

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 supérieur à 100 000 € par an approuvés par le Directeur, y compris les sommes transmises à des tiers, comme présenté en détail ci-dessous.

Section Surveillance du cancer (CSU)

1.1 Titre du projet : Initiative mondiale pour le développement des registres du cancer (GICR)

Dans le cadre de ses attributions, le CIRC travaille à l'expansion et à l'amélioration constantes de la portée et de la qualité de l'enregistrement du cancer dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI). Pour assurer les capacités et l'expertise correspondant à l'ampleur et à l'ambition d'une telle entreprise, il est indispensable de développer un certain nombre de centres régionaux de référence, dénommés Pôles régionaux du CIRC pour l'enregistrement du cancer. Des Pôles ont déjà été mis en place à Mumbai, en Afrique, à Izmir et à Buenos Aires pour apporter une aide aux registres du cancer d'Asie, d'Afrique et d'Amérique latine ; la création de deux Pôles supplémentaires pour les Caraïbes et pour les Iles du Pacifique est en discussion. Coordonnés par le CIRC, ces Pôles ont pour objectif de fournir un soutien, des activités de sensibilisation, des services de conseil et des formations à ceux qui travaillent dans le domaine de l'enregistrement du cancer basé sur la population au sein de ces régions.

Ce projet de Pôles a progressé grâce aux collaborations avec le *National Cancer Institute (NCI)* des Etats-Unis, avec notamment l'établissement de quatre centres de référence dans les régions des PRFI. Pour progresser encore dans le rythme et la portée des activités prévues, plusieurs domaines d'intérêt mutuel ont été identifiés dans le cadre de ce contrat, notamment l'accélération du Pôle Amérique latine et un soutien aux activités des Pôles en Asie du Sud, de l'Est et du Sud-Est.

Donateur :	<i>National Institutes of Health/National Cancer Institute (NIH/NCI), USA</i>
Durée :	12 mois
Fonds pour le CIRC :	170 775 € (225 000 \$US)
Fonds pour les partenaires :	-
Total :	170 775 € (225 000 \$US)
Partenaires :	sans objet (s.o.)

1.2 Titre du projet : **Faire en sorte que les données sur le cancer soient utiles : stratégies du CIRC pour aider au développement de registres du cancer basés sur la population dans les PRFI pour étayer les programmes de lutte contre le cancer**

Faisant le lien avec l'agenda politique mondial de lutte contre les maladies non transmissibles (MNT), le GICR est une initiative coordonnée par le CIRC, qui regroupe de nombreux partenaires et qui vise à améliorer sensiblement la couverture et la qualité des données des registres du cancer des PRFI, ainsi que leur capacité à former des réseaux. Officiellement désignés sous le nom de Pôles régionaux du CIRC pour l'enregistrement du cancer, ces centres visent à augmenter la disponibilité des données servant à alimenter les politiques nationales de lutte contre le cancer et à en améliorer la qualité.

Les quatre activités décrites ci-dessous sont axées sur le développement stratégique du GICR et des Pôles régionaux, l'organisation de formations sur mesure destinées à développer l'expertise locale, et la production d'outils permettant d'améliorer les statistiques mondiales et d'aider à la programmation et au fonctionnement des systèmes d'enregistrement du cancer dans les PRFI correspondant aux six régions couvertes par les pôles (1. Afrique sub-saharienne, 2. Afrique du nord & 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 et partager l'expertise entre les différents Pôles régionaux, le CIRC coordonne un Pôle exécutif (HEX) où les principaux investigateurs des Pôles, le personnel du CIRC et les autres experts peuvent échanger leurs idées et leurs expériences pour assurer les meilleurs pratiques dans l'ensemble du réseau des Pôles. Ce contrat couvre deux réunions du Pôle exécutif.

CanReg5 est un outil à code source ouvert, développé et entretenu par le CIRC et que les registres des PRFI peuvent adopter comme système d'exploitation. CanReg permet de gérer de multiples sources d'entrée des informations et d'analyser les données, et possède des mécanismes de contrôle de qualité. Le contrat couvre un cours qui aura lieu à Lyon en 2015, destiné au perfectionnement d'un groupe de formateurs à CanReg5 provenant des différentes régions des Pôles du CIRC.

Publié récemment, le Rapport Technique du CIRC « Planification et développement des registres du cancer basés sur la population dans les pays à revenu faible ou intermédiaire » est un « livre de recettes » concis à l'usage des responsables de la planification en matière de santé, qui explique comment développer des registres dans des pays aux moyens limités. Il est toutefois nécessaire d'avoir un aperçu complet des principes et des méthodes d'enregistrement du cancer, notamment en ce qui concerne les pratiques d'enregistrement, l'analyse statistique et la diffusion des données pour tous les registres à travers le monde. Il devient urgent de mettre à jour la deuxième édition de l'ouvrage : « Enregistrement des cancers : Principes et Méthodes » publiée il y a une vingtaine d'années. Dans le cadre de ce contrat, quatre réunions éditoriales vont être organisées à Lyon en 2015 et 2016 pour travailler à la troisième édition, qui incorporera du matériel provenant de différentes publications récentes et développera considérablement les chapitres concernant les « méthodes statistiques pour les registres du cancer ».

Cancer Incidence in Five Continents (CI5) est une publication prestigieuse dont le CIRC et les registres inclus dans un des volumes peuvent s'enorgueillir ; c'est une des ressources majeures pour comprendre les profils et les tendances des cancers dans le monde. Du fait des exigences des Editeurs de CI5 quant à la qualité des données, la participation des registres des pays à faible niveau de ressource est actuellement limitée. Pour trouver un autre mode de diffusion des résultats et pour renforcer les réseaux, on produira des rapports par continent en utilisant toutes les données disponibles pour les régions de chacun des Pôles. Il conviendra alors d'inclure dans les publications des explications sur la qualité des données et leurs limites en termes de comparabilité. Quatre rapports continentaux seront produits sous forme de Rapports techniques du CIRC correspondant aux différentes régions des Pôles du CIRC. Ces rapports seront connectés à CI5. Leurs Comités de rédaction seront constitués des comités consultatifs des Pôles concernés. Il est prévu de lancer en mai 2015 un appel à données pour CI5, pour un cycle de trois ans qui devrait s'achever fin 2017. Quatre réunions éditoriales seront organisées dans chacune des quatre régions des Pôles du CIRC.

Donateur :	<i>Medical Research Council (MRC), Royaume-Uni</i>
Durée :	12 mois
Fonds pour le CIRC :	146 900 € (166 553 \$US)
Fonds pour les partenaires :	-
Total :	146 900 € (166 553 \$US)
Partenaires :	s.o.

Section Environnement et rayonnements (ENV)

1.3 Titre du projet : Cancer de l'œsophage au Kenya occidental

Le cancer de l'œsophage (carcinome épidermoïde dans la majorité des cas) est l'un des cancers le plus fréquemment diagnostiqués dans certaines parties d'Afrique orientale, alors qu'il est extrêmement rare en Afrique occidentale. Situé au niveau de la Vallée du Rift, le Kenya occidental est une des régions d'Afrique où ce cancer est endémique. En règle générale, les patients sont diagnostiqués à un stade très avancé et leur pronostic est extrêmement sombre. Aucune grande étude n'a été menée pour rechercher systématiquement les causes de ce cancer. Nous allons nous appuyer sur une étude pilote cas-témoin et l'étendre à la recherche des facteurs de risque de cette maladie, parmi lesquels l'alcool, le tabac, la pollution de l'air ambiant et la consommation de boissons chaudes.

Nous allons également explorer une nouvelle hypothèse selon laquelle des déficits en oligoéléments pourraient contribuer à la maladie dans ces régions. Cette hypothèse est née de plusieurs observations : la ceinture est-Africaine du cancer de l'œsophage se superpose très exactement à la vallée du Rift africain, le sol de cette région a une géochimie particulière et les habitants dépendent, pour leur alimentation, de la production locale de plantes/de céréales. Mais comme les patients atteints de cancer de l'œsophage ont une dysphagie importante pour les solides et pour les liquides au moment du diagnostic, on ne peut pas utiliser leur taux de biomarqueurs pour évaluer leurs expositions sur le long terme. On regardera alors s'il est

possible d'utiliser les niveaux de nutriments chez un des membres de la famille pour avoir une idée des niveaux habituels de nutriments des patients avant qu'ils ne soient malades.

Les facteurs en cours d'étude sont tous modifiables ; s'il s'avère qu'ils sont la cause du cancer de l'œsophage au Kenya occidental, il devrait être possible d'intervenir pour réduire le risque de cancer.

Donateur : *National Institutes of Health/National Cancer Institute (NIH/NCI), USA*
Durée : 24 mois
Fonds pour le CIRC : 139 937 € (164 632 \$US)
Fonds pour les partenaires : 77 360 € (91 012 \$US)
Total : 217 297 € (255 644 \$US)
Partenaires : *Moi University, Kenya 77 360 € (91 012 \$US)*

Groupe Biomarqueurs (BMA)

1.4 Titre du projet : **Inflammation, hormones endogènes et risque de cancer différencié de la thyroïde**

L'incidence des cancers de la thyroïde a augmenté rapidement durant les 20–30 dernières années dans de nombreux pays occidentalisés, et c'est maintenant le deuxième cancer après le cancer du sein chez les femmes jeunes. Une grande partie de cette augmentation est due à l'amélioration du diagnostic, mais cela n'explique pas tout, d'autres changements peuvent être impliqués. Les seuls facteurs de risque bien établis pour les carcinomes différenciés de la thyroïde (formes les plus fréquentes du cancer de la thyroïde) sont l'exposition aux rayonnements ionisants (principalement durant l'enfance) et les antécédents de maladie thyroïdienne bénigne, notamment goitre et nodules bénins. Mais des éléments de plus en plus nombreux suggèrent que la masse corporelle, notamment la taille et l'obésité, peut également être impliquée dans l'étiologie des cancers thyroïdiens différenciés aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Les mécanismes qui pourraient expliquer cette association sont toutefois encore très mal connus, mais ils peuvent faire intervenir l'inflammation ou les hormones sexuelles. L'obésité est associée à une augmentation de l'inflammation chronique à bas bruit chez les hommes comme chez les femmes, ainsi qu'à un dérèglement hormonal : élévation des taux d'œstrogènes et d'androgènes circulants chez les femmes, diminution des androgènes et augmentation des œstrogènes circulants chez les hommes. On observe souvent, dans les études in vitro, la présence d'un composant inflammatoire dans les tumeurs thyroïdiennes, et une réponse du tissu thyroïdien à la stimulation œstrogénique. Dans ce projet, nous proposons de rechercher si des facteurs inflammatoires et/ou des hormones sexuelles endogènes interviennent dans l'association entre obésité et risque de cancer différencié de la thyroïde.

Plus précisément, nous allons mesurer les concentrations en leptine, en adiponectine, en protéine C-réactive (CRP pour *C-reactive protein*) et en interleukine-6 (IL-6) présentes avant le diagnostic et chercher si ces marqueurs de l'inflammation et de la résistance à l'insuline sont associés au risque de cancer thyroïdien différencié chez les hommes et chez les femmes ; étudier les concentrations d'œstrogènes, d'androgènes et de globuline fixant les hormones sexuelles dans des échantillons prélevés avant le diagnostic et le risque de cancer thyroïdien

différencié chez les hommes et chez les femmes ; évaluer si les caractéristiques anthropométriques, le mode de vie (tabac, activité physique), le genre, le type histologique (papillaire/folliculaire) modifient le risque de cancer ; et évaluer, chez des sujets témoins, la relation entre facteurs anthropométriques, leptine, adiponectine, CRP, IL-6, stéroïdes sexuels endogènes et autres facteurs liés au style de vie (comme le tabac) et taux d'hormones thyroïdiennes.

A cette fin, nous proposons d'entreprendre une étude cas-témoin nichée dans la cohorte de la grande étude prospective européenne Nutrition et cancer (EPIC, pour *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*). Pour la grande majorité des participants de cette cohorte, on dispose des données du questionnaire, des mesures anthropométriques et d'échantillons biologiques recueillis au début de l'étude. A ce jour, 357 nouveaux cas de cancer thyroïdien différencié ont été identifiés (300 chez des femmes et 57 chez des hommes) chez des personnes de cette cohorte qui avaient donné du sang au moment du recrutement. En 2014, un nouveau bilan va être effectué, et nous nous attendons à avoir environ 470 cas de cancer différencié de la thyroïde chez les femmes (dont environ 140 en pré-ménopause et 160 en post-ménopause, qui ne prenaient pas d'hormones exogènes au moment de la prise de sang) et 130 chez les hommes pour lesquels on dispose d'échantillons biologiques. Pour chaque cas de cancer thyroïdien différencié, deux témoins pour les femmes et trois témoins pour les hommes, appariés selon des variables pertinentes, seront choisis de façon aléatoire parmi les membres de la cohorte sans cancer, en utilisant un modèle d'échantillonnage en densité d'incidence. On mesurera les biomarqueurs sériques en utilisant des essais immunologiques déjà validés et disponibles sur le marché. On évaluera le risque relatif de cancer thyroïdien différencié pour les différents taux de chaque biomarqueur en utilisant un modèle de régression logistique conditionnelle. On utilisera la régression logistique comme modèle d'analyse multivariée pour examiner dans quelle mesure le développement du cancer de la thyroïde peut s'expliquer par des variations des concentrations sanguines de cytokines, de facteurs de l'inflammation, et d'hormones sexuelles endogènes. A notre connaissance, l'étude proposée serait la première étude prospective à ce sujet.

Donateur :	Institut National du Cancer (INCa), France
Durée :	24 mois
Fonds pour le CIRC :	334 688 € (418 884 \$US)
Fonds pour les partenaires :	-
Total:	334 688 € (418 884 \$US)
Partenaires:	s.o.

Groupe Prédispositions génétiques au cancer (GCS)

1.5 Titre du projet : **Présence du virus d'Epstein-Barr dans les tissus tumoraux et traitement du lymphome de Hodgkin adapté, en fonction des risques futurs**

Le traitement moderne du lymphome de Hodgkin est confronté à deux problèmes. Alors que la grande majorité des patients guérissent, le traitement a des effets indésirables graves à tel point qu'au stade précoce de la maladie, le nombre de décès dus au traitement est supérieur à celui des décès dus à la maladie elle-même ; le traitement entraîne également une morbidité

importante plus tard dans la vie, notamment des cancers secondaires. Par ailleurs, certains patients ne répondent pas au traitement de première ligne. Cela veut dire que le traitement de première intention est excessif pour certains patients et insuffisant pour d'autres. Il est clair qu'il faudrait pouvoir stratifier le risque et prédire la réponse au traitement de façon précise pour améliorer la prise en charge de cette maladie. Dans ce contexte, il est pertinent d'explorer la signification pronostique de la présence ou de l'absence du virus d'Epstein-Barr (EBV) dans les cellules malignes de lymphome de Hodgkin en tenant compte du statut du système immunitaire des patients, et en premier lieu des variations génétiques au niveau des gènes HLA.

A partir d'une série de registres danois couvrant tout le pays, on a pu identifier tous les patients diagnostiqués avec un lymphome de Hodgkin au Danemark entre 1990 et 2010, et on a obtenu des informations complètes sur l'évolution de leur cancer et leur statut vital, grâce aux liens entre les registres. On a recueilli toutes les biopsies tumorales disponibles et construit des biopuces (*microarrays*) pour rechercher la présence de l'EBV dans le tissu tumoral ainsi que d'autres facteurs permettant de classer les tumeurs. L'ADN a été extrait par les techniques standards à partir de biopsies pour un sous-groupe représentatif de patients sélectionnés de façon aléatoire et pour tous les patients non inclus dans ce sous-groupe qui étaient décédés de leur lymphome, ce qui représente au total environ un millier de patients.

On recherchera la présence de l'EBV dans tous les échantillons de tumeurs, en utilisant respectivement l'hybridation *in situ* et l'immunohistochimie pour déterminer les cellules exprimant les ARN des protéines EBER et LMP-1. On déterminera également les génotypes HLA en utilisant les polymorphismes portant sur un seul nucléotide et les techniques d'imputation pour les loci non séquencés. On déterminera également le génotype d'autres variations génétiques non liées au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et précédemment soupçonnées d'être impliquées dans le lymphome de Hodgkin. La signification pronostique de la présence de l'EBV dans la tumeur et du statut du système immunitaire sera analysée dans une étude cas-cohorte.

Donateur :	<i>Statens Serum Institut (SSI)</i> , Danemark
Durée :	12 mois
Fonds pour le CIRC :	105 966 € (144 171 \$US)
Fonds pour les partenaires :	-
Total :	105 966 € (144 171 \$US)
Partenaires :	s.o.

Groupe Prévention et mise en œuvre (PRI)

1.6 Titre du projet : Etude multicentrique du dépistage du cancer du col de l'utérus et tri avec le test VPH (ESTAMPA)

Le test VPH appliqué au dépistage du cancer primitif du col de l'utérus chez les femmes de plus de 30 ans va probablement devenir prochainement la norme dans de nombreuses régions du monde. Sa grande sensibilité peut améliorer sensiblement l'efficacité des programmes de dépistage et sa valeur prédictive négative sur une période prolongée autorise l'allongement des intervalles entre les tests de dépistage. Un test VPH isolé a toutefois une valeur prédictive faible et peut amener à pratiquer des interventions qui ne sont pas nécessaires et générer de l'anxiété inutilement. Aussi, quand le test VPH est utilisé pour le dépistage primaire du cancer du col, avec ou sans cytologie concomitante, il est nécessaire de définir les méthodes de tri adéquates pour les femmes dont le test VPH est positif.

Grâce à des collaborations avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS) nous avons pu mettre en place une vaste étude multicentrique portant sur 50 000 femmes de plusieurs pays latino-américains dans le but de comparer les techniques de triage visuelles, cytologiques et moléculaires, et la combinaison de ces méthodes, en termes de performance et de coût-efficacité, chez les femmes positives pour le VPH participant aux programmes de dépistage du cancer du col de l'utérus par le test VPH. Ce contrat va nous permettre de poursuivre l'étude.

Donateur :	Organisation mondiale de la Santé (OMS), Suisse
Durée :	14 mois
Fonds pour le CIRC :	416 197 € (528 840 \$US)
Fonds pour les partenaires :	-
Total:	416 197 € (528 840 \$US)
Partenaires :	s.o.

1.7 Titre du projet : Etude de l'utilisation du test VPH rapide en Tanzanie (AISHA)

En 2005, l'OMS avec le Ministère de la santé et de la protection sociale (MoHSW) et d'autres partenaires, a mené des actions pour renforcer les centres de santé de Tanzanie avec l'objectif de mettre en place le dépistage et le traitement du cancer du col de l'utérus par inspection visuelle après application d'acide acétique (IVA) et cryothérapie. Les sites pilotes qui ont alors été établis, ainsi que d'autres sites identifiés par le Ministère de la santé sont considérés comme une base idéale pour conduire une recherche opérationnelle sur l'introduction des nouveaux tests de dépistage basés sur l'ADN du VPH (careHPV™), dans le but d'améliorer les programmes de prévention du cancer du col de l'utérus. L'IVA est pratiquée aux différents niveaux du système de soins : centres de soins primaires, de district et de région. Le test VPH rapide sera évalué sur le terrain dans les différents niveaux de centres de soins, et on déterminera son impact sur l'efficacité globale du programme. S'il s'avère que le test VPH rapide augmente l'efficacité du dépistage, on pourrait l'introduire dans les infrastructures existantes en l'intégrant à un programme général de lutte contre le cancer du col de l'utérus mené et financé par le Ministère de la santé et le gouvernement de Tanzanie.

L'étude AISHA (*An Implementation Study on rapid HPV testing in Tanzania*) que nous menons en Tanzanie a pour but d'évaluer la reproductibilité, la faisabilité et l'acceptabilité du test VPH rapide à chacun des niveaux du système de santé et de déterminer s'il répond aux attentes. Nous évaluerons également l'impact de l'utilisation du test IVA et du test VPH rapide lors de la visite de contrôle un an après le traitement des femmes.

Donateur :	Organisation mondiale de la Santé (OMS), Suisse
Durée :	20 mois
Fonds pour le CIRC :	192 446 € (264 712 \$US)
Fonds pour les partenaires :	-
Total :	192 446 € (264 712 \$US)
Partenaires :	s.o.

2. **Approbation préalable de l'extension de la subvention pour les Monographies du CIRC**

Conformément à la Résolution GC/19/R8¹, le Conseil de Direction est invité à confirmer son approbation du projet relatif à la préparation des Monographies du CIRC sur l'Evaluation des Risques de Cancérogénicité pour l'Homme, soumis au *National Cancer Institute* des Etats-Unis, dont l'extension pour cinq ans excède le montant de 850 000 \$US par an, à l'exclusion des sommes payées à des tiers.

Monographies du CIRC (IMO)

2.1 Titre du projet : **Evaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme**

Les Monographies du CIRC sur l'Evaluation des Risques de Cancérogénicité pour l'Homme ont pour objectif l'identification des risques cancérogènes selon une approche fondée sur le consensus d'experts internationaux. Le but à long terme est d'examiner et d'évaluer de façon critique les données scientifiques publiées à propos de tous les risques cancérogènes auxquels les humains sont exposés. Il peut s'agir de produits chimiques, de mélanges complexes, d'expositions professionnelles, de facteurs liés au mode de vie ou d'agents physiques ou biologiques. Les agences de santé nationales et internationales utilisent les Monographies du CIRC qui constituent pour elles la source de référence pour les informations scientifiques et le fondement de leurs initiatives de lutte contre le cancer.

¹ Résolution **GC/19/R8**: Le Conseil de Direction,

Ayant examiné le document GC/19/8 et son addendum ;

Notant qu'il a déjà approuvé antérieurement les contrats mentionnés, mais que les limites monétaires stipulées dans ses résolutions précédentes seront probablement dépassées lors du prochain renouvellement desdits contrats,

1. DECIDE d'autoriser le Directeur à accepter les subventions et/ou contrats ci-après :

1) contrat avec le National Cancer Institute, Etats-Unis d'Amérique, jusqu'à concurrence de US\$ 850 000 par an pour la préparation de monographies sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques ;

2) subventions et/ou contrats émanant du National Cancer Institute, Etats-Unis d'Amérique, et/ou d'autres organismes gouvernementaux jusqu'à concurrence de US\$ 500 000 par an, au total, pour une étude sur la signification pour l'homme des données de cancérogénèse environnementale ;

2. EXPRIME ses remerciements et sa satisfaction au National Cancer Institute, Etats-Unis d'Amérique.

Chaque Monographie comporte une revue critique de la littérature scientifique pertinente et une évaluation du poids des preuves indiquant qu'un agent ou une exposition peut être cancérigène pour l'homme. Les agents à évaluer sont sélectionnés en fonction des données montrant que les humains y sont exposés et une certaine évidence de cancérigénicité. Les agents peuvent être évalués à nouveau si de nouvelles données viennent à être disponibles. Le programme s'intéresse aussi aux réunions scientifiques sur les mécanismes de la cancérogenèse et d'autres thèmes pertinents pour l'évaluation de la cancérigénicité. Chaque volume des Monographies du CIRC comporte un préambule qui décrit les principes et les procédures suivies, ainsi que les critères scientifiques qui guident les évaluations. Chaque Monographie du CIRC est produite par un groupe de travail sélectionné sur deux principes : inviter les experts les plus qualifiés et éviter les conflits d'intérêts réels ou apparents. Les groupes de travail sont généralement composés de 20 à 25 chercheurs venant de 10 à 12 pays différents, possédant une expertise en épidémiologie du cancer, en cancérogenèse expérimentale et autres disciplines apparentées. Le groupe de travail se réunit pour examiner les documents de travail préparés par les experts avant la réunion, et atteindre un consensus sur l'évaluation. Ensuite, les chercheurs du CIRC vérifient le texte et les tableaux pour s'assurer de leur exactitude scientifique et de leur clarté, et le volume est relu et publié. Des financements sont nécessaires pour la production de deux à trois volumes par an.

Donateur :	<i>National Institutes of Health/National Cancer Institute (NIH/NCI), USA</i>
Durée :	60 mois
Fonds pour le CIRC :	3 466 065 € (4 295 000 \$US)
Fonds pour les partenaires :	-
Total:	3 466 065 € (4 295 000 \$US)
Partenaires :	s.o.

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

Le Centre de santé mondiale du NCI (NIH/NCI) a lancé un appel à projets dont l'objectif est d'apporter des solutions technologiques pour améliorer la lutte contre le cancer dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (PRFI). Les demandes doivent avoir pour objectif de produire « une nouvelle génération de dispositifs ou de tests bon marché, conviviaux, comparables sur le plan clinique à ceux qui sont utilisés couramment pour l'imagerie, la détection/le diagnostic in vitro, la prévention ou le traitement des cancers chez les habitants des PRFI. » Cet appel mentionne spécifiquement la nécessité d'impliquer le secteur privé.

Cet appel d'offres correspond parfaitement à la Stratégie à moyen terme du CIRC (voir le Document GC/57/7) qui demande de s'appuyer sur des recherches existantes, et l'implication du Centre pourrait se traduire par de réels bénéfices pour les PRFI. C'est pourquoi le CIRC a décidé de soumettre deux projets en mars 2015. Les collaborations avec le secteur privé ont été formalisées par des Protocoles d'accord, selon les pratiques de l'OMS pour ce genre de situation. Les collaborations reposent sur quatre principes : 1) si les phases de développement et d'essais aboutissent à des résultats positifs, les sociétés s'engagent à fabriquer le produit pour répondre à la demande qui s'ensuivra, spécialement pour les PRFI ; 2) si les sociétés ne sont pas capables de produire les quantités nécessaires, elles s'engagent à transmettre au CIRC toutes les informations et toutes les données ainsi qu'une licence cessible pour que le produit puisse être

obtenu par d'autres moyens ; 3) les sociétés s'engagent à accorder aux entités du secteur public des pays en développement un prix préférentiel, négocié avec le CIRC/l'OMS, correspondant au prix le plus bas qui soit commercialement raisonnable, et 4) elles acceptent de dégager le CIRC de toute responsabilité potentielle liée à la production, la distribution, l'utilisation ou la vente du produit. Partant de cette compréhension commune des termes de la collaboration et du fait que le financement lui-même provient d'une source publique (NIH/NCI, Etats-Unis), le CIRC a décidé de soumettre ces demandes.

Le CIRC a demandé l'avis du Conseiller juridique de l'OMS sur cette collaboration avec le secteur privé et sur la formulation des protocoles d'accord et attiré l'attention du Président du Conseil de Direction sur les propositions de projets avant de les soumettre au donateur.

Section Détection précoce et prévention (EDP)

3.1 Titre du projet : Développement, essai sur le terrain et évaluation de l'efficacité d'un thermo-coagulateur portatif pour la prévention du cancer du col de l'utérus dans les pays à revenu faible ou intermédiaire

Les programmes de dépistage du cancer du col de l'utérus qui se sont révélés performants n'ont pas été largement répliqués dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (PRFI) pour toute une variété de raisons, mais essentiellement à cause du coût des tests de laboratoire et de la colposcopie. En revanche, des programmes de dépistage-et-traitement ont été mis en place de façon relativement large. Ces programmes ne sont pas sans problèmes ni gratuits, mais ils sont relativement bon marché et relativement efficaces. On associe le plus souvent l'inspection visuelle après application d'acide acétique (IVA) pour le dépistage et la cryothérapie (ou cryocautérisation) pour le traitement. Ces deux techniques ont leurs inconvénients. L'IVA est souvent positive chez des femmes qui n'ont pas de lésions et l'approvisionnement en gaz pour la cryothérapie se heurte à de nombreuses difficultés liées aux variations de prix et de disponibilité du produit, ainsi qu'aux difficultés de transport. De plus, la durée du traitement par cryocautérisation (11 minutes au total) est perçue comme un problème par rapport à la thermocoagulation (ou LLETZ) qui prend 1 à 2 minutes à réaliser.

Le projet vise à améliorer les programmes de dépistage-et-traitement en identifiant la meilleure méthode de traitement et en évitant de traiter les femmes normales. Plus précisément, il est prévu de développer, de tester et de produire 200 nouveaux coagulateurs thermiques portatifs, légers, mobiles, fonctionnant sur batterie rechargeable, produits par l'un des partenaires, *Liger Medical LLC, Utah*. Par la suite, nous effectuerons un essai randomisé contrôlé pour évaluer la performance de la coagulation thermique, en la comparant aux méthodes standard existantes, à savoir la cryothérapie et la résection à l'anse diathermique de la zone de transformation (LLETZ ou LEEP), dans le cadre d'un programme de dépistage-et-traitement en Zambie. De cette façon, nous pourrions évaluer le degré de satisfaction dans l'utilisation de la cryothérapie avec le coagulateur thermique Liger et déterminer le taux de traitements superflus chez les femmes positives avec l'IVA par l'examen histologique effectué de façon aléatoire chez les femmes ayant subi une résection.

Donateur : *National Institutes of Health/National Cancer Institute (NIH/NCI), USA*
Durée : 48 mois
Fonds pour le CIRC : 842 895 € (946 010 \$US)
Fonds pour les partenaires : 1 371 693 € (1 539 498 \$US)
Total : 2 214 588 € (2 485 508 \$US)

Partenaires :

International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC), Etats-Unis 0 € (0 \$US)
LIGER Medical LLC, Etats-Unis 186 032 € (208 790 \$US)
University of North Carolina at Chapel Hill, Etats-Unis 358 401 € (402 246 \$US)
African Centre of Excellence for Women's Cancer Control, Zambie 827 260 € (928 462 \$US)

3.2 Titre du projet : **Développement et validation clinique d'un test VPH multi-types basé sur la détection des ARNm des oncoprotéines E6 et E7 suivi d'un tri, pour le dépistage du cancer du col de l'utérus dans les pays à revenu faible ou intermédiaire**

Le cancer du col de l'utérus reste l'une des premières causes de cancer et de mortalité dans la plupart des pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI). Même si les programmes de dépistage fondés sur la cytologie ont réduit la mortalité de près de 80% dans les pays développés, ces programmes ont souvent échoué dans les pays en développement, essentiellement du fait qu'il faut des visites répétées pour identifier les femmes à risque qui ont besoin d'un traitement. La faible sensibilité de la cytologie (environ 50%) demande de renouveler le test de dépistage tout au long de la vie ; de plus, le diagnostic complémentaire par colposcopie et biopsie exige des femmes qu'elles consultent de façon répétée sur une courte durée pour recevoir le traitement approprié.

De nouvelles techniques de laboratoire très sensibles et reproductibles ont été développées récemment pour déceler les VPH cancérogènes ; elles ont été approuvées par la FDA comme tests de dépistage primaire. Des essais cliniques randomisés ont montré que le test VPH est plus sensible que la cytologie pour détecter les lésions précancéreuses du cancer du col (environ 90% contre 50%) ; il a été montré également que ce test permet de détecter la maladie à un stade plus précoce et de réduire davantage la mortalité par cancer du col. Ces nouvelles techniques sont en train de changer les pratiques de dépistage dans des PRFI comme le Mexique, l'Argentine, la Colombie et le Salvador.

Malgré leurs avantages, les tests VPH ont une valeur prédictive positive faible ; de ce fait, il faut leur adjoindre d'autres procédures de diagnostic (triage) pour éviter de surcharger les centres de colposcopie ou d'administrer des traitements superflus en l'absence de diagnostic de confirmation (programmes inspection visuelle-et-traitement). Actuellement, le tri des femmes positives se fait par cytologie. Mais là encore, du fait de sa faible sensibilité, la cytologie a un taux de rappel élevé, ce qui présente un véritable problème dans les pays dont les ressources sont limitées. Pour le moment, aucun des tests de tri en cours d'étude ne convient aux programmes de dépistage dans les PRFI, du fait des taux de rappel élevés ou des exigences en matière de logistique et d'infrastructure pour leur mise en œuvre. Le développement d'un test portatif, très précis et convivial, aidera à améliorer les résultats des programmes de dépistage dans les pays à faibles ressources.

Nous utiliserons la plateforme d'un réseau de recherche sur le cancer du col de l'utérus déjà en place dans les pays d'Amérique latine pour : (Objectif 1) - développer et améliorer un test VPH basé sur l'activité des oncoprotéines E6/E7 pour les 8 types de VPH les plus courants associés au cancer du col ; (Objectif 2) - évaluer l'efficacité clinique potentielle de l'*OncoProtein Cervical Test* basé sur les protéines E6/E7 des 8 types de VPH, en le comparant à l'ensemble des diagnostics histologiques de la maladie sur 800 échantillons ; (Objectif 3) - évaluer la sensibilité et la spécificité du test pour la détection des stades précancéreux chez les femmes positives pour le VPH (triage) chez 4500 femmes de l'étude ESTAMPA ; (Objectif 4) - évaluer le potentiel du test comme test autonome pour le dépistage du cancer du col, en utilisant un échantillon supplémentaire de 1000 femmes négatives ; (Objectif 5) - comparer les résultats (positifs/négatifs) de l'*OncoProtein Cervical Test* basé sur les protéines E6/E7 des 8 types de VPH à la persistance du VPH et au développement de lésions du col après 18 mois de suivi des femmes ; (Objectif 6) - identifier les différences dans la performance du test dans différentes situations en faisant analyser 4500 échantillons dans trois laboratoires différents dans des pays d'Amérique latine ; (Objectif 7)- identifier les exigences opérationnelles pour élargir les programmes de dépistage du cancer du col avec l'*OncoProtein Cervical Test* basé sur les protéines E6/E7 des 8 types de VPH en testant 1500 échantillons en temps réel dans cinq pays différents d'Amérique latine ; (Objectif 8) - décrire les différences de sensibilité et de spécificité entre l'*OncoE6TM Test* original qui comprenait les oncoprotéines des VPH 16 et 18 et le nouvel *OncoProtein Cervical Test* basé sur les protéines E6/E7 des 8 types de VPH.

Donateur : *National Institutes of Health/National Cancer Institute (NIH/NCI), USA*

Durée : 48 mois

Fonds pour le CIRC : 877 739 € (985 117 \$US)

Fonds pour les partenaires : 2 176 071 € (2 442 279 \$US)

Total: 3 053 810 € (3 427 396 \$US)

Partenaires :

Arbor Vita Corporation, Etats-Unis 962 595 € (1 080 347 \$US)

Institut national de la santé publique, Mexique 110 316 € (123 812 \$US)

Université nationale autonome, Honduras 110 316 € (123 812 \$US)

Université nationale, Paraguay 110 316 € (123 812 \$US)

Hôpital Clinicas Jose de San Martin, Argentine 110 316 € (123 812 \$US)

Institut national des maladies infectieuses, Argentine 110 316 € (123 812 \$US)

Commission honoraire de lutte contre le cancer, Uruguay 110 316 € (123 812 \$US)

Département de la Sécurité sociale, Costa Rica 110 316 € (123 812 \$US)

Université d'Antioche, Colombie 110 316 € (123 812 \$US)

Mayor, Univ. Royale et pontificale de S. F. Xavier Chuquisaca, Bolivie 110 316 € (123 812 \$US)

Ligue péruvienne contre le cancer, Pérou 110 316 € (123 812 \$US)

Institut national du cancer, Colombie 110 316 € (123 812 \$US)

4. Revenus des intérêts provenant des subventions

En accord avec l'autorisation accordée au Directeur selon la Résolution GC/55/R23 et les conditions définies dans les accords écrits, le revenu des intérêts qui se montent à un total de 7870,01 € a été réparti entre six subventions en 2014. On trouvera les détails dans le tableau ci-dessous.

No. Subvention	Projet	Donateur	Intérêts 2014
100239	Programme international de bourses du CIRC	Commission européenne	224,11
100287	Etude épidémiologique visant à quantifier les risques de la tomographie numérique chez l'enfant et à optimiser les doses	Commission européenne	280,40
100320	Rôle de l'infection par le virus du papillome humain et des autres cofacteurs dans l'étiologie des cancers de la tête et du cou en Europe et en Inde	Commission européenne	2 836,77
100383	Soutien scientifique et technique au Partenariat européen pour la lutte contre le cancer et au suivi de la mise en œuvre de la Recommandation du Conseil de l'UE relative au dépistage du cancer – Code européen contre le cancer	Commission européenne	1 577,97
100391	Soutien scientifique et technique au Partenariat européen pour la lutte contre le cancer et suivi de la mise en œuvre de la Recommandation du Conseil de l'UE relative au dépistage du cancer	Commission européenne	801,31
100401	Surveillance des programmes de vaccination contre le VPH et de dépistage du VPH dans le but de promouvoir leur mise en œuvre durable dans les pays à revenu faible ou intermédiaire	Fondation Bill et Melinda Gates	2 149,45
Revenu total des intérêts des subventions			7 870,01 €