



RAPPORT SCIENTIFIQUE

2018

**LES ACTIONS
DE RECHERCHE
EN CANCÉROLOGIE**



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

Ce document doit être cité comme suit : © Rapport scientifique 2018, INCa, décembre 2019

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

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

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

Ce document a été publié en décembre 2019. 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

© 2019. Institut national du cancer (INCa)

INTRODUCTION

LES ACTIONS DE RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE



RAPPORT SCIENTIFIQUE 2018



année 2018 a vu des avancées concrètes dans tous les champs de la lutte contre le cancer : prévention, dépistage, recherche, soins, qualité de vie.

L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER a poursuivi ses efforts pour rendre l'innovation accessible au plus grand nombre. Ce rapport scientifique décrit toutes les initiatives de recherche en oncologie, en détaillant les

ressources déployées et les actions mises en œuvre. Il constitue le principal outil permettant aux membres du Conseil scientifique de passer en revue et d'évaluer les actions entreprises, de conseiller et guider l'Institut dans l'élaboration de ses programmes et ses initiatives. La structure de ce document vise à mieux refléter les recommandations du Conseil scientifique international et les objectifs du Plan cancer 2014-2019, qui entrera dans sa dernière année. L'Institut national du cancer est sans aucun doute redevable aux membres du Conseil scientifique international. Nous avons eu, par ailleurs, le plaisir d'accueillir de nouveaux membres en 2018.

PAR AILLEURS, EN 2018, NOUS AVONS FINALISÉ LA RÉGIONALISATION des dispositifs de dépistage et contribué à la publication de l'arrêté qui va permettre l'extension du dépistage, action majeure de prévention, au cancer du col de l'utérus. Afin d'améliorer la qualité, la sécurité et la pertinence des soins, d'ambitieux travaux de modernisation du régime d'autorisation de l'activité de traitement du cancer ont été engagés en 2018. Près de 900 établissements de santé sont aujourd'hui impliqués dans ce dispositif. Nous avons proposé d'y introduire davantage de critères de qualité notamment pour faciliter l'accès à l'innovation, mieux définir les plateaux techniques et la gradation des soins et favoriser la coopération des acteurs. Placer la démarche d'autorisation dans une logique d'accompagnement des établissements nous paraît également essentiel.

BIEN SÛR, NOTRE PRIORITÉ EST DE GUÉRIR. Mais nous savons que la qualité de vie est un point essentiel de la vie des patients et qu'elle participe aussi de leur processus de rétablissement. L'accompagnement de l'ensemble des dimensions, psychologiques, économiques et sociales est donc déterminant. De ce point de vue, le droit à l'oubli pour permettre à chaque ancien patient de faire des projets comme tout le monde a constitué une avancée essentielle. Les derniers travaux de l'Institut national du cancer ont permis d'étendre en 2018 le bénéfice de ce dispositif aux patients en longue rémission après certaines leucémies, certains cancers du rein et de la prostate.

CES AVANCÉES SONT LE FRUIT D'EFFORTS CONJUGUÉS et s'inscrivent dans la durée. Nous nous engageons à les poursuivre en 2019 et au-delà, avec l'ensemble de nos partenaires.

Pr Norbert Ifrah

■ Président de l'Institut national du cancer

TABLE DES MATIÈRES

LES ACTIONS DE RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE



RAPPORT SCIENTIFIQUE 2018

Introduction	03
Chiffres clés	06

1

**Le conseil scientifique
international**

8

2

**Les actions de la recherche
en cancérologie en 2018**

14

3

**Les orientations stratégiques
de la recherche**

102

4

Annexes

116

CHIFFRES CLÉS

LES ACTIONS DE RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE



RAPPORT SCIENTIFIQUE 2018

L'INCa a lancé
et opéré

13 appels
à projets de recherche

1019

projets soumis

146

projets financés

826 évaluateurs

impliqués dans l'évaluation
scientifique des programmes dont

456 internationaux

L'ITMO Cancer
d'Aviesan
a lancé

5 appels à
projets :

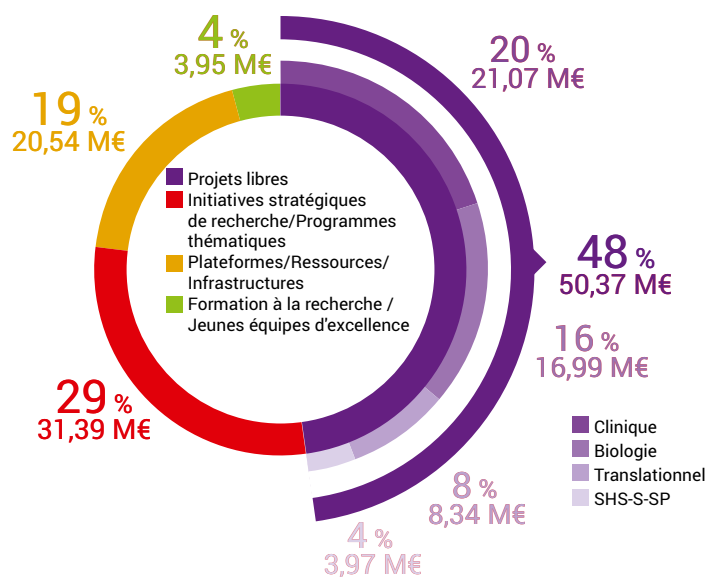
358 projets
soumis

80 projets
financés

570 évaluateurs
impliqués dans
l'évaluation scientifique
des programmes dont

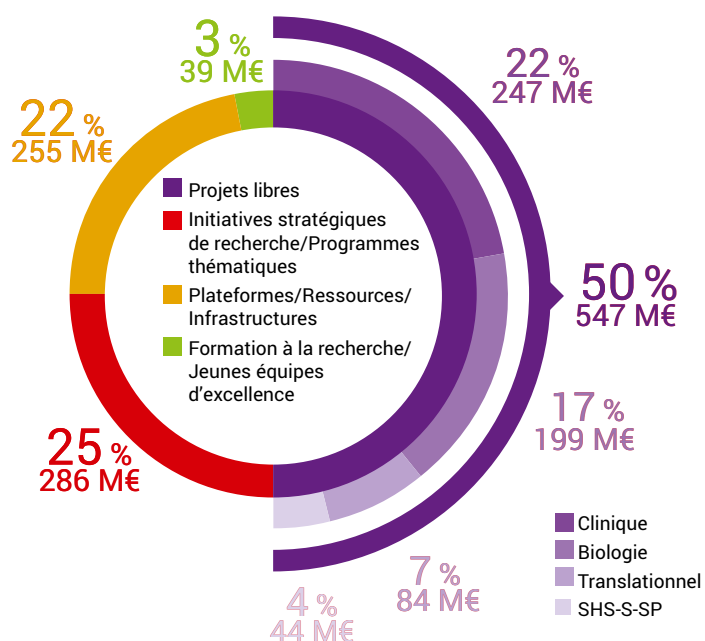
405 interna-
tionaux

Répartition des autorisations d'engagement pluriannuel en 2018 par type de programme (INCa, DGOS et ITMO Cancer-Aviesan) : 106,26 M€



Engagements pluriannuels sur la période 2007-2018 : **454 M€** en biologie et sciences du cancer

Répartition des autorisations d'engagement pluriannuel sur la période 2007-2018 par type de programme (INCa, DGOS, ITMO Cancer-Aviesan) : 1,15 Md€



260 M€ en recherche translationnelle et intégrée

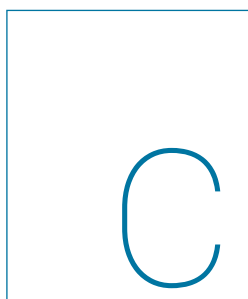
318 M€ en recherche clinique

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

1

● Le conseil scientifique international	10
● Recommandations 2018	11

Le conseil scientifique international



e 13^e rapport au Conseil scientifique de l'Institut national du cancer présente les actions menées en 2018 par l'Institut national du cancer (INCa) et l'Institut thématique multi-organismes Cancer de l'Alliance pour les sciences de la vie et de la santé (ITMO Cancer-Aviesan). Ce rapport constitue le principal outil permettant aux membres du Conseil scientifique de passer en revue les actions entreprises, pour conseiller et guider l'Institut dans l'élaboration de ses programmes et ses initiatives.

Le Conseil scientifique international de l'Institut est composé d'experts médicaux et scientifiques de renommée internationale, nommés par décision conjointe du ministre chargé de la santé et du ministre chargé de la recherche. Le Conseil scientifique est présidé par le Professeur Catherine Lacombe depuis août 2018.

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

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

La première partie de ce rapport est axée sur les recommandations émises par le Conseil scientifique en 2018. Les recommandations du Conseil sont essentielles pour la mise en place d'un plan d'action et proposer des orientations stratégiques visant à relever les défis de la recherche en cancérologie. L'Annexe 1 résume les principales recommandations 2017 et décrit les actions menées en vue de mettre en œuvre les nouvelles initiatives et/ou de renforcer les principaux programmes existants.

LE CONSEIL SCIENTIFIQUE INTERNATIONAL

Membres du Conseil scientifique

- **Dr Geneviève Almouzni**, Institut Curie, Paris, France
- **Pr Cécile Badoual**, Hôpital européen Georges Pompidou, Paris, France
- **Dr Jean-Pierre Bizzari**, Celgene, Summit, États-Unis
- **Pr Cédric Blanpain**, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgique
- **Mme Dominique David**, représentante des patients, présidente de l'association ARTC Sud, Aix-en-Provence, France
- **Pr Johann de Bono**, The Institute of Cancer Research and the Royal Marsden, Londres, Royaume-Uni
- **Pr Olivier Delattre**, Institut Curie, Paris, France
- **Pr Anne Eichmann**, Yale University, New Haven, États-Unis
- **Pr Élisabeth A. Eisenhauer**, Queen's University, Kingston, Canada
- **Pr Yann Gauduel**, École polytechnique-ENS Techniques avancées, Palaiseau, France
- **Dr Ivo G. Gut**, directeur du Centro Nacional de Análisis Genómico, Barcelona, Espagne
- **Dr Mette Kalager**, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, États-Unis
- **Pr Catherine Lacombe**, Institut Cochin, Paris, France
- **Mme Estelle Lecoïnte-Artzner**, présidente de l'association Info Sarcomes, Rennes, France
- **Dr Douglas R. Lowy**, directeur par intérim du National Cancer Institute (NCI), Bethesda, États-Unis
- **Pr Marc-André Mahé**, directeur général du Centre François Baclesse, Caen, France
- **Dr Bernard Malissen**, Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, Marseille, France
- **Pr Dame Theresa Marteau**, University of Cambridge, Cambridge, Royaume-Uni
- **Dr Patrick Mehlen**, Centre de recherche en cancérologie de Lyon, Lyon, France
- **Pr Stefan Pfister**, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Allemagne
- **Pr Louise POTVIN**, Institut de recherche en santé publique de l'Université de Montréal, Université de Montréal, Montréal, Canada,
- **Pr Gérard Socié**, Hôpital Saint-Louis, Paris, France
- **Dr Naomi Taylor**, Institut de génétique moléculaire de Montpellier, Montpellier, France
- **Pr Robert A. Weinberg**, Massachusetts Institute of Technology (MIT), Cambridge, États-Unis
- **Pr Laurence Zitvogel**, Gustave Roussy, Villejuif, France

RECOMMANDATIONS 2018



R

éuni en septembre 2018, le Conseil scientifique international de l'INCa a émis les recommandations suivantes.

1

Le Conseil remercie l'Institut national du cancer pour l'excellent Rapport scientifique 2017, notamment pour sa nouvelle présentation et sa clarté. La comparaison des réalisations 2007 vs 2017 est appréciée et souligne les progrès réalisés au cours des dix dernières années.

2

Certaines initiatives clés telles que le PLBIO, les CLIP² ou les SIRIC ont été déterminantes et devraient être poursuivies pour les cinq prochaines années.

3

Le Conseil relève le travail entrepris pour la mise en œuvre des recommandations 2017. Les présentations des groupes de travail du Conseil scientifique sont appréciées.

4

Le rapport scientifique devrait inclure des analyses globales sur des thématiques spécifiques, par exemple la recherche interventionnelle à l'échelle nationale.

5

Le Conseil scientifique encourage fortement la mise en relation avec l'expertise en sciences du comportement du NCI et une coordination avec d'autres agences nationales en France.

6

Pour fixer de nouvelles orientations stratégiques, l'INCa devrait considérer les priorités suivantes :

- a. l'amélioration des résultats pour les cancers à forte mortalité ou pour des cancers avec de mauvais résultats comparés à d'autres pays ;
- b. l'appui sur les forces de la communauté française en recherche sur le cancer et sur les infrastructures (par exemple, les données BCB) ;
- c. une évaluation robuste pour anticiper des technologies émergentes (par exemple : NGS, protonthérapie, exploration du microenvironnement tumoral) ;
- d. l'importance croissante de l'intégration holistique de marqueurs multi-omiques, immunitaires, d'imagerie et d'autres marqueurs du cancer/hôte dans la compréhension de la biologie du cancer et dans le développement de traitements ;
- e. l'exploitation des efforts et des cohortes antérieurs, coordonnés par Unicancer/INCa, regroupant des données génomiques, immunométriques et cliniques notamment pour analyser le pouvoir du NGS dans la stratification des patients dans le cadre de futurs essais pilotes.

7

Le Conseil s'inquiète de la potentielle menace fragilisant l'excellence de la recherche clinique française. Cela nécessite des investigations et des actions supplémentaires.

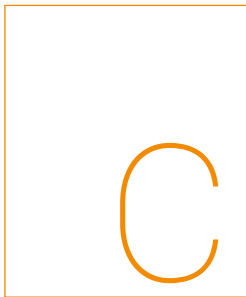
8

Le Conseil scientifique souhaite avoir l'occasion d'examiner le futur projet de la stratégie cancer et de contribuer à la rédaction de sa version finale.



● Soutien à la recherche en biologie et sciences du cancer	16
■ Programme libre de biologie et sciences du cancer (PLBIO)	16
■ Consortium international de génomique du cancer (ICGC)	22
■ Programmes de recherche thématiques	24
● Soutien à la recherche translationnelle et à la recherche intégrée	30
■ Programmes de recherche translationnelle	30
■ Labellisation d'un réseau national de recherche préclinique en radiothérapie	38
■ Programmes de recherche intégrée	39
■ Programmes de formations à la recherche translationnelle et pluridisciplinaire	46
● Soutien à la recherche clinique et à l'accès à l'innovation	51
■ Programme hospitalier de recherche clinique en cancérologie (PHRC-K)	51
■ Partenariats public-privé	56
■ Initiatives pour la médecine de précision	58
■ Organisation de la recherche clinique : structures, infrastructures et outils dédiés	66
● Soutien à la recherche en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique	72
■ Programme libre en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique (PL SHS-E-SP)	72
■ Recherche interventionnelle en santé des populations	75
■ 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	78
■ Programme doctoral en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique	80
● Engagements internationaux	81
■ Participation de l'INCa aux actions européennes	82
■ Engagements de l'INCa à travers le monde	86
● Financement de la recherche en cancérologie	90
■ Bilan des investissements de la recherche	90
■ Soutien à la recherche en oncologie pédiatrique	97
■ Évaluation de l'impact des projets de recherche biomédicale : réflexions, recommandations et perspectives du groupe de travail institutionnel (2017-2021)	98

Les actions de la recherche en cancérologie en 2018



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

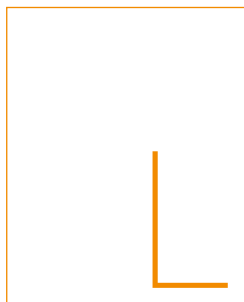
pour des patients identifiés comme éligibles grâce à des tests moléculaires.

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

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

Cette section présente une revue détaillée des programmes de recherche menés en 2018 et prend en compte les actions entreprises depuis 2007.

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 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 des domaines de recherche émergents.

Programme libre de biologie et sciences du cancer (PLBIO)

Depuis 2005, l'INCa propose à la communauté scientifique française un appel à projets de recherche libre, afin de financer des projets originaux et prometteurs dans différents domaines et disciplines de la recherche fondamentale en oncologie.

LE PROGRAMME EN 2018

En 2018, 32 des 374 projets présentés ont été sélectionnés pour un financement global de 16,99 M€. À noter que le nombre de projets soumis a augmenté de 25,5 % par rapport à 2017, impactant le taux de sélection (8,6 %).

En 2018, 85,9 % des projets financés ont pour objectif l'étude des mécanismes biologiques de la transformation cellulaire et la progression de la maladie, selon la classification internationale CSO (Common Scientific Outline)¹ (CSO1). Et 10,9 % d'entre eux visent soit les mécanismes moléculaires de réponse et de résistance aux traitements, soit l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques (CSO 5).

32
projets sur les
374 présentés ont été
sélectionnés pour
un financement global de
16,99 M€
en 2018

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

■ **TABLEAU 1**

CARACTÉRISTIQUES DU PROGRAMME DE RECHERCHE BIOLOGIE ET SCIENCES DU CANCER EN 2018

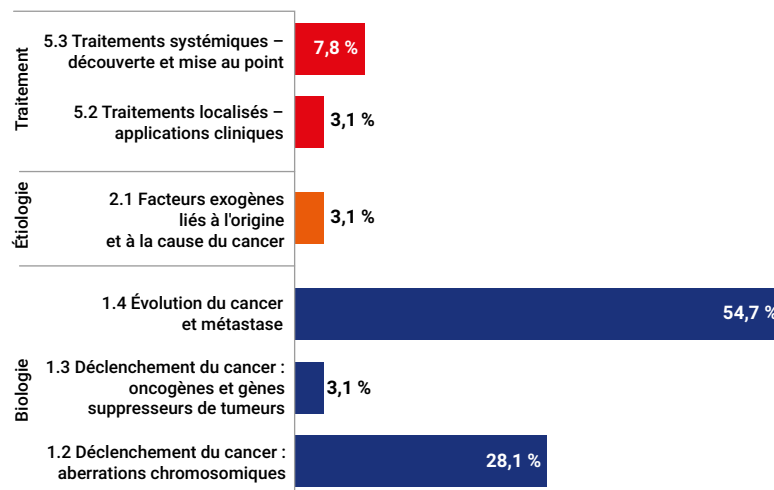
Objectifs	<ul style="list-style-type: none"> ● Acquérir de nouvelles connaissances et développer de nouveaux outils pour accéder à de nouvelles approches thérapeutiques. ● Ouvert à tous les domaines de la recherche fondamentale et toutes les disciplines scientifiques en rapport avec la recherche en biologie tumorale, cet appel à projets est lancé pour : <ul style="list-style-type: none"> - permettre la réalisation de projets originaux ; - renforcer les collaborations multidisciplinaires ; - développer la recherche dans des domaines émergents.
Programmateurs	INCa
Opérateur	INCa
Financeur	INCa
Financement	16,99 M€
Projets soumis	374
Projets sélectionnés	32
Taux de sélection	8,6 %

Un projet a pour objectif d'identifier les causes ou les origines du cancer (génétiques, environnementales ou comportementales et l'interaction entre ces facteurs) (CSO2).

La Figure 1 présente une analyse plus détaillée de la classification CSO des projets financés et montre que près de 55 % des projets, dans la catégorie biologie, concernent spécifiquement l'étude des mécanismes liés 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). La part des projets dans cette catégorie est en augmentation par rapport aux années précédentes (45 % des projets financés en 2017 et 21,1 % en 2016), reflétant l'intérêt croissant de ce champ de recherche en biologie du cancer.

Les projets focalisés sur l'étude des mécanismes moléculaires impliqués dans la transformation cellulaire liés à la régulation de l'expression génique (CSO 1.2) ou au niveau de la signalisation cellulaire (CSO 1.3) représentent, au total, 31,2 % des projets retenus.

■ **FIGURE 1**
ANALYSE DÉTAILLÉE DE LA RÉPARTITION DES PROJETS SÉLECTIONNÉS EN 2018 SELON LA CLASSIFICATION CSO



L'analyse des thèmes principaux des projets sélectionnés montre que 25 % des projets ont pour objectif l'étude du système immunitaire dans l'initiation et le développement du cancer. Ces projets portent notamment sur :

- l'analyse du microenvironnement immunitaire ;
- l'étude des mécanismes d'échappement à la surveillance immunitaire ;
- l'étude de la reconnaissance des cellules cancéreuses par l'immunitaire innée ;
- le rôle du microbiote ;
- le rôle de l'inflammation dans la tumorigenèse.

LE PROGRAMME SUR LA PÉRIODE 2007-2018

Depuis 2007, 407 projets ont été retenus pour financement sur les 2 933 projets soumis au PLBIO, pour un budget total de 198,79 M€ (Tableau 2).

■ TABLEAU 2

ÉVOLUTION DE LA SÉLECTION ET DU FINANCEMENT DU PROGRAMME BIOLOGIE ET SCIENCES DU CANCER

Année	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	TOTAL
Financement (en M€)	14,46	13,52	13,56	20,80	14,44	15,89	15,07	19,97	17,21	20,26	16,65	16,99	198,79
Projets soumis	106	145	342	241	203	191	208	284	267	281	291	374	2 933
Projets sélectionnés	40	30	27	43	30	32	33	38	34	38	30	32	407
Taux de sélection	37,70	20,70	7,90	17,80	14,78	16,75	15,80	13,40	12,73	13,50	10,30	8,6	13,9

PLBIO
le plus important programme
de recherche programmé
et financé par l'INCa
407
projets soutenus
pour plus de
199 M€
entre 2007 et 2018

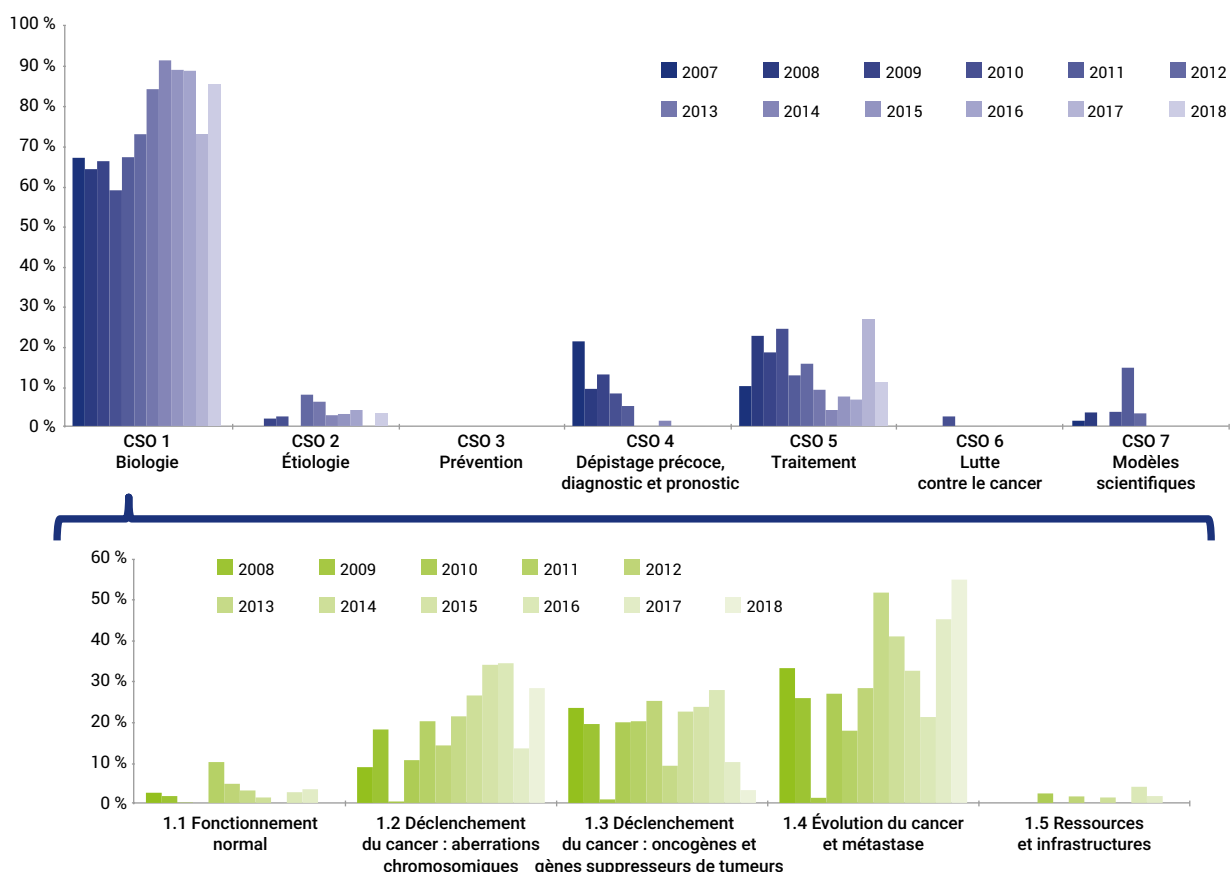
Le nombre de lettres d'intention soumises a augmenté régulièrement depuis 2011 et s'est accéléré en 2018 avec 374 lettres d'intention soumises. Le programme PLBIO est donc, plus que jamais, le programme le plus attractif de l'Institut en termes de nombre de candidatures.

Le succès de cet appel à projets souligne l'importance de ce programme pour le soutien à la recherche fondamentale dédiée au cancer. L'INCa se place ainsi comme un organisme de financement de premier ordre des programmes de recherche fondamentale, aux côtés de l'Agence nationale de la recherche (ANR), qui finance la recherche fondamentale hors cancer.

L'analyse des projets financés entre 2007 et 2018, selon la classification CSO, montre que la majorité des projets sont axés sur l'étude des mécanismes biologiques de la transformation cellulaire et la progression de la maladie. La proportion de projets traitant de ces thématiques est relativement stable au cours des années (Figure 2).

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

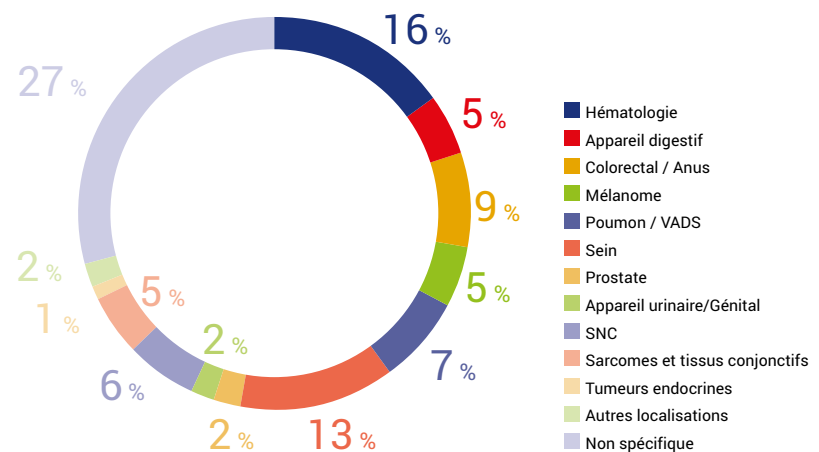
FIGURE 2
RÉPARTITION DES PROJETS SÉLECTIONNÉS POUR LE PROGRAMME PLBIO SELON LA CLASSIFICATION CSO SUR LA PÉRIODE 2007-2018



Environ 30 % des projets financés ne traitent pas un type de tumeur spécifique, ce qui souligne le fait que les projets sont davantage axés sur les mécanismes généraux d'initiation et/ou de développement du cancer, ainsi que sur la recherche de cibles moléculaires et de thérapies susceptibles d'être appliquées à différentes pathologies cancéreuses. Les études portant sur les tumeurs hématologiques et les cancers du sein représentent respectivement 16 % et 13 % des projets financés et 9 % des projets portent sur les cancers colorectaux (Figure 3).

■ FIGURE 3

DISTRIBUTION PAR ORGANES DES PROJETS SÉLECTIONNÉS POUR LE PROGRAMME PLBIO SUR LA PÉRIODE 2007-2018



Depuis 2007, les projets étudiant le rôle du système immunitaire dans l'initiation et le développement du cancer ont représenté approximativement 20 % du total des projets financés et un budget d'environ 41 M€. La Figure 4 montre que ce domaine de recherche est de plus en plus représenté au fil des années. En effet, les projets d'immunologie représentent 18 % des projets financés en 2007 et 25 % en 2018. De plus, leur budget moyen a augmenté avec une moyenne de 382 857 €/projet en 2007 à 572 503 €/projet en 2018.

L'analyse détaillée de ces projets financés de 2007 à 2018, montre que les domaines les plus représentés sont : l'étude des mécanismes d'échappement des cellules cancéreuses à la surveillance immunitaire (20 %) et l'étude du microenvironnement immunitaire (19 %) (Figure 5). Considérant le profil des projets financés en 2018 (31 % sur le microenvironnement immunitaire et 25 % sur l'échappement des cellules tumorales au système immunitaire), ces domaines demeurent aujourd'hui d'un grand intérêt pour la recherche en cancérologie.

FIGURE 4
FINANCEMENT DES PROJETS ÉTUDIANT LE RÔLE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE DANS L'INITIATION ET LE DÉVELOPPEMENT DU CANCER

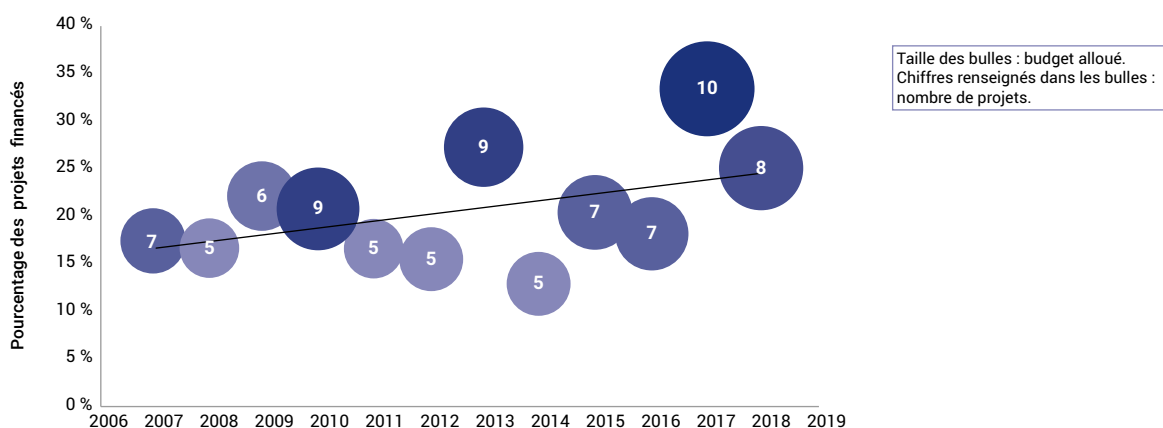
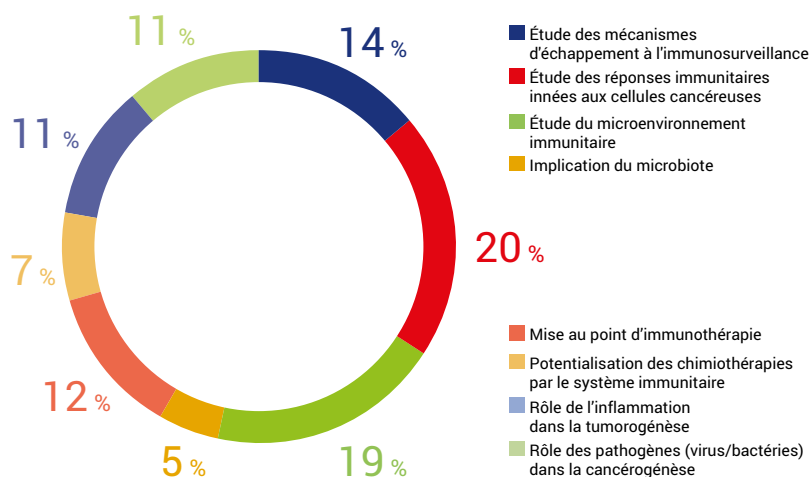


FIGURE 5
ANALYSE DÉTAILLÉE DES PROJETS FINANCÉS ÉTUDIANT LE RÔLE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE DANS L'INITIATION ET LE DÉVELOPPEMENT DU CANCER SUR LA PÉRIODE 2007-2018



Prénéoplasies

Lors de discussions stratégiques, l'INCa et l'ITMO Cancer d'Aviesan ont soulevé l'intérêt du diagnostic précoce pour guérir un plus grand nombre de patients et l'intérêt des préneoplasies comme modèle d'étude des étapes de l'initiation d'un cancer et de prévention des cancers. Une Taskforce a été réunie en mars 2018 par l'INCa et l'ITMO Cancer pour définir les possibilités d'une telle recherche concertée en France. L'ambition de ce groupe est d'ouvrir un champ de recherche sur les processus biologiques pré-tumoraux et d'envisager les moyens de développement de la médecine préventive de précision. Son action est orientée vers l'animation des sujets « préneoplasies » en France et à l'international.

À la suite des réunions de ce groupe de travail, un séminaire a été organisé en novembre 2018.

Différentes questions ont ainsi pu être abordées, telles que la définition des préneoplasies, la genèse des pré-lésions et les mécanismes oncogéniques sous-jacents ou encore les différentes techniques permettant de les étudier.

Pour encourager les recherches sur ce thème, l'INCa et l'ITMO Cancer lui dédient un appel à projets en 2019. L'objectif général est la caractérisation, spatiale et temporelle, à l'échelle moléculaire, cellulaire et tissulaire des lésions à potentiel malin. Il s'agira de contribuer à une meilleure compréhension de leur évolution (transition pré-maligne à maligne, stabilisation, régression) en caractérisant les mécanismes sous-jacents, la séquence de formation et les facteurs impliqués dans l'émergence et dans l'évolution du risque, afin d'identifier des cibles d'intervention et de stratifier les lésions en fonction de leurs risques d'évolution.

Consortium international de génomique du cancer (ICGC)

Le Consortium international de génomique du cancer (ICGC) a été créé en 2007 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.

Son objectif initial était de définir le génome de 25 000 cancers (*the 25K Project*). Le second projet de ce consortium, l'analyse pan-cancer de génomes complets (PCAWG), lancé en 2013, visait à identifier des changements génétiques communs (ordre ou schémas de distribution de mutations génétiques notamment) dans plus de 2800 génomes de cancer.

Le projet le plus récent, ICGC-ARGO (Accelerating Research in Genomic Oncology), a pour ambition de faire le lien entre les données génomiques obtenues grâce à l'ICGC ainsi que celles qui seront collectées et les renseignements cliniques afin de perfectionner les outils diagnostiques et pronostiques et d'améliorer encore les traitements et les soins des patients.

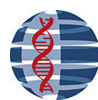
14^e Congrès scientifique ICGC

En mai 2018, plus de 150 scientifiques, venant d'une quinzaine de pays, se sont réunis à Paris pour le 14^e congrès scientifique ICGC/1^{er} congrès ICGC-ARGO (Accelerating Research in Genomic Oncology).

Ce congrès a permis de discuter et de coordonner divers sujets relatifs à la mise en œuvre et au développement des projets ICGC, PCAWG et ICGC-ARGO.

Cette réunion a été l'occasion de faire le point sur les progrès des groupes de travail ICGC-ARGO :

- avancées technologiques ;



International
Cancer Genome
Consortium

ARGO Accelerating
Research in
Genomic Oncology
International Cancer Genome Consortium

- développement du consortium et collaborations ;
- annotations cliniques et biologiques ;
- communication et diffusion ;
- éthique et gouvernance ;
- phénomique ;
- coordination des données et management.

Les coordinateurs de différents pays ont présenté l'avancement de leurs projets ICGC-ARGO. À la date du congrès, 17 programmes avaient été reçus.

8^e Rencontres internationales de recherche – Immuno-oncologie

Aviesan (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé) et Ariis (Alliance pour la recherche et l'innovation des industries de santé) ont conclu un partenariat destiné à favoriser l'innovation dans le secteur de la santé. Depuis la première édition en 2009, cet objectif préside aux Rencontres internationales de recherche (RIR) qui rassemblent l'excellence de la recherche académique et des décideurs mondiaux en matière de R&D du secteur de la santé. C'est dans cet objectif que l'ITMO Cancer-Aviesan et Ariis ont co-organisé la 8^e édition des RIR en février 2018, sur le thème de l'immuno-oncologie. Cet événement a constitué une occasion unique de souligner l'excellence et l'expertise des équipes françaises de recherche académique, de discuter de projets innovants et de favoriser la collaboration

et les partenariats entre les décideurs publics, les chercheurs académiques et les industriels dans ce

domaine de recherche. Les RIR ont accueilli plus de 360 participants, dont 151 décideurs R&D du secteur de la santé, représentant 18 délégations internationales et 156 chercheurs. Cet événement, inauguré par Frédérique Vidal, ministre de l'Enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation, a permis à plus de 30 orateurs, académiques comme industriels, de discuter de plusieurs grandes questions relevant de l'immuno-oncologie. L'après-midi a accueilli une session B2B, au cours de laquelle se sont tenues quelques 150 séances de travail en face à face entre des représentants d'industries et des chercheurs.





Programmes de recherche thématiques

PROGRAMME DE RECHERCHE EN PHYSIQUE, MATHÉMATIQUES ET SCIENCES DE L'INGÉNIEUR APPLIQUÉES AU CANCER (PMSI)

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

Le programme en 2018

En 2018, 79 projets ont été soumis et 13 ont été sélectionnés pour un total de 5,51 M€ (Tableau 3).

En 2018, les projets concernaient le développement de méthodes/instruments pour l'imagerie (cerveau, peau, microenvironnement tumoral, endoscopie), pour l'analyse de biomarqueurs tumoraux, pour le ciblage de traitements (vers le cerveau, anticorps pour l'immunothérapie), pour l'étude des propriétés mécaniques de la progression tumorale (afin de développer des traitements tels que le stress de pression) ou, encore, pour mieux contrôler la radiothérapie (notamment l'hadronthérapie) grâce à la dosimétrie. Certains projets sélectionnés portaient également sur le développement de modèles mathématiques visant à explorer le microenvironnement tumoral ou à étudier *in vivo* la différenciation d'une lignée cellulaire.

■ TABLEAU 3
CARACTÉRISTIQUES DU PROGRAMME PHYSIQUE, MATHÉMATIQUES
ET SCIENCES DE L'INGÉNIEUR APPLIQUÉES AU CANCER EN 2018

Objectifs	Accroître l'intérêt des physiciens, des mathématiciens et des ingénieurs pour la recherche sur le cancer, afin d'améliorer la compréhension, le diagnostic et le traitement du cancer.
Programmateurs	ITMO Cancer-Aviesan
Opérateur	Inserm
Financier	Inserm pour l'ITMO Cancer-Aviesan
Financement	5,51 M€
Projets soumis	79
Projets sélectionnés	13
Taux de sélection	16,5 %

■ TABLEAU 4
ÉVOLUTION DE LA SÉLECTION ET DU FINANCEMENT DU PROGRAMME PHYSIQUE, MATHÉMATIQUES ET SCIENCES
DE L'INGÉNIEUR APPLIQUÉES AU CANCER SUR LA PÉRIODE 2011-2018

Année	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	TOTAL
Financement (en M€)	2,62	4,17	4,04	4,07	4,94	5,02	5,03	5,51	35,41
Projets soumis	64	57	54	47	79	67	82	79	529
Projets sélectionnés	17	21	19	12	15	13	11	13	121
Taux de sélection (%)	26	37	35	25,5	19	19	13,4	16,5	24

Le programme sur la période 2011-2018

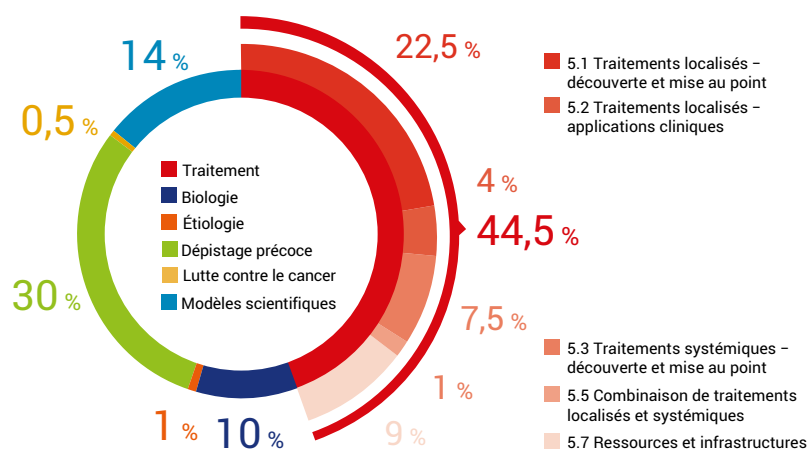
Sur la période 2011-2018, 121 projets ont été financés dans le cadre de ce programme multidisciplinaire, pour une somme totale de 35,40 M€ (Tableau 4).

Les projets sélectionnés étaient en général ambitieux et multidisciplinaires, impliquant des physiciens. Plusieurs d'entre eux visaient à développer des outils pour la dosimétrie en hadron ou radiothérapie. D'autres travaillaient au développement d'instruments ou d'outils pour le traitement ou l'analyse de données d'imagerie. L'effet des radiations sur la cellule a également fait l'objet de travaux au cours de ce programme. Les développements dans le domaine des nanotechnologies, de même que les effets de ces technologies étaient aussi bien représentés dans les projets sélectionnés par le programme. Les nanotechnologies visaient principalement à augmenter l'effet des radiations au niveau tumoral. Le nombre de projets s'intéressant à des approches thérapeutiques innovantes telles que l'électroporation, les thérapies par plasma et les thérapies optiques est en augmentation depuis le début du programme PMSI.

La répartition par catégorie CSO des projets sélectionnés montre que près de la moitié d'entre eux avaient pour objectif le développement de nouvelles approches thérapeutiques, et environ un tiers s'intéressaient au développement de nouvelles approches pour la détection ou le diagnostic (Figure 6). Les autres projets visaient au développement de modèles ou à mieux comprendre la biologie du cancer. Près de la moitié des projets à visée thérapeutique se situaient dans la sous-catégorie « Traitement localisé », rubriques « Découvertes et mise au point » ou « Applications cliniques ». Ce qui représentait 23 % des projets financés.



■ FIGURE 6
RÉPARTITION SELON LA CATÉGORIE CSO DES PROJETS FINANCÉS SUR LA PÉRIODE 2011-2018



Analyse *ex post* du programme Physique, mathématiques et sciences de l'ingénieur appliquées au cancer

L'ITMO Cancer-Aviesan a conduit en juillet 2018 une analyse *ex post* du programme PMSI sur la période 2011-2017. En résumé, cette analyse montre que le programme a favorisé l'épanouissement d'une communauté de recherche se situant à l'interface de la physique, des mathématiques et de la biologie, permettant ainsi l'acquisition de nouveaux savoirs sur l'oncogenèse et le développement de nouveaux outils pour le diagnostic ou le traitement du cancer. Cette analyse a également permis de mettre en lumière l'effet de levier sur les équipes sélectionnées. Un séminaire de restitution réunissant lauréats du programme et membres des comités de sélection sur la période 2012-2014 a également été organisé en 2018 afin de compléter cette analyse.

PROGRAMME APPROCHES SINGLE CELL POUR L'ÉTUDE DES PROCESSUS ONCOGÉNIQUES

Le programme *Approches Single cell* a été lancé en 2018 par l'ITMO Cancer-Aviesan afin de promouvoir une recherche sur l'oncogenèse fondée sur une nouvelle approche : l'exploitation de données génétiques, épigénétiques, transcriptomiques et protéomiques à l'échelle d'une cellule (appartenant à un clone tumoral ou au microenvironnement tumoral), permettant d'identifier ou de caractériser les facteurs impliqués dans l'émergence ou la progression des tumeurs.

En 2018, 37 projets étaient éligibles et 8 d'entre eux ont été financés pour une somme totale de 3,97 M€ (Tableau 5).

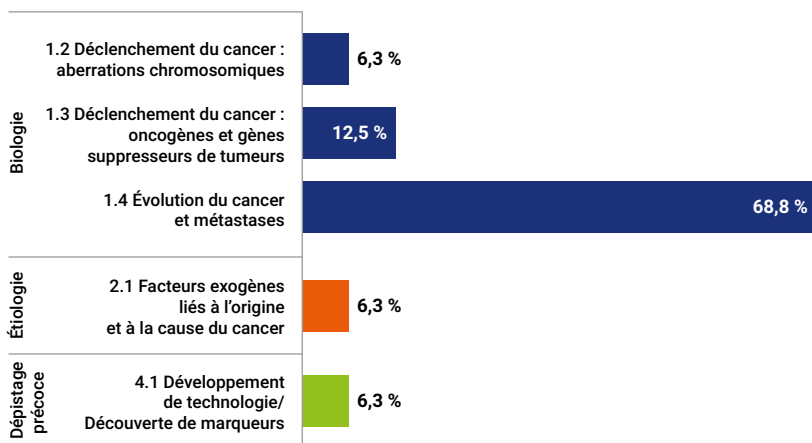
■ TABLEAU 5
CARACTÉRISTIQUES DU PROGRAMME APPROCHES SINGLE CELL
POUR L'ÉTUDE DES PROCESSUS ONCOGÉNIQUES EN 2018

Objectifs	Promouvoir une recherche sur l'oncogenèse fondée sur une approche <i>single cell</i> , afin d'identifier ou caractériser les facteurs impliqués dans l'émergence ou la progression des tumeurs
Programmateurs	ITMO Cancer-Aviesan
Opérateur	Inserm
Financier	Inserm pour l'ITMO Cancer-Aviesan
Financement	3,97 M€
Projets soumis	37
Projets sélectionnés	8
Taux de sélection	21,6 %

Les projets visaient à étudier l'hétérogénéité intratumorale, qui pourrait être impliquée dans la progression des tumeurs et dans la résistance aux traitements ; les différences entre les cellules donnant naissance à des tumeurs et celles qui ne le font pas ; les bases cellulaires et moléculaires des dysfonctionnements de l'activité sécrétoire dans les tumeurs neuroendocrines ; le profil des lymphocytes B infiltrant les tumeurs ; les conséquences des ruptures répétées de l'enveloppe nucléaire et des dommages causés à l'ADN associés à la déformation cellulaire. Quelques projets avaient également pour objectif de dresser l'inventaire des signatures tumorales au niveau de la cellule cancéreuse. Tous les projets impliquaient une possibilité de transfert à la clinique dans l'objectif d'améliorer à la fois le diagnostic et le traitement du cancer étudié.

La grande majorité des projets visaient à comprendre les fondements biologiques du cancer, 87% d'entre eux étant classés dans la catégorie CSO « Biologie » (Figure 7). Les autres projets se classaient dans les catégories « Dépistage précoce, diagnostic, pronostic » ou « Étiologie ». Les projets de la catégorie « Biologie » étaient en majorité des travaux visant à étudier la progression des cancers et les métastases.

FIGURE 7
RÉPARTITION DES PROJETS SÉLECTIONNÉS SELON LA CLASSIFICATION CSO



PROGRAMME ARN NON CODANTS EN CANCÉROLOGIE : DU FONDAMENTAL AU TRANSLATIONNEL

De nombreux ARN non codants ont été identifiés, dont le rôle dans la régulation de plusieurs processus biologiques a été établi. Le programme ARN non codants lancé en 2018 par l'ITMO Cancer-Aviesan avait pour objectif de promouvoir l'identification d'ARN non codants (tels les miARN et ARN de lnc), l'étude de leurs mécanismes d'action, leur régulation dans les cellules normales comme dans les cellules cancéreuses et leur implication dans l'oncogenèse (e.g., régulation de l'expression génique et de la stabilité du génome).

En 2018, 48 projets ont été soumis et évalués, et 9 d'entre eux ont été financés pour un montant global de 3,75 M€ (Tableau 6).



TABLEAU 6
CARACTÉRISTIQUES DU PROGRAMME ARN NON CODANTS EN CANCÉROLOGIE : DU FONDAMENTAL AU TRANSLATIONNEL EN 2018

Objectifs	Promouvoir l'étude des ARN non codants, de leur identification à leur utilisation pour le diagnostic et le traitement du cancer
Programmateurs	ITMO Cancer-Aviesan
Opérateur	Inserm
Financeur	Inserm pour l'ITMO Cancer-Aviesan
Financement	3,75 M€
Projets soumis	48
Projets sélectionnés	9
Taux de sélection	18,8 %

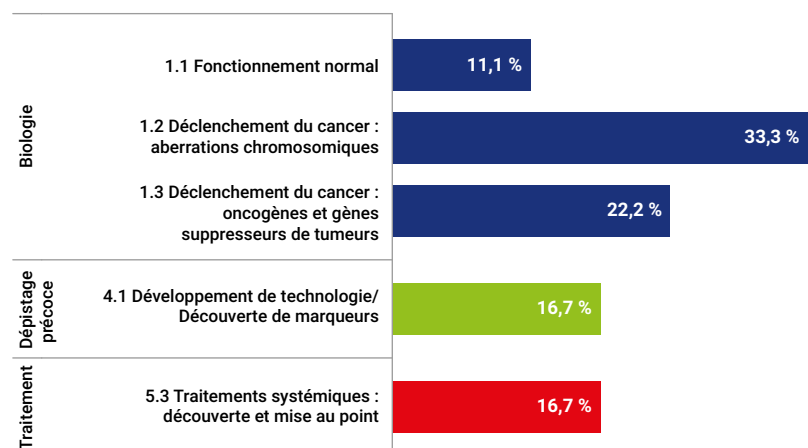
Analyse ex post du programme Biologie des systèmes

En juillet 2018, l'ITMO Cancer-Aviesan a effectué une analyse ex post de son programme *Approches multidisciplinaires de la modélisation des processus biologiques complexes (Biologie des systèmes)* sur la période 2012-2017. Cette analyse a montré l'existence, en France, d'une communauté croissante de chercheurs impliqués dans le domaine de la biologie des systèmes appliquée au cancer. Les travaux des équipes financées par le programme ont donné lieu à la création d'outils divers (modèles mathématiques, pipelines d'analyse et d'intégration, etc.). Ces outils, dont certains sont d'ores et déjà mis à la disposition de la communauté scientifique, ont permis d'identifier des biomarqueurs potentiels, de nouvelles mutations *driver* et plusieurs voies impliquées dans la cancérogenèse. Un séminaire de restitution réunissant lauréats du programme et membres des comités de sélection sur la période 2012-2014 a également été organisé en 2018 afin de compléter cette analyse.

Les projets visaient surtout à identifier des ARN non codants (miRNA, lncRNA, rRNA, snoRNA) impliqués dans la régulation de certains phénotypes de cellules cancéreuses, dans les métabolismes de l'oncogenèse, dans l'organisation de la chromatine ou dans la résistance aux traitements ciblés ou non, et qui pourraient être utilisés, y compris sous une forme circulante, comme biomarqueurs pour le diagnostic du cancer ou la surveillance de son traitement.

Les deux tiers des projets se classaient dans la catégorie CSO « Biologie » (Figure 8). Les autres appartenaient aux catégories « Dépistage précoce, diagnostic, pronostic » ou « Traitement ». La sous-catégorie « Aberrations chromosomiques » comprenait la moitié des projets classés dans la catégorie « Biologie ».

■ FIGURE 8
RÉPARTITION DES PROJETS SÉLECTIONNÉS SELON LA CLASSIFICATION CSO



PROGRAMME ÉQUIPEMENTS POUR LA RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE

En 2016, en accord avec le Plan cancer, l'ITMO Cancer-Aviesan a décidé de lancer un appel à projets consacré à l'acquisition d'équipements permettant de favoriser le développement d'une recherche ambitieuse dans le domaine de l'oncologie, d'encourager les interactions entre équipes de recherche et d'accroître l'attractivité et le positionnement de la recherche française et de ses équipes sur la scène internationale. En 2018, 67 projets ont été soumis et évalués et 17 d'entre eux ont été financés pour un montant global de 3,39 M€ (Tableau 7).

Depuis 2016, 71 subventions d'équipements ont été accordées, pour un montant total de 11,50 M€ (Tableau 8).

Les équipements demandés en 2018 étaient surtout destinés à la caractérisation cellulaire (i.e., cytomètres) et à l'imagerie (microscopie de la cellule vivante ou dispositifs d'imagerie en fluorescence chez le petit animal) (Tableau 9).

■ **TABLEAU 7**
CARACTÉRISTIQUES DU PROGRAMME ÉQUIPEMENTS POUR LA RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE EN 2018

Objectifs	<ul style="list-style-type: none"> • Donner aux laboratoires de recherche les moyens de mettre en œuvre une politique de recherche sur le cancer ambitieuse et innovante. • Encourager l'acquisition d'équipements partagés, localisés notamment au niveau de plateformes de recherche.
Programmateurs	ITMO Cancer-Aviesan
Opérateur	Inserm
Financier	Inserm pour l'ITMO Cancer-Aviesan
Financement	3,39 M€
Projets soumis	67
Projets sélectionnés	17
Taux de sélection	25 %



■ **TABLEAU 8**
ÉVOLUTION DE LA SÉLECTION ET DU FINANCEMENT DU PROGRAMME ÉQUIPEMENTS EN CANCÉROLOGIE SUR LA PÉRIODE 2016-2018

Année	2016	2017	2018	TOTAL
Financement (en M€)	4,93	3,18	3,39	11,5
Projets soumis	119	34	67	220
Projets sélectionnés	38	16	17	71
Taux de sélection (%)	32	47	25	32



■ **TABLEAU 9**
RÉPARTITION DES PROJETS FINANCÉS PAR GRANDES CATÉGORIES D'ÉQUIPEMENTS

Catégories d'équipements	Nombre de projets financés		
	2016	2017	2018
Biochimie et protéomique	5	1	4
Caractérisation cellulaire et histologie	9	7	6
Clinique	3	0	0
Génomique	2	1	1
Imagerie	18	6	5
Modèles animaux	1	1	1
TOTAL	38	16	17

SOUTIEN À LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE ET À LA RECHERCHE INTÉGRÉE



charge des patients.

n 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

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

Programmes de recherche translationnelle

PROGRAMME NATIONAL DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE (PRT-K)

L'objectif de cet appel à propositions (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 des projets interdisciplinaires associant chercheurs et cliniciens. Le partage d'expertise, de compétences et de connaissances spécifiques devrait favoriser la traduction des découvertes scientifiques et médicales en avancées cliniques pour les patients atteints de cancer.

Le programme en 2018

En 2018, 13 projets sur un total de 116 ont été sélectionnés pour être financés, avec un budget global de 8,33 M€ (5,01 M€ INCa + 3,32 M€ DGOS) (Tableau 10).

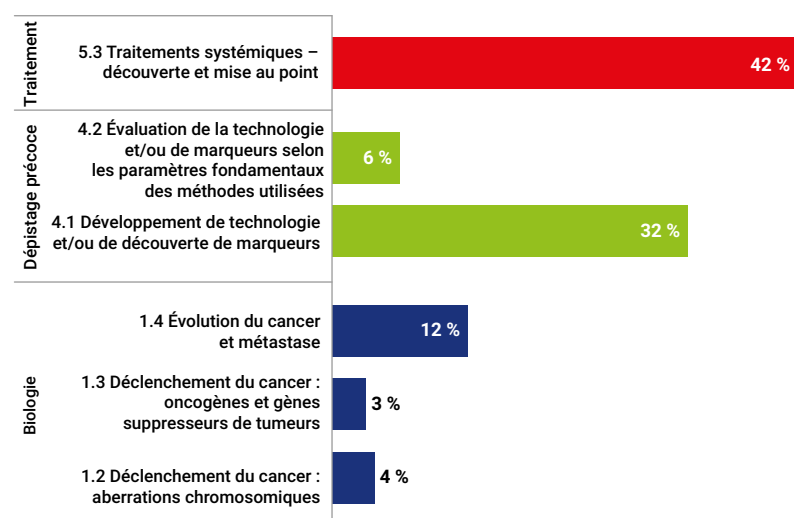
Conformément aux objectifs du programme, environ un tiers des projets sélectionnés en 2018 étudient de nouvelles techniques et de nouveaux biomarqueurs pour la détection et le diagnostic précoces. Plus de 40 % des études portent sur le développement de traitements, en particulier la découverte et le développement de thérapies systémiques.



■ **TABLEAU 10**
CARACTÉRISTIQUES DU PROGRAMME PRT-K EN 2018

Objectifs	Accélérer le transfert de connaissances en vue de leur application rapide dans la pratique clinique au profit 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 prise en charge complète des patients cancéreux.
Institutions de programmation	INCa/ministère de la Santé (DGOS)
Institution coordonnatrice	INCa
Institutions de financement	INCa/ministère de la Santé (DGOS)
Budget	8,33 M€ INCa : 5,01 M€ DGOS : 3,32 M€
Nombre de candidatures	116
Projets sélectionnés	13
Taux de sélection	11 %

■ **FIGURE 9**
DISTRIBUTION DES PROJETS SÉLECTIONNÉS SELON LA CLASSIFICATION CSO



Le programme sur la période 2007-2018

Depuis 2007, 1432 candidatures ont été soumises à cet appel à propositions et 190 projets ont été sélectionnés et financés pour un montant total de 83,30 M€. Le taux de sélection global pour cet appel à propositions est de 13 % (Tableau 11). La typologie des projets financés depuis 2007 correspond au profil caractéristique de la recherche translationnelle (Figure 10), 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.

■ TABLEAU 11

ÉVOLUTION DE LA SÉLECTION ET DU FINANCEMENT DU PROGRAMME PRT-K SUR LA PÉRIODE 2007-2018

Année	2007	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	TOTAL
Financement (en M€)	3,70	9,82	6,54	5,15	8,95	8,81	8,53	8,44	7,62	7,65	8,33	83,52
Projets soumis	56	147	83	118	163	163	138	162	151	135	116	1 432
Projets sélectionnés	14	24	16	12	26	20	16	21	15	13	13	190
Taux de sélection (%)	25	16	19	10	16	12	12	13	10	10	11	13

Étude de la collecte de données et de l'organisation des ressources biologiques dans les projets candidats soumis au PRTK

L'INCa poursuit depuis plus de dix ans une politique de valorisation scientifique des ressources biologiques. L'Institut a publié des recommandations organisationnelles et, depuis 2011, a financé un modèle d'organisation spécifique

pour mettre en œuvre la collecte de données et de ressources biologiques, ainsi que de bases de données biologiques et cliniques (BCB).

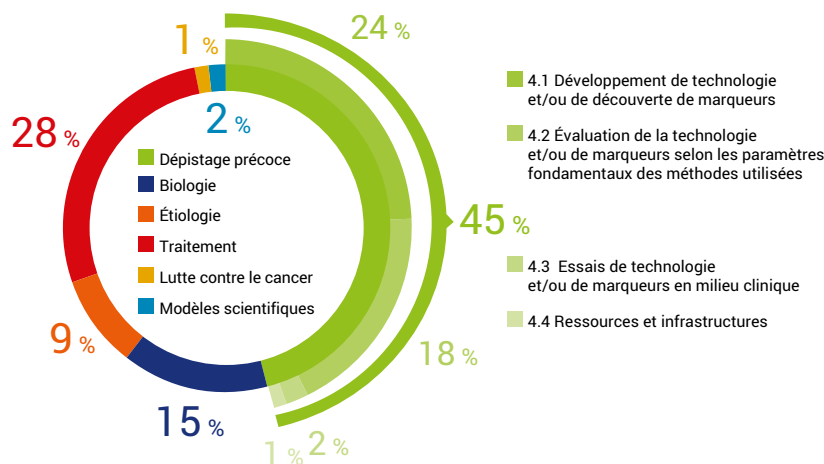
Afin d'évaluer l'impact de ces actions sur le programme de recherche translationnelle, l'INCa a mené une étude sur les projets examinés et financés par le PRTK. Les principaux objectifs de l'étude étaient :

- déterminer les différents types de structures et d'organisations impliqués dans la collecte de ressources biologiques (données et échantillons biologiques) dans les projets de recherche soumis au PRTK ;
- déterminer comment les différentes organisations se positionnent les unes par rapport aux autres, en particulier les structures de BCB.

Cette étude a été réalisée sur les projets sélectionnés après l'étape de sélection.

■ FIGURE 10

RÉPARTITION DES PROJETS FINANCÉS SELON LA CLASSIFICATION CSO SUR LA PÉRIODE 2007-2018



tion de la lettre d'intention en 2015, 2016 et 2017. Au total, 140 projets complets ont été examinés.

Les données suivantes ont été identifiées et analysées :

- le type de structures et d'organisations de collecte ;
- la notion de « suivi longitudinal » ;
- la taille de la collection ou de la cohorte de patients ;
- le résultat de l'application en fonction de la structure de collecte (projet financé ou non financé).

Résultats

L'analyse des 140 projets a permis d'identifier 6 types de structures et d'organisation de collections :

- organisation locale : recrutement et collecte effectués par une ou plusieurs banques de tumeurs, dans un contexte où le projet de recherche implique principalement des équipes d'un établissement de santé ;
- partenaires de services cliniques du projet : recrutement multicentrique de patients initié par les partenaires cliniques du projet (partenaires sans lien structurel apparent) ;
- réseau de soins structuré : recrutement de patients dans le cadre d'un réseau de soins labellisé (réseaux de cancers rares, système d'oncogénétique, par exemple) ;
- essai clinique : collection ou cohorte constituée au cours d'un essai clinique ;
- consortium de recherche (BCB) : recrutement et collecte dans le cadre d'un réseau de recherche multicentrique doté d'une organisation structurée et « durable » (hors essais cliniques) ;
- grande cohorte : collecte au sein d'une grande cohorte nationale ou internationale (par exemple, CONSTANCE, E3N).

Il existe également des projets pour lesquels aucune organisation de collecte n'est impliquée. Les recherches portent sur des lignées cellulaires, des modèles animaux, des PDX ou des organoïdes déjà constitués, sans recrutement de patients ni prélèvement d'échantillons humains. Ces projets sont classés comme « NA » ou sans structure de collection.

La répartition des projets structures de collecte et organisations est présentée dans le Tableau 12.

Plus du tiers des projets soumis reposent sur une « organisation locale » de recrutement et de collecte. Les projets basés sur une organisation « essais cliniques » représentent 28 % des candidatures. Les projets avec une organisation de type « BCB » sont aussi fréquents que les projets organisés avec des « services cliniques partenaires » (12 % des candidatures). Un seul projet est basé sur une « grande cohorte ». L'analyse des résultats du programme de recherche translationnelle montre que les projets basés sur une cohorte de « consortium de recherche » ont un taux de sélection plus élevé. Dans une moindre mesure, les projets basés sur des « essais cliniques » et des « services cliniques partenaires » ont un taux de sélection similaire. Le taux de réussite le plus faible est observé pour les projets basés sur des « organisations locales ».



■ TABLEAU 12
RÉPARTITION DES PROJETS PAR STRUCTURES DE COLLECTE ET ORGANISATIONS

	Organisation locale	Services cliniques partenaires	Réseau de soins structuré	Essai clinique	Consortium de recherche (BCB)	Grande cohorte	NA	Total
Nombre de projets soumis	47	17	9	39	17	1	10	140
% des candidatures	34 %	12 %	6 %	28 %	12 %	1 %	7 %	100 %
Nombre de projets financés	7	8	2	19	9	0	4	49
Taux de sélection dans la catégorie	15 %	47 %	22 %	49 %	53 %	0 %	40 %	35 %
Taux de sélection total	14 %	16 %	4 %	39 %	18 %	0 %	8 %	100 %

La notion de suivi longitudinal

Pour cette étude, nous avons défini la notion de « suivi longitudinal » comme critère suivant : au moins 2 points d'analyse biologique relatifs à différents moments ou états de la maladie.

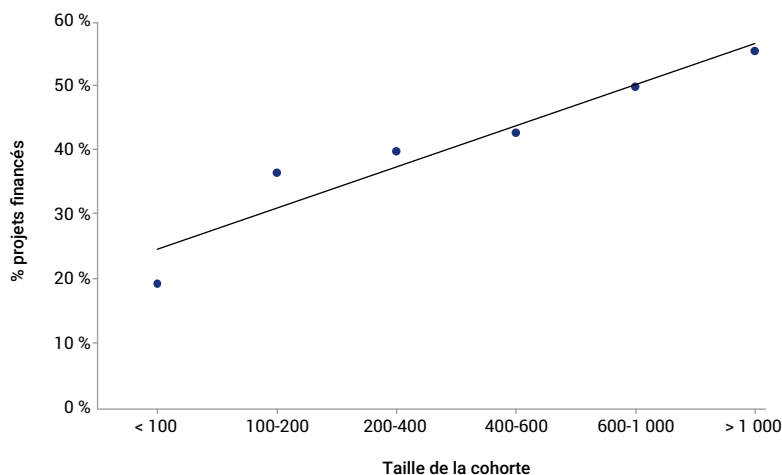
L'analyse des applications montre que 83 % des projets de recherche organisent un « suivi longitudinal ». Ceci illustre l'importance du suivi longitudinal dans les études de recherche translationnelle, en particulier pour les biomarqueurs à détection précoce, les approches théranostiques ou pronostiques.

La taille de la collection ou de la cohorte

La taille de la collection ou de la cohorte

La taille de la cohorte est un élément crucial dans une application, car le nombre de cas est déterminant pour les analyses statistiques. Une analyse du taux de projets financés par taille de cohorte montre que les plus grandes cohortes ont de meilleures chances de réussir dans l'appel à projets (Figure 11).

■ FIGURE 11
TAUX DE PROJETS FINANCÉS SELON LA TAILLE DE LA COHORTE



Conclusion

Cette analyse montre que les « organisations de stratégie locale » (tumorothèques isolées) ne sont plus en mesure de répondre aux besoins de la recherche translationnelle. Une banque de tumeurs isolée n'a souvent pas la capacité de collecter un nombre suffisant de cas et ne dispose pas des moyens d'organiser la collecte de données cliniques tout au long du parcours de soins des patients. Les projets basés sur les BCB ont un meilleur taux de réussite à l'appel à projets PRTK. Les organisations de type BCB sont bien adaptées aux projets de recherche translationnelle, de même que les organisations multicentriques « d'essais cliniques » et « services cliniques partenaires ».

Au-delà de la capacité à convaincre un comité d'évaluation scientifique de la faisabilité du projet, il serait essentiel de

Démocratie sanitaire au sein des Sites de recherche intégrée sur le cancer (SIRIC)

Le déploiement de la démocratie sanitaire est une priorité nationale non seulement dans le champ des soins mais également dans celui de la recherche. Au sein des Sites de recherche intégrée sur le cancer (SIRIC), de nombreuses actions sont menées afin de développer la participation des usagers aux réflexions sur les enjeux de la recherche scientifique, en favorisant les échanges entre les organismes de recherche, les chercheurs et le grand public.

Une première réunion organisée par l'INCa en novembre 2018 avec des représentants de SIRIC (managers, cliniciens et chercheurs) et des représentants de patients, avait pour objectif de faire un état des lieux et un partage d'expérience des initiatives menées au sein de chaque site dans le cadre du développement de la démocratie sanitaire en recherche.

Le bilan de cette première rencontre montre que tous les SIRIC impliquent désormais des

représentants de patients dans leurs instances de gouvernance. Afin de porter à la connaissance du grand public et des patients leurs activités et les résultats de leurs travaux de recherche, les SIRIC multiplient les actions de communication à travers la diffusion de newsletters, l'organisation de rencontres patients-chercheurs-médecins (ex : journées de sensibilisation, événements grand public, ateliers, etc.), la création et la mise en ligne de vidéos éducatives. Au niveau des programmes de recherche, les SIRIC associent autant que possible des représentants de patients dans l'élaboration et le déploiement de leurs projets scientifiques, en particulier dans les projets de recherche en sciences humaines et sociales.

À la suite de cette réunion, plusieurs propositions de collaboration entre SIRIC ont été discutées. Elles portent notamment, sur l'implémentation des outils et d'un cadre de réflexion commun sur les modalités de travail et stratégies à développer pour renforcer l'implication des représentants de patients dans l'élaboration des projets de recherche conduits par les SIRIC.

déterminer si les structures de collecte ont un impact réel sur le succès du projet de recherche. Des analyses complémentaires seront effectuées sur les projets achevés, afin de déterminer les critères de réussite et de vérifier également si les structures et les organisations de collecte garantissent réellement la faisabilité logistique.

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

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

Le programme en 2018

L'appel à projets TRANSCAN-2 2017 (JTC-2017), lancé fin 2017 mais se déroulant en 2018, était dédié à la recherche translationnelle sur les cancers rares.

■ TABLEAU 13
FEATURES OF THE FOURTH TRANSCAN-2 CALL FOR PROPOSALS (JTC2017)

Objectifs	Développer des projets transnationaux innovants en recherche translationnelle dédiés aux cancers rares.	
Programmateurs	Réseau européen ERA-Net TRANSCAN-2	
Opérateur (pour la France)	INCa	
Financeurs	23 partenaires/17 pays	
	Ensemble des partenaires TRANSCAN-2	Résultats en France
Financements	13,8 M€	2,2 M€ INCa : 1,5 M€ Fondation ARC : 0,7 M€
Projets soumis	92	73 équipes françaises dans 56 lettres d'intention 16 lettres d'intention avec une coordination française
Projets sélectionnés	12	9 équipes françaises dans 7 projets 1 projet avec coordination française
Taux de sélection	13 %	6,3 %

Parmi les 92 projets européens soumis pour cette édition, 12 ont été retenus avec 9 équipes françaises impliquées dans 7 projets. L'Institut a financé 6 d'entre elles. Le montant global français s'élève à 2,20 M€, incluant 1,50 M€ de l'Institut national du cancer et 0,70 M€ de la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Le Tableau 11 présente les résultats de cet appel à projets conjoint.

Les projets financés par cet appel à projets visent à :

- définir des biomarqueurs prédisant la réponse aux inhibiteurs de PARP ou aux anti-PD1 dans les carcinosarcomes gynécologiques et identifier les mécanismes de résistance à ces traitements ;
- préciser l'origine clonale et identifier des altérations génomiques dans les carcinomes urothéliaux et les récurrences associées au niveau de la vessie ;
- identifier de nouveaux marqueurs prédictifs de la réponse aux traitements dans des échantillons de tumeurs neuroendocrines du pancréas et développer de nouveaux modèles prédictifs de réponse aux traitements ;
- intégrer les données génomiques, épigénétiques et phénotypiques dans les leucémies Prolymphocytaire T pour prédire les réponses aux différentes molécules et orienter les décisions de traitement personnalisé ;
- effectuer une caractérisation génétique et épigénétique d'échantillons de lymphomes périphériques à cellules T afin d'identifier des biomarqueurs pronostiques génétiques et/ou épigénétiques, des cibles moléculaires et de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Le programme sur la période 2011-2018

Depuis la création du réseau TRANSCAN, 7 appels à projets conjoints ont été lancés, permettant le financement de 79 projets européens, parmi les 592 projets soumis, pour un montant global de 85 M€ (Tableau 14).

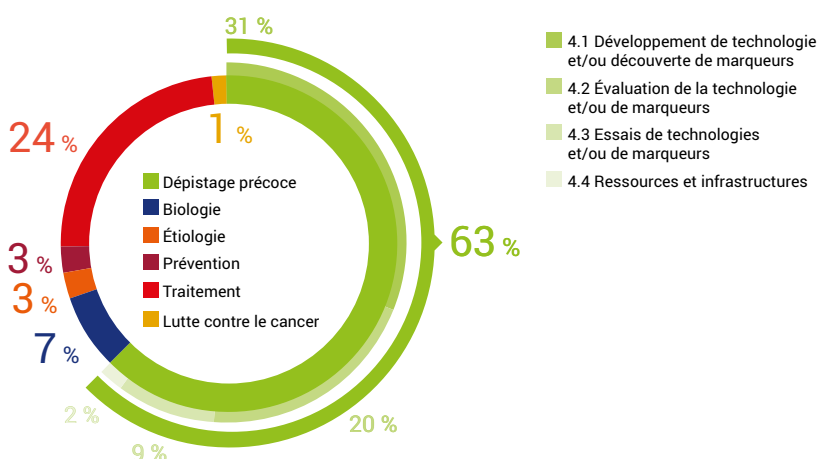
L'analyse des projets retenus selon la classification CSO, impliquant des équipes françaises financées par l'INCa, montre que la majorité des projets portent sur la détection précoce, le diagnostic et le pronostic, principalement pour le

6
équipes françaises financées
par l'INCa, parmi les 12 projets
européens sélectionnés,
pour un montant de
1,5 M€
en 2018

■ **TABLEAU 14**
CARACTÉRISTIQUES DES PROGRAMMES ERA-NET TRANSCAN ET TRANSCAN-2

ERA-NET TRANSCAN	
1 ^{er} appel à projets : JTC-2011	Champ : validation de biomarqueurs pour le développement de la médecine personnalisée en cancérologie Financement (15 partenaires) : 10,6 M€ (INCa : 1,3 M€) Résultats : 10 projets sélectionnés sur 117 lettres d'intention soumises ; 7 équipes françaises (dont 1 coordinateur) participant dans 6 des projets sélectionnés.
2 ^e appel à projets : JTC-2012	Champ : recherche translationnelle ciblant la prévention primaire et secondaire des cancers Financement (15 partenaires) : 11,2 M€ (INCa : 1,3 M€ - Fondation ARC : 0,5 M€) Résultats : 10 projets sélectionnés sur 55 lettres d'intention soumises ; 9 équipes françaises (dont 1 coordinateur) participant dans 7 des projets sélectionnés.
3 ^e appel à projets : JTC-2013	Champ : recherche translationnelle ciblant la prévention tertiaire des cancers Financement (15 partenaires) : 11,4 M€ (INCa 0,8 M€ - Fondation ARC 0,57 M€) Résultats : 10 projets sélectionnés sur 68 lettres d'intention soumises ; 4 équipes françaises (dont 1 coordinateur) participant dans 3 des projets sélectionnés.
ERA-NET TRANSCAN-2	
1 ^{er} appel à projets : JTC-2014	Champ : recherche translationnelle sur l'hétérogénéité des tumeurs humaines visant à vaincre la récurrence et la résistance aux traitements Financement (25 partenaires dans 18 pays) : 17,2 M€ (INCa : 2,1 M€ - Fondation ARC : 0,97 M€) Résultats : 16 projets sélectionnés sur 117 lettres d'intention soumises ; 13 équipes françaises (dont 2 coordinateurs) participant dans 11 des projets sélectionnés.
2 ^e appel à projets : JTC-2015	Champ : recherche translationnelle sur l'immunologie et l'immunothérapie des cancers Financement (15 partenaires dans 11 pays) : 6,3 M€ (INCa : 1,17 M€ - Fondation ARC : 0,53 M€) Résultats : 7 projets sélectionnés sur 33 lettres d'intention soumises ; 8 équipes françaises (dont 2 coordinateurs) participant dans 6 des projets sélectionnés.
3 ^e appel à projets : JTC-2016	Champ : recherche translationnelle sur les méthodes non ou peu invasives pour la détection précoce des cancers et/ou de leur progression Financement (23 partenaires dans 16 pays) : 15,2 M€ (INCa : 1,4 M€ - Fondation ARC : 1,1 M€) Résultats : 14 projets sélectionnés sur 110 lettres d'intention soumises ; 12 équipes françaises (dont 2 coordinateurs) participant dans 9 des projets sélectionnés.

■ **FIGURE 12**
RÉPARTITION DES PROJETS TRANSCAN FINANCÉS INCLUANT DES ÉQUIPES FRANÇAISES SELON LA CLASSIFICATION CSO SUR LA PÉRIODE 2011-2018



79
projets européens sélectionnés
pour près de 85 M€, dont 42 équipes
françaises financées par l'INCa
pour un montant global de
9,6 M€
entre 2011 et 2018

développement et l'évaluation de technologies ou de biomarqueurs (31 % et 20 % respectivement) (Figure 12). Cela est conforme au profil caractéristique des projets de recherche translationnelle. En outre, 2 appels à projets étaient spécifiquement dédiés à ce sujet (le JTC-2011 : Validation de biomarqueurs et le JTC-2016 : Méthodes de détection précoce). Par ailleurs, 24 % des projets sélectionnés portent sur la catégorie traitement, en particulier la découverte et la mise au point de traitements systémiques. Cela est dû principalement au JTC-2014 (Hétérogénéité tumorale, récurrence et résistance aux traitements) et au JTC-2015 (Immunothérapie).

Afin de poursuivre la collaboration européenne mise en place grâce au réseau TRANSCAN, une nouvelle candidature pour un programme TRANSCAN₃ a été déposée et acceptée par la Commission européenne dans le cadre du programme Horizon 2020.

Labellisation d'un réseau national de recherche préclinique en radiothérapie

L'INCa a souhaité contribuer à la structuration de la recherche fondamentale et translationnelle en radiothérapie. En 2017, l'Institut a lancé un appel à candidatures dont l'objectif est de soutenir la formation d'un réseau national de recherche préclinique en radiothérapie ayant vocation à se positionner au plus haut niveau de la recherche internationale.

Un dossier de candidature a été soumis et le comité d'évaluation scientifique international s'est réuni en février 2018. Le comité a recommandé une nouvelle soumission du projet afin de clarifier certains points. La 2^e réunion du comité a eu lieu en octobre 2018 et l'INCa a labellisé le réseau RADIOTRANSNET sur une période de 3 ans avec un financement de 200 000 €.

■ TABLEAU 15

CONTRIBUER À LA STRUCTURATION DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE ET TRANSLATIONNELLE EN RADIOTHÉRAPIE EN FRANCE

Objectifs	La labellisation et le soutien apporté par l'INCa au réseau national de recherche en radiothérapie visent à : <ul style="list-style-type: none"> ● favoriser le regroupement, la pluridisciplinarité et améliorer la collaboration entre les différents acteurs de la recherche en radiothérapie à l'échelon national ; ● renforcer les capacités académiques en termes d'innovation, de conception et de conduite de projets précliniques ; ● améliorer la visibilité internationale et l'attractivité de la recherche en radiothérapie française, et développer la coopération européenne et internationale dans le domaine.
Programmateurs	INCa
Opérateur	INCa
Financier	INCa
Financement	200 000 €
Projets soumis	1
Projets sélectionnés	1
Taux de sélection	100 %

Programmes de recherche intégrée

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

En 2017, 26,9 % de la population française fumait quotidiennement. En 2015, pour l'ensemble des adultes âgés de 30 ans et plus, plus de 68 000 cas de cancers étaient liés au tabac (54 000 chez les hommes et 12 500 chez les femmes), ce qui représentait respectivement 28 % et 8 % de tous les nouveaux cancers dans le pays.

Afin de financer les actions de lutte antitabac, un fonds spécifique a été mis en place au sein de la Caisse nationale d'assurance maladie (Cnam, anciennement CNAMTS) : le Fonds de lutte contre le tabac. Le conseil d'administration de ce fonds est présidé par le directeur général de la Cnam et composé de représentants des caisses d'assurance maladie, des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, de la Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (Mildeca), de Santé publique France, de l'Institut national du cancer, ainsi que de dirigeants qualifiés.

Ce fonds constitue une réelle opportunité de pérenniser et d'optimiser les actions de lutte et de prévention déjà existantes, mais aussi de créer et d'améliorer les dispositifs mis en place avec pour objectif premier de permettre le financement de nouvelles actions incluant le soutien à la recherche.

En 2018, le Fonds de lutte contre le tabac a alloué 14 M€ à l'INCa et à l'Institut de recherche en santé publique (IReSP) (soit 7 M€ chacun), afin de lancer conjointement un appel à projets de recherche et d'intervention visant à réduire et lutter contre le tabagisme en France.

Le programme en 2018 : un appel à projets de recherche et d'intervention pour réduire et lutter contre le tabagisme

Cet appel à projets s'articule autour de trois volets qui couvrent toutes les dimensions de la recherche (fondamentale, clinique ou populationnelle) ainsi qu'un large éventail de disciplines, allant de la recherche 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, etc.

Il concerne l'ensemble des thématiques et des maladies liées au tabac (cancer, maladies cardiovasculaires, addiction, etc.) ainsi que la composition des produits, des fumées et des émissions provenant de leur utilisation. Il vise également à soutenir et promouvoir la recherche en prévention et la recherche interventionnelle.

Cet appel à projets s'adresse à la fois aux chercheurs, mais également aux professionnels de terrain qui souhaitent s'inscrire dans une démarche de recherche. Les équipes peuvent donc être composées de chercheurs, de professionnels de santé, de professionnels de la prévention et de la promotion de la santé et des associations d'usagers ainsi que de décideurs.

25
projets sélectionnés
pour un budget total de
7,21 M€
en 2018

L'appel est divisé en trois volets, présentant chacun 2 à 3 axes de recherche :

- **Volet 1 Déterminants, trajectoires, leviers d'action sur les comportements liés au tabac dans la population générale**
 - Axe 1 : déterminants, trajectoires du tabagisme et interventions d'aide à l'arrêt du tabac.
 - Axe 2 : politiques publiques, stratégies et comportements des acteurs concernés (consommateurs, institutions, décideurs, etc.).
 - Axe 3 : systèmes électroniques de délivrance de nicotine (cigarette électronique).
- **Volet 2 Cancer : dynamique de dépistage, diagnostic précoce, prévention tertiaire et biologie**
 - Axe 1 : qualité de vie, accompagnement, arrêt du tabac chez des patients atteints de cancer.
 - Axe 2 : dépistage des cancers attribuables au tabac et recherche innovante concernant de nouvelles modalités de dépistage.
 - Axe 3 : biologie, diagnostic précoce et impact clinicobiologique du tabac et système de délivrance de nicotine.
- **Volet 3 Arrêt du tabac chez les patients non cancéreux et recherche en services de santé**
 - Axe 1 : arrêt du tabac chez des patients autres que ceux atteints de cancer ou des personnes avec incapacités.
 - Axe 2 : recherche en services et systèmes de santé hors cancérologie.

■ TABLEAU 16

CARACTÉRISTIQUES DU PROGRAMME DE L'APPEL À PROJETS DE RECHERCHE ET D'INTERVENTION POUR RÉDUIRE ET LUTTER CONTRE LE TABAGISME 2018

Objectifs	Développer et mettre en place une stratégie intégrée pour supporter la recherche et les actions concernant le tabagisme et les cancers liés au tabac.
Programmateurs	INCa/IReSP
Opérateurs	INCa/IReSP
Financeurs	INCa/IReSP
Financement	7,21 M€ INCa : 4,24 M€ IReSP : 2,88 M€
Projets soumis	55
Projets sélectionnés	25
Taux de sélection	45 %

■ TABLEAU 17

RÉPARTITION DES PROJETS SOUMIS ET FINANCÉS PAR RAPPORT AU FINANCEMENT TOTAL DE CHAQUE VOLET

Appel à projets Tabac 2018	Volet 1 INCa-IReSP*	Volet 2 INCa	Volet 3 IReSP	TOTAL
Projets soumis	36	6	13	55
Projets sélectionnés	11	5	9	25
Financement	3,37 M€	2,5 M€	1,25 M€	7,12 M€

* INCa : 1,74 M€ ; IReSP (Institut de recherche en santé publique) : 1,63 M€

Concernant le volet 2 (tabac et cancer), 3 projets financés portent sur la recherche sur le dépistage précoce et le dépistage du cancer du poumon (biomarqueurs, processus de dépendance à la cigarette électronique, etc.). Les 3 autres projets concernent les liens existants (médicaux ou biologiques) entre le tabac et les cancers spécifiques : impacts du tabac sur les caractéristiques moléculaires du pronostic du cancer de la vessie, déterminants sociaux et génétiques de la consommation de tabac, etc.

La prévention primaire et la recherche interventionnelle en santé des populations constituent des approches pertinentes à inclure dans un nouvel appel à projets de recherche. C'est donc à ce titre que nous avons reçu dans le volet 1 une grande proportion de projets en recherche interventionnelle, principalement axés sur la réduction de l'entrée du tabac chez les adolescents.

En outre, tous les porteurs de projets ont eu la possibilité de soumettre des projets « émergents », ce qui constituait une nouvelle alternative au projet complet, contrairement aux années précédentes. Il permet aux chercheurs de soumettre un projet plus court (12 ou 18 mois) et d'en tester la faisabilité avant de soumettre un projet complet (36 ou 48 mois). L'augmentation du nombre de projets en 2018 est en partie due à ce nouveau processus de soumission.

Le programme sur la période 2016-2018

Les trois appels à projets dédiés à la lutte contre le tabac ont permis le financement de 43 projets pour un montant global de 16,39 M€, dont 26 projets soutenus par l'INCa (12,1 M€). Le nombre de projets soumis a régulièrement augmenté depuis 2016.

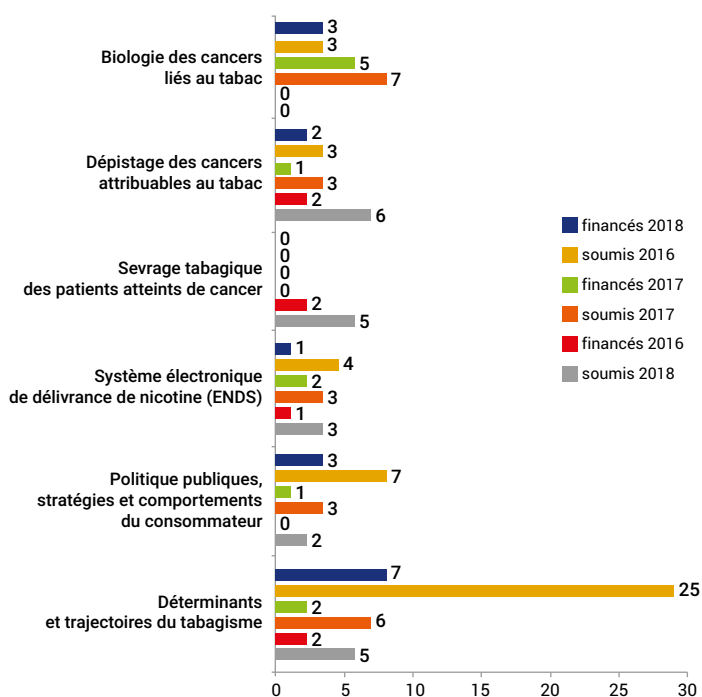


■ TABLEAU 18
ÉVOLUTION DES PROJETS SÉLECTIONNÉS SUR LA PÉRIODE 2016-2018

Année	2016	2017	2018	TOTAL
Financement (en M€)	3,52 ¹	5,66 ²	7,21 ³	16,39
Projets soumis	21	22	55	98
Projets sélectionnés	7	11	25	43
Taux de sélection (%)	33	50	45	44

¹ Cofinancement INCa/Fondation ARC/Ligue contre le cancer ; ² Cofinancement INCa/Ligue contre le cancer ; ³ Cofinancement INCa/IReSP

■ FIGURE 13
RÉPARTITION DES PROJETS SOUMIS ET FINANCÉS PAR AXE DE RECHERCHE, DE 2016 À 2018



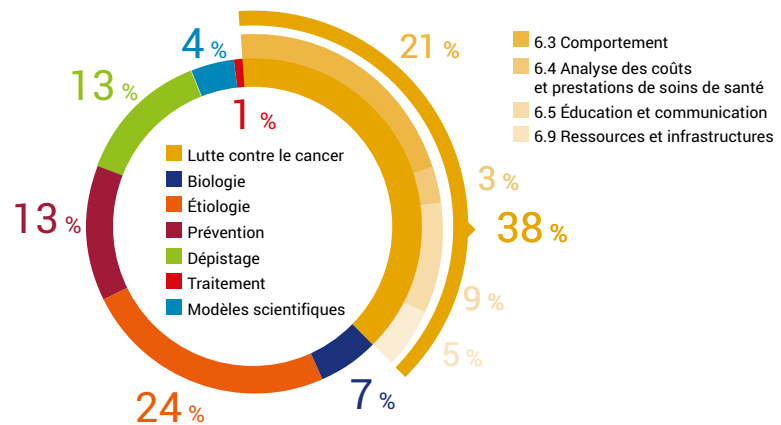
Séminaire de restitution PRIORITE Tabac

En mars 2018, un séminaire de restitution a été organisé avec pour objectif premier de marquer la fin du programme de financement « PRIORITE Tabac », lancé en 2016 par l'INCa. Ce séminaire a permis de fournir un espace d'échange pour les chercheurs et les institutionnels, mais aussi de pouvoir présenter les résultats préliminaires et/ou finaux de certains projets financés lors de la 1^{re} édition de l'Appel à projets PRIORITE Tabac.

Au total, trente participants ont été comptabilisés, issus de sept équipes de recherche, ainsi que d'associations, d'institutions, de services de santé et de services de l'État.

Ce temps d'échange a également permis à l'INCa d'introduire la création du Fonds de lutte contre le tabac et de présenter le nouvel appel à projets qui s'ouvrait en mai 2018 : « *L'Appel à projets de recherche et d'intervention pour réduire et lutter contre le tabagisme* », en partenariat avec l'Institut de recherche en santé publique.

■ FIGURE 14
RÉPARTITION DES PROJETS SÉLECTIONNÉS
SELON LA CLASSIFICATION CSO, DE 2016 À 2018
(POUR 2018, PROJETS ISSUS DES VOLETS 1 ET 2)



L'appel à projets a clairement évolué au cours des trois dernières années, notamment dans le domaine « Déterminants et trajectoires du tabagisme ». Les dernières modifications réalisées dans l'appel à projets, ainsi que l'augmentation progressive du nombre de projets déposés, témoignent d'une mobilisation croissante des chercheurs français face à l'objectif international de réduction du tabagisme.

Pour 2019, le nouvel appel à projets sera basé sur le rapport final du groupe Cochrane sur l'addiction au tabac : « *Prioriser les questions sans réponse de la lutte antitabac* », publié en 2017.

PROGRAMME D'ACTIONS INTÉGRÉES DE RECHERCHE (PAIR)

Les programmes d'actions intégrées de recherche (PAIR) ont pour ambition de faire coopérer toutes les disciplines scientifiques (recherche fondamentale, recherche clinique, épidémiologie, santé publique et sciences humaines et sociales) autour de projets structurants. Cette interactivité entre les disciplines doit permettre aux patients de bénéficier plus rapidement des avancées de la recherche.

Depuis 2010, le programme PAIR est cofinancé par l'INCa en partenariat avec la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer et la Ligue contre le cancer².

Le programme en 2018

En 2018, l'INCa, la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer et la Ligue contre le cancer ont lancé un PAIR dédié au cancer du pancréas dans le but d'augmenter et de soutenir les capacités de recherche, de promouvoir l'excellence scientifique et l'émergence de projets novateurs et pour permettre de définir les priorités scientifiques et médicales.

L'adénocarcinome du pancréas est le 6^e cancer en termes d'incidence (3,9 % des cas) avec plus de 11 600 nouveaux cas en 2012, également répartis entre hommes et femmes. L'incidence de ce cancer est en nette hausse depuis 1980 avec une augmentation de 2,3 % et 3,9 % par an respectivement (+247,7 % globalement entre 1980 et 2012) sans que les causes en soient connues. Cette augmentation constitue un problème de santé publique inquiétant. En effet, les projections montrent qu'il sera, en 2025, la 3^e cause de mortalité par cancers dans l'Union européenne, derrière le cancer du poumon et le cancer colorectal². La mortalité est quasiment stable chez l'homme, alors que chez la femme, on observe une légère augmentation.

La survie à 5 ans est très faible, de l'ordre de 5 %, due à un diagnostic tardif lié à l'absence de symptômes spécifiques et de méthodes de diagnostic précoce entraînant un retard dans la prise en charge des patients, ainsi qu'à l'absence de traitement efficace.

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

Les questions posées par cet appel à projets ont été regroupées en 4 axes de recherche principaux :

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

Sur les 45 projets soumis, 7 ont été financés pour un budget total de 3,7 M€ (Tableau 19). Au total, les projets sélectionnés impliquent 39 équipes de recherche.

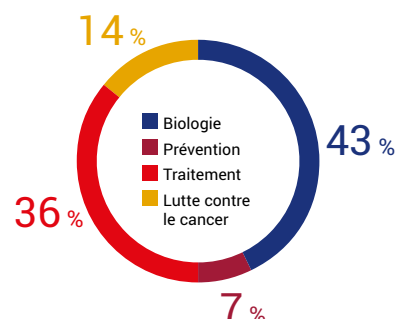
La Figure 15 présente la répartition des projets sélectionnés selon la classification CSO. Les projets financés portent principalement sur la biologie (43 %) et les traitements (36 %). Pour la biologie, un projet a pour but d'étudier l'évolution du



■ TABLEAU 19
CARACTÉRISTIQUES DU PROGRAMME PAIR PANCRÉAS EN 2018

Objectifs	Répondre aux questions posées par toutes les disciplines en adoptant une approche interdisciplinaire et intégrative afin d'améliorer la compréhension et la prise en charge du cancer du pancréas.
Programmateurs	INCa
Opérateurs	INCa
Financeurs	INCa/Fondation ARC pour la recherche sur le cancer/Ligue contre le cancer
Financement	3,7 M€
Projets soumis	45
Projets sélectionnés	7
Taux de sélection	16 %

■ FIGURE 15
DISTRIBUTION DES PROJETS FINANCÉS AU PAIR PANCRÉAS SELON LA CLASSIFICATION CSO



2. Ferlay J., Partensky C. & Bray F. (2016). More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. Acta Oncol. 2016 Sep - Oct;55(9-10):1158-1160. doi: 10.1080/0284186X.2016.1197419.

cancer et le développement des métastases à l'aide de modèles innovants, et un se consacre aux voies métaboliques dépendant du TGF β , afin d'inverser la progression métastatique du cancer du pancréas. Pour les traitements, les projets se portent sur l'étude des mécanismes de chimiorésistance et de chimiosensibilité.

Le programme sur la période 2007-2018

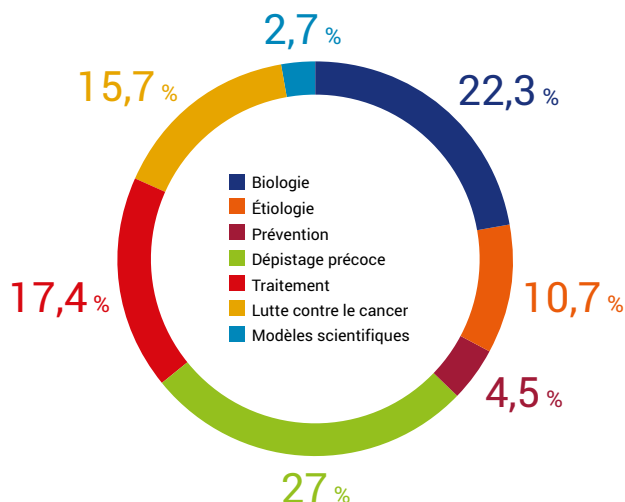
Depuis 2007, l'INCa a géré et financé 10 programmes PAIR, pour lesquels 81 projets ont été soutenus pour un montant total de 46,30 M€ (Tableau 20). L'analyse des projets financés selon la classification CSO est conforme avec les aspects transversaux et intégrés du programme PAIR, car les différents domaines de recherche sont représentés (Figure 16). En outre, 27 % des projets financés portent sur la détection précoce, le diagnostic et le pronostic et 22,3 % sur la biologie.

En 2018, trois séminaires de restitution ont été organisés. Ces séminaires ont été l'occasion de réunir les équipes de recherche et de leur donner l'occasion de présenter les principaux résultats des études financées. Ces projets ont donné lieu à de nombreuses publications scientifiques dans des revues internationales et ont permis le développement de nouvelles pistes de stratégies thérapeutiques innovantes, au développement d'outils diagnostiques et à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.

■ TABLEAU 20
LE PROGRAMME PAIR SUR LA PÉRIODE 2007-2018

ANNÉE	TUMEURS	FINANCEURS	NOMBRE DE PROJETS RETENUS	FINANCEMENT TOTAL
2007	Formes précoces du cancer colorectal	INCa/Roche/Amgen	14	4,34
2008	Lymphomes	INCa/Roche/Amgen	7	5,21
2009	Hépatocarcinome	INCa/Fondation ARC/ANRS	12	5,95
2010	Prostate	INCa/Fondation ARC /La Ligue	8	5,62
2011	Voies aérodigestives supérieures	INCa/Fondation ARC /La Ligue	7	4,13
2012	Cancers gynécologiques	INCa/Fondation ARC /La Ligue	6	3,41
2013	Mélanomes	INCa/Fondation ARC /La Ligue	9	5,12
2014	Formes précoces de cancers du sein	INCa/Fondation ARC /La Ligue	8	3,76
2017	Cancers pédiatriques	INCa/Fondation ARC /La Ligue	3	5,04
2018	Cancer du pancréas	INCa/Fondation ARC /La Ligue	7	3,68
TOTAL			81	46,30

■ **FIGURE 16**
RÉPARTITION DES PROJETS FINANCÉS SELON LA CLASSIFICATION CSO
SUR LA PÉRIODE 2007-2018



10 programmes PAIR financés
81 projets financés pour un budget global de
46,30 M€
entre 2007 et 2018

Séminaire de restitution du PAIR Gynéco

En novembre 2018, l'INCa et ses partenaires, la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer et la Ligue contre le cancer, ont organisé un séminaire de restitution dédié aux projets financés dans le cadre du PAIR cancers gynécologiques lancé en 2012. Ce séminaire de restitution s'est tenu dans le cadre du 29^e congrès de la Société française d'oncologie gynécologique (SFOG) et a réuni près de 150 participants.

Les résultats des six projets sélectionnés et financés ont été présentés. Ces projets ont porté sur :

- des approches innovantes permettant l'identification de marqueurs moléculaires spécifiques ;
- de nouvelles méthodes développées à partir de l'imagerie polarimétrique pour le diagnostic ;
- de nouvelles cibles thérapeutiques telles que les récepteurs à dépendance ;
- le développement de nouveaux concepts en immunothérapie du cancer et l'identification des protéines impliquées dans la réparation des gènes endommagés conduisant à des stratégies thérapeutiques innovantes ;
- l'identification des inégalités sociales et territoriales de la couverture vaccinale contre le papillomavirus.

Séminaire de restitution du PAIR Mélanome

En décembre 2018, l'INCa, la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer et la Ligue contre le cancer ont organisé un séminaire de restitution dédié aux projets financés dans le cadre du PAIR Mélanome lancé en 2013. Ce séminaire s'est tenu lors des Journées dermatologiques à Paris (JDP) et a réuni environ 70 participants.

Les résultats des neuf projets financés et sélectionnés ont été présentés. Ces projets ont porté sur :

- l'identification de nouveaux facteurs génétiques pour développer des stratégies de prévention ou de détection précoce ;
- l'identification de nouveaux biomarqueurs de la réponse à l'immunothérapie ;
- des approches thérapeutiques innovantes (mise en valeur du rôle central de miRNA, récepteurs à dépendance, etc.) ;
- l'identification de profils génomiques dans le cadre de la résistance à des thérapies ciblées.

Séminaire de restitution du PAIR CHC (carcinome hépatocellulaire)

Le séminaire de restitution du PAIR CHC s'est tenu dans le cadre des Journées nationales du carcinome hépatocellulaire à Amiens les 12 et 13 décembre 2018, en collaboration avec le CHU d'Amiens, promoteur de la cohorte CHIEF (Carcinome hépatocellulaire en France).

Co-organisé par l'INCa et ses partenaires, la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer pour la recherche sur le cancer et l'Agence de recherche sur le Sida et les hépatites virales (ANRS), ce séminaire a permis de présenter les résultats des 10 projets financés par le PAIR CHC (2009) devant plus de 120 participants.

Les résultats ont porté en particulier sur :

- les cohortes prospectives françaises sur le CHC ;
- les voies métaboliques ;

- l'identification des gènes spécifiques du CHC ;
- les innovations thérapeutiques.

À la présentation des résultats des projets du PAIR CHC étaient associées quatre conférences d'actualité sur les thématiques suivantes :

- projections épidémiologiques du CHC et forces des cohortes françaises ;
- innovations dans l'imagerie diagnostique et thérapeutique du CHC ;
- nouveaux traitements systémiques pour le CHC ;
- *overview* : passé, présent, et futur de CHC.

Ce séminaire a permis de souligner les changements majeurs survenus dans la discipline, notamment un regroupement interdisciplinaire et transinstitutionnel de chercheurs et de cliniciens que tout opposait il y a dix ans.

Programmes de formations à la recherche translationnelle et pluridisciplinaire

PROGRAMME FORMATION À LA RECHERCHE FONDAMENTALE ET TRANSLATIONNELLE

Le soutien à la recherche fondamentale et translationnelle est complété par un plan d'investissement destiné à promouvoir la formation et le perfectionnement professionnel des futures générations de chercheurs, notamment par le biais d'un programme annuel de financement de masters, doctorats ou post-doctorats ciblant des étudiants diplômés en médecine, pharmacie ou sciences vétérinaires. Ce programme est porté par l'ITMO Cancer-Aviesan depuis 2011.

En 2018, 29 subventions (10 masters, 18 thèses et 1 post-doc) ont été accordées pour un montant global de 2,44 M€ (Tableau 21).

Depuis 2007, 262 subventions de formation à la recherche fondamentale et translationnelle ont été accordées, pour un montant global d'un peu plus de 21 M€. Sur la période 2011-2018, ce sont 203 projets qui ont été financés, pour un montant de 15,53 M€ (Tableau 22).

Sur la période 2007-2017, plus de 40 % des financements ont été alloués à des projets consacrés à la compréhension des principes fondamentaux de la transformation et de la progression tumorale. Les projets axés sur le développement d'approches thérapeutiques représentaient près de 30 % des projets. Quant aux études consacrées au dépistage précoce et au diagnostic du cancer, elles représentaient 22 % des allocations attribuées (Figure 18).



■ **TABLEAU 21**
CARACTÉRISTIQUES DU PROGRAMME FORMATION À LA RECHERCHE FONDAMENTALE ET TRANSLATIONNELLE EN 2018

Objectifs	Promouvoir la formation à la recherche fondamentale et translationnelle d'étudiants ou jeunes diplômés en médecine, pharmacie et sciences vétérinaires, par le biais du financement de masters, doctorats ou post-doctorats.
Programmateurs	ITMO Cancer-Aviesan
Opérateur	Inserm
Financier	Inserm pour l'ITMO Cancer-Aviesan
Financement	2,44 M€
Projets soumis	106
Projets sélectionnés	29
Taux de sélection	27 %



■ **TABLEAU 22**
ÉVOLUTION DE LA SÉLECTION ET DU FINANCEMENT DU PROGRAMME FORMATION À LA RECHERCHE FONDAMENTALE ET TRANSLATIONNELLE SUR LA PÉRIODE 2011-2018

Année	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	TOTAL
Financement (en M€)	1,53	2,11	1,31	2,37	1,85	1,93	1,97	2,44	15,53
Projets soumis	35	36	49	101	96	111	108	106	642
Projets sélectionnés	19	25	22	30	25	29	24	29	203
Taux de sélection	54 %	69 %	45 %	30 %	26 %	26 %	22 %	27 %	32 %

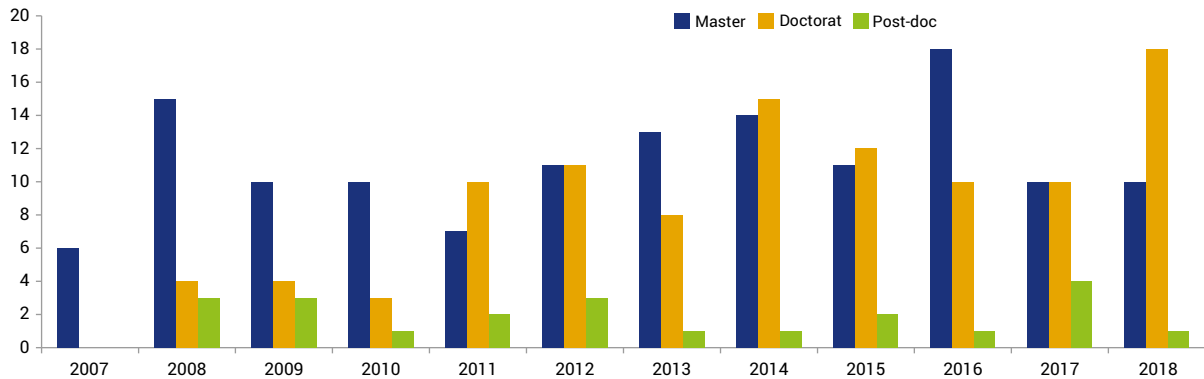
Soutien au programme de recherche pluridisciplinaire Frontières du vivant (FdV)

L'École doctorale FdV recrute des étudiants issus du monde entier et spécialistes de différentes disciplines (biologie, physique, mathématiques, médecine, économie, linguistique, etc.). Le programme est hébergé par le Pôle de recherche et d'enseignement supérieur Paris-Cité, sous la direction des universités Paris-Descartes et Paris-Diderot. Le soutien apporté par l'ITMO Cancer-Aviesan au programme FdV vise à promouvoir une formation multidisciplinaire permettant de s'adapter et de répondre aux besoins de la recherche sur le cancer.

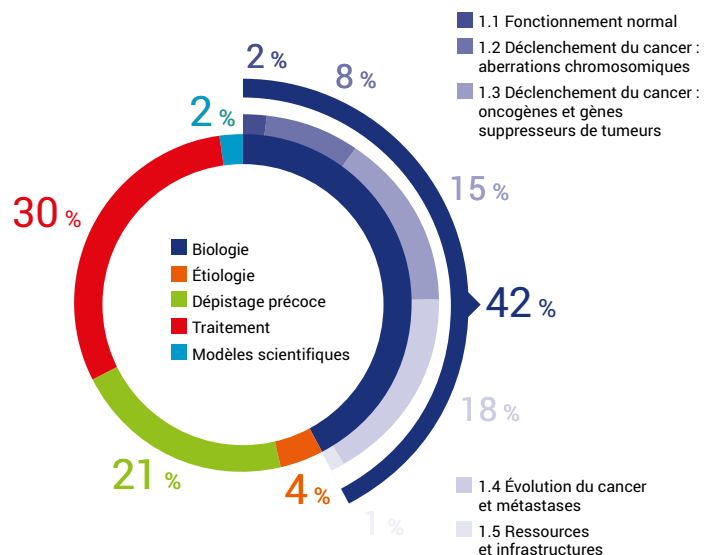
■ **TABLEAU 23**
CARACTÉRISTIQUES DU SOUTIEN AU PROGRAMME DE RECHERCHE PLURIDISCIPLINAIRE FRONTIÈRES DU VIVANT EN 2018

Objectifs	Le programme de l'école doctorale FdV vise à promouvoir des projets de recherche ambitieux, faisant appel à une grande variété de disciplines, afin de comprendre le vivant.
Programmateurs	École doctorale FdV
Opérateur	École doctorale FdV
Financier	Inserm pour l'ITMO Cancer-Aviesan
Financement	0,21 M€
Projets soumis	4
Projets sélectionnés	2

■ FIGURE 17
RÉPARTITION DES CANDIDATURES SÉLECTIONNÉES SELON LE DIPLÔME SUR LA PÉRIODE 2007-2018



■ FIGURE 18
RÉPARTITION DES CANDIDATURES SÉLECTIONNÉES SELON LA CLASSIFICATION
CSO SUR LA PÉRIODE 2007-2018



Les projets sélectionnés en 2018 avaient pour objectifs de comprendre le rôle des fibroblastes associés au cancer dans les premiers stades de l'invasion tumorale en utilisant une approche combinant la biologie cellulaire du cancer et la physique ; d'améliorer le transport des médicaments grâce à l'utilisation de nanoparticules,

des systèmes associés à une diminution de la toxicité médicamenteuse, tout en augmentant l'activité des médicaments et en améliorant leur ciblage vers la tumeur.

Depuis 2010, 19 doctorants ont été subventionnés, pour un montant total de 1,99 M€ (Tableau 24).

■ **TABLEAU 24**
ÉVOLUTION DU SOUTIEN AU PROGRAMME DE RECHERCHE PLURIDISCIPLINAIRE FRONTIÈRES DU VIVANT SUR LA PÉRIODE 2010-2018

Années	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2018	TOTAL
Financement (en M€)	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,31	0,42	0,21	1,99
Projets soumis	4	7	5	6	4	4	5	4	39
Projets sélectionnés	2	2	2	2	2	3	4	2	19

Soutien à la formation doctorale Sciences et technologies de l'information et de la communication (STIC) de l'université Paris-Saclay

L'École doctorale Sciences et technologies de l'information et de la communication (STIC) de l'université Paris-Saclay offre un environnement unique en France en formant un continuum thématique dans les domaines suivants : automatique, traitement du signal, traitement des images, robotique, réseaux et télécommunications, science des données, apprentissage et intelligence artificielle, interactions humain-machine, programmation, algorithmique, langages, architecture des machines et des systèmes.

En 2018, l'ITMO Cancer-Aviesan a développé un partenariat avec l'École doctorale STIC pour financer des doctorants travaillant sur un sujet lié à l'oncologie : 2 projets ont été sélectionnés pour financement, pour un montant global de 0,26 M€ (Tableau 25).

Les projets sélectionnés visaient à modéliser les changements observés dans des voies clés de l'oncogenèse par l'analyse des données radiomiques et génomiques ; à intégrer, à terme, les résultats obtenus avec la réponse à des agents anticancéreux ; à étudier les mécanismes de résistance de la prolifération tumorale aux médicaments par modélisation informatique.

■ **TABLEAU 25**
CARACTÉRISTIQUES DU PROGRAMME DE SOUTIEN À LA FORMATION DOCTORALE STIC EN 2018

Objectifs	Promouvoir les doubles formations et encourager une recherche innovante en finançant des thèses de doctorats à l'interface entre les sciences de l'information et de la communication et l'oncologie
Programmateurs	Université Paris-Saclay
Opérateurs	Université Paris-Saclay
Financeurs	Inserm pour l'ITMO Cancer-Aviesan
Financement	0,19 M€
Projets soumis	3
Projets sélectionnés	2

Soutien au programme Postes d'accueil de l'Inserm

Le programme Postes d'accueil de l'Inserm permet à des étudiants en médecine, pharmacie, odontologie et sciences vétérinaires d'effectuer 2 années de recherche dans une unité de l'Inserm dans le cadre d'une thèse de doctorat. Ce programme fait partie de la politique de l'Inserm de renforcer les liens entre recherches fondamentale, clinique et en santé publique. L'ITMO Cancer-Aviesan s'implique dans ce programme par le financement de projets liés à l'oncologie.

Les projets sélectionnés visaient à étudier : le rôle de rétrovirus endogènes humains dans certaines pathologies myéloïdes ; la réponse immunitaire antitumorale induite par la cytotoxicité dans le cancer du sein ; le rôle des processus visant au maintien de l'intégrité des télomères dans les gliomes et les ostéosarcomes de grade peu élevé.

■ TABLEAU 26
CARACTÉRISTIQUES DU SOUTIEN AU PROGRAMME POSTES D'ACCUEIL EN 2018

Objectifs	Promouvoir la formation d'étudiants ou de jeunes diplômés en médecine, pharmacie et sciences vétérinaires à la recherche translationnelle, grâce au financement de 2 années de thèses de doctorat.
Programmateurs	Inserm
Opérateurs	Inserm
Financeurs	Inserm pour l'ITMO Cancer-Aviesan
Financement	0,26 M€
Projets soumis	22
Projets sélectionnés	3

Soutien au programme ATIP-Avenir (CNRS-Inserm)

Dans le cadre d'un partenariat entre le CNRS et l'Inserm, un appel à projets est lancé annuellement visant à permettre à de jeunes chercheurs de créer et diriger une équipe dans un laboratoire du CNRS ou de l'Inserm en France. L'ITMO Cancer-Aviesan contribue au financement de lauréats ayant un projet de recherche sur le cancer. En 2018, 2 projets ont ainsi été sélectionnés, pour un financement global de 0,6 M€ (Tableau 27).

Les projets sélectionnés en 2018 visaient à étudier : le rôle dans l'oncogenèse de changements locaux dans la structure compacte de la chromatine ; le rôle de l'autophagie endothéliale au cours de certaines maladies hépatiques chroniques. Deux projets déjà sélectionnés ont également bénéficié de deux années supplémentaires de financement pour un montant de 120 000 €.

■ TABLEAU 27
CARACTÉRISTIQUES DU SOUTIEN AU PROGRAMME ATIP-AVENIR EN 2018

Objectifs	Promouvoir l'implantation de jeunes chercheurs prometteurs dans le domaine de la recherche sur le cancer en finançant pour 3 ans leur équipe débutante.
Programmateurs	CNRS et Inserm
Opérateurs	CNRS et Inserm
Financeurs	Inserm pour l'ITMO Cancer-Aviesan
Financement	0,6 M€
Projets soumis	5
Projets sélectionnés	2

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



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

Programme hospitalier de recherche clinique en cancérologie (PHRC-K)

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

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

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

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

- les domaines touchant aux formes avancées des maladies tumorales, l'oncogériatrie et l'oncopédiatrie ;

36
projets de recherche clinique
sélectionnés pour plus de
21 M€
en 2018

- 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 ;
- la réduction de la toxicité des traitements à moyen et long terme, son évaluation, en particulier chez les enfants et les adultes jeunes et les patients atteints de cancer du sein ;
- l'augmentation de la survie des patients ;
- les soins palliatifs ;
- les méta-analyses portant sur des domaines où des questions concernant l'efficacité de choix thérapeutiques controversés existent.

Comme le recommande le Plan cancer 2014-2019, la participation des intergroupes coopérateurs est attendue, en particulier dans la proposition et la conduite d'essais cliniques visant à répondre aux grandes questions thérapeutiques : l'augmentation de la survie et la réduction des effets indésirables, notamment tardifs, des traitements.

LE PROGRAMME EN 2018

En 2018, 198 lettres d'intention ont été soumises au programme PHRC-K et 36 projets ont été sélectionnés pour un financement global de 21 M€ (Tableau 28).

■ TABLEAU 28

PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DU PROGRAMME HOSPITALIER DE RECHERCHE CLINIQUE SUR LE CANCER (PHRC-K) EN 2018

Objectifs	Évaluer la sécurité, la tolérance, la faisabilité de l'utilisation des technologies de santé chez l'homme. Mesurer l'efficacité des technologies de santé.
Programmateurs	INCa/ministère de la Santé (DGOS)
Opérateur	INCa
Financier	Ministère de la Santé (DGOS)
Financement	21 M€
Projets soumis	198
Projets sélectionnés	36
Taux de sélection	18 %

■ TABLEAU 29

TYPES DE PROJETS SÉLECTIONNÉS DANS LE PHRC-K EN 2018

	Nombre de projets sélectionnés*
Traitement médicamenteux	18
Radiothérapie	6
Chirurgie et autres approches instrumentales innovantes	4
Immunothérapie	3
Imagerie (dont TEP)	2
Biomarqueurs (diagnostic, pronostic)	3

* Certains projets pouvant être classés dans plusieurs catégories, le total est supérieur à 36.

En accord avec les objectifs du programme, les projets retenus visent principalement à évaluer les innovations thérapeutiques et les nouvelles technologies de santé (Tableau 29).

Par rapport à 2017, on note une augmentation du pourcentage de projets financés dans le domaine des soins de support et soins palliatifs : 14 % en 2018.

LE PROGRAMME SUR LA PÉRIODE 2007-2018

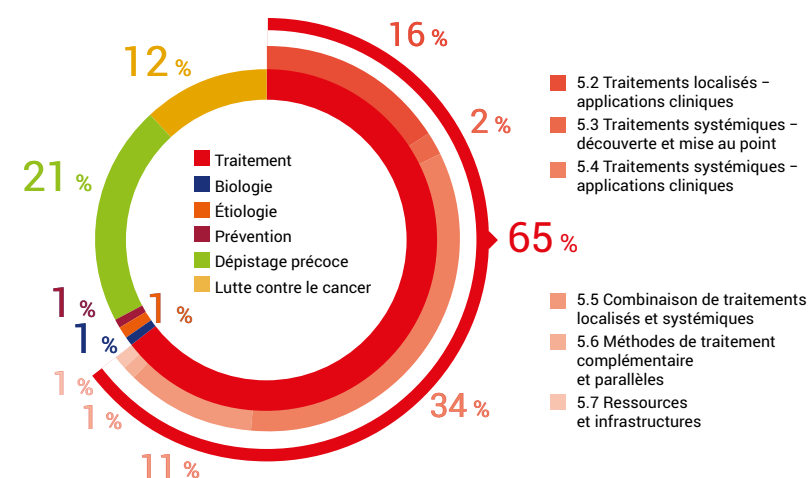
Depuis 2007, 2 553 projets ont été soumis au PHRC-K et 596 sélectionnés pour plus de 229 M€. Le taux de sélection pour cet appel à projets est de 24 % (Tableau 30).

■ **TABLEAU 30**
ÉVOLUTION DE LA SÉLECTION ET DU FINANCEMENT DU PHRC-K SUR LA PÉRIODE 2007-2018

Années	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	TOTAL
Financement (en M€)	14,1	15,68	17,94	20,18	21,00	19,30	17,14	21,06	20,14	19,69	21,89	21,07	229,26
Projets soumis	213	193	218	222	285	226	240	196	186	192	184	198	2 553
Projets sélectionnés	76	50	52	59	62	54	44	45	37	42	39	36	596
Taux de sélection	36 %	26 %	24 %	27 %	22 %	24 %	18 %	23 %	20 %	22 %	21 %	18 %	23 %

L'analyse CSO des projets financés sur la période 2007-2018 montre que la majorité des projets financés concerne les traitements (66 %), et plus particulièrement les applications cliniques de nouvelles approches systémiques et localisées (52,5 % et 17 %, respectivement). Les autres thèmes étudiés sont le diagnostic précoce (21 %) et la prise en charge des patients et la survie (12 %) (Figure 19).

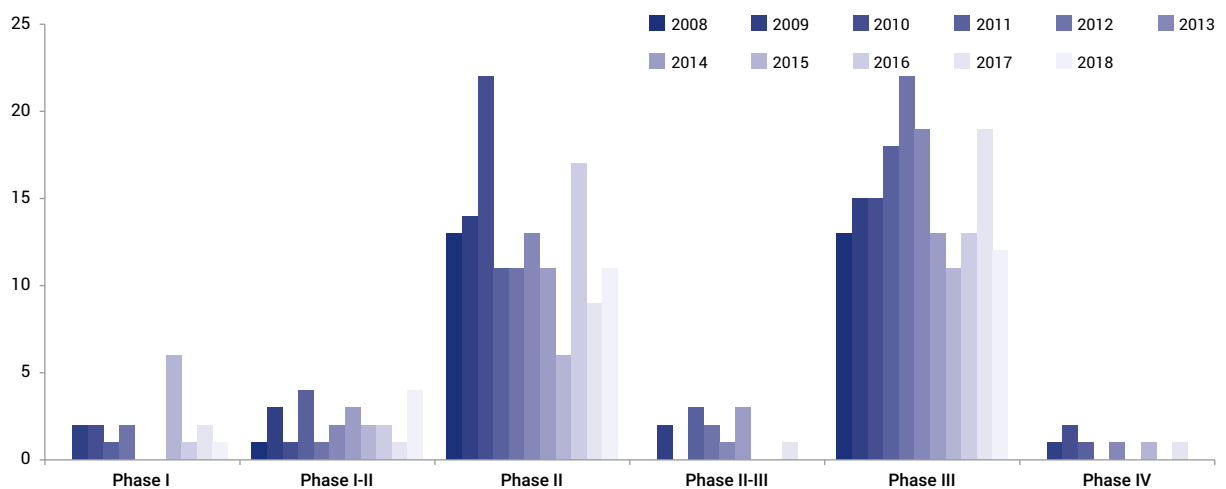
■ **FIGURE 19**
RÉPARTITION DES PROJETS FINANCÉS AU PHRC-K SELON LA CLASSIFICATION CSO SUR LA PÉRIODE 2007-2018



Sur la période 2007-2018, les projets financés selon la phase de développement étaient majoritairement des projets de phase II (de 23 à 52 %) et de phase III (de 39 à 58 %) (Figure 20)

■ FIGURE 20

DISTRIBUTION DES PROJETS SÉLECTIONNÉS SELON LA PHASE DE DÉVELOPPEMENT SUR LA PÉRIODE 2007-2018



596
projets financés pour
un montant total de
229 M€
entre 2007 et 2018

Séminaire de restitution sur l'imagerie

Un séminaire de restitution thématique est organisé tous les ans afin de valoriser et promouvoir la communication concernant les projets financés par le PHRC-K. En 2018, le sujet de ce séminaire était l'imagerie. Il s'est déroulé dans le cadre des Journées francophones

de radiologie, en octobre 2018. Les résultats de 10 projets ont été présentés, concernant plusieurs thématiques (dépistage précoce, diagnostic et suivi des traitements) et de nombreux organes (prostate, poumon, rein, foie (primitif et métastatique), pancréas, côlon et SNC (métastatique).

SUIVI DES PROJETS FINANCÉS DANS LE CADRE DU PHRC-K

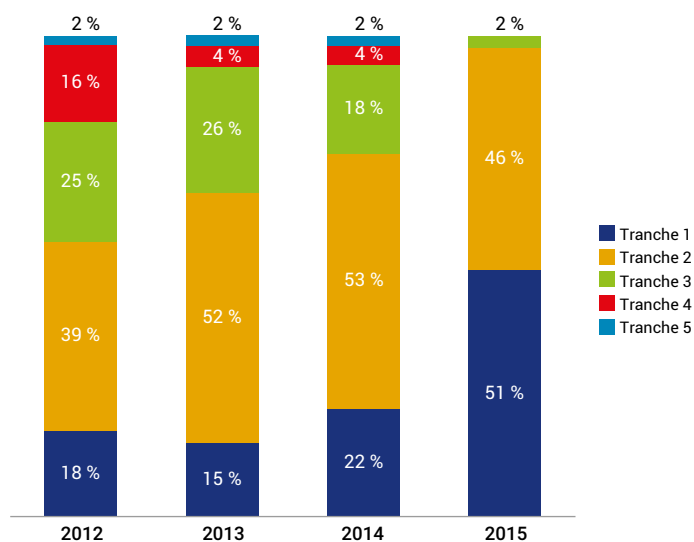
Depuis 2011, les projets financés obtiennent leurs tranches de financement sur la base de justificatifs de l'état d'avancement du projet. Ce système de financement permet de suivre les projets par année de sélection et, plus largement, d'avoir une vision globale de l'évolution de la recherche clinique dans le cadre du PHRC-K.

Le financement est découpé en 5 tranches budgétaires correspondant à 5 étapes clés de l'état d'avancement d'une étude clinique :

- tranche 1 : est obtenue à la sélection du projet ;
- tranche 2 : est demandée par l'investigateur quand toutes les autorisations ont été obtenues et que l'étude est enregistrée dans un registre international d'études cliniques (Clinicaltrials.gov, Prospero ou équivalent) ;
- tranche 3 : est demandée lorsque 50 % des inclusions prévues sont obtenues (ou 50 % des données de collection s'il n'y a pas d'inclusion de patient) ;
- tranche 4 : peut être demandée quand 100 % des patients sont inclus et que tous les patients ont été suivis ;
- tranche 5 : peut être demandée lorsqu'un article scientifique est soumis pour publication dans une revue avec comité de lecture.

Sur la période 2012-2015, 192 projets ont été sélectionnés. La Figure 21 présente la répartition des projets pour 2018, en fonction de leur état d'avancement matérialisé par les demandes de tranches de financement.

FIGURE 21
DISTRIBUTION DES PROJETS FINANCÉS SUIVANT L'ANNÉE DE SÉLECTION ET L'ÉTAT D'AVANCEMENT



En 2018 :

- 47 % des projets ont demandé la tranche 2 correspondant à la demande des autorisations réglementaires ;
- 27 % des projets sont en tranche 3, 4 ou 5, ce qui correspond aux projets avec au moins 50 % des inclusions, les projets ayant atteint 100 % des inclusions prévues et les projets au stade de publication de leurs résultats ;
- 25 % des projets financés n'ont pas commencé leur étude clinique après l'obtention des autorisations réglementaires ;
- 4 à 6 ans après la sélection du projet, seulement 3 projets ont atteint l'étape de publication.

Cette analyse met en lumière plusieurs perspectives pouvant venir améliorer les essais cliniques et favoriser l'accès à l'innovation.

Les premières pistes d'amélioration seraient de :

- développer de nouveaux modèles d'étude pour réduire la durée de l'inclusion de patients ;
- réduire le délai d'obtention des autorisations. Actuellement, ce sujet est en discussion et l'ANSM contribue activement à cette amélioration avec la mise en place du dispositif *fast-track* pour accélérer le début des inclusions ;
- solliciter les investigateurs pour obtenir les informations sur les difficultés rencontrées et renforcer le pilotage des essais cliniques lancés pour une meilleure évaluation de la faisabilité.

Partenariats public-privé

Depuis 2011, l'INCa favorise l'accès précoce aux médicaments innovants pour les patients grâce à la mise en place de partenariats avec des laboratoires pharmaceutiques. Ces accords permettent aux industries de fournir et distribuer des médicaments innovants dans le cadre de l'accord de coopération avec le réseau CLIP² (Centres labellisés INCa de phase précoce). Cet accès aux médicaments en développement permet aux chercheurs académiques de proposer des essais cliniques pour des indications ou des maladies non traitées dans les plans de développement de ces laboratoires pharmaceutiques.

Ces essais conçus et proposés par les CLIP² visent à promouvoir le développement précoce de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les patients, dans des indications qui n'auraient probablement pas été étudiées par les laboratoires pharmaceutiques.

■ TABLEAU 31
CARACTÉRISTIQUES DE L'APPEL À PROJETS POUR LES ESSAIS CLINIQUES
DE PHASE PRÉCOCE

Objectifs	Le présent appel à projets a pour but de sélectionner, sur la base des candidatures, des projets d'essais cliniques de phase précoce visant à évaluer les molécules atezolizumab, cobimetinib et ipatasertib, administrées en monothérapie ou en association. Établissement de programmation et d'exploitation INCa
Programmateurs et Opérateurs	INCa
Financeurs	INCa / Fondation ARC pour la recherche sur le cancer
Financement	2,64 M€ INCa : 1,57 M€ Fondation ARC : 1,07 M€
Projets soumis	36
Projets sélectionnés	4
Taux de sélection	11,1 %

Fin 2017, l'INCa a signé un nouvel accord de collaboration avec le laboratoire Roche afin de proposer trois médicaments innovants aux 16 CLIP² :

- atezolizumab, un anticorps anti-PD-L1 ;
- cobimetinib, un inhibiteur de MEK ;
- ipatasertib, un inhibiteur d'Akt.

■ **TABLEAU 32**
PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES PROJETS SÉLECTIONNÉS

Molécule	Titre projet	Centre CLIP ² et coordonnateur
UCPVax : vaccin anticancéreux CD4 th1 – INSERM Atezolizumab, anticorps anti-PD-L1 - Roche	VolATIL : étude de phase II évaluant l'intérêt d'associer le vaccin UCPVax et l'atezolizumab dans le traitement des cancers positifs au papillomavirus humain (virus HPV)	CLIP ² Bourgogne Franche-Comté - CHU de Besançon Pr Christophe BORG
Atezolizumab, anticorps anti-PD-L1 - Roche Cobimetinib, inhibiteur de MEK - Roche	COTESARC : étude multicentrique, menée en ouvert, de Phase I/II visant à évaluer la combinaison d'un inhibiteur de MEK et d'un anti-PDL1 chez des patients pédiatriques et adultes présentant un sarcome des tissus mous de stade avancé ou métastatique	Centre Léon Bérard Dr Nadège CORRADINI
Atezolizumab, anticorps anti-PD-L1 - Roche G100 : agoniste TLR4 - Immune design	AGADIR : association de l'atezolizumab, du G100 intratumoral et de la radiothérapie immunogénique chez les patients porteurs de tumeurs solides avancées	Institut Bergonié Dr Paul SARGOS
Atezolizumab, anticorps anti-PD-L1 - Roche Ipatasertib, inhibiteur d'Akt – Roche Bevacizumab : anticorps anti-VEGF – Roche	IMMUNOGAST : essai « parapluie » de phase 2 évaluant l'efficacité de combinaisons d'immunothérapies personnalisées chez des patients atteints d'adénocarcinomes de l'estomac métastatiques ou avancés en rechute	Hospices civils de Lyon Pr Benoît YOU

Cet accord a permis le lancement d'un appel à projets en 2018 : 36 projets ont été soumis par 13 CLIP³, dont 3 projets pédiatriques. Parmi les 13 projets présélectionnés, 4 d'entre eux ont été sélectionnés pour un montant total de 2,8 M€ (Tableaux 31 et 32).

Conformément aux objectifs de ce programme, un projet vise à évaluer les médicaments dans la population pédiatrique (Dr Corradini) et deux projets évalueront des associations innovantes :

- l'une avec des médicaments issus de la recherche universitaire (Pr Borg) ;
- l'autre associant des médicaments fournis par deux sociétés pharmaceutiques (Dr Sargos).

Au total, l'INCa a lancé 13 appels à projets spécifiques proposant 24 médicaments en développement et 19 projets ont été financés pour 12,48 M€ afin d'évaluer ces molécules. Sur les 19 projets :

- 14 ont effectivement commencé et les 4 derniers commenceront en 2019 ;
- 14 ont été cofinancés par la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer (financement INCa : 7,91 M€ ; financement de la Fondation ARC : 4,56 M€).

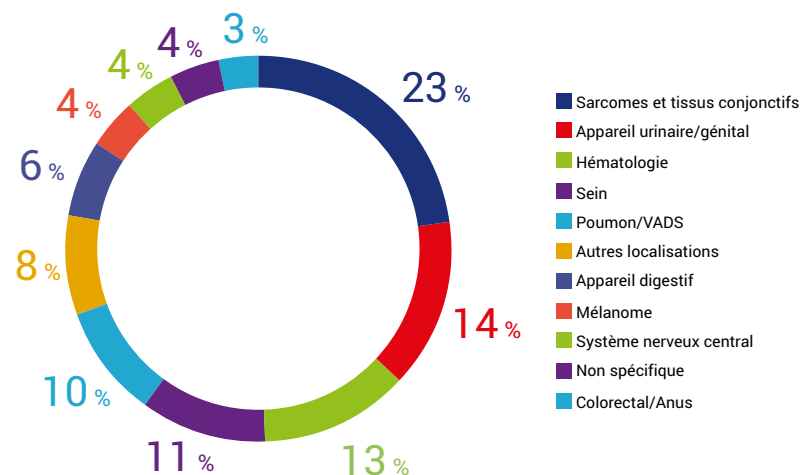
La répartition des projets financés met en évidence la spécificité de ce programme, avec une forte proportion de maladies rares. Les essais sur les sarcomes et les tissus mous représentent près du quart des projets financés par rapport au programme PHRC-K où ils représentent 5 %, l'hématologie et le système digestif représentent également une part importante du financement (Figure 22).

Lancement de la labellisation CLIP²

À la suite des deux précédentes labellisations (2010-2014 et 2015-2019), l'Institut national du cancer, en partenariat avec la Ligue contre le cancer, a lancé en juillet 2018 une troisième campagne de labellisation CLIP². Cette nouvelle labellisation doit conduire au renouvellement et au renforcement du réseau national des centres experts dans les essais cliniques de phase précoce pour les cancers des adultes et des enfants, adolescents et jeunes adultes, couvrant les différentes pathologies du cancer (tumeurs solides et hémopathies malignes).

L'appel à candidatures était ouvert à la fois aux centres qui avaient été labellisés en 2015 et aux centres ayant une activité d'essais cliniques de phase précoce souhaitant être labellisés.

■ FIGURE 22
RÉPARTITION D'ESSAIS CLINIQUES PRÉCOCES SÉLECTIONNÉS EN FONCTION DES SITES DE CANCER ÉTUDIÉS SUR LA PÉRIODE 2009-2018



Initiatives pour la médecine de précision

PROGRAMME AcSé

Lancé en 2013 et partie intégrante du Plan cancer 2009-2013, le programme AcSé met à disposition des patients en échec thérapeutique un Accès Sécurisé à des thérapies ciblées en dehors des indications pour lesquelles elles ont reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Le programme AcSé se fonde sur plusieurs principes :

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

Cinq essais ont été mis en place depuis 2013 :

- **AcSé-Crizotinib**, lancé en 2013, visait à vérifier la preuve de concept et la faisabilité du programme AcSé en étudiant l'effet du crizotinib, autorisé chez les patients adultes atteints de cancer du poumon et présentant une translocation du gène *ALK*, dans d'autres types de cancers. Cet essai clinique, fermé aux inclusions depuis le 28 février 2018, a permis de traiter **246 patients** porteurs d'altérations moléculaires ciblées par le médicament (*ALK*, *MET* et *ROS1*) dans plus de 20 types de cancers différents.

Les premiers résultats ont démontré une efficacité du crizotinib sur certains types de cancers, tels que les lymphomes anaplasiques (présentant une translo-

cation *ALK*), les adénocarcinomes œsogastriques, le cancer de l'estomac, le cancer du poumon (porteurs d'une mutation du gène *MET*) ou certains sarcomes.

- **AcSé-Vemurafenib**, lancé en 2014, pour évaluer l'efficacité du vemurafenib, indiqué dans le traitement des mélanomes chez les patients porteurs de la mutation *BRAF V600*. Cet essai, qui prévoyait initialement d'inclure des patients pour une durée de 4 ans, a fait l'objet de deux prolongations de 12 mois et 6 mois (portant la date de fin des inclusions au 30 avril 2019) et a permis de traiter 204 patients porteurs d'une mutation *BRAF* non spécifique dans plus de 10 types de cancer différents.

Les premiers résultats montrent que le vemurafenib présente un taux de réponse raisonnable et une survie sans progression prolongée (PFS), chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC), pré-traités et présentant des mutations *BRAF V600E*. Ce médicament semble en revanche inefficace chez les patients présentant d'autres types de mutations *BRAF*, d'où la nécessité d'inclure la recherche de ce biomarqueur *BRAF V600E* en routine clinique.

AcSé-Crizotinib :

246 patients inclus

AcSé-Vemurafenib :

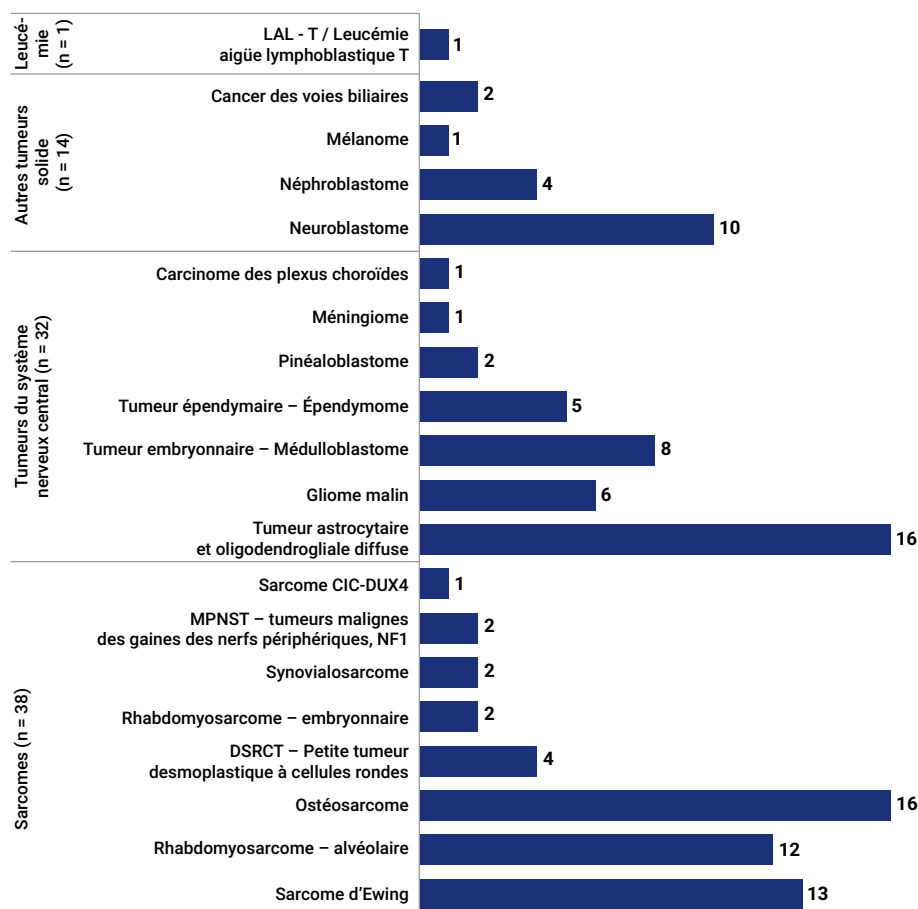
204 patients inclus

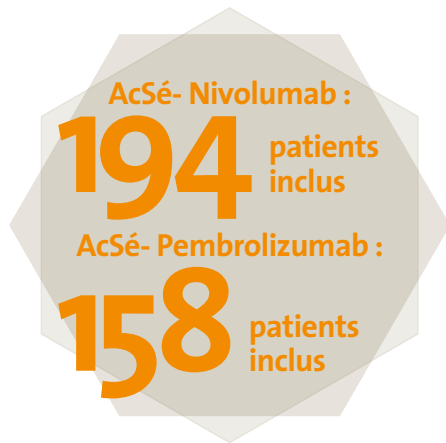
AcSé-eSMART :

110 enfants inclus

■ FIGURE 23

AcSé-eSMART : PRÉSENTATION DES INCLUSIONS PAR HISTOLOGIE (DÉCEMBRE 2018)

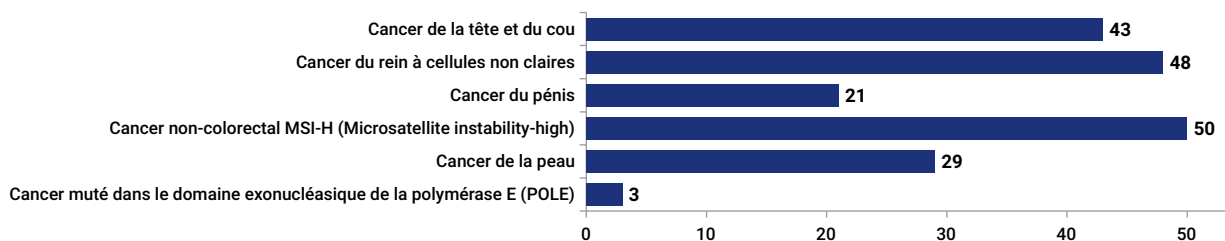




- **AcSé-eSMART (European Proof-of-concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed of Refractory Tumors in children)**, ouvert en juillet 2016 et premier essai clinique entièrement dédié aux enfants. Il met simultanément à disposition plusieurs thérapies ciblées dans un même essai clinique pour les enfants et adolescents porteurs de cancers réfractaires ou en rechute, en fonction du profil moléculaire de leur tumeur établi dans le cadre du projet de recherche clinique MAPPYACTS, soutenu au PHRC-K en 2014. Ce protocole a déjà été approuvé dans trois pays (France, Espagne et Pays-Bas) et a permis à ce jour d'inclure et de traiter 110 enfants (106 en France et 4 aux Pays-Bas) (Figure 23). La prochaine étape consistera à ouvrir les inclusions dans les autres pays participants: en Espagne (après la mise en place d'un programme national d'analyse moléculaire), en Italie et au Royaume-Uni.
- **AcSé-Nivolumab** et **AcSé-Pembrolizumab**, ouverts en mai 2017, ont pour objectif d'évaluer ces agents anti-PD-1 dans le traitement de certains cancers rares, en s'appuyant sur l'organisation des réseaux cancers rares labellisés par l'Institut national du cancer. Ainsi, les patients atteints d'un cancer rare bénéficient également d'un accès sécurisé aux traitements innovants par immunothérapie anti-PD-1 dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. Ces deux essais portent sur 13 types de cancers rares (cohortes) et visent à inclure sur trois ans près de 550 patients en échec thérapeutique.

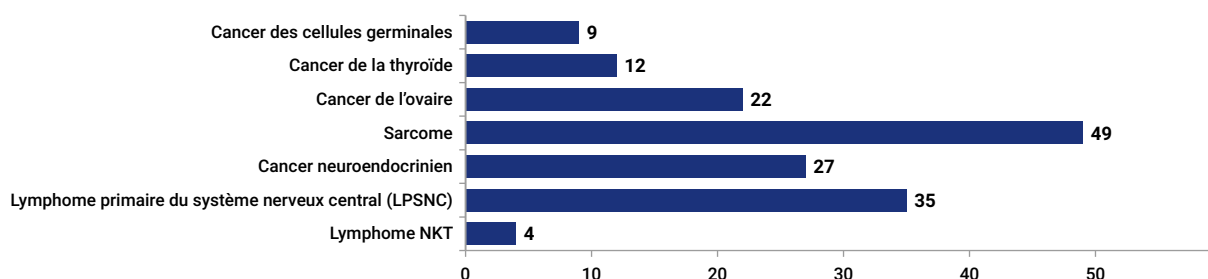
■ FIGURE 24

AcSé NIVOLUMAB : PRÉSENTATION DES INCLUSIONS PAR COHORTES (DÉCEMBRE 2018)



■ FIGURE 25

AcSé PEMBROLIZUMAB : PRÉSENTATION DES INCLUSIONS PAR COHORTES (DÉCEMBRE 2018)



Visibilité internationale du programme AcSé

- **ASCO 2018**

Communication orale

AcSé crizotinib ASCO 2018 Biomarker-driven access to crizotinib in ALK, MET or ROS1 positive (+) malignancies in adults and children : the French national AcSé Program

Poster

AcSé crizotinib ASCO 2018 The activity of crizotinib in chemo-refractory MET-amplified esogastric adenocarcinomas : results from the AcSé-crizotinib program

- **WCLC 2018**

Communication orale

Activity of crizotinib in MET or ROS1 positive (+) NSCLC : results of the AcSé trial.

Vemurafenib in Patients Harboring V600 and Non-V600 BRAF Mutations : Final Results of the NSCLC Cohort from the AcSé Trial

- **ESMO 2018**

Poster

Biomarker-driven access to crizotinib in ALK, MET or ROS1 positive (+) malignancies in

adults and children : the French national AcSé Program

Vemurafenib in patients (pts) harboring BRAF V600 mutation. Results of non-small cell lung cancer (NSCLC) cohort from the AcSé trial

- **ESMO Immuno-Oncology IO 2018**

Poster

AcSé-Nivolumab/AcSé-Pembrolizumab AcSé immunotherapy trials : Anti-PD-1 therapy for adult patients with selected rare cancer types

- **ITCC 2018**

Communication orale

European pediatric precision medicine program in recurrent tumors : From molecular profiling trial towards AcSé-eSMART multiarm proof-of-concept study

- **AACR 2018**

Atelier pédagogique

From the statistical bench to bedside : implementing proper designs in the eSMART paediatric combination phase I/II trials

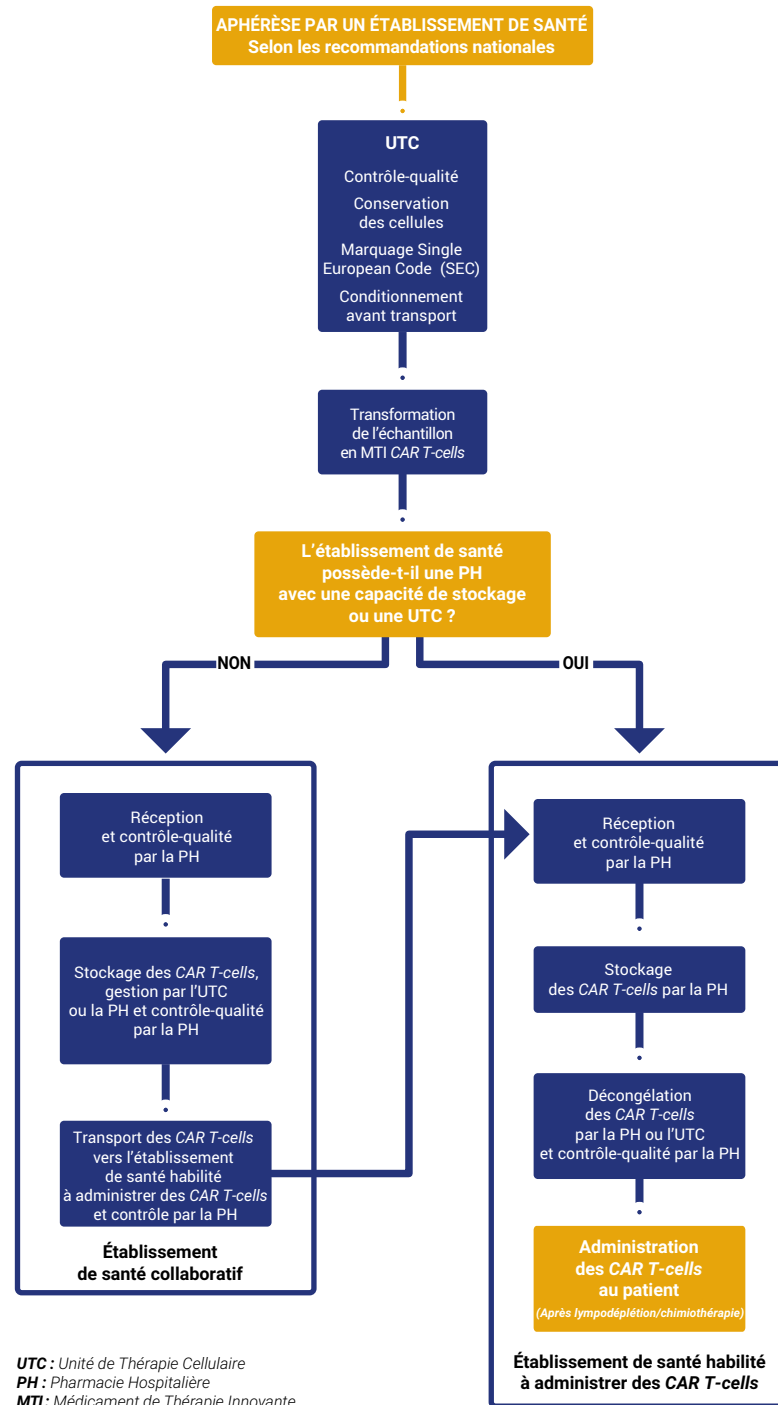
À ce jour, 194 et 158 patients ont été inclus respectivement dans les essais AcSé-Nivolumab et AcSé-Pembrolizumab. La cohorte « cancer MSI-H non colorectal » de l'essai AcSé-Nivolumab a déjà atteint son premier objectif, en incluant et traitant 50 patients. (Figures 24 et 25).

CAR T-CELLS : UNE AVANCÉE MAJEURE DANS L'IMMUNOTHÉRAPIE DES LEUCÉMIES

Depuis quelques années, l'immunothérapie à base de cellules T chimériques à récepteur d'antigène (*CAR T-cells*) a révolutionné le traitement clinique contre les formes sévères de cancer. En 2018, deux médicaments *CAR-T cells* ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en Europe dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë et des lymphomes à cellules B : Kymriah® (tisagenlecleucel, laboratoire Novartis) et Yescarta® (axicabtagene ciloleucel, laboratoire Gilead).

Durant l'année 2018, à la demande du ministère de la Santé, l'INCa a réuni l'ensemble des acteurs (scientifiques, cliniciens, professionnels de la santé, sociétés savantes, institutionnels, laboratoires pharmaceutiques) impliqués dans l'utilisation et la recherche sur les *CAR T-cells* afin d'engager des discussions et proposer des pistes de travaux à mener. Toutes les questions liées aux *CAR T-cells* ont été discutées, notamment en ce qui concerne leur utilisation et la gestion des stratégies thérapeutiques et du profil d'innocuité, ainsi que l'organisation des soins

■ FIGURE 26
CRITÈRES D'UTILISATION DES CAR T-CELLS



et la recherche. La direction des Recommandations et du médicament de l'INCa a mené un travail collaboratif pour définir les critères d'utilisation des *CAR T-cells* au niveau national (Figure 26). Ces propositions visent à contribuer à la mise en place d'un cadre juridique national basé sur l'article L.1415-2 du code de la Santé publique, avec des critères spécifiques définissant les centres de santé appropriés autorisés à utiliser les *CAR T-cells*.

En parallèle, un groupe de travail dédié à la recherche académique sur les *CAR T-cells* a été constitué. Une réunion de lancement a été organisée en octobre 2018 et trois sous-groupes ont été créés (recherche fondamentale et translationnelle, prérequis de produits et de production, recherche clinique). Au-delà des priorités nationales pour la recherche académique sur les *CAR T-cells*, les principaux problèmes soulevés par les trois sous-groupes concernent les vecteurs, les bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour la recherche fondamentale, les aspects réglementaires et le transfert à la recherche clinique, le financement de projets coûteux et le suivi des patients (suivi épidémiologique et biologique).

La recherche sur les *CAR T-cells* se développe rapidement et il est essentiel de coordonner une politique nationale sur les questions relatives à la recherche académique et d'identifier les freins et leviers sur lesquels l'INCa pourrait agir. La recherche académique sur les *CAR T-cells* est une priorité majeure pour l'Institut, désireux de stimuler et de favoriser l'innovation afin de proposer une offre académique globale et complète, non compétitive et complémentaire à l'offre industrielle. Néanmoins, des pistes de travail doivent encore être développées aux niveaux national et international.

SET DE DONNÉES OSIRIS

À l'ère de la médecine de précision, l'interprétation des données, dont la taille et la complexité ne cessent de croître, nécessite des bases de données structurées et interopérables afin de permettre une meilleure stratification des patients pour une gestion optimale de leur cancer. Dans ce contexte, le groupe OSIRIS (GrOupe inter-SIRIC sur le paRtage et l'Intégration des donnéesS clinicobiologiques en cancérologie) a été initié par les SIRIC, avec l'objectif de permettre aux différents centres de partager des données cliniques, biologiques et génomiques pour améliorer leur exploitation à des fins de recherche.

La principale difficulté associée au partage de données résulte de l'hétérogénéité des données et des systèmes informatiques. La structuration des données, tant biologiques que cliniques, a ainsi constitué un prérequis indispensable aux travaux du groupe OSIRIS. Le groupe a proposé une liste de 130 items cliniques et omiques qui ont été publiés sur le site internet de l'INCa en 2018 (<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-translationnelle/Les-SIRIC/OSIRIS-projet-national-sur-le-partage-des-donnees>). Ce « set OSIRIS » définit un set de données minimales pour le partage de données cliniques et biologiques en oncologie. Cette liste est basée sur un modèle conceptuel et temporel de la maladie ayant fait consensus au sein du groupe.



Le set OSIRIS a été organisé avec une terminologie conçue pour être modulable et évolutive. Dans le futur, d'autres terminologies spécifiques pourraient être ajoutées selon la localisation de la tumeur (sein, poumon, tube digestif, etc.), les traitements (chimiothérapie, radiothérapie, immunothérapie), et les méthodes d'analyse (ex : autre champ de la génomique).

À la suite des premières étapes de structuration des sets de données cliniques et omiques ayant conduit à la définition du set OSIRIS, un projet pilote a été lancé et regroupe plusieurs partenaires (Centre Léon Bérard, Institut Curie, Institut Bergonié, Hôpital européen Georges Pompidou, Institut du cancer Montpellier, Institut Paoli-Calmettes, Gustave Roussy, Unicancer, Hôpital Saint-Louis). Financé par l'INCa (budget 300 K€), ce projet a pour objectifs de :

- valider le set de données sur des essais cliniques guidés par la génomique ;
- mettre en place une interface dédiée au sein des centres promoteurs de ces programmes, permettant le partage effectif des données d'environ 250 patients provenant de plusieurs essais de médecine de précision (ProfiLER, SHIVA, SAFIR, MOSCATO et PerMed) ;
- valider l'approche proposée par le projet OSIRIS par les autorités réglementaires.

Cette preuve de concept est en cours et s'achèvera en juin 2019. À ce jour, les principales étapes techniques ont été franchies, car le réseau d'entrepôts de bases de données fédérées consultables est désormais opérationnel. La structuration des données cliniques et biologiques proposée pourrait être déployée au-delà du cadre de ce projet. Elle permettrait l'interopérabilité de différents jeux de données cliniques et biologiques collectés dans le cadre de projets de recherche, tant académiques qu'industriels. À ce titre, l'utilisation généralisée du set OSIRIS aurait un effet levier majeur pour le partage de données.

ÉVOLUTION DES PLATEFORMES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE : LE DÉVELOPPEMENT DES IMMUNOTHÉRAPIES, THÉRAPIES BASÉES SUR DES BIOMARQUEURS

Depuis 2006, l'INCa a mis en place un programme pour soutenir la structuration de la génétique moléculaire en France, via les 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers. Depuis 2013, l'INCa a soutenu l'implémentation du NGS pour le diagnostic, pour faire face au nombre croissant de tests requis. Le nouveau défi est maintenant de s'adapter au développement rapide de l'immunothérapie. L'identification de biomarqueurs qui permettent de prédire l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle est un défi de recherche majeur, car seuls certains sous-groupes de patients répondent à ces thérapies.

Deux biomarqueurs, le statut PD-L1 et l'instabilité microsatellitaire (MSI) sont déjà utilisés dans le soin pour déterminer la prescription d'immunothérapies. Un autre biomarqueur, la charge mutationnelle (TMB pour *Tumour Mutation Burden*) est en cours de test dans plusieurs essais cliniques, et pourrait être utilisé dans le futur.

L'INCa soutient des actions pour accélérer le développement et le déploiement de ces tests dans les 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers en France.

PD-L1

Le pembrolizumab (anticorps monoclonal anti-PD-1) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en première ligne de traitement pour des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique, où plus de 50 % des cellules expriment PD-L1. Dès 2015, l'INCa a mis en place un groupe de travail avec des pathologistes des plateformes de génétique moléculaires, en collaboration avec la Société française de pathologie (SFP) et l'Association française d'assurance qualité en anatomie pathologique (AFAQAP), afin d'aborder de façon coordonnée les défis de l'assurance qualité des tests de PD-L1 en pratique clinique. Plus spécifiquement, l'INCa a financé l'AFAQAP en 2018 pour mettre en place des contrôles qualités externes inter-laboratoires pour PD-L1.

Instabilité microsatellitaire

Les erreurs dans les microsatellites, séquences d'ADN répétées particulièrement exposées à des erreurs de réplication, sont souvent trouvées quand le système réparation du mésappariement (MMR) est défaillant (le taux de mutation somatique peut être multiplié par 100). Le statut du système de mésappariement d'une tumeur peut être analysé par immunohistochimie sur les protéines du système de mésappariement et/ou par des tests de biologie moléculaire évaluant l'instabilité des microsatellites (tests MSI).

Plusieurs essais cliniques évaluent l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôles pour des patients avec un système de réparation du mésappariement défaillant. Ces molécules n'ont pas encore obtenu d'autorisation de mise sur le marché en Europe. Néanmoins, l'essai clinique AcSé-Nivolumab inclut une cohorte, maintenant fermée aux inclusions, avec des patients atteints d'un cancer non colorectal et dont la tumeur présente une forte densité de mutations dans les microsatellites (statut MSI High). La mesure du statut MSI a été réalisée dans les 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers, avec un financement spécifique. La réalisation de ces tests dans des cancers variés a révélé des problèmes techniques, les tests d'immunohistochimie et les marqueurs de biologie moléculaire ayant été développés dans le cancer colorectal. Dans ce contexte, un groupe de travail de pathologistes et de biologistes moléculaires a été mis en place en 2018 pour assurer la qualité des tests dans les différentes localisations tumorales.

Charge mutationnelle

Un autre marqueur prédictif de la réponse aux immunothérapies pourrait être utilisé en soin dans un futur proche : la charge mutationnelle, qui mesure le nombre de mutations portées par les cellules tumorales sur le génome. Sa mise en place requiert l'analyse de grands panels de gènes (plusieurs centaines de gènes). Cependant, la plupart des plateformes de génétique moléculaire des cancers ne sont équipées que pour tester quelques dizaines de gènes par patients. Même s'il n'y a encore aucune autorisation de mise sur le marché de molécules associées à la charge mutationnelle en Europe, plusieurs essais cliniques évaluent actuellement la valeur de ce biomarqueur pour prédire le taux de réponse à des immunothérapies. Pour anticiper l'arrivée possible de ce biomarqueur, l'INCa a mis en place en 2018 un groupe de travail constitué de pathologistes et de biologistes moléculaires pour recenser les besoins des plateformes de génétique moléculaire des cancers et anticiper des solutions technologiques face à ce nouveau défi.

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

INTERGROUPE COOPÉRATEURS

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

La labellisation des intergroupes coopérateurs a pour objectifs de :

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

L'action 5.2 du Plan cancer 2014-2019, qui vise à inclure 50 000 patients par an dans les essais cliniques en 2019, encourage la forte participation des intergroupes coopérateurs. La dynamique des groupes coopérateurs est attendue notamment pour les essais cliniques visant à répondre à des questions thérapeutiques majeures, telles que l'amélioration de la survie et la réduction de la toxicité des traitements à moyen et long terme.

En 2018, 2 intergroupes coopérateurs supplémentaires ont été labellisés, dans le domaine du myélome et de l'urologie, aboutissant à un total de 13 intergroupes coopérateurs labellisés (Tableau 33).

■ **TABLEAU 33**
INTERGROUPE COOPÉRATEURS LABELLISÉS EN 2017 ET 2018

Intergroupes coopérateurs	Pathologies concernées
ARCAGY-GINECO	Cancers gynécologiques
CIGAL	Leucémies aiguës
DIALOG	Oncologie gériatrique
GETUG-AFU Alliance	Cancers urologiques
GORTEC-GETTEC-GERCOR	Cancers ORL
IFCT	Cancers thoraciques
IGCNO	Neuro-oncologie
IFM	Myélome
INTERSARC	Sarcomes
LYSA-LYSARC	Lymphomes
PRODIGE	Cancers digestifs
SFCE	Oncologie pédiatrique
UCBG	Cancers du sein

Publications des résultats finaux de l'essai PHARE

En 2006, l'INCa a mis en place l'étude nationale randomisée dans le cancer du sein PHARE (Protocole d'Herceptin® Adjuvante Réduisant l'Exposition) dont l'objectif est d'optimiser la durée de traitement adjuvant par trastuzumab comparant 6 mois à 12 mois de traitement chez toutes les patientes recevant l'Herceptin® en situation adjuvante.

L'analyse statistique de l'essai PHARE a été publiée en 2013 dans *Lancet Oncology*³. Les résultats n'ont pas conclu à l'hypothèse de non-infériorité du bras 6 mois par rapport au bras 12 mois de traitement par trastuzumab.

L'analyse statistique finale de l'essai PHARE, menée en 2018, a conclu que l'essai PHARE n'a pas réussi à prouver définitivement la non-

infériorité du bras 6 mois par rapport au bras 12 mois de traitement par trastuzumab. La durée de 12 mois de traitement par trastuzumab demeure le standard dans le traitement adjuvant des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif. Ces résultats ont été présentés par l'investigateur coordinateur de l'essai PHARE, dans le cadre du congrès de *San Antonio Breast Cancer* en décembre 2018.

Concernant le domaine de la cardiotoxicité, l'analyse des données de l'essai PHARE a donné lieu à une publication en 2018 : Jacquinot et al.⁴ ont démontré que la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) diminuait pendant le traitement par trastuzumab et augmentait après la fin du traitement sans revenir à des valeurs initiales pour un sous-groupe donné. Ces résultats suggèrent qu'il est nécessaire d'étudier certaines stratégies visant à assurer une récupération maximale de la FEVG.

En octobre 2018, l'INCa a organisé la réunion annuelle des intergroupes coopérateurs. Cette réunion a permis aux intergroupes de présenter leurs travaux en relation avec les objectifs de l'appel à candidatures. Elle a également permis aux intergroupes de discuter de leur collaboration future avec l'INCa, en particulier concernant la promotion et la valorisation de la recherche clinique et translationnelle sponsorisées par les intergroupes, ainsi que leur contribution à la stratégie de l'INCa en termes de recherche clinique et translationnelle.

Inclusion des patients dans les essais cliniques

Depuis 2007, l'INCa mène chaque année une enquête sur l'activité de recherche clinique en cancérologie en France. Cette enquête permet d'avoir une estimation du taux d'inclusions dans les essais cliniques à l'échelle nationale et d'en estimer l'évolution. Ces données sont présentées dans les rapports annuels remis au président de la République. Les données correspondant aux inclusions dans les essais cliniques pour l'année 2017 ont été compilées pour les CHU, les CLCC, des établissements de santé publics (centres hospitaliers) ou privés (hôpitaux privés, cliniques, groupes hospitaliers privés).

Les actions du Plan cancer 2009-2013 ont contribué à une augmentation substantielle de l'inclusion des patients dans les essais cliniques (+70 %) notamment grâce à la structuration des sites de recherche clinique et à une politique forte via le registre de l'INCa. En 2013, environ 25 000 patients étaient inclus dans les essais cliniques thérapeutiques en cancérologie. L'objectif de l'action 5.2 du Plan cancer 2014-2019 est d'inclure 50 000 patients par an dans des essais cliniques thérapeutiques à horizon 2019.

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

4. Jacquinot et al. (2018). Fluctuation of the left ventricular ejection fraction in patients with HER2-positive early breast cancer treated by 12 months of adjuvant trastuzumab. *The Breast* 2018 Oct 41 :1-7. doi : 10.1016/j.breast.2018.06.001.

Initiative internationale IRCI (International Rare Cancers Initiative)

L'INCa participe depuis fin 2013 à l'International Rare Cancer Initiative (IRCI). Il s'agit d'une initiative originale qui réunit le Cancer Research UK (CRUK, Royaume-Uni), le Réseau de recherche clinique du National Institute of Health Research : Cancer (NIHR CRN : Cancer, Royaume-Uni), le National Cancer Institute (États-Unis), l'Organisation européenne de recherche et de traitement du cancer (EORTC, Europe), l'Institut national du cancer (INCa, France), la Clinical Oncology Society of Australia (Australie), le Japan Clinical Oncology Group (Japon) et le Groupe canadien d'essais cliniques sur le cancer (Canada).

Le but de ce programme est de faciliter le développement d'essais cliniques transnationaux pour les patients atteints de cancers rares (incidence 2-6/100 000), qui représentent 20 % de l'ensemble des cas de cancers diagnostiqués, et pour lesquels il n'y a souvent aucun essai existant (<http://www.irci.info/>). Neuf groupes de recherche clinique ont été mis en place ciblant chacun un cancer très rare.

En janvier 2018, l'IRCI a lancé un appel à déclarations d'intérêts pour de nouveaux groupes qui souhaitent développer de nouveaux essais internationaux sur un cancer. Au total, 24 propositions ont été reçues de l'ensemble des pays membres de l'IRCI, et 10 ont été sélectionnées pour être labellisées par l'IRCI :

- 3 propositions pour former le Groupe sur les cancers rares génito-urinaires ;

- 2 propositions pour intégrer le Groupe existant sur les cancers rares hématologiques ;
- 1 proposition pour fusionner avec le Groupe carcinome à cellules de Merkel et devenir le Groupe cancer rares de la peau ;
- 1 proposition pour intégrer le Groupe existant sur les cancers métastatiques du canal anal ;
- 1 proposition pour intégrer le Groupe existant sur les cancers des glandes salivaires ;
- 1 proposition pour intégrer le Groupe existant sur les adénocarcinomes de l'intestin grêle.

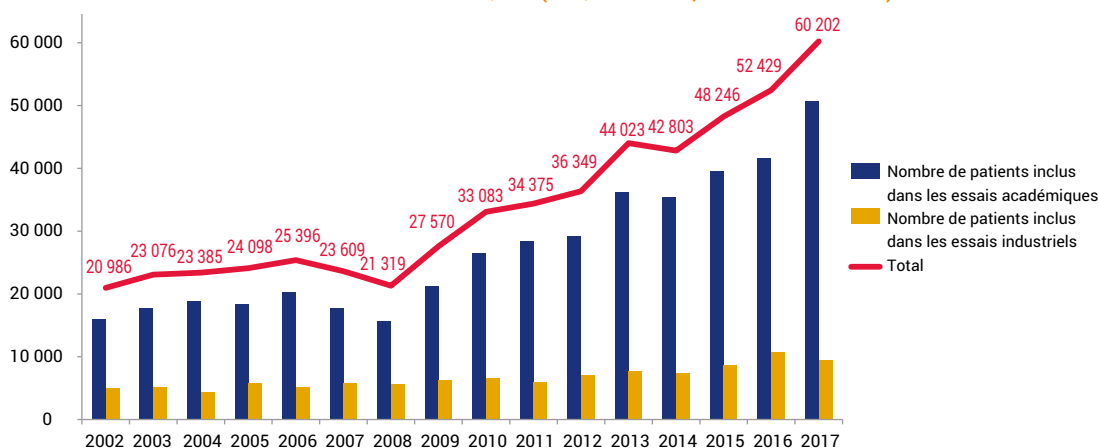
L'IRCI a également proposé au groupe sur les sarcomes synoviaux de prendre en charge l'organisation d'une journée de réunion pour le groupe. L'établissement d'un nouveau groupe labellisé IRCI pourra éventuellement être envisagé à l'issue de ces travaux, si la capacité de l'IRCI le permet.

Parmi les 10 propositions labellisées par l'IRCI, il est important de mentionner que 4 d'entre elles sont portées ou co-portées par des équipes françaises : Olivier Cussenot (APHP, Hôpital Tenon, Paris) dans le groupe sur les cancers rares génito-urinaires, Juliette Thariat (Centre François Baclesse, Caen) dans le groupe sur les cancers des glandes salivaires, Julien Haroche (APHP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris) dans le groupe sur les cancers rares hématologiques, et Pierre Laurent-Puig (APHP, Hôpital européen Georges Pompidou, Paris) dans le groupe sur les adénocarcinomes de l'intestin grêle.

Des espaces de réunion seront alloués chaque année aux groupes labellisés par l'IRCI dans le cadre du congrès annuel de l'ASCO, afin de discuter des avancées des projets, des jalons et des calendriers.

■ FIGURE 27

NOMBRE DE PATIENTS INCLUS DANS LES ESSAIS CLINIQUES (ENQUÊTE INCa, MISE À JOUR 2017)



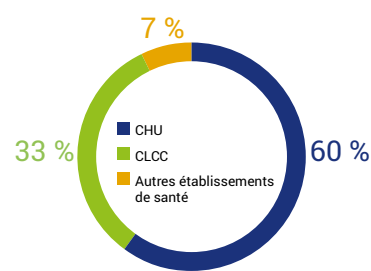
Les résultats montrent une augmentation constante du nombre de patients inclus dans les essais cliniques :

- 60 602 patients ont été inclus dans un essai clinique en cancérologie en 2017, avec une augmentation de 15,6 % par rapport à 2016. Parmi eux, 31 179 étaient inclus dans un essai thérapeutique ;
- durant les 10 dernières années (2008-2017), le nombre de patients inclus dans un essai clinique en cancérologie a presque triplé, passant de 21 319 à 60 202. Cette augmentation pourrait être expliquée par les actions mises en place par les Plans cancer successifs ;
- la répartition des inclusions entre les essais académiques et les essais industriels reste stable d'une année sur l'autre, avec une prépondérance des inclusions dans les essais académiques (82 % vs. 18 %). Cependant, entre 2008 et 2017, la progression est plus importante dans les essais académiques (+ 223 %) que dans les essais industriels (+ 69 %) ;
- la distribution selon les différents établissements de santé est stable d'une année sur l'autre, avec une prédominance des CHU (60 % des patients en 2017).

Les Figures 27 et 28 présentent respectivement la progression des patients inclus dans les essais cliniques en cancérologie entre 2008 et 2017, et la distribution selon les différents établissements de santé en 2017.

■ FIGURE 28

RÉPARTITION DES INCLUSIONS DANS LES ESSAIS CLINIQUES EN 2017 EN FONCTION DES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ



Registre des essais cliniques en cancérologie

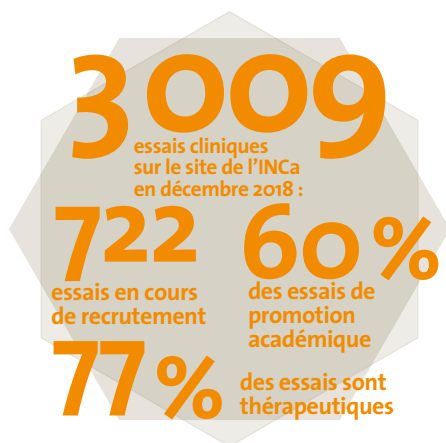
Depuis 2007, l'Institut national du cancer met à la disposition du grand public un registre des essais cliniques en cancérologie qui fournit des informations librement accessibles et publiées sur son site internet.

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, les personnes qui consultent le registre des essais cliniques peuvent cibler précisément leur recherche à l'aide de divers critères de sélection. Il est ainsi possible de cibler les recherches en fonction du promoteur ou de l'organe concerné, mais aussi du critère géographique à l'aide du module de géolocalisation intégré au registre.

■ TABLEAU 34

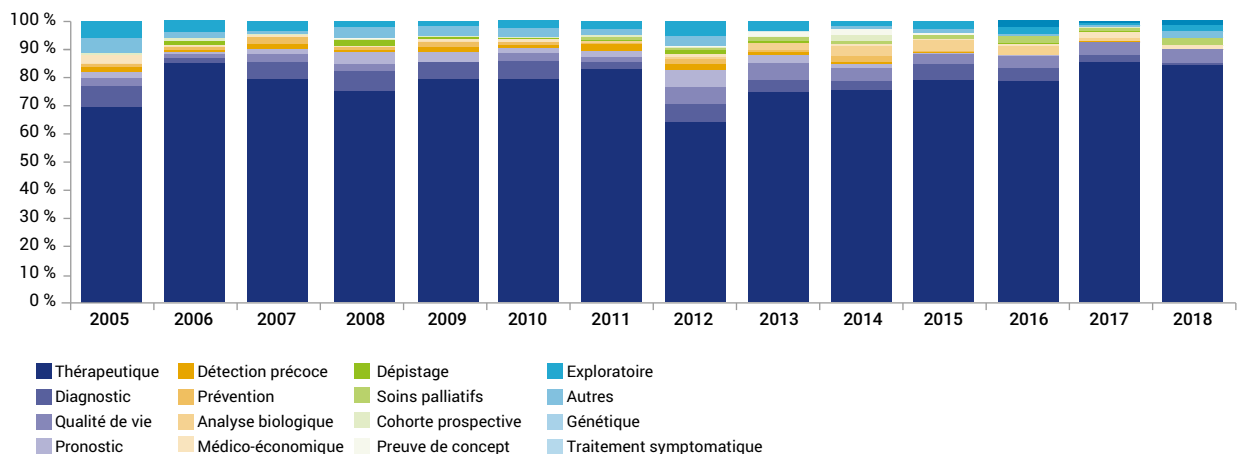
LE REGISTRE DES ESSAIS CLINIQUES EN CANCÉROLOGIE

Objectifs	Fournir des informations sur les essais cliniques en cancérologie menés en France.
Résultats	<p>En décembre 2018, 3 009 essais cliniques publiés sur le site internet de l'INCa, promus par 371 organisations académiques et industrielles.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 722 essais ouverts aux inclusions de patients. <ul style="list-style-type: none"> - 60 % des essais sont de promotion académique. - 77 % des essais sont thérapeutiques. • 7 % des essais publiés incluent des enfants, et 66 % de ces essais sont des essais mixtes, incluant à la fois des enfants et des adultes (37 % des essais incluent des patients à partir de 12 ans) <ul style="list-style-type: none"> - Pour 2018, 80 % des essais incluant des enfants étaient des essais mixtes. (60 % des essais incluent des patients à partir de 12 ans)



■ FIGURE 29

RÉPARTITION DES ESSAIS CLINIQUES SELON LE TYPE D'ESSAI (DÉCEMBRE 2018)

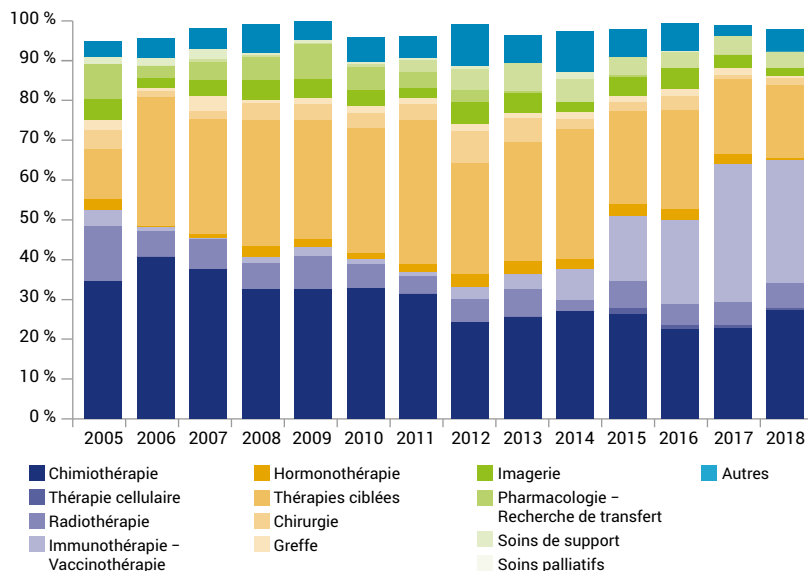


La Figure 29 présente la répartition des essais en fonction du type d'essai et montre que les essais thérapeutiques sont majoritaires. Mais à partir de 2014, une diminution des études pronostiques, médico-économiques, de prévention, d'essais en soins palliatifs ou en génétique est observée. Par ailleurs, la proportion d'essais « Qualité de vie » est relativement stable depuis 2012, avec près de 5 %. De 2013 à 2017, il y a eu une augmentation du nombre d'essais d'analyses biologiques sur des échantillons de tumeurs afin d'identifier des biomarqueurs.

La répartition des essais en fonction de l'intervention montre l'augmentation du nombre d'essais sur les immunothérapies à partir de 2012, représentant 30 % des essais en 2018 et l'émergence des essais sur les thérapies cellulaires telles que les CAR T-cells à partir de 2015. Les essais testant des thérapies ciblées ont augmenté entre 2006 et 2014 (environ 32 % des essais) pour diminuer à partir de 2015 (environ 20 % des essais).

Par ailleurs, les essais portant sur les soins de support augmentent depuis 2011 (environ 5 % des essais). De plus, les essais en recherche translationnelle étaient nombreux de 2005 à 2012, mais à partir de 2013, le nombre de ces essais inscrits a diminué.

FIGURE 30
RÉPARTITION DES ESSAIS CLINIQUES SELON LE TYPE D'INTERVENTION
(DÉCEMBRE 2018)



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



Un des objectifs de l'Institut national du cancer est de porter au meilleur niveau international la recherche française en sciences humaines et sociales, en épidémiologie et en santé publique appliquée au cancer. En conformité avec le Plan cancer 2014-2019, des efforts particuliers ont été déployés pour renforcer la recherche interventionnelle en vue de réduire les inégalités sociales liées au cancer et d'accroître l'impact des mesures de prévention des cancers, la participation au dépistage et l'accès aux soins.

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

Le rôle des sciences humaines et sociales, de l'épidémiologie et de la santé publique (SHS-E-SP) dans la recherche sur le cancer a été confirmé par le Plan cancer 2014-2019. Les objectifs de plusieurs mesures stratégiques du Plan sont fondés sur les progrès qui doivent être réalisés grâce à la recherche en SHS-E-SP. En effet, bien que d'importants progrès médicaux aient été réalisés en matière de dépistage et de traitement du cancer, des questions subsistent sur les perceptions sociales que les populations ont du cancer, sur les obstacles au dépistage, sur les comportements à risque pour la santé et en particulier la persistance du tabagisme et la forte consommation d'alcool, responsables d'un grand nombre de cancers. La recherche en sciences humaines et sociales devrait également aider à mieux comprendre l'impact de la maladie sur la vie des personnes atteintes de cancer et de leur famille. La recherche devrait aussi contribuer à améliorer le parcours de soins grâce à une meilleure compréhension de questions telles que le partage et l'appropriation des connaissances par les soignants et les patients, la qualité de vie des patients et de leurs proches, l'acceptabilité des traitements, les droits en matière de santé et d'éthique, etc. Enfin, les questions de santé publique soulèvent de nombreuses questions de recherche, de sorte que le transfert des

15
projets ont été financés
sur les 89 soumis pour
un montant total de
3,97 M€
en 2018

connaissances en actions puisse s'opérer efficacement, pour le bénéfice de tous, à l'échelle nationale. Dans ce contexte, le processus de désignation des SIRIC et des Cancéropôles aborde également ces questions de recherche.

LE PROGRAMME EN 2018

En 2018, 15 projets sur les 115 soumis ont été sélectionnés pour un montant total de 3,97 M€. Le taux de sélection est de 13 % (Tableau 35). Parmi les 115 projets, 7 étaient hors du champ d'application et 8 n'étaient pas éligibles.

■ **TABLEAU 35**
CARACTÉRISTIQUES DU PROGRAMME SHS-E-SP EN 2018

Objectifs	<ul style="list-style-type: none"> ● Favoriser l'émergence de propositions de recherche originales en termes de thématiques, d'approches et d'excellence scientifique dans les différentes disciplines de SHS-E-SP appliquées au cancer. ● Mener des recherches sur des sujets émergents et innovateurs afin d'ouvrir de nouvelles perspectives dans notre compréhension des questions relatives au cancer en sciences sociales et humaines, en épidémiologie et en santé publique. ● Développer et renforcer la recherche scientifique multidisciplinaire en associant des chercheurs de différentes disciplines autour d'une question ou d'un objectif spécifique, afin d'élaborer la réponse la plus pertinente.
Établissement de programmation	INCa
Établissement d'exploitation	INCa
Établissement de financement	INCa
Financement	3,97 M€
Projets soumis	115
Projets sélectionnés	15
Taux de sélection	13 %

Parmi les 100 projets éligibles, trois principaux champs de recherche se distinguent :

- 9 projets en épidémiologie et biostatistique sur les 58 soumis ;
- 3 en sciences sociales sur les 25 soumis ;
- 3 en psychologie sur les 17 soumis.

Les sujets d'études des 15 projets retenus pour financement portent sur :

- facteurs de risque d'apparition du cancer (4 projets) ;
- comorbidités (3 projets) ;
- soins de fin de vie et soins palliatifs (2 projets) ;
- le système de santé et les politiques publiques (2 projets) ;
- l'expérience des patients et de leurs proches (2 projets) ;
- territoires d'outre-mer confrontés au cancer (1 projet).

L'analyse des projets financés selon la classification CSO montre que 12 appartiennent à la catégorie « Lutte contre le cancer » (soins et survie des patients, comportement, analyse des coûts et prestation des soins, soins de fin de vie) et 3 à la catégorie de l'étiologie.



LE PROGRAMME SUR LA PÉRIODE 2007-2018

Depuis 2007, 209 projets sur les 843 soumis ont été sélectionnés pour le programme SHS-E-SP pour un montant total de 44,14 M€ (Tableau 36).

■ TABLEAU 36

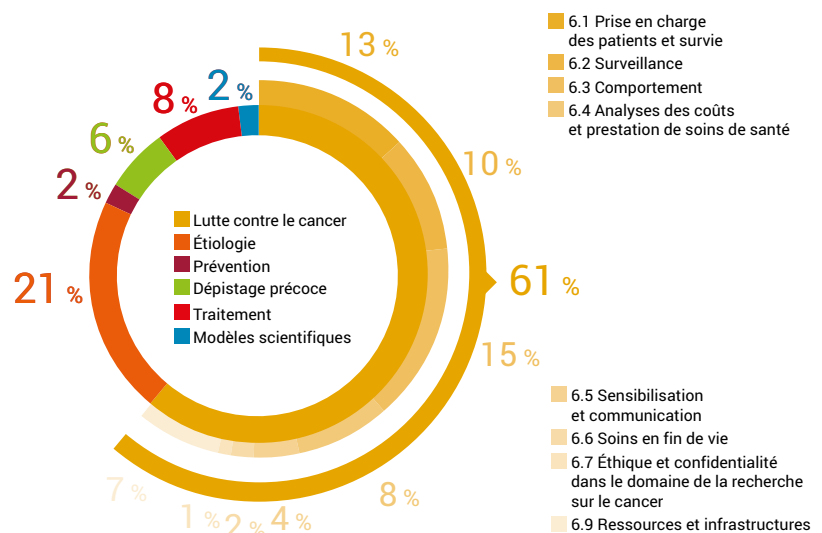
ÉVOLUTION DE LA SÉLECTION ET DU FINANCEMENT DU PROGRAMME SHS-E-SP SUR LA PÉRIODE 2007-2018

Année	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	TOTAL
Financement (en M€)	0,74	2,8	2,53	5,17	4,73	3,89	4,81	4,12	4,27	3,51	3,62	3,97	44,15
Projets soumis	7	76	46	85	76	41	54	102	66	86	89	115	843
Projets sélectionnés	7	13	16	27	23	16	20	22	17	16	17	15	209
Taux de sélection (%)	100	17,1	34,8	31,8	30,3	39,0	37,0	21,6	25,8	18,6	19,1	13	24,7

La Figure 31 illustre la répartition des projets financés selon la classification CSO et souligne que la lutte contre le cancer représente la principale catégorie de recherche (61 %) avec des projets axés sur les soins aux patients et la survie, les comportements, la surveillance, les soins en fin de vie, l'éthique et la confidentialité dans le domaine de la recherche et la sensibilisation et la communication sur le cancer. Viennent ensuite les projets d'étiologie (21 %) permettant d'identifier les facteurs exogènes et/ou endogènes liés à l'origine des cancers et les facteurs de risque.

■ FIGURE 31

RÉPARTITION DES PROJETS SÉLECTIONNÉS SELON LA CLASSIFICATION CSO SUR LA PÉRIODE 2007-2018



Recherche interventionnelle en santé des populations

En 2010, le soutien à la recherche en sciences humaines et sociales a été renforcé et complété par un appel à projets spécifique dans le domaine de la recherche interventionnelle en santé des populations (RISP) pour soutenir des programmes visant à réduire les inégalités en santé. En 2011, le Conseil scientifique a recommandé la mise en place d'une stratégie spécifique pour la recherche préventive qui devrait inclure les sciences comportementales et sociales, la santé publique, etc. Compte tenu de ces recommandations et du rapport stratégique 2012 sur la recherche en matière de prévention du cancer, le champ d'application du programme a été étendu en 2013 aux interventions de promotion de la santé, notamment celles visant à modifier les comportements.

Depuis 2015, le champ d'application de l'appel à propositions couvre tous les aspects de la lutte contre le cancer : de la prévention primaire à la prévention tertiaire, en passant par la prévention secondaire, l'organisation du système de soin, la vie quotidienne avec la maladie et son traitement et les questions de survie et de réhabilitation. Le présent appel à projets encourage également la recherche sur des questions méthodologiques. Par ailleurs, l'accent est mis sur la transférabilité de la recherche en santé publique.

Dans le cadre du programme RISP, les chercheurs sont tenus d'établir des partenariats solides entre les praticiens de terrain et les décideurs.

Deux types de propositions sont attendus :

- projets de recherche complets présentant des protocoles de recherche avancés, avec une approche méthodologique solide et des partenariats établis, pour 36 à 48 mois de financement ;
- projets de recherche émergents pour encourager le développement de la recherche interventionnelle sur un sujet pertinent pour le Plan cancer 2014-

■ TABLEAU 37

CARACTÉRISTIQUES DU PROGRAMME DE RECHERCHE INTERVENTIONNELLE EN SANTÉ DES POPULATIONS EN 2018

Objectifs	<ul style="list-style-type: none"> ● Favoriser l'émergence de projets de recherche interventionnelle appliquée aux cancers, originaux et d'excellence scientifique, susceptibles de produire des connaissances scientifiquement valables et socialement utiles. ● Favoriser des partenariats originaux entre les équipes de recherche de différentes disciplines (sciences humaines et sociales, santé publique [prévention/promotion de la santé], épidémiologie, biostatistique, etc.) et les praticiens du domaine (promoteurs de la santé, personnel médical, personnel paramédical et services sociaux, organismes communautaires, etc.), afin de faciliter l'application et le transfert des résultats dans différents contextes ainsi que l'échange des connaissances et compétences entre le monde de la recherche, celui des interventions et les décideurs.
Établissement de programmation	INCa
Établissement d'exploitation	INCa
Établissement de financement	INCa
Financement	2 M€
Projets soumis	34
Projets sélectionnés	9
Taux de sélection	26,5 %





2019, à financer pendant 12 ou 18 mois pour un montant maximum de 30 000 €. Ce financement devrait permettre aux chercheurs et en particulier aux jeunes chercheurs intéressés par la recherche interventionnelle de construire et soumettre une proposition pour la prochaine édition de l'appel à projets.

LE PROGRAMME EN 2018

En 2018, des changements ont été apportés à l'appel à projets notamment :

- les types de partenaires « de terrain » à impliquer ; le rôle des patients et des associations d'usagers de la santé ; l'ajout des notions d'« empowerment », de partage des décisions et de convalescence ; la précision des groupes de population spécifiquement défavorisés ou l'inclusion d'une approche genrée ;
- un point d'attention sur les territoires français d'outre-mer. Une préoccupation transversale a été incluse pour l'ensemble de l'appel à projets provenant de/ou couvrant ces territoires, conformément à l'objectif de soutenir la mise en œuvre régionale du Plan cancer 2014-2019 ;
- certains éléments liés à la diffusion et à l'utilisation des résultats du projet de recherche. Une section a été ajoutée afin d'encourager les méthodes de restitution et de valorisation des résultats et de développer les moyens nécessaires à travers un processus appelé « mobilisation des connaissances ». En outre, afin d'éviter tout chevauchement avec le programme de lutte antitabac, les projets abordant cette question ont été exclus, ce qui a réduit le nombre de propositions soumises dans le cadre de ce programme.

En 2018, sur 34 projets soumis, 9 ont été retenus pour financement, dont 4 projets émergents, pour un budget total de 2 M€.

Un tiers des propositions soumises étaient composées de « projets émergents », ce qui souligne l'intérêt croissant du milieu de la recherche dans le domaine de la recherche interventionnelle en santé des populations pour cette voie de financement. Toutefois, il convient également de noter qu'aucune des propositions soumises sous la forme de « projets complets » ne provenait de projets émergents précédemment financés.

LE PROGRAMME SUR LA PÉRIODE 2010-2018

Depuis 2010, sur 259 projets soumis, 47 projets ont été financés (dont 14 projets de recherche émergents) pour un montant total de 12,14 M€ (Tableau 38). En moyenne, 29 projets sont soumis chaque année avec un taux de sélection de 17,77 %.

Bien que le volet « projets de recherche émergents » soit récent, ce type de projets représente près d'un quart de l'ensemble des projets sélectionnés et financés.

■ TABLEAU 38

ÉVOLUTION DE LA SÉLECTION ET DU FINANCEMENT DU PROGRAMME DE RECHERCHE INTERVENTIONNELLE EN SANTÉ DES POPULATIONS ENTRE 2010 ET 2018

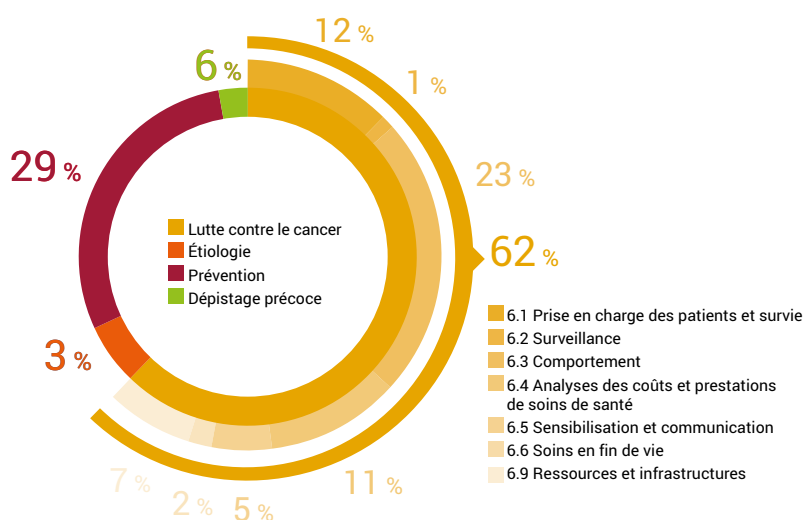
Années	2010	2011	2012	2013	2014*	2015	2016	2017	2018	TOTAL
Financement (en M€)	0,61	1,51	2,18	0,71	1,15	1,08	1,11	1,79	2	12,14
Projets soumis	8	37	20	10	60	29	22	39	34	259
Projets sélectionnés	2	3	5	3	4	7	6	8	9	47
Taux de sélection	25 %	8 %	25 %	30 %	7 %	24 %	27 %	20,5 %	26,5 %	17 %

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

Au vu de l'expérience des projets émergents convertis en propositions complètes, l'INCa s'attend à une augmentation du nombre de projets complets de haute qualité pour les années à venir.

La figure 32 illustre la répartition des projets financés entre quatre catégories CSO : étiologie, prévention, détection précoce et lutte contre le cancer. Si la prévention représente près d'un tiers des projets à elle seule, les projets dédiés au « changement de comportement » dans la catégorie « lutte contre le cancer » doivent également être pris en compte pour obtenir un chiffre plus précis. Ce faisant, les projets de recherche consacrés à la prévention représentent plus de la moitié du total. Une fois de plus, en 2018, cette sous-catégorie « comportementale » a connu une augmentation significative par rapport à 2017. En ce qui concerne les cancers étudiés, trois groupes de taille presque équivalente peuvent être identifiés : le cancer du sein, les voies urinaires et les projets ne ciblant pas un organe spécifique.

FIGURE 32
RÉPARTITION DES PROJETS SÉLECTIONNÉS SELON LA CLASSIFICATION CSO
SUR LA PÉRIODE 2010-2018



Symposium international consacré à la recherche interventionnelle en santé des populations

L'année 2018 a été consacrée à la préparation d'un nouveau colloque international dont le thème était « la contribution de la RISP à la réduction des inégalités ». L'événement aura lieu en janvier 2019 dans le cadre d'un partenariat avec l'IRESP et l'Inserm. Les objectifs de ce colloque international

sont de favoriser les échanges entre chercheurs, décideurs publics et acteurs de santé sur les pratiques de recherche interventionnelle en santé publique, de renforcer les capacités des acteurs et de soutenir le développement de projets de recherche innovants impliquant tous ces acteurs.

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 multipartenarial concerne plusieurs questions de santé publique liées à l'environnement et au travail. L'ITMO Cancer-Aviesan finance des projets liés à la recherche sur le cancer depuis 2011.

LE PROGRAMME EN 2018

En 2018, 2 projets ont été sélectionnés pour financement par l'ITMO Cancer-Aviesan, pour un montant global de 0,36 M€ (Tableau 39). Les projets avaient pour objectifs de caractériser les effets d'une exposition à l'amiante, aux acides minéraux forts, au formaldéhyde et à la poussière de bois ou de cuir sur le risque de cancer des voies aérodigestives supérieures ; d'explorer, dans un modèle murin, le bien-fondé de l'utilisation de profils de miARN circulants pour évaluer l'exposition chronique à des particules ultrafines.

■ TABLEAU 39

CARACTÉRISTIQUES DU PROGRAMME DE RECHERCHE ENVIRONNEMENT-SANTÉ-TRAVAIL DANS LE DOMAINE DU CANCER EN 2018

Objectifs	<ul style="list-style-type: none"> Évaluer et analyser les risques environnementaux pour la santé humaine en population générale et au travail. Prendre en compte les nouveaux risques et les risques connus, qui peuvent susciter des polémiques scientifiques complexes, pour lesquels les approches incluent des concepts, des méthodes et des outils issus de différentes disciplines.
Programmeur	Anses
Opérateur	Anses
Financier	Inserm pour l'ITMO Cancer-Aviesan
Financement	0,36 M€
Lettres d'intention soumises	42
Propositions complètes soumises	10
Projets sélectionnés	2
Taux de sélection	4,8 %

LE PROGRAMME SUR LA PÉRIODE 2010-2018

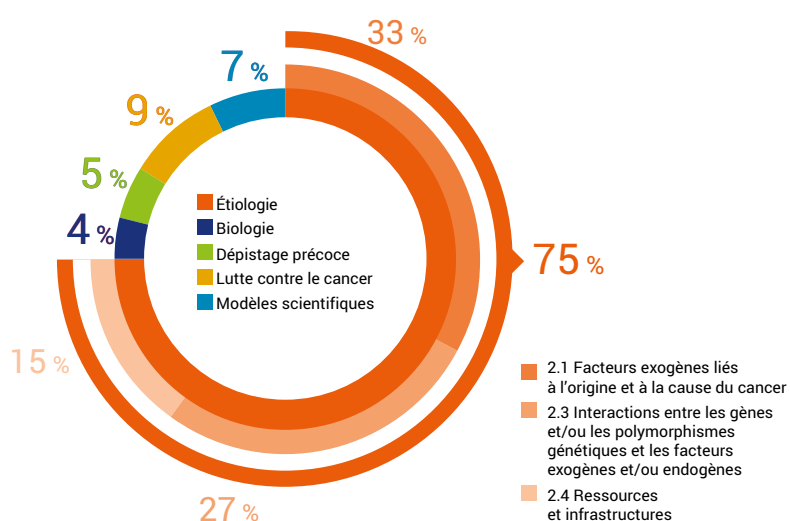
Depuis 2010, 52 projets ont été financés par les Plans cancer (INCa en 2010, ITMO Cancer-Aviesan depuis) dans le cadre de ce programme, pour un total de 7,8 M€. Le ministère du Travail et l'Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie (Ademe) ont également financé des projets liés au cancer.

Au cours de la période 2010-2018, les projets portaient essentiellement sur l'étiologie du cancer (à 75 %), en accord avec les objectifs de l'appel à projets. Ces projets évaluaient, pour la grande majorité d'entre eux, le rôle de facteurs exogènes, seuls

52
projets concernant
le cancer, pour un
montant global de
7,8 M€
entre 2010 et 2018

ou en interaction avec des facteurs endogènes, dans l'apparition et le développement des cancers. Les autres projets concernaient la lutte contre le cancer, le développement de systèmes de modélisation ou le dépistage du cancer (Figure 33).

■ **FIGURE 33**
RÉPARTITION DES PROJETS SÉLECTIONNÉS SELON LA CATÉGORIE CSO
SUR LA PÉRIODE 2010-2018



Chlordécone aux Antilles françaises

Le chlordécone est un pesticide utilisé pour certaines cultures. En raison de préoccupations concernant la toxicité pour l'homme, il a été progressivement éliminé ou interdit dans la plupart des pays entre les années 1970 et 1980. En France, en particulier dans les Antilles françaises, le chlordécone a continué à être utilisé pour la culture de la banane dans les années 1990.

Par ailleurs, des taux élevés de cancer de la prostate sont observés dans les Antilles françaises. On craint donc que l'exposition au chlordécone, tant chez les travailleurs des plantations de bananes que dans la population en général, par la nourriture, l'eau et l'air, n'ait entraîné une augmentation des risques de cancers de la prostate.

Dans ce contexte, le ministère des Affaires sociales et de la Santé a demandé à l'INCa de fournir la base d'un nouvel appel de recherche qui répondrait à la

question de savoir s'il existe une relation causale entre l'exposition au chlordécone et le risque de cancer de la prostate en Martinique. L'Institut s'efforcera donc de soutenir une étude scientifiquement solide et réalisable afin de fournir des preuves scientifiques permettant de clarifier cette relation, si relation il y a.

À cette fin, l'INCa a mis en place un groupe de travail, réunissant d'abord des experts de renommée internationale et ensuite tous les acteurs nationaux pour discuter de la manière d'aborder cette question. En s'appuyant sur les recommandations émises, un appel à projets pourrait avoir les objectifs et l'organisation suivants :

- construire des communautés scientifiques et mettre en place un consortium national interdisciplinaire afin de créer un nouvel élan dans des domaines innovants, en développant des compétences complémentaires ;
- le consortium sera organisé sur la base de workpackages.

Programme doctoral en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique

Pour la 8^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 afin d'offrir quatre bourses doctorales pour promouvoir la recherche en SHS-E-SP appliquée au contrôle du cancer. Au total, 36 demandes ont été soumises à l'INCa, en légère baisse par rapport à 2017 (43 demandes). Parmi ces projets soumis, 5 ont été classés en dehors du champ d'application de l'appel à candidatures. Les 36 projets examinés sont divisés en trois catégories de recherche. Le Tableau 40 présente la répartition des demandes examinées.

La répartition des projets par discipline est sensiblement la même entre 2017 et 2018.

À la suite du processus d'examen, y compris les auditions avec les candidats, quatre thèses de doctorat ont été retenues pour financement (Tableau 41).

Sur la période 2007-2018, 38 thèses de doctorat ont été soutenues pour un montant total de 3,67 M€.

4
doctorants soutenus :
psychologie, sociologie
et biostatistique
en 2018

■ **TABLEAU 40**
RÉPARTITION DES PROJETS EXAMINÉS DANS LE CADRE DU PROGRAMME
DE DOCTORAT SHS-E-SP

Catégories de recherche	Nombre de candidatures
Sciences sociales (sociologie, anthropologie, géographie, sciences de la gestion, économie, sciences politiques, marketing social, etc.)	13
Épidémiologie ou biostatistique	13
Sciences humaines (psychologie, cognition et apprentissage, études psychanalytiques, science de l'activité physique, etc.)	10

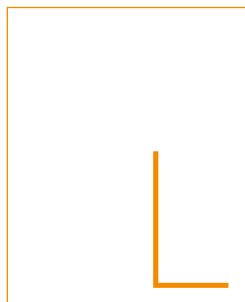
■ **TABLEAU 41**
THÈSES DOCTORALES FINANÇÉES EN 2018

Titres	Disciplines
Comprendre les déterminants de la réticence à la vaccination contre le virus du papillome humain (VPH) en France : préparer le terrain pour de futures interventions réussies afin d'améliorer la prévention primaire du cancer du col utérin en France	Épidémiologie
Expositions médicamenteuses et risque de cancers cutanés dans la cohorte E3N	Épidémiologie
Médecine personnalisée en hématologie-oncologie: représentations et attitudes des patients	Psychologie
Étude des associations entre le mode de vie évalué par des objets connectés et le bien-être psychologique après un cancer dans la cohorte E4N	Épidémiologie

38
thèses de doctorat
soutenues pour
un montant global de
3,67 M€
entre 2007 et 2018

ENGAGEMENTS INTERNATIONAUX

L'INCa garantit les engagements internationaux de la France en matière de lutte contre le cancer avec la volonté de jouer un rôle d'accélérateur de progrès aux niveaux européen et mondial et l'ambition d'un accès universel à l'information, à la prévention, au dépistage et à la prise en charge des patients atteints de cancer



Les développements récents en matière de recherche et d'innovation ont amélioré notre compréhension du cancer. Ils reposent sur une coopération nationale et internationale entre les principaux acteurs de la lutte contre le cancer. Cette coopération peut faire la différence en créant de nouvelles opportunités en matière de recherche et d'innovation, en mobilisant la communauté internationale dans la lutte contre le cancer, sans oublier l'impératif d'aider les pays les moins avancés.

L'action internationale de l'Institut national du cancer (INCa) contribue pleinement à la réalisation du Plan cancer 2014-2019 et de la stratégie de santé globale de la France par :

- la mise en place de partenariats et d'initiatives stratégiques pour encourager la recherche et l'innovation de pointe ;
- le renforcement de la coopération européenne en matière de lutte contre le cancer ;
- le développement de la gouvernance, des mécanismes internationaux et des instruments de lutte contre le cancer (OMS, CIRC, UICC, etc.) ;
- la mise à disposition d'une expertise internationale en recherche, soins et médicaments avec les pays de coopération prioritaires de la France.

Dans ses activités, l'INCa promeut une vision intégrée de la lutte contre le cancer incluant tous les domaines d'intervention liés aux cancers qui soit au service des patients, de leurs proches, des utilisateurs du système de santé, des professionnels de la santé de la population, des chercheurs et des décideurs.

■ FIGURE 34
PRINCIPALES ACTIONS INTERNATIONALES DE L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER



Participation de l'INCa aux actions européennes

En 2018, 1,9 million de personnes sont décédées des suites d'un cancer en Europe⁵, soit un décès sur cinq lié au cancer dans le monde. Bien que la santé demeure une compétence nationale, l'Union européenne a mis en œuvre de nombreuses actions en matière de lutte contre le cancer, complétant les efforts des États membres et améliorant la coordination au niveau européen. Cet engagement sera réaffirmé dans le prochain cadre financier pluriannuel (2021-2027), par le biais d'initiatives nouvelles : le programme Horizon Europe.

5. GLOBOCAN 2018 : nombre estimé de décès (tout cancer, tout âge, des deux sexes).

FIGURE 35
ÉLÉMENTS CLÉS DU NOUVEAU PROGRAMME DE RECHERCHE
ET D'INNOVATION DE L'UNION EUROPÉENNE : HORIZON EUROPE

Horizon Europe le nouveau programme de recherche et d'innovation de l'UE	
Programme Antérieur	Horizon 2020
Période	7 ans (2021-2027)
Budget	100 milliards €
Objectifs	<ul style="list-style-type: none"> - Renforcer les capacités technologiques et scientifiques de l'UE - Dynamiser les capacités d'innovation, de compétitivité et d'emploi - Répondre aux priorités des citoyens et défendre notre modèle social et nos valeurs
Structure	Trois piliers : 1) Science ouverte 2) Challenges globaux et compétitivité industrielle 3) Innovation ouverte
Nouveautés Clés	<ul style="list-style-type: none"> - Création d'un conseil européen de la science - Nouvelles « missions » - Possibilités d'associations étendues - Politique de la science ouverte - Nouvelle approche des partenariats

En 2018, l'INCa a activement contribué aux actions initiées par la Commission européenne (DG Santé, DG Recherche et Innovation et DG Connect). Au cours de l'année, l'Institut a participé à 5 actions conjointes ou transnationales dans les domaines de la recherche translationnelle (TRANSCAN-2, 2015-2020), des cancers rares (JARC, 2016-2019), de l'innovation (iPAAC, 2018-2021), des impacts sociaux et économiques de la maladie (CHRODIS +, 2017-2020).

ACTION CONJOINTE DÉDIÉE AUX PARTENARIATS INNOVANTS EN MATIÈRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER – IPAAC

L'action conjointe « Partenariat innovant pour l'action contre le cancer » (iPAAC) regroupe 44 partenaires de 24 pays européens. Elle s'appuie sur les résultats des précédentes actions conjointes EPAAC (partenariat européen pour la lutte contre le cancer) et CanCon (lutte contre le cancer).



L'objectif général d'iPAAC est d'élaborer des approches innovantes pour améliorer la lutte contre le cancer dans les domaines de la prévention, de l'utilisation de la génomique, de l'information et des registres du cancer, des traitements et innovations de soins et de la gouvernance du cancer. L'objectif principal est d'élaborer une feuille de route européenne visant à formuler des recommandations sur la manière de mieux mettre en œuvre les politiques nationales de lutte contre le cancer.

L'INCa est impliqué dans 4 des 10 work packages (WP) de l'iPAAC, qui portent sur la prévention du cancer (WP5), la génomique dans la lutte contre le cancer et les soins (WP6), les thérapies innovantes dans la lutte contre le cancer (WP9) et la mise en œuvre des livrables d'iPAAC dans les politiques nationales (WP4).

En tant que leader du WP9, l'Institut a particulièrement progressé dans la première tâche consacrée aux lignes directrices pour la pratique clinique et aux cadres de référence liés à l'utilisation des immunothérapies. En effet, une cartographie des directives de pratiques cliniques existantes plaçant des immunothérapies innovantes (mettant l'accent sur les inhibiteurs de points de contrôle et les cellules CAR-T) a été réalisée en recueillant les résultats d'une revue de la littérature et d'un questionnaire adressés à tous les partenaires d'iPAAC. Les recommandations hors autorisations ont été plus particulièrement soulignées. Cette étude a également permis de collecter des informations sur le remboursement des immunothérapies dans les pays européens, en fonction des restrictions d'utilisation nationales potentielles, ainsi que des cadres existants permettant un accès rapide à des immunothérapies innovantes pour des indications non approuvées.

Plus d'informations disponibles sur <https://www.ipaac.eu/>.



TRANSCAN-2

Le réseau TRANSCAN-2 ERA-Net est un réseau européen unique composé de 28 agences de financement de la recherche et de ministères de 15 États membres. Le principal objectif de TRANSCAN-2 est de parvenir à une coordination européenne dans le domaine de la recherche translationnelle sur le cancer. Les membres de TRANSCAN-2 coordonnent leur stratégie de financement par le biais d'appels de propositions de recherche conjoints.

Le quatrième appel à projets TRANSCAN-2 (JTC-2017) sur les cancers rares a été lancé en décembre 2017 et les projets ont été sélectionnés en octobre 2018. Au total, 12 projets ont été sélectionnés (voir aussi partie 2.1.2.). La France est le deuxième pays le plus représenté en nombre d'équipes de recherche, derrière l'Allemagne, et le troisième en nombre d'équipes coordinatrices, derrière l'Allemagne et l'Italie.

De plus, l'INCa coordonne le work package dédié à la stratégie du réseau et des priorités de recherche scientifique. En 2018, la plupart des missions du work package ont été achevées.

Pour répondre à la nécessité d'améliorer la coordination européenne des efforts nationaux via ERA-Net et de continuer à faire progresser la recherche translationnelle sur le cancer, TRANSCAN-3 a été confirmé et devrait être mis en œuvre dès 2021.

Plus d'informations disponibles sur <https://www.transcanfp7.eu/>



ACTION CONJOINTE CANCERS RARES (JARC)

L'action conjointe sur les cancers rares, financée par la Commission européenne, répond aux nombreux défis des cancers rares, notamment par la mise en œuvre de la directive 2011/24/UE du Parlement européen et du Conseil du 9 mars 2011 sur l'application du droit en matière de soins de santé transfrontaliers. Cette directive vise à accorder aux patients de l'Union européenne le droit d'accéder à des soins de santé sûrs et de qualité dans l'ensemble de l'Union. Elle prévoit également la désignation de réseaux européens de référence (ERN) pour les maladies rares et complexes, dont les cancers rares. Les ERN relieront les prestataires de soins de

santé aux patients atteints de maladies nécessitant une concentration particulière de ressources ou d'expertise, où qu'ils se trouvent en Europe.

Ses objectifs sont :

- de donner la priorité aux cancers rares dans l'agenda de l'Union européenne et des États membres en vue de promouvoir la qualité et l'harmonisation des pratiques cliniques, ainsi que l'innovation par la recherche clinique et translationnelle ;
- de développer des solutions partagées, à mettre en œuvre principalement via les ERN, pour des soins de qualité, la recherche, la prévention et le diagnostic des cancers rares.

La participation de l'INCa à la JARC repose sur le schéma organisationnel développé depuis 2009 par l'INCa et le ministère de la Santé pour les cancers rares chez l'adulte. Dans ce cadre, l'INCa contribue à l'élaboration de recommandations visant à améliorer la qualité de l'enregistrement des cancers rares et à renforcer leur surveillance épidémiologique. Partageant son expérience de la mise en place de 18 réseaux nationaux en France, l'Institut contribue également à l'élaboration d'un cadre de normes de qualité applicable à tous les réseaux et centres de cancers rares à l'échelle européenne. Au sein de l'action conjointe, une attention particulière est accordée aux cancers pédiatriques : l'INCa est impliqué dans la production de lignes directrices sur les modèles de soins de santé afin d'assurer un suivi adéquat des enfants, des adolescents et des jeunes adultes ayant survécu à un cancer.

En 2018, l'Institut a participé à l'élaboration des produits livrables suivants :

- une carte/base de données de centres d'experts et de réseaux sur les cancers rares en Europe ;
- une liste de cancers rares ;
- une liste des différences et des points communs entre l'enregistrement des cancers rares et l'enregistrement des maladies rares ;
- des recommandations pour l'estimation standardisée des indicateurs de cancer rare au niveau européen et national ;
- un rapport et une enquête sur la disponibilité de guides de pratique clinique pour toutes les familles de cancers rares ;
- une liste des modèles de cancer précliniques pédiatriques existants et des équipes de recherche compétentes impliquées dans la recherche préclinique.

Plus d'informations disponibles sur <http://jointactionrarecancers.eu/>.

CHRODIS+

L'action conjointe consacrée aux maladies chroniques a été lancée en 2017. Son objectif est de soutenir les États membres par le biais d'initiatives transnationales visant à réduire le fardeau des maladies chroniques, tout en assurant la durabilité et la réactivité du système de santé. Le développement et le partage de politiques et de projets testés dans les pays de l'Union européenne constituent l'idée centrale de cette action. L'INCa participe à un ensemble de travaux consacré aux « problèmes d'emploi et de retour au travail des personnes atteintes de



maladies chroniques ». L'objectif de ce groupe de travail est d'améliorer l'accès au travail et la participation des patients atteints de maladies chroniques.

Deux guides fondés sur des données probantes et axés sur la pratique pour le secteur de l'emploi sont en cours d'élaboration :

- un outil de formation pour aider les employeurs à comprendre les avantages opérationnels de l'inclusion, de l'intégration et de la réintégration des personnes souffrant de maladies chroniques ;
- une boîte à outils pour l'adaptation du lieu de travail.

En 2018, l'INCa a rédigé l'une des trois revues de littérature développées dans le *work package*. Le rapport sur « Cancer et emploi » fournit des connaissances pour l'élaboration d'outils de formation. Il sera publié en 2019 et fera l'objet de publications scientifiques.

Le groupe de travail sur « Emploi et retour au travail des personnes atteintes de maladies chroniques » vise également à formuler des recommandations politiques à l'intention des décideurs afin que les cadres législatifs offrent un meilleur accès au soutien à l'emploi existant pour les personnes atteintes de maladies chroniques.

Plus d'informations disponibles sur <http://chrodix.eu/>.

Engagements de l'INCa à travers le monde

NATIONAL CANCER INSTITUTE – ÉTATS-UNIS

Le partenariat INCa-NCI s'est développé au fil des ans. De nouveaux domaines de collaboration ont été identifiés lors de la réunion des exécutifs (présidence de l'INCa et direction du NCI) en juin 2018 en marge de l'ASCO à Chicago.

Les sujets potentiels pour une collaboration renforcée entre les États-Unis et la France ont été identifiés comme suit :

- précancer ;
- cancers rares (intérêt commun exprimé dans le glioblastome) et cancers pédiatriques, en particulier pour initier le partage de données ;
- big data / surveillance en vie réelle ;
- contrôle du tabac et partage des connaissances sur les cigarettes électroniques ;
- protonthérapie ;
- CAR T-cells ;
- essais cliniques en phase précoce ;
- activités/programmes conjoints de formation pour les étudiants afin de développer la coopération entre les établissements de recherche et de santé français et américains, en particulier dans le domaine de la recherche clinique.

CONSORTIUM INTERNATIONAL : « SUCCESS INITIATIVE »

Le cancer du col de l'utérus est l'une des formes de cancer les plus mortelles, mais facilement évitable, chez les femmes. Il cause plus de 270 000 décès par an à l'échelle mondiale, dont 85 % dans les pays en développement.

En mai 2018, le Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus, directeur général de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), a lancé un appel mondial à l'action pour éradiquer le cancer du col de l'utérus lors de l'Assemblée mondiale de la santé à Genève.

À la suite de cet appel à l'action, UNITAID a lancé un appel à projets sur le dépistage et le traitement du cancer du col de l'utérus, avec une attention particulière accordée aux femmes vivant avec le VIH.

Ce programme se concentre sur les projets susceptibles de créer un marché pour les meilleurs outils disponibles pour dépister le HPV et traiter les femmes à risque de développer un cancer du col de l'utérus dans les pays à revenu faible ou intermédiaire ; d'aider à intégrer ces outils efficacement et économiquement, pour un développement à grande échelle.

Les initiatives existantes de prévention du cancer du col de l'utérus dans ces pays ne parviennent pas à avoir un impact majeur sur la réduction de l'incidence et de la mortalité. Ceci est notamment dû à une combinaison de contraintes du côté de l'offre et de la demande, telles que le manque de préparation du marché pour l'adoption et la mise à niveau des nouveaux outils fondés sur des preuves et stratégies, la faible disponibilité de services accessibles et acceptables, le nombre insuffisant de prestataires formés, les connaissances limitées du cancer du col utérin chez les femmes, etc.

Dans le but général d'ouvrir la voie à l'éradication du cancer du col de l'utérus, l'INCa a proposé la création d'un consortium international pour mettre en place le projet SUCCESS (Stratégie d'élargissement de l'élimination du cancer du col utérin avec une prévention secondaire, *Scale Up Cervical Cancer Elimination with Secondary Prevention Strategy*). Le projet vise à améliorer l'accès à des services de prévention secondaire en facilitant l'introduction d'outils de dépistage et de traitement émergents dans sept pays (Afrique du Sud, Bolivie, Kenya, Inde, Myanmar, Tanzanie). Le projet a été sélectionné par le conseil d'administration d'UNITAID et devrait être déployé en 2019.

Partenaires impliqués dans le consortium :

- Expertise France ;
- International Agency for Research on Cancer (IARC) ;
- International Planned Parenthood Federation (IPPF) ;
- Union for International Cancer Control (UICC) ;
- Institut national du cancer (INCa) ;
- National Cancer Institute (NCI), États-Unis ;
- National Cancer Center (NCC), Japon ;
- Instituto Nacional do Cancro (INCA), Brésil ;
- Enhancing Care Foundation - (ECF) ;
- Women's Health Equity Through Mobile Approaches Inc. (WEMA).

COOPÉRATION AVEC LE CIRC : PROJET CESTA

En 2014, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a mis à jour les directives pour le dépistage et le traitement du cancer du col de l'utérus et a inclus des options de dépistage primaire avec VIA (inspection visuelle à l'acide acétique) et dépistage du HPV. Bien que les lignes directrices reposent sur des données

factuelles, les données disponibles utilisées pour élaborer les recommandations étaient minces, en particulier dans des environnements à faibles ressources.

L'étude sur les algorithmes de dépistage et de traitement du cancer du col utérin utilisant le test du HPV en Afrique (CESTA) vise à comparer les performances des algorithmes de dépistage et de traitement du cancer du col utérin utilisant le test primaire du HPV, incluant également de nouvelles méthodes de dépistage et de traitement des lésions précancéreuses. Financé par l'Institut national du cancer, le projet devrait permettre d'estimer la sensibilité de VIA pour détecter les lésions intraépithéliales de haut grade histologique (HSIL +) lorsqu'elles sont utilisées pour trier les femmes séropositives pour le HPV dans un algorithme de dépistage et de traitement, stratifié par statut sérologique pour le VIH. Cette étude permettra, notamment, de modéliser le rapport coût-efficacité du traitement HPV + VIA + et du HPV + stratégies de traitement, stratifiées par statut sérologique pour le VIH et d'estimer la sécurité et les effets secondaires de la cryothérapie et de l'ablation thermique, stratifiées par statut sérologique pour le VIH.

Ce projet contribuera à éclairer les directives internationales pour le dépistage et le traitement du cancer du col de l'utérus, y compris dans les populations à prévalence élevée du VIH. En utilisant les recommandations du CESTA, le projet plaidera pour l'adaptation des directives internationales et nationales, en travaillant avec des coalitions et nos partenaires opérationnels locaux.

NATIONAL CANCER CENTER – CHINE

L'INCa et le National Cancer Center de Chine (NCC) ont signé un protocole d'entente en juin 2016. Par cet accord, les deux institutions souhaitent développer leur collaboration dans le domaine de la prévention et de la lutte contre le cancer.

En mars 2018, des réunions ont été organisées à Beijing avec les équipes du NCC afin d'identifier les domaines de coopération potentielle avec la Chine :

- mécanismes de suivi et de mise en œuvre du plan de lutte contre le cancer ;
- critères d'autorisation ;
- systèmes d'information au niveau national ;
- médecine complémentaire pour la gestion des effets secondaires ;
- recherche clinique.

MINISTÈRE DES SCIENCES ET DES TECHNOLOGIES DE TAÏWAN

Les relations à long terme et les échanges avec les représentants du ministère des Sciences et des Technologies de Taïwan, en France, ont conduit à la signature d'un protocole d'entente en 2017. L'accent y est mis sur la recherche collaborative sur le cancer. La signature de ce protocole d'accord a permis de favoriser les partenariats franco-taiwanais dans le but de cofinancer des projets communs de recherche sur le cancer dans le cadre de l'appel à projets de l'INCa sur la biologie du cancer, le programme PLBIO. Un premier projet « Analyse complète du microenvironnement immunitaire du sarcome des tissus mous », réunissant des équipes françaises et taiwanaises, a été sélectionné en 2018.

LE PROGRAMME INTERNATIONAL DE LUTTE CONTRE LE CANCER DU COL DE L'UTÉRUS DE L'INCa (GPCCC) – UNION POUR LA MÉDITERRANÉE

L'INCa finance les premières étapes d'un projet impliquant les pays méditerranéens, mené par le CPO Piémont, Centre collaborateur OMS pour la détection précoce du cancer.

Dans le cadre de sa stratégie globale en matière de lutte contre le cancer du col utérin, l'INCa a conclu un accord avec le CPO Piémont, Centre collaborateur OMS pour le dépistage précoce du cancer, afin de mener une étude intitulée « Développement d'une stratégie de recrutement des femmes dans les programmes de dépistage du cancer du sein et du col utérin, dans trois pays méditerranéens membres du réseau Euromed ». Cette étude représente les premières étapes d'un projet plus vaste appelé « WoRTH » (Le droit des femmes à la santé), qui est le premier projet dans le domaine de la santé à avoir obtenu le label de l'Union pour la Méditerranée.



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

En 2018, l'étude était en cours dans deux régions méditerranéennes (Balkans et Maghreb) et trois pays (Albanie, Monténégro et Maroc). Son objectif principal est de concevoir le protocole d'inscription dans chaque pays, en tenant compte du contexte urbain et rural, des ressources locales et de l'acceptation de la société. La stratégie sera élaborée conformément aux politiques et plans publics nationaux et en étroite coordination avec les autorités sanitaires nationales et les professionnels de la santé.

Les progrès du projet WoRTH ont été présentés en avril 2018 lors des Journées internationales du cancer de la femme à Marrakech.

FINANCEMENT DE LA RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE

Bilan des investissements de la recherche

FINANCEMENT DE LA RECHERCHE SUR LE CANCER EN 2018

En 2018, le montant pluriannuel des financements alloués à la recherche en cancérologie est de 106,26 M€ (58,06 M€ attribués par l'Institut national du cancer ; 24,39 M€ par la Direction générale de l'offre de soins ; 21,34 M€ par l'ITMO Cancer-Aviesan et 2,46 M€ par la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, la Ligue contre le cancer et l'IReSP dans le cadre des programmes en partenariat avec l'INCa).

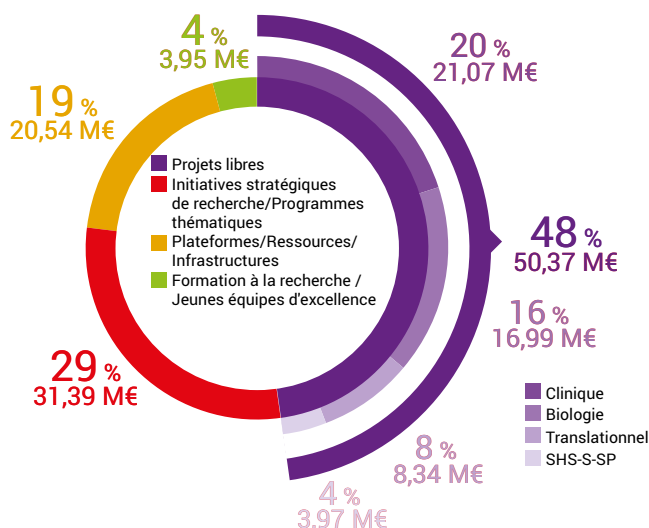
La Figure 36 présente la répartition des financements pluriannuels de 2018 en fonction du type de programme :

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

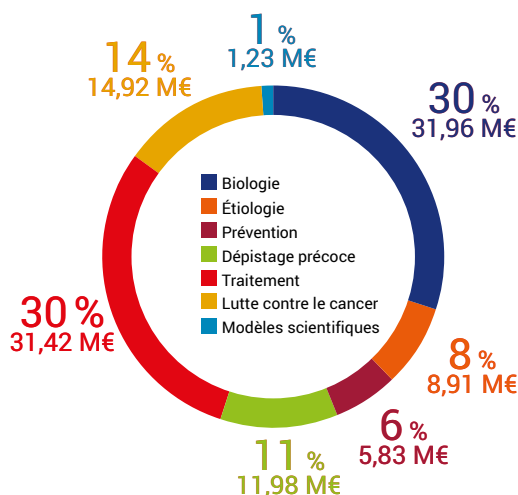
En 2018, 48 % des financements alloués sont dédiés aux appels à projets libres compétitifs gérés et opérés par l'INCa et incluant le financement de la DGOS pour les programmes de recherche clinique et translationnelle. Le soutien aux plateformes, ressources et infrastructures a représenté 19 % des financements de 2018 et comprend la labellisation des Cancéropôles, financée par l'INCa. Les initiatives stratégiques et les programmes thématiques ont représenté 29 % des financements et incluent notamment le soutien au Programme d'actions de recherche intégrée (PAIR) sur la cancérologie pédiatrique, soutenu par l'INCa en partenariat avec la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer et la Ligue contre le cancer.

La Figure 37 présente la répartition des financements alloués en 2018 en fonction de la classification CSO et montre que les catégories biologie et traitement ont représenté les investissements les plus importants avec chacun 30 % du financement de 2018 (31,96 M€ et 31,42 M€ respectivement). La catégorie détection précoce a représenté 11 % des investissements avec 11,98 M€ et est en diminution

■ **FIGURE 36**
RÉPARTITION DES FINANCEMENTS ALLOUÉS EN 2018 PAR TYPE DE PROGRAMME :
 106,26 M€



■ **FIGURE 37**
RÉPARTITION DES INVESTISSEMENTS 2018 EN FONCTION DE LA CLASSIFICATION
 CSO : 106,26 M€

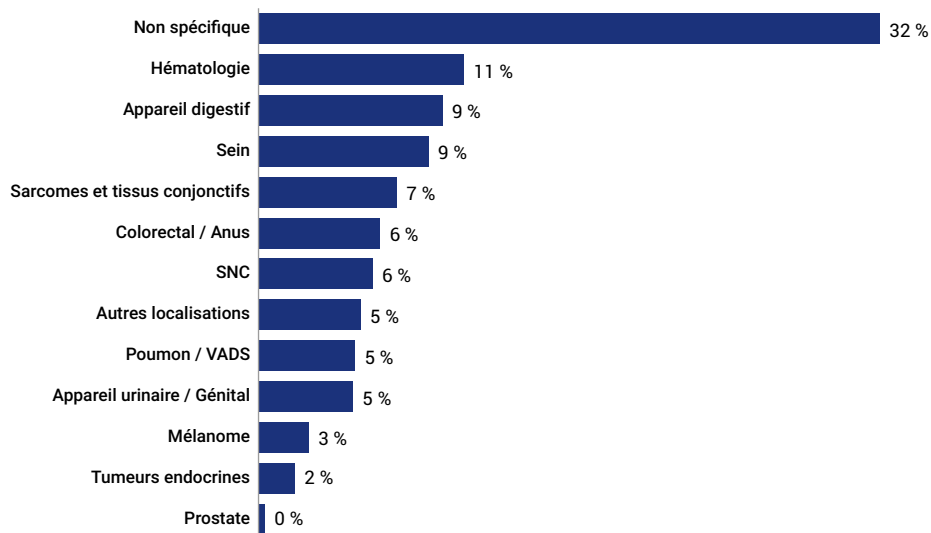


par rapport à 2017 (21 % des investissements). La part des financements dédiés à la catégorie lutte contre le cancer et survie a représenté 14 % des investissements avec 14,92 M€. Fait notable, les études portant sur la recherche en prévention du cancer ont représenté 6 % (5,83 M€) et ont augmenté de manière significative par rapport à 2017 (0,3 %).

En 2018, 32 % des financements sont non spécifiques d'un type de tumeurs (Figure 38). Les localisations les plus étudiées sont les hémopathies, le cancer du sein et les cancers du système digestif. Les sarcomes et cancers des tissus conjonctifs ont représenté 7 % des investissements 2018, alors qu'ils représentaient 5 % en 2017. Par ailleurs, les cancers du poumon et des voies aérodigestives supérieures ont représenté 5 % des investissements alors qu'ils étaient de 9 % en 2017.

■ FIGURE 38

RÉPARTITION DES FINANCEMENTS 2018 EN FONCTION DES TYPES DE CANCERS ÉTUDIÉS : 106,26 M€



FINANCEMENT DE LA RECHERCHE SUR LE CANCER SUR LA PÉRIODE 2007-2018

Depuis 2007, 3 041 projets et candidatures ont été financés dans le cadre des différents programmes pour un montant total de plus de 1,15 Md€.

Tel que présenté dans la Figure 39, 50 % des investissements 2007-2018 ont été dédiés au financement des appels à projets libres dans les quatre grands champs de recherche en cancérologie, soit près de 574 M€. Les initiatives stratégiques, visant principalement le soutien à la médecine de précision et les programmes thématiques, ont représenté 25 % des financements (286 M€). Enfin, le soutien aux ressources, plateformes et infrastructures a représenté 22 % des investissements, soit près de 255 M€, soulignant la volonté de renforcer le cadre organisationnel et de coordonner les activités de recherche en cancérologie.

La Figure 40 présente la répartition des projets financés en fonction de la classification CSO et souligne l'importance des catégories « traitement » et « biologie » qui ont représenté, respectivement, 28 % et 25 % des financements sur la période 2007-2018. Les projets sur les questions relatives à la lutte contre le cancer et la survie comptent pour 17 % du financement total sur cette période. La catégorie

FIGURE 39
RÉPARTITION DES FINANCEMENTS PLURIANNUELS ALLOUÉS SUR LA PÉRIODE 2007-2018 PAR TYPE DE PROGRAMME : 1,15 MDE

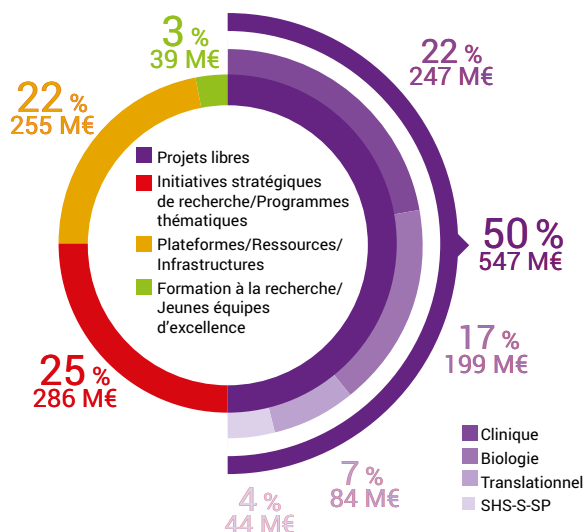
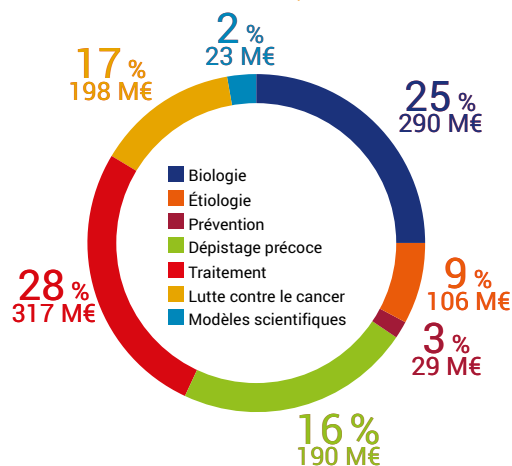


FIGURE 40
RÉPARTITION DES FINANCEMENTS PLURIANNUELS SUR LA PÉRIODE 2007-2018 EN FONCTION DE LA CLASSIFICATION CSO : 1,15 MDE

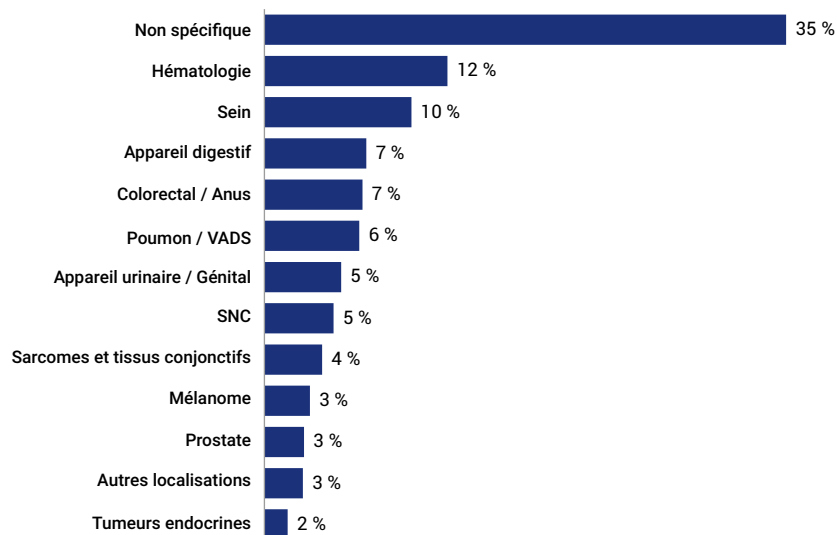


« dépistage précoce, diagnostic et pronostic » représente 16 % et inclut principalement la recherche translationnelle, le soutien aux plateformes de génétique moléculaire de l'INCa et la mise en œuvre du séquençage de nouvelle génération.

Sur la période 2007-2018, 35 % du budget total a été dédié à des projets ne traitant pas d'un type de tumeur spécifique (Figure 41). Les hémopathies et le cancer du sein ont représenté, respectivement, 12 % et 10 % des financements.

■ FIGURE 41

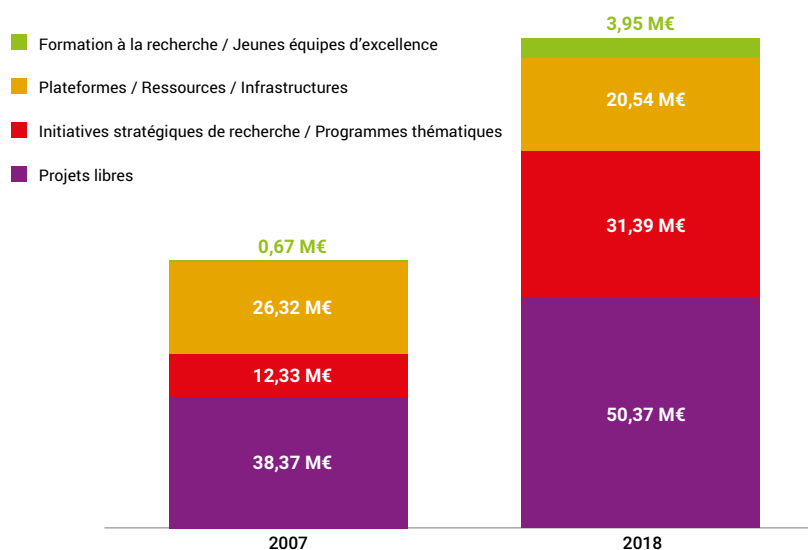
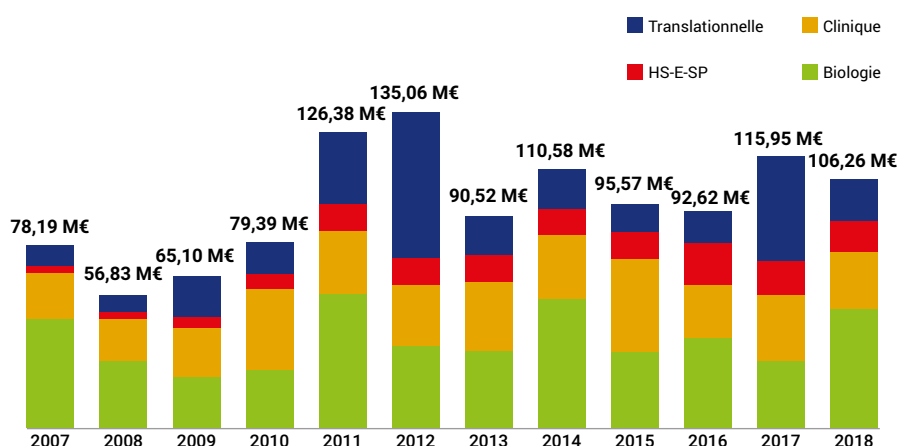
RÉPARTITION DES FINANCEMENTS PLURIANNUELS SUR LA PÉRIODE 2007-2018 PAR TYPE D'ORGANES ÉTUDIÉS : 1,15 MD€



ÉVOLUTION DES INVESTISSEMENTS DE LA RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE ENTRE 2007 ET 2018

La comparaison de la répartition des financements par type de programme des années 2007 et 2018 souligne l'augmentation des subventions allouées aux initiatives stratégiques et programmes thématiques (Figure 42). En effet, la part de ces financements représentait 16 % du budget total (près de 13 M€) en 2007 et 29 % du budget total (plus de 31 M€) en 2018. De plus, en 2018, le soutien aux jeunes équipes et à la formation atteignait 7 % des financements alloués. Toutefois, les allocations dédiées aux appels à projets libres constituent encore la part la plus importante des investissements.

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

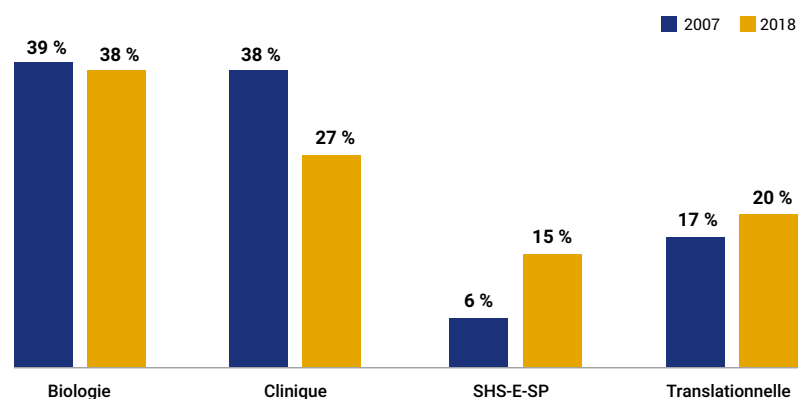
FIGURE 42
RÉPARTITION DES FINANCEMENTS EN 2007 ET 2018 EN FONCTION DU TYPE DE PROGRAMME :
 78,19 M€ EN 2007 ET 106,26 M€ EN 2018

FIGURE 43
FINANCEMENTS TOTAUX PAR CHAMP DE RECHERCHE SUR LA PÉRIODE 2007-2018


L'Institut national du cancer ne peut coordonner et encourager la recherche sur le cancer sans apporter en parallèle un soutien financier et/ou opérationnel solide au niveau des structures et des infrastructures. Le soutien à la structuration de la recherche sur le cancer, l'un des objectifs majeurs de l'INCa, a légèrement évolué entre 2007 et 2018, correspondant respectivement à 34 % et 19 % des investissements.

La Figure 43 présente les financements totaux par discipline de recherche sur la période 2007-2018. Les différentes structures soutenues et labellisées par l'INCa au cours de ces dernières années ont permis des interactions pluridisciplinaires importantes et l'accès aux médicaments pour les patients grâce aux analyses moléculaires. Ces actions de structuration ont aussi fourni une base pour la coordination de la recherche scientifique fondamentale, en sciences humaines et sociales et clinique au niveau régional. Ainsi, en parallèle du financement de projets de recherche, le pilotage et la coordination des actions et des acteurs pour accélérer le transfert de l'innovation aux patients demeurent l'un des objectifs clés de l'Institut national du cancer.

La politique de recherche de l'Institut, notamment en structuration, est mise en évidence par l'évolution des profils des champs de recherche financés, comme illustré par la Figure 44. En effet, la comparaison des financements 2007 et 2018 (structuration exclue) met en exergue l'augmentation des subventions allouées à la recherche translationnelle et à la recherche en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique. En parallèle, le soutien à la biologie et à la recherche clinique est maintenu. En 2007, plus de 8,65 M€ ont été alloués à la recherche translationnelle, alors qu'en 2018, ces investissements ont représenté près de 20 % du budget global (17,66 M€). Les allocations dédiées à la recherche en SHS-E-SP représentaient 15 % du budget global de 2018 (13,09 M€), mais seulement 6 % en 2007 avec près de 3,30 M€. Ces évolutions soulignent les changements et les progrès de la recherche sur le cancer et, plus particulièrement, le rôle majeur des études liées à la lutte contre le cancer, à la prise en charge des patients, aux croyances et aux attitudes affectant le comportement, les approches en matière d'éthique, d'éducation et de communication, etc.

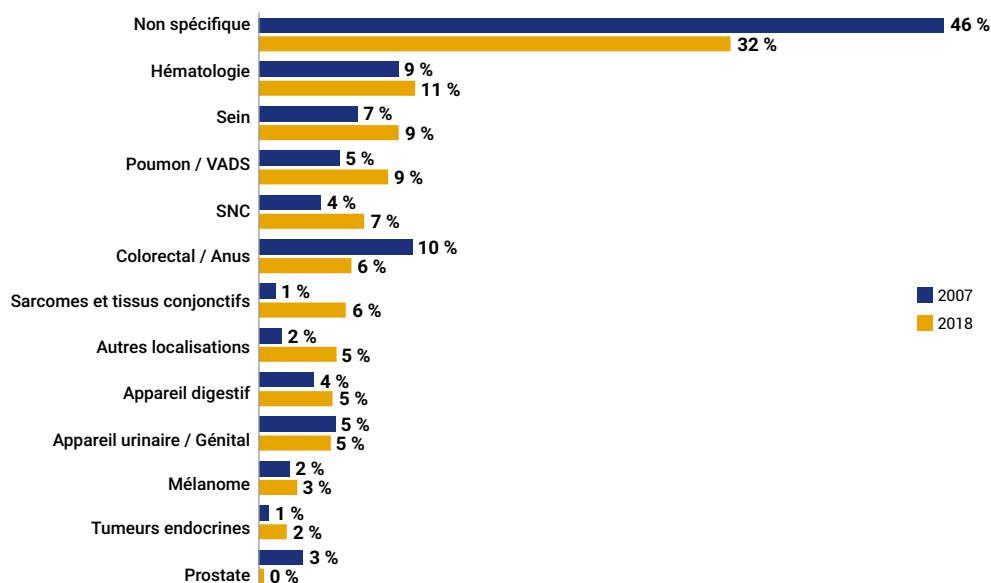
■ FIGURE 44
FINANCEMENTS 2007 ET 2018 DE LA RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE
PAR CHAMP DE RECHERCHE (HORS SOUTIEN À LA STRUCTURATION) :
51,88 M€ EN 2007 ET 89,76 M€ EN 2018



Les localisations tumorales étudiées ont également évolué au cours des années (Figure 45). En effet, les allocations non spécifiques ou dédiées au cancer colorectal ont diminué, tandis que le soutien aux recherches portant sur les sarcomes, les cancers du poumon et des voies aérodigestives supérieures et les tumeurs du système nerveux central ont augmenté. Paradoxalement, les subventions dédiées aux cancers du sein et de la prostate présentent des tendances opposées.

■ FIGURE 45

RÉPARTITION DES FINANCEMENTS EN 2007 ET 2018 EN FONCTION DES ORGANES ÉTUDIÉS : 78,19 M€ EN 2007 ET 106,26 M€ EN 2018



Soutien à la recherche en oncologie pédiatrique

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

La lutte contre les cancers de l'enfant a toujours été une priorité des plans d'actions de l'Institut national du cancer avec des mesures concrètes visant à dynamiser la recherche :

- labellisation de l'intergroupe coopérateur SFCE (Société française de lutte contre les cancers et les leucémies de l'enfant et de l'adolescent) en 2017 qui travaille en étroite collaboration avec d'autres intergroupes ;
- labellisation de six centres pédiatriques d'essais cliniques de phase précoce (CLIP²) (Marseille, Paris, Villejuif, Lyon, Lille, Nantes-Angers) pour la période 2014-2019. Soutenus par l'INCa et la Ligue contre le cancer, ces centres prennent part au réseau européen dédié aux thérapies innovantes pour les enfants atteints de cancers (ITCC, Innovative therapies for children with cancer) et ont tous permis l'inclusion des enfants dans les essais cliniques de phase précoce ;
- adaptation des essais cliniques à l'arrivée des thérapies ciblées et soutien à l'accès aux molécules innovantes avec la mise en place de l'essai AcSé-eSMART au travers du programme AcSé ;

- suivi des projets soutenus au travers du programme intégré de recherche dédié à la pédiatrie de 2016 (PAIR Pédiatrie) ;
- soutien aux projets de recherche sur les cancers pédiatriques : 14 projets ont été financés sur les 66 orientés sur les cancers de l'enfant soumis dans le cadre des principaux appels à projets libres (biologie et sciences du cancer, recherche translationnelle, recherche clinique, recherche en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique) pour un montant total de 9,20 M€. En 2018, le pourcentage de sélection des projets pédiatriques est de 21 %.

Les efforts visant à mettre en évidence les cancers pédiatriques dans tous les programmes de recherche se poursuivent. Comme les années précédentes, la recherche sur le cancer pédiatrique devrait trouver un appui dans les quatre principaux programmes libres programmés par l'Institut.

Une forte mobilisation politique poussée par les associations de parents a conduit, en novembre 2018, la ministre de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation à faire voter un financement de 5 M€ supplémentaires par an pour la recherche sur les cancers de l'enfant. Ce financement doit soutenir des actions de coordination et des projets de recherche fondamentale innovants sur les cancers pédiatriques. L'INCa coordonne, avec les représentants de trois collectifs d'association de parents, ces actions et appels à projets et assure le lien avec ses interfaces pédiatriques incluant les recommandations du sous-groupe dédié du Conseil scientifique international.

En mars 2019, une nouvelle Loi de santé a mandaté l'INCa pour définir une stratégie de recherche décennale sur le cancer avec un suivi spécifique des fonds alloués à la recherche en oncopédiatrie. Cette stratégie doit être définie en concertation avec tous les autres acteurs publics, privés, les professionnels de santé et les différentes parties prenantes.

Évaluation de l'impact des projets de recherche biomédicale : réflexions, recommandations et perspectives du groupe de travail institutionnel (2017-2021)

La capacité d'un pays à mener des activités de recherche et de développement technologique de pointe repose à la fois sur les chercheurs, les idées novatrices, les collaborations, les structurations et les outils nécessaires. Grâce à ces investissements, la recherche génère notamment des bénéfices pour la population (retombées socioéconomiques, amélioration de l'espérance de vie, etc.).

L'évaluation des politiques publiques est indispensable pour examiner le degré de réussite des politiques mises en place par l'État, notamment dans le but d'apporter des connaissances pour aider à la prise de décision, rendre compte aux parties prenantes et à la population générale, éclairer le débat public, etc. L'évaluation des politiques scientifiques (programme, dispositif, etc.) n'échappe pas à cette réflexion.

C'est d'ailleurs un besoin exprimé par les décideurs, aussi bien au niveau national qu'international, car la pression croissante sur les budgets publics conduit les financeurs de la recherche à démontrer leur utilité sociale (c'est-à-dire que la recherche apporte effectivement des avantages à ces bénéficiaires). D'ailleurs, on constate actuellement qu'une part substantielle de l'effort de recherche s'oriente vers les grands défis sociétaux.

C'est dans ce contexte que les agences de financement ou les organismes caritatifs sont incités à produire des analyses permettant d'apprécier de façon quantitative ou qualitative les impacts de leurs actions (pertinence, efficacité, efficience, etc.).

Afin de répondre à l'un des objectifs du Plan cancer 2014-2019, l'Institut national du cancer a entamé une réflexion sur la définition et les modalités d'évaluation de l'impact des actions de recherche qu'il soutient financièrement. En effet, il est inscrit dans le Plan que l'INCa doit adapter ses modes de financement aux défis de la cancérologie, plus précisément en maintenant un haut niveau d'exigence dans les choix de financement de la recherche, en promouvant notamment une recherche d'excellence et en renforçant le suivi et l'évaluation des projets financés via des outils partagés (action 17.13).

Pour répondre aux ambitions du Plan, la présidence de l'INCa a souhaité mettre en place un groupe de travail avec plusieurs institutions partenaires institutionnels, associatifs et caritatifs impliqués dans la mise en place de projets de recherche biomédicale afin d'échanger sur les différentes méthodes et outils mis en œuvre pour l'évaluation de l'impact des actions de recherche.

La démarche de l'INCa se veut pluraliste et participative. Un grand nombre d'institutions partenaires se sont engagées avec lui pour lancer cette réflexion nationale : l'Agence de la biomédecine, l'Association française contre les myopathies, l'Agence nationale de la recherche, l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, la Direction générale de la santé, la Fédération française de cardiologie, la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, la Fondation de France, la Fondation pour la recherche médicale, France Alzheimer et maladies apparentées, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale/Aviesan-ITMO Cancer, Haut Conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur/Observatoire des sciences et techniques, la Ligue contre le cancer, l'Institut de recherche pour le développement.

À l'issue de la première réunion d'échanges (février 2017) est ressorti le besoin commun de poursuivre de manière concertée la réflexion, le partage d'expériences et la mise en commun des problématiques et des méthodologies et ce au-delà du seul domaine de la cancérologie.

Les institutions partenaires ont donc proposé de poursuivre cette réflexion afin :

- de définir les impacts en fonction des temporalités (court, moyen, long terme) ;
- d'identifier les outils et les méthodologies dédiés notamment en mettant à profit les informations disponibles dans les rapports scientifiques remis par les porteurs de projets.

Des groupes de travail ont été mis en place dès la rentrée 2017 pendant 18 mois, sur trois sujets :

- l'harmonisation des rapports et fiches d'évaluation des projets financés ou en cours de financement ;
- l'exploitation du rapport final ;
- les mesures de l'impact et la méthodologie.

Grâce aux travaux menés, les partenaires ont développé une culture et des outils communs pour répondre à cet enjeu partagé par les financeurs de la recherche, notamment afin de :

- partager des documents-types et des méthodologies d'analyse ;
- caractériser le « chemin d'impact » et la description des mécanismes le générant. Pour cela, il faut mettre en place des indicateurs pertinents pendant et après la période de financement en utilisant des études quantitatives ou qualitatives ;
- favoriser l'interopérabilité des systèmes d'information pour permettre aux financeurs et aux chercheurs une bonne gestion des informations tout au long du cycle de vie des projets de recherche ;
- rendre obligatoire l'usage d'identifiants uniques lors de la saisie d'informations ;
- promouvoir les outils de type *text-mining*.

Cependant, bien que la contribution d'un programme à un domaine de recherche doive être identifiée, décrite et valorisée par les financeurs de la recherche, ils doivent admettre, lors de la conduite d'études d'impact, que ceux-ci sont difficilement mesurables a priori car ils peuvent être directs ou indirects, attendus ou imprévus, positifs ou négatifs, immédiats ou lointains. Le décalage temporel entre la réalisation des travaux de recherche et la caractérisation des impacts est souvent important : celui-ci étant estimé entre 15 et 20 ans. De la même manière, il est difficile d'attribuer les retombées d'un projet (programme) à un acteur particulier. En complément, les financeurs reconnaissent que certains projets n'ont pas vocation à avoir un impact sociétal.

Feuille de route 2019-2021

- Mettre en œuvre d'une phase pilote pour tester « en vie réelle » les documents-types élaborés par l'ensemble des partenaires.
- Diffuser des guidelines au niveau national après la phase pilote.
- Défendre au niveau national que les données doivent être conservées plusieurs dizaines d'années après un financement pour pouvoir réaliser des études d'impact.
- Tenir compte du mouvement « open science/ open data » dans les études d'impacts et l'évaluation des projets.
- Engager les financeurs de la recherche :
 - à valoriser les projets financés dès la fin du financement et au-delà ;
 - à sensibiliser les chercheurs sur ce sujet ;
 - à informer le grand public sur les apports de la recherche pour la société.
- Initier une réflexion nationale pour adopter et développer une plateforme de collecte de données accessible à tous les financeurs et aux chercheurs.

Ces recommandations ont été émises et endossées par l'ensemble des financeurs.

3

● Orientations stratégiques de la recherche en cancérologie

- Maintenir nos efforts pour favoriser l'accès à l'innovation
- Renforcer la recherche en prévention
- Prévenir les séquelles et améliorer la qualité de vie
- Cibler les cancers de mauvais pronostic
- Rendre la France attractive pour la recherche et l'innovation

104

106

111

112

113

115

Les orientations stratégiques de la recherche



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

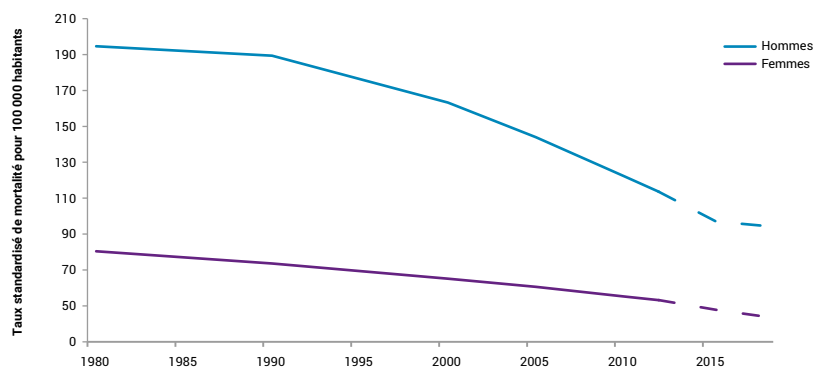
La troisième partie de ce rapport présente les axes stratégiques proposés par l'Institut national du cancer, en conformité avec le Plan cancer et les recommandations émises par le Conseil scientifique international.

ORIENTATIONS STRATÉGIQUES DE LA RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE



Plus de 3,8 millions de personnes en France vivent aujourd'hui avec un cancer ou en ont guéri. Si le nombre de nouveaux cas diagnostiqués chaque année augmente, les progrès réalisés dans le diagnostic et les traitements ont permis de faire reculer la mortalité par cancer (Figure 46). En effet, en 2018 le nombre de nouveaux cas de cancers toutes localisations cancéreuses confondues en France métropolitaine est estimé à près de 382 000 (204 600 chez l'homme et 177 400 chez la femme). Le nombre de décès par cancer est estimé à près de 157 400, dont 89 600 chez l'homme et 67 800 chez la femme⁶. Néanmoins, la maladie demeure une épreuve difficile pour les personnes touchées, tant au plan physique que psychologique. Elle est aussi synonyme de ruptures dans la vie sociale et professionnelle (étude VICAN5)⁷.

FIGURE 46
ÉVOLUTION DE LA MORTALITÉ DEPUIS 1980 (2018 : PROJECTIONS)



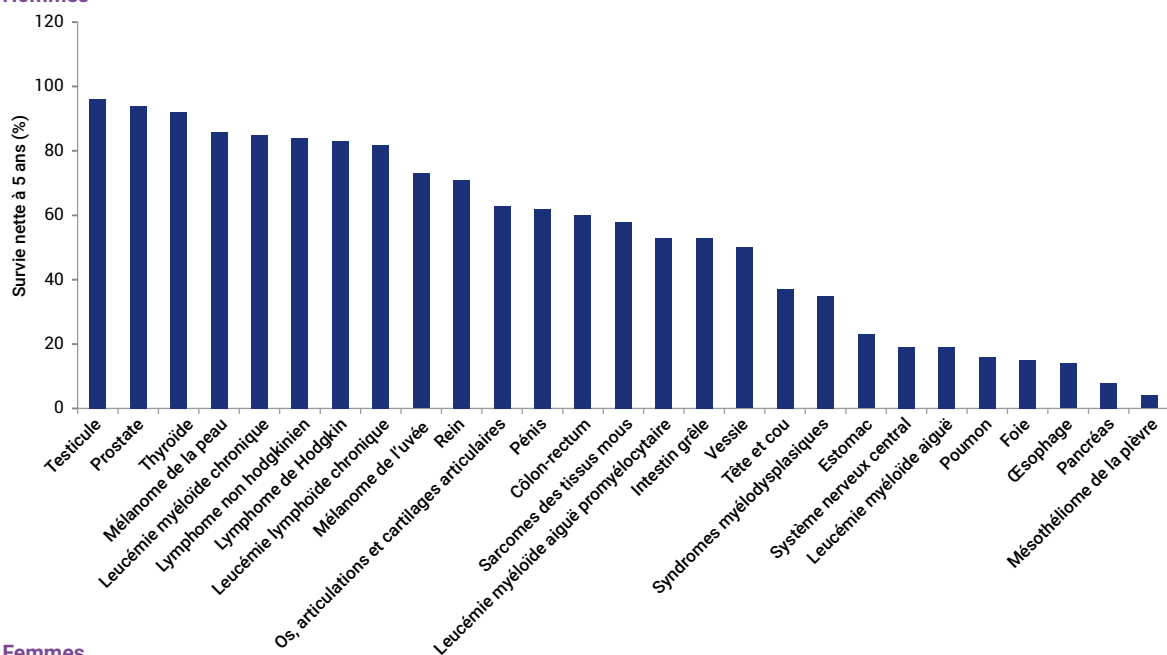
6. INCa (2018). Synthèse - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018.

7. INCa (2018). La vie cinq ans après un diagnostic de cancer - Rapport.

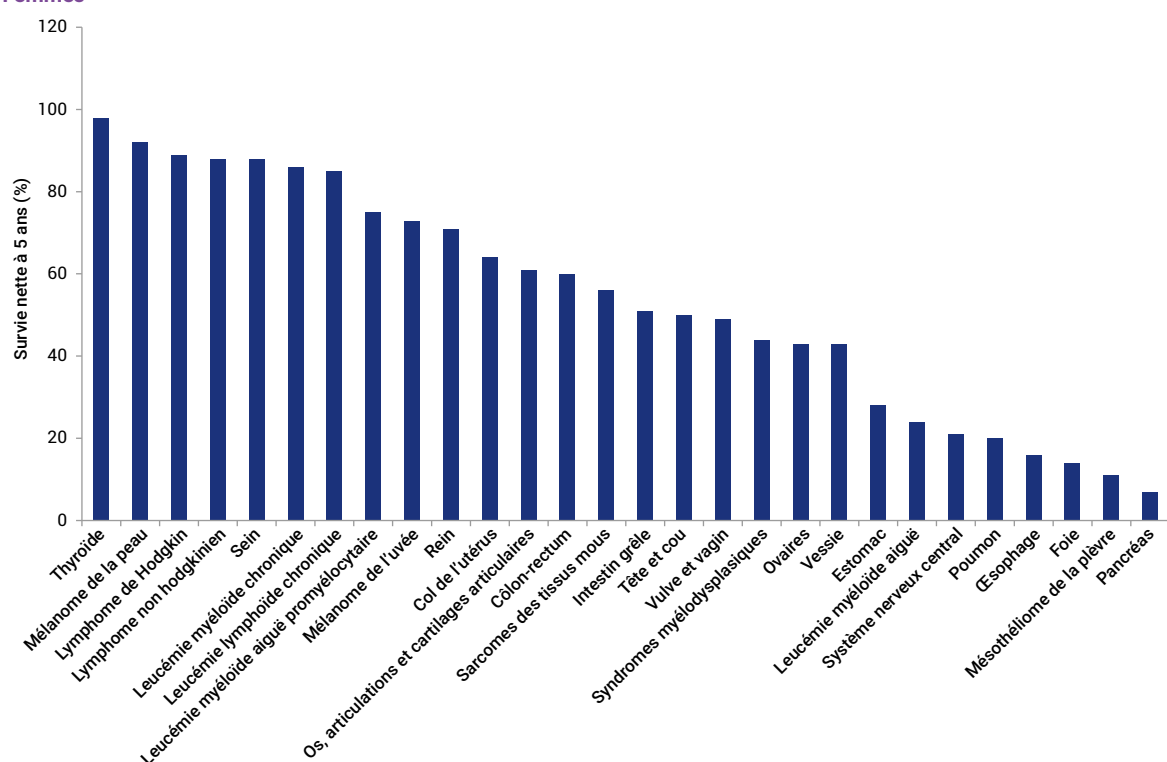
De plus, une amélioration de la survie nette standardisée à 5 ans est observée pour la plupart des cancers, tous sexes confondus. Pour autant, quelques situations

FIGURE 47
SURVIE NETTE À 5 ANS CHEZ LES PATIENTS DIAGNOSTIQUÉS ENTRE 2005 ET 2010 POUR QUELQUES LOCALISATIONS TUMORALES (%)

Hommes



Femmes



demeurent particulièrement préoccupantes : certains cancers n'ont enregistré aucun progrès (cancer du système nerveux central, cancer du pancréas, tumeurs infiltrantes du tronc cérébral, poumon, cancers du sein triple négatif) (Figure 47).

Ces évolutions favorables sont le fruit d'efforts conjugués, s'inscrivant dans la durée, que l'Institut national du cancer s'engage à poursuivre, dans le cadre de ses missions définies par la loi et avec l'ensemble des partenaires. C'est pourquoi l'Institut envisage, dans les suites du Plan cancer 2014-2019, d'adjoindre à ses missions un nouvel élan dont la stratégie sera centrée autour d'objectifs forts de santé publique.

Améliorer et renforcer la prévention afin de réduire l'incidence des cancers ; limiter les séquelles en proposant des thérapeutiques moins invalidantes pour offrir aux patients, au-delà de la guérison, la meilleure qualité de vie possible ; lutter contre les cancers de mauvais pronostics, en s'efforçant de proposer des évolutions de rupture susceptibles de changer de paradigme, constituent d'ores et déjà des enjeux majeurs. Ces derniers doivent être affichés comme les priorités de l'Institut pour les prochaines années, en accord avec la politique nationale de santé, tout en poursuivant les actions structurantes en faveur de l'accès à l'innovation.

Maintenir nos efforts pour favoriser l'accès à l'innovation

De par son rôle d'accélérateur de progrès, l'Institut soutient la recherche en cancérologie par des différentes actions, dont plus particulièrement le financement de projets de recherche d'excellence et innovants, la coordination, l'animation et la structuration de la recherche.

SOUTIEN AUX PROJETS DE RECHERCHE

Source de l'innovation scientifique, technologique et organisationnelle, le soutien à la recherche en cancérologie sera maintenu (appels à projets libres et thématiques, initiatives stratégiques, labellisations de sites de recherche, de réseaux, etc.).

Les projets sélectionnés doivent associer l'excellence, la compétitivité et l'innovation. Néanmoins, de nouveaux objectifs doivent être définis dans le cadre de ces missions définies par la loi, afin d'accompagner au mieux le transfert des innovations au service des patients et de s'adapter aux besoins de la recherche en cancérologie.

Ainsi, le niveau de financement de la recherche sur projets libres à l'initiative des investigateurs, sur des programmes de 4 à 5 ans, à 50 % des appels à projets de recherche de l'INCa sera poursuivi. Par ailleurs, le modèle développé dans le cadre des appels à projets thématiques et des initiatives stratégiques sera plus largement étendu, pour soutenir et d'encourager une recherche expérimentale et translationnelle accélérée, notamment des études de preuves de concept pour des sujets émergents ou prioritaires.

Afin d'optimiser les allocations de recherche, des partenariats nationaux, internationaux et public-privés seront mis en place.

Ces moyens permettront notamment d'augmenter l'attractivité de la France dans tous les champs de recherche de la cancérologie (biologie du cancer, recherche

translationnelle et intégrée, recherche clinique, recherche en sciences humaines et sociales, en cancérologie pédiatrique, etc.).

Par ailleurs, ces initiatives permettront la mise en place de cadres nécessaires favorisant l'expertise et le développement de carrière tout en encourageant l'expertise scientifique (chercheurs, médecins, etc.) face aux nouveaux défis et aux innovations en cancérologie.

STRUCTURATION DE LA RECHERCHE

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

L'objectif de l'Institut est de soutenir le développement d'une médecine basée sur les paramètres biologiques spécifiques des tumeurs et des patients, en mettant à disposition des installations de grande envergure pour permettre des analyses moléculaires de nouvelle génération.

Pour toutes les structures soutenues, l'Institut national du cancer entend optimiser les infrastructures proposées en fonction des nouvelles connaissances acquises et des innovations technologiques tout en garantissant une couverture nationale.

Depuis 2006, l'INCa et la DGOS soutiennent 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers réparties sur tout le territoire. Elles regroupent plusieurs laboratoires, pouvant appartenir à des établissements différents, permettant d'offrir aux patients l'ensemble des techniques indispensables de génétique moléculaire pour toutes les pathologies concernées. Actuellement, les plateformes de génétique moléculaire disposent d'un catalogue de 60 tests dont certains sont déterminants pour :

- l'accès à des thérapies ciblées existantes ou en cours de développement ;
- orienter le processus diagnostique ;
- participer au diagnostic, en complémentarité de paramètres cliniques, morphologiques, biologiques ;
- orienter la stratégie de traitement du patient ;
- permettre le suivi de la maladie résiduelle.

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

ÉVOLUTION DES PLATEFORMES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE VERS DES CENTRES INTÉGRÉS

- Implémenter de nouveaux biomarqueurs (charge mutationnelle, MSI, RNAseq ciblée, immunologie, biopsies liquides, etc.) pour de nouvelles indications thérapeutiques et de suivi.
- Structurer les données et favoriser l'interopérabilité des données de routine des patients.
- Renforcer et faciliter les partenariats public-privé pour le transfert de technologies.
- Organiser les interactions entre les plateformes de génétique moléculaire et les plateformes PFMG2025.
- Utiliser des plateformes de génétique moléculaire pour la standardisation et le suivi du diagnostic pré-cancer.

**PARTENARIATS
PUBLIC-PRIVÉ**

- Possibilité de financement par les partenaires privés des projets à fort potentiel évalués dans le cadre des appels à projets public-privé.
- Proposer des appels à projets multipartenaires.
- Processus dynamique pour les sociétés et les molécules : d'une année sur l'autre les compagnies peuvent rejoindre ou quitter l'appel à projet.
- Possibilité de proposer plusieurs molécules par les partenaires privés.

**ÉVOLUTION DU
PROGRAMME AcSé**

- Étendre le design du programme AcSé e-SMART :
 - développer des essais multi-cibles, plusieurs bras évaluant différents médicaments, en monothérapie ou en association ;
 - ouvrir de nouveaux bras en fonction de l'arrivée de nouvelles molécules ;
 - réunir et impliquer plusieurs entreprises privées ;
 - cibler plusieurs pathologies ou nouvelles pathologies (ex : leucémie) ;
 - traiter plus précocement pour les cancers de mauvais pronostic et les cancers pédiatriques.

Au cours de ces dernières années, l'INCa a également contribué à anticiper l'arrivée et le développement de la médecine de précision grâce à la labellisation de Centres de recherche de phase précoce (CLIP²) et au développement de partenariats public-privé avec des laboratoires pharmaceutiques, afin de proposer des molécules innovantes en cours de développement par les 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. Cette labellisation a contribué à accroître la visibilité de ces centres et de la recherche clinique française de phase précoce, et suscité un intérêt croissant de la part des laboratoires pharmaceutiques pour la mise en place d'essais précoces et de partenariats public-privé dans le cadre de ce programme.

Fort de ces succès, l'Institut prévoit de renforcer ces partenariats public-privé et de les optimiser afin de rendre le processus de mise à disposition de molécules innovantes plus dynamique.

De par son engagement volontariste à accélérer l'émergence de l'innovation au bénéfice des patients, l'Institut a lancé depuis 2013, avec l'accord de l'ANSM, des essais cliniques d'un nouveau type dans le cadre du programme AcSé (Accès Sécurisé à des thérapies ciblées innovantes). Partie intégrante du Plan cancer 2009-2013, le programme AcSé met à disposition des patients en échec thérapeutique un accès sécurisé et évalué à des thérapies innovantes, ciblées sur leur particularité biologique hors indication approuvée.

Le programme AcSé se fonde sur plusieurs principes :

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

Depuis 2013, cinq essais cliniques ont été ouverts :

- AcSé-Crizotinib, lancé en 2013, dont les premiers résultats mettent en évidence l'efficacité du crizotinib et dont l'indication pourrait être étendue à différents types de cancer, tels que les lymphomes anaplasiques, les adénocarcinomes œsogastriques, les cancers de l'estomac ou certains sarcomes ;
- AcSé-Vemurafenib, lancé en 2014 ;
- AcSé-eSMART (European Proof-of-concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors in children), lancé en 2016 et qui met à disposition, simultanément, plusieurs thérapies ciblées dans un même essai clinique pour les enfants et adolescents porteurs de cancers réfractaires ou en rechute, en fonction du profil moléculaire de leur tumeur systématiquement recherché dans le cadre d'un projet de recherche clinique soutenu en 2014 ;
- AcSé-Nivolumab, lancé en 2017 ;
- AcSé-Pembrolizumab, lancé en 2017.

Six ans plus tard, les premiers résultats ont démontré la pertinence et la faisabilité de ce programme encourageant l'Institut à proposer un déploiement de ce programme de plus grande envergure, notamment sous forme d'appel à projets.

ÉVALUATION D'IMPACT DE LA RECHERCHE

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

Évaluer les méthodes mises en œuvre pour mesurer l'impact de la recherche fait partie des priorités de l'Institut. En cohérence avec l'un des objectifs du Plan cancer 2014-2019 et suivant les recommandations appuyées de son Conseil scientifique, l'INCa a réuni dès 2017, 16 financeurs de la recherche biomédicale afin de mener une initiative nationale. Des groupes de travail ont été créés dans le but de définir un modèle « universel » de compte rendu des avancées scientifiques, ainsi qu'un set minimum d'indicateurs qualitatifs et quantitatifs. Ils ont également pour vocation de proposer une revue des outils nécessaires et de définir différents calendriers et critères d'évaluation de l'impact. Cette initiative nationale contribuera à définir une base institutionnelle commune en créant une communauté de pratique qui s'étendra au-delà des indicateurs bibliométriques.

LES NOUVEAUX ENJEUX DE LA RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE LIÉS À L'ESSOR DU NUMÉRIQUE : SCIENCE OUVERTE ET INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

Rendre la science et l'innovation plus ouvertes, collaboratives et internationales

La science ouverte est la diffusion sans entrave des publications et des données de la recherche. Elle s'appuie sur l'opportunité que représente la mutation numérique pour développer l'accès ouvert aux publications et, autant que possible, aux données de la recherche. La science ouverte a pour objectif de faire sortir la recherche financée sur fonds publics du cadre confiné des bases de données fermées. Elle augmente ainsi l'efficacité de la recherche, notamment en réduisant les efforts dupliqués dans la collecte, la création, le transfert et la réutilisation du matériel scientifique.

La science ouverte vise à construire un écosystème dans lequel la science est plus cumulative, plus fortement appuyée par des données, plus transparente, plus rapide et d'accès plus universel. Elle induit une démocratisation de l'accès aux savoirs, utile à la recherche, à la formation, à l'économie, à la société, favorisant les avancées scientifiques ainsi que l'innovation, les progrès économiques et sociaux, en France, dans les pays développés et dans les pays en développement. Par ailleurs, de par cette transparence, la science ouverte constitue un levier pour l'intégrité scientifique et favorise la confiance des citoyens dans la science.

Annoncé par le ministre de la Recherche et de l'Innovation en juillet 2018, le Plan national pour la science ouverte, rend obligatoire l'accès ouvert pour les publications

MESURER L'IMPACT DE LA RECHERCHE ET DES INVESTISSEMENTS :

- en se concentrant sur les personnes plutôt que sur les documents ;
- en construisant de meilleures façons de capturer les données ;
- en mettant en place des groupes de comparaison (nationaux et/ou internationaux) ;
- en ajustant par le biais de sélections.

**DÉVELOPPER
DES POLITIQUES
DE SCIENCE OUVERTE :**

- rendre la diffusion en accès libre obligatoire pour les données de recherche ;
- mettre à jour le système d'évaluation pour les chercheurs et les instituts de recherche (principes du Manifeste de Leiden) ;
- informer les communautés scientifiques ;
- définir de nouvelles compétences, développer de nouveaux programmes de formation et créer de nouveaux services pour la prochaine génération.

et pour les données issues de recherches financées sur projets. Il met en place un Comité pour la science ouverte et soutient des initiatives majeures de structuration du paysage concernant les publications et les données. Enfin, il est doté d'un volet formation et d'un volet international essentiels à la mobilisation des communautés scientifiques et à l'influence de la France dans ce paysage en cours de constitution.

L'INCa est l'un des cinq organismes nationaux de financement de la recherche chargés de mettre en œuvre les engagements du Plan national de science ouverte de la France.

Ce Plan met en place les conditions du développement d'une science ouverte et se compose de trois axes majeurs qui inscrivent la recherche française au cœur du mouvement mondial d'ouverture des données et de transparence de l'action publique :

- généraliser l'accès ouvert aux publications ;
- structurer et ouvrir les données de la recherche ;
- s'inscrire dans une dynamique durable, européenne et internationale.

Intelligence artificielle et recherche en cancérologie

Dès 2017, le gouvernement a souhaité mobiliser tous les membres de la communauté française de l'intelligence artificielle (IA) et fédérer les nombreuses initiatives émergentes en France pour définir une stratégie nationale concertée. La stratégie France IA vise à confirmer et soutenir la dynamique française autour de l'intelligence artificielle. La santé est l'un des secteurs prioritaires pour son développement. En 2018, une mission de préfiguration a proposé une feuille de route pour la mise en œuvre opérationnelle du Health Data Hub, plateforme de données de santé qui a pour objectif de favoriser l'utilisation et de multiplier les possibilités d'exploitation des données de santé. Il permettra le développement de nouvelles techniques, notamment celles liées aux méthodes d'intelligence artificielle.

En oncologie, plusieurs initiatives ont démontré le potentiel de l'IA dans le dépistage et le diagnostic. L'un des principaux défis serait d'explorer le potentiel et la valeur ajoutée de l'intelligence artificielle dans l'analyse de données de la recherche, comme les données biologiques, afin de soutenir l'analyse fonctionnelle de programmes de génomique (classification plus fine des cancers) ou l'identification et l'évaluation de biomarqueurs. L'IA ouvre aussi la voie à un suivi en temps réel du patient, avec une vision complète et intégrée de l'évolution de ses symptômes, de la réponse aux traitements, ainsi que soutenir la décision thérapeutique.

INTELLIGENCE ARTIFICIELLE ET CANCÉROLOGIE :

- mettre en place dans la durée une politique de soutien à la « recherche amont » en matière d'intelligence artificielle et favoriser le transfert vers le monde de la recherche, les professionnels de santé et la population ;
- promouvoir une recherche académique en proposant des appels à projets pour la recherche académique et développant la formation initiale et/ou continue dans le domaine de l'IA en cancérologie ;
- favoriser les partenariats avec des industriels ;
- accompagner les professionnels de santé et la population dans ce changement ;
- évaluation et accréditation de la qualité des algorithmes/des *pipelines* d'analyses développés dans tous les domaines de recherche, y compris en SHS ;
- labellisation de sets structurés/de centres ;
- en conformité avec le RGPD et le programme *Health Data Hub*, endosser via la plateforme de données INCa les défis sur la protection des données/la propriété des données/la sécurité des données.

Renforcer la recherche en prévention

PRÉVENTION PRIMAIRE

Aujourd'hui, 30 % à 50 % des cancers pourraient être prévenus grâce à des changements de comportements et à la mise en œuvre des stratégies de prévention basées sur des données probantes et l'expérience clinique à notre disposition⁸. Compte tenu des initiatives déjà lancées par l'Institut dans la lutte contre le tabagisme et s'appuyant sur les précédentes recommandations du Conseil scientifique international, l'Institut élargira la recherche sur la prévention du cancer à d'autres facteurs importants liés au mode de vie, comme la consommation d'alcool et l'obésité, ainsi que sur les facteurs de risques environnementaux.

L'un des premiers objectifs est de promouvoir une recherche fondamentale d'excellence et pluridisciplinaire sur l'évaluation des risques. Par ailleurs, il est essentiel de développer des programmes européens, notamment pour accroître la puissance des résultats, soutenir et accélérer la mise en œuvre des politiques d'action européennes.

Plus spécifiquement, pour les facteurs de risques comportementaux, il est important de mieux connaître, définir et évaluer les attitudes et les comportements. Les neurosciences ainsi que les études internationales en sciences humaines et sociales peuvent également appuyer et renforcer les connaissances en faveur de la recherche en promotion de la santé.

Concernant les facteurs de risques environnementaux, sujet de préoccupation pour nos concitoyens, l'une des priorités doit porter sur le soutien à la recherche environnementale notamment sur les expositions (épidémiologie moléculaire notamment) pour faciliter la prise de décision, aussi bien individuelle que politique et créer un environnement sanitaire favorable.

Par ailleurs, l'infection par certains virus, bactéries et parasites a été identifiée comme un facteur de risque élevé pour certains types de cancer. À ce jour, une dizaine d'agents pathogènes ont été identifiés comme étant cancérigènes par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). En France, 4 % des cancers seraient dus à des agents infectieux (3,6 % chez les hommes et 4,6 % chez les femmes), alors qu'en Europe et dans les pays en voie de développement, cette part est de 7 % et de 23 %, respectivement. Ces cancers sont évitables par la mise en place de mesures de prévention adaptées. Ces observations mettent en évidence le besoin de soutenir la recherche sur les maladies infectieuses pour identifier de nouveaux facteurs cancérigènes et développer de nouveaux vaccins.

Enfin, afin de permettre une plus grande réactivité vis-à-vis de nouveaux facteurs de risques potentiels ou des changements sociétaux, il semble nécessaire de mettre en place un groupe permanent d'experts internationaux qui serait chargé d'alimenter et d'impulser la stratégie de recherche d'initiatives innovantes en matière de prévention.

PRÉVENTION SECONDAIRE

Centrée sur le dépistage, la prévention secondaire permet aussi, grâce au diagnostic précoce, de réduire la prévalence des cancers.

RENFORCER LA RECHERCHE EN PRÉVENTION PRIMAIRE :

- promouvoir une recherche fondamentale d'excellence et pluridisciplinaire sur l'évaluation des risques ;
- facteurs de risques comportementaux : évaluer les attitudes et les comportements ;
- soutenir la recherche sur les facteurs de risques environnementaux ;
- soutenir la recherche sur les maladies infectieuses pour identifier de nouveaux facteurs cancérigènes et développer de nouveaux vaccins ;
- mettre en place un groupe permanent d'experts internationaux chargé d'alimenter et d'impulser la stratégie de recherche d'initiatives innovantes en matière de prévention.

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

**SOUTENIR
LA RECHERCHE
EN PRÉVENTION
SECONDAIRE
DE FAÇON INTER
ET PLURIDISCIPLINAIRE :**

- mobiliser la recherche pour permettre une meilleure appréhension des comportements afin d'adopter une démarche plus appropriée et ainsi favoriser l'adhésion des personnes au dépistage ;
- identifier les personnes à haut risque ;
- développer de nouveaux modèles de dépistage et de prévention pour les cancers héréditaires, la désescalade thérapeutique, les rechutes, etc. ;
- soutenir la recherche sur les préneoplasies ;
- poursuivre et innover les efforts au niveau européen et international ;
- développer des outils dédiés à l'évaluation de la détection précoce.

Ainsi, l'une des priorités est de mobiliser la recherche en sciences humaines et sociales pour permettre de mieux comprendre les réticences, les lever et favoriser l'adhésion des personnes au dépistage, notamment dans le cadre de programmes nationaux existants, ou à venir.

Par ailleurs, il est aussi fondamental de soutenir la recherche en faveur de l'amélioration des connaissances et du développement d'outils pour identifier les personnes à haut risque. Par exemple, développer de nouveaux modèles de dépistage et de prévention pour les cancers héréditaires tout en soutenant une recherche de validation des marqueurs nouvellement identifiés (génomique fonctionnelle, charge mutationnelle, etc.).

Enfin, la recherche dédiée à l'amélioration de nos connaissances sur l'évolution naturelle de la maladie doit être prioritaire pour :

- développer des outils et des méthodologies de détection précoce (recherche sur les préneoplasies) ;
- développer la recherche sur les tests prédictifs permettant la désescalade thérapeutique ;
- limiter le surdiagnostic.

Ces efforts et initiatives devront également être promus aux niveaux européen et international.

L'ensemble de ces initiatives doit permettre de développer une prévention personnalisée.

Prévenir les séquelles et améliorer la qualité de vie

Si, grâce aux progrès de la recherche, le taux de guérison a fortement augmenté au cours de ces vingt dernières années, la maladie demeure une épreuve difficile aux conséquences graves sur tant au niveau physiques que psychologiques.

Par conséquent, afin de prévenir et limiter les séquelles et améliorer la qualité de vie, il est primordial de promouvoir les études portant sur les validations de dose et sur la durée de traitement (phase III de désescalade thérapeutique/phase IV de suivi à long terme). Plus généralement, l'Institut propose de renforcer et de soutenir

PRÉVENIR LES SÉQUELLES ET AMÉLIORER LA QUALITÉ DE VIE :

- soutenir une recherche clinique visant à l'optimisation des traitements ;
- identifier et définir les cancers et les thérapies responsables d'effets secondaires notables ;
- soutenir la recherche en biologie sur les effets secondaires et les toxicités des nouvelles thérapies (pharmacogénomique, etc.) ;
- prévenir et traiter les séquelles présentées par les anciens patients atteints d'un cancer pédiatrique ;
- promouvoir et soutenir la recherche sur les soins de soutien en vue d'une recherche interdisciplinaire ;
- définir des échelles de mesure de la qualité de vie adaptées ;
- étudier les modalités d'organisation du suivi, de la surveillance et du traitement des séquelles ;
- soutenir la recherche interventionnelle en santé des populations ;
- soutenir l'*empowerment* des patients.

nir une recherche clinique visant à l'optimisation des traitements et donc d'adapter également le design des essais cliniques.

En parallèle, des avancées thérapeutiques, il est important d'identifier et de définir les cancers et les thérapies responsables d'effets secondaires notables, ainsi que de soutenir la recherche en biologie et la recherche translationnelle sur les effets secondaires, les toxicités pouvant être présentées par les nouvelles thérapies, etc. Ces recherches devront également permettre de prévenir les risques de récurrences.

En outre, la recherche sur les soins de soutien doit être soutenue en vue de développer une recherche clinique pluridisciplinaire en médicoéconomie et en sociologie. Ces études permettront également de définir des échelles de mesure de la qualité de vie adaptées aux différents cancers (âges, genre, thérapie, survie sans handicap, etc.), mais aussi, par exemple, de traiter et prévenir les problèmes de fertilité des anciens patients atteints d'un cancer pédiatrique.

Ces objectifs soulignent le besoin d'étudier les modalités d'organisation du suivi, de la surveillance et du traitement des séquelles en y associant les patients, qui doivent être acteurs de l'ensemble du continuum de la recherche en cancérologie.

Enfin, la recherche interventionnelle en santé des populations sera plus particulièrement soutenue, notamment dans les domaines du retour à l'emploi, de l'éducation des patients et du rétablissement.

Cibler les cancers de mauvais pronostic

Malgré les avancées, certains cancers n'enregistrent encore aucune amélioration : cancer du pancréas, tumeurs du système nerveux central, cancer de l'œsophage, de l'estomac ou encore foie, par exemple.

C'est pourquoi il est primordial de soutenir la recherche afin d'acquérir plus de connaissances sur les cancers de mauvais pronostic, de renforcer la recherche en cancérologie dans les domaines faiblement développés et de soutenir les études sur la dormance et la résistance des cellules tumorales. De plus, ces recherches en biologie du cancer devront être associées au développement d'outils spécifiques pour le suivi de ces cancers.

Plus spécifiquement, il faudra identifier, localisation par localisation, les axes de recherche d'intérêt et mobiliser les autres disciplines scientifiques. Par exemple, la mortalité du cancer du pancréas est principalement due à son diagnostic tardif, la recherche devra permettre de développer des moyens de détection précoce (biologie de la tumeur, identification de marqueurs, biopsies liquides, etc.).

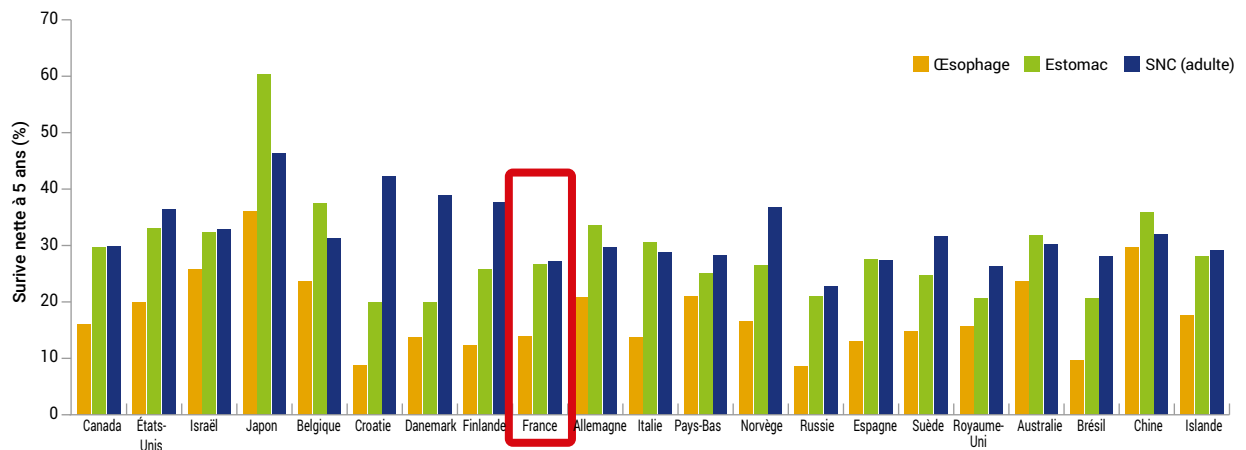
Par ailleurs, certains taux de survie diffèrent d'un pays à l'autre, plus particulièrement pour les cancers de l'estomac, de l'œsophage et du système nerveux central qui sont plus élevés au Japon⁹ (Figure 48). Ces observations soulignent le besoin de partage d'expérience et de transfert de connaissances avec certains de nos partenaires afin d'améliorer la prise en charge en France.

CIBLER LES CANCERS DE MAUVAIS PRONOSTIC :

- augmenter les connaissances sur ces tumeurs ;
- développer des outils spécifiques pour le suivi des cancers de mauvais pronostic ;
- identifier, localisation par localisation, les axes de recherche d'intérêt ;
- promouvoir des innovations thérapeutiques adaptées et accélérées : passer de la médecine de précision à des soins personnalisés ;
- adapter les essais cliniques aux faibles populations concernées ;
- renforcer la recherche sur les soins palliatifs, le système de santé, le bien-être du patient et de la famille, etc. ;
- soutenir la mise en place d'associations de soignants et d'aidants pour renforcer l'accompagnement ;
- poursuivre les efforts et innover au niveau européen/international.

9. Allemani C. et al. (2018). Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3) : analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet* 2018 Mar 17 ;391(10125):1023-1075. doi : 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.

■ FIGURE 48
SURVIE NETTE À 5 ANS CHEZ LES PATIENTS DIAGNOSTIQUÉS ENTRE 2010
ET 2014 (ÉTUDE CONCORD-3)



Les connaissances acquises devront également faciliter le développement de nouvelles thérapies, plus spécifiques pour ces tumeurs et permettre l'évolution de la médecine de précision à des soins personnalisés. Les essais cliniques devront avoir une envergure européenne afin, notamment, de renforcer la robustesse des résultats.

De plus, il est primordial de considérer l'accompagnement des patients. Ainsi, il est envisagé de renforcer la recherche en sciences humaines et sociales dans des domaines de recherche faiblement développés en cancérologie (soins palliatifs, système de santé, bien-être du patient et de la famille, etc.) et de soutenir la mise en place d'associations de soignants et d'aidants pour les cancers de mauvais pronostic.

L'ensemble de ces efforts et de ces innovations seront portés aux niveaux européen et international.

De par ces actions, l'Institut cible une amélioration de la survie nette à 5 ans d'au moins 50 % pour les cancers de mauvais pronostic à l'horizon 2030.

Rendre la France attractive pour la recherche et l'innovation

Afin de remplir ces différents objectifs, il est nécessaire de mettre en place les cadres nécessaires favorisant l'expertise et le développement de carrière en France.

En effet, soutenir de jeunes chercheurs, leur mobilité, et préparer la communauté scientifique aux nouveaux défis, dus notamment aux innovations technologiques, est primordial afin de s'assurer une expertise et une recherche de qualité. En parallèle, les formations pluridisciplinaires et les interactions interdisciplinaires, notamment grâce au soutien de réseaux et d'infrastructures spécifiques, permettront de renforcer la visibilité et la dynamique de la recherche en cancérologie française.

Plus spécifiquement, concernant la recherche sur les cancers pédiatriques, des adolescents et jeunes adultes, il apparaît nécessaire de soutenir et renforcer la coopération grâce aux infrastructures de recherche clinique bien établies, aux systèmes d'information, aux groupes de référence et aux réseaux de recherche sur les cancers pédiatriques. Ceux-ci pourraient constituer un réseau fournissant la masse critique nécessaire.

Par ailleurs, l'INCa soutient la mise en place de Living lab en cancérologie (laboratoire d'innovation ouverte) où tous les acteurs (publics, privés, patients, usagers, etc.) contribuent au processus de recherche et d'innovation.

De par son statut d'agence d'état, l'Institut national du cancer poursuivra et renforcera son implication dans la construction de programmes internationaux, notamment sur des questions d'actualité.

RENDRE LA FRANCE ATTRACTIVE POUR LA RECHERCHE ET L'INNOVATION :

- soutenir les jeunes chercheurs et attirer les jeunes talents ;
- promouvoir la formation transdisciplinaire et encourager l'expertise scientifique face aux nouveaux challenges et aux innovations en cancérologie ;
- développer la recherche internationale et soutenir un réseau de jeunes chercheurs en sciences humaines et sociales ;
- structurer la recherche en pédiatrie, organiser et structurer le partage de données ;
- harmoniser avec les actions en cours dans le domaine de la recherche sur le cancer chez l'enfant ;
- rendre visible la recherche sur le cancer en France.

4

Annexes

- Principales recommandations du conseil scientifique international et bilan des réalisations **117**
- Common scientific outline **127**
- Gestion opérationnelle et scientifique des appels à projets de l'INCa **129**

PRINCIPALES RECOMMANDATIONS DU CONSEIL SCIENTIFIQUE INTERNATIONAL ET BILAN DES RÉALISATIONS

Recommandations

2007

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

Actions réalisées :

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

2012 : évaluation du programme de formation en recherche translationnelle.

2012-2015 : labellisation de 13 intergroupes coopérateurs.

2017 : labellisation de 11 intergroupes coopérateurs.

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

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

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

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

- biologie et sciences du cancer ;
- recherche translationnelle, cofinancé par la DGOS ;
- recherche clinique, opéré par l'INCa et financé par la DGOS ;
- recherche en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique.

Initiatives stratégiques et programmes thématiques spécifiques lancés en fonction des priorités de recherche.

Recommandations

2008

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

Actions réalisées :

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

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

Soutien récurrent à la formation en recherche translationnelle depuis 2008.

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

Organisation de congrès nationaux et internationaux :

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

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

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

2016 : rapport en ligne sur la médecine de précision.

Publications de rapports :

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

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

Recommandations

2009

- Actions réalisées Nous recommandons la définition des critères de centres d'excellence (comparables aux centres d'excellence pour le cancer en Europe et en Amérique du Nord) et la mise en place de procédures de soumission et d'évaluation avant de lancer les appels d'offres nationaux.
- Actions réalisées Nous encourageons l'INCa à travailler en étroite relation avec les associations caritatives dédiées au cancer pour optimiser les financements de programmes stratégiques de recherche.
- Actions réalisées Nous recommandons le développement d'une stratégie spécifique dans le domaine de la recherche en prévention qui inclut l'ensemble des sciences de population (sciences comportementales et sciences sociales, épidémiologie, santé publique, statistique, économie...).

Actions réalisées :

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

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

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

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

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

2012-2017 : cofinancement des essais cliniques de phase précoce sur les molécules innovantes, en partenariat avec la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer.

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

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

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

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

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

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

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

Recommandations

2010

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

Actions réalisées :

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

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

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

2011 : programme de recherche en Physique, mathématiques et sciences de l'ingénieur appliquées au cancer ;

2012 : programme de recherche en Biologie des systèmes ;

2013 : programme de recherche Épigénome et cancer.

2011

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

Actions réalisées :

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

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

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

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

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

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

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

Recommandations

2012

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

Actions réalisées :

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

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

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

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

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

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

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

Recommandations

2013

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

Actions réalisées :

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

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

2016 :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2016 : lancement du programme AcSé-eSMART, financé en partenariat avec la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer et l'association « Imagine for Margo ».

Recommandations

2014

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

Actions réalisées :

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

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

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

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

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

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

2017 : augmentation du prix du paquet de cigarettes.

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

Recommandations

2015

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

Actions réalisées :

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

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

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

Recommandations

2016

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

Actions réalisées :

2010-2015 : labellisation des CLIP².

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

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

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

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

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

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

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

Recommandations

2017

- Le Conseil est heureux et désireux de jouer un rôle consultatif plus stratégique et est en faveur de la constitution de groupes d'action ad hoc sur des sujets stratégiques spécifiques.
- Le Conseil souligne la nécessité d'une évaluation systématique de l'impact et du retour sur investissements des programmes de recherche financés par l'INCa (le Rapport scientifique 2017 devrait inclure certaines de ces analyses).
Un rapport spécifique portant sur l'impact des financements de la recherche de l'INCa devrait être présenté dans les deux prochaines années, sous la forme d'un projet en 2018 et un rapport final en 2019.
- S'appuyant sur les progrès réalisés dans la recherche sur la lutte antitabac, le Conseil recommande d'élargir la recherche en prévention pour y inclure les trois principaux facteurs de risques comportementaux modifiables que sont l'obésité, l'alcool et l'inactivité physique.

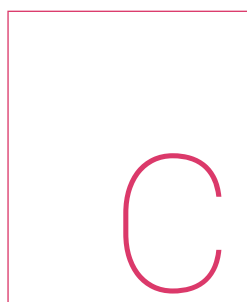
Actions réalisées :

Un premier groupe d'action du Conseil scientifique international a été mis en place afin de définir une feuille de route stratégique pour les cancers pédiatriques.

La maquette et le contenu du Rapport scientifique ont été retravaillés permettant la présentation des évolutions des financements ainsi que des comparaisons des investissements, appréciés par le Conseil scientifique international.

L'INCa organise un congrès international sur la recherche interventionnelle en santé des populations notamment pour renforcer et soutenir les discussions et le développement de projets de recherche innovants, notamment sur les facteurs de risques comportementaux.

COMMON SCIENTIFIC OUTLINE



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

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



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

Les agences partagent l'information sur leurs différents financements grâce à une classification scientifique commune, la classification CSO (Common Scientific Outline), pour faciliter la mise en commun et l'évaluation des données entre les différentes organisations impliquées. La CSO est un système de classification qui s'articule, pour le cancer, autour de sept catégories générales d'intérêt scientifique :

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

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

LES DIFFÉRENTES CATÉGORIES SONT :

● CSO 1 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

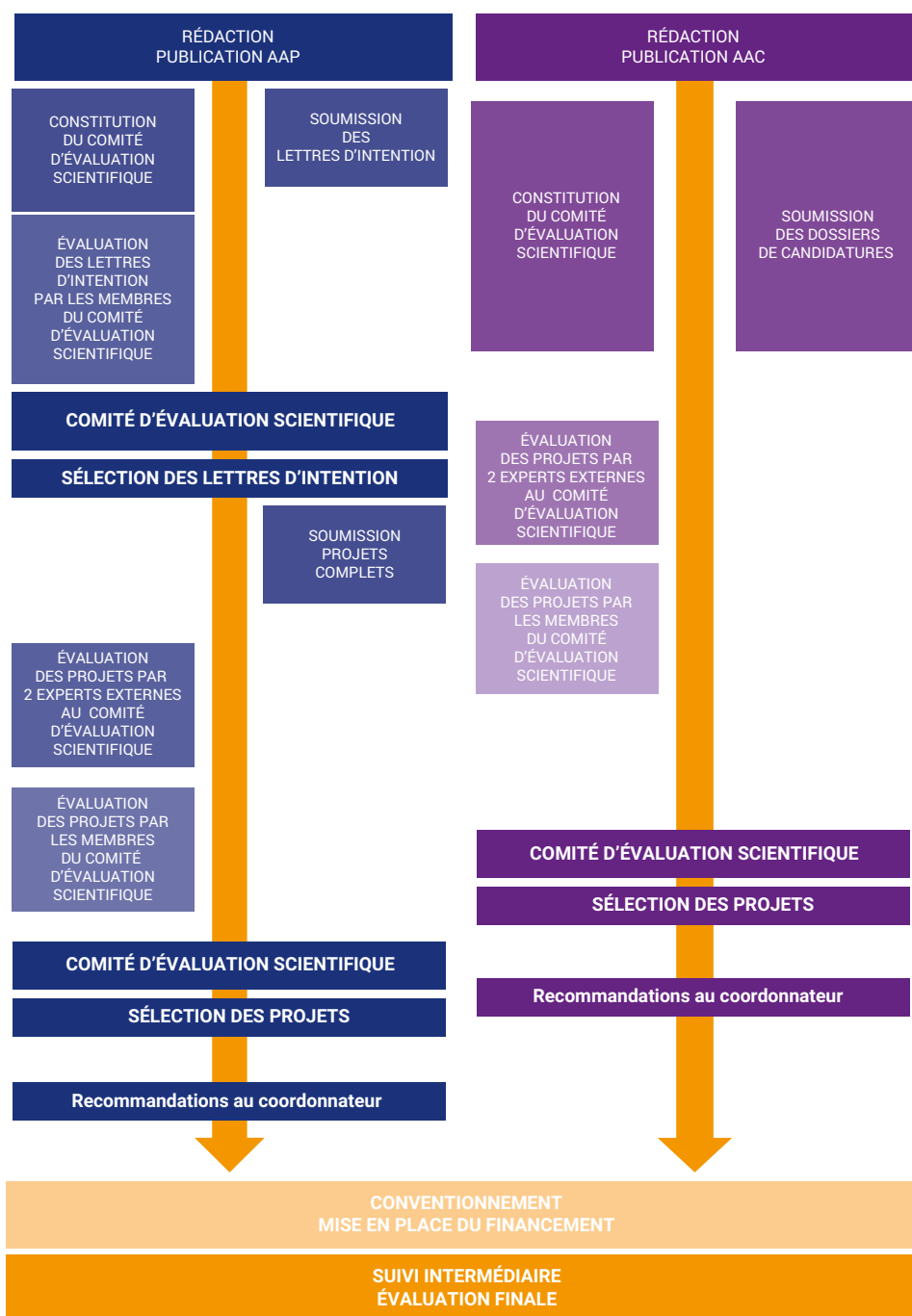
● CSO 6 Lutte contre le cancer, survie et résultats de recherche

- 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

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





52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

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

Publié par l'Institut national du cancer
Tous droits réservés – Siren 185 512 777
Conception : INCa
Réalisé par Desk
ISBN : 978-2-37219-514-0
ISBN net : 978-2-37219-515-7

DEPÔT LÉGAL DÉCEMBRE 2019



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

Tél. +33 (1) 41 10 50 00

Pour plus d'information e-cancer.fr