel à projets national PHRC-K, qui dispose chaque année d'une enveloppe de 20 M€ pour financer les projets de recherche clinique les plus prometteurs, retenus par un comité d'évaluation scientifique international.

Ces projets visant souvent à évaluer les innovations récentes au sein d'échantillons de patients de taille relativement modeste, il demeure nécessaire de renforcer les efforts sur des problématiques liées à la prise en charge clinique et l'optimisation des résultats thérapeutiques en termes de survie et d'allègement des effets indésirables, qui altèrent souvent de façon importante la qualité de vie des patients traités, en particulier au sein des populations les plus vulnérables comme les enfants et personnes âgées.

Le Plan cancer 2014-2019 préconise de renforcer encore dans les essais thérapeutiques la prise en compte des problématiques liées à la survie des patients et à la réduction de la toxicité des traitements. À cette fin, l'accent doit être mis sur les études qui portent sur des questions reliées à la prise en charge quotidienne, telles que la diminution de la durée des traitements, l'éventualité de l'arrêt du traitement et le moment où celui-ci doit intervenir, ou l'évaluation de l'observance de la chimiothérapie par voie orale.

Bien que ces aspects soient étudiés avant le passage à l'utilisation en pratique courante, nombre de questions thérapeutiques ne sont en fait qu'en partie résolues avant l'autorisation de mise sur le marché. Par conséquent, l'Institut national du cancer pourrait soutenir des projets qui étudieraient des questions cliniques encore en suspens juste avant ou juste après AMM. Par exemple, l'accès des patients aux médicaments innovants en dehors des indications autorisées constitue l'un des principaux objectifs du programme AcSé de l'INCa. De même, ce type de programme pourrait également être envisagé pour des traitements autres que les traitements ciblés une fois passés en pratique clinique. La conduite d'études en pratique clinique de routine ayant pour but de confirmer des résultats obtenus dans des conditions expérimentales pourrait également faire partie d'un programme spécifique axé sur les essais cliniques de phase avancée.

Par ailleurs, l'amélioration de la survie des patients demeurant primordiale dans certaines maladies cancéreuses, ces essais pourraient, en plus de répondre à des questions de recherche clinique, fournir de réelles options thérapeutiques. Ceci pourrait se traduire par des études cliniques à long terme et menées selon des approches spécifiques, par exemple avec une méthodologie n-1 ou adaptative (à plusieurs bras et plusieurs étapes [MAMS] ou de type *Pick a Winner*).

Pierre angulaire d'un tel programme, les essais thérapeutiques de grande envergure seront les bienvenus.

3.2. IDENTIFICATION DES PRINCIPAUX DÉFIS POSÉS PAR LES PRATIQUES CLINIQUES ACTUELLES

Comme recommandé par le Plan cancer 2014-2019, les intergroupes coopérateurs, labellisés par l'Institut national du cancer entre 2012 et 2015, seront mobilisés pour mener ces essais. Les études de grande envergure permettront de recruter un grand nombre de patients et contribueront ainsi de manière significative à l'atteinte de l'objectif de 50 000 patients inclus chaque année dans des essais thérapeutiques d'ici 2019, avec des centres d'investigation ouverts dans des hôpitaux universitaires ou généraux, et des centres de cancérologie. Compte tenu de la progression observée en 2015 du nombre de patients recrutés dans des essais cliniques, l'INCa devra certainement déterminer un nombre minimum de patients à recruter pour chaque projet d'essai clinique qu'il soutiendra. Le nombre d'essais de grande envergure pouvant être retenus chaque année devra également être établi, avec pour objectif de financer en moyenne un projet par intergroupe coopérateur labellisé par l'Institut national du cancer, soit 13 projets d'ici la fin du Plan cancer en 2019.

Dans la mesure où ce programme contribuera également à améliorer l'organisation générale des soins de santé en France, l'Institut national du cancer proposera un partenariat avec le ministère de la Santé afin de financer les projets retenus.

Afin d'atteindre cet objectif et de définir les priorités scientifiques de ce programme, l'INCa constituera, en premier lieu, un groupe de travail qui réunira des médecins et des chercheurs en médecine. Celui-ci reposera tout particulièrement sur la dynamique des intergroupes coopérateurs labellisés de l'Institut national du cancer ainsi que sur leur capacité à concevoir des protocoles d'études et à recruter des patients dans le cadre d'essais cliniques. Ce groupe de travail aura pour mission d'identifier les problématiques et les domaines de la pratique clinique les plus pertinents susceptibles de justifier le lancement d'essais cliniques thérapeutiques de grande envergure afin d'améliorer les soins de santé. Enfin, ces essais thérapeutiques fourniront un cadre idéal pour le traitement des patients et le suivi clinique. Enfin, il s'intéressera à des aspects pratiques, c'est-à-dire à des méthodes et des moyens spécifiques que l'Institut devrait réunir, pour mettre en œuvre d'éventuelles nouvelles actions ou renforcer davantage certains programmes existants, et réaliser au mieux ces objectifs et ceux définis par le Plan cancer.

Le groupe de travail sera constitué entre septembre et décembre 2016 afin que l'Institut puisse lancer le programme en 2017. Celui-ci devrait inclure un appel à projets spécifique qui permettra de financer dès 2017 les premiers projets retenus.

Le groupe de travail se réunira ensuite une fois par an pour assurer le suivi du programme et passer en revue les priorités scientifiques, en vue d'aider l'Institut national du cancer à superviser le suivi des projets financés et à trouver des solutions à toutes difficultés éventuelles.

4

RENFORCER LA STRUCTURATION DE LA RECHERCHE EN SANTÉ DES POPULATIONS APPLIQUÉE AU CANCER

Reconnaissant leur importance dans les stratégies de lutte contre le cancer, le rôle des sciences humaines et sociales, de l'épidémiologie et de la santé publique a été confirmé dans les plans cancer successifs. En effet, l'un des objectifs de l'Institut national du cancer à sa création, était d'amener la recherche en sciences humaines et sociales et en santé publique appliquée au cancer au niveau des standards internationaux. Depuis 2005, l'Institut a donc lancé de nombreux appels à projets thématiques et libres, en vue d'accroître le nombre de projets de recherche financés dans ces disciplines. Ainsi, au cours de la dernière décennie, plus de 350 projets de recherche, couvrant toutes les disciplines pertinentes, ont été financés pour un montant total de 55 M€. Bien que les appels à projets aient été efficaces pour augmenter le nombre de projets de recherche, il apparaît aujourd'hui que d'autres initiatives plus structurantes sont nécessaires pour accroître la multidisciplinarité dans les projets de recherche et maximiser la valeur et l'utilité des productions scientifiques.

4.1. ENCOURAGER LES CAPACITÉS EN SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES, ÉPIDÉMIOLOGIE ET SANTÉ PUBLIQUE

La mise en place de ce type d'initiatives a commencé en 2015 par la création d'une nouvelle chaire de recherche universitaire consacrée à la prévention du cancer. Cette chaire est le résultat de la mise en œuvre des recommandations du rapport de 2012 adressé au conseil consultatif scientifique international de l'INCa. Les programmes de chaires de recherche ont fait la preuve de leur efficacité dans le renforcement des capacités de recherche, dans les différents pays, en particulier au Canada avec le programme des 2 000 chaires. Pour cette raison, l'Institut continuera à soutenir la création de chaires de recherche, en particulier dans les disciplines des SHS.

Pour l'année 2017, l'Institut national du cancer va mettre en place des groupes de travail multidisciplinaires afin d'identifier les priorités de recherche en sciences et sciences humaines, en épidémiologie et en santé publique dans toutes les dimensions de la lutte contre le cancer, allant de la prévention, la détection, le diagnostic, le traitement à l'après-cancer. Une première analyse du portefeuille des projets de recherche financés par l'INCa dans ces disciplines, selon la classification CSO, permettra d'identifier les lacunes dans les différents domaines de recherche.

La deuxième étape après l'identification des priorités de recherche sera de lancer un appel pour la création de réseaux de recherche, avec un financement dédié, sur les questions transversales liées à la lutte contre le cancer telles que, les aspects économiques, sociaux et éthiques des tests génétiques, la dissémination des interventions fondées sur des données probantes, la qualité des soins, les déterminants sociaux des disparités en santé face au cancer, etc. Cette initiative commencera en 2017, mais sera poursuivie dans les années suivantes. Elle a le potentiel d'encourager des travaux collaboratifs, étant donné que les réseaux peuvent impliquer plusieurs centres de lutte contre le cancer, ainsi que d'autres partenaires universitaires et de la société civile.

4.2. SOUTENIR LA VISIBILITÉ DE LA RECHERCHE EN SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES, ÉPIDÉMIOLOGIE ET EN SANTÉ PUBLIQUE

Afin de renforcer la visibilité des sciences humaines et sociales, de l'épidémiologie et de la recherche en santé publique dans le cancer, mais également de créer un lieu de rencontre pour les chercheurs en sciences sociales, l'Institut national du cancer organisera régulièrement, à partir de 2017, des conférences et des séminaires nationaux et internationaux. Par exemple,

le congrès international organisé en 2014 a été un catalyseur pour le développement de nombreuses initiatives sur la recherche interventionnelle en santé de la population en France et au-delà du domaine du cancer (colloque Recherche interventionnelle contre le cancer : réunir chercheurs, décideurs et acteurs de terrain).

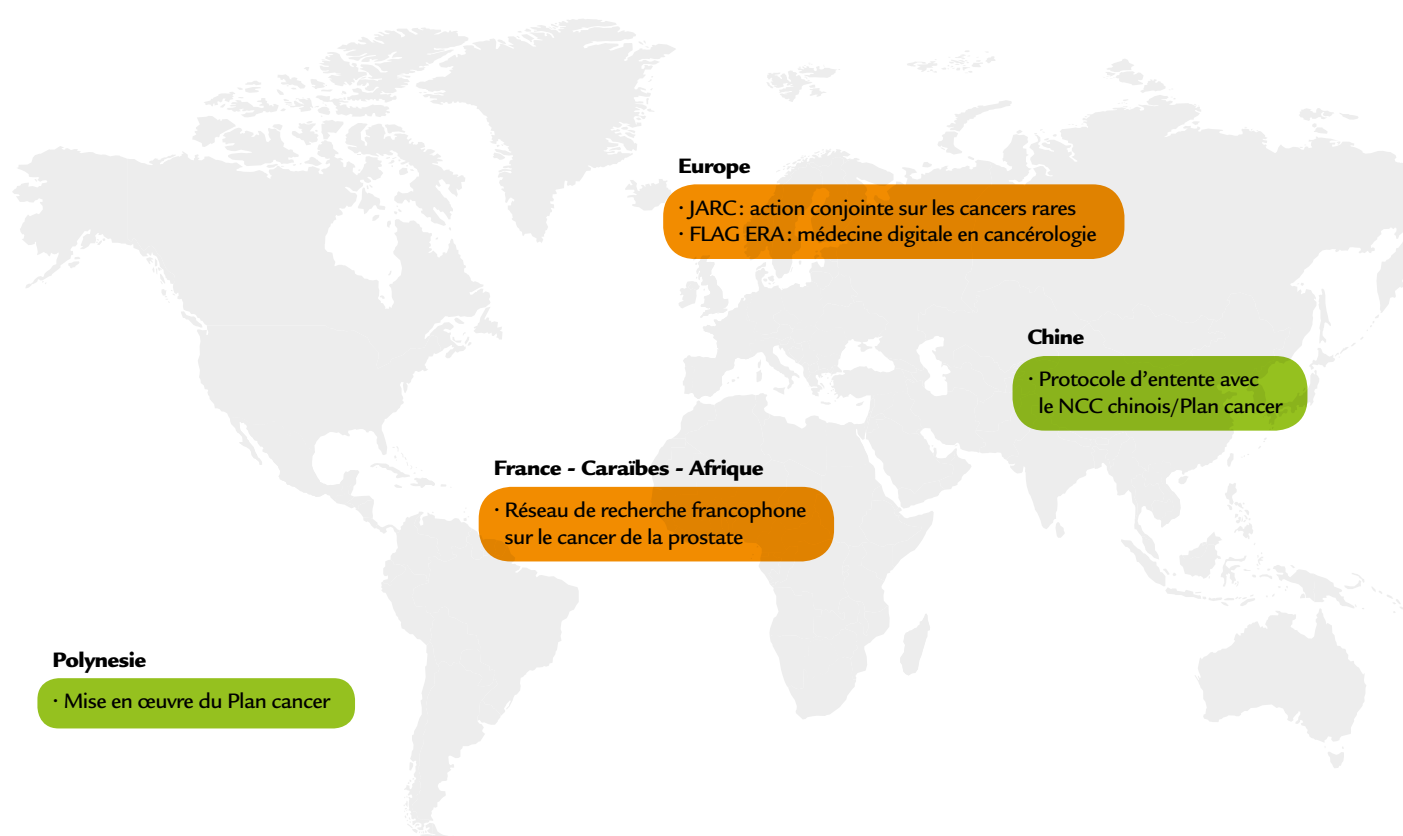
Une attention particulière sera accordée aux sciences humaines et sociales. Il existe actuellement un fort besoin de réduire l'écart entre la recherche et les actions, et les pratiques, en particulier en ce qui concerne les recherches en sciences humaines et sociales dont les résultats semblent relativement peu valorisés. Les inégalités sociales en matière de santé, et dans le cancer en particulier, sont plus que jamais une préoccupation majeure dans

nos sociétés modernes et le renforcement du rôle des sciences humaines et sociales serait une première étape dans la perspective de la lutte contre ces inégalités. Pour ces raisons, l'INCa va mettre en place un groupe de travail composé de différents experts des sciences humaines et sociales, afin de développer un langage commun sur ce qui est important lors de l'évaluation d'un projet de recherche dans ces disciplines. À terme, un guide d'évaluation sera produit et adressé aussi bien aux rapporteurs et relecteurs externes qu'aux chercheurs de ces disciplines. Ce guide aidera, sans doute, à améliorer la qualité des projets présentés et la qualité du processus d'évaluation, une condition de réduire l'écart entre les groupes disciplinaires observés dans le cadre de l'appel à projets libre SHS-E-SP et l'appel à candidatures doctorants en 2016.

5

NOUVEAUX ENGAGEMENTS INTERNATIONAUX

Fig. 52. Nouveaux partenariats européens et internationaux



5.1. PROGRAMME EUROPÉEN “FLAG-ERA” SUR LA MÉDECINE NUMÉRIQUE POUR LE CANCER



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 UE, autour d'enjeux scientifiques et technologiques du futur. Les projets sont soumis par des consortia impliquant des partenaires issus de différents pays. Le processus de sélection est international, mais les financements sont accordés au plan national, pour accélérer la mise en œuvre des projets.

L'Institut national du cancer a rejoint cette initiative et participe au lancement du premier appel à projets transnational dédié à la médecine numérique pour le cancer. L'objectif prioritaire de cet appel est de favoriser le développement de modèles numériques patient-spécifiques et simuler les processus biologiques complexes impliqués dans le cancer. Il est attendu de ces modèles qu'ils intègrent les niveaux moléculaires, cellulaires, tissulaires, corps entier et populationnel, qu'ils prennent en compte les divers facteurs environnementaux et génétiques, et qu'ils constituent un outil à valeur prédictive. Les propositions devront également contribuer à relever le défi du partage des données de santé, en tenant compte de la protection des données personnelles des patients, ceci afin que les modèles puissent être enrichis et testés sur des bases de données communes utilisant les technologies de traitement automatique du langage pour déchiffrer les annotations de données exprimées en langage naturel non structuré.

5.2. ACTION CONJOINTE SUR LES CANCERS RARES

L'INCa participe à la nouvelle action conjointe sur les cancers rares (JARC).

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 habitent 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'Europe 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'INCa 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'Institut national du cancer et la Direction générale de l'offre de soins du ministère de la Santé (DGOS). Ce cadre national s'appuie sur la labellisation de centres experts régionaux ou interrégionaux, travaillant en réseaux et coordonnés au niveau national.

5.3. 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.

Le cancer de la prostate est le second cancer masculin le plus fréquent et la 5^e cause de mortalité par cancer chez les hommes dans le monde. Le taux d'incidence reste très élevé dans certaines régions moins développées du monde en particulier dans les Caraïbes. Les taux de mortalité sont globalement plus élevés chez les populations noires africaines et d'origine afro-caribéenne (Caraïbes, 29 pour 100 000 et Afrique subsaharienne, ASR 19-24 pour 100 000).

Face à ce constat, l'Institut national du cancer a souhaité mettre en place **un réseau collaboratif international impliquant des équipes de France métropolitaine, des Caraïbes et d'Afrique Subsaharienne**, afin d'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'Institut a ainsi organisé une première réunion de travail, préfigurant le futur réseau, dans le cadre de la 10^e conférence internationale de l'Organisation Africaine pour la Recherche et l'Enseignement du Cancer (OAREC). Cet atelier a réuni des professionnels du domaine issus de 5 pays africains (Sénégal, Burkina Faso, Cameroun, Bénin et Gabon), des Caraïbes (Guadeloupe) et de France métropolitaine pour s'accorder sur des objectifs partagés. Les participants ont décidé que le futur réseau devait avoir comme objectifs principaux :

- recherche : de travailler sur les déterminants de la survenue du cancer de la prostate (génétiques, environnementaux, alimentaire, mode de vie, etc.) ;
- enseignement et formation : de promouvoir et renforcer la formation des urologues en matière de lutte contre le cancer ;
- médical : d'améliorer le diagnostic des formes les plus agressives de cancer de la prostate ;
- sociétal : d'assurer l'information des populations et des professionnels ;
- capacité : de partager les ressources (protocoles, ressources biologiques, pathologie, etc.).

Suite à la réunion, un projet d'étude a été élaboré et partagé entre les membres du réseau.

CONCLUSION

Cette année a été particulièrement riche pour l'Institut national du cancer et la recherche contre le cancer en général. Tout en poursuivant ses actions phares dans le financement et le soutien aux différents domaines de recherche (fondamentale, translationnelle, clinique, et en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique) et en accord avec les recommandations du conseil scientifique, l'Institut national du cancer a renforcé la multidisciplinarité dans les projets de recherche, la sensibilisation à la recherche en oncopédiatrie et la prévention tertiaire, en particulier pour le tabac, par le biais de programmes spécifiques pour appréhender ces différents sujets. Conformément à la volonté de l'INCa et du Plan cancer 2014-2019 de développer la médecine personnalisée, le soutien de l'Institut à l'accès à l'innovation et aux thérapies ciblées s'est d'autant plus renforcé. Par ailleurs, la formation à la recherche contre le cancer et la diffusion des informations relatives aux priorités médicales et en recherche sont toujours une priorité.

Les orientations stratégiques définies dans ce rapport présentent comment l'Institut propose d'accompagner les chercheurs et cliniciens français pour relever les défis à venir des immunothérapies et de la médecine génomique. Pour cela, l'Institut national du cancer s'appuiera sur les différentes structures mises en place ou labellisées au cours de ces dernières années. De plus, la structuration de la recherche va s'étendre au domaine des sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique.

Par ailleurs, les valeurs et les missions transverses de l'INCa dans la lutte contre le cancer trouvent écho dans les engagements internationaux de l'Institut, avec un accent plus particulier à la médecine numérique, la mise en place de nouvelles actions européennes et le développement d'un réseau international de recherche sur le cancer dans les pays francophones de l'Afrique subsaharienne. Cette ouverture internationale, basée sur les partenariats que l'Institut national du cancer a tissés ces dernières années, devrait nous aider à enrichir notre stratégie scientifique et à travailler en synergie avec toutes les autres organisations mondiales.

Cette année a également vu des changements dans l'organisation de l'Institut national du cancer, Christine Chomienne a été nommée Directrice du pôle Recherche et Innovation et je suis honoré d'avoir rejoint l'Institut en tant que Président.

Professeur Norbert Ifrah
Président de l'Institut
national du cancer

ANNEXES

1

REGISTRE DES ESSAIS CLINIQUES

Grandes étapes de gestion du registre des essais de recherche clinique de l'INCa

	2007-2008	2009-2010	2011-2012	2013	2014	2015
Collaborations nationales	• Instauration d'un dialogue avec l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament, ex AFSSAPS).	• 2009 : Accord entre l'INCa et l'ANSM favorable à la transmission des informations sur les essais cliniques de médicaments autorisés par l'ANSM. • 2010 : collaboration opérationnelle avec l'ANSM. • Plusieurs réunions avec l'ASIP Santé (Agence des systèmes d'information partagés de santé) en vue de développer l'accès des médecins au registre pendant des consultations multidisciplinaires des patients.	• Au total, 325 essais ont été transmis par l'ANSM (depuis septembre 2010) ; 174 essais ont été inscrits dans le registre de l'INCa. • Discussion avec l'ANSM sur la transmission des informations concernant les essais non médicamenteux. • Collaboration avec les 3 principaux acteurs publics nationaux en matière d'assurance de soins de santé : affichage, du lien vers le registre de l'INCa sur leur site internet.	• Ouverture d'une réflexion avec les sociétés Santor et Springer pour le développement d'une application mobile, « Registre des essais cliniques », à disposition des oncologues en activité. • Initiation d'une collaboration avec la Ligue nationale contre le cancer pour sensibiliser les comités de patients à la recherche clinique et l'utilisation du registre des essais cliniques.	• Modification de l'accord entre l'INCa et l'ANSM pour une transmission à l'INCa de tous les essais autorisés sur le cancer. • Initiation de la procédure de récupération des résultats des essais cliniques en vue de les publier sur le site web de l'INCa, avec la collaboration des comités de patients.	• Initiation d'une réflexion pour développer un site internet permettant aux promoteurs d'enregistrer directement leurs essais cliniques dans le registre.
Collaborations internationales	• Collaboration avec le NCI américain : transmissions directes des données issues d'essais cliniques français pour intégration au registre PDQ (Physician Data Query) du NCI.	• En raison de modifications apportées par le NCI dans le processus d'enregistrement des essais, fin de la transmission directe de l'INCa dans le registre PDQ du NCI.				
Chiffres clés	• 100 essais publiés à partir de 50 promoteurs académiques. • 2008 : publication des essais cliniques menés par les industriels.	• Plus de 1 000 essais cliniques publiés dans le registre.	• La page internet de l'INCa la plus visitée : plus de 200 000 visites en mai 2011.	• Plus de 1 500 essais cliniques publiés dans le registre.	• Plus de 1 780 essais cliniques publiés dans le registre.	• Plus de 2 000 essais cliniques publiés dans le registre.

Répartition des essais cliniques enregistrés selon plusieurs critères au 15 mai 2016

	Total	Ouvert
Total	2 098	592
Académique	1 297	448
Industriel	801	144

CLASSEMENT ANATOMIQUE	Total	Ouvert
Sein	316	87
Prostate	119	40
Appareil respiratoire	232	52
Côlon and rectum	185	62
Voies aérodigestives supérieures (VADS) et ORL	101	32
Foie et voies biliaires	86	25
Appareil urinaire	72	13
Appareil génital féminin	117	44
Appareil digestif (autre que côlon et rectum)	123	37
Peau – Mélanomes	77	19
Sang – Hématologie	456	120
Système nerveux¹	105	34
Sarcomes	66	22
Appareil génital masculin	9	2
Système endocrinien	31	11
Métastases	80	20
Autres	217	66

INTERVENTION*	Total	Ouvert
Médicament**	1 540	394
Radiothérapie	214	74
Imagerie	138	51
Chirurgie	145	72
Greffe	66	19
Pharmacologie – Recherche translationnelle	142	25

PHASE	Total	Ouvert
I	192	49
I-II	152	49
II	693	164
II-III	31	7
III	571	144
IV	33	4
Sans	425	174

*L'addition peut être supérieure au total car certains essais appartiennent à plusieurs catégories.

**Inclut également des vaccins.

2

CLASSIFICATION CSO- COMMON SCIENTIFIC OUTLINE

La Classification scientifique commune (CSO) est un système de classification qui s'articule, pour le cancer, autour de sept catégories générales d'intérêt scientifique. Cette classification à 2 niveaux s'articule autour de 7 catégories générales, qui sont les suivantes :

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

La 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 locaux – découverte et développement
- 5.2 Traitements locaux – applications cliniques
- 5.3 Traitements systémiques – découverte et développement
- 5.4 Traitements systémiques – applications cliniques
- 5.5 Combinaison de traitements locaux 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

3

POINT D'ÉTAPE DU PLAN CANCER 2014-2019, ACTIONS DE RECHERCHE

GARANTIR LA CRÉATIVITÉ ET LA COMPÉTITIVITÉ DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE POUR ACCROÎTRE NOTRE CONNAISSANCE DES DÉTERMINANTS DES CANCERS

La recherche fondamentale, qui permet de progresser dans la compréhension des mécanismes de développement des cancers, est la source de tous les progrès en matière de prévention, de diagnostic et de traitements. Le Plan cancer garantit le financement d'une recherche fondamentale d'excellence et féconde en lui dédiant plus de 50% de ses crédits de recherche, via des appels à projets non fléchés organisés par l'Institut national du cancer et l'ITMO Cancer d'Aviesan. Au sein de ces appels à projets seront favorisées les dynamiques interdisciplinaires

alliant biologie, mathématiques, bioinformatique, physique, chimie et sciences humaines et sociales. Les actions visant à réduire l'impact des déterminants du cancer nécessitent des efforts et des investissements dans le domaine des technologies (biotechnologies pour la santé, technologies de tous les aspects de la génomique, imagerie, robotique, instrumentations, informatique...) et dans le domaine de la santé publique (épidémiologie, dépistage et prévention).

La recherche portant sur les déterminants environnementaux et sociaux des cancers sera intensifiée, mobilisant notamment la toxicologie, l'épigénétique, l'épidémiologie moléculaire et analytique et les disciplines impliquées en sciences humaines et sociales et économie de la santé.

Action 12.5 : Développer l'observation et la surveillance et améliorer la connaissance concernant les cancers liés aux expositions environnementales en population générale.

Responsable	INVS	Associés	ANSES ; INCa ; IReSP ; ITMO Cancer	
JALONS			DATE	STATUT
<i>Étude d'impact sanitaire de l'exposition aux sous-produits de chloration de l'eau potable sur le cancer de la vessie (InVS/E1).</i>			30-06-2015	Terminé
<i>Sélection des projets de l'APR PNR EST 2015 retenus pour financement et lancement de l'appel 2016 avec une rubrique « cancer et environnement » (Anses).</i>			01-10-2015	Terminé
<i>Analyses statistiques des niveaux de biomarqueurs d'exposition et de leurs déterminants. Rapport final du volet périnatal du programme national (InVS).</i>			31-12-2015	Terminé
<i>Étude de faisabilité pour la surveillance multisites de l'incidence des cancers autour des centrales nucléaires (InVS/E3).</i>			31-12-2015	Terminé
<i>Étude pilote sur l'évaluation des expositions environnementales des cas de mésothéliome recueillis dans le cadre de la DO (InVS/E2).</i>			31-12-2015	Terminé
<i>Analyse de la relation entre l'incidence des cancers de la vessie chez l'adulte et l'exposition aux sous-produits de la chloration présents dans l'eau.</i>			30-06-2016	En cours
<i>Étude des variations spatio-temporelles d'incidence du cancer du testicule dans le contexte de l'exposition aux perturbateurs endocriniens (InVS/E6).</i>			30-06-2016	En cours
<i>Suivant les résultats de E2, généralisation de l'évaluation des expositions environnementale des cas de DO-mésothéliome.</i>			30-06-2016	Non débuté
<i>Sélection des projets de l'APR PNR EST 2016 retenus pour financement et lancement de l'appel 2017 avec une rubrique « cancer et environnement » (Anses).</i>			01-10-2016	En cours
<i>Étude nationale évaluant le lien entre pollution atmosphérique et cancer du poumon à partir des données du projet Gazel-Air (InVS/E7).</i>			31-12-2016	En cours
AVANCEMENT				

Les résultats de l'appel à projets Cancer et environnement ont été publiés : 6 projets ont été sélectionnés sur les 37 projets soumis, pour un montant total de 3,74 M€. En 2016, 35 projets portant sur le cancer ont été soumis au programme Environnement-Santé-Travail (Anses) et 6 projets ont été retenus pour financement, pour un montant total de 1,01 M€.

Action 13.1 : Garantir l'indépendance et la créativité de la recherche en assurant un taux de financement pour la recherche fondamentale sur le cancer supérieur à 50% des crédits de l'ensemble des appels à projets de l'INCa et de l'Aviesan cancer.

Responsable	INCa ; ITMO Cancer	Associés		
JALONS			DATE	STATUT
<i>Appel à projets libre Biologie et sciences du cancer-PLBIO2015</i>			31-12-2015	Terminé
<i>Appels à projets thématiques dédiés à la recherche fondamentale-2015</i>			31-12-2015	Terminé
<i>Appel à projets libre Biologie et sciences du cancer-PLBIO2016</i>			30-12-2016	En cours
<i>Appels à projets thématiques dédiés à la recherche fondamentale-2016</i>			30-12-2016	En cours
AVANCEMENT				

281 lettres d'intention ont été soumises à l'appel à projets libres Biologie et Sciences du cancer 2016 programmé par l'INCa, 38 projets ont été sélectionnés pour un financement total de 20,30 M€. En 2016, 13 projets ont été sélectionnés sur l'appel à projets « Physique, mathématiques et sciences de l'ingénieur appliquées au cancer » programmé par l'ITMO Cancer, pour 5,10 M€. L'ITMO Cancer a lancé en 2016 un nouvel appel à candidatures dédié à l'acquisition d'équipements pour la recherche en cancérologie. Celui-ci sera évalué en septembre 2016.

Action 17.11 : Maintenir le principe d'appels à projets libres et compétitifs comme principale modalité de sélection des projets de recherche sur le cancer.

RÉDUIRE L'INCIDENCE, LA MORTALITÉ ET L'IMPACT SOCIAL DES CANCERS PAR LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE ET LA RECHERCHE CLINIQUE

La recherche translationnelle et la recherche clinique concrétisent les découvertes issues de la recherche fondamentale en progrès de santé publique et avancées diagnostiques et thérapeutiques. Les projets de recherche qui ont pour objectif d'identifier de nouvelles opportunités de diagnostic précoce et d'améliorer la survie des malades ou qui permettront de réduire les effets secondaires et les séquelles - grâce à des traitements moins toxiques ou par des processus de désescalade thérapeutique - seront soutenus en priorité. Les populations les plus vulnérables, et en particulier les enfants et les personnes âgées, ainsi que les personnes atteintes des formes de cancers les plus rares ou les plus graves, doivent être au cœur de ces recherches.

Le Plan cancer prévoit de doubler le nombre des patients inclus dans les essais thérapeutiques, soit un objectif de 50 000 personnes incluses par an en 2019, en corrigeant les inégalités géographiques d'accès à la recherche clinique : obligation d'ouvrir des centres investigateurs dans les DOM ; meilleure répartition des équipes mobiles de recherche clinique ; amélioration de la couverture territoriale des centres d'essais

précoces (CLIP²), incluant la labellisation de centres dédiés aux enfants. En complément, l'information des patients sur les recherches en cours et à venir et sur leurs résultats sera amplifiée.

Afin de soutenir la lutte contre le tabagisme, le Plan prévoit de développer un programme pluriannuel d'actions intégrées de recherche et d'intervention sur la problématique des cancers liés au tabac dont les résultats concourront à l'élaboration des stratégies de lutte plus efficaces. Au-delà du tabac, la recherche interventionnelle dans le domaine de la prévention et du dépistage des cancers sera mobilisée pour favoriser les changements de comportements et corriger les inégalités d'accès et de recours aux politiques publiques.

La compréhension des conséquences sociales du cancer et de son retentissement sur la vie des personnes malades et de leur entourage s'appuie sur des sources multiples (observatoires, baromètres, cohortes, études ad hoc). Les dispositifs d'observation et de recherche seront consolidés et la recherche en sciences humaines et sociales et en santé publique sera encouragée pour développer et actualiser les connaissances sur les trajectoires des patients et sur leurs conditions de vie jusqu'à plusieurs années après le diagnostic initial de cancer. Plus en amont, il s'agit de mieux comprendre et accompagner les politiques de prévention, incluant la vaccination, par des études en population.

Action 1.2 : Améliorer le taux de couverture de la vaccination par le vaccin anti-papillomavirus en renforçant la mobilisation des médecins traitants et en diversifiant les accès, notamment avec gratuité, pour les jeunes filles concernées.

Responsable	DGS	Associés	INCa ; UNCAM
JALONS			DATE STATUT
Passation d'un marché public pour lancer des études en SHS et épidémiologie descriptive sur l'acceptabilité de la vaccination en milieu scolaire			31-12-2016 En cours
AVANCEMENT			
Un colloque devrait être organisé à l'automne prochain avec les chercheurs et les associatifs pour déterminer le cahier des charges de l'étude.			

Action 1.7 : Lutter contre les inégalités d'accès et de recours aux programmes de dépistage.

Responsable	INCa	Associés	DGS ; DSS ; UNCAM
JALONS			DATE STATUT
Lancement de l'appel à projet de recherche interventionnelle sur les actions de luttres contre les inégalités (INCa)			31-12-2015 Terminé
AVANCEMENT			
Depuis 2015, l'appel à projets de recherche interventionnelle porte sur les différents « temps » de la lutte contre le cancer dont le dépistage.			

Action 5.1 : Optimiser l'organisation de la recherche translationnelle en associant les financements institutionnels (DGOS/ITMO Cancer/INCa via le budget de l'ANR) dans des appels à projets uniques de l'INCa.

Responsable	Aviesan	Associés	DGOS ; INCa ; DGRI	
JALONS			DATE	STATUT
<i>Lancement annuel de l'appel à projets récurrent de recherche translationnelle (PRTK 2015)</i>			31-03-2015	Terminé
<i>Lancement annuel de l'appel à projets récurrent de recherche translationnelle (PRTK 2016)</i>			31-03-2016	Terminé
Définir le protocole d'évaluation des projets de recherche translationnelle financés par le PRT-K, formation à la recherche translationnelle & Transcan.			31-12-2016	En cours
AVANCEMENT				
Les résultats de l'appel à projets de recherche translationnelle en cancérologie (PRT-K) 2015 sont parus début 2016. 21 projets ont été retenus pour financement pour un budget total de 8,40 M€. L'édition 2016 de l'appel à projets est parue, 153 lettres d'intention ont été soumises et 46 présélectionnées.				

Action 5.2 : Inclure 50 000 patients par an dans des essais thérapeutiques en 2019.

Responsable	INCa ; ITMO Cancer	Associés	DGOS	
JALONS			DATE	STATUT
<i>Mobilisation des membres du CA de l'INCa pour renforcer le plan d'action</i>			31-07-2015	Terminé
Inclure le coût de la recherche, du transport et de l'hébergement dans le budget des essais cliniques			31-12-2015	En cours
Mettre en place un dispositif de suivi des grands essais thérapeutiques			31-12-2016	Non débuté
AVANCEMENT				
En 2015, le nombre total de patients inclus dans les essais cliniques est de 48246 patients inclus, soit 128% de plus par rapport à 2008 (année de référence), dont 148% dans les essais académiques et 50% dans les essais industriels.				

Action 5.3 : Poursuivre l'effort de développement de centres d'essais précoces (CLIP²) pour une meilleure couverture territoriale et favoriser la création de centres dédiés aux enfants.

Responsable	INCa; ITMO Cancer	Associés		
JALONS			DATE	STATUT
Notification de la labellisation des CLIP ² avec une compétence pédiatrique			31-03-2015	Terminé
2 nouveaux essais autorisés dans les 12 derniers mois			31-12-2015	Terminé
1 à 2 Appel à projets CLIP ² lancés dans les 12 derniers mois			31-12-2016	Non débuté
Participation des CLIP à valence pédiatrique aux essais AcSé pédiatriques			31-12-2016	En cours
AVANCEMENT				
Les inclusions des essais sélectionnés en 2015 devraient débiter à la fin du deuxième trimestre 2016. L'essai AcSé pédiatrique (e-SMART) a été autorisé par l'ANSM fin mai 2016, les CLIP ² à valence pédiatrique seront les centres investigateurs de cet essai.				

Action 8.3 : Améliorer la prise en compte des séquelles physiques des traitements des cancers.

Responsable	INCa	Associés		
JALONS			DATE	STATUT
Lancement de l'appel à projets PHRC-K soutenant des projets de recherche clinique portant sur les mécanismes de développement des lésions séquellaires après traitement.			30-06-2015	Terminé

Action 8.7 : Favoriser l'observation et la recherche dédiée à la prévention des risques de second cancer.

Responsable	Fondation ARC	Associés	INCa; IReSP	
JALONS			DATE	STATUT
Identification des chercheurs/acteurs terrain à solliciter et concertations			30-06-2015	Terminé
Publication du rapport INCa sur tabagisme des patients atteints de cancer			30-06-2015	Terminé
Séminaire réunissant les acteurs potentiellement intéressés par les appels à projets qui seront lancés			31-12-2015	Terminé
Kick-off des travaux du réseau pluridisciplinaire sur la thématique « professionnels de santé »			31-12-2015	Abandonné
Publication du rapport INCa activité physique et cancer			31-12-2015	En cours
Lancement de l'appel à projets dédié à la prévention tertiaire			30-06-2016	Terminé
Mise en place des projets sélectionnés via l'appel à projets dédié à la prévention tertiaire			21-12-2016	Non débuté
AVANCEMENT				
La publication du rapport INCa activité physique et cancer est décalée au 2 ^e semestre 2016. Le séminaire s'est tenu le 24 mars 2016. L'appel à projets a été publié en juillet 2016.				

Action 9.17 : Conforter et coordonner les dispositifs d'observation et de recherche sur la vie pendant et après le cancer.

Responsable	INCa	Associés	INPES; LNCC; IReSP; ITMO Cancer	
JALONS			DATE	STATUT
Publication du rapport 2014 de l'Observatoire Sociétal des Cancers (LNCC)			23-04-2015	Terminé
Enquête terrain pour le « baromètre Cancer »			31-05-2015	Terminé
Étude de faisabilité de l'Étude transversale sur la vie 5 ans après le cancer (VICAN 5)			01-09-2015	Terminé
Recueil des données et enquête de terrain de VICAN 5			01-09-2015	Terminé
Choix d'une thématique pour les travaux 2016 de l'Observatoire Sociétal des Cancers (Ligue)			31-12-2015	Non débuté
Publication du rapport 2015 de l'Observatoire Sociétal des Cancers (LNCC)			30-06-2016	Terminé
Appel à projets de l'Institut de Recherche en Santé Publique (IReSP)			31-12-2016	En cours
Publication du baromètre Cancer			31-12-2016	En cours
AVANCEMENT				
Concernant VICAN5, l'enquête en population pour l'échantillon principal est terminée et celle pour l'échantillon complémentaire est en cours. Plus de 3 000 personnes ont été interrogées. L'Observatoire sociétal des cancers présentera son apport 2016 en conférence de presse le 9 juin.				

Action 11.13 : Améliorer la connaissance des perceptions et des comportements vis-à-vis des facteurs de risque de cancers.
Action 11.14 : Faire de la recherche interventionnelle un véritable outil de prévention et de changement de comportements.

Responsable	INCa	Associés	Fondation ARC, IReSP	
JALONS			DATE	STATUT
Publication de l'appel à projets récurrent <i>PRIORITE Cancers Tabac</i>			29-08-2015	Terminé
Publication du rapport stratégique Programme tabac			28-02-2015	Terminé
Publication de l'appel à projets récurrent <i>Recherche Interventionnelle santé des populations</i>			30-06-2015	Terminé
Création de deux chaires de recherche en prévention et en SHS appliquées sur le cancer			30-06-2016	En cours
Organisation d'un colloque « Avancées de la recherche interventionnelle en France » (titre indic.)			31-08-2016	En cours
Publication d'un recensement (état des lieux) des interventions comportementales pilotes			31-12-2016	En cours

Action 17.9 : Favoriser, grâce au suivi de la qualité des pratiques cliniques, à des critères d'agrément exigeants et aux recommandations de bonne pratique, la pertinence des actes et la focalisation des moyens sur les prises en charge conformes aux standards.

CONFORTER L'AVANCE DE LA FRANCE DANS LE DÉPLOIEMENT DES THÉRAPIES CIBLÉES ET DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

Au cours des deux premiers Plans cancer, la France s'est dotée d'une organisation permettant de traiter un patient en fonction des spécificités génétiques et biologiques de sa tumeur mais également en tenant compte des caractéristiques propres à la personne, qui affectent sa sensibilité au processus de cancérogénèse et aux traitements. Cette organisation unique au monde s'appuie sur le dispositif d'oncogénétique d'une part, et les plateformes de génétique moléculaire d'autre part. L'apport des nouvelles technologies du séquençage doit permettre que tous les patients à risque génétique puissent bénéficier d'un diagnostic individualisé dans des délais compatibles avec une prise en charge thérapeutique efficace. Le maillage territorial des consultations d'oncogénétique sera donc renforcé.

En ce qui concerne les plates-formes de génétique moléculaire des tumeurs, leur financement sera pérennisé et les délais de réalisation des tests seront réduits. Les conditions d'analyse complète du génome des tumeurs par les nouvelles technologies de séquençage devront être mises en place d'ici la fin du Plan, en ayant démontré la faisabilité et l'utilité de cette approche. Un objectif de séquençage de 50 000 tumeurs par an est fixé en 2019.

Le développement exponentiel des thérapies ciblées préfigure une profonde évolution de la pratique clinique, des révolutions thérapeutiques dans de nombreux cancers mais aussi des impacts économiques qui appellent à la promotion d'une politique globale sur les technologies et le médicament en cancérologie pour tout à la fois stimuler l'émergence de l'innovation, garantir son accès au plus grand nombre et en contrôler les coûts. Cette politique s'appuiera sur de nouveaux processus d'évaluation, et sur une évolution des modes de tarification pour les traitements innovants, à la fois plus rapides et évolutifs.

Action 5.5 : Définir des priorités en matière de développement des médicaments anticancéreux.

Responsable	ANSM	Associés	DGOS ; DGS ; INCa ; DGRI	
JALONS			DATE	STATUT
Définition de critères de priorité			01-12-2015	En cours
Lancement d'une phase pilote sur les critères			01-06-2016	Non débuté
AVANCEMENT				
Afin de proposer des critères de priorisation du développement des médicaments, deux groupes de travail ont été mis en place.				

Action 5.6 : Adapter les essais cliniques aux évolutions conceptuelles induites par l'arrivée des thérapies ciblées.

Responsable	INCa	Associés	DGOS ; ANSM ; DGRI	
JALONS			DATE	STATUT
Demande d'autorisation d'au moins 1 essai soit guidé par la génomique, soit transpathologie, soit évaluant une association de médicaments innovants			31-12-2015	Terminé
Réunion d'un groupe de travail sur la méthodologie des essais adaptatifs			30-06-2016	En cours
Demande d'autorisation d'au moins 1 essai soit guidé par la génomique, soit transpathologie, soit évaluant une association de médicaments innovants			31-12-2016	Terminé
AVANCEMENT				
À la suite de la réunion avec les responsables et partenaires associés, il a été décidé de faire un état des lieux sur les nouveaux essais relatifs à cette action et de suivre les résultats issus de ces essais. L'essai AcSé-eSMART, entièrement dédié aux cancers pédiatriques, a été lancé en mai 2016 dans les centres CLIP ² à valence pédiatrique.				

Action 6.1 : Faire évoluer le dispositif d'oncogénétique et améliorer son accès.

Responsable	INCa	Associés	DGOS	
JALONS			DATE	STATUT
<i>Publication du tableau de bord de l'activité d'oncogénétique 2014</i>			18-12-2015	Terminé
<i>Publication du bilan 2013-2014 des programmes de suivi des personnes prédisposées au cancer</i>			18-12-2015	Terminé
<i>Syndrome de Lynch et test MSI : finalisation des actions concernant l'optimisation de l'accès à une consultation d'oncogénétique</i>			18-12-2015	Terminé
Finalisation d'actions pour accompagner l'arrivée des inhibiteurs de PARP			22-04-2016	En cours
Accès au dispositif d'oncogénétique : publication de la synthèse de l'activité d'oncogénétique 2015			20-12-2016	Non débuté
Implémentation du dispositif d'oncogénétique : publication des résultats de l'enquête sur l'implémentation du NGS dans les laboratoires			20-12-2016	Non débuté
AVANCEMENT				
Les synthèses de l'activité oncogénétique ont été publiées. L'INCa a engagé plusieurs mesures visant à accompagner les structures et professionnels concernés par l'arrivée des sur le marché des inhibiteurs de PARP : - Soutien de 5 centres de criblage BRCA ; - Soutien de 10 équipes françaises afin de mettre rapidement en place l'analyse NGS des gènes BRCA.				

Action 6.2 : Conforter l'accès aux tests moléculaires.

Responsable	INCa	Associés	DGOS	
JALONS			DATE	STATUT
<i>Résultats de l'étude sur l'impact économique du recours aux techniques de NGS ciblé</i>			31-12-2015	Terminé
Conclusion du groupe de travail sur la pharmacogénétique			31-01-2016	Non débuté
Adaptation des financements des plateformes au NGS ciblé			30-11-2016	En cours
AVANCEMENT				
Les résultats de l'enquête sur l'accès aux tests moléculaires réalisée avec 5 ARS ont été publiés en janvier 2016. - Le RIHN est entré en vigueur en mars 2016. Celui-ci inclut notamment de nouveaux actes pour le NGS en génétique somatique et constitutionnelle. L'étude médico-économique sur le coût du NGS ciblé est terminée. Une publication des résultats de l'étude est en cours de préparation.				

Action 6.3 : Mettre en œuvre dès 2014 des essais cliniques incluant l'analyse de l'exome tumoral sur 3 000 patients atteints de cancers du sein, cancers du côlon, cancers du poumon et sarcomes pour démontrer la faisabilité à grande échelle de ces approches et leur utilité dans la prise en charge des patients.

Responsable	INCa	Associés	Aviesan
JALONS			DATE STATUT
Autorisation de nouveaux essais guidés par la génomique avec séquençage de l'exome			31-12-2015 En cours
Ouverture aux inclusions de nouveaux essais guidés par la génomique avec séquençage de l'exome			31-12-2016 Non débuté
AVANCEMENT			
Le pilotage des essais cliniques guidés par la génomique portant sur le colon et les sarcomes a été transféré à l'Inserm en fin d'année 2015. Cependant, les ouvertures des inclusions sont toujours attendues pour début 2017.			

Action 6.4 : Soutenir la mise en œuvre et la réalisation du séquençage à haut débit de l'ensemble des cancers à la fin du Plan.

Responsable	INCa	Associés	DGOS ; ITMO Cancer
JALONS			DATE STATUT
Élaboration d'un guide de bonnes pratiques pour les analyses réalisées par des techniques de NGS ciblées			30-06-2015 Terminé
Validation technique des projets de séquençage de l'exome tumoral dans le cadre des essais cliniques			31-12-2015 Terminé
Achèvement du déploiement du NGS ciblé dans les plateformes et les laboratoires d'oncogénétique			31-10-2016 En cours
Identification des structures participant au projet de séquençage de l'exome en pratique clinique (centres de séquençage, d'analyse et de stockage)			31-12-2016 Non débuté
AVANCEMENT			
En s'appuyant sur l'expérience acquise pendant cette phase pilote, le NGS a été déployé en 2015 dans l'ensemble des plateformes de génétique moléculaire et des laboratoires d'oncogénétique. Les financements de l'INCa vont permettre de soutenir la phase de validation technique du NGS et le recrutement de bioinformaticiens au sein des équipes. Un document d'aide à la validation de méthode pour le séquençage de nouvelle génération d'un panel de gènes pour l'analyse des tumeurs a été élaboré. Ce document doit permettre d'harmoniser les pratiques entre laboratoires et d'accompagner les laboratoires dans leur démarche d'accréditation.			

Action 6.5 : Générer et comprendre les grandes données.

Responsable	Aviesan	Associés	INCa ; DGRI	
JALONS			DATE	STATUT
Réception des propositions sur l'organisation, le stockage et l'interprétation des données			31-05-2015	Terminé
Programmation de l'action			30-09-2015	Non débuté
AVANCEMENT				
Le Premier Ministre a confié en avril 2015 au Président d'Aviesan la mission de déterminer les conditions nécessaires pour permettre le séquençage du génome entier en routine et de donner des recommandations sur l'organisation de l'infrastructure du séquençage, d'acquisition, de gestion et d'analyse de données. Le rapport a été publié en juin 2016.				

Action 6.6 : Intégrer les études génomiques des cancers dans une vision scientifique globale de l'hétérogénéité des tumeurs et de leurs relations avec le stroma et le système immunitaire.

Responsable	INCa ; ITMO Cancer	Associés		
JALONS			DATE	STATUT
Publication de l'édition 2016 de l'appel à projets Hétérogénéité de l'ITMO Cancer			31-12-2015	Terminé
Sélection des projets issus de l'appel à projets Hétérogénéité de l'ITMO Cancer			30-11-2016	En cours
AVANCEMENT				
L'ITMO Cancer a publié début 2016 un nouvel appel à projets pour financer des projets de recherche dans le domaine de l'hétérogénéité fonctionnelle des relations cellulaires tumorales dans leur écosystème. Le but est de promouvoir la mise en place d'une importante quantité de ressources et de compétences afin de conduire des projets de recherche interdisciplinaires nécessitant la coopération d'équipes nationales provenant de domaines différents, comme la biologie cellulaire, la modélisation mathématique, la génétique et l'épigénomique, ou encore la mécanobiologie. Les lettres d'intention soumises ont été évaluées fin mai 2016, les porteurs de projets retenus se sont réunis en juin 2016 afin de permettre des échanges et finaliser des projets complets qui seront évalués en septembre 2016.				

Action 6.7 : Développer des algorithmes d'identification des anomalies moléculaires responsables des cancers et rendre prioritaires les projets visant à développer les outils d'aide à la décision thérapeutique dans le cadre du programme de recherche sur la performance du système de soins.

FAIRE ÉVOLUER LES ORGANISATIONS DE LA RECHERCHE SUR LES CANCERS ET LES PARCOURS PROFESSIONNELS

Dans le champ de la recherche, l'articulation forte entre l'Institut national du cancer et l'ITMO Cancer d'Aviesan sera reconduite, au travers d'une nouvelle convention cadre entre les deux institutions. Le pilotage scientifique des crédits de recherche du Plan cancer est confié à l'INCa dans ce cadre.

Le continuum entre recherche fondamentale, recherche translationnelle et recherche clinique, ainsi que la collaboration entre les disciplines seront confortés au sein des sites de recherche intégrés sur le cancer (SIRIC). Ceux-ci seront régulièrement évalués, notamment à l'occasion de la nouvelle procédure de labellisation engagée à l'issue des cinq premières années de leur existence.

Les missions des Cancéropôles interrégionaux seront redéfinies, au profit d'une meilleure articulation avec les SIRIC et avec les

structures sanitaires régionales, au premier rang desquelles les Agences régionales de santé et les réseaux régionaux de cancérologie, avec lesquels ils interagiront pour un accès plus aisé des patients à la recherche clinique.

Les échanges entre les représentants des usagers et des personnes malades et les chercheurs seront encouragés, afin que les problématiques soulevées par les patients soient traduites en questions de recherche.

Les évolutions de la recherche biomédicale impliquent également des adaptations dans les parcours professionnels, en veillant tout particulièrement au décroisement des disciplines mobilisées, de la biologie aux sciences humaines et sociales en passant par l'épidémiologie et les sciences de l'ingénieur. Des aides spécifiques seront attribuées aux universités qui mettent en place des doubles formations, par exemple entre biologie et mathématiques, santé et statistiques.

Action 5.4 : Associer les patients et leurs représentants aux essais cliniques et dans le parcours permettant l'accès à ces recherches.

Responsable	LNCC	Associés	INCa	
JALONS			DATE	STATUT
Faire participer les comités de patients en recherche biomédicale dans la diffusion des résultats d'essais cliniques			31-12-2015	Terminé
Intégrer dans le registre des essais cliniques de l'INCa les résultats des essais cliniques achevés			31-12-2015	Abandonné
Mener une enquête de satisfaction auprès des malades inclus dans des essais cliniques, au sujet de l'information qui leur a été délivrée			31-12-2016	En cours
AVANCEMENT				
Une centaine de relecteurs composent le Comité de patients pour la recherche clinique et 102 protocoles et lettres d'intention ont été relus au 26/11/2015.				

Action 5.11 : Clarifier le processus de repérage et d'évaluation des innovations technologiques et des évolutions organisationnelles qu'elles engendrent

Responsable	DGOS	Associés	INCa; DGRI; ITMO Cancer; ITMO Technologies pour la santé	
JALONS			DATE	STATUT
Ajustement du dispositif d'évaluation des actes et dispositifs médicaux: évaluation des consommables onéreux			30-05-2015	En cours
<i>Ajustement du dispositif d'évaluation des actes et dispositifs médicaux: forfait innovation</i>			30-06-2015	Terminé
Définition par le CVT des modalités de veille technologique sur la base des recommandations internationales, des bulletins et de la communication			30-06-2015	En cours
<i>Poursuite du programme PREPS permettant d'évaluer des modalités organisationnelles innovantes</i>			30-06-2015	Terminé
Déploiement des modalités de veille technologique définies par le CVT à l'ensemble des acteurs locaux (DRCI...)			31-12-2015	Non débuté
Production des premiers bulletins de veille par les acteurs locaux (phase pilote)			30-06-2016	Non débuté
Publication des premiers avis du CVT (phase pilote)			31-12-2016	Non débuté
AVANCEMENT				
Concernant le forfait innovation, l'ensemble des textes juridiques et guides informatifs seront publiés courant juin-juillet 2015. Le dispositif sera alors pleinement fonctionnel dès juillet.				
Le programme PREPS est poursuivi (campagne 2015), sans nécessité de créer un programme spécifique pour le cancer, le PREPS actuel couvrant d'ores et déjà pleinement ce besoin.				

Action 13.2 : Soutenir le continuum entre une recherche fondamentale d'excellence et la recherche clinique dans les sites de recherche intégrée sur le cancer (SIRIC).

Responsable	INCa; ITMO Cancer	Associés	DGOS; DGRI	
JALONS			DATE	STATUT
<i>Constitution du comité d'évaluation international</i>			30-06-2015	Terminé
<i>Auditions des SIRIC par le comité d'évaluation international</i>			30-12-2015	Terminé
<i>Mises en place de différents groupes de travail interSIRIC destinés à soutenir le continuum entre recherche fondamentale et recherche clinique</i>			31-12-2015	Terminé
<i>Publication des fiches de synthèse de l'évaluation à mi-parcours des SIRIC</i>			30-06-2016	Terminé
Livraison de recommandations à l'issue des réunions des groupes de travail initiés			31-06-2016	En cours
AVANCEMENT				
Le planning et les procédures ont été validés par les partenaires du programme (DGOS et ITMO Cancer). Les conclusions et recommandations des experts en charge de l'évaluation à mi-parcours ont été adressées à chacun des SIRIC.				
Différents groupes de travail transversaux ont été mis en place depuis 2014: Partage et intégration des données cliniques, biologiques et génomiques, Conception de médicaments & Développement, Sciences Humaines et Sociales – Santé Publique, Immunologie et immunothérapie, Essais cliniques et médecine de précision, Résistance aux traitements, Radiothérapie.				

Action 13.3 : Faire évoluer les formations initiales pour répondre aux besoins de la recherche en cancérologie.

Responsable	DGESIP	Associés	INCa ; DGRI ; ITMO Cancer	
JALONS			DATE	STATUT
Travail conjoint DGESIP, INCa et ITMO Cancer pour identifier des écoles doctorales susceptibles d'accueillir des étudiants issus d'autres disciplines			31-12-2015	Non débuté
AVANCEMENT				
L'ITMO Cancer soutient depuis 2011 l'École Doctorale « Frontières du vivant » qui vise à promouvoir des projets nécessitant le croisement de disciplines telles que les mathématiques, la médecine, la chimie, la physique, l'informatique, les sciences de l'ingénieur, la pharmacie, les sciences cognitives, les sciences sociales ou l'épistémologie. En 2016 l'ITMO Cancer a financé 4 doctorants travaillant dans le domaine du cancer.				

Action 13.4 : Renforcer l'attractivité des métiers de la recherche en lien avec la cancérologie.

Responsable	Aviesan	Associés	DGRI	
JALONS			DATE	STATUT
Identification des chercheurs Inserm dans le domaine de la bioinformatique			01-12-2015	Terminé
Réflexion pour le périmètre des nouvelles CSS			02-12-2015	Terminé
Mise en place de la CSS2 Inserm - Pathologies du développement, hématologie et cancérologie - mandat 2016-2020			01-09-2016	En cours
Identification annuelle des lauréats du programme Chaires d'excellence, Atip-Avenir et nouveaux recrutés Concours Inserm en bio-informatique			01-12-2016	En cours
AVANCEMENT				
Mise en place de la CSS2 Inserm - Pathologies du développement, hématologie et cancérologie - mandat 2016-2020 : élection en cours, nomination des membres en juillet 2016. Les résultats de l'Appel à projets Formation à la recherche translationnelle de l'ITMO Cancer ont été publiés. L'appel à projets connaît un succès de plus en plus marqué auprès des médecins, pharmaciens et vétérinaires qui souhaitent se former à la recherche translationnelle. En 2016, le montant alloué est de 2,11M€.				

Action 14.1 : Généraliser pour le cancer la participation des usagers dans les instances de pilotage, de gestion ou de production de soins ou de recherche.

Responsable	INCa	Associés	DGOS ; DGRI	
JALONS			DATE	STATUT
Implication des usagers dans la constitution des groupes techniques permanents dédiés aux dépistages des cancers			30-06-2015	Terminé
Analyse de la pertinence et prise en compte de l'implication des usagers dans le cadre de l'évolution des missions des SIRIC			30-06-2016	Terminé
AVANCEMENT				
Les représentantes des usagers au conseil scientifique de l'INCa participent au suivi du programme SIRIC. La thématique de la coopération entre les représentants des usagers et les SIRIC a été mise à l'ordre du jour du séminaire annuel des SIRIC de septembre 2015 et de la réunion des intergroupes coopérateurs d'octobre 2015. Une réunion rassemblant les associations de personnes ayant été confrontées à un cancer a été organisée le 31 mars 2015 à l'INCa pour échanger sur les modes de coopération entre les associations et les institutions et organismes intervenant dans le champ du cancer. Ces réunions d'échange de pratiques sont amenées à être régulièrement renouvelées.				

Action 16.6 : Recentrer les missions des Cancéropôles sur des champs non couverts par d'autres organisations (émergence de projets dans des thématiques et technologies innovantes et de jeunes équipes, priorités régionales ou interrégionales de recherche incluant sa valorisation).

Responsable	INCa	Associés	DGOS ; DGRI	
JALONS			DATE	STATUT
Signature des COP (Contrat d'Objectif et de Performance)			29-05-2015	Terminé
Suivi des missions des Cancéropôles conformément aux COP			30-12-2015	Terminé
Suivi des missions des Cancéropôles conformément aux COP			30-12-2016	Non débuté

Action 16.7 : À l'issue des cinq années d'existence des 8 SIRIC, organiser en 2016 un nouvel appel à candidatures ouvert aux structures précédemment financées ou à de nouveaux projets.

Responsable	INCa	Associés	DGOS ; DGRI	
JALONS			DATE	STATUT
Validation de la procédure pour l'appel à candidatures avec les partenaires (Inserm et DGOS)			31-12-2015	En cours
Lancement de l'appel à candidatures			31-12-2016	Non débuté
AVANCEMENT				
La labellisation SIRIC 2017 sera attribuée à l'issue d'un appel à candidatures dont le lancement est prévu en février 2016. Cette période a été définie en tenant compte de la nécessité de synchroniser les calendriers et de lancer une action unique pour le renouvellement des SIRIC 2011 et 2012 et pour les nouvelles candidatures.				

Action 16.8 : Articuler les actions des SIRIC et des Cancéropôles pour renforcer les forces de recherche sur un territoire donné.

Responsable	INCa	Associés	DGOS ; DGRI	
JALONS			DATE	STATUT
Critère d'évaluation spécifique dans l'évaluation mi-parcours des SIRIC (évaluation des rapports + auditions)			30-06-2015	Terminé
Remarques spécifiques dans la fiche de synthèse de l'évaluation à mi-parcours des SIRIC (si applicable)			31-03-2016	Terminé
Section dédiée dans le dossier de candidature de la nouvelle labellisation SIRIC			31-12-2016	Non débuté
AVANCEMENT				
L'importance de l'articulation entre les cancéropôles et les SIRIC a été précisée dans chacun des documents relatifs à l'évaluation mi-parcours des SIRIC (trame de rapport, formulaire d'évaluation, rapport d'audition). Ce point a également été rappelé au comité d'évaluation scientifique en introduction des 2 jours d'auditions des SIRIC. Des recommandations seront adressées aux SIRIC si besoin en fonction des résultats de l'évaluation.				

Action 16.9 : Soutenir le développement des programmes de lutte contre le cancer des agences internationales, notamment leurs volets d'actions envers les pays francophones de l'Afrique subsaharienne et du sud de la Méditerranée.

Responsable	INCa	Associés	Aviesan Sud ; ITMO Cancer	
JALONS			DATE	STATUT
<i>Renouvellement convention avec les autorités de santé du Sénégal</i>			29-01-2015	Terminé
<i>Réunion stratégique OMS</i>			27-04-2015	Terminé
<i>Soutien au Collaborative Center OMS pour dépistage du cancer du col par test HPV au Maghreb</i>			30-07-2015	Terminé
<i>Préparation réunion groupe prostate AORTIC 2015</i>			03-12-2015	Terminé
<i>Soutien au Global Initiative for Cancer Registries de l'IARC</i>			31-12-2015	Terminé
AVANCEMENT				
L'INCa apporte son soutien et collabore avec les agences internationales : - participe aux travaux du centre collaborateur OMS - Méditerranée « détection précoce et dépistage des cancers » - finance l'initiative mondiale pour le développement des registres du cancer (GICR), coordonnée par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). Ce soutien cible les registres du cancer en Afrique francophone. - travaille étroitement avec AORTIC (l'organisation africaine pour la recherche et l'enseignement sur le cancer), au développement de réseaux recherche/santé publique en Afrique francophone - participe aux réunions techniques stratégiques de l'OMS visant à définir les actions prioritaires de l'OMS dans la lutte contre le cancer, et financera en 2016 une aide à la mise en œuvre des recommandations publiées par l'OMS pour la prévention du cancer du col de l'utérus dans les pays à faibles et moyens revenus - représente la France au groupe d'experts mis en place par la DG Santé (Commission européenne) sur le cancer - a participé au leader summit organisé par l'UICC (Union internationale contre le cancer) ainsi qu'au comité local d'organisation d'UICC 2016.				

Action 16.10 : Développer des réseaux collaboratifs entre la France et les pays du sud dans le domaine de la recherche et de la santé publique, en s'appuyant notamment sur les infrastructures développées par les partenaires d'Aviesan Sud (IRD, Instituts Pasteur, Fondation Mérieux, etc.) dans les pays ciblés.

Responsable	INCa	Associés	Aviesan Sud ; ITMO Cancer	
JALONS			DATE	STATUT
<i>Coopération multilatérale Afrique/AORTIC recherche/santé publique HPV: financement projet HPV</i>			19-03-2015	Terminé
<i>Coopération recherche Fondation Mérieux du Laos : projet HPV - HIV</i>			10-09-2015	Terminé
<i>Coopération multilatérale Afrique-Caraïbe, recherche-santé publique. cancer prostate</i>			15-06-2016	Terminé
<i>Coopération Recherche HPV: financement projet au Sénégal</i>			14-10-2016	En cours
<i>Coopération recherche CIRMF - IRD: financement projets de recherche HPV Gabon</i>			15-10-2016	En cours
AVANCEMENT				

L'Institut national du cancer s'appuie sur les membres d'Aviesan Sud pour ses réseaux collaboratifs :

- les partenaires d'Aviesan Sud participent aux réseaux de recherche/santé publique créés par l'INCa en Asie (Laos, Thaïlande,) et en Afrique (Gabon, Madagascar, Cameroun, Côte d'Ivoire, Sénégal) sur le cancer du col de l'utérus
- l'INCa apporte son soutien à des projets de recherche sur les cancers liés aux infections, qui sont dominants dans les pays du Sud, en vue de définir une stratégie de prévention et d'évaluer la valeur prédictive des différentes méthodes de dépistage. Le financement qui sera apporté à l'OMS en 2016 renforce cette stratégie et permettra d'envisager concrètement la mise en œuvre des recommandations OMS pour la prévention du cancer du col de l'utérus
- l'INCa est à l'initiative du développement d'un réseau collaboratif associant 5 pays d'Afrique francophone (Sénégal, Gabon, Côte d'Ivoire, Cameroun, et Madagascar) pour la lutte contre le cancer du col de l'utérus, qui fait partie des priorités définies par l'OMS dans le plan d'action 2013-2020 sur les maladies non transmissibles
- l'INCa a organisé une réunion de préfiguration avec des représentants de 9 pays africains pour la mise en place d'un réseau francophone de recherche sur le cancer de la prostate incluant des équipes de France métropolitaine, des Antilles et d'Afrique subsaharienne. Les objectifs de ce futur réseau ont été discutés lors de la conférence internationale AORTIC 2015.

Action 16.11 : Participer activement aux actions de coordination des financeurs internationaux de la recherche sur le cancer et les prolonger avec les pays européens et les États-Unis, et avec les pays émergents en proposant des solutions partagées par tous.

Responsable	INCa	Associés	Aviesan international	
JALONS			DATE	STATUT
<i>Réunion de l'International Consortium for Action and Research on Tobacco (ICART)</i>			19-03-2015	Terminé
AVANCEMENT				

L'INCa a participé en mars 2015 au meeting organisé par le CRUK et le NCI, pilotes du groupe de travail créés à l'issue du meeting des financeurs internationaux de la recherche, suite à son engagement lors de la conférence de Melbourne de décembre 2014.

Des propositions pour le programme (amélioration et visibilité du réseau, clarification le rôle des financeurs, action sur les leviers les plus pertinents, etc.) ont été soumises au CRUK et au NCI lors de cette réunion. Des propositions d'actions seront soumises aux partenaires dans les prochains mois. L'INCa a d'ores et déjà accepté de contribuer financièrement au consortium.

Action 17.12 : Conforter le suivi scientifique des projets financés.

Responsable	INCa ; ITMO Cancer	Associés	DGOS	
JALONS			DATE	STATUT
Mission AVIESAN pour la programmation de la recherche en santé			31-12-2015	Terminé
GIPSI			01-01-2016	En cours
AVANCEMENT				
L'Institut national du cancer développe actuellement un outil informatique dédié à la soumission, le financement et le suivi des projets sélectionnés.				
L'INCa et ses partenaires, de même que l'ITMO Cancer et ses partenaires, organisent régulièrement des séminaires de restitution sur les résultats des projets financés.				

Action 17.13 : Développer des outils partagés d'évaluation des projets de la recherche en cancérologie.

Responsable	INCa	Associés	INSERM ; DGRI	
JALONS			DATE	STATUT
Benchmark des outils existants à l'échelle internationale			31-12-2015	En cours
AVANCEMENT				
Un benchmark concernant les outils d'évaluation de la recherche et de suivi scientifique est en cours. Ce benchmark permettra à l'Institut national du cancer de se positionner sur l'amélioration du prototype Helios, réalisé en partenariat avec l'ex OST ou de se doter d'un nouvel outil.				

PARTAGER ET DIFFUSER LES RÉSULTATS DE LA RECHERCHE

Les données brutes et les résultats des recherches doivent être partagés au sein de la communauté scientifique nationale, européenne et internationale, notamment dans le cadre de l'Alliance mondiale pour la génomique des cancers (Global

alliance) afin d'accélérer les progrès médicaux. Les avancées scientifiques seront régulièrement communiquées auprès de l'ensemble des citoyens, dans le souci de rendre compte des efforts de la nation en matière de recherche sur les cancers.

Action 7.16 : Améliorer l'information sur les essais cliniques en cancérologie.

Responsable	INCa	Associés	LNCC	
JALONS			DATE	STATUT
Envoi formulaire pour récupération des résultats d'essais cliniques			30-06-2015	Abandonné
Publication premiers résultats d'essais			30-06-2015	Abandonné
AVANCEMENT				
L'affichage des résultats des essais cliniques a été abandonné.				

Action 13.5 : Partager les informations et les données aux niveaux national et international entre professionnels et avec le grand public.

Responsable	INCa; ITMO Cancer	Associés		
JALONS			DATE	STATUT
GLOBAL ALLIANCE 3 ^e meeting plénier			11-06-2015	Terminé
Intégration des patients dans la gouvernance des instances, structures et projets de recherche pilotés par l'INCa (Canceropôles, SIRIC, intergroupes coopérateurs.)			31-12-2015	Terminé
AVANCEMENT				
L'Institut national du cancer s'est engagé dans Global Alliance for Genomics and Health pour organiser le partage des données au niveau international.				
Au niveau national, l'INCa et l'ITMO Cancer d'Aviesan ont incité les chercheurs, via les textes de leurs appels à projets, à publier les résultats de leurs travaux dans des revues d'accès gratuits, en prenant en charge les surcoûts de frais de publication engendrés.				



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

Réalisé par  EBRIEF

ISSN 2276-5751

ISBN : 978-2-37219-240-8

ISBN net : 978-2-37219-241-5

DEPÔT LÉGAL OCTOBRE 2016

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

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

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

RAPCSFRA16

e-cancer.fr

