

ACCEPTATION DES SUBVENTIONS ET CONTRATS, ET RAPPORT SUR LA REPARTITION DES INTERETS

1. Rapport *post facto*

Le Conseil de Direction est invité à prendre note du rapport *post facto* des subventions et des contrats d'un montant annuel supérieur à 100 000€ approuvés par le Directeur, y compris les sommes transmises à des tiers, dont on trouvera ci-dessous la présentation détaillée.

Groupe Biomarqueurs (BMA) et Groupe Epidémiologie nutritionnelle (NEP)

1.1 Titre du projet : Constitution corporelle et risque de cancer du sein : démêler les mécanismes sous-jacents

Le cancer du sein est un problème majeur de santé publique en France et en Europe ; c'est le cancer le plus fréquent chez les femmes des pays à revenu élevé (PRE), mais son incidence est également en augmentation constante dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI). L'obésité et le manque d'activité physique sont des facteurs de risque importants pour le cancer du sein chez les femmes ménopausées, mais l'étiologie du cancer du sein chez les femmes non ménopausées est encore largement inconnue. L'obésité est associée à de nombreuses modifications métaboliques, notamment au niveau du métabolisme du glucose et des lipides, de la choline, des acides aminés et de la créatinine. On connaît toutefois peu de choses sur les altérations métaboliques et les dysfonctionnements particuliers qui relient l'obésité au cancer, et sur l'impact de l'alimentation et du mode de vie sur ces altérations métaboliques. Contrairement à ce que l'on observe chez les femmes ménopausées, l'obésité chez les jeunes femmes est très souvent (quoique pas systématiquement) associée à une réduction du risque de cancer du sein. Mais les mécanismes de cette association inverse ne sont pas encore pleinement élucidés, même si l'on a pu évoquer des différences dans la distribution des graisses chez les femmes jeunes et les femmes plus âgées ainsi que des différences importantes dans les sous-types de cancers développés.

L'objectif de ce projet est d'appliquer les technologies ciblées à haut débit aux échantillons de plasma de la vaste étude *European Prospective Investigation into Nutrition and Cancer* (EPIC – Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition), pour mieux comprendre le lien entre l'obésité et le risque de cancer du sein chez les femmes. Plus particulièrement, nous allons :

1) quantifier plus de 150 métabolites intermédiaires (acylcarnitines, acides aminés, amines biogènes, hexoses, phospho- et sphingolipides) par une méthode ciblée de spectrométrie de masse en tandem (UPLC/MS/MS) déjà validée, à partir des échantillons de plasma collectés de

façon prospective chez 1500 femmes ayant développé par la suite un cancer du sein (dont on connaît le statut des récepteurs hormonaux de la tumeur) avant ou après la ménopause, et 1500 témoins parmi les participantes à l'étude EPIC.

2) étudier l'association de ces biomarqueurs au risque de cancer du sein de façon globale et en fonction du statut des récepteurs et du statut par rapport à la ménopause.

3) examiner et quantifier les relations entre ces biomarqueurs et différents niveaux d'adiposité (indice de masse corporelle, tour de taille) et d'activité physique, et les taux sériques de peptide C, d'hormones stéroïdiennes sexuelles, d'acides gras, de vitamine D, de folate, d'antioxydants mesurés préalablement dans des échantillons provenant des mêmes patientes et des mêmes témoins.

4) examiner les relations entre les taux de biomarqueurs et le risque de cancer du sein indépendamment des autres facteurs de risque métaboliques liés à l'obésité, pour développer une échelle de risque métabolique à variables multiples pour le cancer du sein.

L'étude proposée sera menée dans le cadre d'EPIC, étude prospective en cours qui vise à identifier les facteurs de risque du cancer et autres maladies chroniques. Parmi les participants de la cohorte qui ont fourni un échantillon de sang, 1537 cas de cancer du sein ont été sélectionnés ; cela inclut tous les cas diagnostiqués avant l'âge de 50 ans, tous les cas négatifs pour le récepteur des œstrogènes (ER-) et un nombre équivalent de cas positifs pour le récepteur des œstrogènes (ER+) chez des femmes de plus de 50 ans. Pour chaque femme atteinte, une femme témoin a été sélectionnée au hasard par densité d'incidence, mais appariée pour des critères sélectionnés.

Toutes les mesures biologiques seront effectuées au CIRC dans les laboratoires du Groupe Biomarqueurs. Les études de métabolomique seront réalisées par UPLC/MS/MS en utilisant le kit AbsoluteIDQ p180 produit par Biocrates (Innsbruck, Autriche). Le risque relatif de cancer du sein pour chaque niveau de chacun des biomarqueurs sera évalué par régression logistique conditionnelle. On utilisera les méthodes de régression linéaire et les approches de régression PLS pour examiner les relations transversales des mesures anthropométriques, les niveaux d'activité physique et les marqueurs métaboliques et hormonaux avec chacun des nouveaux marqueurs, et entre les différents marqueurs. On utilisera les modèles de régression logistique multivariée pour examiner dans quelle mesure l'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes en surpoids ou obèses peut s'expliquer par la variation, associée au poids, des marqueurs métaboliques et des marqueurs de l'inflammation/immunologiques, et pour rechercher si les androgènes, les œstrogènes, le peptide C et d'autres marqueurs métaboliques peuvent jouer le rôle de facteurs de confusion (analyse de médiation). On utilisera les analyses factorielles pour établir des scores pour chacun des marqueurs métaboliques.

Avec environ 1500 cas de cancer du sein et un témoin par cas, la puissance statistique sera supérieure à 0,8 pour déceler une association entre l'exposition et la maladie correspondant à un *odds ratio* (OR) attendu de 1,32 entre les quartiles extrêmes de la distribution de l'exposition de la population. Avec 591 cas diagnostiqués chez des femmes de moins de 50 ans, il est possible de déceler un OR de 1,56 dans ce sous-groupe (et un $OR_{min}=1,42$ chez les plus de 50 ans). Avec 551 cas ER-, il est possible de déceler un OR de 1,58 dans ce sous-groupe (et un $OR=1,41$ pour les ER+).

Donateur :	Institut National du Cancer (INCa), France
Durée :	35 mois
Fonds pour le CIRC :	318 305€ (349 786 dollars US)
Fonds pour les partenaires :	30 882€ (33 936 dollars US)
Total:	349 187€ (383 722 dollars US)

Partenaires :

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), France, 15 441€ (16 968 dollars US)

Université Claude Bernard Lyon, France, 15 441€ (16 968 dollars US)

Groupe Biomarqueurs (BMA) et Groupe Epigénétique (EGE)

1.2 Titre du projet : **Etude de phase II randomisée, contrôlée contre placebo, de la metformine chez des femmes ayant survécu à un cancer du sein présentant un déséquilibre métabolique et à risque élevé de récurrence**

Les déséquilibres métaboliques, caractérisés notamment par la présence d'un syndrome métabolique, un gain de poids, des taux d'insuline et de glucose sériques élevés et une résistance à l'insuline, sont fortement associés aux récurrences de cancer du sein et à une mauvaise réponse aux traitements. Les études précliniques et cliniques ont montré que la metformine, médicament insulinosensibilisant oral largement prescrit pour le traitement du diabète de type 2, inhibait efficacement la croissance des cellules de cancer du sein. En particulier, une étude préchirurgicale récente a montré l'efficacité d'un traitement de quatre semaines à la metformine pour réduire l'expression de l'antigène Ki-67 (biomarqueur de la prolifération cellulaire) dans les cellules de cancer du sein, plus spécialement chez les femmes non diabétiques présentant un déséquilibre métabolique.

Nous posons comme postulat que cet antidiabétique oral couramment utilisé et bon marché, administré pendant un an, pourrait également réduire la prolifération des cellules épithéliales chez les survivantes du cancer du sein en bonne santé mais présentant un déséquilibre métabolique. Nous partons donc de l'hypothèse selon laquelle ces effets pourraient diminuer le risque de récurrence/de deuxième cancer primitif précoce ou tardif.

Ce projet propose d'effectuer une étude de phase II randomisée, contrôlée contre placebo (une année de recrutement, une année de traitement et une année de suivi et d'analyse des résultats) en utilisant la metformine ou un placebo chez 236 femmes survivantes du cancer du sein, ménopausées ou non (âgées de 18 à 70 ans) présentant un déséquilibre métabolique (IMC >25 kg/m²) et à haut risque de récurrence. L'étude portera sur les patientes non diabétiques ayant eu préalablement un cancer du sein triple négatif (CSTN), ou un cancer du sein négatif pour le récepteur des œstrogènes (ER-), négatif pour le récepteur de la progestérone (PgR-) et positif pour HER2 (HER2+), ou encore un cancer luminal B HER2+, après l'arrêt du traitement adjuvant classique (moins de 2 ans après l'arrêt du traitement) ; elles seront affectées par randomisation au groupe traité ou au groupe témoin.

Le critère d'évaluation principal est l'effet du traitement sur l'expression de l'antigène Ki-67 dans des biopsies controlatérales du sein non affecté après 12 mois de traitement.

Les critères d'évaluation secondaires comprennent les effets de la metformine sur une série de biomarqueurs moléculaires et circulants, la validation des mécanismes de l'activité anticancéreuse de la metformine et différentes analyses du métabolome, de l'épigénome et du transcriptome. L'innocuité et la toxicité du traitement constitueront des critères d'évaluation supplémentaires.

Les travaux conjoints du consortium de recherche contribueront à élucider les effets moléculaires et cliniques de la metformine et à confirmer son rôle dans la prévention tertiaire chez les patientes à haut risque.

Donateurs :	Institut National du Cancer (INCa), France dans le cadre de TRANSCAN (<i>ERA-Net Translational Cancer Research</i>)
Durée :	36 mois
Fonds pour le CIRC :	407 320€ (443 704 dollars US)
Fonds pour les partenaires :	825 000€ (898 693 dollars US)
Total :	1 232 320€ (1 342 397 dollars US)

Partenaires :

Institut européen d'oncologie, Italie, 250 000€ (272 331 dollars US)

Université de Bergen, Norvège, 575 000€ (626 362 dollars US)

Section Surveillance du cancer (CSU)

1.3 Titre du projet : **Favoriser les partenariats entre le *Cancer Research UK* (CRUK) et le CIRC en développant de nouvelles stratégies d'analyse comparative internationale de la survie au cancer**

La survie au cancer est l'un des principaux paramètres permettant d'évaluer la qualité des systèmes de santé et l'efficacité des stratégies de détection précoce, outre la qualité de la prise en charge et des soins. Au cours des dernières décennies, le paysage de la lutte contre le cancer s'est modifié, de nombreuses initiatives ayant un effet notable, quoique complexe, sur l'incidence, la mortalité et la survie aux cancers les plus fréquents. La modification des pratiques de diagnostic et un certain nombre d'avancées dans la prise en charge et les traitements se sont accompagnées de l'adoption de programmes de dépistage dans la population (cancers du sein et du col de l'utérus). Le dépistage du cancer colorectal est maintenant pratiqué dans plusieurs pays à revenu élevé tandis que des campagnes visant à établir un diagnostic précoce des cancers les plus fréquents, parmi lesquels le mélanome et le cancer du poumon, ont également été mises en place récemment.

Il est nécessaire de mettre à jour régulièrement toute une série d'indicateurs de la survie (outre les indicateurs d'incidence et de mortalité correspondants) pour pouvoir évaluer les programmes nationaux de lutte contre le cancer. Les analyses comparatives au niveau international restent essentielles pour étudier les raisons des différences de survie au cancer dans différentes

populations. Un certain nombre de collaborations internationales ont eu une profonde influence sur les politiques nationales visant à améliorer la survie au cancer de la population. Parallèlement, de nouvelles méthodes statistiques innovantes ont révélé des différences de résultats dans les comparaisons entre pays.

Le CIRC développe son portefeuille de données mondiales de survie et cherche à favoriser les collaborations pour évaluer la survie dans les pays à revenu élevé (PRE) de même que dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI). La survie est un indicateur essentiel du poids du cancer, et son analyse fait partie intrinsèque des activités de la Section CSU. Avec ses estimations mondiales, le Centre essaie de mettre en évidence, dans le Programme de développement pour l'après-2015, les inégalités existant au niveau du diagnostic et du traitement, démontrées par les données de survie, de mortalité précoce et de qualité de vie. Ce projet représente une excellente occasion pour le CIRC et le CRUK de renforcer leur collaboration dans l'étude de la survie au niveau de la population et d'échanger des connaissances par des visites réciproques de leur personnel.

Donateur :	<i>Cancer Research UK, Royaume-Uni</i>
Durée :	36 mois
Fonds pour le CIRC :	368 640€ (390 095 dollars US)
Fonds pour les partenaires :	-
Total :	368 640€ (390 095 dollars US)
Partenaires :	sans objet (s/o)

1.4 Titre du projet : **Définition des priorités dans la prévention du cancer en France métropolitaine : Evaluation de la proportion de cancers attribuables au mode de vie et aux facteurs environnementaux en 2015**

Le cancer est une cause majeure de morbidité et de mortalité en France avec plus de 350 000 nouveaux cas chaque année et près de 150 000 décès en 2012. Au cours des 30 dernières années, le nombre annuel de nouveaux cas de cancer a doublé et, malgré l'amélioration de la détection précoce et des traitements, le cancer reste la première cause de mortalité en France. De ce fait, la prévention primaire qui consiste à modifier l'environnement et le mode de vie représente la meilleure option pour réduire le fardeau du cancer.

Les travaux publiés antérieurement dans le rapport d'un Groupe de travail du CIRC sur les causes du cancer en France en 2000 indiquent qu'il devrait être possible de prévenir 35% des cancers. Ce rapport ne prenait toutefois pas en compte plusieurs facteurs de risque importants récemment identifiés comme les facteurs alimentaires et la pollution de l'air. Récemment, l'amélioration des méthodes a permis de rendre compte de l'impact cumulatif du tabagisme sur le cancer et d'estimer la proportion de cancers attribuables aux infections. De plus, les facteurs de risque du cancer continuent à changer en France, et il convient d'utiliser des informations à jour sur l'exposition.

Ce projet vise à évaluer la proportion de cas de cancers survenant en France en 2015, attribuables à une exposition passée, suboptimale, à 26 facteurs de risque liés au mode de vie et à l'environnement. De plus, chaque fois que possible, les variations en fractions attribuables seront évaluées en fonction du statut socioéconomique.

Donateur : Institut National du Cancer (INCa), France
Durée : 30 mois
Fonds pour le CIRC : 321 485€ (350 202 dollars US)
Fonds pour les partenaires : -
Total : 321 485€ (350 202 dollars US)
Partenaires : s/o

1.5 Titre du projet : **Reconnaître l'importance des données sur le cancer : Stratégies du CIRC pour le développement des registres du cancer basés sur la population dans les pays à revenu faible et intermédiaire, pour élaborer les plans de lutte contre le cancer**

Faisant le lien avec le Programme mondial de lutte contre les maladies non transmissibles (MNT), l'Initiative mondiale pour le développement des registres du cancer (GICR) coordonnée par le CIRC regroupe de multiples partenaires, avec l'objectif d'améliorer de façon mesurable la couverture et la qualité des registres du cancer dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI), ainsi que leur capacité à former des réseaux. Les Pôles régionaux du CIRC pour l'enregistrement du cancer visent à accélérer la disponibilité et à améliorer la qualité des données qui serviront à alimenter les politiques nationales de lutte contre le cancer.

Le projet est axé sur le développement stratégique du GICR et des Pôles régionaux, l'organisation de cours de formation ciblés sur le développement des compétences locales, et la production d'outils associés pour améliorer les statistiques mondiales et aider à la planification et au fonctionnement des systèmes d'enregistrement du cancer dans les PRFI, regroupés autour des Pôles en six régions (1. Afrique subsaharienne, 2. Afrique du Nord et Asie centrale et occidentale, 3. Asie du Sud, de l'Est et du Sud-Est, 4. Amérique latine, 5. Caraïbes, et 6. Iles du Pacifique).

Pour assurer la coordination entre les Pôles régionaux, le CIRC gère un « *Hub Executive* » (HEX) qui sert de plateforme d'échange où les chercheurs principaux des Pôles, le personnel du CIRC et autres experts peuvent échanger leurs expériences pour que tous les Pôles du réseau appliquent les meilleures pratiques.

Donateur : *Medical Research Council* (MRC), Royaume-Uni
Durée : 24 mois
Fonds pour le CIRC : 633 333€ (694 444 dollars US)
Fonds pour les partenaires: -
Total : 633 333€ (694 444 dollars US)
Partenaires : s/o

Groupe Epigénétique (EGE)

1.6 Titre du projet : **Identification des précurseurs épigénétiques du cancer de l'enfant et des déterminants de la vie *in utero* qui leur sont associés, et de l'exposition dans la petite enfance**

L'incidence globale du cancer de l'enfant augmente régulièrement dans le monde, et bien que ce cancer soit rare par rapport à la population générale, c'est toujours la première cause de décès par maladie chez les enfants et les adolescents (jusqu'à 19 ans). Notre compréhension des liens de causalité qui sous-tendent ces cancers est encore très limitée, du fait de la petite taille et du manque de puissance statistique de beaucoup des études antérieures. De plus, la majorité des associations identifiées dans les études observationnelles reposent sur des données rétrospectives, souvent sujettes à des biais, et qui le plus souvent ne mettent en évidence que les risques attribués à des syndromes génétiques rares concernant une faible fraction des cas. De même, les résultats des études sur l'étiologie de la maladie sont mitigés, et l'on n'a pas encore de données montrant de façon convaincante un lien entre certaines expositions environnementales particulières et le cancer de l'enfant. L'association observée de façon la plus constante est peut-être entre le cancer de l'enfant et l'exposition aux rayonnements ionisants due aux bombes atomiques de la Seconde Guerre mondiale et aux accidents des centrales nucléaires. Il est donc crucial d'étudier le cancer de l'enfant en utilisant les multiples cohortes à travers le monde pour pouvoir identifier les causes liées à l'environnement, notamment celles liées à différentes régions, et de combiner les études de façon à obtenir un échantillonnage d'une puissance suffisante pour pouvoir étudier les associations pertinentes. En les couplant aux études prospectives collectant des échantillons biologiques, ces recherches devraient permettre de découvrir des marqueurs capables de prédire de façon fiable le risque de cancer et les déterminants environnementaux qui lui sont associés.

Ce projet se fonde sur des études prospectives et rétrospectives, et englobe de multiples cohortes disposant d'échantillons biologiques et de données d'exposition provenant de différentes régions géographiques à travers le monde. Plus précisément, les échantillons prospectifs proviennent de l'*International Childhood Cancer Cohort Consortium* (I4C), qui possède la plus grande cohorte de naissance avec 316 000 sujets (800 cas de cancer de l'enfant). Les échantillons rétrospectifs proviennent de la cohorte française ESTELLE/ESCALE (500 cas de cancer de l'enfant), tandis que des échantillons prospectifs et rétrospectifs d'autres cohortes seront également utilisés pour des validations indépendantes.

En partant du matériel provenant de ces cohortes, nous avons le projet de tester pour la première fois l'association entre les données d'exposition recueillies de façon prospective, les résultats des mesures épigénomiques effectuées à partir d'échantillons biologiques recueillis à la naissance, et le cancer de l'enfant.

En utilisant aussi bien les mesures d'exposition que les mesures épigénomiques, nous explorerons en détail les associations avec les facteurs de risque déjà désignés par les études cas-témoin et les analyses biologiques effectuées précédemment. Parmi ces facteurs de risque figurent l'apport en folate, les infections et l'exposition des parents à des produits chimiques et à des rayonnements ionisants. Nous allons également chercher à identifier les liens étiologiques et les mécanismes capables d'expliquer ces associations et comparer les résultats provenant des études prospectives et des études rétrospectives.

Cette étude devrait permettre d'améliorer les connaissances sur l'étiologie du cancer de l'enfant et d'obtenir ainsi des bases factuelles pour sa prévention. Elle devrait aussi susciter des études mécanistiques sur les origines développementales du cancer de l'enfant.

Donateur : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), France
Durée : 36 mois
Fonds pour le CIRC : 441 322€ (484 969 dollars US)
Fonds pour les partenaires : 134 680€ (148 000 dollars US)
Total : 576 002€ (632 969 dollars US)

Partenaires :

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), France, 134 680€ (148 000 dollars US)

Groupe épidémiologie génétique (GEP)

1.7 Titre du projet: **Biomarqueurs de l'infection par le virus du papillome humain (VPH) et risque de deux cancers dont la fréquence est en augmentation**

Le cancer de l'oropharynx et le cancer de l'anus ont récemment été décrits dans le Rapport annuel « *to the Nation on the Status of Cancer* » comme les deux cancers qui augmentent le plus aux Etats-Unis chez les hommes aussi bien que chez les femmes. Notre projet est axé sur ces deux cancers.

Les données pilotes provenant de la cohorte de l'Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition – EPIC*) indiquent que les anticorps VPH16 E6 circulants sont déjà présents pendant une dizaine d'années avant le diagnostic chez une proportion élevée de sujets qui développent par la suite un cancer de l'oropharynx (35%) alors qu'on les retrouve rarement chez les témoins (0,6%). Nous avons par la suite identifié des anticorps VPH16 E6 chez 29% des sujets qui développent un cancer de l'anus et à nouveau, extrêmement rarement dans un groupe distinct de sujets témoins (0,6%). Ces résultats sont remarquables car ils montrent qu'un processus néoplasique induit par le VPH est présent de nombreuses années avant le diagnostic de ces deux cancers. Les anticorps VPH16 E6 pourraient ainsi servir de biomarqueurs hautement spécifiques permettant de prédire l'apparition du cancer. Nous avons déjà établi un consortium de cohortes dans le but d'évaluer la sensibilité et la spécificité de la réponse anticorps VPH16 E6, de préciser la véritable période de latence entre l'apparition de cette réponse anticorps et le diagnostic, et d'étudier la survie chez tous les patients atteints de cancer de la tête et du cou dont le test est positif. En réunissant 10 cohortes prospectives des Etats-Unis et d'Europe du Nord, qui correspondent à deux populations où l'infection par le VPH est maintenant reconnue comme la cause prédominante du cancer de l'oropharynx, nous prévoyons d'identifier 252 nouveaux cas de cancer de l'oropharynx et 180 cas de cancer de l'anus pour lesquels nous disposerons d'échantillons de sang prélevés avant le diagnostic pour effectuer des analyses. Nous collecterons également des prélèvements

de tissu tumoral chez 100 patients atteints de cancer de l'oropharynx et 50 patients atteints de cancer de l'anus pour étudier la corrélation entre la sérologie et les biomarqueurs tumoraux de l'infection par le VPH.

Donateur : *National Institutes of Health/National Cancer Institute (NIH/NCI), Etats-Unis*

Durée : 48 mois

Fonds pour le CIRC : 1 018 567€ (1 145 745 dollars US)

Fonds pour les partenaires : 621 806€ (699 444 dollars US)

Total : 1 640 373€ (1 845 189 dollars US)

Partenaires :

Université Johns Hopkins, Etats-Unis, 63 390€ (71 305 dollars US)

Université d'Uppsala, Suède, 21 619€ (24 318 dollars US)

Albert Einstein College of Medicine, Etats-Unis, 61 646€ (69 343 dollars US)

Fred Hutchinson, Etats-Unis, 68 952€ (77 561 dollars US)

Université norvégienne des sciences et techniques, Norvège, 18 069€ (20 325 dollars US)

Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Etats-Unis, 213 722€ (240 407 dollars)

Vanderbilt University, Etats-Unis, 50 99€ (57 364dollars US)

North Carolina at Chapel Hill, USA, 59 085€ (66 462 dollars US)

Centre allemand de recherche sur le cancer (DKFZ), Allemagne, 64 327€ (72 359 dollars US)

Cancer Council Victoria, Australie, 0€ (0 dollar US)

Groupe Services de laboratoire et Biobanque (LSB) et Groupe Education et formation (ETR)

1.8 Titre du projet : **Etablissement de liens Europe-Afrique en matière de biobanques et de recherche biomédicale (B3Africa)**

L'établissement de liens entre l'Europe et l'Afrique en matière de biobanques et de recherche médicale va contribuer au développement de la médecine prédictive, préventive et personnalisée à travers le monde. Les biobanques africaines, en pleine évolution, représentent une ressource inestimable : la population africaine présente la plus grande diversité génomique de la planète et constitue de ce fait une source d'information importante pour la recherche médicale. Ce projet a pour objectif de mettre en place une plateforme de coopération et une structure technique informatique qui permettront l'intégration des biobanques entre l'Afrique et l'Europe. Cette collaboration vise à harmoniser les cadres éthiques et légaux, la présentation des données des biobanques et les pipelines bioinformatiques pour le partage des données et des connaissances entre biobanques, et permettra aux chercheurs d'y avoir accès à partir des deux continents. Les principaux acteurs des entités impliquées, parmi lesquelles le projet *Human Heredity and Health in Africa* (H3Africa – Hérité et santé humaines en Afrique), le projet *Biobanking and biomolecular resources research infrastructure* (BBMRI-ERIC – Infrastructure de recherche intégrant les biobanques et les ressources biomoléculaires), et le *LMIC Biobank and*

Cohort Network (BCNet – Réseau des biobanques et des cohortes des PRFI) collaborent au sein de B3Africa avec les objectifs suivants :

Définir un cadre éthique et réglementaire pour le partage des données des biobanques entre l'Europe et l'Afrique, définir des modèles pour la présentation des données des biobanques et des recherches, en se référant aux meilleures pratiques, normes et ontologies existantes, concevoir une plateforme informatique utilisant les logiciels libres (avec *eBioKit* et *BiBBox* comme modules de base) en y intégrant des systèmes d'automatisation des processus pour les applications aux biobanques, mettre en place des modules d'enseignement et de formation axés sur le renforcement des compétences et le transfert d'information, valider le concept B3Africa avec les biobanques existantes des deux continents.

B3Africa permet d'atteindre la masse critique pour maximiser l'efficacité dans le domaine de la recherche médicale, de participer à la défragmentation grâce à l'intégration, et de renforcer les biobanques existantes et les infrastructures informatiques en Europe et en Afrique. La structure technique informatique sera conçue de façon à pouvoir monter en puissance et s'intégrer à d'autres infrastructures de recherche.

Donateur :	Commission européenne, Directorate général pour la recherche et l'innovation (DGRI), Belgique
Durée :	36 mois
Fonds pour le CIRC :	365 000€ (397 603 dollars US)
Fonds pour les partenaires :	1 636 250€ (1 782 407 dollars US)
Total :	2 001 250€ (2 180 010 dollars US)

Partenaires :

Université suédoise des sciences agricoles, Suède, 441 250€ (480 664 dollars US)

Infrastructure de recherche intégrant les biobanques et les ressources biomoléculaires, Autriche, 70 000€ (76 253 dollars US)

Institut Karolinska, Suède, 210 000€ (228 758 dollars US)

Université d'Uppsala, Suède, 150 000€ (163 398 dollars US)

University of The Western Cape, Afrique du Sud, 210 000€ (228 758 dollars US)

Makerere University, Ouganda, 70 000€ (76 253 dollars US)

Stellenbosch University, Afrique du Sud, 70 000€ (76 253 dollars US)

International Livestock Research Institute, Kenya, 110 000€ (119 826 dollars US)

Faculté de Médecine de Graz, Autriche, 235 000€ (255 991 dollars US)

Institute of Human Virology Nigeria, Nigéria, 70 000€ (76 253 dollars US)

Groupe Epidémiologie nutritionnelle (NEP) et Groupe Epigénétique (EGE)

1.9 Titre du projet : Biomarqueurs des acides gras, épigénome et risque de cancer du sein dans la cohorte de l'Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC)

Le cancer du sein est de loin le cancer le plus fréquent chez les femmes, avec 1,68 million de nouveaux cas diagnostiqués en 2012 (25% de la totalité des cancers). Alors que l'on a pu identifier de nombreux facteurs de risque comme les antécédents familiaux, l'obésité, l'allaitement et les antécédents génésiques, ceux qui sont modifiables sont très peu nombreux. C'est pourquoi l'environnement – alimentation et mode de vie – le plus susceptible de modification, est devenu une des grandes cibles de la recherche sur le cancer du sein.

Parmi les facteurs de risque évitables par la prévention, il apparaît que l'alimentation représente 25-40% des causes évitables de cancers. De grandes divergences sont apparues quand il s'est agi d'établir un lien épidémiologique entre l'apport alimentaire en graisses et le risque de cancer du sein. Les erreurs dans l'évaluation de l'apport alimentaire inhérentes à l'utilisation de questionnaires sur la fréquence de consommation des aliments peuvent expliquer, tout au moins en partie, les incohérences observées chroniquement dans les résultats des études épidémiologiques et peuvent avoir masqué de réelles associations. En revanche, les taux plasmatiques d'acides gras phospholipidiques constituent des biomarqueurs validés de l'apport alimentaire en acides gras et du métabolisme des lipides. Nous avons obtenu des résultats préliminaires montrant que, dans la cohorte française E3N-EPIC, des taux élevés d'acides gras mono-insaturés d'origine endogène et d'acides gras trans provenant des aliments d'origine industrielle sont des facteurs de risque de cancer du sein qu'il est possible de modifier. Il est important de reproduire ces résultats à grande échelle et d'en identifier les mécanismes sous-jacents pour pouvoir élaborer des recommandations alimentaires spécifiques.

Les acides gras peuvent altérer l'épigénome, même si l'on manque encore de preuves épidémiologiques. De plus, il est apparu que, dans de nombreux cancers dont le cancer du sein, les modifications épigénétiques participent à un mécanisme fondamental car elles peuvent entraîner un dérèglement de l'expression des gènes et par là même de diverses voies métaboliques et processus cellulaires essentiels. Mais à ce jour, on ne possède pas de données épidémiologiques prospectives sur la relation entre les acides gras d'origine alimentaire et l'épigénome et leur impact sur le développement du cancer du sein.

Notre objectif global consiste à évaluer les associations entre les biomarqueurs de l'apport alimentaire en acides gras et du métabolisme des acides gras et la méthylation de l'ADN en relation avec le risque de cancer du sein, dans une étude cas-témoins nichée dans l'étude EPIC.

Cette étude cas-témoins nichée dans la cohorte EPIC porte sur les femmes ayant rempli le questionnaire alimentaire et fourni des échantillons de sang. Cette étude compte 4852 cas de cancer invasif du sein. Pour chaque femme atteinte, un témoin apparié a été choisi au hasard parmi les femmes indemnes de cancer faisant partie de la cohorte. Ces sujets témoins sont appariés aux patientes sur l'âge, le statut par rapport à la ménopause au moment du recrutement, le centre de recrutement et la date de recrutement. Le dosage des acides gras phospholipidiques actuellement en cours au CIRC, fait appel à une méthode de chromatographie en phase gazeuse. Le profilage pangénomique du méthylome s'effectuera à partir des globules

blancs de 715 cas et 715 témoins choisis au hasard dans la population étudiée, et sera suivi par une analyse en deux étapes de la réplication des 20 gènes donnant les meilleurs signaux dans des séries d'échantillons plus larges. Ce panel sera soumis à une analyse de la méthylation par pyroséquençage à l'aide d'échantillons de globules blancs provenant de la sous-cohorte d'EPIC de 1500 cas de cancer du sein et de 1500 témoins appariés.

On utilisera les techniques les plus récentes d'analyses multivariées pour étudier à fond les variations de la méthylation et la relation entre les états de méthylation de l'ADN dans des gènes différemment méthylés et les taux plasmatiques d'acides gras : analyses de régression sur composantes principales par R-carré partiel et moindres carrés partiels (ou régression PLS). L'analyse de médiation multivariée permettra de rechercher le mode d'action des acides gras et les profils épigénétiques en relation avec le risque de cancer du sein.

Cette étude est la première grande étude épidémiologique prospective sur la relation entre les biomarqueurs de différents acides gras et l'épigénome, et leur impact sur le risque de cancer du sein. Elle devrait permettre de savoir si des facteurs de risque pertinents, qu'il est possible de modifier, exercent leurs effets biologiques sur le développement du cancer du sein par un dérèglement épigénétique.

Donateur :	Institut National du Cancer (INCa), France
Durée :	24 mois
Fonds pour le CIRC :	349 359€ (369 692 dollars US)
Fonds pour les partenaires :	-
Total :	349 359€ (369 692 dollars US)
Partenaires :	s/o

Groupe Epidémiologie nutritionnelle (NEP)

1.10 Titre du projet : Influence du syndrome métabolique et des taux circulants d'acide biliaire sur le développement du carcinome hépatocellulaire et des cancers des voies biliaires

L'augmentation des taux de carcinome hépatocellulaire (CHC) et des cancers des voies biliaires observée dans les populations occidentales pourrait être liée aux facteurs obésogènes du mode de vie et leurs conséquences métaboliques telles que le syndrome métabolique (SMet), l'inflammation, et l'altération de la production d'acides biliaires (AB). Ces comportements liés au mode de vie peuvent induire des modifications de la microflore intestinale qui à son tour affecte le profil des acides biliaires et peut éventuellement augmenter leur cancérrogénicité. L'élévation du taux de certains acides biliaires peut avoir un effet cancérogène sur le foie, la vésicule et les voies biliaires. Des études cas-témoins montrent une élévation des taux d'acides biliaires sanguins chez les patients présentant diverses maladies hépatiques, mais ne permettent pas de savoir si ces différences de taux d'AB ont un rôle étiologique ou s'ils n'en sont que la conséquence. Aucune étude prospective n'a été menée à ce jour pour étudier le rôle des taux d'acides biliaires circulants dans le développement du cancer primitif du foie et/ou des cancers des voies biliaires, ou la possibilité d'interactions avec l'alimentation, l'obésité et le syndrome

métabolique. Il est à noter que la gastrectomie verticale par laparoscopie (*Vertical Sleeve Gastrectomy*), intervention à laquelle on a recours pour lutter contre l'obésité, peut altérer le profil des acides biliaires.

Ce projet comprend deux études complémentaires qui visent à explorer le rôle des acides biliaires dans l'obésité, la fonction hépatique et la tumorigenèse. La première est une étude cas-témoin des cancers hépatobiliaires (191 carcinomes hépatocellulaires ; 266 cancers des voies biliaires ; 457 témoins appariés) nichée dans l'Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC) avec des données détaillées et complètes sur le mode de vie et l'alimentation, des mesures anthropométriques et des échantillons biologiques prélevés initialement, avant le développement de la maladie. L'objectif de cette étude est d'explorer les associations entre les marqueurs du SMet et les taux d'acides biliaires avant le diagnostic, et le risque de cancer primitif du foie et de cancer des voies biliaires, et d'établir si les associations observées sont modulées, en partie, par les facteurs alimentaires/liés au mode de vie ou le dysfonctionnement métabolique.

La seconde étude s'effectue en milieu clinique et vise à recruter 100 sujets souffrant d'obésité morbide et subissant une gastrectomie verticale et à comparer leur profil métabolique et leur profil d'acides biliaires avant la chirurgie et un an après. Cette étude se fonde sur les observations montrant que la synthèse d'acides biliaires augmente après une gastrectomie verticale, alors que la possibilité de changement de composition des acides biliaires vers des profils potentiellement pathogènes n'a pas été étudiée jusqu'ici. On part aussi de l'hypothèse selon laquelle l'importance de la perte de poids et de l'amélioration métabolique chez les patients ayant subi une gastrectomie verticale pourrait être liée au profil des acides biliaires avant la chirurgie.

Dans les deux études, on analysera par des méthodes validées un panel complet de 17 acides biliaires sériques (primaires, secondaires, conjugués, non conjugués, sulfatés) ainsi que les biomarqueurs métaboliques (inflammation, fonction hépatique, dyslipidémie, hémoglobine glyquée (HbA1c), indicateurs du syndrome métabolique, statut hépatique). La seconde étude évaluera aussi l'expression hépatique de FXR, gène codant le récepteur nucléaire des acides biliaires.

Le projet se fonde sur deux concepts apparentés. Le premier stipule que les comportements liés au mode de vie et l'obésité peuvent altérer le microbiote intestinal, entraînant des modifications du métabolisme des acides biliaires et augmenter ainsi la production d'acides biliaires particuliers, connus comme promoteurs de cancer. Le second repose sur l'observation d'une augmentation des taux d'acides biliaires après une gastrectomie longitudinale. Alors que la gastrectomie permet d'améliorer la fonction métabolique, certains acides biliaires peuvent être pro-cancérogènes à long terme. Ce projet permettra de mieux comprendre les liens entre acides biliaires, comportements associés au mode de vie et facteurs métaboliques et le développement de cancers hépatobiliaires. Il devrait également permettre d'identifier les acides biliaires les plus fortement associés à ces cancers hautement malins. Les résultats vont apporter des bases factuelles qui permettront de formuler des conseils sur le mode de vie et les modifications métaboliques dans un but de prévention du cancer. Les conséquences cliniques sont doubles : premièrement, ces résultats vont permettre de savoir si les profils d'acides biliaires peuvent prédire l'efficacité de la gastrectomie longitudinale, avec des applications potentielles en

médecine personnalisée, et deuxièmement, si les profils de biomarqueurs identifiés peuvent servir à stratifier de façon plus précise le risque de développer ces cancers, ceci permettrait une meilleure surveillance des patients en vue d'une détection précoce.

Donateur :	Institut National du Cancer (INCa), France
Durée :	36 mois
Fonds pour le CIRC :	341 113€ (381 558 dollars US)
Fonds pour les partenaires :	116 979€ (130 849 dollars US)
Total :	458 092€ (512 407 dollars US)

Partenaires :

Hôpital Antoine-Béclère, Paris, France, 81 006€ (90 611 dollars US)

Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations, France, 35 973€ (40 238 dollars US)

Groupe Prévention et mise en œuvre (PRI)

1.11 Titre du projet : **Prévention au niveau des soins primaires (*Prevention At PRIMARY CARE level – PAPRICA*)**

L'infection par un virus du papillome humain (VPH) oncogène est à l'origine de pratiquement tous les cancers du col de l'utérus et d'une certaine proportion de cancers oropharyngés et anogénitaux. Un vaccin bivalent contenant les antigènes des VPH 16 et 18 et un vaccin quadrivalent contenant les antigènes des VPH 6, 11, 16 et 18 sont utilisés dans des programmes de vaccination à travers le monde. Lors des essais cliniques, les vaccins ont conféré une protection de 90-100% contre l'infection et contre les lésions précancéreuses du col utérin dues aux VPH 16 et 18. Les vaccins se sont également avérés efficaces dans la prévention des infections des autres sites anatomiques par les VPH 16 et 18 dans les deux sexes. Les données des études pré- et post-commercialisation confirment l'innocuité du vaccin. Les données provenant de plusieurs pays montrent l'effet de la vaccination sur l'infection à VPH et les maladies qui lui sont associées, et démontrent l'induction d'une immunité collective. Il est possible d'augmenter encore les bénéfices de la prévention en associant deux stratégies, vaccination ciblant les jeunes filles avant l'infection par le VPH et dépistage chez les femmes à l'âge où se manifeste le risque de cancer du col de l'utérus.

Un des objectifs du Plan cancer français 2014-2019, outre la mise en œuvre d'un programme national de dépistage organisé du cancer du col utérin, consiste à obtenir une couverture de 60% pour la vaccination VPH. Les données actuellement disponibles sur la vaccination VPH avec trois doses indiquent que la couverture est faible en France (29%) comparée aux autres pays européens comme l'Italie (66%) ou le Royaume-Uni (80%). Le vaccin a été introduit dans le calendrier vaccinal français en 2007. La population ciblée était initialement constitué des adolescentes âgées de 14 ans, mais l'âge a été ramené à 11–14 ans (11–14 ans pour Cervarix® ou 11–13 ans pour Gardasil®) en 2013 de façon à s'aligner sur l'âge du rappel diphtérie-tétanos-poliomyélite (DTP). Depuis 2014, il est recommandé d'adopter un schéma de vaccination à deux doses à six mois d'intervalle si le vaccin est administré avant l'âge de 14 ans (Cervarix®) ou de

15 ans (Gardasil®). Le vaccin est administré par les médecins de façon opportuniste, en fonction de leurs convictions et de leur détermination et de celles des parents. Des enquêtes qualitatives montrent que les craintes relatives à d'éventuels effets indésirables constituent la principale barrière à l'acceptation du vaccin VPH en France. Néanmoins, le médecin généraliste est toujours considéré comme crédible et fiable et le mieux à même de recommander la vaccination VPH.

Comme la couverture du rappel de DTP est élevée en France (environ 90%), nous avons pensé qu'il pourrait être facile d'augmenter la couverture vaccinale du VPH si les médecins généralistes profitaient des visites pour le rappel du vaccin DTP pour donner des informations sur la vaccination VPH et son rôle dans la prévention des cancers auxquels il est associé.

L'objectif de l'étude PAPRICA est de tester s'il est possible d'augmenter la couverture vaccinale du VPH en France, en offrant aux prestataires de soins médicaux une formation qui les aide à recommander la vaccination VPH. Comme chaque professionnel de santé possède en France un numéro d'identification ADELI, on utilisera les numéros ADELI de tous les médecins généralistes et pédiatres de la ville de Lyon pour les affecter au hasard soit au bras bénéficiant de l'intervention soit au bras témoin, en s'assurant que chacun des bras contient 50% de la totalité des médecins généralistes et 50% des pédiatres. Après leur affectation, les médecins généralistes et les pédiatres seront identifiés et invités à participer à l'intervention, c'est-à-dire un atelier de 3 heures au CIRC en présence des spécialistes de la vaccination VPH. L'effet de l'intervention sur la couverture vaccinale du VPH à Lyon sera mesuré par les données sur le remboursement des vaccins VPH provenant du Système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM). La possibilité de relier les données concernant les adolescentes vaccinées aux médecins généralistes ou aux pédiatres grâce aux numéros ADELI nous permettront de les relier soit au bras intervention soit au bras témoin. La couverture vaccinale sera évaluée pour chacune de ces cohortes, en extrayant le nombre de vaccins VPH remboursés et l'intervalle entre les remboursements. Ces deux indicateurs permettront de savoir si le schéma de vaccination a été complété : les adolescentes complètement vaccinées auront reçu deux doses (recommandation actuelle pour la vaccination VPH) ou trois doses (recommandation antérieure) sur six mois. Nous recueillerons également les données sur la vaccination de rappel DTP. Comme la couverture est élevée pour le rappel de DTP, on s'attend à ce que l'intervention réduise les différences de couverture vaccinale entre le VPH et le DTP. Notre intervention, qui cherche à optimiser le système d'administration existant plutôt qu'à développer un nouveau système, pourrait intéresser les décideurs français ; l'intervention éducative pourrait facilement s'appliquer dans d'autres contextes et intéresser les autres pays comme les Etats-Unis où la couverture vaccinale du VPH est problématique.

Donateur :	Institut National du Cancer (INCa), France
Durée :	36 mois
Fonds pour le CIRC :	320 247€ (363 092 dollars US)
Fonds pour les partenaires :	0€ (0 dollar US)
Total :	320 247€ (363 092 dollars US)

Partenaires :

University College London (UCL), Royaume-Uni, 0€ (0 dollar US)

Centre Léon Bérard, France, 0€ (0 dollar US)

2. Approbation préalable pour des projets en collaboration avec le secteur privé

Merci de noter que les deux projets décrits ci-dessous ont été provisoirement approuvés par le Président du Conseil de Direction.

Section Surveillance du cancer (CSU), Groupe Prévention et mise en œuvre (PRI), Groupe Education et formation (ETR) et Groupe Services de laboratoire et Biobanque (LSB)

2.1 Titre du projet : **Initiative mondiale pour le développement des registres du cancer (GICR), ESTAMPA, Cours d'été du CIRC, BCNet et biobanques**

The *NCI Center for Global Health* (NCI CGH – Centre du NCI pour la santé mondiale) et le CIRC sont liés par un protocole d'accord relatif aux collaborations dans des domaines d'intérêt mutuel, concernant notamment les registres du cancer, la formation, la lutte contre le cancer et les biobanques. Lors du dernier Conseil de Direction de mai 2015, le NCI CGH a informé le CIRC de l'attribution d'un montant de 640 000 dollars US pour les diverses activités figurant dans le protocole d'accord. Alors que la formalisation de chacune de ces contributions se faisait jusqu'ici individuellement par des Conventions de financement standard, il a été proposé cette fois de les faire transiter par un organisme dénommé *CRDF Global*, dans le but de rehausser la supervision du projet. Le CIRC a été informé que d'autres services des NIH avaient déjà utilisé le CRDF dans cette optique.

Créé en 1995, *CRDF Global* est un organisme indépendant à but non lucratif, dont l'objectif est de promouvoir la collaboration scientifique et technique internationale grâce à des subventions, des ressources, des formations et des services techniques. Il élabore et gère des programmes internationaux de financement de la recherche et soutient les infrastructures scientifiques et technologiques émergentes dans plus de 30 pays. Le financement total attribué au CIRC sera versé aux projets suivants :

1. Initiative mondiale pour le développement des registres du cancer (GICR) 467 460€ (530 000 dollars US)
2. Projet ESTAMPA 44 100€ (50 000 dollars US)
3. Cours d'été du CIRC 2015, 26 460€ (30 000 dollars US)
4. Projet de biobanque BCNet 26 460€ (30 000 dollars US)

Donateur : *National Institutes of Health, National Cancer Institute (NIH/NCI), Etats-Unis (par le biais de CRDF Global)*

Durée : 10 mois

Fonds pour le CIRC : 564 480€ (640 000 dollars US)

Fonds pour les partenaires : -

Total : 564 480€ (640 000 dollars US)

Partenaires : s/o

Section Environnement et rayonnements (ENV)

2.2 Titre du projet : **Coordination du Groupe chargé de l'harmonisation internationale des cohortes de naissance**

Le Groupe Harmonisation internationale des cohortes de naissance a été créé pour renforcer les collaborations et coordonner les activités des cohortes de naissance du Japon, de la Chine, de la France et de l'Allemagne. Il est indispensable de s'unir de la sorte pour que les résultats de ces études soient scientifiquement fiables. Même les grandes cohortes sont à peine assez grandes pour étudier les problèmes de santé chez les enfants, car la plupart, comme la mort subite du nourrisson ou le cancer de l'enfant, sont rares même s'ils sont très graves. C'est pourquoi il est nécessaire de mettre en commun les données pour augmenter la puissance statistique des études de façon à pouvoir déceler les associations entre les expositions environnementales et leurs effets sur la santé. Mais pour pouvoir mettre en commun les données, il faut qu'elles soient comparables, ce qui s'applique à la façon dont les informations sur l'exposition sont collectées et enregistrées, et à la façon dont les effets sont évalués. Il faut donc établir des procédures pour harmoniser les données. Pour réussir, l'harmonisation demande l'intervention modératrice d'un coordinateur neutre garantissant la sélection de l'approche la plus rigoureuse scientifiquement et une égalité des chances de participer à ce processus pour tous les pays.

Le CIRC possède une grande expérience dans la coordination scientifique de consortiums internationaux et dans l'harmonisation des données recueillies dans différents contextes. De plus, le CIRC s'intéresse à l'étude de l'effet des expositions au cours de la petite enfance sur le risque de cancer. Il pourrait donc participer aux activités du groupe et notamment à l'élaboration de projets scientifiques au sein du consortium. Le CIRC se propose donc d'être le coordinateur du Groupe Harmonisation internationale des cohortes de naissance pour une période initiale de deux ans.

Une collaboration tripartite entre le Ministère fédéral de l'Environnement, de la Protection de la nature, de la Construction et de la Sécurité nucléaire de l'Allemagne, le Ministère de l'environnement du Japon et le CIRC a été mise en place à cet effet. Le Ministère japonais a demandé à Janus Ltd de se charger en son nom du contrat avec le CIRC. Ce prestataire, sélectionné suite à un appel d'offre, travaille avec le Ministère depuis une vingtaine d'années.

Japan NUS Co. Ltd: Cette société est active dans le conseil technique concernant l'environnement, l'énergie et les systèmes. Elle fournit des services de conseil en matière d'économie d'énergie et d'économie de l'environnement. Fondée en juin 1971, la société JANUS emploie actuellement 160 personnes. Elle a pour actionnaires *JGC Corporation* (88,88%), *Tokyo Electric Power Company* (5,55%), la *Kansai Electric Power Company Inc.* (2,77%) et la *Chubu Electric Power Company Inc.* (2,77%). Les principales activités de JANUS consistent à fournir des conseils aux étrangers qui veulent implanter des activités au Japon. Elle leur fournit des informations sur la situation énergétique du Japon et sur ses différentes réglementations relatives à l'environnement. Cette société réalise également des évaluations quantitatives sur la biodiversité et la protection de l'environnement naturel.

<http://www.janus.co.jp/eng/>

Donateur :	Ministère de l'Environnement, Japon (par le biais de <i>Japan NUS Co., Ltd</i>)
Durée :	24 mois
Fonds pour le CIRC :	65 540€ (71 864 dollars US)
Fonds pour les partenaires :	-
Total :	65 540€ (71 864 dollars US)
Partenaires :	s/o

3. Approbation préalable pour des projets d'un montant annuel supérieur à 500 000€

Le Conseil de Direction est invité à examiner, pour approbation, les projets soumis dont le montant annuel est supérieur à 500 000€ par an, à l'exclusion des sommes transmises aux instituts collaborateurs, ainsi que les projets nécessitant de prélever plus de 100 000€ par an sur le budget régulier du CIRC, hors frais de personnel du chercheur principal.

Merci de noter que le projet décrit ci-dessous a été provisoirement approuvé par le Président du Conseil de Direction.

Groupe Dépistage (SCR)

3.1 Titre du projet : **Extension du suivi de l'étude CIRC-Inde de vaccination contre le VPH, pour comparer l'efficacité d'une, deux et trois doses de vaccin quadrivalent dans la prévention des néoplasies cervicales**

Le cancer du col de l'utérus est une cause majeure de morbidité, de mortalité et de décès prématurés chez les femmes des pays en développement : plus de 80% des quelques 528 000 nouveaux cas et 266 000 décès qui surviennent chaque année dans le monde se produisent dans ces pays. Si l'on ne met pas en place des interventions de prévention efficaces, plus d'un million de femmes souffriront d'un cancer du col de l'utérus en 2030, ce qui entraînera encore une augmentation, par rapport aux nations développées, des inégalités sociales et des disparités quant aux risques et aux souffrances.

La détection précoce des lésions précancéreuses asymptomatiques grâce au dépistage et leur traitement efficace permettent de prévenir le cancer invasif du col de l'utérus et les décès prématurés dont il est responsable, mais le fait que l'infection persistante par certains virus du papillome humain (VPH) oncogènes soit à l'origine du cancer du col utérin fournit une autre possibilité, sûre et efficace, de prévention contre le virus, par la vaccination.

On estime que les VPH de types 16 et 18 sont responsables d'environ 70% de l'ensemble des cancers du col de l'utérus. Les vaccins, qui ont été développés pour prévenir essentiellement l'infection par les VPH de types 16 et 18, peuvent potentiellement prévenir près de 370 000 cancers du col utérin chaque année dans le monde. L'un de ces vaccins cible également les VPH

de types 6 et 11 qui sont responsables de plus de 90% des verrues génitales chez les hommes et les femmes.

Les vaccins VPH L1 à base de pseudoparticules virales, bivalent (ciblant les VPH 16 et 18) et quadrivalent (ciblant les VPH 6, 11, 16 et 18) ont tous deux fait preuve d'une excellente efficacité dans les essais cliniques de phase III. Les résultats publiés de ces études montrent avec une constance remarquable qu'un schéma de trois injections intramusculaires de vaccin VPH offre aux femmes naïves au VPH un taux très élevé de protection (~99%) contre les infections persistantes et les néoplasies cervicales intraépithéliales (CIN) de haut grade associées aux types de VPH inclus dans le vaccin. Les vaccins ont été bien tolérés avec relativement peu d'effets secondaires. Le vaccin est administré actuellement aux adolescentes dans des programmes de vaccination systématique dans plus de 70 pays à travers le monde. Le coût élevé du vaccin constitue le principal obstacle à son introduction dans les programmes nationaux de nombreux pays à revenu faible et intermédiaire.

En 2007, le CIRC a débuté en Inde un essai multicentrique randomisé par grappes pour comparer l'efficacité de deux doses (administrées aux jours 1 et 180) du vaccin quadrivalent à celle de trois doses (jours 1, 60 et 180) du même vaccin. Cette étude était financée par la Fondation Bill & Melinda Gates. L'étude visait à recruter 20 000 jeunes filles âgées de 10 à 18 ans, également réparties entre les deux bras de l'étude. En avril 2010, les autorités indiennes ont suspendu la vaccination des jeunes filles suite à la survenue d'événements indésirables sans lien avec l'étude. L'étude avait alors inclus 17 729 jeunes filles. La suspension du recrutement et de la vaccination a entraîné la perte de la randomisation et l'étude comporte quatre groupes d'étude au lieu des deux groupes prévus : 4348 jeunes filles ayant reçu trois doses aux jours 1, 60 et ≥ 180 ; 4979 ayant reçu deux doses aux jours 1 et ≥ 180 , 3452 ayant reçu deux doses par défaut aux jours 1 et 60 ; et 4950 ayant reçu une seule dose par défaut. Toutes les jeunes filles et les jeunes femmes ont été suivies pendant cinq ans (jusqu'en 2015) pour évaluer l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin et son efficacité contre les infections à VPH incidentes et persistantes. Nous avons de plus recruté en 2013 un groupe témoin *ad hoc* de 1450 jeunes filles et jeunes femmes non vaccinées appariées sur l'âge qui sont suivies pour faciliter la comparaison « à l'intérieur de l'étude » des cohortes vaccinées et non vaccinées.

Les résultats préliminaires de l'étude, publiés récemment dans le *Lancet Oncology*, montrent que deux doses de vaccin administrées avec un intervalle minimum de six mois peuvent induire une réponse immunitaire robuste semblable à celle obtenue après trois doses de vaccin. Deux doses étaient aussi efficaces que trois doses pour prévenir les infections incidentes et persistantes par les VPH appartenant aux types ciblés. Une seule dose de vaccin est même capable d'induire une réponse immunitaire et le même effet protecteur contre l'infection à VPH que deux ou trois doses.

Dans l'extension de cette même étude, nous avons l'objectif de suivre toutes les jeunes filles et les jeunes femmes des deux cohortes, vaccinées et non vaccinées, pendant cinq années supplémentaires, pour déterminer la fréquence des infections persistantes et des CIN dues aux VPH appartenant aux types ciblés par le vaccin et aux autres types de VPH, dans les trois groupes ayant reçu un nombre de doses différent, pour évaluer l'efficacité à long terme de deux doses et d'une seule dose de vaccin VPH par rapport à trois doses. La preuve de l'efficacité à long terme renforcera les données factuelles pour la recommandation actuelle de l'OMS

d'administrer deux doses aux adolescentes et fournira des éléments de preuves si une seule dose s'avérait efficace dans la prévention du cancer chez les préadolescentes et les adolescentes. Les résultats, quels qu'ils soient, auront un impact immense en termes de santé publique ; ils permettront à beaucoup de pays dont les ressources sont limitées, d'introduire des programmes de vaccination à moindre coût et d'améliorer l'observance et l'accès à la vaccination. Le suivi à long terme proposé dans cette étude est également pertinent pour la santé publique dans les pays développés, où une proportion importante de sujets ne reçoit en fait qu'une seule ou deux doses de vaccin VPH. Comme il est probable que les pays en développement n'investiront pas de façon adéquate dans l'organisation de services de dépistage du cancer du col de l'utérus, la vaccination VPH se trouve être l'intervention la plus efficace et la plus utile sur le long terme. L'extension de l'étude va également aborder des points importants en lien avec le dépistage chez les femmes vaccinées. Au cours de cette période supplémentaire de cinq ans, qui débutera le 1^{er} août 2016 et durera jusqu'au 31 juillet 2021, un grand nombre de participantes auront atteint l'âge de 25 ans et seront éligibles pour le dépistage. Le dépistage effectué chez ces femmes avec le test VPH nous permettra d'évaluer la performance du test chez les femmes vaccinées, qui est très peu documentée dans la littérature scientifique.

Donateur :	Fondation Bill & Melinda Gates, Etats-Unis
Durée :	60 mois
Fonds pour le CIRC :	2 670 697€ (2 928 396 dollars US)
Fonds pour les partenaires :	4 014 807€ (4 402 200 dollars US)
Total :	6 685 504€ (7 330 596 dollars US)

Partenaires :

Centre allemand de recherche sur le cancer, Allemagne, 414 960€ (455 000 dollars US)
Gujarat Cancer Research & Institute, Ahmedabad, Inde, 120 954€ (132 625 dollars US)
Christian Hospital, Ambillikai, Inde, 399 228€ (437 750 dollars US)
Nargis Dutt Memorial Cancer Hospital, Barshi, Inde, 830 034€ (910 125 dollars US)
All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, Inde, 136 914€ (150 125 dollars US)
MNJ Cancer Institute, Hyderabad, Inde, 124 944€ (US\$ 137 000)
Cancer Foundation of India, Kolkata, Inde, 26 175€ (28 700 dollars US)
Civil Hospital, Aizawl, Mizoram, Inde, 68 400€ (75 000 dollars US)
Tata Memorial Hospital, Mumbai, Inde, 58 596€ (64 250 dollars US)
Jehangir Clinical Development Centre, Pune, Inde, 389 766€ (427 375 dollars US)
STNM Hospital, Gangtok, Sikkim, Inde, 76 836€ (84 250 dollars US)
Rajiv Gandhi Centre for Biotechnology, Trivandrum, Inde, 1 368 000€ (1 500 00 dollars US)

4. Revenus des intérêts provenant des subventions

En accord avec l'autorisation permanente accordée au Directeur selon la Résolution GC/55/R23 et les conditions définies dans les accords écrits, le revenu des intérêts, d'un montant total de 9986€, a été réparti entre cinq subventions en 2015. On trouvera les détails dans le tableau ci-dessous.

No. Subvention	Projet	Donateur	Intérêts en €
100097	Essai randomisé de 2 doses de vaccin VPH au lieu de 3 doses – Inde	Fondation Bill & Melinda Gates	2 619
100401	Suivi des programmes de vaccination VPH et de dépistage du VPH pour promouvoir leur mise en œuvre durable dans les pays à revenu faible et intermédiaire	Fondation Bill & Melinda Gates	2 401
100485	Etude des mécanismes et identification des biomarqueurs pour la relation entre l'exposition à l'aflatoxine et le retard de croissance chez l'enfant	Fondation Bill & Melinda Gates	305
100496	Mesures de lutte contre l'aflatoxine : fondement pour améliorer la santé dans les pays en développement	Fondation Bill & Melinda Gates	1 964
100639	Extension du suivi des participantes de l'Etude CIRC-Inde de vaccination contre le VPH pour comparer l'efficacité d'une, deux et trois doses de vaccin quadrivalent dans la prévention des néoplasies cervicales	Fondation Bill & Melinda Gates	2 697
Montant total des intérêts provenant des subventions			9 986