

15 ans de recherche sur le cancer en France

Une trajectoire
de progrès
sans précédent:

et maintenant ?

15ans
de recherche
sur le cancer en France

Une trajectoire
de progrès
sans précédent:

et maintenant?

Pr Fabien Calvo

Université Paris Diderot
Institut Gustave Roussy- Villejuif

**Directeur Scientifique
de l'INCa de 2007 à 2014**

Pr Dominique Maraninchi

Aix-Marseille Université
Institut Paoli-Calmettes-Marseille

**Président de l'INCa
de 2006 à 2011**

Remer- ciements

Les auteurs du rapport tiennent à remercier l'INCa pour son support, l'accès à de nombreuses données et à l'indépendance assurée aux auteurs. Plus spécifiquement, nous remercions pour leur aide amicale et leurs contributions Guy-Robert Auleley, Karima Bourougaa, Christine Chomienne et leurs équipes.

Nous remercions les nombreuses personnalités qui ont accepté d'être auditées dans les phases de réflexion sur le sujet du rapport et notamment Daniel Louvard, Président du Conseil scientifique de l'INCa et Institut Curie, Madame Patricia Blanc, Présidente d'Imagine for Margo, Alexander Eggermont, Directeur général de Gustave Roussy, Patrice Viens, Directeur général de l'Institut Paoli-Calmettes et Président d'Unicancer, Jacqueline Godet, Présidente de la Ligue contre le cancer, Jacques Raynaud, Président d'honneur de la Fondation ARC, Antoine Petit, PDG de l'Inria, François Sillion, directeur général délégué à la science, Inria, Jean-Paul Moatti, PDG de l'IRD, Jean Charles Soria, Département innovation thérapeutique et essais précoces (DITEP) de Gustave Roussy, Jean-Paul Borg, Directeur du Centre de recherche en cancérologie de Marseille, Geneviève Almouzni, Directeur du Centre de recherche de l'Institut Curie, Didier Raoult, directeur de l'IHU Méditerranée Infection, Hervé Chneiweiss, Président du Comité d'éthique de l'Inserm, CNRS UMR 8246, Inserm U1130, Institut de Biologie Paris-Seine, Philippe Ravaut, Inserm UMR1153, Centre de recherche épidémiologie et statistique Sorbonne Paris Cité.

Précaution liminaire

Les analyses et positions des auteurs n'engagent en aucune manière les personnes auditées, ni l'INCa.

Introduction **6**

Annexes **38**

- I. Lettre de mission 39
- II. Étude bibliométrique-Synthèse 41
- III. Indicateurs brevets-Synthèse 42

Sommaire

I. Quinze ans de recherche contre le cancer en France	12
1. Une recherche finalisée, mobilisant -et intégrant- un nombre croissant de disciplines scientifiques	13
2. Une recherche dynamique et fructueuse, comme illustré par l'évolution des publications scientifiques	14
3. Une démarche de recherche « intégrée », orientée vers « les personnes » atteintes de cancers	15
4. La priorisation de l'investissement dans la recherche de transfert	18
• Du rôle structurant des plateformes de génétique moléculaire	18
• Du transfert de la recherche à la pratique clinique	19
• Les bases de données clinicobiologiques et la participation Française aux consortiums internationaux d'analyse du génome tumoral	19
• Transfert entre recherche et industrie	19
5. L'amplification de la recherche clinique sur le cancer	20
6. Des évolutions déterminantes dans le pilotage, la gouvernance et l'installation d'infrastructures de recherche sur le cancer	22

II. Quinze ans après, quelles perspectives pour la recherche contre le Cancer?	26
1. L'enjeu contemporain de la prévention des cancers: plus de recherche fondamentale et de recherche interventionnelle. La prévention secondaire: des diagnostics précoces de plus en plus précis débouchant sur des prises en charge personnalisées.	28 29
2. Vers de nouvelles approches de la recherche diagnostique et thérapeutique.	30
• L'expansion de l'accès à de nouveaux médicaments, mieux ciblés sur la biologie individuelle des patients atteints de cancers	30
• Des traitements locorégionaux de plus grande précision	31
3. De la recherche sur l'analyse de « données à grande échelle » (Big Data) à leur intégration dans la cancérologie clinique	31
• Gestion et intégration de données complexes	31
• L'implémentation des innovations dans la pratique clinique doit intégrer un investissement de grande ampleur dans la formation professionnelle et l'éducation sanitaire	32
4. Vers une démocratie sanitaire « de proximité », pratiquée au quotidien	33
5. De nouvelles visions et pratiques de la recherche clinique thérapeutique	33
6. Pilotage, gouvernance et financement de la recherche Française sur le cancer: des inflexions préoccupantes?	35

15ans
de recherche
sur le cancer en France

Une trajectoire
de progrès
sans précédent:

et maintenant?

Intro- duction

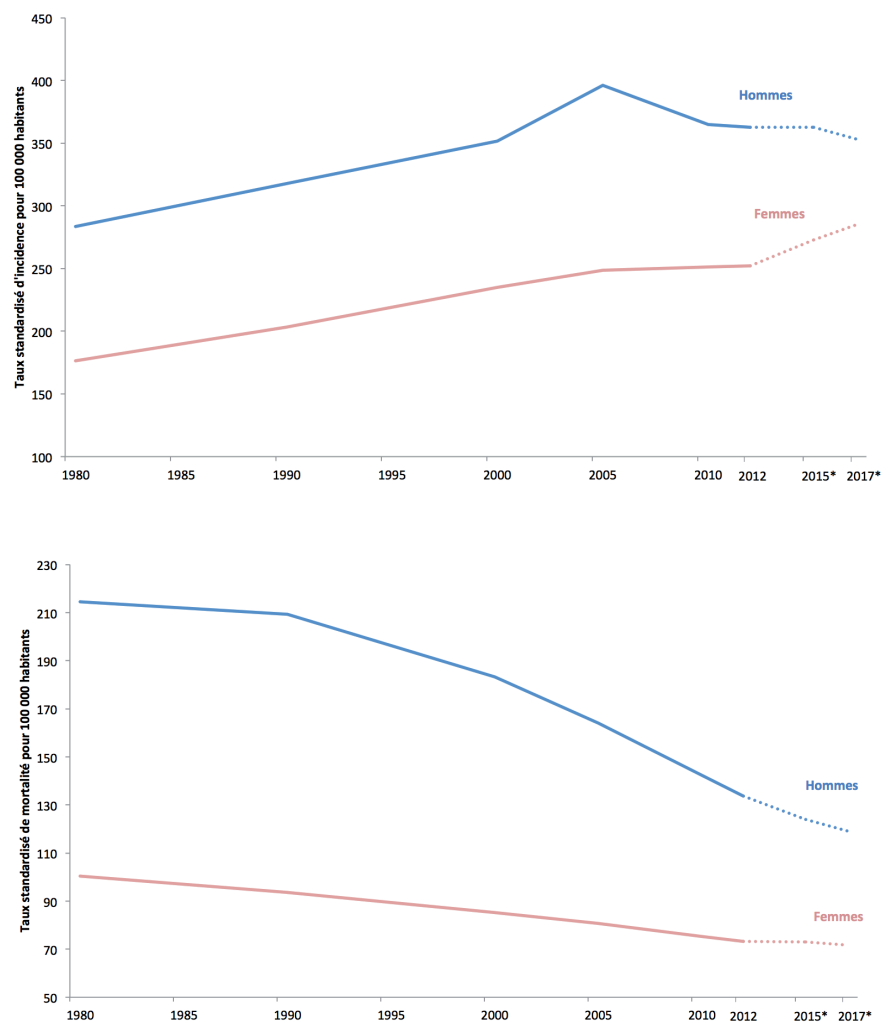
Dès 2003, la lutte contre le cancer en France s'est structurée sous l'impulsion du président de la République au travers de la mise en œuvre du Plan cancer 2003-2007. Depuis, deux autres plans présidentiels se sont succédé qui s'achèveront en 2019. Ils visent avant tout à répondre aux légitimes attentes des patients, de la société et des pouvoirs publics face à l'ampleur de ce fléau: comment faire pour guérir plus de malades et contenir, voire réduire, l'augmentation du nombre de cas? Dès le premier de ces Plans, il a été considéré que le périmètre d'action devait être large et intégrer de façon synergique plusieurs dimensions, de la recherche aux soins, de la réduction des risques de survenue jusqu'au diagnostic précoce. Il a de même été postulé que des crédits dédiés devraient être affectés à toutes les composantes de la maladie, mobilisant diverses approches et l'ensemble des acteurs. Ces défis étaient majeurs — et le restent — à la fois scientifiques, sanitaires et sociétaux. Fait original et marquant, compte tenu de la dimension de l'enjeu, l'engagement au plus haut niveau de l'État par les présidents de la République a permis d'imposer l'approche globale requise, de garantir la mobilisation des nombreux ministères concernés et de soutenir l'ensemble des acteurs de terrain.

Parmi les mesures emblématiques, on doit retenir la création d'une nouvelle agence de pilotage, de coordination et de financement des Plans d'actions, l'Institut national du cancer (INCa). Cette agence, dotée à parts égales par les ministères de la Santé et de la Recherche, intègre dans sa gouvernance de groupement d'intérêt public l'ensemble des parties prenantes, les deux composantes ministérielles, l'assurance maladie, les fédérations hospitalières, les associations et représentants des usagers. La durée « sans limite » fixée par la loi au groupement en assure la stabilité tant que ses crédits sont maintenus. Ce format original et quasi unique a contribué à positionner l'INCa comme une agence de coordination efficiente et responsable des évolutions de la lutte contre le cancer en France. Comme l'Agence nationale de recherche sur le sida (ANRS), mais aussi au-delà du périmètre de la recherche, l'INCa a pu déployer une stratégie globale pour assurer un continuum d'actions intégrées de la recherche jusqu'à la prévention, le diagnostic précoce, la qualité des soins, l'information des patients et des publics.

En France, les cancers restent la première cause de mortalité devant les maladies cardiovasculaires. Entre 2000 et 2012, leur taux d'incidence (nombre de nouveaux cas par an pour 100 000 habitants) se stabilise chez les hommes (-1 %), alors qu'il est en augmentation chez les femmes (+9 %). La mortalité a baissé nettement, de manière plus importante

chez les hommes: -28 % contre -15 % chez les femmes¹. Compte tenu de l'augmentation de la population et de son vieillissement, le nombre de décès dus au cancer reste malheureusement stable depuis plusieurs années (Figure 1). En 2017, il est estimé à 150 000, dont 84 000 chez l'homme et 66 000 chez la femme². Attribuer ces évolutions aux seuls plans de santé publique, dont les Plans cancer, reste hasardeux mais il est indiscutable que des éléments majeurs tels que l'accès à des diagnostics précoces, l'accès large de la population à l'innovation et l'uniformisation des soins de qualité ont progressé depuis le début des Plans cancer. Ces dernières décennies sont de fait marquées par l'amélioration de l'espérance de survie de plusieurs cancers fréquents (Figure 2). L'amélioration des prises en charge thérapeutiques est notamment illustrée par l'évolution du pronostic des cancers pédiatriques dont le taux de mortalité est passé de 38 % à 18 % en 25 ans^{3,4}.

FIGURE 1. IMPACT DU CANCER EN FRANCE: INCIDENCE ET MORTALITÉ



1. Évolution de l'incidence et de la mortalité tous cancers entre 1980 et 2012 (HCL/Francim/Invs/INCa, 2016)
2. Projection de l'incidence et de la mortalité en France métropolitaine en 2017, rapport technique (Santé publique France/INCa/Francim/HCL, 2017)
3. En oncologie pédiatrique le diagnostic précoce et la prévention ont un impact très limité
4. La survie des enfants et adolescents atteints de ces cancers s'est améliorée de manière très significative ces dernières décennies et dépasse aujourd'hui les 80 %. Chez les enfants, la survie globale sur la période 2000-2011 est estimée à 92 % à 1 an et à 82 % à 5 ans, tous types de cancers et tous âges confondus. Chez les adolescents, la survie étudiée sur des cas diagnostiqués de 2000 à 2004 est estimée à 94,5 % à un an et 81,8 % à 5 ans

*projections / Source: Institut national du cancer, 2018

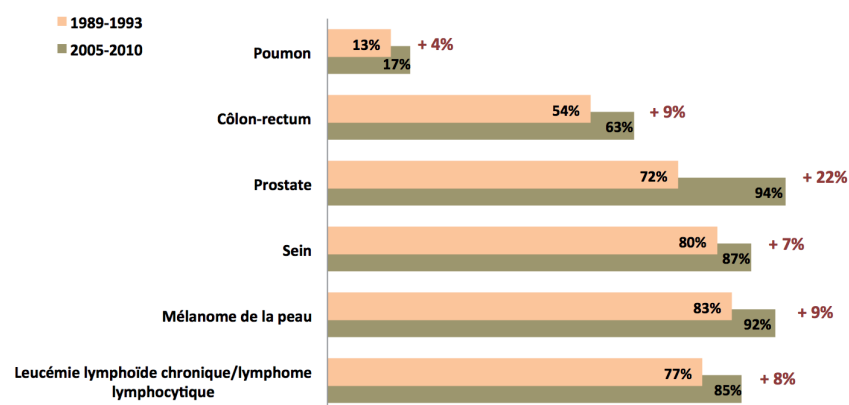
Les Plans cancer ont accéléré le rythme des évolutions des soins et du parcours du patient, avec des innovations marquantes saluées en France et dans le monde : citons l'obligation de consultation d'annonce, les réunions de concertation pluridisciplinaires, le programme de soins établi et partagé avec le patient et son médecin traitant, les consultations de fin de traitement, une meilleure prise en compte de la vie après le cancer, le retour au travail et l'assurabilité, etc.^{5,6}

Les campagnes de communication ont également contribué à changer les représentations de la maladie pour les patients eux-mêmes et les publics en général et ont participé à l'évolution des relations entre les patients, les soignants et la société. Les critères quantitatifs et qualitatifs qui autorisent ou interdisent la pratique de nombreux actes chirurgicaux, d'irradiation ou de chimiothérapie ont modifié durablement la prise en charge des patients sur l'ensemble du territoire. D'autres mesures de coordination menées dans le cadre des soins ont facilité l'accès aux pratiques innovantes. Nos concitoyens ont ainsi accès à des consultations de génétique du cancer et à des tests gratuits pour la génétique constitutionnelle et tumorale permettant un accès facilité aux traitements ciblés. Le nombre de tests pratiqués « en vie réelle » permet d'estimer que l'ensemble des patients susceptibles d'en bénéficier a pu très rapidement et effectivement y avoir accès sur le territoire national^{7,8}.

Les Plans cancer ont ainsi comporté des actions remarquables et visibles dont le déploiement a été contrôlé, mais dont l'évaluation de l'impact n'a pas été toujours suffisamment anticipée : coût, critères de bénéfices attendus, diffusion territoriale et selon les catégories sociales et économiques, audience, partage, survie, etc. L'analyse a posteriori ne fournit donc que des arguments indirects et globalisés des retombées des actions menées.

Le présent rapport vise à éclairer plus spécifiquement les efforts de recherche réalisés dans le domaine du cancer ces dernières années. L'INCa a considérablement modifié le pilotage, le financement et l'organisation de la recherche sur le cancer, à travers des fonds propres (alloués à parts égales par les ministères de la Santé et de la Recherche), mais aussi en synergie et en association avec le ministère de la Santé, l'Inserm, et les grandes organisations caritatives (Fondation ARC pour la recherche sur le cancer et Ligue contre le cancer). En effet, l'INCa a soutenu la coordination et la structuration du paysage de la recherche en France par la création, la labellisation et le soutien à de nouvelles infrastructures (8 Sites de recherche intégrée, 16 centres d'essais cliniques de phase précoce pour adultes et enfants, 7 Cancéropôles régionaux, 13 intergroupes coopérateurs cliniques nationaux de spécialistes d'organes, etc.). Par ailleurs, l'INCa propose à la communauté scientifique des appels

FIGURE 2. SURVIE NETTE STANDARDISÉE À 5 ANS POUR LES CANCERS LES PLUS FRÉQUENTS



Source : Institut de veille sanitaire, 2016

5. <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner>

6. Décret n° 2017-173 du 13 février 2017 précisant les modalités d'information des candidats à l'assurance-emprunteur lorsqu'ils présentent du fait de leur état de santé ou de leur handicap un risque aggravé

7. Nowak F., Soria J.C., Calvo F. (2012) Tumour molecular profiling for deciding therapy-the French initiative. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012 Jul 10;9(8):479-86. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.42. Review

8. Andre F., Nowak F., Arnedos M., Lacroix L., Viens P., Calvo F. (2012). Biomarker discovery, development, and implementation in France: a report from the French National Cancer Institute and cooperative groups. *Clin Cancer Res*. 2012 Mar 15;18(6):1555-60. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2201

à projets récurrents évalués par des jurys internationaux. Le programme de recherche de l'Institut a ainsi contribué à fournir un cadre favorable pour initier, encourager et soutenir la recherche au plus haut niveau de compétitivité internationale.

Il est souvent hasardeux de faire le lien entre la recherche d'amont et ses retombées médicales et sociales; les auteurs s'efforcent néanmoins d'apporter des faits et des pistes d'analyses sur l'impact d'une politique globale et suivie à moyen et long termes dans ce domaine.

De toute évidence, ces quinze dernières années auront été marquées par l'avènement de traitements mieux ciblés s'adressant spécifiquement aux événements biologiques qui caractériseraient les cancers et leur environnement. Le génome altéré est de plus en plus décrit à l'échelon de chaque type de cancer et pour chaque individu concerné. Les cellules tumorales présentent également des modifications qui les rendent insensibles aux défenses immunitaires naturelles et développent un réseau nutritionnel anormal perturbant leur vascularisation et leur métabolisme, afin d'adapter les capacités de développement de la tumeur.

Les grandes avancées en biologie du cancer sur le développement et la progression tumorale ont amené à la mise au point de nouvelles classes majeures de médicaments anticancéreux: les thérapies ciblées, les traitements anti-angiogéniques et les immunothérapies. Ces progrès globaux découlent d'investissements publics de recherche initiés dès les années 1990. Les récentes avancées et la révolution technologique laissent prédire un nouveau flux de progrès pour la prochaine décennie qui impactera l'amélioration de la prévention primaire, la précision dans les diagnostics précoces, la prévision du pronostic, de même que des traitements optimisés et personnalisés autorisant d'espérer la guérison d'un — toujours plus — grand nombre de patients.

15ans
de recherche
sur le cancer en France

Une trajectoire
de progrès
sans précédent:

et maintenant?



15ans
de recherche
sur le cancer en France

Une trajectoire
de progrès
sans précédent:

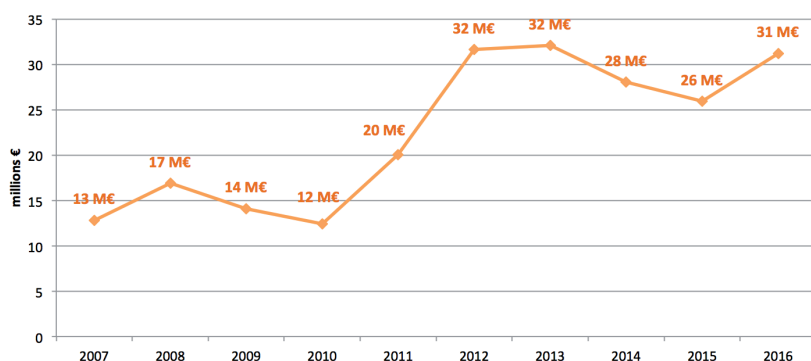
et maintenant?

15 ans de recherche contre le cancer en France

1 Une recherche finalisée, mobilisant — et intégrant — un nombre croissant de disciplines scientifiques

Les Plans cancer se sont attelés à stimuler la recherche au-delà des champs disciplinaires habituels, tels que la recherche fondamentale en biologie ou la recherche clinique. L'accélération du transfert des données expérimentales vers le patient et les soins et le déploiement de l'accès à l'innovation ont été les principales avancées, installées et maintenues depuis 2007 par l'INCa au travers du soutien à des grandes infrastructures telles que les plateformes IBiSA (infrastructures en biologie santé et agronomie), les SIRIC (sites de recherche intégrée sur le cancer), le programme international ICGC (International Cancer Genome Consortium). L'implication de l'INCa dans la recherche sur le cancer repose également sur le soutien de programmes au travers d'appels à projets de recherche libres ou thématiques en recherche fondamentale, clinique, mais aussi plus spécifiquement en recherche de transfert. L'alliance Aviesan et la Direction générale de l'organisation des soins (DGOS) ainsi que les deux principales organisations caritatives en France sur le cancer, la Ligue contre le cancer et la Fondation ARC, se sont engagées aux côtés de l'INCa dans nombre de ces programmes. Les sciences humaines et sociales (dont la psychologie, la sociologie, l'anthropologie, la géographie, l'économie, la philosophie, le droit et l'éthique) ainsi que l'épidémiologie et les disciplines de la santé publique ont pu également être mobilisées dans la recherche sur le cancer au travers d'appels à projets dédiés à ces disciplines, sur des programmes thématiques ou dans le cadre des infrastructures pluridisciplinaires créées par l'INCa (Cancéropôles, SIRIC). Des financements ciblés ont également permis à des mathématiciens, physiciens et informaticiens d'intégrer la thématique du cancer dans leurs travaux grâce à la mise en place d'appels à projets spécifiques. Globalement, un effort financier important a été fait pour que toutes ces disciplines interagissent entre elles (Figure 3).

FIGURE 3. ÉVOLUTION DES AUTORISATIONS D'ENGAGEMENTS FINANCIERS DES PROGRAMMES THÉMATIQUES DEPUIS 2007 (FINANCEMENTS INCA, DGOS ET ITMO CANCER-AVIESAN)



Source : Rapport scientifique 2016 (INCa, 2017)

Parmi les grandes avancées soutenues par ces investissements où la France s'est distinguée pendant ces quinze dernières années, citons des travaux majeurs en génomique du cancer (descriptions des altérations génétiques dans les cancers du sein, du foie et dans des tumeurs pédiatriques), en biologie des cancers (description approfondie de l'apoptose tumorale, de l'autophagie, de l'immunité péri-tumorale, du rôle des microorganismes intestinaux dans la réponse à l'immunothérapie) et les premières démonstrations du bénéfice de thérapies ciblées associées à l'analyse du génome tumoral^{10, 11}. Le champ de l'oncologie a été également très riche avec des découvertes essen-

tielles sur la génétique et la biologie des syndromes myéloprolifératifs, de certaines leucémies et myélodysplasies, débouchant sur des traitements plus efficaces. Certains groupes coopérateurs français sont maintenant reconnus internationalement, rendant probable la guérison prochaine de plusieurs maladies auparavant fatales comme le myélome et plusieurs variétés de lymphomes et de leucémies.

Enfin, l'intégration des sciences humaines et sociales et de l'épidémiologie, notamment dans les programmes SIRIC a permis d'associer des dimensions sociales, humaines et de santé publique dans des travaux essentiels de portée internationale sur l'économie des cancers, la vie après le cancer, la décision partagée, les aspects éthiques de la recherche clinique, et plus généralement sur les nouvelles questions soulevées par la recherche translationnelle^{12, 13, 14}.

2 Une recherche dynamique et fructueuse, comme illustré par l'évolution des publications scientifiques

L'étude bibliométrique réalisée par l'Observatoire des sciences et techniques montre que la production scientifique dans le domaine du cancer est en pleine expansion à l'échelle mondiale : +94 % de publications entre 2003 et 2016 (Annexe II). Cette augmentation est supérieure à celle du total des publications toutes disciplines confondues (+74 %). De plus, la part des publications sur le cancer a progressé de +11 % entre 2003 et 2016. Ces éléments soulignent le dynamisme de la recherche sur le cancer à travers le monde.

Entre 2003 et 2016, si la production scientifique française en recherche biomédicale a globalement augmenté de 12 %, la production scientifique en cancérologie a, quant à elle,

10. Schulze K. et al. (2015). Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. *Nature Genetics*, 47(5):505-511. doi: 10.1038/ng.3252

11. Ferrari A. et al. (2016). A whole-genome sequence and transcriptome perspective on HER2-positive breast cancers. *Nature Communications* 7: 12222. doi: 10.1038/ncomms12222 *Nat Commun*. 2016 Jul 13;7:12222.

12. Enquête VICAN 2, La vie deux ans après un diagnostic de cancer (INCa, 2014)

13. Généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus, étude médico-économique, phase 2 (INCa, 2016)

14. Les cancers en France, édition 2016 (INCa, 2017)

augmenté de +32 % et se situe au premier rang thématique de notre pays (Figure 4). Plus significative encore, la part de publications dans les 1 % des journaux à plus fort impact a évolué de près de +200 % en douze années.

Les grandes avancées de la recherche scientifique sont mondialisées, sans frontières de disciplines ni d'États ou de continents. L'existence, en France, d'une politique nationale contre le cancer active, structurée et aux résultats de plus en plus fructueux a permis une nouvelle lisibilité de la recherche nationale en cancérologie. Les collaborations internationales des équipes françaises sont maintenant plus fréquentes contribuant ainsi à l'accélération de la production de nouvelles connaissances et en amplifiant leur portée et leur impact (Figure 5).

Ces coopérations sont mondiales mais notablement européennes soulignant la mobilisation mais aussi le potentiel de l'espace européen (Figure 6).

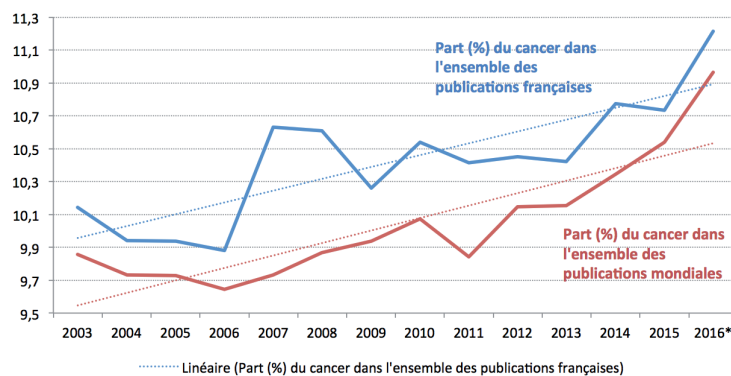
3 Une démarche de recherche « intégrée », orientée vers « les personnes » atteintes de cancers

Cet effort de recherche a été non seulement délibérément finalisé sur le thème cancer mais aussi orienté dans l'analyse et la réponse aux — nombreux — besoins des patients. Cette approche a notamment contribué à éclairer plus concrètement la prise en compte de l'extrême diversité des maladies cancéreuses.

Les programmes d'actions intégrées de recherches (PAIR) de l'INCa sont une illustration de cette volonté et de cette nouvelle pratique: ces programmes ont ainsi mobilisé en 10 ans des sommes conséquentes, près de 43 millions d'euros, dans une recherche vaste et intégrée sur de grandes pathologies (Tableau 1: 74 projets de recherche soutenus dans 9 domaines thématiques).

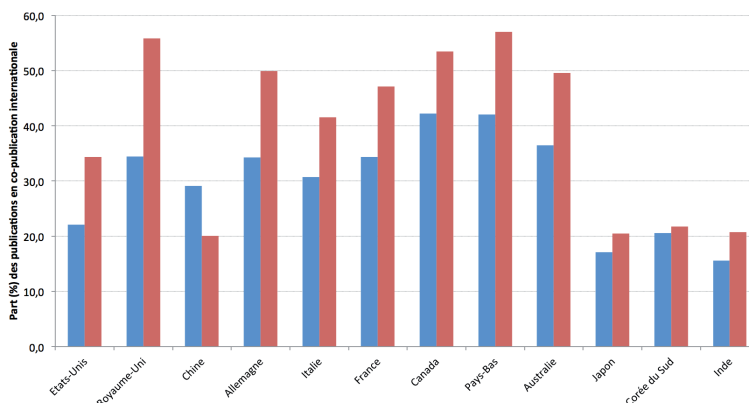
L'analyse de l'impact de telles stratégies nécessitera encore du temps. Elles ont cependant permis d'engager,

FIGURE 4. ÉVOLUTION DE LA PART DES PUBLICATIONS CANCER DANS LES PUBLICATIONS MONDIALES ET FRANÇAISES (%)



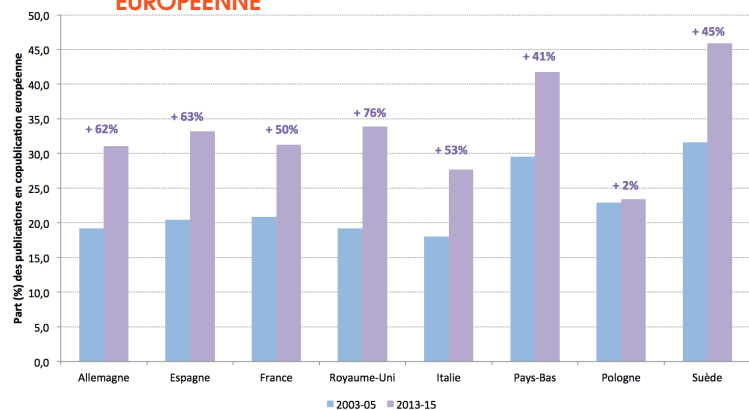
Source : OST-Hcéres 2017

FIGURE 5. ÉVOLUTION DES PUBLICATIONS SUR LE CANCER EN CO-PUBLICATION INTERNATIONALE



Source : OST-Hcéres 2017

FIGURE 6. ÉVOLUTION DES PUBLICATIONS EN CO-PUBLICATION EUROPÉENNE



Source : OST-Hcéres 2017

TABLEAU 1. PROGRAMMES D' ACTIONS INTÉGRÉES DE RECHERCHE (PAIR)

Année	Tumeurs	Financement	Projets retenus
2007	Cancers colorectaux	4,34 M€	14
2008	Lymphomes	5,21 M€	7
2009	Hépatocarcinome	5,96 M€	12
2010	Prostate	5,63 M€	8
2011	VADS	4,13 M€	7
2012	Cancers gynécologiques	3,41 M€	6
2013	Mélanomes	5,12 M€	9
2014	Cancers du sein	3,77 M€	8
2016	Pédiatrie	5,05 M€	3
Total		42,62 M€	74

de décloisonner et fédérer aux côtés de l'INCa, acteurs et institutions partenaires — telles que la DGOS, la Ligue et la Fondation ARC — dans l'identification et le cofinancement des meilleures équipes du territoire aptes à s'engager dans la réponse à ces défis. Ces programmes d'actions de recherche intégrée représentent une approche innovante par notre pays, qui pourrait mériter une extension européenne et mondiale.

La recherche orientée sur les patients atteints de cancers a rapidement illustré la singularité de la personne malade, au sein d'un groupe de patients défini le plus souvent par une même localisation anatomique. C'est grâce à l'analyse de tumeurs de patients, de la réaction — ou non — de leur organisme, de la connaissance de leur évolution que s'est imposée la notion d'individualité bio-pathologique en cancérologie. Les diagnostics moléculaires

de précision ont bouleversé, et parfois effacé, les classifications anciennes des cancers, pour leur substituer une nouvelle définition intégrant la singularité de la biologie de la cellule tumorale et de son microenvironnement chez un individu. En travaillant sur la tumeur de chaque patient, il a été possible de documenter la diversité, mais aussi l'importance de l'hétérogénéité tumorale et de l'instabilité génétique spatio-temporelle. Ces faits ne sont pas que des changements conceptuels. En effet, leur impact sur la prise en charge a dû être rapidement au rendez-vous, notamment pour la prédiction des risques de rechute, pour une optimisation du ciblage thérapeutique, adapté au profil moléculaire du patient et de sa tumeur et à son évolution dans le temps.

De façon très concrète, l'accès massif aux tests biologiques, génétiques et moléculaires sur les tumeurs de patients a permis de rassembler chercheurs et soignants dans un effort de transfert aux soins sans précédent. Cette évolution est plus particulièrement illustrée par la participation de chercheurs à de nouvelles formes de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP), dites moléculaires (21 RCP moléculaires actives en 2016), qui se tiennent sur tout le territoire, et dans lesquelles toutes les possibilités thérapeutiques, y compris expérimentales, sont offertes à un patient particulier.

Enfin, une recherche orientée sur le patient impose inexorablement de faire de l'individu concerné un acteur de la recherche et du progrès. Cette intégration nouvelle du patient « acteur », plutôt que « partenaire », a déjà été amorcée et va entraîner des changements très profonds aussi bien dans la pratique des soins que dans la recherche médicale. L'implication et le rôle actif du patient encouragent et dynamisent de nouvelles approches d'éducation thérapeutique afin d'aboutir à des décisions éclairées et partagées, mais aussi l'expression de nouvelles exigences sociétales dans l'accès au suivi, aux limites et aux bénéfices réels de la recherche.

La recherche en sciences humaines et sociales sur le cancer y a déjà contribué et va avoir un rôle croissant. Elle a notamment permis de mieux comprendre les attentes et les besoins des patients et de leurs proches face à la maladie, mais aussi plus largement face

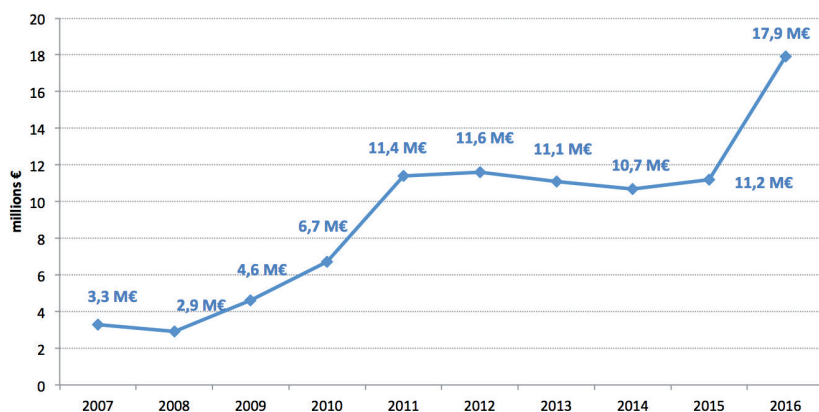
au système de soins. Les apports des dix dernières années ont ainsi porté sur l'analyse des dimensions psychosociales de l'ajustement des individus (patients et proches) face au cancer, sur leurs représentations de la maladie ou sur la relation de soin. C'est dans ce cadre que s'est aussi développé le concept d'éducation thérapeutique du patient, constitué comme un véritable champ de recherche, se fondant sur l'apport de nombreuses disciplines. Citons aussi le rôle structurant de la publication de rapports par des chercheurs associés à l'INCa éclairant l'économie du cancer, la vie pendant et après le cancer, les inégalités sociales face aux cancers^{15, 16}.

Dans le domaine de la surveillance épidémiologique des cancers, ces dernières années ont également été riches d'avancées sur le plan méthodologique (calculs plus fins de l'incidence, de la prévalence partielle et totale, de la survie, survie nette ou 5 ans après le diagnostic, actualisation plus rapide des données), notamment en raison de l'accessibilité aux données médico-administratives (PMSI et données SNIIRAM).

Cette dernière décennie a également vu, en France, l'émergence de la recherche interventionnelle, pour laquelle l'Institut national du cancer a eu une politique volontariste en proposant dès 2011 un appel à projets annuel dédié visant à la réduction des inégalités face au cancer¹⁷. Cette recherche tournée vers l'action peut être comprise comme une recherche permettant de générer des connaissances et des preuves sur les processus, les mécanismes, les effets et les impacts des interventions (que ce soit des pratiques médicales, des politiques publiques ou des programmes de santé publique)¹⁸.

Depuis 2007, le soutien à la recherche en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique appliquée au cancer a été croissant, pour atteindre près de 18 millions d'euros en 2016. Au total, plus de 90 millions d'euros ont été dédiés à ces champs disciplinaires.

FIGURE 7. ÉVOLUTION DES FINANCEMENTS POUR LA RECHERCHE EN SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES, ÉPIDÉMIOLOGIE ET SANTÉ PUBLIQUE APPLIQUÉE AU CANCER (INCa, ITMO CANCER-AVIESAN)



Source : Rapport scientifique 2016 (INCa, 2017)

- 15. Généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus, étude médico-économique, phase 2 (INCa, 2016)
- 16. Cancers professionnels et inégalités sociales (INCa, 2012)
- 17. Recherche interventionnelle en santé des populations: l'expérience de l'INCa. La Santé En Action, (425), 16-18 (Inpes 2013)
- 18. Ruggiero, E. D. et al. (2017). Ottawa Statement from the Sparking Solutions Summit on Population Health Intervention Research. Canadian Journal of Public Health, 107(6):e492-e496. doi: 10.17269/cjph.107.6061

4 La priorisation de l'investissement dans la recherche de transfert

La recherche translationnelle — ou de transfert — se nourrit à la fois de la recherche d'amont — dite fondamentale — et des observations faites dans les soins apportés aux patients — dite recherche clinique —. Les passerelles créées entre ces domaines ont contribué à l'amélioration de la morbidité et de la mortalité des cancers. En effet, très rapidement se sont intégrées dans les soins plusieurs disciplines stimulées par les réunions de concertation pluridisciplinaire. Aux réunions initiales auxquelles participaient chirurgiens, anatomopathologistes, radiothérapeutes et médecins oncologues se sont progressivement agrégées d'autres spécialités renforçant l'interdisciplinarité. L'introduction de la médecine de précision a amené l'intervention de généticiens, de pharmacologues, mais aussi de psychologues et de spécialistes d'organes pour mieux gérer les traitements et leurs effets secondaires inattendus. Les immunologistes, et autres spécialistes (cardiologues, neurologues, endocrinologues, dermatologues, etc.), jouent un rôle de plus en plus important dans le suivi des patients recevant des thérapies ciblées et des immunothérapies. L'introduction de la chirurgie mini-invasive ou robotisée a de même contribué à accélérer l'intervention de spécialistes des nouvelles technologies, des radiologues, des spécialistes de médecine nucléaire, etc. De même, la radiothérapie connaît une phase d'accélération voire de révolution technologique vers des irradiations de « très » haute précision. Ainsi, les concepts de cibles, de doses et de fractionnement ainsi que d'associations à de nouveaux médicaments évoluent, grâce à l'aide des physiciens, des informaticiens et des imageurs.

On voit à travers ces profonds échanges entre disciplines que les nouveaux recours des médecins à la recherche et à la technologie ont autorisé l'introduction accélérée des innovations dans le soin, offertes à des personnes malades, adaptées à la singularité de leur maladie et de leur personne.

■ Du rôle structurant des plateformes de génétique moléculaire

Labellisées et soutenues par l'INCa et la DGOS depuis 2006, ces 28 plateformes réalisent les tests moléculaires de génétique somatique pour l'ensemble des patients de leur région, quel que soit l'établissement où ils sont pris en charge. Réparties sur tout le territoire, elles ont permis de tester les tumeurs de 494 000 patients. Actuellement, elles offrent un catalogue de 60 biomarqueurs, dont certains sont déterminants pour l'accès à des thérapies ciblées existantes ou en cours de développement. Pour faire face à ce besoin croissant d'analyses, les plateformes de génétique moléculaire ont amorcé un virage technologique visant à adopter des technologies permettant de multiplexer les analyses, comme les technologies « NGS » qui permettent de séquencer intégralement et simultanément un grand nombre de gènes. L'adoption de ces technologies innovantes implique également le développement et la mise au point de nouvelles méthodes d'analyse¹⁹.

Ce dispositif — de génétique somatique — est associé à un dispositif national d'oncogénétique ou génétique constitutionnelle. En effet, près de 5 % des cancers diagnostiqués sont liés à la présence d'altérations génétiques constitutionnelles et, à ce jour, plus de 80 gènes de prédisposition génétique ont été identifiés. Transmissibles à la descendance, ces

19. Séquençage de nouvelle génération d'un panel de gènes pour l'analyse en génétique somatique : validation de méthode (INCa, 2016)

altérations peuvent être recherchées chez des personnes dont les antécédents médicaux, personnels et/ou familiaux, sont évocateurs d'une forme héréditaire de cancer. Ce dispositif s'organise autour de 147 sites de consultation, dans 104 villes sur l'ensemble du territoire. Depuis 2003, près de 530 000 consultations y ont été réalisées et 280 000 personnes ont été testées pour une éventuelle susceptibilité héréditaire à des cancers.

■ Du transfert de la recherche à la pratique clinique

L'étude Biomarqueurs France sur les cancers bronchiques non à petites cellules, menée sur plus de 20 000 patients, est à ce titre illustrative²⁰. Cette étude — une première mondiale — a mis en évidence la faisabilité, et surtout le succès, d'un programme national d'épidémiologie moléculaire en population hors du cadre de la recherche dans la pratique des soins: il a été démontré qu'il était faisable — et utile — d'intégrer « en routine » la description des caractéristiques cliniques et moléculaires des tumeurs, de mesurer l'impact de ces analyses dans l'individualisation des prises en charge des patients et d'adapter dans le futur les stratégies thérapeutiques en fonction des biomarqueurs disponibles, une démarche qui s'étend à de nombreuses situations pathologiques²¹. Citons aussi parmi les premiers exemples de transfert de la recherche vers les soins, la modification de la prescription du Cetuximab dans les cancers colorectaux métastatiques, désormais restreinte aux patients sans mutations des gènes RAS (KRAS et NRAS).

■ Les bases de données clinicobiologiques et la participation française aux consortiums internationaux d'analyse du génome tumoral

Outre ces approches sur des patients singuliers, le transfert des soins vers la recherche de ces dernières années peut être illustré par les « tumorothèques » donnant accès aux meilleures équipes scientifiques du territoire à du matériel tumoral annoté avec précision, et incluant des données cliniques. Ainsi, par exemple, depuis 2013, près de 100 000 échantillons de plus de 37 000 patients — comportant des annotations cliniques — ont été rendus accessibles à la recherche scientifique.

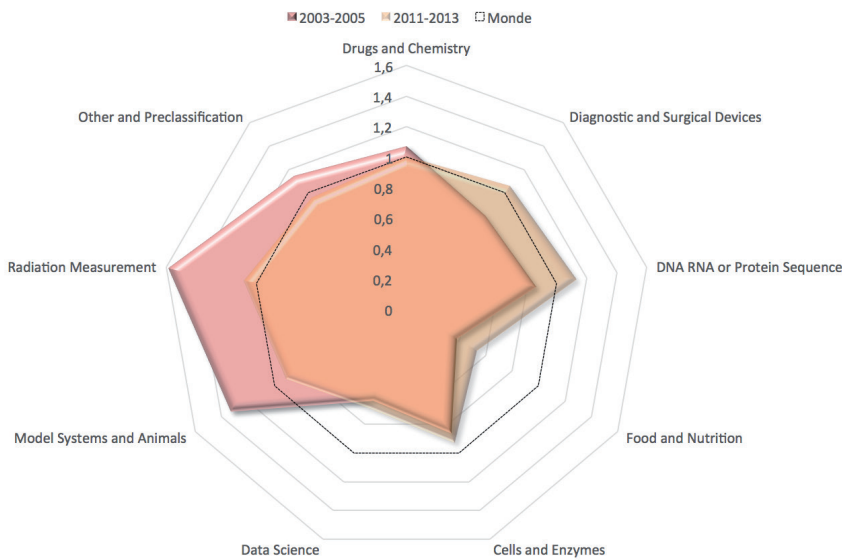
C'est grâce à ces efforts structurants que de nombreux projets ont pu être réalisés très rapidement, mais aussi que la France a pu participer, à un haut niveau, aux grands consortiums internationaux de génomique tumorale et réaliser des contributions scientifiques de premier plan par exemple dans les domaines des tumeurs du foie^{22, 23, 24, 25}, des cancers du sein^{26, 27, 28} ou des sarcomes d'Ewing²⁹. Ces programmes ont débouché sur des avancées importantes: description détaillée des anomalies, identification du rôle de virus, existence de signatures spécifiques en lien avec d'éventuelles expositions aux facteurs de risque.

■ Transfert entre recherche et industrie

Le transfert vers l'industrie a été plus régulier et fructueux dans le domaine du cancer. Celui-ci a été perceptible non seulement à travers une interface accrue des équipes françaises dans les programmes de recherche et développement des multinationales du médicament, mais aussi et surtout, de façon nouvelle, à travers la création de start up très compétitives dans les domaines du diagnostic, mais aussi des nouvelles thérapies dont l'immunothérapie.

20. Barlési F. et al. (2016). Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *The Lancet*, 387(10026):1415-1426.
21. Buzyn A et al. (2016) Equal access to innovative therapies and precision cancer care., *Nat Rev Clin Oncol*. 2016 Jun;13(6):385-93
22. Schulze K. et al. (2015). Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. *Nature Genetics*, 47(5):505-511. doi: 10.1038/ng.3252
23. Pilati C. et al. (2014). Genomic profiling of hepatocellular adenomas reveals recurrent FRK-activating mutations and the mechanisms of malignant transformation. *Cancer Cell*, 25(4):428-41. doi: 10.1016/j.ccr.2014.03.005
24. Nault J.C. et al. (2013). High frequency of telomerase reverse-transcriptase promoter somatic mutations in hepatocellular carcinoma and preneoplastic lesions. *Nature Communications*, 4:2218. doi: 10.1038/ncomms3218
25. Guichard C. et al. (2012). Integrated analysis of somatic mutations and focal copy-number changes identifies key genes and pathways in hepatocellular carcinoma. *Nature Genetics*, 44(6):694-8. doi: 10.1038/ng.2256
26. Morganello S. et al. (2016). The topography of mutational processes in breast cancer genomes. *Nature Communications*, 7:11383. doi: 10.1038/ncomms11383
27. Nik-Zainal S. et al. (2016). Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature*, 534, 47-54. doi: 10.1038/nature17676
28. Ferrari A. et al. (2016). A whole-genome sequence and transcriptome perspective on HER2-positive breast cancers. *Nature Communications* 7:12222. doi: 10.1038/ncomms12222
29. Tirode F. et al. (2014). Genomic landscape of Ewing sarcoma defines an aggressive subtype with co-association of STAG2 and TP53 mutations. *Cancer Discovery*, 4(11):1342-53. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0622

FIGURE 8. ÉVOLUTION DE LA SPÉCIALISATION FRANÇAISE DANS LE CANCER PAR SPÉCIALITÉ TECHNOLOGIQUE (COMPARAISON 2003-2005 ET 2011-2013)



Source : OST-Hcéres 2017

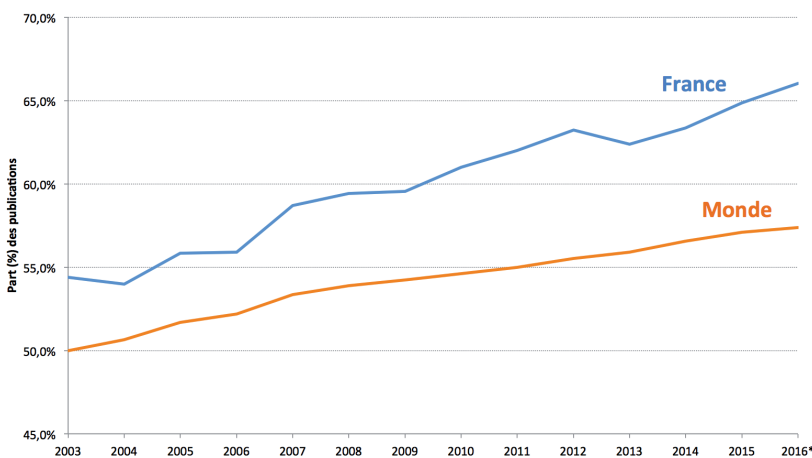
Globalement, la France est le 6^e plus grand producteur d'inventions dans le domaine du cancer pour la période 2011-13 (Annexe III). La France est le 10^e pays le plus spécialisé dans le domaine du cancer, au-dessus de la moyenne mondiale. Dans les brevets en co-inventions internationales, la France tend à occuper une place plus importante, en association à des pays tels que la Suisse, l'Italie, le Royaume Uni, l'Allemagne, l'Espagne.

Depuis 2000, la spécialisation française a évolué: les dispositifs médico-chirurgicaux et les technologies d'analyses moléculaires deviennent les spécialités dominantes (Figure 8).

5 L'amplification de la recherche clinique sur le cancer

La recherche clinique tient une place marquante, et nouvelle, dans l'augmentation de la production scientifique nationale: ainsi, en 2015, 3 962 travaux français de recherche clinique en cancérologie ont été publiés, représentant près de 65 % de la totalité des contributions de la recherche scientifique en cancérologie. Cette dynamique de la recherche clinique en cancérologie est nettement supérieure en France par rapport à l'évolution mondiale (Figure 9).

FIGURE 9. ÉVOLUTION DE LA PART DES PUBLICATIONS DU CORPUS « RECHERCHE CLINIQUE » EN FRANCE ET DANS LE MONDE



Source : OST-Hcéres 2017

Plusieurs facteurs ont contribué à cette dynamique:

Plusieurs facteurs ont contribué à cette dynamique:

- la création et le financement d'infrastructures par l'INCa, la DGOS et l'Inserm: centres d'essais cliniques précoces, SIRIC, plateformes régionales de génomique clinique;
- le financement très conséquent d'essais thérapeutiques dans le cadre du programme PHRC Cancer co-piloté par l'INCa et la DGOS (20 millions d'euros en 2016).

Par ailleurs, l'émergence d'une nouvelle relation, basée sur le respect mutuel et la collaboration, entre l'INCa, les groupes coopérateurs et l'industrie pharmaceutique, une génération de jeunes médecins formés à la biologie, et des échanges plus équilibrés entre parties prenantes ont permis à de nombreux sites de se développer. Globalement, la recherche clinique française s'assume comme leader en Europe dans plusieurs domaines et parmi les plus efficaces dans le monde. Ainsi, les industriels considèrent que les capacités de recherche en phase clinique précoce sont très satisfaisantes en France en même temps que le système de soins est parmi les plus performants. Les partenariats public-privés se sont renforcés: les firmes pharmaceutiques ont confié plus généreusement leurs molécules aux centres d'essais labellisés d'essais de phase précoce (CLIP²).

En 2016, 16 centres d'essais CLIP² sont actifs, dont 6 en oncopédiatrie. Les 12 appels à projets lancés par l'Institut ont déjà permis la sélection de 18 projets d'essais cliniques portant sur 21 molécules originales en cours de développement. Cette démarche a contribué à l'augmentation globale du nombre d'essais cliniques ouverts dans chaque centre labellisé (227 essais cliniques en 2016³⁰) et du nombre de patients inclus (4 833 patients en 2016³¹). Cette action structurante a offert aux patients de tous âges un accès précoce et régulé à l'innovation (96 molécules en 2016).

L'engagement volontariste de l'INCa dans de nouveaux types d'essais cliniques couplé à l'analyse moléculaire systématisée des tumeurs de larges populations de patients (dont des enfants), a autorisé et suscité de nouvelles générations d'essais fondés sur l'utilisation de thérapies en fonction des anomalies moléculaires observées quelle que soit la localisation de la tumeur.

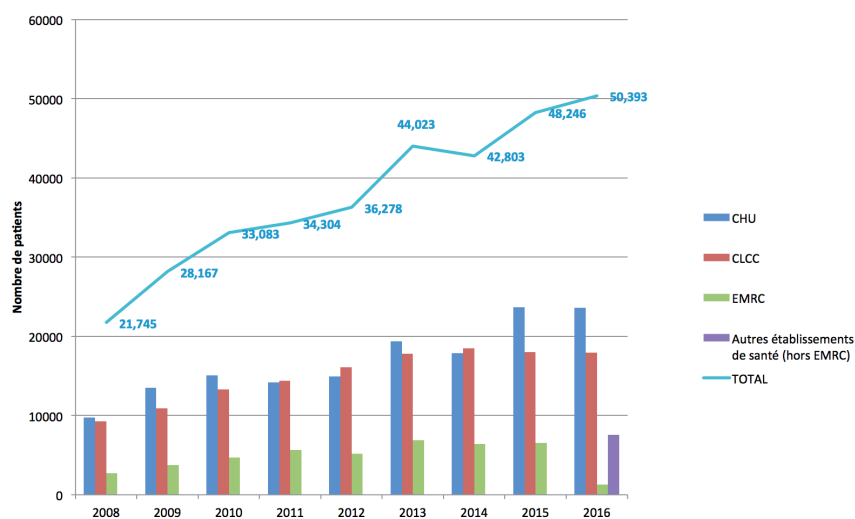
Le programme AcSé, par exemple, met à disposition des patients en échec thérapeutique ou des enfants, un Accès Sécurisé à des thérapies ciblées innovantes, en dehors d'une indication approuvée³².

Ces nouvelles approches ont ouvert un avantage compétitif à la recherche française et à son indépendance des plans de développement initiaux des industriels détenteurs de ces molécules, « offertes » à une recherche publique de qualité en synergie avec les autorités réglementaires responsables des essais cliniques et de la sécurité des médicaments (INCa, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM). Il faut souligner le rôle très structurant de telles approches pour faciliter l'équité d'accès à l'innovation sur le territoire national.

La figure 10 illustre la forte dynamique de croissance de la recherche clinique

- 30. +88 % d'augmentation du nombre total d'essais cliniques lancés depuis 2010
- 31. +153 % d'augmentation du nombre de patients inclus depuis 2010
- 32. AcSé-Crizotinib, ouvert en 2013, a permis de traiter 202 patients présentant une ou plusieurs des altérations moléculaires ciblées par la molécule (ALK, MET et ROS1) dans plus de 20 types de cancers AcSé-Vemurafenib, ouvert en 2014, a permis de traiter 141 patients présentant une mutation BRAF dans plus de 10 types de cancers AcSé-eSMART, ouvert en 2016 est entièrement dédié aux enfants; il met simultanément à disposition plusieurs thérapies ciblées dans le même essai. 23 enfants ont été inclus.

FIGURE 10. NOMBRE DE PATIENTS INCLUS DANS LES ESSAIS CLINIQUES (ENQUÊTE INCa, MISE À JOUR 2016)



Source: Rapport scientifique 2016 (INCa, 2017)

cancérologique dans les CHU, et les CLCC, mais aussi de façon plus diffuse grâce aux équipes mobiles de recherche clinique. En effet, entre 2008 et 2016, les inclusions de patients dans les essais académiques ont progressé de 156 % et représentent 79,6 % des inclusions totales.

La transparence dans l'accès à des essais cliniques a été aussi facilitée par la publication sur le site de l'INCa d'un registre des essais cliniques en cancérologie³³, première étape dans l'information des patients et des proches sur les options thérapeutiques expérimentées dans leur pathologie sur le territoire national.

6 Des évolutions déterminantes dans le pilotage, la gouvernance et l'installation d'infrastructures de recherche sur le cancer

Comme vu, et illustré précédemment, quinze ans d'expérience collective ont permis de tester puis d'installer de nouvelles méthodes de pilotage de la recherche sur le cancer.

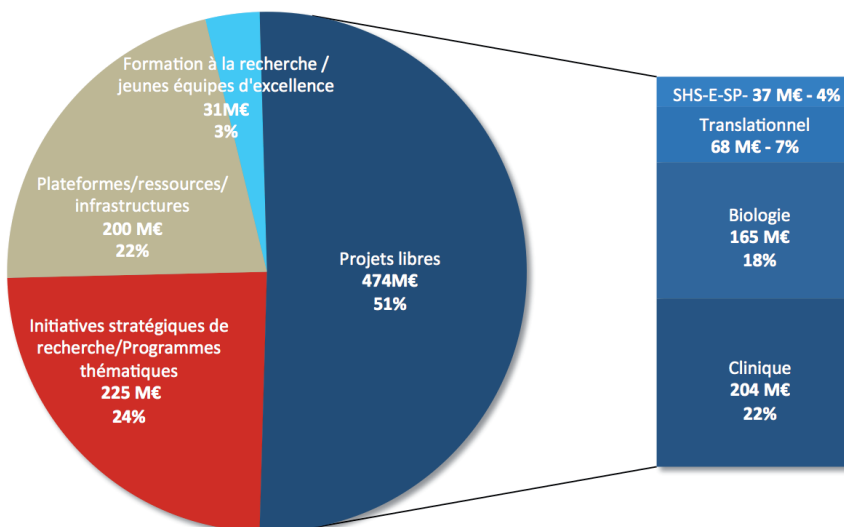
La structure même de l'INCa y a invité, agence thématique représentant et portant l'engagement de l'État dans la lutte contre le cancer. L'Institut national du cancer est une agence à la fois sanitaire et scientifique, conçue, organisée et financée dans un engagement interministériel paritaire afin de gérer en cohérence la mobilisation scientifique au service de la santé.

33. <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques>

Les engagements de l'État dans l'action et la durée sont renforcés par l'association de toutes les parties engagées dans la lutte contre le cancer (les patients en font partie, mais de façon encore insuffisante) et qui ont un rôle et une responsabilité déterminants dans la pratique des soins et de la recherche en France.

Ainsi, en matière de recherche, l'association et l'intégration aux côtés de l'INCa de la mission recherche du ministère de la Santé, de l'Inserm, du CNRS, des universités et d'autres agences, rassemblés dans l'Institut thématique multi-organismes (ITMO) Cancer ont permis non seulement d'éviter les cloisonnements institutionnels, mais surtout d'amplifier les plans d'actions de nombreuses disciplines qui ont apporté leurs compétences fondamentales et/ou technologiques dans la recherche contre le cancer. Cette association a aussi été particulièrement marquante dans

FIGURE 11. RÉPARTITION DES AUTORISATIONS D'ENGAGEMENTS FINANCIERS DE LA RECHERCHE SUR LE CANCER SUR LA PÉRIODE 2007-2016 PAR TYPE DE PROGRAMME (INCa, DGOS, ITMO CANCER D'AVIESAN) : 930 millions d'euros



Source : Rapport scientifique 2016 (INCa, 2017)

l'engagement individuel ou collectif, de la Ligue et de la Fondation ARC dans de nombreux programmes.

La participation et/ou la présence active dans les programmes de recherche de soignants de toutes disciplines et de tous types d'établissements a grandement facilité l'ampleur des études, l'accès aux données cliniques et biologiques des patients, et a impacté sur les orientations finalisées des questions posées dans ces programmes. Du fait notamment de ces approches finalisées et interdisciplinaires, les méthodes d'évaluation — et de suivi — des projets ont été menées selon les meilleurs critères de sélection internationale, débouchant sur des financements conséquents globalement et par projet (Figure 11).

La confiance des équipes et leur engagement croissant dans le domaine du cancer ont été facilités par la volonté forte et répétée des présidents de la République successifs et donc de l'État. L'INCa est maintenant un maillon essentiel de la recherche française sur le cancer: ses principales valeurs ajoutées jusqu'à présent, ont notamment été le maintien et la dynamique des programmes dans le temps, l'accès à des budgets récurrents conséquents pouvant couvrir des financements hospitaliers (« de soins ») et de laboratoires académiques (« de recherche ») sur un même projet, la possibilité nouvelle d'engagements de budgets pour des durées plus longues (jusqu'à 5 ans) mieux adaptées à la temporalité de la recherche³⁴.

Plus récemment, la participation des patients aux comités d'évaluation a ouvert, de façon irréversible, comme on peut l'espérer, une application opérationnelle de la démocratie sanitaire dans le champ de la recherche sur le cancer. Tout en étant différente de la contribution des patients à la recherche dans le domaine de la pathologie VIH, ces nouvelles pratiques renforcent la compréhension, l'intégration et l'association entre les parties. Il est notable — et crucial — que l'INCa se soit doté dans ses instances d'un Comité de démocratie sanitaire qui s'implique et essaime dans d'autres structures de gouvernance, internes et externes à l'Institut.

La performance de la recherche sur le cancer — comme dans d'autres domaines — est de plus en plus dépendante des infrastructures qui la soutiennent. Un investissement considérable, impliquant plusieurs acteurs clés de la recherche (EPST, universités, agences nationales, régions) a changé l'échelle et les ambitions de la recherche, mais a aussi souligné la nécessaire intégration de nouvelles disciplines (des mathématiques à l'informatique, de la physique à l'ingénierie).

Ces grandes plateformes ont ouvert la voie à de nouveaux partenariats internationaux en cancérologie (telle la participation française au consortium international de génomique du cancer (ICGC)³⁵.

Ces approches sont maintenant aussi portées par de nouveaux programmes, tels que le Plan France Médecine Génomique 2025 qui consacre une part importante de sa stratégie et de son financement aux pathologies cancéreuses³⁶.

34. Loi n° 2008-1425 du 27 décembre 2008 de finances pour 2009 - Article 178

35. L'INCa et l'ITMO Cancer-Aviesan ont soutenu 8 projets dans le cadre du programme international ICGC. À ce jour, les études ICGC ont permis plusieurs découvertes scientifiques importantes, telles que : la découverte de nouvelles signatures mutationnelles; la découverte de processus de cancérisation; l'identification de mutations « drive » et de leurs voies de signalisation; l'analyse de l'intégration des épigénomes et des génomes; ou encore la détermination de l'impact des altérations constitutionnelles, des agents pathogènes et des mutations dans les régions régulatrices.

36. Le programme MULTIPLI portant sur les sarcomes et les cancers colorectaux métastatiques est un l'un des 4 projets pilotes de ce plan.

Deux nouvelles plateformes de séquençage à très haut débit du génome de pathologies cancéreuses seront financées à hauteur de 200 à 300 millions d'euros pour les cinq années à venir: SEQOIA en Ile de France; AURAGEN en Auvergne-Rhône-Alpes.

Installer la recherche sur le cancer dans la durée suppose une interface et une coordination actives avec le terrain dans des ensembles géographiques cohérents. À ce titre, l'INCa a créé et financé 7 Cancéropôles qui ont joué et jouent un rôle majeur dans l'animation et l'interface régionale, la détection et le soutien de projets émergents.

L'identification et le soutien d'une politique de sites de recherche sont une approche plus récente, particulièrement structurante, visant à adapter et à concrétiser sur le territoire le rôle majeur joué par les Comprehensive Cancer Centers aux États-Unis créés il y a 34 ans sous l'impulsion du National Cancer Institute. À ce titre, les SIRIC (sites de recherche intégrée sur le cancer) ont représenté une nouvelle étape d'installation structurelle articulant soins et recherche dans des sites définis (8 sites labellisés depuis 2011), dont le rayonnement et les spécificités sont destinés à se développer dans la durée. Les SIRIC complètent de façon croissante le caractère opérationnel de l'INCa qui les a suscités, identifiés, les fait travailler en réseau, et les suit. Il s'agissait d'une entreprise qui visait à, doter le territoire de structures originales et puissantes capables d'assurer à long terme le nécessaire continuum entre recherche et soins, et sa capacité d'adaptation à l'accélération des évolutions scientifiques, médicales et sociétales. Ce transfert continu, soutenu par une interdisciplinarité de haut niveau au contact direct de patients toujours plus autonomes devrait permettre d'affronter avec performance et efficacité les nouvelles évolutions de la recherche sur le cancer.



15ans
de recherche
sur le cancer en France

Une trajectoire
de progrès
sans précédent:

et maintenant?

15 ans après, quelles perspec- tives

pour la recherche
contre le cancer

Pour la première fois, une politique de recherche de grande ampleur sur le cancer a été initiée et poursuivie en France durant les 15 dernières années. Un grand nombre des actions entreprises ont contribué à diminuer les taux de mortalité et augmenter le taux de survie à long terme, et mieux encore de guérison. Si on estime actuellement ce taux entre 50 et 60 %, il est justifié d'envisager de franchir un cap supplémentaire significatif et d'atteindre un taux de 75 % de guérison à l'horizon 2030³⁷. Cet objectif propose de sortir du courant « dominant » de ces dernières années faisant du cancer une « maladie chronique » pour le transformer en une maladie « curable »³⁸.

La guérison est déjà une réalité pour nombre de patients atteints de différents types de cancers. Mais son extension à des formes graves ou à certaines localisations de cancer devra nécessiter de nouveaux efforts soutenus par des investissements en recherche, dont les retombées concernent aussi bien les champs de la prévention, du diagnostic précoce que du traitement. Citons certains cancers qui n'ont fait à ce jour l'objet d'aucune avancée très significative dans leur compréhension et leur traitement; on observe une augmentation importante de leur survenue et de leur mortalité, qui en feront probablement parmi les plus morbides et responsables importants de mortalité en 2030, les cancers du foie, du pancréas et du système nerveux chez l'enfant et l'adulte. Mobiliser les chercheurs sur ces maladies et financer de manière significative des programmes dédiés et coordonnés sur ces « tueurs » seraient des priorités.

Les nouveaux développements de la recherche ont pour objectifs finalisés de mieux identifier et prévenir les risques individuels, mieux identifier les patients à risques élevés à dépister

37. C R Smittenaar et al Cancer incidence and mortality projections in the UK until 2035. Br J Cancer. 2016 Oct 25; 115(9): 1147-1155

38. Le cancer n'est pas une maladie chronique, Philippe Bataille, in Revue du Praticien, Médecine générale, 31, n°974, 50-51, 2017

activement et régulièrement, et mieux adapter le traitement basé sur des analyses des profils tumoraux et individuels. Elles vont demander la formation, la mobilisation et l'adhésion d'une large communauté d'acteurs. Elles intégreront une plus grande autonomie de choix par des patients mieux informés.

Ces objectifs de guérison ne seront réalistes que si une trajectoire cohérente et puissante est affirmée par l'engagement de l'État dans ce sens, avec des objectifs clairement définis et la coordination des actions.

D'autres priorités d'actions, détaillées en partie dans le rapport publié en 2017 pour le Conseil scientifique de l'INCa et ailleurs sont à considérer^{39, 40}. Nous soulignerons nos préoccupations sur la situation actuelle en France et insisterons sur les conditions de gouvernance et de structure essentielles de notre point de vue, pour maintenir la trajectoire actuelle et rendre ces ambitions réalistes.

1 L'enjeu contemporain de la prévention des cancers: plus de recherche fondamentale et de recherche interventionnelle

L'incidence de nombreux cancers reste élevée voire croissante alors que près de 50 % d'entre eux pourraient être prévenus. Alors que la France progresse de manière significative dans la réduction de la mortalité, le poids médical, humain et sociétal des cancers reste considérable et justifie de prioriser recherche et actions sur les facteurs de risque d'apparition et d'extension des cancers.

■ La prévention primaire: un objectif de recherche à poursuivre inlassablement en intégrant les apports de la biologie et, de la génétique et de l'épidémiologie moléculaire

Des facteurs de risque, le plus souvent exogènes, sont identifiés dans un cancer sur deux. Le principal facteur de risque en France est le tabac, cause principale ou associée de plus de 30 % des cancers. S'y ajoutent 15 % de tumeurs où d'autres facteurs de risques sont associés: comportementaux (alcool, nutrition, sédentarité, UV) ou exogènes (polluants et toxiques, notamment dans un cadre professionnel). Enfin, 5 % des cancers sont liés à des anomalies génétiques constitutionnelles transmissibles identifiables^{41, 42}.

Dans les nombreux autres cancers, la survenue de mutations génétiques « aléatoires » survenant lors du processus de réplication est en cause et nous ne disposons pas à ce jour de moyens de les empêcher. Lorsque ces mutations atteignent un gène essentiel lié au processus tumoral et que ce défaut n'est pas corrigé par les systèmes de réparation ou la cellule éliminée par le système immunitaire, le risque d'évolution en cancer devient patent^{43, 44}.

La lutte contre les facteurs de risque avérés reste prioritaire pour les années à venir

Si la lutte contre le tabagisme en France a eu ses premiers succès au début des années 2000, la situation des dernières années reste très préoccupante, justifiant de renforcer la

39. National-cancer-transformation-programme NHS -2016-17, Achieving world class outcomes: a strategy for England 2020, Publications Gateway reference 07318

40. Jaffee E.M. et al. (2017). Future cancer research priorities in the USA: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol.*2017, 18:635-706. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30698-8

41. World cancer report 2014 (OMS, 2014)

42. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/>

43. Tomasetti c. et al. (2017). Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science*, 55(6331):1330-1334. doi: 10.1126/science.aaf9011

44. Tomasetti c. et al. (2017). Role of stem-cell divisions in cancer risk. *Nature*, 548(7666):E13-E14. doi: 10.1038/nature 23302

mobilisation actuellement déployée par les pouvoirs publics et d'identifier de possibles nouvelles approches plus ciblées et validées par la recherche interventionnelle. Les autres facteurs de risque sont également des enjeux de prévention : l'alcool, dont la consommation a beaucoup diminué en un demi-siècle mais reste encore trop élevée ; les comportements alimentaires délétères (générateurs de surpoids et obésité), le trop faible recours à une activité physique régulière sont des facteurs de risque dont la prise en compte est indispensable et à corriger chez les générations les plus récentes. La vaccination préventive contre les virus carcinogènes (Hépatite B pour le cancer du foie, PapillomaVirus pour les cancers du col utérin et ORL) est un exemple concret de transfert de la recherche fondamentale à la santé, bien que trop peu explicité en France⁴⁵.

Les actions sur ces multiples cibles sont de nature à faire reculer d'autres éléments maintenant bien identifiés dans la genèse des cancers, tels que l'inflammation chronique, les désordres de l'immunité et le stress oxydatif.

De nombreuses expositions environnementales invitent à allier précaution et prévention⁴⁶ : face aux incertitudes, à la difficulté de les communiquer, la recherche publique doit jouer un nouveau rôle essentiel. La France doit avoir une démarche proactive en soutenant une politique européenne de recherche en toxicologie environnementale, aborder ces problèmes de manière transparente et scientifiquement indiscutable, indépendante des lobbys, avec et par des moyens publics adaptés.

Enfin, la détection croissante d'anomalies génétiques constitutionnelles (mutations BRCA, APC, FANC, MSH, etc.) pourrait rapidement déboucher sur des actions de diagnostic précoce et de thérapeutiques préventives, individualisées, médicamenteuses ou non, ciblées sur les populations à « très haut » risque.

■ La prévention secondaire : des diagnostics précoces de plus en plus précis débouchant sur des prises en charge personnalisées

La prévention secondaire vise à identifier la présence d'une tumeur infraclinique, quand sa possibilité d'éradication est optimale, quand sa complexité biologique est encore limitée, permettant de la traiter définitivement. Ce dépistage précoce se heurte aux risques de faible sensibilité, de faux diagnostic par excès (principalement dû au manque de spécificité) et des effets secondaires des interventions médicales qui en découleraient directement ou indirectement (iatrogénie). Enfin, il ne discrimine pas les formes graves des formes spontanément bénignes. Ces dépistages doivent être continuellement reconsidérés en fonction des avancées technologiques, de la recherche médicale, sociale et des questions de santé publique (remise en question des techniques d'imagerie, apports complémentaires de nouveaux tests biologiques, programmes adaptés aux niveaux de risque individuel des sous-populations, etc.). Des stratégies de prévention plus individualisées et partagées avec le public, doivent changer l'approche uniforme globale pour une politique de « prévention secondaire de précision ». Ceci implique de développer une politique de recherche dédiée, d'analyser les données individuelles à long terme, d'associer de nouveaux tests génétiques de prédisposition (mutations de faible risque), des tests biologiques

45. Varmus H. (2017). A Prize for Cancer prevention. *Cell*, 2017 Sep 21;171(1):14-17. doi: 10.1016/j.cell.2017.08.020.

46. C'est le cas avec l'usage excessif de pesticides, mais aussi de perturbateurs endocriniens et de nombreuses autres substances

de recherche de mutations dans le sang circulant⁴⁷, et stimuler des travaux de recherches en sciences humaines et sociales et en santé publique, indispensables à l'adhésion et au maintien des changements de comportement de la population générale, des patients et des professionnels de santé.

2

Vers de nouvelles approches de la recherche diagnostique et thérapeutique

■ L'expansion de l'accès à de nouveaux médicaments, mieux ciblés sur la biologie individuelle des patients atteints de cancers

Grâce à l'accès à de nouvelles molécules, plusieurs cancers ont déjà connu des changements radicaux dans leur prise en charge et dans leur espérance de guérison. Cette accélération du développement de nouveaux médicaments est le fruit de découvertes liées aux avancées de la recherche fondamentale en biologie. L'accès à ces nouveaux produits a été facilité par des procédures incitatives des agences de régulation du médicament pour les mettre rapidement à disposition^{48,49}. La mise à disposition de nouvelles molécules va se poursuivre et s'accroître dans les années à venir. En effet, si le portefeuille de médicaments candidats en oncologie a déjà augmenté de +45 % ces 10 dernières années, plus de 1000 nouvelles molécules sont à l'étude. Plus de 80 % d'entre elles visent un phénomène biologique spécifique des cellules tumorales ou de leur microenvironnement⁵⁰.

Ces nouvelles thérapies médicamenteuses présentent plusieurs dénominateurs communs : elles ciblent le plus souvent des événements moléculaires « précis », responsables ou moteurs (mutations « drivers ») de la prolifération et/ou de la propagation tumorale ; elles sont de plus en plus souvent indiquées en association à des tests biologiques prédictifs de la réponse (« tests compagnons ») ; elles associeront de plus en plus des molécules modifiant l'environnement immunitaire de la tumeur rétablissant ou en stimulant l'immunité dirigée contre les cellules cancéreuses^{51,52,53} ; ces médicaments seront chaque fois plus indiqués dans différents contextes tumoraux ayant en commun un même constat biologique⁵⁴ ; enfin, nombre de ces médicaments seront administrés hors du contexte hospitalier.

Néanmoins, ces nouveaux traitements ont des coûts très élevés qui pourraient mettre en péril l'accessibilité de l'ensemble des patients aux meilleurs traitements⁵⁵. Le défi majeur pour notre société sera de garantir et maîtriser l'équité d'accès à ces innovations pour tous les malades, mais également d'agir pour un accès aux soins équitable sur l'ensemble de l'Union européenne et au-delà, dans les pays à faible revenu. Soutenir et renforcer l'accès aux molécules innovantes va indiscutablement supposer des mesures plus directives encadrant leur usage.

Les espoirs fondés sur l'efficacité de ces nouvelles molécules ne doivent pas faire renoncer à des efforts de recherche pour comprendre les causes des échecs de ces traitements, résistance innée ou acquise, de chercher comment contourner les échecs aux traitements, mieux identifier et connaître les interactions entre médicaments, mieux analyser les toxicités et les éviter, enfin d'évaluer précisément leur impact sur la survie et la qualité de vie à long terme.

47. Phallen J. et al.(2017). Direct detection of early-stage cancers using circulating tumor DNA, *Sci Transl Med*. 2017 Aug 16;9(403). pii: eaan2415. doi: 10.1126/scitranslmed.aan2415

48. Les nouvelles procédures de la FDA ("accelerated approval, breakthrough therapy, priority review") ont été utilisées pour 75 % des molécules enregistrées en 2015 ; de même l'EMA a amplifié la possibilité d'"adaptive licensing" pour accélérer l'accès à l'innovation sous réserves d'adaptation

49. Entre 2011 à 2016, 68 nouvelles molécules d'oncologie ont été autorisées dans 22 nouvelles indications

50. Quintiles, IMS Institute, Global Oncology Trends, 2017

51. Sharma P, Allison JP. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell* 2015; 161: 205-14

52. Mahoney KM, Rennert PD, Freeman GJ. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14: 561-84

53. Swart M, Verbrugge I, Beltman JB. Combination Approaches with Immune-Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *Front Oncol* 2016; 6: 233

54. S.Lemery et al. (2017), First FDA Approval Agnostic of cancer site, -When a biomarker defines the indication. *N Eng J Med* 377;15, october 12,2017. doi: 10.1056/NEJMp1709968

55. A.Gonçalves, D.Maraninchi and J.P.Vernant, Challenging the soaring price of cancer medicines: a call for equity and transparency, *Annals of Oncology* May 6, 2016

Les statuts biologique de la tumeur et de son environnement étant évolutifs, le suivi et l'analyse informatique (incluant les apports de l'intelligence artificielle et l'algorithmie) dans de nouvelles bases de données à long terme issues des dossiers médicaux doivent être mis en œuvre. L'accès à ces bases permettrait de suivre individuellement efficacité et toxicité, guider au mieux le traitement en l'adaptant aux innovations disponibles, à l'évolution des tumeurs, ainsi qu'à la tolérance et aux souhaits des patients. Ce suivi évolutif individuel de la maladie doit intégrer une recherche en sciences humaines et sociales analysant l'impact des nouvelles pratiques dans les soins hospitaliers et au domicile sur les métiers de santé, les nouveaux besoins des patients-acteurs, leur contribution dans le suivi de la qualité de vie, la tolérance, et de plus en plus le choix des options de traitement.

■ Des traitements locorégionaux de plus grande précision

Le contrôle locorégional des tumeurs solides, par la chirurgie et/ou la radiothérapie, reste un élément essentiel de la curabilité des cancers qui devra s'amplifier régulièrement du fait des diagnostics plus précoces. Les concepts de « précision » et d'« individualisation » du traitement s'appliquent également à ces techniques. Les progrès de l'imagerie y contribueront de plus en plus, associée à la radiothérapie ou à l'exérèse des petites lésions ainsi qu'au diagnostic par la biopsie éventuellement répétée. La chirurgie sous coelioscopie et les robots chirurgicaux ouvrent aussi un accès amplifié à des chirurgies mini-invasives, « en un jour », non mutilant et curatif.

La radiothérapie⁵⁶ bénéficie d'évolutions majeures liées aux contributions de l'informatique et de l'imagerie moderne, qui permettent de réduire en toute sécurité l'étendue des champs irradiés, les doses administrées, leur fractionnement. Par la réduction des séquelles, ces éléments sont des facteurs majeurs de curabilité et de meilleure qualité de vie.

Les combinaisons thérapeutiques de la chirurgie, des radiations et des médicaments changent les perspectives de curabilité, mais aussi la pratique et l'organisation des soins avec des traitements combinés, courts, peu invalidants et pouvant être réalisés hors de l'hospitalisation conventionnelle.

Ces nouvelles précisions dans le diagnostic, le pronostic, le projet thérapeutique individuel doivent être fondées sur l'analyse de données complexes, générant de nouveaux défis et exigence dans le partage d'informations, la relation soignant-soigné notamment dans le choix éclairé d'un traitement et l'accès équitable à des options thérapeutiques adaptatives jusque-là insoupçonnées. En cela, le cancer doit être un modèle utile et transposable à la prise en charge de nombreuses autres pathologies.

3

De la recherche sur l'analyse de « données à grande échelle » (Big Data) à leur intégration dans la cancérologie clinique

■ Gestion et intégration de données complexes

Des technologies performantes utilisées en recherche vont être rapidement utilisées dans des situations cliniques. Le séquençage du génome (ADN) et des gènes exprimés (ARN) par les tumeurs est de nature à identifier plus de 90 % des gènes altérés responsables de

56. Citrin D.E.(2017). Recent Developments in Radiotherapy. N Engl J Med. 2017 Nov 30; 377(22): 2200-2201. doi: 10.1056/NEJMc1713349

cancers, contre 60 % avec les techniques moins profondes utilisées actuellement. Il va également permettre avec d'autres approches plus sophistiquées d'identifier les tumeurs susceptibles d'être ciblées par le système immunitaire. Ces analyses donnent également des indications sur des facteurs déterminants dans la genèse de certains cancers (signatures d'exposition, réparation défectueuse, etc.). L'analyse de la métagénomique (incluant le séquençage des bactéries constitutives des flores intestinales, cutanées et ORL) est de nature à identifier des populations à risque de cancer, d'appréhender l'évolutivité des tumeurs et de prédire la réponse à différents types de traitement⁵⁷.

L'imagerie radiologique et microscopique est de même un domaine majeur à développer dans le futur: la résolution des images est actuellement excellente (sensibilité) et les principales recherches sont à poursuivre dans la spécificité des observations: nouveaux traceurs métaboliques, analyse d'image et de texture, qualification et hétérogénéité, exploration des interactions hôte-tumeur, etc.

Enfin, le champ de la robotique a été ouvert et va se développer de manière accélérée en chirurgie mini-invasive ou en irradiation très ciblée. Des investissements dans ces technologies, où la France a de réels atouts, sont à privilégier.

Tous ces domaines ont vocation à ne pas proliférer en silos isolés les uns des autres. Une authentique valeur ajoutée viendra de leur confrontation analysée par rapport aux informations cliniques et à la répétition des évaluations au cours du parcours de soins des patients, et cela avec leur pleine et entière participation et continuité.

La création d'infrastructures de dépôts et d'analyse de données, coopératives, partagées et ouvertes, auxquelles doivent contribuer les centres français et européens est de nature à accélérer ce processus. L'Institut national du cancer, ayant réussi à fédérer l'excellence dans la recherche translationnelle à travers des programmes tels que les SIRIC, devrait avoir pour responsabilité de poursuivre cet effort, d'aider à sa coordination et de l'ouvrir à l'Europe. L'intégration à ces programmes de mathématiciens, informaticiens et bioinformaticiens, domaines où l'excellence française est un atout, est une priorité qui, bien qu'identifiée par tous, n'a pas été vraiment suivie d'actions significatives.

■ **L'implémentation des innovations dans la pratique clinique doit intégrer un investissement de grande ampleur dans la formation professionnelle et l'éducation sanitaire**

Beaucoup de ces avancées seront des innovations « de rupture » dont l'impact est non seulement technologique mais aussi sociétal et social. En effet, ces avancées changeront en profondeur les relations entre soignants et disciplines scientifiques, entre lieux de soins de proximité et plateformes de référence et/ou de coordination, mais surtout entre soignants et soignés « hors les murs » de l'hôpital. Ces évolutions sont souvent résumées dans l'appellation « e-médecine » dont l'implémentation dans les parcours de soins des patients atteints de cancers pourrait être légitimement priorisée et pratiquée au quotidien. La maîtrise des outils, du dialogue entre les parties impliquées, le contact bienveillant avec des malades et des proches, souvent en situation de vulnérabilité, doivent y être

57. Routy B. et al. (2017) Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018 Jan 5;359(6371):91-97. doi: 10.1126/science.aan3706

intégrés et soutenus par un effort de formation ambitieux, à la fois dans son étendue et son adaptation. Ces formations — indépendantes et publiques — pourraient faire de ces innovations une réalité au bénéfice des soignants, des soignés et de la collectivité nationale. Les gains potentiels d'efficacité, mais aussi d'efficience et d'équité (par exemple dans la lutte contre les inégalités géographiques) sont potentiellement considérables.

4 Vers une démocratie sanitaire « de proximité », pratiquée au quotidien

Les évolutions techniques mais aussi de notre société invitent à faire évoluer la prise en charge des patients atteints de cancer. Les Plans cancer ont ouvert la voie de l'information, adaptée et transparente, des patients et des proches. Les droits des patients à l'information, mais aussi le droit à la décision et le droit à l'oubli deviennent des réalités.

Ces évolutions doivent se renforcer et s'accélérer: les patients et leurs proches veulent de plus en plus comprendre, être acteurs de leur prise en charge, en discuter les options, les modalités et faire leurs choix. Face aux incertitudes nouvelles générées par la médecine dite de précision, il faut adosser au diagnostic de précision une prise en charge personnalisée à travers des parcours de soins plus individuels dont le patient et ses proches auront de plus en plus la connaissance et la maîtrise. De façon concrète, l'accès des patients aux données (individuelles) les concernant, de la clinique à la recherche, doit devenir une réalité. Les droits des patients sont en grande partie déjà garantis par la Loi: leur application sur le terrain des soins et de la recherche doit être encouragée en soutenant les mouvements de patients et proches dont le savoir grandit et l'implication devient déterminante.

Il est essentiel que l'État et l'Institut national du cancer soient les garants de ces évolutions prévenant des potentiels conflits d'intérêts avec des producteurs de biens de santé.

5 De nouvelles visions et pratiques de la recherche clinique thérapeutique

La recherche clinique sur les médicaments a suivi une approche assez immuable en cancérologie depuis près de 50 ans, liée en partie aux limites de nos connaissances: définir la dose maximale tolérée, tester sur des petits effectifs de patients hétérogènes une dose définie pour détecter des signaux d'activité, puis enfin traiter des cohortes de patients homogènes en phase avancée et en échec des traitements usuellement actifs de la maladie. L'autorisation de mise sur le marché était délivrée sur la base d'essais randomisés utilisant le nouveau médicament seul ou en association, comparé au meilleur traitement connu, éventuellement un traitement palliatif. Les différences — souvent très modestes — observées dans la durée de survie sans rechute étaient souvent plus des preuves de concepts que des avancées majeures médicales pour les patients et la société. L'arrivée des traitements ciblés et des immunothérapies a bousculé ces règles anciennes. Les temps de développement des médicaments entre leur découverte et leur utilisation clinique diminuent de manière très importante: l'intervalle entre la découverte et l'enregistrement est passé d'une à deux décennies à quelques années⁵⁸. Les progrès techno-

58. Kaitin K.I. (2010). Deconstructing the Drug Development Process: The New Face of Innovation. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 87(3):356-61. doi: 10.1038/clpt.2009.293

logiques et le développement de nouveaux algorithmes de calcul et/ou de modélisation vont permettre encore de réduire significativement la durée de développement de médicaments^{59, 60}.

De nouveaux types d'essais à faible effectif vont rapidement orienter les développements ultérieurs:

- essais de type « panier »: l'anomalie génétique est ciblée, indépendamment du tissu d'origine;
- essais de type « panier de paniers »: plusieurs médicaments sont proposés qui ciblent chacun une anomalie génétique différente;
- essais de type « parapluie »: les patients ayant une tumeur d'un tissu donné se voient proposer des traitements différents en fonction des anomalies génétiques observées.

Ces nouveaux schémas thérapeutiques adaptés aux thérapies ciblées autorisent de fusionner des phases d'extension et d'adaptation des essais thérapeutiques, bouleversant les stéréotypes des phases de développement, mais imposant des suivis toujours plus attentifs après ces mises sur le marché « précoces ». La France a une réelle visibilité expérimentale dans ce domaine avec les SIRIC et les centres d'essais cliniques de phase précoce. Plusieurs évolutions en cours d'expérimentation vont s'imposer, allant d'essais cliniques « pragmatiques »⁶¹, très ciblés sur de petites populations, jusqu'à une autre approche extrême, intégrant le suivi en vie réelle de grandes cohortes de patients traités dans plusieurs essais⁶² ou identifiés dans les bases de données des systèmes sociaux d'assurance sanitaire. En France, le SNIIRAM et son articulation opérationnelle avec d'autres sources de données offrent une ressource exceptionnelle, compétitive à l'échelle mondiale. L'utilisation de données de références en vie réelle pourra permettre, dans nombre de cas, de fixer des objectifs comparatifs d'efficacité attendus sur des grandes cohortes de patients. La constitution de ces bases en France tend à prendre du retard par rapport à l'investissement d'autres pays, retard qu'il s'impose de combler.

Fait marquant et récent, les patients sont et seront des acteurs beaucoup moins passifs de la recherche clinique réalisée sur eux: ils collectent et transmettent leurs données et analyses aux promoteurs de la recherche (par exemple leur qualité de vie, les effets secondaires et leurs perceptions du traitement et de ses effets, etc.), ainsi qu'aux hôpitaux qui pilotent leur traitement. L'utilité médicale des PRO (« patient reported outcomes ») est maintenant bien validée et devrait rapidement s'intégrer dans la pratique des parcours de soins et les essais cliniques en cancérologie⁶³. Les patients de plus en plus activement engagés dans leur prise en charge souhaitent avoir accès à l'intégralité de leur dossier de soin et de recherche et d'autre part s'impliquer dans la conception, le suivi, les résultats des essais cliniques dans lesquels ils sont inclus.

59. Smith A.D. et al. (2014). Strategies for modern biomarker and drug development in oncology. *Journal of Hematology & Oncology*, 7:70. doi: 10.1186/s13045-014-0070-8

60. Zatsel M. et al. (2016). Computational Discovery and Experimental Confirmation of TLR9 Receptor Antagonist Leads. *Journal of Chemical Information and modeling*, 56(9):1835-46. doi: 10.1021/acs.jcim.6b00070

61. The Changing Face of Clinical Trials, Jeffrey M. Drazen, M.D., David P. Harrington, Ph.D., John J.V. McMurray, M.D., James H. Ware, Ph.D., and Janet Woodcock, M.D., Editors Pragmatic Trials Ian Ford, Ph.D., and John Norrie, M.Sc. *N Engl J Med* 201;375:454-63

62. Lo B & DeMets D.L. (2016). Incentives for clinical trialists to share data. *N Engl J Med*. 2016 Sep 22;375(12):1112-5. doi: 10.1056/NEJMp1608351

63. Basch E. (2017). Patient-Reported Outcomes - Harnessing Patients' Voices to Improve Clinical Care. *N Engl J Med*. 2017 Jan 12;376(2):105-108. doi: 10.1056/NEJMp1611252.

6 Pilotage, gouvernance et financement de la recherche française sur le cancer: des inflexions préoccupantes?

Trois Plans cancers de 2003 à 2019: faut-il continuer et comment?

Ce document atteste selon ses auteurs d'avancées majeures en recherche et en soins dans notre pays, liées et accompagnant les déploiements des Plans cancer^{64, 65}. Cette perception est confortée par les échanges avec nos collègues de la communauté internationale⁶⁶, responsables de grandes agences ou de plans de santé publique, ou encore financeurs caritatifs: beaucoup d'actions déployées récemment dans de nombreux pays européens et au-delà se sont inspirées des plans et des avancées françaises. La singularité du modèle français est qu'il associe pour la première fois recherche, soins et santé publique: la plupart des autres planifications nationales étrangères se focalisent sur un seul de ces aspects. Par exemple, les plans des États-Unis et de l'Allemagne s'adressent spécifiquement à la recherche (les soins aux États-Unis étant de la responsabilité des assurances), alors que le National Health Service au Royaume-Uni est dédié aux soins, car la recherche étant largement financée par des fondations ou des associations caritatives. La singularité de la démarche française portée par un Plan présidentiel, repris par trois présidents successifs, autour duquel tous les acteurs (ministères, agences, professionnels, patients) sont mobilisés aux côtés de l'Institut national du cancer est originale et a créé une efficacité et une transparence nouvelles dans la réponse à de grands défis scientifiques, sanitaires et sociaux⁶⁷: il met en œuvre des actions et rapporte, avec les ministères concernés, au président de la République leur suivi et leur impact scientifique, sanitaire et social. Il demeure que le combat contre les cancers reste un objectif de long terme. L'Institut national du cancer américain (NCI) a été créé en 1937, son directeur est nommé par le président et son budget est individualisé. Ce « modèle » américain a porté les grands plans de recherche qui ont fait émerger les thérapeutiques actuelles du cancer. Le NCI est reconnu internationalement et est un vecteur essentiel des avancées technologiques en santé en même temps que les grands instituts privés qu'il labellise et soutient. Il n'intervient pour la prévention ou les soins qu'en proposant des recommandations, mais investit massivement dans la recherche. Son budget a cru de manière régulière, passant de 4,8 milliards à 5,2 milliards \$ entre 2006 et 2016. Sur le plan financier, le budget de l'INCa a peu évolué depuis 2007 et une part croissante de financements fléchés « cancer » se déploie vers d'autres opérateurs de recherche faisant courir des risques à la pérennité des actions et à la coordination des efforts des parties prenantes.

Un certain nombre d'actions de structuration, essentielles de notre point de vue, comme les SIRIC, semblent être remises en question dans leur essence. Ces sites ont été identifiés et évalués dès 2011 pour être des regroupements de tous les domaines de recherche dans des centres et permettre sur le long terme la nucléation d'acteurs, de programmes et d'infrastructures. Néanmoins, leur stabilité d'installation vient déjà d'être remise en cause, transformant leur objectif de structuration au profit d'un soutien à une gestion de projets classiques; la baisse substantielle de leurs budgets alloués avec un manque de visibilité au-delà de 2019 laisse craindre un désinvestissement sur ce type de structures, pourtant reconnues à l'étranger, et aussi un retour à des situations antérieures où l'inté-

64. Buzyn A. (2014). Les apports des Plans cancer à la cancérologie. *Oncologie* (2014) 16: HS4-HS6. doi: 10.1007/s10269-014-2438-3.

65. Maraninchi D. (2016). Trois plans Cancer en France: des acquis mais aussi de nouveaux défis. *La Revue du Praticien*, N°: 4 Pages: 364-6

66. Entretiens avec les Prs Harold Varmus, ancien Directeur du NCI-USA, Otmar Wiestler, Président de l'Association Helmholtz, Berlin et Harpal Kumar, PDG de Cancer Research UK

67. Dans un contexte historique et épidémiologique différent, l'engagement Français contre l'HIV, a de même largement bénéficié dans la durée de l'action de l'ANRS

gration entre recherche, transfert et soins, était souvent revendiquée mais peu réaliste faute de financements conséquents à long terme⁶⁸.

La recherche fondamentale reste le garant des progrès à venir, la baisse de ses financements qui est observée est très préoccupante pour la performance de la recherche en général et le domaine de la cancérologie en particulier: la mobilisation des meilleurs chercheurs fondamentalistes issus de nombreuses disciplines qui orientent leurs efforts vers une intégration et une expérimentation de transfert de leurs découvertes aux soins en cancérologie a été fructueuse et reste à nos yeux essentielle⁶⁹. Nous soutenons que l'intégration de l'ensemble des compétences de recherche avec un objectif finalisé d'application en santé reste cruciale. On peut concevoir que des sites associant des masses critiques de niveau international de recherche et de soins cancérologiques, engagés dans la durée, sont indispensables aux progrès en santé et au développement économique et social de notre pays.

Demander à un opérateur unique, l'INCa, d'assurer la responsabilité de coordination, dans la transparence de sa politique, en travaillant étroitement avec l'ensemble des parties prenantes et les autres agences nationales et internationales, semble non seulement cohérent, mais avoir été couronné de succès à travers les progrès réalisés ces 15 dernières années.

Une « éventuelle » remise en question du renouvellement de Plans cancer au-delà de 2019, l'« éventualité » d'un affaiblissement de la responsabilité de l'INCa dans le pilotage et le financement de la recherche en cancérologie, l'abandon d'une politique de soutien continu aux infrastructures telles que prévues dans la conception initiale des SIRIC, mais aussi les plateformes de génétique moléculaire, les centres d'essais cliniques de phase précoce sont des préoccupations majeures pouvant affecter durablement la poursuite de la trajectoire des années passées, et entraîner une perte de visibilité internationale de la recherche française. Le progrès technologique doit pouvoir être porté au plus haut niveau et bénéficier au plus tôt à l'ensemble des patients.

De nouveaux objectifs se dessinent et semblent à notre portée, à travers une ambition nouvelle mais surtout confortée et renforcée.

Il est temps de redonner une nouvelle lisibilité à la politique nationale sur une thématique scientifique aussi fondamentale que celle du cancer, d'affirmer l'engagement de ce choix dans la durée, et de porter cette démarche dans l'agenda des grands enjeux européens et internationaux.

68. Sur 8 sites créés en 2011-2012, en décembre 2017 l'INCa a annoncé la fermeture de 2 sites (Lille et Marseille), au profit de l'ouverture de 2 nouveaux projets dans de nouveaux sites à la Pitié-Salpêtrière et à Nantes-Angers. Le montant des financements accordés à chaque SIRIC dans le cadre de la nouvelle labélisation sera en moyenne de 1,2 million d'euros par an, contre 1,8 million d'euros par an sur la période 2012-17, soit une diminution de 34 %

69. Sénat. Rapport d'information n° 684 (2016-2017) de M. Michel BERSON, fait au nom de la commission des finances, déposé le 26 juillet 2017. Rapport d'information sur l'Agence nationale de la recherche (ANR) et le financement de la recherche sur projets.

15ans
de recherche
sur le cancer en France

Une trajectoire
de progrès
sans précédent:

et maintenant?



15ans
de recherche
sur le cancer en France

Une trajectoire
de progrès
sans précédent:

et maintenant?

Annexes

I. Lettre de mission



Monsieur le Pr Dominique MARANINCHI
Institut Paoli Calmettes
232 Boulevard de Sainte-Marguerite
13009 Marseille

Monsieur le Pr Fabien CALVO
Cancer Core Europe
Gustave Roussy
114 rue Édouard-Vaillant
94805 Villejuif Cedex

Boulogne-Billancourt, le 16 12 16

N/RE : GRA/NI-2016-079

Objet : Avancées de recherche dans le domaine du cancer

Messieurs et Chers Collègues, *Mes chers Dominique et Fabien*

A la suite de ma prise de fonction en tant que Président de l'Institut National du Cancer (INCa), le Ministre de la recherche, Monsieur Thierry MANDON, Secrétaire d'État auprès de la ministre de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, chargé de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, a souhaité que je lui transmette un document rapportant les avancées de recherche dans le domaine du cancer.

Je souhaite saisir cette opportunité pour faire connaître les contributions françaises d'une part, mettre en avant le rôle significatif dans le soutien aux projets et à la structuration de la recherche dans ce domaine et d'autre part, à deux ans de la fin du Plan Cancer 2014-2019, proposer à la tutelle de l'INCa des perspectives de recherche dans les prochaines années sous la forme de note contributive aux politiques publiques de la recherche.

Pour ce faire, j'aimerais m'appuyer sur votre connaissance de la recherche, votre vision nationale et internationale, votre expérience de l'approche transversale et institutionnelle dans le domaine du cancer en vous sollicitant pour conduire un travail de réflexion autour de quelques experts, avec pour objectifs de :

- 1) faire une synthèse des avancées internationales récentes de la recherche dans le domaine du cancer,
- 2) mettre en exergue les contributions françaises dans ces avancées,
- 3) proposer à la tutelle des perspectives de recherche pour les prochaines années dans le domaine du cancer en France.

Si vous n'y voyez aucun inconvénient, je vous propose de vous entourer des experts de votre choix, de définir et de choisir les avancées qui vous paraîtront pertinentes, la période concernée (l'inclusion des 11 années d'existence de l'INCa me paraissent pertinentes), et les perspectives pour les prochaines années. Ces perspectives, sous la forme d'orientations scientifiques, pourront servir de contribution à une préfiguration décrivant explicitement le rôle de l'INCa et les actions que celui-ci devra conduire à cet effet.

Je vous serais très reconnaissant de me transmettre le résultat de votre réflexion pour le 31 mars 2017 sous la forme d'un rapport d'une cinquantaine de pages.

Bien que toutes les disciplines de la recherche dans le domaine du cancer soient concernées, il vous sera possible de limiter votre réflexion aux thématiques et axes qui vous sembleront les plus significatifs. Par ailleurs, ces avancées devront être présentées de façon synthétique et à un niveau macroscopique.

Les équipes de l'INCa sont à votre disposition pour vous apporter toute l'aide que vous souhaiterez. Enfin, l'INCa sera heureux de mettre à votre disposition et à celle des membres de votre groupe de réflexion les moyens logistiques (salles de réunions, prise en charge de frais de déplacement et de restauration, etc.) dont vous aurez besoin.

Je vous remercie d'avance pour votre soutien et vous prie d'agréer, Messieurs et Chers Collègues, l'expression de ma considération distinguée, *et toute mon amitié*



Pr Norbert IFRAH
Président

II. Étude bibliométrique-Synthèse



Observatoire des Sciences et Techniques

Recherche sur le cancer: indicateurs bibliométriques, 2003-16

Étude pour l'INCa
Volume 1. Indicateurs
Août 2017

L'étude établit un corpus de publications scientifiques relatives au cancer à partir d'une requête spécifique. Ce corpus a été complété par des sous-corpus portant sur les publications en recherche clinique d'une part et sur les publications traitant de certains organes d'autre part.

Entre 2003 et 2016, le nombre de publications scientifiques, toutes disciplines et tous pays confondus, a augmenté de 74 %. La production scientifique dans le domaine biomédical a elle augmenté de 62 % et le nombre de publications relatives au cancer de 94 %. Pour la France, ces évolutions sont respectivement de 20 % pour la production scientifique toutes disciplines confondues, de 12 % pour la recherche biomédicale et de 32 % pour le domaine du cancer. Le nombre de publications à l'échelle mondiale est tiré par l'augmentation de la production des pays émergents. Dans le cas du cancer, la Chine et la Corée du Sud connaissent de fortes augmentations du nombre de publications.

Sur la période étudiée, la part des publications relatives au cancer dans le total des publications issues de la recherche biomédicale augmente, au niveau mondial (+20 %) comme en France (+18 %). Sa part dans le total des publications, toutes disciplines confondues, augmente aussi.

La France se situe en 8^e position pour la part de publications mondiales en cancer en 2015 (6^e en 2003). Au cours de la dernière décennie, la Chine est devenue le 2^e producteur de publications dans le domaine du cancer et la Corée du Sud le 5^e. Au sein des dix premiers pays publiant dans le domaine du cancer, la France est le 6^e plus spécialisé en 2015 (5^e en 2003), avec un indicateur qui la place juste au-dessus de la moyenne mondiale. Les trois pays les plus spécialisés (indicateur supérieur à 1,3 en 2015) sont le Japon, la Corée du Sud et l'Italie. Le premier producteur mondial, les États-Unis, est un peu moins spécialisé dans le domaine du cancer, avec un indice proche de

1,2. La Chine a régulièrement augmenté son indicateur et est devenue spécialisée depuis 2015.

Les publications des États-Unis sont celles qui ont le plus d'impact scientifique (1,34). Les publications britanniques voient leur indice d'impact augmenter au cours de la période et dépasser celui des publications canadiennes. L'indice d'impact des publications françaises augmente et se situe en 2013-2015 au même niveau que celui des publications allemandes (1,07), en 4^e position parmi les principaux pays publiant.

La part des publications françaises en co-publications internationales augmente sur la période atteignant près de 50 %. La part des co-publications européennes augmente plus fortement, passant de 20 % à plus de 30 %. La France co-publie avec les États-Unis mais également avec ses partenaires européens le Royaume-Uni, l'Allemagne, l'Italie et l'Espagne (+73 % sur la période).

La recherche sur le cancer est essentiellement liée au domaine biomédical. Cependant, la part du biomédical dans le corpus cancer diminue légèrement, passant de 95 % à 91 %, la part de la chimie augmentant (de 2 à plus de 3 %) aussi bien au niveau mondial qu'en France. Au niveau plus fin des spécialités au sein des grandes disciplines, la radiologie et la médecine nucléaire (2^e position) occupe une place de plus en plus importante en France, alors qu'au niveau mondial, cette spécialité n'arrive qu'en 4^e position. La gynécologie progresse de manière importante au sein du corpus français (+174 %), mais pas au niveau mondial.

Le sous-corpus de la recherche clinique fait apparaître un effort spécifique de la France dans le domaine du cancer : en 2015, la part de la recherche clinique dans le total du corpus cancer est de 65 % pour les publications françaises alors que cette part n'est que de 57 % pour l'ensemble du monde.

III. Indicateurs brevets-Synthèse



Recherche sur le cancer: indicateurs brevets, 2003-16

Rapport à l'INCa Volume 1. Indicateurs

Pour cette étude, l'OST a constitué un corpus de brevets dans le domaine du cancer à partir d'une requête spécifique et de deux bases de données distinctes, PATSTAT fournie par l'Office Européen des Brevets et la base de l'office américain (United States Patent and Trademark Office). Le corpus définitif est composé de 446 047 brevets publiés entre 2004 et 2016 et déposés entre 2003 et 2015, les données pour les deux dernières années étant incomplètes du fait des diverses dates de mise à jour. Ces brevets correspondent à 147 816 inventions dans le domaine du cancer qui ont été identifiées par les familles de brevets* qu'ils constituent.

Depuis le début du XXI^e siècle, après une forte croissance dans les années 1990s, le nombre de brevets dans le domaine du cancer enregistre une croissance modérée à l'échelle mondiale. La croissance est tirée par l'augmentation de la production des pays émergents. En effet, la plupart des pays traditionnellement spécialisés dans la recherche sur le cancer, dont la France, enregistre une stabilisation, voire une baisse, du nombre de leurs inventions dans le domaine depuis le milieu des années 2000.

La France est le 6^e plus grand producteur d'inventions dans le domaine du cancer pour la période 2011-13 (dernière période de trois ans pour laquelle les données sont complètes). Au sein des

dix-neuf premiers pays déposants dans le domaine du cancer, la France est le 10^e plus spécialisé, avec un indice de spécialisation qui la place sensiblement au-dessus de la moyenne mondiale.

Les trois pays les plus spécialisés en 2011-13 sont l'Australie, Israël et l'Inde, avec un indice deux fois supérieur à la moyenne mondiale. Le premier producteur mondial, les États-Unis, est un peu moins spécialisé dans le domaine du cancer, avec un indice d'environ 1,6. La Chine a régulièrement augmenté son indice et est devenue spécialisée depuis 2009-2011, malgré une réduction du volume de sa production de brevets dans le domaine du cancer. Cela s'explique par la réduction de la production d'inventions dans le domaine du cancer au niveau mondial (au moins pour les brevets pour lesquels l'information sur l'origine nationale est connue).

Au sein des technologies relatives au cancer, la spécialisation française a sensiblement évolué depuis le début des années 2000. Les spécialités « Diagnostic and Surgical Devices » et les technologies liées au « DNA, RNA or Protein Sequence » deviennent les spécialités françaises dominantes.

La part des brevets français en co-invention internationale diminue sur la période atteignant près de 50 %. Cette évolution correspond à une tendance constatée dans de nombreux pays dont les inventions tendent à être plus nationales.



15ans
de recherche
sur le cancer en France

Une trajectoire
de progrès
sans précédent:

et maintenant?

Pr Fabien Calvo

Université Paris Diderot
Institut Gustave Roussy- Villejuif

**Directeur Scientifique
de l'INCa de 2007 à 2014**

Pr Dominique Maraninchi

Aix-Marseille Université
Institut Paoli-Calmettes-Marseille

**Président de l'INCa
de 2006 à 2011**