

## **DEMANDE DE FINANCEMENT GRACE AU FONDS SPECIAL DU CONSEIL DE DIRECTION**

1. La Stratégie à moyen terme du CIRC (2016–2020) intègre une approche interdisciplinaire de la recherche combinant étroitement sciences du laboratoire, biostatistique, bioinformatique et épidémiologie. Cette stratégie nécessite des laboratoires de haute qualité, disposant d'équipements scientifiques de pointe. Elle requiert également un financement à destination des plateformes de recherche pour la recherche épidémiologique.
2. Afin de continuer à garantir la haute qualité des plateformes de recherche du CIRC, deux équipements ont été identifiés comme nécessaires : a) pour contribuer à l'extraction d'ADN dans la biobanque du CIRC ; et b) pour contribuer à l'analyse des données métabolomiques dans le Groupe Biomarqueurs. Ces dernières années, il n'a pas toujours été possible d'utiliser le budget ordinaire pour couvrir le coût des nouveaux équipements ; l'obtention de fonds dédiés via des demandes de subvention par voie de concours est par ailleurs difficile compte tenu du faible nombre d'opportunités offertes à cet égard au CIRC en tant qu'organisation internationale.
3. Le Centre a mis en place un projet de collaboration unique avec le Centre national du cancer (NCC) de la République de Corée afin d'étudier la prévention du cancer gastrique par éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) dans le cadre d'un essai clinique randomisé (intitulé HELPER). Ce projet fournit également un jeu de données et d'échantillons biologiques associés unique. A ce jour, l'étude HELPER a été essentiellement financée par le NCC. Ce projet atteint désormais une phase critique et un financement par le Fonds spécial du Conseil de Direction (GCSF), destiné à compléter celui du NCC, est sollicité.
4. La Directrice a soumis au Conseil scientifique une demande d'allocation de 500 000€ grâce au GCSF pour l'achat de matériel scientifique (300 000€) et pour le financement de l'étude HELPER (200 000€) ; cette demande a été examinée par le Conseil scientifique en janvier 2019 (voir document SC/55/4).

### **A. Achat de matériel scientifique Matériel pour la plateforme d'extraction d'ADN**

5. La biobanque du CIRC joue un rôle clé dans la mission du Centre consistant à coordonner et à mener la recherche sur la prévention du cancer en hébergeant des échantillons biologiques issus d'études de cohorte de grande ampleur et, si nécessaire, en traitant et en redistribuant le matériel collecté et les données associées.

6. Chaque année, la biobanque du CIRC traite plus de 100 000 échantillons et réalise entre 4000 et 6000 extractions d'ADN à l'aide de deux systèmes d'extraction d'ADN automatisés. Ces systèmes ne sont toutefois plus pris en charge par le fabricant depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2019, ce qui compromet toute l'activité d'extraction d'ADN. Il est donc urgent de remplacer les systèmes d'extraction d'ADN actuels.
7. La plupart des demandes d'extraction d'ADN adressées à la biobanque du CIRC ne sont pas « standard » et nécessitent un traitement préalable personnalisé du tissu. Par ailleurs, les demandes tendent à être de taille pilote, avec environ 30 petits projets et 1 ou 2 études de grande ampleur par an, les délais de réalisation étant très courts. Pour cette raison, il est difficile de soustraire ces demandes.
8. La durée de vie prévue d'un tel équipement est de dix ans minimum à pleine capacité opérationnelle. Si l'on tient compte du coût actuel d'une extraction d'échantillons d'ADN tel que fixé par la biobanque du CIRC (6,50€), le coût de l'investissement devrait être amorti dans le délai d'utilisation de dix ans prévu, qui est compatible avec la durée de vie d'un tel équipement.
9. L'acquisition de cet équipement permettra de répondre aux besoins de plusieurs groupes du CIRC (GEP, ICE, NEP, ENV et MMB) et de collaborateurs du CIRC en matière d'extractions d'ADN réalisées dans des délais très courts.
10. Outre la demande ci-dessus, un imageur de gel est nécessaire pour la vérification de routine de l'intégrité de l'ADN dans les gels d'agarose ; celui-ci viendra compléter l'imageur actuel, utilisé conjointement par deux laboratoires, et permettra de réduire les risques de contamination lors du transfert des gels dans les différents espaces de laboratoire.
11. Les coûts de maintenance annuels des équipements demandés seront couverts par le budget ordinaire du CIRC ainsi que par des ressources extrabudgétaires, notamment celles issues de la facturation des services fournis par la biobanque.

### **Logiciels et bases de données pour la métabolomique**

12. Une solide plateforme à haut rendement basée sur la spectrométrie de masse a été mise en place au CIRC afin de réaliser des expériences métabolomiques et d'étudier les mécanismes biochimiques à l'origine du cancer. Plusieurs dizaines de milliers d'échantillons de sang et d'urine ont été analysés avec succès sur cette plateforme au cours des cinq dernières années.
13. Les données hautement complexes recueillies lors des expériences métabolomiques nécessitent des logiciels sophistiqués ainsi que de vastes bases de données spectrales pour l'annotation des métabolites et l'interprétation des données. En 2013 et 2017, d'importants investissements ont été réalisés au CIRC afin de favoriser le développement de la bioinformatique. Un bioinformaticien a été recruté en 2018 au sein du Groupe Biomarqueurs (BMA) afin de permettre l'analyse des données métabolomiques générées par la plateforme BMA.
14. D'importants progrès ont eu lieu au cours des cinq dernières années dans le domaine des outils bioinformatiques et il est aujourd'hui nécessaire de mettre à niveau les outils actuellement utilisés sur la plateforme. Dans un domaine de recherche de plus en plus concurrentiel, la capacité de la plateforme du CIRC à réaliser des études métabolomiques de pointe va devenir un impératif.

15. La plateforme ne dispose actuellement pas du logiciel (Compound Discoverer) permettant un traitement à haut débit des données métabolomiques sur l'un des spectromètres de masse à haute résolution (ThermoFisher Scientific QExactive) et qui a été développé par le fabricant après l'acquisition de cet instrument. Ce logiciel est nécessaire aujourd'hui pour analyser les échantillons d'un nombre toujours plus important d'études métabolomiques.

16. Parallèlement à l'acquisition de ce nouveau logiciel, la mise à niveau des logiciels et bases de données existants utilisés pour la métabolomique est également nécessaire. Cela concerne un spectromètre de masse à haute résolution (Agilent QToF) et deux spectromètres de masse à basse résolution (AB SCIEX QTRAP et Triple Quad) achetés entre t 2015. Ces nouveaux logiciels amélioreront l'efficacité du traitement des données ainsi que la productivité des laboratoires.

## **B. Financement de l'étude HELPER**

17. Le cancer gastrique tue chaque année près de 800 000 personnes, mais il n'existe à ce jour aucune mesure préventive efficace. En réponse à l'absence de mesure décisive permettant de réduire le risque de cancer gastrique, le CIRC et le Centre national coréen du cancer (NCC) ont lancé en 2014 un essai clinique contrôlé randomisé de grande ampleur (HELPER) visant à étudier l'effet sur le cancer gastrique de l'éradication de *H. pylori*, le principal facteur de risque, à l'aide d'un traitement antimicrobien.

18. Cette étude est actuellement la seule étude fondée sur une population faisant l'objet d'un suivi endoscopique régulier dans le cadre du programme national de dépistage du cancer (NCSP) de la République de Corée. Un suivi endoscopique sera ainsi possible pendant les 10 ans que durera l'étude, fournissant des données cliniques essentielles sur l'étiologie et l'histoire naturelle du cancer gastrique.

19. L'étude HELPER est réalisée dans le cadre du NCSP dans 12 hôpitaux universitaires de premier plan définis et sept divisions locales de l'Association coréenne pour la promotion de la santé (KAHP), répartis dans toute la République de Corée. L'objectif de recrutement est de 11 000 personnes, avec la randomisation de 5000 sujets positifs à *H. pylori* (rapport homme/femme de 1:1) recevant un traitement quadruple de *H. pylori* ou des comprimés placebo identiques.

20. A ce jour, 9418 sujets ont été enrôlés et 4199 ont été randomisés (au 22 février 2019), après dépistage de *H. pylori*, pour recevoir le traitement ou le placebo. Compte tenu du nombre d'institutions participant à cette étude, ce nombre de sujets enrôlés témoigne des extrêmes difficultés de recrutement rencontrées jusqu'à présent.

21. Ce nombre n'est pas totalement suffisant pour garantir l'efficacité statistique sur la période initialement proposée. Un suivi plus long n'est pas une bonne option en raison de la contamination possible du groupe placebo (traitement de *H. pylori* en dehors de l'étude) et de la relative urgence qu'il y a à obtenir une réponse et à mettre en œuvre des mesures de santé publique pour réduire le fardeau du cancer gastrique dans le monde.

22. Jusqu'à présent, l'étude HELPER a été presque exclusivement financée par le NCC coréen, de 2014 à 2018 (total de 2,4 millions de dollars US) et, en raison du faible nombre de subventions internes qui lui sont octroyées, le NCC a récemment approuvé un financement destiné à couvrir

les activités de recrutement pour seulement six mois supplémentaires (première moitié de l'année 2019).

23. Des fonds supplémentaires sont nécessaires pour assurer le succès de cette étude ainsi que pour maximiser l'impact des importants efforts déjà déployés pour mener à bien cette étude unique. Les fonds supplémentaires demandés au GCSF permettront le financement de six mois de fonctionnement supplémentaires, afin d'atteindre un minimum de 5000 sujets randomisés en 2019, le nombre nécessaire pour assurer une efficacité statistique adéquate.

24. Le Conseil scientifique soutient cette demande de financement visant à accélérer le recrutement pour l'étude HELPER. Le Conseil scientifique a souligné que, sans ce financement supplémentaire du CIRC, l'étude pourrait être compromise en raison de l'efficacité statistique limitée et de la contamination possible du groupe placebo. Un financement est indispensable pour garantir la valeur et le caractère informatif de cette étude majeure.

25. Le Conseil scientifique a été prié de donner un avis à la Directrice et au Conseil de Direction à propos de cette demande de financement grâce au Fonds spécial du Conseil de Direction pour l'achat du matériel scientifique mentionné ci-dessous et pour le financement de l'étude HELPER.

### **Budget demandé**

|   | Prix approximatif (€) |
|---|-----------------------|
| <b>Matériel pour la plateforme d'extraction d'ADN</b>                           |                       |
| Système d'extraction d'ADN à haut rendement                                     | 224 000               |
| Imageur de gel  | 20 000                |
| <b>Sous-total</b>   | <b>244 000</b>        |
| <b>Logiciels et bases de données pour la métabolomique</b>                      |                       |
| Logiciel Compound Discoverer  | 20 500                |
| Mises à niveau de logiciels   | 35 500                |
| <b>Sous-total</b>   | <b>56 000</b>         |
| <b>Financement de l'étude HELPER</b>  |                       |
| Coût du personnel pour les centres participants                                 |                       |
| Activités de recherche et coûts de fonctionnement pour les centres participants | 100 000               |
| Coût du matériel et des équipements   | 55 000                |
| Visites de suivi  | 15 000                |
| <b>Sous-total</b>   | <b>30 000</b>         |
| <b>Budget demandé total</b>   | <b>500 000</b>        |

26. Le Conseil scientifique soutient vivement cette demande et la Directrice invite par conséquent le Conseil de Direction à approuver, lors de sa Soixante et unième Session de mai 2019, l'utilisation de 500 000€ provenant du Fonds spécial du Conseil de Direction pour l'achat de matériel et le financement de l'étude HELPER.

27. Pour information, au 1<sup>er</sup> janvier 2019, le solde du GCSF à l'ouverture s'élevait à 10,3 millions d'euros, dont 52% étaient déjà engagés. Les projections budgétaires du GCSF pour 2018 et 2019 sont exposées plus en détail dans le document GC/61/Inf.Doc. No.2.