



Conseil de Direction
Soixante-quatrième Session

GC/64/10
29 mars 2022

Lyon, 12–13 mai 2022
Par téléconférence

ACCEPTATION DES SUBVENTIONS ET CONTRATS

1. Rapport *post facto*

Le Conseil de Direction est invité à prendre note du rapport *post facto* sur les subventions et contrats d'un montant annuel supérieur à 100 000 € approuvés par la Directrice, y compris les sommes transmises à des tiers, pour la période comprise entre le 16 mars 2021 et le 15 mars 2022, dont on trouvera ci-dessous la présentation détaillée.

Branche Surveillance du cancer (CSU)

1.1 Titre du projet : **Lutter contre le cancer de l'enfant via l'Initiative mondiale pour le développement des registres du cancer (Année 2)**

Reconnaissant la mission commune qui leur incombe d'améliorer les résultats concernant le cancer de l'enfant, le *St. Jude Children's Research Hospital* (SJCRH) et le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) ont décidé de mettre en œuvre une initiative de collaboration bilatérale sur le cancer de l'enfant via l'Initiative mondiale pour le développement des registres du cancer (GICR). Les objectifs de cette initiative incluent 1) le développement et l'amélioration des données de lutte contre le cancer ; 2) l'élaboration de stratégies éducatives visant à renforcer au niveau mondial le personnel des registres du cancer de manière appropriée ; 3) la conduite de recherches pertinentes en épidémiologie et en économie de la santé.

Ces trois axes de travail sont mis en place au sein de groupes de travail dédiés. L'objectif du Groupe de travail Mise en œuvre consiste à poursuivre la collaboration avec quatre pays ciblés (Afrique du Sud, Géorgie, Mexique et Viet Nam) afin de renforcer la surveillance du cancer de l'enfant au sein de la population.

Le Groupe de travail Education élabore et standardise le matériel pédagogique GICRNet, organise deux formations régionales, traduit le matériel pédagogique en espagnol et en français et diffuse le matériel éducatif et de sensibilisation dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI). La mise en place d'un module d'apprentissage en ligne est prévue. Le Groupe de travail Recherche poursuit plusieurs objectifs. Il travaille au développement des normes d'enregistrement et de la classification des tumeurs du système nerveux central afin d'améliorer la comparabilité des données à l'échelle mondiale. Il élabore une étude des obstacles et des solutions au partage international des données, qui sera suivie d'une proposition visant à faciliter l'accès aux données relatives au cancer de l'enfant. Il évalue les aspects économiques du cancer de l'enfant via la recension systématique des publications portant sur les difficultés financières et le développement d'un outil destiné à estimer les coûts de l'enregistrement du cancer de l'enfant. Cette initiative pluriannuelle sera reconduite chaque année.

Donateur :	<i>St Jude Children's Research Hospital</i> (Etats-Unis)
Durée :	12 mois
Fonds pour le CIRC :	236 135,14 € (280 779 dollars US)
Fonds pour les partenaires :	s/o
Total :	236 135,14 € (280 779 dollars US)
Partenaire :	s/o

Branche Epigénomique et mécanismes (EGM) et Branche Epidémiologie de l'environnement et du mode de vie (ENV)

1.2 Titre du projet : **Origines et causes du cancer de l'enfant**

Le projet PEDIAC réunit onze équipes de recherche fondamentale travaillant dans plusieurs centres nationaux de lutte contre le cancer de premier plan et dont l'expertise couvre de multiples domaines de recherche, dont l'épidémiologie, l'immunologie, la modélisation physiologique, les analyses génétiques et la biologie moléculaire des cellules tumorales pédiatriques. Ce consortium est issu d'un programme scientifique n'entrant pas dans le cadre des habituels appels à projets français et élaborera un programme de recherche pluridisciplinaire sur 4 ans prenant en considération, du niveau environnemental macroscopique jusqu'au niveau moléculaire, les causes du cancer de l'enfant engendrant des propriétés anormales des cellules tumorales et ce, pour différentes entités de cancers pédiatriques.

L'objectif principal du projet PEDIAC est de comprendre les causes et les origines des différents sous-types de cancers à des âges spécifiques de l'enfance. Des études épidémiologiques et génétiques montrent déjà que ces spécificités peuvent résulter d'une exposition à des facteurs de risque environnementaux ou d'une prédisposition génétique. Des données expérimentales récentes suggèrent également que certaines périodes pré- ou postnatales, ainsi que certains types de cellules, sont particulièrement sensibles aux propriétés oncogéniques des altérations génétiques observées dans le cancer pédiatrique. Quoi qu'il en soit, la connaissance précise des bases moléculaires sous-jacentes à cette sensibilité particulière fait généralement défaut et doit être établie dans des modèles appropriés tenant compte de l'importance de la communication entre les cellules anormales et les cellules environnantes.

Le projet PEDIAC a trois objectifs principaux : 1) Identifier les facteurs de risque supplémentaires *via* une analyse approfondie des données épidémiologiques et des analyses génétiques des processus immunorégulateurs, 2) Comprendre la façon dont les modifications des propriétés des cellules pendant les périodes pré- et postnatales influent sur leur sensibilité aux altérations génétiques fréquemment observées dans les cancers pédiatriques et 3) Mettre au point de nouveaux modèles plus pertinents afin d'étudier la façon dont les cellules cancéreuses pédiatriques interagissent avec leur environnement cellulaire local.

Ces études visent à identifier des facteurs de risque potentiellement évitables ainsi que de nouveaux marqueurs de prédisposition génétique au cancer. La comparaison de tumeurs de patients avec des modèles reproduisant plus fidèlement la situation rencontrée chez les patients permettra d'identifier des mécanismes moléculaires actifs spécifiques aux cellules tumorales pédiatriques. Une meilleure connaissance de ces facteurs fournira des outils permettant de mieux prévenir le développement du cancer ou d'aider à diagnostiquer et à développer de nouvelles approches thérapeutiques plus efficaces et moins nocives.

Donateur :	Institut national du Cancer (France)
Durée :	48 mois
Fonds pour le CIRC :	613 376 € [343 396 € pour la Branche EGM ; 269 980 € pour la Branche ENV]
Fonds pour les partenaires :	3 086 624 €
Total :	3 700 000 €
Partenaires :	Institut national de la Santé et de la Recherche médicale (France), Hôpital universitaire Necker-Enfants malades (France), Centre Léon Bérard (France), Institut Imagine (France), Institut Curie (France), Institut Gustave Roussy (France)

Branche Epidémiologie de l'environnement et du mode de vie (ENV)

1.3 Titre du projet : ABC-DO-Plus : orphelins de mère et génomique des cancers triples négatifs / ABC-DO-Plus : impacts intergénérationnels de la mortalité et spectre de mutation du cancer du sein

Les résultats de l'étude ABC-DO sur la survie ont montré un taux de survie à trois ans au cancer du sein extrêmement faible, celui-ci étant de 50% dans l'ensemble de la cohorte. Les 800 décès enregistrés dans cette analyse de la survie à trois ans étaient associés à deux caractéristiques qui constituent l'objet de cette étude complémentaire.

Premièrement, les décès par cancer ont eu des effets intergénérationnels énormes en termes de nombre d'enfants devenus orphelins de mère. La perte d'un parent peut avoir des impacts à long terme sur la vie d'un enfant, notamment sur sa santé mentale et physique, son niveau d'éducation et son statut socioéconomique. Cet effet intergénérationnel est pourtant rarement pris en compte et n'a jamais été quantifié à l'échelle mondiale, en partie parce que la plupart des décès par cancer survenant dans les pays à revenu élevé concernent des personnes relativement âgées dont les enfants sont déjà adultes. Dans les pays à revenu faible et intermédiaire, la structure démographique jeune et le faible taux de survie font que, lorsque des femmes d'âge moyen décèdent du cancer, elles laissent souvent derrière elles des orphelins de mère, c'est-à-dire des enfants (<18 ans) qui n'ont plus de mère. Cette étude vise à estimer le nombre global d'enfants se retrouvant orphelins de mère suite à des décès par cancer en 2020. Nous étudierons le nombre d'orphelins par pays et par type de cancer afin de déterminer les principaux cancers contribuant à ces résultats ainsi que les disparités régionales.

Deuxièmement, les décès affectent de manière disproportionnée les femmes atteintes d'un cancer du sein triple négatif, qui représentaient une femme sur quatre en Afrique du Sud. Les cancers du sein présentent différents profils de mutation, appelés signatures mutationnelles, qui ont été identifiés dans de nombreux types de tumeurs et dont certains ont été associés à des expositions ou mécanismes spécifiques. Nous n'avons cependant aucune explication claire pour la majorité d'entre eux. Les études des signatures et des voies mutationnelles dans le cancer du sein triple négatif chez les patientes africaines atteintes d'un cancer du sein et la comparaison avec les signatures identifiées chez les femmes européennes peuvent mettre en évidence les raisons de ce taux de survie particulièrement faible. Dans cette étude complémentaire, nous proposons d'examiner l'exome de 25 cancers du sein triples négatifs de l'étude ABC-DO survenus au Nigéria. Nous avons choisi de travailler sur les tumeurs nigérianes car l'excédent de cancers du sein triples négatifs semble être particulièrement prononcé dans cette région d'Afrique. Par ailleurs, dans les estimations du taux de survie réalisées dans le cadre de l'étude ABC-DO, le Nigéria avait le taux de survie le plus faible, ce qui peut être dû à la présence de sous-types de tumeurs différents. Nous examinerons le

lien potentiel entre les signatures mutationnelles spécifiques et les facteurs de risque du cancer du sein déjà identifiés par le biais de questionnaires, ce qui pourra mettre en évidence les mécanismes d'action/l'origine des profils mutationnels.

Donateur :	<i>National Institutes of Health - National Cancer Institute (Etats-Unis)</i>
Durée :	12 mois
Fonds pour le CIRC :	269 733,26 € (328 943 dollars US)
Fonds pour le partenaire :	s/o
Total :	269 733,26 € (328 943 dollars US)
Partenaire :	s/o

1.4 Titre du projet : **Le risque de cancer associé à l'art corporel du tatouage**

Malgré la prévalence élevée des tatouages au sein de la population (14% en France, tendance à la hausse), les conséquences des tatouages sur la santé sont mal connues et ceux-ci sont généralement considérés comme étant sans danger pour la santé. Des recherches précédentes ont montré que les pigments des tatouages contiennent des substances cancérigènes (HAP, AAP, métaux) et migrent de la peau à l'intérieur du corps, d'abord dans les ganglions lymphatiques et de là, vraisemblablement dans d'autres organes. Si la cancérogénicité après absorption par voie orale et respiratoire de ces substances a été bien étudiée, l'exposition sous-cutanée à ces substances, comme dans le cas des tatouages, reste largement sous-étudiée et les études épidémiologiques font largement défaut dans ce domaine. Les problèmes associés aux tatouages ont également été mis en évidence dans les études de cas des dermatologues. Ce projet vise à étudier un éventuel risque de cancer, en particulier de cancer de la peau ou de cancer des ganglions lymphatiques, associé au tatouage ainsi que les conséquences dermatologiques et immunologiques de cette pratique par le biais d'une étude épidémiologique longitudinale menée au sein de la cohorte nationale française Constances (nombre de participants : 220 000). Un questionnaire supplémentaire sur l'exposition aux tatouages est envoyé à tous les participants de la cohorte Constances qui ont déclaré s'être fait tatouer dans le questionnaire de suivi 2020 de la cohorte Constances.

Donateur :	Institut national du Cancer (France)
Durée :	48 mois
Fonds pour le CIRC :	448 741 €
Fonds pour le partenaire :	39 312 €
Total :	488 053 €
Partenaire :	Université Paris Est Créteil Val de Marne (France)

Branche Détection précoce, prévention et infections (EPR)

1.5 Titre du projet : **Oncoprotéines E6/E7 pour la stratification du risque chez les femmes vivant avec et sans le VIH et effectuant un dépistage VPH du cancer du col de l'utérus**

Le cancer du col de l'utérus est le 4^e cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde et la principale cause de décès par cancer chez la femme dans la plupart des pays africains et principalement parmi les populations subsahariennes, très touchées par l'épidémie de VIH (virus de l'immunodéficience humaine). L'extension à grande échelle du dépistage du cancer du col de l'utérus basé sur le VPH est nécessaire pour

atteindre les objectifs d'éradication du cancer du col de l'utérus dans le monde que l'OMS s'est fixés pour 2030, et des approches de dépistage réalisables adaptées aux populations à haut risque négligées devraient être proposées. Cette subvention vient compléter la subvention 5UH3CA202730-04, « Développement et validation d'un test de détection des oncoprotéines E6/E7 des différents types de VPH pour le dépistage du cancer du col de l'utérus et le triage des patientes dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI) ». L'objectif de la subvention initiale est d'évaluer le test de détection des oncoprotéines E6/E7 du type VPH-8 (« E6/E7 Cervical Test ») comme méthode de triage des femmes positives pour le VPH pour la détection des néoplasies cervicales intra-épithéliales de grade 2 ou supérieur (CIN2+) dans les PRFI ; cette subvention complémentaire permettra une validation supplémentaire de ce test parmi les populations à haut risque, en particulier chez les femmes séropositives pour le VIH et celles séronégatives pour le VIH et ayant un accès très limité aux soins de santé. Le projet proposé analysera les échantillons biologiques ainsi que les données épidémiologiques et cliniques des femmes participant aux études CESTA (*Cervical Cancer Screening and Treatment Algorithms using Human Papillomavirus Testing* [Algorithmes de dépistage et de traitement du cancer du col de l'utérus utilisant le test du virus du papillome humain]) en ciblant plus particulièrement les femmes séropositives pour le VIH en Afrique du Sud et les femmes séronégatives pour le VIH au Sénégal. Les études CESTA visent à évaluer l'efficacité du test du VPH suivi du traitement des femmes positives pour le VPH avec ou sans triage par inspection visuelle du col de l'utérus à l'acide acétique (IVA) et du traitement des femmes positives à l'IVA. Les principaux objectifs de ce projet complémentaire sont les suivants : 1) étudier le rôle du test « 8-HPV E6/E7 Cervical Test » dans le cadre des stratégies de dépistage et de traitement du VPH et 2) estimer la sensibilité et la spécificité du test « 8-HPV E6/E7 Cervical Test » comme méthode de triage des femmes positives pour le VPH afin de détecter les lésions CIN2+ parmi les femmes vivant avec le VIH. Nous partons de l'hypothèse i) que l'équilibre entre la sensibilité globale et la spécificité obtenu en combinant un test VPH hautement sensible au test « 8-HPV E6/E7 Cervical Test » comme méthode de triage pour les femmes positives pour le VPH permettra d'identifier et de traiter la plupart des lésions CIN2+ présentes lors du dépistage tout en évitant un surtraitement substantiel, en particulier chez les femmes vivant avec le VIH, chez qui une infection par le VPH est extrêmement courante, et ii) que les caractéristiques du test « 8-HPV E6/E7 Cervical Test » permettront son adoption rapide dans les laboratoires desservant les populations à haut risque, augmentant ainsi la faisabilité d'une extension à grande échelle du dépistage VPH du cancer du col de l'utérus dans les pays à faible revenu.

Donateur : *National Institutes of Health - National Cancer Institute (Etats-Unis)*

Durée : 12 mois

Fonds pour le CIRC : 246 000 € (300 000 dollars US)

Fonds pour les partenaires : 41 000 € (50 000 dollars US)

Total : 287 000 € (350 000 dollars US)

Partenaires : *Instituto Nacional de Cancerología Bogotá (Colombie), Universidad de Antioquia Medellín (Colombie), Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud – Universidad Nacional de Asunción (Paraguay), Universidad Nacional Autónoma de Honduras Tegucigalpa (Honduras), Epidemiológico Guanacaste Puntaneras (Costa Rica), Juan Mural Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas-ANALIS Dr. Malbrán Hospital Posadas Buenos Aires (Argentine), Universidad San Francisco Xavier de Chuquisaca Sucre (Bolivie), Centre Hospitalier Aristide le Dantec (Sénégal), University of Kwazulu Natal (Afrique du Sud)*

1.6 Titre du projet : **Evaluation économique du traitement des lésions précancéreuses du col de l'utérus dans le cadre de l'approche dépister-traiter**

Dans le cadre de la prévention du cancer du col de l'utérus, les approches combinant dépistage et traitement sont devenues une pratique courante dans de nombreux PRFI, où elles se sont avérées réduire la perte de suivi et améliorer les résultats cliniques. Dans la plupart des pays de l'Afrique subsaharienne, le dépistage est réalisé par inspection visuelle du col de l'utérus à l'acide acétique (IVA), les femmes obtenant un résultat positif étant traitées par cryothérapie. L'OMS s'est récemment prononcée en faveur de l'ablation thermique (AT) comme stratégie thérapeutique alternative pour les PRFI, ce traitement étant aussi efficace que la cryothérapie.

Nous avons réalisé un essai contrôlé randomisé pilote de phase UH2 afin d'évaluer l'efficacité de l'AT par rapport au traitement standard actuel (cryothérapie) et au traitement par excision à l'anse large de la zone de transformation (LLETZ) lors d'une utilisation dans le cadre d'un programme de dépistage et traitement basé sur l'IVA en Zambie. 750 femmes positives à l'IVA et admissibles au traitement par ablation ont reçu de façon aléatoire l'un des traitements mentionnés ci-dessus (AT, cryothérapie ou LLETZ) dans un rapport 1:1:1. Chaque participante a fait l'objet d'un test de dépistage du virus du papillome humain (VPH) lors de l'inclusion et si ce test initial était positif, lors de la visite de suivi à 12 mois. Les résultats de la phase pilote indiquent des douleurs et des crampes moindres avec l'AT (5,2%) qu'avec la cryothérapie (13,7%) ou le traitement LLETZ (6,6%). Les taux de réussite du traitement à 6 mois étaient similaires dans les groupes (en utilisant un critère d'évaluation combinant négativité au VPH et négativité à l'IVA) : 64,1% dans le groupe AT, 60% dans le groupe cryothérapie et 63,8% dans le groupe LLETZ ($p=0,31$). Près de 50% des femmes recrutées étaient séropositives pour le VIH. En janvier 2019, nous sommes passés à un essai contrôlé randomisé de phase UH3 afin de recruter 1000 femmes supplémentaires dans chaque groupe [Numéro de subvention : 1UH2CA202721-01].

Une étude économique comparant l'AT à la cryothérapie et au traitement LLETZ dans le traitement de la néoplasie cervicale est nécessaire pour documenter la prise de décision en matière de traitement du cancer du col de l'utérus. Pour les pays dans lesquels la prévalence du VIH est élevée, il est également nécessaire de comprendre comment les résultats cliniques et économiques peuvent varier en fonction du statut du VIH. Si des études précédentes ont évalué les coûts et le rapport coût-efficacité des traitements LLETZ et par cryothérapie chez les femmes séropositives pour le VIH ou des programmes de dépistage et traitement par cryothérapie chez toutes les femmes et chez les femmes infectées par le VIH, aucune n'a comparé ces traitements standard à l'AT, ni n'a comparé directement les résultats chez les femmes séropositives pour le VIH et chez les femmes séronégatives pour le VIH. Notre essai contrôlé randomisé en cours offre une occasion unique de combler cette lacune. Nous proposons de réaliser une évaluation du rapport coût-efficacité et de l'impact budgétaire dans le cadre de notre essai contrôlé randomisé afin de comparer les trois groupes de traitement. Les paradigmes de dépistage dans les PRFI allant également progressivement évoluer vers un dépistage basé sur la détection du VPH, nous recueillerons également les données des tests VPH afin d'évaluer les paradigmes de dépistage et de traitement alternatifs utilisant le dépistage basé sur le VPH. Nous utiliserons l'outil d'évaluation des coûts de la prévention et de la lutte contre le cancer du col de l'utérus de l'OMS (C4P), destiné à faciliter la prise de décision en matière de stratégies de lutte contre ce cancer (https://www.who.int/immunization/diseases/hpv/cervical_cancer_costing_tool/en/), afin de faciliter l'analyse et la synthèse des données de coûts sur la base des données recueillies *via* l'essai contrôlé randomisé et les services de santé habituels.

Donateur :	National Institutes of Health - National Cancer Institute (Etats-Unis)
Durée :	12 mois
Fonds pour le CIRC :	287 000 € (350 000 dollars US)
Fonds pour les partenaires :	s/o
Total :	287 000 € (350 000 dollars US)
Partenaire :	s/o

1.7 Titre du projet : **Prise de décision assistée par intelligence artificielle afin d'améliorer la participation des femmes au programme de dépistage du cancer du col de l'utérus dans la région Occitanie, en France**

Le programme de dépistage du cancer du col de l'utérus au sein de la population mis en place en France est passé en août 2020 d'une stratégie de dépistage basée sur la cytologie à une stratégie de dépistage basée sur la détection du VPH et réalisée tous les cinq ans à partir de l'âge de 30 ans. Dans le cadre de ce nouveau programme, les femmes sont invitées par le biais d'un courrier à effectuer un test de dépistage du VPH auprès d'un gynécologue, d'un généraliste ou d'une sage-femme dans une clinique privée, un centre médical, un centre de planning familial ou un hôpital. Des autotests de dépistage du VPH ont également été mis à disposition. Moins de 20% des femmes françaises ont néanmoins effectué cet autotest vaginal après avoir reçu le kit correspondant à domicile. Les femmes ayant un niveau d'instruction et des revenus peu élevés participent dans une moindre mesure au programme de dépistage du cancer du col de l'utérus. Toute une série d'obstacles personnels, logistiques ou liés au médecin ou au test ont une incidence négative sur la participation des femmes françaises au programme de dépistage. Les principaux obstacles pourraient être éliminés en remédiant aux disparités existant en matière de connaissance du VPH et de perception du dépistage du cancer du col de l'utérus.

Ce projet vise à améliorer le taux de « retour » des autotests de dépistage du VPH ainsi que la proportion de femmes invitées à les réaliser bénéficiant d'une prise en charge appropriée. Nous prévoyons de réaliser un essai contrôlé randomisé en deux groupes en lien avec le programme de dépistage du cancer du col de l'utérus mis en place en France parmi les femmes n'ayant pas répondu et vivant dans des zones défavorisées de la région Occitanie, en France. Une grappe est définie sur la base des îlots regroupés pour l'information statistique (IRIS) et fait référence à une population cible de 2000 personnes par îlot. Seuls les IRIS de niveaux 4 et 5 selon la version française de l'indice de désavantage social européen seront inclus. L'intervention consiste à fournir, *via* plusieurs canaux mobiles, une aide à la décision multilingue à destination des femmes ayant un faible niveau d'instruction, ainsi qu'un kit d'autotest de dépistage du VPH livré à domicile. L'outil d'aide à la décision sera intégré dans un « chatbot » à intelligence artificielle. Notre approche vise à améliorer l'efficacité du programme actuellement en place sans modifier de façon substantielle sa structure. L'objectif global est d'augmenter l'adhésion des femmes au programme de dépistage du cancer du col de l'utérus et de réduire les inégalités, c'est-à-dire de réduire leur risque d'être atteintes du cancer du col de l'utérus ou d'avoir un diagnostic tardif et, ce faisant, de réduire les conséquences sociales et économiques du cancer du col de l'utérus et d'améliorer les indices de qualité de vie avec des avantages économiques immédiats pour la société.

Donateur :	Institut national du Cancer (France)
Durée :	48 mois
Fonds pour le CIRC :	453 902 €
Fonds pour les partenaires :	29 224 €
Total :	483 126 €
Partenaires :	Centre régional de Coordination des Dépistages des Cancers – Occitanie (France), Université de Brest (France)

1.8 Titre du projet : **Proposition d'une initiative de collaboration entre le CIRC et le ministère de la Santé irlandais visant à aider l'Irlande à fournir un programme de dépistage du cancer du col de l'utérus exemplaire pour sa population**

L'initiative de collaboration entre le CIRC et le ministère de la Santé irlandais élaborera une orientation stratégique pour le programme de dépistage du cancer du col de l'utérus visant à renforcer le système d'amélioration de la qualité intégré à ce programme et à regagner la confiance du public en ce programme.

L'orientation stratégique qui sera élaborée en collaboration avec l'ensemble des parties prenantes et des experts compétents prendra en compte les pistes suivantes :

- Piste 1 : Stratégies visant à intégrer l'amélioration continue de la qualité et la transparence dans les services de dépistage du cancer et des lésions précancéreuses du col de l'utérus
- Piste 2 : Stratégies de communication appropriées avec le public et les femmes participant au dépistage concernant les avantages, les insuffisances et les effets néfastes du dépistage du cancer et des lésions précancéreuses du col de l'utérus
- Piste 3 : Amélioration de la capacité du personnel et des responsables associés au programme de dépistage à mettre en place une communication ouverte et efficace concernant les avantages, les insuffisances et les effets néfastes du dépistage
- Piste 4 : Implications juridiques et éthiques du dépistage du cancer du col de l'utérus

Donateur :	<i>Healthy Ireland</i> - Ministère de la Santé (Irlande)
Durée :	9 mois
Fonds pour le CIRC :	200 000 €
Fonds pour les partenaires :	s/o
Total :	200 000 €
Partenaire :	s/o

1.9 Titre du projet : **Amélioration de la coordination des soins contre le cancer et du dépistage du cancer en Lettonie et en Slovaquie**

Parmi les Etats membres de l'UE, la Lettonie et la Slovaquie sont à la traîne en termes d'indicateurs de performance utilisés pour évaluer leur continuum de soins contre le cancer et en particulier leurs programmes de dépistage du cancer. En Lettonie, les registres du cancer sont obsolètes et n'ont pas produit de statistiques fiables au cours des deux dernières années (il s'agit du seul pays de l'UE à être dans cette situation). Les plateformes d'enregistrement des données sont incapables d'assurer la saisie et l'échange de données conformément aux exigences actuelles. Plus important encore, les responsabilités ne sont pas clairement définies et passent souvent d'une institution publique à l'autre ; plusieurs

ministères contribuent aux politiques relatives au cancer, mais le niveau de coordination n'est pas toujours satisfaisant. Par ailleurs, il n'existe en Lettonie aucun centre agréé pour les soins contre le cancer responsable de la planification stratégique. En Slovaquie, le ministère de la Santé prévoit de préparer un nouveau plan national de lutte contre le cancer pour la période 2021–2025, aligné sur le « Plan européen de lutte contre le cancer ». Ce plan vise à réduire le nombre de nouveaux cas de cancer et de décès par cancer et à améliorer la qualité de vie des patients atteints de cancer *via* la mise en œuvre systématique, équitable et basée sur des données scientifiques de stratégies de prévention, de diagnostic précoce, de diagnostic, de traitement, de rééducation, de fourniture de soins de soutien et de fin de vie ainsi que de stratégies de recherche destinées à trouver des solutions innovantes et à évaluer les résultats obtenus. L'objectif global de ce projet est de proposer un plan stratégique et une feuille de route qui contribueraient à améliorer la détection précoce du cancer et à réduire la mortalité due au cancer dans ces deux pays, en particulier en améliorant les registres du cancer et les programmes de dépistage du cancer et en travaillant à la mise en place d'une accréditation exhaustive de l'infrastructure/du réseau de recherche et de soins contre le cancer en Lettonie. Il s'agirait également d'améliorer la couverture et la qualité des programmes de dépistage du cancer du sein, du col de l'utérus et du côlon-rectum et de renforcer la sensibilisation des parties prenantes en Slovaquie.

Donateur :	Commission européenne - Soutien à la réforme structurelle (BE)
Durée :	24 mois
Fonds pour le CIRC :	830 000 €
Fonds pour le partenaire :	s/o
Total :	830 000 €
Partenaire :	s/o

Branche Epidémiologie génomique (GEM)

1.10 Titre du projet : Consortium InterLymph : étude de la pléiotropie et des interactions gène-environnement dans les tumeurs malignes hématopoïétiques

La plupart des lymphomes et le myélome multiple sont des tumeurs malignes résultant de la prolifération clonale incontrôlée de cellules B à différents stades de maturation. Depuis près de 20 ans, le Consortium InterLymph (*International Lymphoma Epidemiology Consortium*) s'attache à découvrir les facteurs de risque génétiques et non génétiques des lymphomes et du myélome multiple. Notre objectif est de nous appuyer sur notre collaboration fructueuse de près de 20 ans avec le Consortium InterLymph pour entreprendre la plus vaste étude d'association pangénomique portant sur les lymphomes et le myélome multiple réalisée à ce jour, évaluer les performances des scores de risque polygénique pour les lymphomes et identifier les interactions gène-environnement associées à la prédisposition à ces maladies. Ce projet répondra aux questions clés suivantes : pouvons-nous entièrement identifier les variants génétiques impliqués dans la prédisposition au myélome multiple, au lymphome hodgkinien et au lymphome non hodgkinien ? Comment les profils génétiques se recoupent-ils ? Comment ces profils interagissent-ils avec les facteurs de risque environnementaux ? De manière plus précise, les facteurs peuvent-ils être combinés pour aider à prédire le risque ? Dans le cadre de notre objectif n° 1, nous entreprendrons la plus vaste étude d'association pangénomique réalisée à ce jour. Celle-ci portera sur quelque 60 000 cas de lymphome, incluant des cas de lymphome hodgkinien (N = env. 6700), de lymphome non hodgkinien (N = env. 36 000) et de myélome multiple (N = env. 16 000), et plus de 197 000 témoins. Dans le cadre de notre objectif n° 2, nous élaborerons des scores de risque polygénique et procéderons à une validation de

ces scores dans une série indépendante de 13 700 patients atteints de lymphome. Dans le cadre de notre objectif n° 3, nous évaluerons l'étude d'association pangénomique et les scores de risque polygénique spécifiques aux sous-types dans le contexte de données d'exposition environnementale sélectionnées afin d'acquérir de nouvelles connaissances sur les relations existant entre l'exposition et la maladie et de découvrir éventuellement de nouveaux *loci* de prédisposition agissant uniquement en présence de déclencheurs environnementaux spécifiques. Enfin, dans le cadre de notre objectif n° 4, nous créerons une plateforme pour le Consortium InterLymph. Cette plateforme, ou centre de coordination des données (DCC pour *Data Coordinating Center*), permettra de s'assurer que les recherches fondées sur les hypothèses les plus pertinentes et les plus avant-gardistes pourront être menées à bien avec les ressources du Consortium InterLymph. Par le biais de ce projet, nous voulons activer les ressources et l'intelligence collectives des chercheurs du Consortium InterLymph afin d'améliorer notre compréhension de la façon dont les variants génétiques et l'environnement influent sur le risque de lymphome et d'étudier comment cette compréhension peut aider la pratique clinique. Intérêt pour la santé publique : la réalisation de ces objectifs aboutira à la création d'une plateforme fonctionnelle et centralisée de données génétiques et environnementales accessible à la communauté scientifique internationale, qui favorisera la collaboration et les nouvelles découvertes scientifiques. Ces données seront essentielles pour mieux comprendre la biologie fondamentale du lymphome.

Donateur : *National Institutes of Health - National Cancer Institute* (Etats-Unis)

Durée : 60 mois

Fonds pour le CIRC : 460 284,22 € (542 788 dollars US)

Fonds pour les partenaires : 1 857 767,88 € (2 190 764 dollars US)

Total : 2 318 052,10 € (2 733 552 dollars US)

Partenaires : *University of South Carolina* (Etats-Unis), *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (Etats-Unis), *Beckman Research Institute of the City of Hope* (Etats-Unis), *Danish Cancer Society Research Center* (Danemark)

1.11 Titre du projet : **Détection de l'ADN de VPH à haut risque dans le sang pour le pronostic et le suivi après traitement des patients atteints de carcinome épidermoïde de l'oropharynx**

L'infection par le virus du papillome humain (VPH) a été identifiée comme étant un facteur de risque important et indépendant du développement du cancer de l'oropharynx. Malgré l'amélioration des pronostics du cancer de l'oropharynx positif au VPH, jusqu'à 25% des cas développeront des métastases récurrentes ou distantes. Le suivi de l'évolution de la tumeur et de la réponse thérapeutique par des examens physiques et d'imagerie est insuffisant pour détecter les lésions asymptomatiques, retardant la mise en place d'un traitement de rattrapage et réduisant considérablement les chances de guérison. Il existe donc un besoin urgent d'outils permettant d'orienter le traitement de précision et d'améliorer le pronostic en identifiant les patients ayant un pronostic défavorable et en améliorant le suivi de la réponse thérapeutique et la détection de la maladie résiduelle minimale. Cette étude étudiera l'utilité clinique de la détection d'ADN de VPH circulant dans des échantillons sanguins de patients atteints d'un cancer de l'oropharynx positif au VPH et prélevés avant le traitement et pendant les visites de suivi. Nous comptons fournir des ressources qui permettront d'améliorer les taux de survie et de réduire la morbidité associée au traitement en validant des méthodes permettant de mieux stratifier les patients en fonction du

pronostic et d'améliorer la prise en charge des patients *via* un suivi plus efficace de la maladie résiduelle minimale pendant la surveillance du patient.

Donateur :	Institut national du Cancer (France)
Durée :	36 mois
Fonds pour le CIRC :	291 686,90 €
Fonds pour le partenaire :	159 710,10 €
Total :	451 397 €
Partenaire :	Institut national de la Santé et de la Recherche médicale (France)

Branche Nutrition et métabolisme (NME)

1.12 Titre du projet : Examen du rôle du système immunitaire dans le développement du cancer colorectal

Certaines réponses immunitaires, telles que l'inflammation chronique et l'activation immunitaire déclenchée par les allergies, peuvent jouer un rôle dans le développement du cancer colorectal. Les études expérimentales incriminent les chémokines et les cytokines en tant que médiateurs de l'inflammation et de l'association avec le cancer colorectal ; les données humaines montrant un lien entre les niveaux circulants de ces protéines avant diagnostic et le cancer colorectal sont toutefois limitées. Concernant l'éventuel lien existant entre allergies et cancer colorectal, les études précédentes étaient limitées par les informations très restreintes recueillies sur les allergies, les informations relatives aux diagnostics des allergies dans le temps, à l'âge du diagnostic et aux médicaments contre les allergies utilisés étant absentes.

Le premier objectif de ce projet consiste à examiner la relation existant entre les niveaux circulants de marqueurs d'inflammation et le développement du cancer colorectal. Nous étudierons donc la relation existant entre les niveaux circulants, avant diagnostic, de 92 protéines inflammatoires (y compris les chémokines et les cytokines) et le risque de cancer colorectal dans 1000 cas et 1000 témoins de l'étude EPIC. La causalité potentielle de l'association entre les niveaux circulants de biomarqueurs inflammatoires et le risque de cancer colorectal doit également être étudiée. Nous réaliserons des analyses de randomisation mendélienne destinées à examiner les associations entre les niveaux circulants de chémokines/cytokines génétiquement prédits et le cancer colorectal.

Le deuxième objectif consiste à examiner le rôle des allergies dans le développement du cancer colorectal. Pour ce faire, nous devons étudier la relation existant entre le risque de cancer colorectal et les diagnostics de l'asthme, du rhume des foins et de l'eczéma dans le cadre d'une analyse groupée incluant plus de 600 000 participants des études E3N et UK Biobank. Nous devons également réaliser des analyses de randomisation mendélienne afin d'examiner les associations entre allergies et cancer colorectal, en utilisant pour cela des données de consortium génétique.

Ce projet fournira de nouvelles connaissances majeures sur la façon dont les perturbations du système immunitaire peuvent influencer sur le risque de cancer colorectal.

Donateur :	Institut national du Cancer (France)
Durée :	48 mois
Fonds pour le CIRC :	346 326 €
Total :	444 749 €
Partenaire :	Institut Gustave Roussy (France)

1.13 Titre du projet : **Obésité et cancer de l'endomètre : outils moléculaires intégratifs destinés à identifier les voies causales sous-jacentes**

Il a été démontré que l'obésité constituait un facteur de risque majeur du cancer de l'endomètre, le cancer gynécologique le plus fréquent dans les pays développés, celle-ci étant responsable de 60% des cas. Du fait de l'épidémie d'obésité, l'incidence du cancer de l'endomètre n'a pas cessé d'augmenter au cours des dernières décennies, aussi bien dans les pays à revenu élevé que dans ceux à faible revenu. Les mécanismes liant l'obésité au cancer de l'endomètre sont mal compris et l'impact de la perte de poids (volontaire) sur les mécanismes associés au cancer reste à éclaircir. Un nouveau mécanisme prometteur liant l'obésité au cancer de l'endomètre réside dans le rôle du système immunitaire. Les mécanismes exacts liant l'obésité à l'évasion immunitaire observée dans le cancer de l'endomètre sont complexes et ne sont pas complètement compris, ce qui suscite un intérêt accru pour l'interaction existant entre les cellules immunitaires, le métabolisme et la tumorigenèse endométriale.

Donateur : *World Cancer Research Fund International (Royaume-Uni)*

Durée : 48 mois

Fonds pour le CIRC : 409 392 €

Fonds pour les partenaires : -

Total : 409 392 €

Partenaires : *Imperial College London (Royaume-Uni), QIMR Berghofer Medical Research Institute (Australie)*

1.14 Titre du projet : **Initiative diabète et cancer : une plateforme multicohorte internationale destinée à étudier les liens entre ces deux épidémies mondiales**

Le diabète de type 2 et le cancer sont deux des principales causes de mortalité et de morbidité dans le monde. Selon les estimations, environ 387 millions d'individus, soit 9% des individus âgés de 25 ans ou plus, seraient diabétiques. De même, 14 millions de nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués chaque année dans le monde. La population vieillissant dans la plupart des régions du monde, ces chiffres devraient augmenter de manière substantielle durant les décennies à venir. Il est intéressant de noter que de nouvelles données scientifiques issues aussi bien d'études expérimentales qu'observationnelles montrent que le cancer et le diabète de type 2 sont liés et pourraient partager des voies étiologiques communes. Le cancer et le diabète de type 2 sont tous deux diagnostiqués chez les mêmes individus à une fréquence trop élevée pour être due au hasard, y compris après ajustement sur l'âge, et des données épidémiologiques montrent que le diabète augmente le risque de développer un certain nombre de cancers fréquents, dont le cancer du foie, du pancréas, de l'endomètre, du côlon-rectum, de la vessie ainsi que le cancer du sein postménopausal. Les données scientifiques sont moins probantes pour les autres cancers tels que les cancers de l'œsophage, du rein, de la glande thyroïde et la leucémie ; quelques études individuelles sont néanmoins de taille suffisante pour étudier ces types de tumeurs de manière suffisamment précise. Par ailleurs, une question essentielle et sans réponse à ce jour consiste à savoir si l'association diabète de type 2 et cancer est principalement due à des facteurs de risque communs (obésité, régime alimentaire, âge, mode de vie sédentaire) ou si le diabète de type 2 lui-même et les dérèglements métaboliques qui le caractérisent (par exemple, l'hyperinsulinémie et l'hyperglycémie) augmentent le risque de certains types de cancers. Les données relatives à l'impact du diabète de type 2 sur la survie des patients atteints de cancer et la capacité des traitements contre le diabète à moduler l'évolution du cancer et l'évolution clinique sont également limitées. Pour acquérir les connaissances

scientifiques nécessaires à l'élaboration de directives cliniques et de santé publique spécifiques, des progrès substantiels doivent désormais être réalisés dans le domaine de la recherche sur le lien entre diabète et cancer. L'objectif de notre programme de recherche consiste à remédier à ce manque de connaissances et à fournir des données scientifiques robustes et irréfutables concernant le rôle du diabète dans le développement du cancer. Nous atteindrons cet objectif en réalisant la plus vaste étude de cohorte groupée menée à ce jour sur le diabète et le cancer, portant sur environ 4 millions d'individus, ce qui permettra de stratifier les analyses de l'association entre diabète et cancer en fonction de combinaisons de facteurs de risque communs et d'étudier la temporalité de la relation existant entre diabète et cancer.

Donateur :	Institut national du Cancer (France)
Durée :	36 mois
Fonds pour le CIRC :	196 641 €
Fonds pour le partenaire :	107 136 €
Total :	303 777 €
Partenaire :	Institut national de la Santé et de la Recherche médicale (France)

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

Aucun projet ne doit être examiné pour approbation préalable cette année.

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

Le Conseil de Direction est invité à examiner, pour approbation, les projets d'un montant supérieur à 500 000 € par an, déduction faite des sommes reversées aux instituts partenaires, ainsi que les projets nécessitant un prélèvement de plus de 100 000 € par an sur le budget ordinaire du CIRC, hors coûts salariaux afférents au chercheur principal.

Branche Détection précoce, prévention et infections (EPR)

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

Pour la vaccination contre le VPH, l'OMS avait initialement recommandé un schéma à trois doses administrées sur une période de six mois, quel que soit l'âge. Une étude randomisée multicentrique en grappes financée par la Fondation Bill et Melinda Gates a été lancée en Inde en 2009 afin de déterminer si deux doses de vaccin quadrivalent contre le VPH (Gardasil™) administrées sur une période de six mois aux filles âgées de 10 à 18 ans pouvaient être aussi efficaces que trois doses dans la prévention de l'infection persistante au VPH et des néoplasies du col utérin. Dans le cadre de cette étude, 20 000 filles célibataires âgées de 10 à 18 ans devaient être recrutées et recevoir de façon aléatoire soit deux doses de vaccin quadrivalent contre le VPH les jours 1 et 180 (n = 10 000), soit trois doses (n = 10 000) les jours 1, 60 et 180. Le recrutement et la vaccination des filles admissibles ont débuté en septembre 2009 et se sont poursuivis de façon satisfaisante jusqu'en avril 2010, plus de 95% des filles invitées ayant accepté de participer à l'étude. Les autorités indiennes ont alors décidé de suspendre la vaccination des sujets dans tous les essais de vaccination contre le VPH réalisés en Inde en raison de certains événements liés à la vaccination contre le VPH réalisée hors du cadre de notre étude. Cette brusque interruption de la

vaccination a entraîné la création de cohortes à doses multiples : participantes ayant reçu trois doses, participantes ayant reçu deux doses et participantes ayant reçu une seule dose. Le suivi annuel de toutes les participantes est en cours afin d'évaluer la protection offerte par une seule dose contre l'infection persistante au VPH et les lésions précancéreuses et les cancers du col de l'utérus, et comparer l'efficacité d'une dose de vaccin par rapport à deux et trois doses. Cette étude a déjà joué un rôle important dans l'élaboration des politiques relatives à la vaccination contre le VPH.

Donateur : Fondation Bill et Melinda Gates (Etats-Unis)

Durée : 63 mois

Fonds pour le CIRC : 2 822 235,50 € (3 416 750 dollars US)

Fonds pour les partenaires : 3 493 980 € (4 230 000 dollars US)

Total : 6 316 215,50 € (7 646 750 dollars US)

Partenaires : *Tata Memorial Centre Rural Cancer Project, Nargis Dutt Memorial Cancer Hospital (Inde), Tata Memorial Center (Inde), Jehangir Clinical Development Centre (Inde), Christian Fellowship Community Health Centre (Inde), Gujarat Cancer & Research Institute (Inde), All India Institute of Medical Sciences (Inde), India Institute of Public Health of Hyderabad (Inde), Cancer Foundation of India (Inde), Sikkim Manipal University/STNM Hospital (Inde), Civil Hospital Aizawl (Inde), Rajiv Gandhi Centre for Biotechnology (Inde).*

Branche Synthèse des données et classification (ESC)

3.2 Titre du projet : Monographies du CIRC sur l'identification des dangers cancérigènes pour l'homme - Y39 - Y43

Depuis 1971, les Monographies du CIRC sur l'identification des dangers cancérigènes pour l'homme fournissent une approche fondée sur des données scientifiques pour identifier les causes évitables du cancer chez l'homme. Les organisations du monde entier s'appuient sur les Monographies du CIRC, qu'elles considèrent comme une source fiable d'évaluations de la cancérigénicité, dans leurs efforts de lutte contre le cancer. Les agents évalués par les Monographies incluent des produits chimiques, des agents physiques et biologiques, des mélanges complexes, des expositions professionnelles ainsi que d'autres expositions de la vie quotidienne. A ce jour, 1021 agents ont été évalués, 121 ayant été classés comme « cancérigènes », 89 comme « probablement cancérigènes » et 315 comme « peut-être cancérigènes » pour l'homme. Les agents sont sélectionnés pour évaluation sur la base de l'existence de données sur l'exposition humaine et sur la cancérigénicité et de leur importance pour la santé publique. Les Monographies sont élaborées par des experts internationaux indépendants n'ayant pas de conflit d'intérêts. Chaque Monographie inclut des recensions systématiques de la littérature scientifique pertinente couvrant trois sources de données uniques (cancer chez l'homme, cancer chez l'animal de laboratoire et données mécanistiques). Les évaluations globales déterminent le degré d'indication de cancérigénicité d'un agent ou d'une exposition pour l'homme. Ces évaluations sont guidées par un Préambule récemment mis à jour qui met l'accent sur la transparence et la rigueur scientifique des recensions systématiques, actualise les méthodes d'aide à l'évaluation, renforce l'importance des données mécanistiques et propose une méthode innovante d'intégration des trois sources de données dans le but d'établir des classifications globales fiables. Les objectifs spécifiques de ce projet sont les suivants : organiser au moins 10 réunions des Monographies afin d'évaluer de possibles agents cancérigènes hautement pertinents à l'échelle mondiale ; réunir des groupes de travail d'experts n'ayant pas de conflit

d'intérêts ; poursuivre l'amélioration des méthodes et des outils internet utilisés pour la recherche systématique, la sélection et l'évaluation des données scientifiques pour les évaluations de cancérogénicité ; promouvoir l'utilisation des données mécanistiques dans les évaluations de cancérogénicité ; diffuser largement les résultats des évaluations ; et collaborer avec des organisations nationales et internationales afin d'améliorer la science et la pratique d'évaluation des agents cancérogènes potentiels. De nouvelles initiatives majeures, qui interviendront pendant la durée du projet proposé, auront pour but de développer et d'appliquer des outils destinés à évaluer l'impact des éventuels biais dans les études sur le cancer chez l'homme, d'affiner et de rendre systématique l'examen des données mécanistiques en fonction des principales caractéristiques des agents cancérogènes, en prenant en compte les nouvelles découvertes scientifiques (découlant des nouvelles méthodes d'approche dans les domaines de la toxicologie et de l'épidémiologie moléculaire) et d'améliorer les approches en matière de communication sur les risques et les dangers cancérogènes.

Donateur : *National Institutes of Health - National Cancer Institute (Etats-Unis)*
Durée : 60 mois
Fonds pour le CIRC : 4 155 603,87 € (4 941 265 dollars US)
Fonds pour le partenaire : s/o
Total : 4 155 603,87 € (4 941 265 dollars US)
Partenaire : s/o

4. Revenus des intérêts provenant des subventions

Conformément à l'autorisation permanente accordée à la Direction du CIRC selon la Résolution GC/55/R23 et aux conditions définies dans les accords écrits, les intérêts, d'un montant total de 221,18 €, ont été affectés à la subvention ci-dessous en 2021.

N° de la subvention	Projet	Donateur	Intérêts (en euros)
100639	Extension du suivi des participantes à l'étude CIRC-Inde de vaccination contre le VPH pour comparer l'efficacité d'une, de deux et de trois doses de vaccin quadrivalent dans la prévention des néoplasies du col utérin	Fondation Bill et Melinda Gates	221,18