



Appel à candidatures 2020

Programme de recherche sur le lien entre exposition à la chlordécone et cancer de la prostate dans le contexte des Antilles

Information liée au COVID-19 :
si le contexte de l'épidémie de covid-19 devait évoluer alors
l'INCa adapterait le calendrier spécifique de cet appel à projets

Date limite de soumission des dossiers de candidature :

22 septembre 2020 -16h00

Soumission en ligne du dossier électronique :

<https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Appels-a-projets/Appels-a-projets-en-cours/CHLOR-2020>

Sommaire

1	Contexte de l'appel à candidatures.....	3
2	Objectifs.....	4
2.1	AXE DE TRAVAIL 1 : Des travaux de recherche adossés à des études préexistantes.....	5
2.2	AXE DE TRAVAIL 2 : Mise en place d'une nouvelle étude épidémiologique.....	5
2.3	AXE DE TRAVAIL 3 : Des travaux en sciences humaines et sociales pour prendre en compte le contexte de la recherche	5
2.4	AXE DE TRAVAIL 4 : Des travaux ciblant ou développant de nouvelles méthodes.....	6
3	Mise en place du consortium et élaboration du programme de recherche	6
3.1	Formation du consortium	6
3.2	Élaboration du programme de recherche	6
4	Cahier des charges organisationnel du consortium	7
5	Modalités de suivi et pilotage du consortium.....	8
6	Modalités de participation	8
6.1	Durée du programme	8
6.2	Coordination du programme	8
6.3	Équipes et/ou chercheurs éligibles.....	9
6.4	Organisme bénéficiaire de la subvention	9
7	Modalités de sélection et critères d'éligibilité et d'évaluation.....	9
7.1	Processus de sélection des dossiers de candidatures pour la constitution du consortium ..	9
7.2	Évaluation du préprogramme et du programme final de recherche.	10
7.3	Recevabilité.....	10
7.4	Critères d'évaluation.....	10
7.4.1	Critères d'évaluation pour la formation du consortium	10
7.4.2	Critères d'évaluation du programme scientifique finalisé	10
8	Dispositions générales et financement	11
8.1	Subvention de l'INCa.....	11
8.2	Dépenses éligibles.....	12
8.3	Publication et communication	12
9	Calendrier du programme	13
10	Modalités de soumission.....	13
10.1	Nouvelles modalités de soumission : portail PROJETS	13
10.2	Dossier de candidature :	14
10.3	Préprogramme et programme final du consortium :	14
11	Publication des résultats	14
12	Contacts.....	14
	Annexe I : Propositions du comité scientifique international	15
	Annexe II : Propositions du comité d'appui	22

L'Institut National du Cancer (INCa) lance un appel à candidatures pour un programme de recherche transversal intégré et multidisciplinaire pour l'étude du lien entre exposition à la chlordécone et risque de cancer de la prostate dans le contexte des Antilles.

Ce programme de recherche vise à fédérer des savoir-faire et des compétences via la coopération d'équipes de différentes disciplines comme l'épidémiologie environnementale, la toxicologie, la santé publique, l'oncologie, la génomique, les sciences humaines et sociales ou encore les sciences de l'informatique.

L'appel à candidatures s'organise en deux étapes :

- Sélection des équipes sur dossier de candidature s'intégrant dans un ou plusieurs axes de travail définis dans le présent appel ;
- Co-construction et soumission d'un programme de recherche finalisé par le consortium composé des équipes sélectionnées lors de la première étape.

Les équipes sélectionnées travailleront ensemble à la rédaction et mise en œuvre de ce programme.

1 Contexte de l'appel à candidatures

La chlordécone est un insecticide organochloré qui a été utilisé aux Antilles françaises entre 1972 et 1993 pour lutter contre le charançon du bananier. Cette substance organique persistante très stable détectée dans les sols est susceptible de contaminer certaines denrées végétales ou animales ainsi que les milieux aquatiques.

Par ailleurs, les données de surveillance rapportent que le taux d'incidence du cancer de la prostate est élevé dans les Antilles françaises en comparaison à la France hexagonale.

La question selon laquelle l'exposition à la chlordécone, à la fois chez les travailleurs des plantations de bananes et dans la population générale, par l'intermédiaire des aliments, de l'eau et de l'air, pourrait entraîner une augmentation du risque de développer un cancer de la prostate s'est donc posée.

En 2003, un programme de recherche a été mis en place afin d'identifier les facteurs de risque génétiques et environnementaux du cancer de la prostate aux Antilles. Dans le cadre de ce programme, une étude cas-témoins en population générale a été conduite en Guadeloupe de 2004 à 2007 (étude Karuprostate). Les auteurs avaient conclu que les résultats de cette étude suggéraient une relation causale entre l'exposition à la chlordécone et le cancer de la prostate et qu'ils nécessitaient des recherches plus approfondies¹. Cette étude reste toutefois, à ce jour, la seule étude épidémiologique publiée traitant directement du lien entre exposition à la chlordécone et cancer de la prostate.

Depuis 2008, les pouvoirs publics ont lancé successivement trois plans nationaux chlordécone (plan I 2008-2010, plan II 2011-2013 et plan III 2014-2020) qui intègrent des actions visant à protéger la population (surveillance et recherche). Depuis le 1er plan chlordécone, la coordination scientifique des actions de recherche priorisées par les Alliances (AllEnvi pour l'environnement, Aviesan pour la santé et Athéna pour les sciences humaines et sociales), et en cohérence avec l'Initiative Française de Recherche en Environnement-Santé (IFRES), est assurée par un GOSS (Groupe d'Orientation et de Suivi Scientifique). Le 3ème plan, actuellement en cours, inclut notamment un axe de poursuite des

¹Multigner L, Ndong JR, Giusti A, *et al.* Chlordécone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 3457-62.

actions de recherche. Dans le cadre de ces plans, des travaux s'intéressant au lien entre l'exposition à la chlordécone et le cancer de la prostate et à l'évaluation de l'exposition de la population à la chlordécone ont été lancés et sont actuellement en cours ou achevés² :

- L'étude Karuprostate II ;
- L'étude de cohorte KP Caraïbes ;
- La reconstitution d'une étude de cohorte de travailleurs de l'industrie bananière ;
- Le projet Chlorprost ;
- L'étude KANNARI ;
- Le projet Matphyto.

Parallèlement au plan III, la Direction Générale de la santé (DGS) a saisi l'INCa pour explorer la possibilité de mettre en place une étude méthodologiquement robuste et faisable pour répondre à la question du lien entre exposition à la chlordécone et survenue d'un cancer de la prostate, et pour organiser le lancement d'un appel à projets spécifique ou classique.

Pour répondre à cette saisine, l'INCa a réuni un comité scientifique composé d'experts internationaux en épidémiologie environnementale, évaluation des risques, urologie, génétique et toxicologie, et un comité d'appui composé des organismes ou agences publiques et groupes de réflexion nationaux et locaux (Guadeloupe et Martinique) concernés par la problématique. Ces comités ont eu pour mission d'élaborer des recommandations sur les travaux de recherche complémentaires à mener afin d'approfondir les connaissances quant à la question du lien entre l'exposition à la chlordécone et le cancer de la prostate.

Suite aux recommandations de ces deux comités, l'INCa lance un programme de recherche transversal intégré et multidisciplinaire afin d'optimiser la production de connaissances dans différents domaines de recherche (épidémiologie environnementale, toxicologie, santé publique, oncologie mais aussi génomique, sciences humaines et sociales ou encore sciences de l'informatique) et de favoriser leur diffusion pour une meilleure compréhension du lien entre exposition à la chlordécone et risque de cancer de la prostate. C'est sur la base de ces recommandations que la question de recherche, présentée ci-dessous, a été formulée.

2 Objectifs

La question scientifique d'intérêt du programme de recherche est la suivante :

« Quelle est la part du risque d'occurrence de cancer de la prostate et particulièrement les cancers évolutifs, liée à la chlordécone, parmi l'ensemble des facteurs de risque connus et/ou potentiels ? »

Afin de répondre à cette question de recherche, plusieurs axes de travail sont envisagés. Ils sont proposés ci-dessous à titre indicatif.

Il est indiqué que les projets qui impliqueraient le traitement ou le partage de données personnelles devront être en conformité avec le règlement n° 2016/679 du 27 avril 2016, dit règlement général sur la protection des données (RGPD) et la loi informatique et libertés modifiée et le cas échéant les formalités réglementaires nécessaires devront être réalisées.

² D'autres travaux d'envergure portant sur les effets sanitaires de l'exposition à la chlordécone sont menés : cohorte mère-enfant Timoun, le projet Hepathochlor et le projet PKChlor.

Les recommandations élaborées par les comités scientifique et d'appui concernant les travaux à mener, et dont les équipes peuvent librement s'inspirer, sont disponibles en Annexes I et II.

2.1 AXE DE TRAVAIL 1 : Des travaux de recherche adossés à des études préexistantes

Cet axe concerne la réalisation d'analyses à partir de données recueillies dans le cadre de travaux terminés ou en cours. Il pourra s'agir des données d'études de cohorte ou cas-témoins, des registres des cancers, de bases de données médico-administratives, d'enquêtes ou encore de bibliothèques par exemple.

Ces travaux seront à visée descriptive pour documenter le contexte épidémiologique du cancer de la prostate et les expositions à la chlordécone en Guadeloupe et en Martinique³.

Ces travaux seront également à visée étiologique afin d'analyser le lien entre exposition à la chlordécone et risque de cancer de la prostate en tenant compte, notamment, des nouvelles connaissances scientifiques acquises depuis la réalisation de la seule étude publiée sur le sujet⁴.

2.2 AXE DE TRAVAIL 2 : Mise en place d'une nouvelle étude épidémiologique

Cet axe concerne la mise en place d'une étude cas-témoins multicentrique en population générale en Martinique et en Guadeloupe. S'il est montré que d'autres pays ou îles ont utilisé des produits semblables, à un degré similaire, il serait également pertinent de proposer l'intégration de ces lieux à l'étude⁵.

La mise en place d'une nouvelle étude de type cas-témoins est prioritaire sur une étude de cohorte car elle permettra d'apporter des éléments de réponse dans un délai plus raisonnable.

2.3 AXE DE TRAVAIL 3 : Des travaux en sciences humaines et sociales pour prendre en compte le contexte de la recherche

Il est nécessaire aujourd'hui de mobiliser des compétences en sciences humaines et sociales pour bénéficier d'un regard scientifique sur les dimensions sociétales des conséquences de la contamination à la chlordécone ; en particulier sur la réception et l'acceptation des résultats des recherches scientifiques par les différents acteurs de la société civile.

Cet axe concerne la mise en place des travaux de recherche en sciences humaines et sociales qui proposeront des méthodes de recherche participative et qui porteront sur différents thèmes tels que l'étude des représentations, comportements et expériences des différents habitants face à cette contamination ; l'étude de la communication, la réception, la diffusion et l'appropriation des informations liées à la chlordécone, qu'elles émanent des autorités ou des chercheurs ; ou encore l'étude des enjeux et représentations sociales qui influenceront la participation des différents acteurs (population générale, patients, professionnels de santé) aux recherches.

³Les recommandations élaborées par les comités scientifiques et d'appui concernant les analyses descriptives à mener, et dont les équipes peuvent librement s'inspirer, sont respectivement disponibles en annexes I (pages 16, 17 et 18 – points 3.1 et 3.2) et II (page 24 – point 2.)

⁴Les recommandations élaborées par les comités scientifiques et d'appui concernant les analyses étiologiques à mener à partir de travaux existants, et dont les équipes peuvent librement s'inspirer, sont respectivement disponibles en annexes I (pages 18 et 19 – point 3.3) et II (page 24 – point 1.)

⁵ Les recommandations concernant le protocole de cette étude cas-témoins élaborées par les comités scientifiques et d'appui et dont les équipes peuvent librement s'inspirer, sont respectivement disponibles en annexes I (pages 19 et 20 – point 4.) et II (pages 24, 25 et 26 – point 3.)

2.4 AXE DE TRAVAIL 4 : Des travaux ciblant ou développant de nouvelles méthodes

Cet axe de travail concerne la mise en application de nouvelles méthodes qui pourraient venir apporter des éléments pertinents pour répondre à la question de recherche. Il s'agira de proposer des méthodes innovantes de recueil et d'analyse de données complexes (géographiques, psychosocio-économiques, environnementales, biologiques, etc.). L'utilisation de méthodes « d'intelligence épidémiologique » pourra également être envisagée.

3 Mise en place du consortium et élaboration du programme de recherche

Les chercheurs ayant une ou plusieurs expertise(s) scientifique(s) et/ou technique(s) dans les axes de travail mentionnés ci-dessus sont invités à candidater.

Une coopération interdisciplinaire est nécessaire ; la candidature inscrira les chercheurs au sein d'un consortium qui élaborera le programme de recherche permettant de répondre à la question scientifique d'intérêt.

La formation du consortium, puis l'élaboration et la soumission du programme de recherche par le consortium se dérouleront selon les modalités présentées ci-dessous.

3.1 Formation du consortium

➤ Étape 1 : Soumission des dossiers de candidature

Un dossier de candidature peut être soumis par un ou plusieurs chercheur(s) appartenant à une même équipe.

Le chercheur ou l'équipe indiquera ses travaux et thématiques de recherche actuels, dans quel(s) axe(s) de travail sa candidature s'inscrit et décrira de quelle façon ses expertises scientifiques et/ou techniques pourront être un apport au sein d'un consortium pour répondre à la question scientifique d'intérêt.

➤ Étape 2 : Sélection des dossiers de candidature pour former le consortium

Un comité scientifique international sélectionnera des dossiers de candidature afin de former le consortium.

3.2 Élaboration du programme de recherche

➤ Étape 1 : Élaboration collective d'un pré-programme de recherche par le consortium

Les chercheurs ou équipes dont les dossiers de candidature auront été sélectionnés seront réunis lors de deux réunions de travail pour élaborer collectivement le programme de recherche scientifique. Ce programme comprendra des workpackages adaptés aux compétences présentes au sein du consortium afin de répondre à la question scientifique posée. Le nombre et les caractéristiques des workpackages pourront être différents de ceux des axes de travail proposés dans cet appel et seront à la libre détermination des chercheurs.

Le format de présentation du programme (dossier descriptif et budget) sera donné par l'INCa lors de la 1^{ère} réunion de travail.

Les chercheurs s'engageront à être présents lors des séances de co-construction du projet (cf. dates ch. 9).

A l'issue des réunions, et sur proposition du consortium, un coordonnateur scientifique et un responsable de chaque workpackage sera désigné parmi les membres du consortium.

➤ **Étape 2 : Présentation du pré-programme devant le comité d'évaluation scientifique**

Le pré-programme élaboré collectivement sera ensuite exposé devant un comité scientifique international lors d'un séminaire de présentation. Le comité formulera des recommandations avant la soumission du programme final.

➤ **Étape 3 : Soumission du programme final**

À l'issue de ce séminaire et en tenant compte des recommandations du comité d'évaluation scientifique, le coordonnateur scientifique du consortium soumettra un programme scientifique, sous forme de dossier final, décrivant le fonctionnement et la gouvernance du consortium, les objectifs, les résultats attendus du programme et la contribution relative des équipes participantes.

Une proposition de budget associé au fonctionnement et à la mise en œuvre du programme sera également présentée.

Ce dossier finalisé devra être validé par l'INCa et permettre ainsi le lancement du programme de recherche pour une durée de 5 ans.

NB : dans le cadre des deux séminaires de co-construction du projet (cf. dates ch. 9) les frais de déplacement et d'hébergement seront remboursés par l'INCa⁶.

4 Cahier des charges organisationnel du consortium

Le programme repose sur la mise en place d'un consortium scientifique, organisé autour de workpackages dans lesquels plusieurs équipes seront impliquées et dont le nombre pourra varier selon les objectifs abordés. Ce consortium sera piloté par un coordonnateur scientifique assisté par les responsables de chaque workpackage. Le coordonnateur et les responsables des workpackages devront respecter les engagements suivants :

- Établir une gouvernance pour l'organisation et la mise en place du consortium. Cette gouvernance sera formalisée par l'élaboration d'une Charte de fonctionnement et de déontologie ;
- Établir un accord de consortium avec tous les partenaires du projet de recherche ;
- L'accord de consortium devra être conforme aux documents scientifiques, administratifs et financiers annexés au programme de recherche final. L'accord de consortium devra préciser les contributions de chacune des équipes du consortium, le partage des tâches, les règles de partage des droits de propriété intellectuelle relatifs aux résultats obtenus du projet, ainsi que leur exploitation et leur diffusion ;
- Mettre à disposition les données nécessaires à la conduite de travaux de recherche pour toutes les équipes du consortium ;

⁶ Les conditions de remboursement – consulter <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Appels-a-experts/Indemnisation-des-experts-et-evaluateurs> point remboursement des frais de déplacement de ses intervenants extérieurs

- Publier la démarche de recherche du programme ;
- Mettre les données à disposition en Open data à l'issue des travaux de recherche ;
- Présenter l'état d'avancement du programme de recherche et les éventuelles difficultés rencontrées, lors des réunions avec le comité de pilotage (cf. chap. 5).

5 Modalités de suivi et pilotage du consortium

L'INCa organisera des séminaires avec notamment le consortium, le comité scientifique et le comité d'appui afin de suivre l'avancement du programme de recherche. Les rôles et compositions des comités se définissent comme suit :

Le comité scientifique international : il est constitué d'experts internationaux pluridisciplinaires. Il aura pour mission de sélectionner les dossiers de candidature, de conseiller des rapprochements entre les équipes pour la constitution des workpackages, d'évaluer et valider le programme scientifique finalisé et d'apporter un soutien scientifique au programme de recherche tout au long de son déroulé.

Le comité d'appui : il est composé des organismes ou agences publiques et groupes de réflexion concernés par la problématique : le ministère des outre-mer ; le ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation ; le ministère de l'agriculture et de l'alimentation ; les Agences Régionales de Santé (ARS) de Guadeloupe et de Martinique ; l'Agence nationale de sécurité sanitaire (Anses) ; Santé Publique France, le Groupe d'Orientation et de Suivi Scientifique des plans chlordécone (GOSS) et les Alliances de chercheurs AllEnvi pour l'environnement, Aviesan pour la santé et Athéna pour les sciences humaines et sociales. Ce comité d'appui aura pour mission de suivre l'exécution du programme scientifique, d'orienter la mise en œuvre et d'apporter un soutien aux équipes de terrain.

Le comité de pilotage : il est composé de membres du comité scientifique et du comité d'appui et de représentants de l'INCa. Il a pour mission de suivre annuellement l'exécution du programme scientifique et d'orienter la mise en œuvre de la stratégie générale du programme.

L'INCa organisera également, avec le coordonnateur scientifique du programme, des réunions du consortium intermédiaires aux séminaires de suivi.

6 Modalités de participation

6.1 Durée du programme

La durée du programme de recherche est de 60 mois.

6.2 Coordination du programme

La coordination du programme est assurée par le coordonnateur scientifique du consortium :

- Il doit être rattaché à un organisme public ou à un CLCC et travailler en France.
- En complément de son rôle scientifique et technique, le coordonnateur sera responsable de :
 - L'ensemble de la mise en œuvre du programme ;
 - La mise en place des modalités de la collaboration entre les équipes participantes ;

- La production des documents requis (rapports scientifiques et financiers sous le contrôle de l'organisme bénéficiaire de la subvention) ;
- La tenue des réunions avec les équipes du consortium ;
- La communication des résultats.

6.3 Équipes et/ou chercheurs éligibles

Les équipes individuelles et/ou chercheurs sélectionnés appartiendront aux organismes suivants :

- Un organisme public de recherche (université, EPST, EPIC, ...) ;
- Un établissement de santé (CHU, CRLCC, CH, privés à but non lucratif).

La participation des partenaires d'organismes à but lucratif, d'industriels et/ou d'équipes étrangères est possible dans la mesure où ceux-ci assurent leur propre financement dans le programme.

6.4 Organisme bénéficiaire de la subvention

L'organisme bénéficiaire de la subvention sera l'organisme de rattachement ou d'affectation scientifique du coordonnateur. Cet organisme peut être :

- Un organisme public de recherche (université, EPST, EPIC, ...) ;
- Un établissement de santé (CHU, CRLCC, CH, privés à but non lucratif)

7 Modalités de sélection et critères d'éligibilité et d'évaluation

7.1 Processus de sélection des dossiers de candidature pour la constitution du consortium

Pour mener à bien l'évaluation, l'INCa s'appuie sur un comité d'évaluation scientifique (CE) international dont les membres sont reconnus pour leur expertise scientifique et médicale dans le domaine de la recherche.

Avant d'accéder à l'évaluation, les rapporteurs s'engagent sur le portail PROJETS à :

- Respecter les dispositions déontologiques de l'Institut, consultables à l'adresse suivante: <http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Deontologie-et-transparence-DPI/Acteurs-de-l-evaluation-de-projet>;
- Conserver confidentiels les documents ou informations auxquels ils auront accès ;
- Déclarer les liens d'intérêts directs ou indirects qu'ils pourraient avoir avec les candidatures à évaluer.

L'INCa portera une attention particulière à l'identification des conflits d'intérêts entre les membres du CE et les dossiers soumis afin d'éviter tout parti pris lors de leur évaluation.

Les principales étapes de la procédure de sélection des dossiers de candidature sont les suivantes :

- Vérification des critères de recevabilité et d'éligibilité : l'INCa vérifie que les dossiers de candidature soumis répondent aux critères énoncés dans le texte de l'appel ;
- Évaluation par le CE.

7.2 Évaluation du préprogramme et du programme final de recherche.

- Le préprogramme élaboré collectivement devra être soumis sous forme de dossier et sera ensuite exposé devant le CE, lors d'un séminaire de présentation ;
- Le dossier relatif au programme de recherche final (intégrant les recommandations du CE) devra être soumis pour validation définitive par l'INCa ;
- La composition du CE sera diffusée à l'issue de l'appel à candidatures.

L'INCa rappellera au CE qu'il devra avoir à l'esprit les propositions des comités scientifique et d'appui qui sont reflétées dans les annexes de ce texte, et qu'il devra en tenir compte lors de l'évaluation du programme de recherche finalisé.

7.3 Recevabilité

Les dossiers de candidature, le préprogramme et le programme final doivent être soumis dans les délais (*cf.* ch. 9) et au format demandé (*cf.* ch. 10). Ces documents devront être rédigés en anglais.

Les candidatures répondant à l'ensemble des critères administratifs de recevabilité seront évaluées sur dossiers par le comité d'évaluation.

7.4 Critères d'évaluation

7.4.1 Critères d'évaluation pour la formation du consortium

Les dossiers seront évalués sur la qualité et l'expertise du chercheur ou de l'équipe au regard de la question de recherche selon les critères suivants :

Savoir-faire / compétences

- Pertinence des compétences par rapport à la question de recherche ;
- Possibilité d'agréger les compétences au sein d'un large réseau.

Excellence des chercheurs

- Reconnaissance internationale ;
- Compétences des responsables d'équipe dans leur discipline.

Qualité de l'environnement de recherche

- Ressources humaines mobilisées ;
- Infrastructures à disposition.

Innovation / compétition

- Caractère innovant de l'apport du chercheur ou de l'équipe au regard de la question de recherche.

7.4.2 Critères d'évaluation du programme scientifique finalisé

Les équipes sélectionnées travailleront ensemble, en consortium, à la co-construction du programme. Ce dernier sera évalué par le comité d'évaluation scientifique international et devra satisfaire aux critères suivants :

Qualité scientifique du programme :

- Excellence au regard de l'état de la science ;
- Positionnement du programme dans le contexte national et international ;
- Pertinence et originalité du programme ;
- Clarté des objectifs.

Coordonnateur et équipes participantes :

- Qualités et expertises du coordonnateur au regard des objectifs du programme ;
- Qualités et expertises des équipes participant au programme ;
- Qualités du consortium : synergie, complémentarité et/ou pluridisciplinarité des équipes associées au programme, valeur ajoutée du partenariat.

Méthodologie et faisabilité :

- Qualité méthodologique et pertinence des méthodes envisagées ;
- Respect des règles éthiques et des aspects réglementaires ;
- Adéquation et justification des objectifs du programme au regard du financement ;
- Adéquation et justification du calendrier proposé au regard des objectifs du programme ;
- Adéquation du programme au nombre et aux compétences des équipes sélectionnées sur l'excellence.

Impact du projet :

- Impact scientifique ;
- Caractéristiques innovantes ;
- Potentiel d'utilisation ou de valorisation des résultats du projet par la communauté scientifique et la société.

8 Dispositions générales et financement

8.1 Subvention de l'INCa

Le financement sera attribué selon les dispositions du règlement n°2020-01 relatif aux subventions allouées par l'INCa, consultable à l'adresse suivante : <http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Appels-a-projets/Reglement-des-subventions>.

L'organisme bénéficiaire (représentant légal) et le coordonnateur doivent s'engager à respecter le règlement des subventions, sous réserve des éventuelles dérogations qui y seraient apportées dans l'acte attributif conclu entre l'INCa et l'organisme bénéficiaire. Il leur revient de le faire respecter par les organismes partenaires.

Le budget sera alloué à l'établissement de rattachement du coordonnateur scientifique, désigné organisme bénéficiaire, qui gèrera les fonds et les versements à chaque équipe participante dans les meilleurs délais et en toute autonomie. La responsabilité d'allocation des subventions est déléguée au coordonnateur en toute autonomie. Des procédures de mise en place de conventions inter-établissements devront être réalisées.

Le financement de la réalisation du programme de recherche est attribué pour une période de 60 mois.

Par dérogation au règlement n°2020-01, le versement s'effectuera en trois tranches. La première tranche sera versée au début du programme de recherche, au moment de la signature de l'acte attributif et le versement de la deuxième tranche sera conditionné à l'évaluation à mi-parcours. Le versement du solde de 10 % interviendra après validation par l'Institut du rapport financier et du dernier rapport d'activité.

Conformément à l'article L1415-7 du code de la santé publique, lorsque le projet, notamment en raison de sa particulière complexité, ne peut être achevé en 60 mois, le président de l'Institut pourra dans des conditions fixées par le décret n°2019-1178 du 15 novembre 2019 décider d'accorder une prolongation du projet ne pouvant dépasser une durée maximale de huit ans (96 mois).

8.2 Dépenses éligibles

La subvention INCa pourra financer :

- Des frais de personnel (le personnel permanent peut être imputé sur les dépenses éligibles du projet à l'exclusion des fonctionnaires d'état, hospitaliers ou territoriaux). Le financement de post-doctorants peut être demandé ; celui de doctorants n'est en revanche pas éligible. Des frais de personnel pour la coordination du consortium pourront être inclus et un chef de projet pourra être recruté ;
- Des frais de fonctionnement (consommables, frais liés à la publication des résultats des projets financés y compris, par exemple, les surcoûts éventuellement appliqués pour la publication des articles en accès libre) ;
- De l'équipement pour un montant inférieur à 150 K€ TTC. Ce seuil s'applique par achat unitaire d'équipement (et non pas sur le montant total des dépenses d'équipement). De plus, le montant total des dépenses d'équipement ne pourra être supérieur à 10 % du montant de la subvention allouée par l'INCa ;
- Des frais de gestion (à hauteur de 4% maximum).

Les postes budgétaires sont fongibles pendant l'exécution du projet.

8.3 Publication et communication

Dans le cadre de la mise en œuvre du plan national pour la science ouverte, l'organisme bénéficiaire de la subvention et le coordonnateur du projet doivent veiller à :

- Fournir les résumés (scientifique et grand public) du programme de recherche élaboré qui feront l'objet d'une publication sur le site de l'Institut et le cas échéant de ses partenaires ;
- Privilégier les publications dans des revues ou ouvrages nativement en accès ouvert. À défaut, le bénéficiaire ainsi que les équipes participant à la réalisation du projet s'engagent à déposer les publications scientifiques issues des projets de recherche financés dans une archive ouverte ;
- Selon les instructions de l'Institut, établir un plan de gestion de données selon le modèle communiqué. Ce plan devra être transmis, dûment renseigné, à l'Institut par le bénéficiaire ou le coordonnateur.

Toute publication, sous quelque forme que ce soit (notamment articles, abstract), réalisée dans le cadre du projet devra obligatoirement mentionner le soutien financier de l'INCa. Cette mention devra comporter l'identifiant unique et scientifique du projet communiqué à partir du portail PROJETS.

9 Calendrier du programme

Date de lancement de l'appel à candidature		Jun 2020
1^{ère} étape : dossier de candidature	Date limite de soumission en ligne des candidatures : https://projets.e-cancer.fr/	22 septembre 2020
	Réunion du comité d'évaluation : sélection des candidatures	Fin novembre 2020
	Envoi des résultats aux chercheurs	Décembre 2020
2^{ème} étape : co-construction du projet	Réunions de travail pour la co-construction du programme  Pour ces deux réunions, les chercheurs sélectionnés devront s'engager à être présents pour construire collectivement le programme de recherche	19 et 20 Janvier 2021 (2 jours) 25 Février 2021 (1 jour)
	Date limite de soumission du pré-programme	Fin mars 2021
	Séminaire de présentation du pré-programme et des workpackages	Mi avril 2021
	Date de soumission du programme finalisé	Mi mai 2021
	Séminaire de lancement du programme	Fin mai 2021

10 Modalités de soumission

10.1 Nouvelles modalités de soumission : portail PROJETS

Un nouveau portail de gestion des appels à projets a été mis en place par l'Institut National du Cancer. Désormais, la soumission des projets s'effectue directement à partir du portail PROJETS : <https://projets.e-cancer.fr/>

Recommandations pour les candidats :

- ⇒ **Création/activation de compte** : pour vous connecter, utilisez votre adresse email de référence en tant qu'identifiant sur la page d'accueil du portail PROJETS.
- ⇒ **Si vous n'êtes pas encore inscrit, créez votre compte et complétez vos identité et profil professionnel.**
- ⇒ **Si vous êtes déjà enregistré (suite à une reprise de données de vos candidatures précédentes), un message vous signale que votre adresse email existe déjà. Il vous suffit alors de cliquer sur "Mot de passe oublié" et de suivre les indications.**
- ⇒ **Enfin, si vous pensiez être déjà inscrit et que votre adresse email n'est pas reconnue, contactez-nous à l'adresse « assistanceprojets@institutcancer.fr ».**

Dépôt du dossier de candidature : tout dossier de candidature doit être **déposé au nom et coordonnées du coordonnateur exclusivement**. Un dossier déposé sous un autre nom/adresse mail ne sera **pas recevable**.

10.2 Dossier de candidature :

Chaque dossier de candidature est soumis par **une seule** personne.

Dans le cas où plusieurs chercheurs d'une même équipe déposent un dossier de candidature, un des chercheurs devra être désigné comme référent.

Le candidat accède à son compte dans le portail PROJETS :

- Il complète les données demandées en ligne (rubriques complémentaires) ;
- Il dépose les documents requis pour la soumission :
 - Descriptif du projet dans la rubrique « Présentation du projet » ;
 - CV du candidat.
- Il peut déposer des documents facultatifs :
 - Il est possible d'ajouter des pièces jointes complémentaires au dossier, dans le volet « Description du projet », aux rubriques « Pièces jointes complémentaires » ;
- Il valide le projet soumis : la validation définitive génère un email accusant réception et confirmant le dépôt du dossier.

Attention:

- **Le numéro de dossier reçu lors du dépôt du projet doit figurer sur les documents déposés (exemple : « CHLOR20-001 ») ;**
- **une fois le dossier validé, vous ne pourrez plus revenir sur les éléments du dossier déposé.**

10.3 Préprogramme et programme final du consortium :

Le préprogramme et le programme final devront être transmis par le coordonnateur scientifique du consortium dans les délais et formats qui seront indiqués ultérieurement par l'INCa.

11 Publication des résultats

L'INCa informera par écrit les candidats dont les dossiers de candidature auront été sélectionnés par le comité d'évaluation scientifique.

La liste des chercheurs formant le consortium ainsi que l'intitulé du programme de recherche final seront publiés sur le site de l'INCa.

12 Contacts

Pour toute information de nature scientifique, vous pouvez contacter :

Lucile Migault, chargée de projets de recherche

Pôle Recherche et Innovation - Département Sciences Humaines et Sociales - Épidémiologie et Santé Publique

lmigault@institutcancer.fr

Pour toutes questions administratives, merci de contacter :

chlordecone-info@institutcancer.fr

Pour toutes questions techniques sur le portail PROJETS, merci de contacter :

assistanceprojets@institutcancer.fr

Annexe I : Propositions du comité scientifique international

Date : September 5th, 2018

Scientific advisory board Chlordecone and prostate cancer

Pr. Elisabete Weiderpass (Chair), Dr. Aaron Blair, Pr. John Cherrie, Pr. Olivier Cussnot, Dr. Stella Koutros, Pr. Hans Kromhout, Dr. LaCreis Renee Kidd, Pr. Neil Pearce, Pr. Jack Siemiatycki, Pr. Paolo Vineis

INCa: Jérôme Foucaud, Tristan Roué

Service provider: Anne Duburcq

1- Mandate of Working Group

Chlordecone is a pesticide that was used for certain crops. Because of concerns about toxicity to humans, it was phased out or banned in most countries by the 1970s or 1980s. The exception to this situation was France, and in particular the French Antillies, where chlordecone continued to be used in significant quantities in banana cultivation into the 1990s. There has been some evidence that rates of prostate cancer (PC) are elevated in the French Antillies, and this has given rise to concern that exposure to chlordecone, both among banana plantation workers and in the general population via food and water and air, may have led to increased risks of PC.

In this context, the French Ministry of social Affairs and Health questioned the French National Cancer Institute (INCa) on the matter to set up the study design of a scientifically robust and feasible study which would verify if there is a causal relationship between chlordecone exposure and prostate cancer risk in Martinique (another French archipelago in the Caribbean). **The Working Group was asked to provide guidance to formulate propositions to answer to this request.**

2- Key information currently available

- Evidence for carcinogenicity can come from different types of scientific domains, but when it is available and informative, epidemiologic evidence, i.e. evidence collected about people exposed and unexposed to the putative carcinogen and their risks of cancer, carries the greatest weight.
- The WG reviewed the existing epidemiological literature on chlordecone and prostate cancer that was provided by the INCa meeting organizers.

2.1 Published data available

- The WG noted that the only published evidence directly addressing the risk of PC following exposure to Chlordecone was a case-control study conducted in Guadeloupe from 2004 to 2007 and reported in two peer-reviewed papers authored by Multigner et al (JCO, 2010) and by Emeville et al (EHP, 2015).
- The WG considered that this study was of generally good quality, but did not provide definitive evidence of causation.

General considerations:

It is rare for the scientific community to draw firm conclusions on the basis of a single epidemiologic study, even if there are no difficulties with the study. By the same token no single bioassay or mechanistic laboratory study would justify drawing firm conclusions.

Conclusions about causation usually involve multiple studies, with a variety of study types and designs, as well as evidence from animal studies, and evidence about the potential causal mechanisms. This is the approach taken, for example, by the International Agency for Research on Cancer, whose Monograph programme integrates evidence from epidemiological, animal and mechanistic studies.

While the WG felt that the study in Guadeloupe was of good quality, there were limitations, some unavoidable and some remediable. In the latter category are some limitations in the scope and nature of the analyses and findings presented in the publications. The WG recognizes that some of these limitations are attributable to the conventional pressures on authors to minimize the word counts in their manuscripts. Nevertheless the WG believes that much more useful information can be derived from the data that was collected in the Guadeloupe case-control study, and we will mention some suggestions below.

2.2 unpublished data available

- The WG was apprised of a case-control study in Martinique similar to the earlier case-control study in Guadeloupe mentioned above.
 - The case-control study in Martinique of the relationship between chlordecone exposure and PC was planned several years ago, and it was to include 750 cases and 750 controls, using a design and methodology similar to the earlier study in Guadeloupe (Multigner et al. 2010).
 - A pilot study was launched from 2012 to 2014 and funded by INCa.
 - This pilot study was reviewed by an external scientific committee.
 - Because of methodological limitation, the reviewers highlighted that the study protocol will not allow achieving the objective set for this study.
 - In accordance with this external reviewing report, the study was discontinued.
- The WG was also apprised of an occupational cohort study of workers in the banana industry.
 - The investigation is going on right now.
 - The results have not been published.
- There may be relevant additional research on chlordecone-exposed populations in other countries, but the WG was unaware of any such studies.
- Some descriptive information on rates and time trends in prostate cancer in Guadeloupe has been presented by Deloumeaux et al (2017). While interesting, this was not comprehensive enough to provide evidence on possible association between chlordecone and PC.
- The Working Group is aware of the existence of three National chlordecone plans in France (2008-2010, 2011-2013 and 2014-2020), each of them including many actions. The WG did not have an updated progress report on completed and ongoing actions.

3- Additional data and further analysis

3.1 Descriptive epidemiology (1 year to be conducted):

Some information on rates and time trends in prostate cancer in Guadeloupe has been presented by Deloumeaux et al (2017). However, a much more extensive and systematic set of analyses is recommended, covering Martinique and Guadeloupe (where chlordecone was used extensively) and other comparable territories in the same geographical area (where Chlordecone was not used to the same extent). If available, such descriptive analyses could include:

- History of prostatic serum antigen (PSA) testing and levels in Martinique and Guadeloupe (policy for prostate cancer screening, uptake, time trends).

- Time trends for prostate cancer incidence and mortality rates (especially before, during (i.e., 1970 – late 1990s), and after the time period of major chlordecone exposure) in Martinique and Guadeloupe, and elsewhere in the Caribbean basin, contrasting the findings in these which did, and did not, use chlordecone. Repeat the analysis stratified by age and ethnicity, if such information were to be available at the cancer registry level in the future.
- Selection of a good comparison group for incidence and mortality is needed. Rates of prostate cancer (both incidence and mortality) have been shown to differ by ethnic background. The highly admixed population in Guadeloupe and Martinique makes comparison of rates difficult for two reasons 1) African ancestry is related to risk of prostate cancer (a higher proportion may lead to increased rates) 2) PSA screening and access to care.
- Geographical distribution within Martinique and Guadeloupe (by small administrative units/areas), data on land use (agriculture), amount of chlordecone applied.
- Possible geographical times changes between Martinique and other countries of the region.
- Generate heat maps for prostate cancer incidence and mortality for Martinique and Guadeloupe over different 5-year time intervals (especially before, during (i.e., 1970 – late 1990s, and after the time period of major chlordecone exposure). Repeat the analysis stratified by age and race.
Heat maps for other cancers in both genders might be useful to assess the specificity of the association of chlordecone with PC.

Note: some of the Working Group's recommendations seem to overlap with actions included in the French chlordecone plans. This has to be checked.

3.2 Exposure assessment: for both Guadeloupe and Martinique (2 years to be conducted)

The Working Group noted that chlordecone does not easily dissolve in water and is highly persistent in the environment, likely to remain in contaminated soil and sediment for many decades, perhaps hundreds of years (Cabidoche et al., 2009). Chlordecone is mainly taken up by humans or animals through ingestion, most likely by eating contaminated food, contaminated drinking water, or inadvertently ingesting contaminated soil on dirty hands. Inhalation of wind-blown airborne dust in the dry season is also a potential route of exposure. The half-life of chlordecone in human blood is 6 months on average. In the past when chlordecone was being used as on the banana plantations farmers and farm workers applying this pesticide or during re-entry (e.g. harvesting) work would likely have been exposed to high amounts of this pesticide. It is probable that workers carried pesticide contamination back to their home, further increasing their cumulative intake. It is stored in fat and would have remained in the body of these workers for a few years at most after exposure ended. Continual exposure to chlordecone in the diet of the population will result in fairly stable concentrations in their fat and blood, which will reflect their diet over the last year or two. Differences in people's dietary intake of chlordecone will reflect their diet along with methods of preparing and cooking food.

It is important to document the history of chlordecone application and consequent exposure on Martinique. This should include the patterns of use of this pesticide on the island, the quantities applied to crops, the methods of application, the likely exposure of workers using the pesticide and the exposure via re-entry work, the extent of contamination of food or agriculture products, drinking water, livestock and fish, along with the environment, and how this may have affected exposure of the Martinique banana farmer and farmworkers and the general population. This work should include mapping information on chlordecone application, exposure and contamination levels in Martinique, both historically and nowadays. In addition, we are aware that many other pesticides have been used on the island alongside and after chlordecone was used. We understand that this information has been collated in a crop-exposure matrix (Gentil et al, 2016). The Working Group is aware that much information has been published on these topics over the last decade, and these are included in the French chlordecone plans, but there is a need to review and summarize this knowledge in a way that can be effectively used to plan any future epidemiological studies.

Information in the scientific literature should also be summarized in relation to chlordecone exposure measured in blood across different populations, on Martinique and Guadeloupe, and other

locations where chlordecone has been used or manufactured (e.g. among workers producing chlordecone in the US). The experience from Hopewell in the USA, where chlordecone was made, and the surrounding communities along the James river, which was highly polluted in the 1970s, could be particularly informative for the present situation (Epstein, 1978). Summarizing information about the changes in these biomonitoring measures over time could be particularly informative for any future studies on Martinique.

We are aware that as part of the Chlordecone national plans, a cohort of farmers and farmworkers who were exposed to chlordecone has been assembled in Martinique and Guadeloupe (feasibility and set up: actions 23 of Plan 1 and 20 of Plan 2). It would be helpful to have a progress report of the ongoing cohort study, including the involvement of farmers and farmworkers and any preliminary results.

The Working Group recommends that the exposure assessment for the new case-control study should encompass both occupational exposure to chlordecone and non-occupational exposure from diet and other environmental contributions. The occupational assessment of exposure to chlordecone should be based on a detailed job history of all cases and controls. Actual exposure assessment and assignment of chlordecone exposure levels should be informed by details summarized from the above investigations, e.g. descriptions of the pesticide application methods, re-entry work, etc. The study should also take account of possible co-exposure to other pesticides using the crop-exposure matrix developed by Gentil and colleagues to evaluate possible risks from other pesticides and to control for possible confounding. It may be possible to use data from appropriate exposure models or biological monitoring measurements made in other circumstances to refine the estimated and assigned (cumulative) exposure levels.

In addition the researchers should ideally reconstruct exposure from dietary and other non-occupational sources using available biological monitoring for each subject in the study and other techniques such as diet questionnaires and mapped environmental contamination and a full

3.3 Suggested further methodological description and analysis of the case-control study in Guadeloupe (Multigner et al., 2010) (1 year to be conducted):

Considering the data and studies available, the Working Group suggests that some additional information and analyses of Multigner et al. study (2010) could provide valuable information regarding the issue of chlordecone and cancer.

Essential:

- Additional information on control selection and potential sources of selection bias.
- Odds ratios and counts for all of the variables in table 1 with (i) chlordecone exposure, (ii) risk of prostate cancer.
- Further analysis to identify which confounders account for the differences between the age-adjusted and “fully-adjusted” models, i.e. try adjusting one at a time for lipids, waist-to-hip ratio and screening history separately (table 2).
- Analysis of effect modification by PSA testing (table 3).
- Analysis of age as a continuous variable in the adjusted model would provide evidence for a lack of residual confounding by age given the different age distribution in cases versus controls.
- For cases, determination whether PSA levels were taken before or after prostate cancer diagnosis.
- Provide more information about PSA screening definition (as presented in footnote of table).
- For all results, provide both numbers + estimates (OR).
- Correct error in table 1 (variable TNM): provide the number of cases that have high or low tumor stages/grades.

Optional:

- If previously collected genome-wide data are available from Multigner et al., 2010, it could be used to derive ancestry/ethnicity and to adjust models:

- suggest principal component analysis to evaluate population structure to identify ancestry-related outliers and possibly to derive ancestry for adjusting models (similar to GWAS approach using Eigenvectors).
- stratify risk models by ancestry if enough variability is identified.
- Examine links between banana farming and chlordecone exposure.
- Perform a geographic descriptive mapping of cases and controls. To evaluate whether they live or ever lived in an area with higher contamination levels.
- For controls, provide information on PSA levels, and assess the relationship between PSA and chlordecone.
- Assess whether sun exposure, vitamin D exposure, or serum vitamin D levels are associated with prostate cancer risk and chlordecone levels.

Possible new analysis:

- Possibility of Mendelian randomization (MR) type analysis using existing biological samples of chlordecone and genotype data, in order to study:
 - relationship of SNPs to chlordecone (presuming availability of GWAS data);
 - relationship of chlordecone related SNPs and prostate cancer.

MR analysis would have some limitations, given the lack of an external validation group.

- Consider the ongoing cohort study and the case-control study in Martinique (entitled MADIPROSTATE and coordinated by Luc Multigner) to compare information collected on occupational history from the two sources.

Laboratory Analyses:

- Supplementary table 2 of Emeville shows the distribution of DDE by covariates. The same characterisation for chlordecone would be useful. Of most concern as possible sources of bias are the higher DDE levels in those of French West Indies vs. Haitian/Dominican origin as well as the higher levels among the PSA screened (yes vs. no) Multigner et al. state that chlordecone was inversely associated with PSA (data for all variables, including race, was not presented). For DDE cases are more likely to be of French West Indies ethnic origin (compared to controls) raising questions about the comparison group and subsequent inference (potential for a false positive increase).
- The working group was made aware of a similar case-control study that was initiated in Martinique, but aborted after a pilot phase. If any progress was made during the initial phase of this effort to collect biological samples (blood), this would be a useful source of confirmatory data for comparison to the laboratory data presented by Multigner and Emerville. Specifically:
 - Validation of the range of exposure (ug/L) and % above the limit of detection. Even just a few samples for comparison would be useful. Any data to show that chlordecone levels are consistent with the range of background environmental levels currently found in a similar population would add to the validity of the measurements.
 - A small number of blood aliquots from the original Guadeloupean study should be run simultaneous to any new samples to assess laboratory variability.

4- New data collection studies

At this stage, the Working Group does not actively recommend any new study but, conditionally to the results of analyses based on the recommendations above, the group will consider several approaches for further studies.

Several study designs have been discussed for future studies:

- **Population cohort study:** deemed unfeasible, and would take too long to deliver results.

- **Community-based Case-control study**, with three possibilities:
 - in Martinique (as planned earlier and stopped, but with improved methodology);
 - in Guadeloupe (to replicate earlier study; and to increase overall study size (new data collection));
 - multicentric study including several recruitment locations (Martinique; Guadeloupe, eventually other countries or islands using similar products, if there were any that used it to a similar degree).

Recommendations for a case control study (at least 5 years to be conducted):

Essential:

- Provide main sources of diagnosis in the island, patterns of screening.
- Perform feasibility studies for case and control ascertainment.
- Case and control series may be population-based or hospital-based, but ensure that they come from the same study base.
 - Need of blood sample collection for genetics, and for chlordecone and other biomarkers measurements.
 - Provide a comprehensive assessment of exposure to pesticides in general including occupational information, and – if feasible - dietary exposures assessment and lifetime residential information.
 - Use a larger sample size than the 2010 study (size to be recalculated).

Optional:

- Assess co-exposure to other organochlorines.
- Consider as an alternative a test negative design (people who have been screened for PSA but were negative).
- Collect fresh prostate tissues, or if unavailable paraffin blocks, for molecular profiling.
- Investigate all prostate cancers (all stages and grades).
- For statistical analyses, follow all advices given above for the Guadeloupean case-control study (2010).

Other possible studies could also been proposed:

Perform a **cross-sectional study** to collect good quality information on dietary habits (i.e., fruit intake, vegetable intake, intake of other crops that may be influenced by chlordecone, fat intake, meat intake (all, beef, meat, pork, chicken, fish), cooking styles/preferences (grilled or panfried meats may have high levels of meat-derived cancer causing agents), vitamin intake (vitamin D, antioxidants), sun exposure, serum hormone levels (androgens, testosterone), percent body fat, waist-to-hip ratio, residential information, occupational information (especially agricultural related work), medications used, natural remedies for prostate cancer used, other sources of exposure to chlordecone (i.e., water, soil) and correlate with serum levels of chlordecone.

- Perform **preclinical studies** using non-metastatic and metastatic cell lines to investigate whether chlordecone alters hallmarks of prostate cancer (important to use both cell lines from European and African descent (e.g., MDA-PCA-2a MDA-PCA-2a and etc). It is important to use cell lines characterized for steroid receptors, DNA repair genes, chlordecone metabolism pathways and related pathways for participants of European and African descent.
- The Working Group has not considered in detail possible animal studies, and therefore **no specific recommendations** are proposed at this point.

REFERENCES

- Epstein SS. Kepone – hazard evaluation. *Sci Total Environ*; 1978 Jan; 9(1):1-62.
- Cabidoche YM1, Achard R, Cattan P, Clermont-Dauphin C, Massat F, Sansoulet J. Long-term pollution by chlordecone of tropical volcanic soils in the French West Indies: a simple leaching model accounts for current residue. *Environ Pollut*. 2009 May;157(5):1697-705.
- Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, et al. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J ClinOncol*. 2010;28(21):3457–62.
- Dieye M, Banydeen R, Macni J, Michel S, Veronique-Baudin J, Sasco A, Escarmant P, Joachim C. Geographic variations and temporal trends in prostate cancer in Martinique over a 25-year period. *BMC Res Notes*. 2014 Apr 23;7:262.
- Emerville E, Giusti A, Coumoul X, Thomé JP, Blanchet P, Multigner L, Associations of Plasma Concentrations of Dichlorodiphenyldichloroethylene and Polychlorinated Biphenyls with Prostate Cancer: A Case–Control Study in Guadeloupe (French West Indies). *Environ Health Perspect*; 2015 Apr; 123(4): 317-23.
- Gaume B1, Dodet N, Thomé JP, Lemoine S. Expression of biotransformation and oxidative stress genes in the giant freshwater prawn *Macrobrachium rosenbergii* exposed to chlordecone. *Environ SciPollut Res Int*. 2015 Jun;22(11):7991-8002.
- Nedellec V, Rabl A, Dab W. Public health and chronic low chlordecone exposures in Guadeloupe; Part 2: Health impacts, and benefits of prevention. *Environ Health*. 2016 Jul 19;15(1):78.
- Nedellec V, Rabl A, Dab W. Public health and chronic low chlordeconeexposure in Guadeloupe, Part 1: hazards, exposure-response functions, and exposures. *Environ Health*. 2016 Jul 12;15(1):75.
- Gentil C, Chaperon L, El Yamani M, Spinosi J, P224 Retrospective pesticides exposure assessment in banana crop by using crop exposure matrices: the matphyto program in the french west indies. *Occup Environ Med*; 2016.
- Deloumeaux J, Bhakkan B, Eyraud R, Braud F, ManipM'Ebobisse N, Blanchet P, Brureau L. Prostate cancer clinical presentation, incidence, mortality and survival in Guadeloupe over the period 2008-2013 from a population-based cancer registry. *Cancer Causes Control*. 2017 Nov;28(11):1265-1273.

Annexe II : Propositions du comité d'appui

Date : Réunion du 1er octobre 2018 – relevé des propositions

Comité d'appui Chlordécone et cancer de la prostate

Les éléments figurant dans le présent document de travail ont été discutés lors de la réunion du comité d'appui du 1^{er} octobre 2018. Les points abordés concernaient :

- le contexte et l'état des connaissances ;
- la définition de la question scientifique d'intérêt ;
- les champs d'investigation à prioriser pour la recherche ;
- le type d'appel à projets pertinent pour répondre à la question scientifique.

Les éléments décrits ci-après servent de base de travail pour l'élaboration par l'INCa d'un cahier des charges d'un appel à projets dédié à l'étude du lien entre exposition à la chlordécone et risque de cancer de la prostate.

Les personnes ayant participé à la réunion du comité d'appui le 1^{er} octobre 2018 étaient⁷ :

- Michaela Rusnac et Rajko Stokic pour la DGOM ; Jocelyne Berille et Bertrand Schwartz pour la DGRI ; Barbara Lefevre et Carole Rousse pour la DGS ; Martine Ledrans pour SPFrance ; Laurent Noel DGAI ; Michel Samson pour le GOSS ; Vincent Ronin et Gérard Thalmensi pour l'ARS de Martinique ; Philippe Casella pour Athena ; Olivier Cussenot pour l'ICF uro ; Jean-Nicolas Ormsby pour l'Anses ;
- Christine Chomienne, Jérôme Viguié, Jérôme Foucaud, Tristan Roué et Alice Desbiolles pour l'INCa ;
- Anne Duburcq pour CEMKA (prestation externe).

Excusés :

- Florelle Bradamantis pour l'ARS de Guadeloupe ;
- Sonia Stimmer pour la DGAI ;
- Pierre Benoit, Jean-Pierre Cravédi et Jeanne Garric pour AllEnvi.

Contexte et état des connaissances

La littérature épidémiologique existante sur la chlordécone et le cancer de la prostate montre que la seule étude épidémiologique originale publiée traitant directement du risque de cancer de la prostate (CP) suite à l'exposition à la chlordécone est une étude cas-témoins conduite en Guadeloupe de 2004 à 2007 (étude Karuprostate) et dont les résultats ont été rapportés dans deux articles publiés dans des revues à comité de lecture et rédigés par Multigner et coll. (JCO, 2010)⁸ et par Emeville et coll. (EHP, 2015)⁹.

⁷DGOM : Direction Générale des Outre-Mer, DGRI : Direction Générale de la Recherche et de l'Innovation, DGS : Direction Générale de la Santé, SPFrance : Santé Publique France, Anses : Agence nationale de sécurité de l'alimentation, de l'environnement et du travail, DGAI : Direction Générale de l'Alimentation, GOSS : Groupe d'Orientation de Suivi Scientifique du plan chlordécone, ARS : Agence Régionale de Santé, Athena : Alliance nationale des sciences humaines et sociales, Intergroupe Coopérateur Francophone de recherche en onco urologie, Allenvi : Alliance nationale de recherche pour l'environnement, INCa : Institut national du cancer, CEMKA : bureau d'étude spécialisé dans la santé.

⁸Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, et al. Chlordécone exposure and risk of prostate cancer. J Clin Oncol. 2010;28(21):3457–62.

⁹Emeville E, Giusti A, Coumoul X, Thomé JP, Blanchet P, Multigner L, Associations of Plasma Concentrations of Dichlorodiphenyldichloroethylene and Polychlorinated Biphenyls with Prostate Cancer: A Case–Control Study in Guadeloupe (French West Indies). Environ Health Perspect; 2015 Apr; 123(4): 317-23.

Une seconde étude cas-témoins a été initiée en Martinique (étude Madiprostata) et visait à explorer la relation entre l'exposition à la chlordécone et le CP, via une méthodologie semblable à l'étude Karuprostate réalisée en Guadeloupe. La phase pilote de cette étude financée par l'INCa, a été lancée entre 2012 et 2014. L'étude a été arrêtée suite à l'évaluation d'un comité scientifique externe à l'INCa qui a estimé que les limites méthodologiques du protocole ne permettraient pas d'atteindre les objectifs fixés pour l'étude.

La pollution par la chlordécone constituant un enjeu sanitaire, environnemental, agricole, économique et social, majeur pour les Antilles françaises, les pouvoirs publics ont lancé successivement trois plans nationaux d'action chlordécone (2008-2010, 2011-2013 et 2014-2020). Ces plans intègrent notamment des actions visant à protéger la population (surveillance et recherche). Le 3^{ème} plan chlordécone inclut notamment un axe de poursuite des actions de recherche. Par ailleurs, depuis le 1er plan chlordécone, une coordination scientifique des actions de recherche prioritaires par les Alliances et en cohérence avec l'Initiative Française de Recherche en Environnement-Santé (IFRES), a été mise en place via le Groupe d'Orientat ion et de Suivi Scientifique (GOSS).

Plusieurs études ou travaux d'envergure, en cours de réalisation, ont été identifiés par le comité d'appui :

- cohorte KP Caraïbes (également nommée étude Karuprostate II) : étude de cohorte de cas de cancer de la prostate de stades variés afin d'évaluer l'impact des expositions à la chlordécone dans la survenue et l'évolution du cancer de la prostate en fonction des options thérapeutiques : étude réalisée en Guadeloupe et en Martinique et plus tard dans d'autres îles des Caraïbes (objectif d'inclure 1200 personnes) ;
- étude de cohorte de travailleurs de l'industrie bananière : la cohorte a été constituée à ce jour et l'analyse de la mortalité a été financée ;
- cohorte mère/enfants Timoun : étude prospective explorant l'impact des expositions pré et post-natales à la chlordécone sur le déroulement et l'incidence de pathologies associées à la grossesse ainsi que sur le développement prénatal et postnatal des enfants (jusqu'à la puberté) : 1068 femmes incluses de 2004 à 2007 ;
- étude de cohorte Hépatochlor étudiant l'impact de la Chlordécone sur les hépatopathies : incluant un volet sur le modèle animal ;
- étude pilote initiée en 2018 pour évaluer la faisabilité d'une étude portant sur le risque de survenue du cancer du sein en lien avec des expositions à la chlordécone. L'objectif est de travailler de façon plus large sur les cancers hormono-dépendants.

A noter également qu'un consortium international (International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG)¹⁰) étudie, entre autres, les facteurs génétiques en population d'origine africaine (incluant notamment les sujets de l'étude Karuprostate). Leurs travaux peuvent fournir des comparateurs pertinents pour les futurs projets de recherche.

D'autres travaux d'intérêt ont été soulignés :

- étude KANNARI, sur Santé, nutrition, exposition et imprégnation à la chlordécone aux Antilles, ayant pour objectif d'évaluer l'exposition des populations à la chlordécone par la voie alimentaire ;
- projet Matphyto DOM, ayant pour objectif de développer une matrice culture / exposition aux produits phytosanitaires spécifiques à la banane et de la mettre à disposition (notamment des chercheurs épidémiologistes).

Quelques remarques importantes :

- le sur-dépistage du cancer de la prostate observé en Martinique et en Guadeloupe pouvant en partie expliquer la sur-incidence observée, il apparaît essentiel de prendre en compte l'agressivité de la tumeur ;

¹⁰<https://www.icpcg.org/>

- il est important de disposer de différents types de travaux (épidémiologie, effet de la chlordécone dans l'organisme, modèle animal si adapté, travaux sur les perturbateurs endocriniens...) pour avancer dans la mise en évidence ou non d'un lien de causalité.

La question scientifique retenue par le comité d'appui est la suivante

Quelle est la part du risque d'occurrence de cancer de la prostate et particulièrement les cancers évolutifs, liée à la chlordécone, parmi l'ensemble des facteurs de risque connus et/ou potentiels ?

Quels sont les champs d'investigation à prioriser pour la recherche ?

Afin de compléter les données existantes à ce jour et compte tenu des propositions du comité scientifique international, il est apparu important d'investiguer plusieurs champs pour la recherche.

1. Analyse complémentaire de l'étude Karuprostate (Multigner et coll., JCO, 2010¹¹)

Cette analyse apparaîtrait justifiée notamment au regard des nouvelles connaissances scientifiques acquises depuis la publication de ce travail en 2010, en particulier concernant la prise en compte des facteurs génétiques (possibilité également d'augmenter l'effectif de la population contrôle par ce biais) ou d'appliquer des méthodes d'analyse complémentaires telle que la randomisation mendélienne.

2. Épidémiologie descriptive

L'objectif est d'appréhender le contexte épidémiologique par des études portant sur :

- historique des tests et taux de PSA¹² en Martinique et en Guadeloupe (pratique de dépistage du cancer de la prostate, tendances temporelles) ;
- tendances temporelles de l'incidence du cancer de la prostate et des taux de mortalité en Martinique et en Guadeloupe, et ailleurs dans la Caraïbe, en comparant ces tendances entre les îles selon que la chlordécone était utilisée ou non ;
- distribution géographique en Martinique et en Guadeloupe (par petite unité/aire géographique), données sur l'utilisation des terres (agriculture), quantité de chlordécone utilisée. Produire des cartes de type « heatmap/ points chauds environnementaux ». Ces données devront être à visée descriptive et prendre en compte les inégalités sociales, les données de consommation de soin et de recours aux soins, les délais au diagnostic, etc.

3. Mise en place d'une étude épidémiologique permettant de répondre à la question scientifique principale

- **Étude de cohorte:** il existe une cohorte de travailleurs agricoles ayant été potentiellement exposés à la chlordécone en Guadeloupe et Martinique. La mise en place d'une nouvelle cohorte serait un design moins adapté en comparaison d'une étude cas-témoins dont les résultats permettraient d'apporter des réponses plus rapidement.
- **Étude cas-témoin en population générale :** le design le plus pertinent semble être une étude multicentrique avec des recrutements effectués à la fois en Martinique et en Guadeloupe. S'il est montré que d'autres territoires étrangers ou non ont utilisé des pesticides semblables, à un degré similaire, il serait également pertinent de proposer ces lieux de recrutement complémentaires.
- **Recommandations pour une étude cas-témoin :**

Préconisations générales pour l'étude cas-témoins :

¹¹Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, et al. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. J Clin Oncol. 2010;28(21):3457–62.

¹² Prostatic specific antigen

- le projet devrait décrire les principales sources de diagnostic disponibles au niveau des territoires couverts par l'étude, les schémas de dépistage ;
- il devrait être prévu une étude de faisabilité pour la sélection des cas et des témoins. Cette étape apparaît pertinente et nécessitera un accompagnement des équipes de terrain de la part d'un comité de suivi dédié *ad hoc*. L'expérience des études antérieures devra également être prise en compte pour anticiper les difficultés ;
- la population source et la population cible devront être bien identifiées et les choix justifiés ;
- les informations sur les sources potentielles de biais de sélection devront être bien identifiées ;
- il devra être prévu de publier le protocole de l'étude avant son démarrage ;
- il devra être entendu par les porteurs de projet que les données de leurs travaux devront être disponibles et publiées à l'issue des travaux (cet élément est à prendre en compte dans les demandes d'autorisation informatique et liberté).

Préconisations pour l'évaluation des expositions :

- les investigateurs devraient idéalement reconstituer l'exposition à la chlordécone par différentes voies et circonstances d'exposition incluant l'exposition professionnelle. L'exposition par voie alimentaire serait documentée par des questionnaires (incluant par exemple la consommation de fruits, de légumes et tous produits pouvant être contaminés par la chlordécone, l'apport en matières grasses, l'apport en viande (tous types de viandes : bœuf, porc, poulet, poisson), les préférences de cuisson (les viandes grillées ou poêlées peuvent contenir des taux élevés d'agents cancérigènes dérivés de la viande), l'apport en vitamines (vitamine D, antioxydants), etc.).
- ➔ La méthodologie de recueil de ces informations devra être fine et très précise (formation des enquêteurs, consignes strictes etc.) et les personnes interrogées devront être accompagnées.
- ➔ L'exposition par voie aérienne ne peut être exclue. Cette question non investiguée jusqu'à présent mérite d'être abordée s'agissant de la population des travailleurs en milieu extérieur, et des enfants en milieu intérieur. Elle devrait être prise en compte : la contamination des sols étant importante, il y a des possibilités de contamination aéroportée. Il s'agirait d'un volet exploratoire. Les informations ne pouvant être recueillies par questionnaire uniquement, il s'agira de documenter et mesurer la présence éventuelle de chlordécone dans des poussières extérieures dans des zones où le niveau de pollution des sols est élevé et en milieu intérieur (air, poussières intérieures de logements). On peut rappeler à cet égard que les poussières peuvent également être ingérées notamment par les enfants en bas âge et constituer une part non négligeable de l'exposition globale pour cette population. La faisabilité d'une modélisation rétrospective, dans un but de reconstitution des expositions passées par voie aérienne notamment des travailleurs de la banane devra être étudiée.
- Cette investigation des expositions nécessite de prévoir :
 - des prélèvements biologiques ;
 - un historique professionnel détaillé ;
 - une cartographie de la contamination environnementale et un historique résidentiel complet des cas et des témoins (ce point n'est pas essentiel) ;
 - l'étude devrait également tenir compte de la co-exposition possible à d'autres pesticides en utilisant des matrices d'exposition pour évaluer les risques possibles associés aux autres pesticides. Cela est actuellement possible pour les travailleurs, il faudra explorer la possibilité d'exploiter ces matrices en population générale : l'utilisation des matrices cultures exposition ne pouvant être envisagée pour la population générale que dans le cadre de l'estimation/reconstitution des expositions par voie non alimentaire des riverains de bananeraies ;
 - il pourrait être intéressant de développer des modèles toxico-cinétiques (tels que les modèles PBPK) permettant de détailler le profil d'exposition vie-entière à la chlordécone et aux autres composés chimiques d'intérêt afin d'évaluer les associations entre l'exposition durant certaines périodes critiques et le risque de cancer de la prostate, et pour estimer la dose externe d'exposition à partir de la dose interne.

Il peut être intéressant de recueillir également des informations sur les médicaments utilisés, remèdes naturels contre le cancer de la prostate, etc.

Préconisations pour les analyses biologiques :

- pour les témoins, il sera nécessaire de fournir l'information sur les taux de PSA et il pourra être judicieux d'étudier la relation entre les taux de PSA et la concentration en chlrodécone ;
- il est également important de prendre en compte les facteurs biologiques ayant montré un sur risque de cancer de la prostate.

Concernant les analyses statistiques, le comité d'appui propose que le protocole de recherche de l'étude comporte au minimum :

- un calcul de taille d'échantillon suffisamment puissante pour permettre des analyses stratifiées ;
- les protocoles d'analyse détaillés dont par exemple le détail *a priori* sur la manière d'inclure les variables dans les analyses (de manière catégorielle ou continue par exemple), la manière de stratifier les analyses le cas échéant, la sélection ascendante des variables dans l'analyse ou l'élimination descendante, etc ;
- de nouvelles méthodes innovantes d'analyse des données sont possibles, sous réserve de bien les décrire ainsi que les apports attendus.

4. Prise en compte du contexte de la recherche

- l'ampleur de la pollution à la chlrodécone suscite des attentes et des débats publics qui inscrivent ces recherches et les résultats attendus dans un contexte particulier. Identifier les enjeux, les représentations sociales qui influenceront la participation des différents acteurs (population générale, patients, professionnels de santé) aux recherches est une composante à part entière du projet. Un apport des sciences humaines et sociales pour analyser la perception des risques et la crédibilité des expertises pourra accompagner l'engagement d'une démarche de démocratie sanitaire.

Quel type d'appel à projets (AAP) pour répondre à ces questions ?

Le choix d'un AAP ciblé a été discuté, avec possibilité :

- de lettres d'intention répondant à une partie ou la totalité des besoins d'expertise pour répondre à la question posée. Dans ce dernier cas, un réseau multidisciplinaire serait nécessaire ;
- les candidats dont les lettres d'intention seraient sélectionnées par un comité d'évaluation international seraient invités à participer à un séminaire de co-construction de projets. Après présentation des projets, des rencontres (B to B) entre les porteurs de projet permettrait d'enrichir, compléter les projets finaux. Les projets complets déposés à l'issue de cette étape de co-construction seraient sélectionnés par le comité d'évaluation international.

➔ Les porteurs de projets seraient invités à privilégier l'utilisation de données existantes et études en cours (cohortes, études cas-témoins, registres des cancers, données médico-administratives, données d'enquêtes, etc.).

Les études précliniques seraient non éligibles pour cet AAP.