

Institut thématique multi-organismes

Cancer

Orientations stratégiques

septembre 2009

SOMMAIRE

INTRODUCTION	4
1. PERIMETRES THEMATIQUES	4
2. ETAT DES LIEUX ET FORCES DE LA RECHERCHE SUR LE CANCER SUR LE TERRITOIRE NATIONAL	4
3. GRANDS ENJEUX SCIENTIFIQUES POUR LA RECHERCHE EN BIOLOGIE ET SANTE DANS LE CANCER	5
3.1. QUESTIONS MAJEURES DE SANTE PUBLIQUE	5
3.1.1. <i>Identification et prévention des risques</i>	5
3.1.2. <i>Prévention des formes graves de cancers</i>	6
3.1.3. <i>Prévention de la récurrence tumorale après traitement</i>	6
3.2. DEFIS SCIENTIFIQUES	6
3.2.1. <i>Articuler la recherche finalisée en cancérologie avec le tissu de la recherche fondamentale</i> :	6
3.2.2. <i>L'apport de la génétique, de la génomique et de l'épigénétique à la prise en charge des patients atteints de cancers</i> :	7
3.3. DEFIS TECHNOLOGIQUES	7
3.3.1. <i>L'analyse à grande échelle du génome, de l'épigénome, du protéome et de la biologie des systèmes</i> :	7
3.3.2. <i>L'imagerie, la Radiothérapie et la Chirurgie</i>	7
4. ANALYSE STRATEGIQUE	8
5. ORIENTATIONS ET PRIORITES DE RECHERCHE	8
6. PROPOSITIONS D' ACTIONS	9
6.1. SOUTENIR LES DOMAINES D'EXCELLENCE DANS LE DOMAINE DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE SUR LE CANCER EN FRANCE	9
6.1.1. <i>Comprendre pour agir</i>	9
6.1.2. <i>Traiter le cancer dans sa globalité : le rôle du système immunitaire et du stroma</i>	9
6.1.3. <i>Les systèmes modèles d'étude des cancers</i>	10
6.1.4. <i>Grands axes et grands outils</i>	11
6.1.5. <i>Génomique et Cancer</i>	11
6.1.6. <i>Quelques propositions</i>	13
6.2. FACILITER LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE	14
6.2.1. <i>Des centres de recherche translationnelle dédiés</i>	15
6.2.2. <i>Quelques directions pour la recherche translationnelle</i>	16
6.2.3. <i>Une formule générale pour améliorer la recherche de transfert en cancérologie</i>	17
6.3. IDENTIFIER LES FACTEURS SOCIOCULTURELS ET ECONOMIQUES QUI INFLUENCENT L'EFFICACITE DE LA PREVENTION, L'ACCES AU DIAGNOSTIC PRECOCE, L'ACCES AUX SOINS DE QUALITE ET LA SURVIE DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER ET REDUIRE LES INEGALITES FACE AUX CANCERS	18
6.4. MOBILISER LES MEILLEURES EQUIPES DE RECHERCHE SUR LA COORDINATION DES RESSOURCES BIOLOGIQUES ET LES PROGRAMMES DE GENOMIQUE ET D'EPIGENOMIQUE A GRANDE ECHELLE	20
6.4.1. <i>Rassembler les ressources biologiques indispensables et bénéficier du soutien actif des patients</i>	20
6.4.2. <i>Développer les atouts de la recherche française en épigénétique</i>	21
6.5. DEVELOPPER UNE RECHERCHE CLINIQUE INNOVANTE PAR L'AIDE SUR PROJETS AUX INVESTIGATEURS, VISANT A FAIRE EMERGER DES TRAITEMENTS EFFICACES	21
6.5.1. <i>Augmenter l'inclusion dans les essais cliniques</i> ,.....	21
6.5.2. <i>Développer un réseau de centres dédiés aux essais cliniques des nouveaux médicaments (essais de phase 1 et 2)</i>	21
6.5.3. <i>Soutenir des alternatives expérimentales in vitro et chez l'animal</i> ,.....	22
6.5.4. <i>Améliorer l'efficacité opérationnelle</i>	22
6.5.5. <i>Améliorer la coordination et la coopération en recherche clinique</i>	23
6.5.6. <i>Réduire le nombre (et augmenter la masse critique) de structures de soutien à la recherche et les adosser à des unités de recherche en méthodologie</i>	23
6.6. RENFORCEMENT DU POSITIONNEMENT DE LA RECHERCHE FRANÇAISE AU NIVEAU INTERNATIONAL	

ANNEXE : GENETIQUE DU CANCER	25
1. GENETIQUE DE LA PREDISPOSITION AU CANCER.....	25
1.1. <i>Quel est le mécanisme moléculaire mis en jeu par les locus de prédisposition déjà identifiés par les GWAS ?.....</i>	25
1.2. <i>GWAS pour des tumeurs rares.....</i>	25
1.3. <i>Prise en compte de ces informations pour améliorer nos protocoles de dépistage ou de prévention.....</i>	25
2. GENETIQUE SOMATIQUE DU CANCER.....	26
2.1. <i>Comment distinguer les mutations « drivers » des mutations « passagers » ?... </i>	26
2.2. <i>Peut-on préciser l'hétérogénéité des cellules tumorales (sous-clones) ?.....</i>	26
2.3. <i>Quelles informations sur les mécanismes de la carcinogenèse peut-on retirer de l'étude des mutations « passagers » ?.....</i>	26

Introduction

Près de 320 000 Français ont développé un cancer en 2005. L'incidence de la maladie continue à progresser et le cancer représente, malgré un recul régulier, la première cause de mortalité par an en France, avec 145 000 décès¹.

La stratégie de recherche contre les maladies tumorales a pour objectif de continuer à réduire la mortalité liée à cette maladie, de faire reculer sa fréquence et sa gravité par des actions de santé publique, et d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients par des traitements plus efficaces et moins toxiques.

L'Institut thématique Cancer bénéficie d'une situation très favorable liée à son articulation directe avec la Direction recherche de l'Institut National du Cancer (INCa), qui assure la programmation et le financement sur appels à projets de la recherche sur le cancer. Enfin, le plan stratégique de l'Institut thématique Cancer est contemporain de l'élaboration du Plan Cancer 2 qui sera proposé par le Président de la République.

1. Périmètres thématiques

La recherche sur le cancer recouvre un champ cognitif très large, incluant l'étude des régulations physiologiques de la cellule et de ses interactions avec son environnement, pour en appréhender les dérégulations pathologiques. L'étendue de ce périmètre impose l'étude de systèmes modèles, du plus rudimentaire au plus complexe, qui permettent l'analyse de la croissance, du développement, de la migration et de l'invasion. L'analyse des déterminants du cancer et les actions visant à réduire leurs impacts nécessitent des efforts et des investissements dans le domaine des technologies (biotechnologies pour la santé, imagerie, robotique, instrumentation, médicament...) et dans le domaine de la santé publique (épidémiologie, dépistage et prévention) indispensables au développement de la recherche clinique, thérapeutique ou translationnelle.

2. Etat des lieux et forces de la recherche sur le cancer sur le territoire national

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

Des données très voisines (environ 23 %) concernent le CNRS, avec 1 700 personnes travaillant au sein de 53 unités, pour un budget de 60 millions d'euros. Pour le CEA, le budget cancer est d'environ 14 millions d'euros. Enfin, l'INRIA et l'Institut Pasteur mettent à disposition ensemble plus de 100 chercheurs dédiés au cancer.

Ces chiffres (salaires + infrastructures) sont à comparer aux crédits de programmes de recherche de 70 millions d'euros de l'INCa (incluant les crédits DHOS du PHRC Cancer), qui sont distribués de manière sensiblement égale entre équipes Inserm, CNRS et universités-hôpitaux.

¹ BEH Septembre 2007

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

Un Institut thématique Cancer a donc été créé, et son articulation avec la Direction de la Recherche de l'INCa est maintenant actée par les instances de l'INCa et mise en œuvre². Le directeur de l'Institut thématique cancer, qui est le Directeur de la Recherche de l'INCa, travaille avec le comité de direction de l'Inserm, avec le comité mixte Inserm-CNRS et avec le Conseil de l'Alliance, comportant tous les directeurs des EPST. Il a pour mission de travailler avec ses collègues des différents organismes à la réflexion sur la politique de site (création des unités, recrutements...), et à la stratégie scientifique dans le domaine du cancer. Bien évidemment, celle-ci est naturellement coordonnée à celle définie par l'INCa et approuvée par son conseil scientifique international. L'articulation est ainsi fluide, l'Institut thématique Cancer ayant pour mission de coordonner l'ensemble des acteurs de la recherche sur le cancer autour des stratégies définies par l'INCa et son conseil scientifique. Cette articulation permet de définir une politique de site fondée sur l'excellence et d'adapter la programmation aux besoins de la société, en accord avec les forces scientifiques sur le terrain.

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

3. Grands enjeux scientifiques pour la recherche en biologie et santé dans le cancer

3.1. Questions majeures de santé publique

3.1.1. *Identification et prévention des risques*

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

² DELIBERATION n°7 du conseil d'administration du 16 mai 2008

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

génétiques entre individus qui les prédisposent à développer ou à être réfractaires à un cancer en fonction des différentes expositions.

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

3.1.2. Prévention des formes graves de cancers

En 2008, le dépistage systématique des cancers du sein chez les femmes de plus de 50 ans et des cancers colorectaux chez tous les individus de plus de 50 ans seront effectifs sur l'ensemble du territoire. L'INCa souhaite s'engager sur le dépistage du cancer de la prostate (premier cancer chez l'homme) en utilisant les données de prédisposition génétique, développées en partie par l'Institut thématique Cancer et récemment rendues publiques, qui permettent de mieux cibler les populations à risque.

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

3.1.3. Prévention de la récurrence tumorale après traitement

L'Institut développera, en favorisant les interactions avec les autres institutions de recherche européennes et nord-américaines, des essais cliniques à grande échelle de stratégie d'optimisation thérapeutique. Pour répondre à cet objectif, l'ensemble de la communauté des oncologues et des spécialistes d'organes sera sollicité pour faire émerger les priorités de la recherche clinique.

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

3.2. Défis scientifiques

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

Au-delà de la programmation d'une recherche ayant pour objectif finalisé des résultats à échéance courte définie sur les indicateurs du cancer, il apparaît

clairement que la recherche sur le cancer se nourrit des travaux fondamentaux sur la prolifération des cellules, la signalisation cellulaire et les grandes fonctions biologiques générales telles que le développement, la différenciation, la migration et l'invasion cellulaires, les régulations de la survie et de la mort des cellules. D'autres modèles d'études, tels la levure, les virus, le xénope, les oiseaux ou les rongeurs continueront à permettre de comprendre ces grandes fonctions. Ces liens évidents entre recherche fondamentale et recherche finalisée sont favorisés par la mise en place de programmes intégrés par pathologie, qui incluent des études allant de la recherche fondamentale jusqu'aux aspects cliniques et sociologiques. Ces programmes seront soutenus dans le cadre d'une politique de site.

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

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

Les technologies modernes de génomique et d'épigénomique vont modifier notre compréhension des cancers, leur caractérisation et l'approche de leur traitement adaptée à leurs caractéristiques biologiques. L'analyse génétique permet aussi d'identifier les facteurs d'adaptation thérapeutique pour une réponse optimale et une moindre toxicité, dans une approche de plus en plus « personnalisée ». Le développement de ces thérapies personnalisées sera envisagé parallèlement au renforcement de l'assurance qualité des tests génétiques spécifiques.

Enfin, il est à prévoir que les approches de santé publique, prévention et dépistage seront de plus en plus guidées ou aidées par les acquis de la génétique.

3.3. Défis technologiques

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

Les technologies de génomique et d'épigénomique n'ont pas de spécificité en cancérologie, mais devront pouvoir absorber les demandes des équipes françaises engagées dans ce domaine, notamment en matière de séquençage. Elles nécessitent également d'attirer des compétences analytiques pour une utilisation optimale des bases de données qui stockent des quantités importantes d'informations.

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

3.3.2. L'imagerie, la radiothérapie et la chirurgie

Ces secteurs ont été peu financés en France par la recherche publique, et leur développement se situe à l'interface des technologies de la physique, de la chimie, de la mécanique, de l'informatique et de la robotique. Des initiatives spécifiques de certains organismes comme le CEA pour l'imagerie, ou des fondations pour la

chirurgie, montrent le chemin et doivent relancer ces domaines essentiels dans la lutte contre le cancer.

4. Analyse stratégique

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

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

Cela est associé à la mobilisation des cliniciens sur le territoire autour des appels à projets du Programme Hospitalier de Recherche Clinique (16 millions d'euros par an) géré scientifiquement par l'INCa et l'Institut thématique Cancer.

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

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

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

5. Orientations et priorités de recherche

Une politique de partenariat avec les autres agences de programmation de la recherche doit permettre de soutenir la recherche d'amont et les interactions avec des disciplines telles que les mathématiques, la physique, la chimie, l'informatique, et progresser dans la modélisation des processus complexes ou biologie intégrée. L'implication de l'Institut dans les grandes plateformes du vivant est un outil capital pour permettre la compétitivité de cette démarche. La mise en œuvre d'une action coordonnée nationale et internationale autour de cohortes prospectives intéressant tous les champs de la recherche reste également un des axes prioritaires pour réussir.

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

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

6. Propositions d'actions

Six actions prioritaires à court et moyen terme ont été identifiées :

6.1. Soutenir les domaines d'excellence dans le domaine de la recherche fondamentale sur le cancer en France.

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

6.1.1. Comprendre pour agir

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

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

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

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

Toutefois malgré l'induction d'une réponse immunologique chez les patients, les approches vaccinales dirigées contre les tumeurs n'ont pas encore abouti. Cet échec

est dû en grande partie aux cellules tumorales capables de neutraliser et de combattre les effecteurs de l'immunité. Plusieurs arguments expérimentaux indiquent que la réaction stromale constitue un frein pour le homing et l'infiltration lymphocytaire, et favoriserait l'angiogenèse et la dissémination métastatique (via l'hypoxie, la digestion de la matrice extracellulaire, la transition épithélio-mésenchymateuse).

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

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

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

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

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

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

En effet, les ARN interférents artificiels, qui imitent les miRNA naturels, sont des outils puissants pour comprendre la fonction des gènes. Utilisés dans une approche à large échelle, ils permettent de faire le catalogue de tous les gènes impliqués dans une fonction donnée, et en particulier celles cruciales de l'oncogenèse. Cette approche de génomique fonctionnelle est bien plus puissante que les approches descriptives utilisées précédemment. Enfin, ces ARN interférents peuvent discriminer entre la forme normale d'un gène et sa forme modifiée exprimée dans les cancers. Il est donc essentiel de soutenir des recherches d'amont fondamentales sur la biologie du vivant. Il est tout aussi clair, toutefois, que les résultats de ces recherches doivent ensuite être décodés et transférés à la pathologie et utiles aux patients, et que cela passe par le développement des interactions entre ces mondes de la recherche en biologie et en santé. Cet enrichissement est d'ailleurs réciproque, la recherche en biologie se nourrissant également d'observations cliniques ou épidémiologiques.

6.1.4. *Grands axes et grands outils*

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

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

C'est particulièrement vrai pour l'imagerie intégrative du vivant (de la molécule à l'organisme), les modèles animaux, les plates-formes de génomique, la bioinformatique). On sait depuis longtemps que des réseaux de signalisation, complexes et interconnectés, régissent le comportement d'une cellule vivante. Depuis peu, nos connaissances – et la puissance des outils informatiques – permettent d'introduire un aspect quantitatif dans la description du vivant. Cette approche globale de la physiopathologie, y compris la pathologie cancéreuse, est la biologie intégrée des systèmes. Ces aspects doivent être fortement soutenus. Y est naturellement associée la biologie mathématique³, en particulier dans ses applications à la représentation de la prolifération cellulaire et tissulaire, normale ou cancéreuse. Il est également souhaitable que cette branche de la biologie puisse interagir avec les autres disciplines (physique, chimie) dans tous les grands axes mentionnés plus haut, et ceci par le développement d'équipes intégrées multidisciplinaires sur des thèmes spécifiques.

6.1.5. *Génomique et Cancer*

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

³ D'où provient la biologie des systèmes, par confluence avec la biochimie, la biophysique et la bioinformatique, et dont la principale contribution à la cancérologie peut être décrite comme l'investigation *qualitative* de scénarios théoriques de prolifération multi-échelles (de la molécule à la cellule, au tissu et à l'organisme) prenant en compte au niveau moléculaire ses contrôles physiologiques et pharmacologiques.

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

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

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

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

Cependant, à la différence des techniques de génotypage dont les applications restaient limitées à l'exploration des variations génétiques fréquentes dans certaines populations, les nouvelles techniques de séquençage permettent d'aborder un large éventail de questions, fournissant une précision inégalée dans la caractérisation de variants génétiques ou de mutations rares, dans celle du transcriptome, de l'épigénome (méthylome) et, associées à des techniques complémentaires, dans la caractérisation de la structure de la chromatine et de ses interactions. Dès maintenant, prenant en compte ces avancées, de grands programmes internationaux se mettent en place (1000 genome project, ICGC). Les données engendrées par ces programmes sont ou seront accessibles à la communauté biomédicale. Il est prévisible que l'utilisation pratique de ces données, rendue difficile par leur taille, constituera un véritable défi pour les équipes de recherche.

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

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

6.1.6. *Quelques propositions*

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

1. Des incitations financières, sous forme d'appels d'offres portant sur la création de centres pluridisciplinaires, adossés à des CHU et des équipes hospitalo-universitaires, pour échanger les cultures et envisager plus facilement les applications thérapeutiques dans leurs perspectives de recherche, pourront être réservées à l'installation *en un même lieu* d'équipes intégrées pluridisciplinaires travaillant sur des thèmes communs, associant biologie, mathématiques, informatique, chimie, physique, et sciences humaines. Ces projets de site, compétitifs au niveau national, seront développés en concertation avec les Universités et les Cancéropôles. Ils rejoignent les propositions des rapports Zerhouni et Marescaux. Le financement devra en être significatif, et s'appuyer sur les collectivités locales. Ces interactions dans le domaine du Cancer doivent être envisagées plus largement avec les autres disciplines par les Instituts thématiques. Elles constituent le creuset du développement de la recherche translationnelle.

2. De façon complémentaire, une politique récurrente d'appels à projets de recherche avec une durée des financements adaptée (de 3 à 5 ans) devrait permettre l'émergence de nouvelles collaborations multidisciplinaires entre équipes scientifiques sur des thèmes libres et définis. L'équilibre entre appels d'offres (AO) ciblés et blancs est à trouver, ainsi que celui entre recherche fondamentale et translationnelle. Le ciblage est utile pour réagir à des situations d'urgence santé ou pour pousser à maturité des approches qui sont bien avancées. Mais les AO libres ou à l'initiative des investigateurs doivent rester majoritaires, la recherche non thématique étant à la source de l'innovation et du progrès. Ainsi les AAP libres de l'INCa représentent 50% des financements sur projet.

3. De manière générale, une recherche de bonne visibilité en biologie nécessite la reconnaissance d'équipes d'excellence dédiées à un projet qui doivent être encouragées à s'unir autour de plates-formes lourdes et de pôles technologiques qui seront renforcés. Il faut en particulier, accélérer l'organisation de réseaux de plates-formes en bioinformatique, et de plates-formes de séquençage à haut-débit en s'appuyant sur la structuration déjà mise en œuvre dans le cadre du GIS IBIsA (L'INCa abonde le financement de plates-formes labellisées IBIsA traitant du Cancer). Mettre en place la coordination IT Cancer/INCA/Cancéropôles/ Plates-

formes et leur financement ad-hoc doit contribuer à améliorer rapidement ces points cruciaux.

4. Tout comme pour certaines spécialités médicales, certaines compétences ne sont pas assez développées en France. Une des missions des centres interdisciplinaires mentionnés plus haut pourrait être la formation d'ingénieurs et de chercheurs en bioinformatique, biomathématique mais aussi de spécialistes de modèles animaux (en particulier des anatomopathologistes dédiés à la recherche). Organismes de Recherche et Universités devront assurer la disponibilité de postes dédiés (ingénieurs, chercheurs...) à la fin de ces formations.

5. Enfin, il est important d'augmenter significativement les interactions avec le grand public par des opérations de diffusion des connaissances et d'animation. Ainsi par exemple, le site Web de l'IT Cancer et celui de l'INCa pourraient décrire des découvertes importantes en cancérologie et permettre de travailler dans des opérations d'animation avec les associations (Ligue, ARC..) connues du grand public.

6.2. Faciliter la recherche translationnelle

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

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

Plusieurs raisons expliquent cet état de fait :

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

2. Les équipes de recherche académiques (et les instituts qui les accueillent) sont généralement monothématiques. Excellentes dans leur domaine de compétence, elles n'ont que rarement le savoir-faire et les ressources nécessaires à la prise en charge de ce développement. Dans la recherche académique, le modèle est actuellement « J'ai une découverte avec une application potentielle, je dépose un brevet et un industriel sera éventuellement intéressé ». Cependant, les retombées de ces brevets sont souvent limitées par un dépôt précipité (preuve de concept réduite,

incapacité du chercheur à poursuivre le développement plus en avant), et par la frilosité des industriels à s'engager vers la nouveauté.

3. Le mode de fonctionnement de la recherche académique dans les Sciences de la Vie ne favorise pas l'évolution vers l'application des découvertes à la prise en charge concrète des patients. Elle est traditionnellement évaluée selon un mode unique dans lequel un post-doctorant obtiendra un poste, un chef d'équipe une promotion et une équipe une bonne note par son agence d'évaluation et un contrat de recherche si le projet auquel ils participent produit des publications de bon impact. Cette stratégie d'évaluation, légitime dans un champ de recherche monothématique, devient inappropriée, voire contre-productive, dans un champ multidisciplinaire comme la recherche translationnelle si elle est appliquée *stricto sensu*.

La prise en considération de ces 3 points et la mise en place des ajustements nécessaires (budgétaires pour le point 1, de structuration et d'incitation pour le point 2, d'évaluation pour le point 3) est indispensable au développement de la recherche de transfert en Cancérologie. Les bénéfices générés devraient dépasser l'investissement consenti, aussi bien en termes de prise en charge de la maladie que de valorisation scientifique et économique.

6.2.1. *Des centres de recherche translationnelle dédiés*

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

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

6.2.2. *Quelques directions pour la recherche translationnelle*

- **Essais précliniques**

La recherche de transfert comporte la dissection cellulaire et moléculaire d'échantillons tumoraux annotés, la comparaison avec des tissus normaux et la validation des hypothèses physiopathologiques dans des modèles précliniques cellulaires et animaux pertinents. La tumeur se développe dans un environnement cellulaire complexe, ce qui impose d'étudier les relations entre la tumeur et l'hôte, notamment la réponse immunitaire de l'hôte, la structure du microenvironnement tumoral et l'angiogénèse et l'inflammation au sein de tissus non tumoraux voisins de la tumeur. Des événements-clés dans le développement des cancers ont été identifiés et, pour beaucoup, validés chez l'animal. Le transfert de ces connaissances issues de modèles très maîtrisés reste délicate et requiert une approche multidisciplinaire afin d'identifier aussi précisément que possible la population de patients correspondant à un modèle donné et susceptible de répondre à une approche thérapeutique issue de l'analyse de ce modèle, en particulier une thérapeutique ciblée. L'effort initié dans le développement de modèles animaux d'intérêt préclinique permettant d'évaluer l'activité et la toxicité des composés en développement doit être amplifié. Ces modèles animaux (et autres approches ex vivo en produisant des banques de xénogreffes humaines chez la souris) doivent être utilisés aussi pour suivre le développement de nouvelles molécules, comprendre leurs effets secondaires éventuels, mieux identifier les conditions de leur efficacité.

- **Essais cliniques précoces**

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

- **Découverte de nouveaux médicaments**

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

découverte, soit directement, soit en construisant un réseau de collaborations efficace.

- **Recherche de biomarqueurs pour une médecine personnalisée**

Une partie de la recherche translationnelle a pour objectif d'identifier le sous-groupe de patients répondeurs pouvant bénéficier d'un traitement et d'écarter ceux pour qui le traitement sera inefficace, voire toxique (exemples de l'imatinib qui est efficace dans un sous-groupe de patients atteints de mélanomes avec c-Kit muté et du gefinitib efficace chez des patients atteints de cancer du poumon avec EGFR muté). Pour obtenir une efficacité optimale et une toxicité minimale, les médicaments ciblés devront être probablement administrés à des patients sélectionnés selon la présence ou non de biomarqueurs indicatifs de la réponse attendue et/ou de la toxicité potentielle de la molécule à administrer. Ces biomarqueurs sont encore rares (récepteurs hormonaux, HER2, K-Ras, Bcr-Abl) et cette absence explique en partie l'efficacité limitée de certains médicaments. Un effort important doit être fait pour développer très en amont la recherche de biomarqueurs solides (gène, polymorphisme génétique, ARNm, protéine, cellules souches, cellules circulantes tumorales, cellules de l'immunité), originaires de la tumeur ou d'autres tissus du malade (surrogate biomarkers). L'imagerie médicale, dont le développement est actuellement très rapide et fait appel à de multiples modalités complémentaires, fait partie des moyens à mettre en œuvre pour assurer l'identification des patients susceptibles de bénéficier des thérapeutiques ciblées.

- **Une formation spécifique**

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

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

L'amélioration de la recherche de transfert requiert l'implication forte des scientifiques et médecins, des institutions locales et nationales et des agences de financement et l'adaptation des structures de formation et des critères d'évaluation. Elle doit être considérée comme une priorité par le Centre qui l'accueille et être intégrée dans sa stratégie médicale et scientifique, en prenant soin de considérer cette activité comme bien différente de l'activité de recherche fondamentale dans ses déclinaisons (les acteurs ne doivent pas être dans une position où ils doivent choisir entre recherche de transfert et production de publications pour « survivre »). La masse critique scientifique et médicale du Centre doit être suffisante pour permettre son développement, en considérant que ces acteurs ne doivent pas faire uniquement cette recherche mais la conjuguer à une recherche fondamentale ou clinique de qualité.

Quelques principes sont à considérer :

- Définir la question: est-ce un projet réaliste avec une preuve de concept suffisante ?

- Définir les expertises nécessaires et les équipes susceptibles de contribuer au projet
- Organiser les équipes en « ordre de marche » permettant au projet de se développer du début à la fin. Les modèles animaux doivent être systématiquement inclus dans la preuve de concept (xénogreffes de matériels humains et/ou souris génétiquement modifiées).
- Le projet doit être organisé avec un comité de pilotage comprenant les responsables de chacune des équipes et un comité scientifique (CS) constitué de membres des agences de financement et idéalement des industriels (1 à 2 réunions/an)
- Un manager du projet doit être désigné pour superviser le programme et la coordination des plateformes et départements impliqués.
- Un plan d'évaluation des projets (PEP) doit être défini, précisant chaque étape, livrables, durée, etc. et approuvée par le comité de pilotage et le CS. Les go/no go doivent apparaître aux étapes critiques du projet.
- Un staff dédié au projet sera affecté aux équipes impliquées, utilisant leur savoir-faire et techniques.
- Une telle organisation ne peut se concevoir sur le court terme. Elle doit être soutenue sur une période de 5 ans permettant au staff de se former et de conduire des actions. Les financeurs comme l'INCa et la DHOS devraient lancer des programmes spécifiques de financement massif de centres de recherche translationnelle pour une période de 5 ans avec des objectifs spécifiques et évaluables. Les Universités pourraient soutenir ces actions par l'allocation de bourses de Thèse, le ciblage de nominations de MCU et Professeurs, ou ingénieurs dans ces Centres et allouer un budget complémentaire (équipements, espaces de laboratoires). Les structures déjà en place comme les Bureaux d'étude clinique, tumorothèques, CIC Biothérapies impliquées dans ces programmes peuvent aussi recevoir des financements structurants en particulier sur les aspects réglementaires à mutualiser avec la recherche translationnelle hors cancer. Une partie du budget doit stimuler l'implantation d'équipes en bioinformatique, chimie médicinale, mathématique. L'accueil d'équipe « senior » fortement impliquée dans la recherche translationnelle doit être encouragé par un programme spécifique permettant une expertise scientifique supplémentaire. Les Universités et les Cancéropôles ont probablement un rôle important à jouer pour faciliter le mouvement d'équipes (voire même les inciter) du fait de leur vision transversale scientifique et médicale sur leur territoire et pour organiser la formation, en association avec les universités.

6.3. Identifier les facteurs socioculturels et économiques qui influencent l'efficacité de la prévention, l'accès au diagnostic précoce, l'accès aux soins de qualité et la survie des patients atteints de cancer et réduire les inégalités face aux cancers.

Les inégalités face à la maladie sont très complexes et nécessitent une approche multidisciplinaire. Elles portent à la fois sur les caractéristiques des individus malades ou susceptibles de le devenir et sur l'offre de soins, de dépistage ou de prévention offert. Ces inégalités concernent la génétique, l'environnement biologique, socioéconomique, et nécessitent des approches spécifiques pour tenter de les

réduire. Enfin des études dans différents pays démontrent que la survie des patients est étroitement dépendante de la qualité de la formation et du cursus des acteurs de santé (en particulier les chirurgiens, radiothérapeutes et chimiothérapeutes). L'Institut thématique Cancer en collaboration avec les agences, Ecoles et universités spécialisées dans ces domaines pourrait proposer des actions afin de :

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

Ceci pourra être obtenu :

- en mobilisant la communauté des chercheurs du domaine pour les inciter à développer une **recherche pluridisciplinaire** intégrant la biologie, l'environnement, la santé publique et les dimensions économiques, sociales, culturelles et psychologiques ;
- en suscitant des collaborations pluridisciplinaires à partir des sciences sociales vers d'autres disciplines de santé publique notamment dans le contexte des cohortes ;
- analyser par la recherche l'offre de soins proposée sur le territoire national en mobilisant les cancéropôles pour identifier les déterminants régionaux des inégalités ; analyser au niveau économique les ressources affectées aux stratégies alternatives de lutte contre le cancer et la mise en place de synergies optimales entre stratégies préventives globales et système national de santé ;
- susciter l'intégration des composants économiques et sociaux aux essais cliniques et aux études de cohortes ainsi qu'aux projets de recherche portant sur l'évaluation des innovations biomédicales ;
- accroître la visibilité internationale de la recherche française en sciences sociales appliquées au cancer par un renforcement des publications et communications scientifiques et suivre l'augmentation de l'impact bibliographique de la recherche française en SHES et santé publique dans les revues internationales

3. Identifier les facteurs génétiques qui prédisposent à certaines pathologies spécifiques (cancers de la prostate, du col utérin, du foie...) en étroite coordination avec les acteurs de recherche en santé publique, en économie et en sciences humaines et sociales. Ceci pourra être obtenu par l'étude des variations génétiques des populations qui présentent un risque particulier de développer certaines tumeurs par la mise en place de cohortes exposées au risque.

4. Identifier les nouveaux risques, pour assurer une prévention adéquate, notamment en favorisant les études en matière d'expositions environnementales et professionnelles en proposant des mesures d'intervention pour les réduire ; mobiliser les différentes disciplines de l'épidémiologie à la toxicologie et les sciences humaines et sociales pour réduire les délais de l'identification des risques à la mise en œuvre de leur prévention.

L'analyse de cohortes de grande ampleur (déjà constituées ou à établir) dans le cadre des très grandes infrastructures de recherche (TGIR), est un outil indispensable pour identifier l'impact de l'environnement collectif et individuel sur la santé des français et bien sur les facteurs de risques des cancers. Ces cohortes ont vocation par leur taille à permettre de travailler d'une part sur la santé globale de la population, d'autre part sur des pathologies spécifiques en y associant des ressources biologiques qui peuvent être séquentielles.

5. Encourager et soutenir la communauté scientifique et médicale à participer aux recherches en SHS pour augmenter la contribution française à une production scientifique de bon niveau dans le domaine du cancer. Ceci pourra être soutenu par la formation des médecins et leur sensibilisation aux inégalités de santé et des mesures incitatives pour attirer un nombre croissant de jeunes chercheurs compétents vers la recherche appliquée relative au cancer, de même que des jeunes chercheurs, déjà impliqués dans les SHS de la santé ou possédant une expertise générale dans les disciplines et les domaines appropriés des SHS.

6.4. Mobiliser les meilleures équipes de recherche sur la coordination des ressources biologiques et les programmes de génomique et d'épigénomique à grande échelle

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

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

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

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

Evolutions futures :

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

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

L'épigénétique est un domaine en développement rapide et il y a un besoin de formation, d'études et d'évaluation de son impact sur la santé et la société d'un point de vue scientifique, éthique et juridique. De plus, il est indispensable de concevoir des plans cohérents pour faciliter le partage des données et coordonner les approches, en particulier parce que nous pénétrons dans une ère dans laquelle les analyses à grande échelle deviennent nécessaires pour tirer des conclusions valables (analyse d'échantillons clés, banques de tumeurs, etc.).

Evolutions futures :

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

6.5. Développer une recherche clinique innovante par l'aide sur projets aux investigateurs, visant à faire émerger des traitements efficaces.

6.5.1. *Augmenter l'inclusion dans les essais cliniques,*

Pour arriver à près de 60% dans les Cancers de l'enfant, 40% en hématologie maligne, 10% dans les métastases de tumeurs solides, 5% chez les sujets âgés (plus de 75 ans). Ceci pourra être obtenu en améliorant le soutien aux investigateurs. Pour les services cliniques où se font les inclusions, la professionnalisation de la recherche clinique est indispensable pour favoriser le recrutement des patients. Les équipes mobiles de recherche clinique (EMRC) créées par l'INCA ou les ARC/TEC recrutés à la suite de l'appel à projets de la DHOS en 2004 vont dans ce sens mais la problématique doit encore être améliorée.

6.5.2. *Développer un réseau de centres dédiés aux essais cliniques des nouveaux médicaments (essais de phase 1 et 2)*

Le développement de la recherche clinique en France implique l'existence de structures spécialisées dans la réalisation des essais précoces (essais de phase 1 et 2a).

La valorisation de cette recherche précoce est essentielle dans la mesure où les phases plus tardives de la recherche clinique (phase 2b, 3 et 4) sont souvent dépendantes des relations qui ont été nouées auparavant.

La France dispose déjà d'un certain nombre de centres capables de réaliser des essais cliniques précoces. Ils sont principalement localisés dans la région de Paris (Institut Curie, Institut Gustave Roussy et hôpital Saint Louis) et dans quelques grandes villes de province (Marseille, Nantes, Lyon, Bordeaux). Ces centres sont adossés à des laboratoires de pharmacocinétique, à des infrastructures de recherche appliquée (Inserm, CNRS) et à des plateaux d'imagerie performants. Ce réseau en construction, sera, dans le cadre des actions internationales de recherche clinique amené à être impliqué dans des projets bilatéraux.

Pour que la France puisse se maintenir et progresser comme acteur majeur d'essais cliniques de phase 1, un certain nombre de facteurs critiques sont à soutenir :

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

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

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

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

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

6.5.4. *Améliorer l'efficacité opérationnelle*

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

Les 11 Centres de Traitement des Données dédiés au cancer et répartis sur le territoire ont été sélectionnés pour leur expertise dans les domaines suivants :

- conception et analyse des essais cliniques,
- gestion des données,

- stockage et sécurisation des données individuelles des patients.

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

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

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

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

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

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

6.6. Renforcement du positionnement de la recherche française au niveau international

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

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

L'Institut, au travers de la coordination par l'INCa de la participation française au Consortium international de génomique du cancer (ICGC), favorisera la mobilisation

des meilleures équipes de recherche sur la coordination des ressources biologiques et l'utilisation des technologies de séquençage à haut débit afin de produire l'analyse exhaustive des mutations de 50 types d'ici 10 ans. La France s'engage à mobiliser les énergies des acteurs publics, caritatifs et privés pour se charger de la caractérisation de cinq types différents de cancer (cancers du sein HER2, hépatocarcinome, lymphomes T, cancers bronchiques et cancers de la prostate). Les données générées seront mises à la disposition de la communauté scientifique. Les patients et la société doivent être associés à ce projet.

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

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

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

Une évaluation de ces 8 projets de jumelage devra être effectuée. Mais, il semble intéressant de pouvoir corréliser ce schéma d'action à un renforcement des collaborations entre équipes et/ ou unités de recherche françaises et étrangères, qui favorise la mise en place et la construction de projets collaboratifs communs. Ces collaborations permettent, à travers des modalités d'actions telles que l'échange de chercheurs et la formation de cimenter des échanges pérennes et des travaux de recherche internationaux, qui pourront prendre place dans des projets de plus large envergure notamment au niveau européen voire multilatéraux.

Annexe : Génétique du cancer

1. Génétique de la prédisposition au cancer.

Elle partage une nouvelle problématique commune à l'ensemble des maladies multifactorielles qui résulte de l'identification par les GWAS de très nombreux locus de prédisposition. Plusieurs groupes de questions sont d'actualité :

1.1. Quel est le mécanisme moléculaire mis en jeu par les locus de prédisposition déjà identifiés par les GWAS ?

Plus d'une cinquantaine de locus de prédisposition au cancer ont déjà été identifiés. Il est vraisemblable que ce nombre dépassera la centaine en 2010.

Les GWAS identifient des régions chromosomiques où siègent des polymorphismes fonctionnels responsables de prédispositions. Cependant, elles n'identifient ni les polymorphismes fonctionnels eux-mêmes ni les gènes cibles affectés par ces polymorphismes. Ceci résulte de l'existence de déséquilibres de liaison locaux qui restreignent considérablement le pouvoir discriminant des études d'association. En dehors de programmes de séquençage systématique des locus sur de grandes séries de cas et de témoins (déjà en cours et qui tentent d'identifier les gènes cibles sans identifier les polymorphismes fonctionnels responsables de l'association initialement observée), il n'existe pas aujourd'hui de stratégie systématique.

L'identification des polymorphismes fonctionnels et celle des gènes cibles seront souvent aidées par des études complémentaires, réalisées au cas par cas, portant notamment sur l'épigénome, le transcriptome ou la chromatine. La démonstration définitive de l'implication de ces gènes dans les prédispositions étudiées pourra être amenée par le développement et l'étude de systèmes expérimentaux cellulaires ou animaux.

On s'attend que l'identification des polymorphismes fonctionnels et celle de leurs gènes cibles fournisse une meilleure compréhension de l'étiologie tumorale et ouvre la porte à une recherche épidémiologique fructueuse sur les facteurs environnementaux qui, en interaction avec des facteurs génétiques, favorisent l'apparition des cancers.

1.2. GWAS pour des tumeurs rares

Après les tumeurs fréquentes survenant dans les populations d'origine européenne, les GWAS vont concerner des tumeurs plus rares (ou des tumeurs fréquentes observées dans des populations non-européennes).

La taille des études nécessaires pour entreprendre une GWAS est très dépendante des odds ratios (OR) attendus. Pour les cancers fréquents, ces OR se sont révélés faibles. Des observations récentes suggèrent que pour des tumeurs plus rares les OR pourraient être plus élevés, laissant espérer que des GWAS réalisées sur quelques centaines de cas, bien appariées à un groupe de témoins, puissent conduire à des études fructueuses.

Il est à noter que les nouvelles GWAS vont bénéficier de nouvelles puces développées par Affymetrix ou Illumina améliorant la couverture du génome et permettant une meilleure caractérisation des polymorphismes CNV, dont l'implication fonctionnelle est probablement importante.

1.3. Prise en compte de ces informations pour améliorer nos protocoles de dépistage ou de prévention.

Il existe aujourd'hui une interrogation concernant l'intérêt de la découverte des locus de prédisposition au cancer présentant des OR relativement faibles. Ces OR sont

susceptibles d'augmenter légèrement avec l'identification des polymorphismes fonctionnels (ou de polymorphismes en parfait déséquilibre de liaison avec eux). Néanmoins, cette augmentation restera faible. Il est donc vraisemblable que seules des combinaisons de locus seront en mesure de fournir une information utile dans un contexte de dépistage. L'identification des combinaisons les plus informatives et de leurs modalités d'utilisation nécessitera la mise en place d'études d'épidémiologie génétique de grande taille qui pourraient s'adosser au développement de programmes de dépistage et / ou de prévention qui est recommandé par le rapport Grunfeld. Dans ce domaine la collaboration internationale est essentielle.

2. Génétique somatique du cancer

Les programmes visant à dresser le répertoire exhaustif des mutations somatiques présentes dans une tumeur vont avoir un profond impact sur les futurs programmes de recherche. Les questions tourneront autour de :

2.1. Comment distinguer les mutations « drivers » des mutations « passagers » ?

Quelles sont, parmi les mutations/modifications épigénétiques observées, celles qui sont responsables d'une caractéristique tumorale particulière ? Comment « s'organisent » les mutations drivers au sein d'une même tumeur ? Quels sont, pour un type tumoral donné, les différents réseaux de gènes impliqués de manière récurrente ?

2.2. Peut-on préciser l'hétérogénéité des cellules tumorales (sous-clones) ?

2.3. Quelles informations sur les mécanismes de la carcinogenèse peut-on retirer de l'étude des mutations « passagers » ?

Les mutations passagers portent-elles la signature d'expositions environnementales particulières, à la manière de la mutation du codon 249 de TP53 pour l'exposition à l'aflatoxine ? Sont-elles indicatrices de formes particulières d'instabilité génétique, à la manière de l'instabilité des microsatellites dans les tumeurs déficientes en réparation des mésappariements ?

Comment exploiter au mieux ces nouvelles possibilités techniques et ces nouvelles connaissances pour étudier des phénomènes tels que :

- la relation génome / transcriptome des cellules tumorales et de leur stroma.
- la relation fonctionnelle entre les cellules cancéreuses et cellules stromales (notamment la néoangiogenèse tumorale).
- les mécanismes de la métastase.
- la sensibilité / résistance au traitement radiochimiothérapique initial
- l'émergence de la résistance au traitement radiochimiothérapique
- le rôle de l'interaction entre le génotype constitutionnel et le génotype tumoral dans la détermination de ces phénomènes ?

De plus en plus fréquemment, les laboratoires pharmaceutiques sont en mesure de proposer des thérapeutiques innovantes ciblées sur des altérations génétiques somatiques particulières. Les essais thérapeutiques correspondant à ces nouveaux traitements fournissent des occasions favorables au développement de la recherche en génétique ou plus généralement en génomique du cancer. La mise en œuvre de ces programmes nécessitera pour la recherche la collecte d'un matériel d'étude abondant, de qualité et bien caractérisé (fragment tumoral, informations cliniques).

Pour garantir cette collecte, l'implication et la motivation des services cliniques et d'anatomopathologie sont bien sûr essentielles.

Ont notamment contribué à l'écriture de ce document :

Le groupe d'experts de l'ITMO Cancer :

Jean-Paul Borg	Inserm U891 – Centre de recherche en cancérologie de Marseille
Salem Chouaib	Inserm U753 – Institut Gustave Roussy
Jean Clairambault	INRIA
Catherine Dargemont	CNRS UMR 7592 Institut Jacques Monod
Olivier Delattre	Unité mixte Inserm – Institut Curie U830
Robin Fahraeus	Inserm U716 - Institut de Génétique Moléculaire
André Garcia	IRD UD 010
Jacqueline Godet	Ligue Nationale Contre le Cancer
Annick Harel-Bellan	Laboratoire "Epigénétique et Cancer" FRE 2944 - Institut André Lwoff
Urszula Hibner	IGMM CNRS UMR 5535
Patrick Mehlen	Unité CNRS UMR 5238
Claude Leclerc	Unité de recherche de Régulation Immunitaire et Vaccinologie Institut Pasteur
Eric Solary	Institut de recherche intégrée en cancérologie - IGR
Bertrand Tavitian	Inserm U803 CEA
Gilles Thomas	Fondation Synergie Lyon Cancer

L'Institut Cancer

Fabien Calvo, Directeur de l'ITMO Cancer
Danièle Murciano, Chargée de mission de l'ITMO Cancer

Ont également largement contribué :

Jean-Paul Moatti, vice président du Conseil scientifique de l'Inserm
Valérie Thibaudeau, Responsable des affaires scientifiques de l'Institut National du Cancer