

Programme PMSI

*Physique, mathématiques et sciences de l'ingénieur
appliquées au cancer*

Analyse ex post 2011-2017

(Mai 2018)

Introduction

L'Institut thématique multiorganisme (ITMO) Cancer de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan) est, depuis 2011, responsable de la programmation de plusieurs appels à projets thématiques autour de domaines de recherche émergents. Ces appels à projets, dont la gestion opérationnelle est confiée à l'Inserm, s'inscrivent dans le volet « Recherche » des Plans cancer pilotés par l'Institut national du cancer (INCa).

En accord avec les recommandations du 3^e Plan cancer et du Conseil scientifique international de l'INCa, une réflexion sur l'évaluation des programmes de recherche soutenus dans le cadre des Plans cancer a débuté au niveau national.

Parallèlement, l'ITMO Cancer d'Aviesan a entamé l'autoévaluation des appels à projets dont il assure la programmation et qui bénéficient d'un recul suffisant. À cette fin, l'ITMO s'est doté d'une grille d'analyse générique, applicable à l'ensemble de ses programmes mais adaptable au cas par cas.

Ces analyses *ex post* de l'ITMO Cancer d'Aviesan lui permettent notamment de :

- déterminer si un programme a rempli ses objectifs, et à quels objectifs/actions des Plans cancer il a contribué ;
- visualiser l'impact d'un programme, et donc des budgets investis, en termes d'avancées scientifiques ou technologiques réalisées dans le domaine de la cancérologie ;
- fournir des données factuelles permettant à l'ITMO Cancer d'Aviesan de progresser dans sa réflexion sur les grandes orientations stratégiques en matière de recherche sur le cancer.

Grille d'analyse générique

- Production de données quantitatives annuelles/évolution sur la période d'analyse : nombre de projets soumis, taux de sélection, budget moyen alloué
- Analyse des projets financés (*à partir du contenu des dossiers déposés et des rapports des comités de sélection*) :
 - ✓ profil des porteurs : thématique*, expérience cancer, données démographiques, affiliation ;
 - ✓ profil des projets : thématique (catégorie CSO), type de cancer, durée ;
 - ✓ constitution des consortiums : nombre, thématique*, origine (industrie, international) des partenaires ;
 - ✓ motifs de non-sélection des projets rejetés.
- Analyse de l'impact des projet (*à partir des rapports des porteurs à l'issue du financement et des échanges avec les porteurs lors des séminaires de restitution*) :
 - ✓ développement d'outils : diagnostic, thérapeutique, suivi, utilisation hors cancer ;
 - ✓ avancées des connaissances: mécanisme oncogénèse, voie de résistance au traitement, cible thérapeutique ;
 - ✓ retombées socioéconomiques: embauches pour le projet, dépôt de brevets, collaborations nouées, carrière des porteurs, levier pour autre financement ;
 - ✓ dissémination : publications, présentations orales, communication grand public, participation groupes de travail.

**Médecine/clinique, Biologie, Mathématiques/informatique/ingénierie, Physique, Chimie*

Ce document présente les principaux enseignements de l'analyse *ex post* du programme annuel *Physique, mathématiques et sciences de l'ingénieur appliquées au cancer (PMSI)*, sur la période 2011-2017.

Contexte et objectifs du programme

Le programme PMSI, piloté par l'ITMO Cancer d'Aviesan avec la collaboration de l'ITMO Technologies pour la santé d'Aviesan, s'inscrivait dans le cadre des Plans cancer 2 (2009-2013) et 3 (2014-2019) :

- 2^e Plan cancer : mesure 1 « Renforcer les moyens de la recherche pluridisciplinaire », avec notamment les objectifs suivants : « Réaffirmer l'importance de la recherche fondamentale en privilégiant l'originalité des travaux et l'importance des interactions entre champs disciplinaires » et « Accélérer le développement et la qualité des outils de la recherche translationnelle » ;
- 3^e Plan cancer : objectif 13 « Se donner les moyens d'une recherche innovante », action 13.1 : « Garantir l'indépendance et la créativité de la recherche en assurant un taux de financement pour la recherche fondamentale sur le cancer supérieur à 50 % des crédits de l'ensemble des appels à projets de l'INCa et de l'Aviesan cancer », avec l'objectif, notamment, de « favoriser au sein des appels à projets la dynamique interdisciplinaire (biologie, mathématiques, bioinformatique, physique, chimie et sciences humaines et sociales). »

L'ambition générale du programme PMSI était « d'accroître l'intérêt des physiciens et des mathématiciens pour la recherche sur le cancer », avec un objectif triple :

- susciter la création, en France, d'une communauté de chercheurs dans le domaine du cancer résolument inscrite dans l'interdisciplinarité ;
- soutenir le développement d'outils utiles au diagnostic et au traitement du cancer ;
- favoriser l'acquisition de nouvelles connaissances sur les processus fondamentaux de l'oncogenèse.

Pour ce faire, le programme a soutenu des projets de recherche fondamentale multidisciplinaire se situant à l'interface des mathématiques, de la physique, des sciences de l'ingénieur et de l'oncologie, et s'inscrivant dans une perspective médicale ou prémédicale.

Les champs de recherche éligibles à l'appel à projets PMSI ont été définis par un comité d'experts *ad hoc* mis en place par l'ITMO Cancer d'Aviesan. La comparaison de ces champs de recherche avec ceux des programmes de recherche translationnelle (PRT-K) et de recherche clinique (PHRC-K), mis en œuvre par l'INCa dans le cadre des Plans cancer, montre que le programme PMSI permet d'assurer le *continuum* de la recherche fondamentale à l'application clinique ou à la technologie mature.

Champs de recherche couverts par le programme PMSI (AAP 2017)

- radiothérapie externe (faisceaux, contrôle et dosimétrie), y compris hadronthérapie ;
- modèles physiques d'interaction particule-matière, y compris à l'échelle cellulaire (micro- et nanodosimétrie) ;
- techniques d'imagerie étroitement liées aux radiothérapies ;
- radiothérapie métabolique ou vectorisée pour les aspects qui concernent la dosimétrie ;
- nouvelles approches physiques (ondes acoustiques, spectroscopie multiphotonique, nouveaux concepts physiques et instrumentation innovante en imagerie) pour la caractérisation des tumeurs ou des cellules cancéreuses ;
- nouvelles approches physiques pour la prise en charge thérapeutique des cancers ;
- approches mathématiques permettant de modéliser les processus impliqués dans l'émergence et la propagation des cancers, ainsi que la prise en charge thérapeutique des cancers.

Analyse ex post du programme

DONNÉES GÉNÉRALES

L'intérêt suscité par le programme PMSI a été grandissant entre 2011 (50 projets soumis) et 2017 (près de 80 projets soumis), pour un total de 108 projets financés entre 2011 et 2017¹.

Le programme PMSI en chiffres*

Projets 2011-2017

- 108 projets financés
- 95 lauréat.e.s (22 % de femmes)
- 247 partenaires
- 30 M€
- âge médian des lauréat.e.s : 43 ans

Projets 2011-2013 (analyse des retombées)*

- 51 projets
- 102 embauches (50 % post-doctorant.e.s, 25 % ingénieur.e.s, 25 % masters/thèses)
- 23 collaborations internationales
- 3 laboratoires interdisciplinaires (dont 2 à l'international)
- 9 brevets
- 2 start-up
- 121 articles originaux

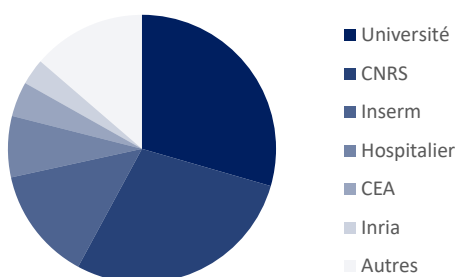
* à la date de remise des rapports finaux

Dans le même temps, le budget moyen alloué à chaque projet a triplé (450 k€ en 2017, contre 150 k€ en 2011), en raison de l'augmentation de la durée des projets (35 mois en 2017, contre 21 mois en 2011) et du nombre de partenaires impliqués (3,3 en 2017 contre 2,8 en 2011).

L'enveloppe annuelle consacrée au programme a quant à elle augmenté entre 2011 (3 M€) et 2015 (5 M€), mais est restée constante depuis.

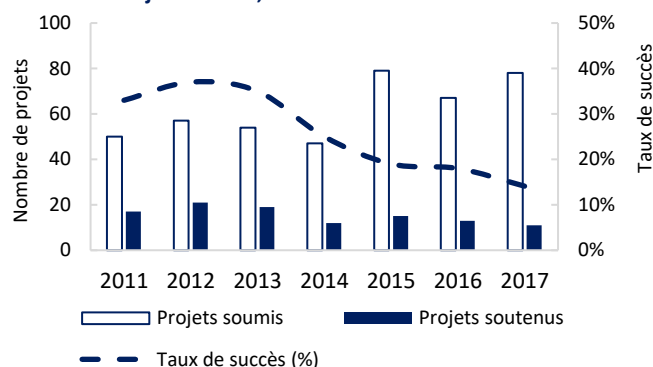
Les taux de succès étaient donc mécaniquement plus bas en 2017 (14 %) qu'en début de programme (33 % en 2011).

Employeurs des lauréat.e.s



La majorité des partenaires fondateurs d'Aviesan étaient représentés parmi les employeurs des lauréat.e.s des projets financés dans le cadre du programme PMSI : l'Université et le CNRS (28 % chacun), l'Inserm (14 %), les structures hospitalières et les CHU (7 %), le CEA (4 %) et l'Inria (3 %).

Projets soumis, soutenus et taux de succès

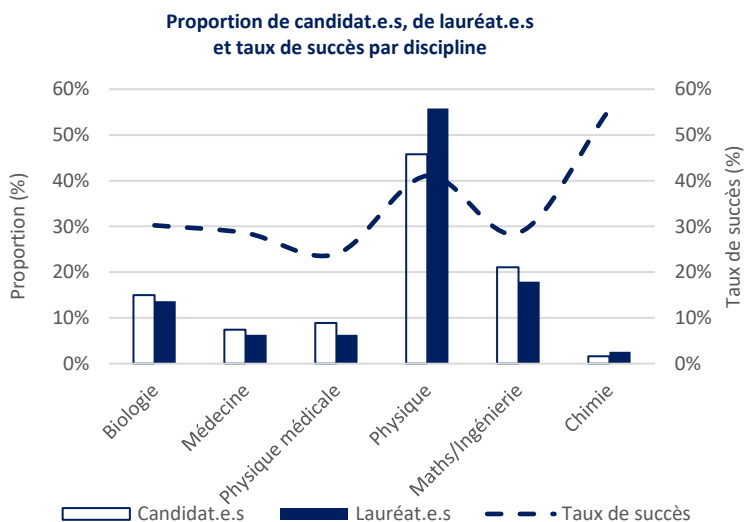


VERS UNE NOUVELLE COMMUNAUTÉ DE RECHERCHE INTERDISCIPLINAIRE SUR LE CANCER

Le 1^{er} objectif du programme PMSI était de susciter la création, en France, d'une communauté de chercheur.e.s dans le domaine du cancer résolument inscrite dans l'interdisciplinarité. L'analyse ex

¹ Cette analyse ex post du programme PMSI porte sur les 108 projets financés durant la période 2011-2017, à l'exception des retombées, étudiées sur les 51 projets terminés à la date de l'analyse, financés sur les années 2011 à 2013.

post du programme met en lumière plusieurs éléments démontrant la capacité du programme PMSI à atteindre cet objectif.



→ Une attractivité réelle pour des chercheurs non spécialistes du cancer

Parmi les 95 lauréat.e.s, près de la moitié (44) n'avaient pas d'expérience significative de la thématique du cancer au moment du dépôt de leur projet. Le programme PMSI a donc eu un rôle incitatif auprès d'une nouvelle population de chercheurs qui a choisi de s'orienter vers la recherche sur le cancer.

Le programme PMSI a particulièrement attiré les physicien.ne.s (46 % des projets

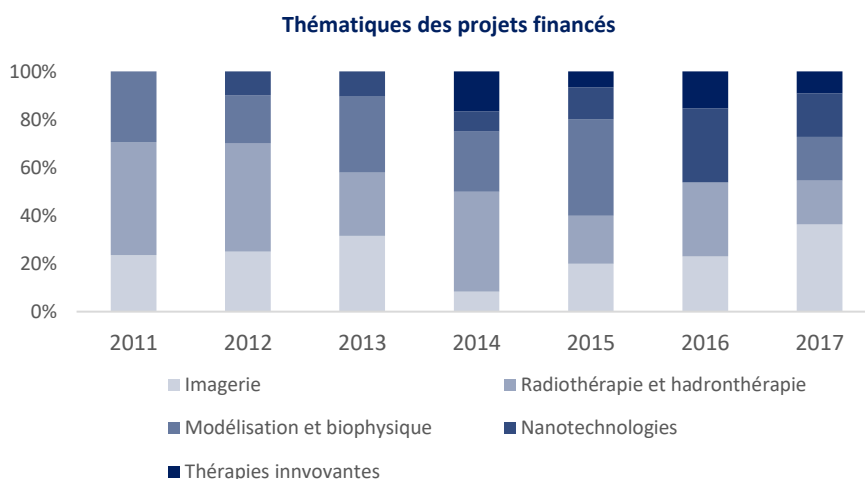
soumis), qui ont, de plus, eu un taux moyen de succès supérieur à la moyenne de l'ensemble des disciplines (40 % vs 34%)².

→ Des champs de recherche innovants parfaitement investis par les lauréat.e.s

En accord avec les champs visés par le programme, la radiothérapie et l'hadronthérapie (incluant la dosimétrie) représentent une part importante des projets (jusqu'à 50 % dans les premières éditions du programme), avec l'imagerie, la modélisation³/biophysique et les nanotechnologies, apparues en 2012.

Les porteurs de projets ont par ailleurs adhéré aux nouveaux champs ouverts au

cours des années, ce qui souligne le caractère incitatif du programme PMSI pour la recherche sur des thématiques émergentes. Des projets portant sur des thérapies innovantes (électroporation, optique, plasmathérapies et thérapies par acoustique) sont ainsi apparus dès 2014.



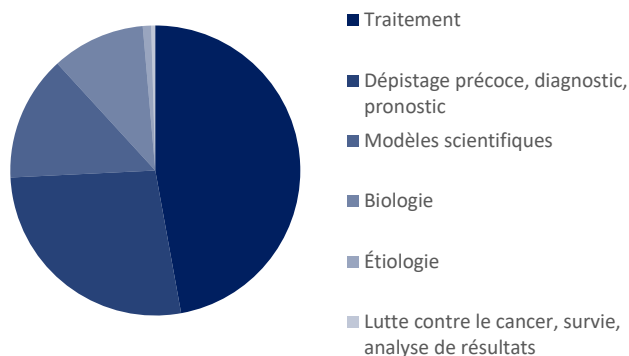
² Le taux de réussite des chimistes est élevé (56 % en moyenne), mais leur place dans les projets soumis reste marginale (2% des projets déposés sur la période).

³ La thématique « modélisation » est sortie du champ couvert par le programme PMSI en 2016, afin d'éviter un chevauchement avec le programme *Hétérogénéité tumorale et écosystème* lancé cette année-là par l'ITMO Cancer d'Aviesan.

→ Une dimension médicale bien intégrée par les porteurs de projets

Les projets financés s'inscrivaient principalement dans les catégories CSO⁴ « *Traitement* » (47 % des projets) et « *Dépistage précoce, diagnostic et pronostic* » (29 % des projets). En comparaison avec

Catégories CSO des projets financés



l'ensemble des projets de recherche sur le cancer menés à travers le monde sur la même période⁵, ces catégories « médicales » sont surreprésentées dans le programme PMSI : l'inscription nécessaire des projets dans une perspective (pré)médicale a donc bien joué un rôle incitatif.

La catégorie CSO « *Modèles* » (15 % des projets) est également surreprésentée dans le programme PMSI, en cohérence avec la notion d'interface mathématiques/oncologie privilégiée de façon spécifique par le programme.

→ Un effet structurant sur l'organisation de la recherche

La dimension interdisciplinaire du programme PMSI constitue une incitation au regroupement de partenaires d'origines institutionnelle et disciplinaire diverses autour d'un même projet. De nouvelles collaborations se sont nouées au niveau national pour répondre aux appels à projets du programme PMSI, avec la création de consortiums comportant 2,8 partenaires en moyenne. Près de la moitié (44 %) des projets financés étaient portés par des consortiums multidisciplinaires (plus de 3 disciplines), les autres l'étant par des consortiums bidisciplinaires, essentiellement physique/médecine (22 %) et physique/biologie (19 %).

Le programme PMSI a également eu un effet structurant à plus long terme, au décours de la réalisation des projets : définition d'axes de recherche stratégiques dans des institutions de recherche françaises, création de laboratoires internationaux, naissance de nouvelles collaborations académiques ou industrielles à travers le monde.

Effets à long terme du programme PMSI*
(51 projets 2011-2013)

Effet structurant sur la recherche

- 2 axes stratégiques à l'interface physique/biologie : *Imagerie proton à l'IN2P3, Modélisation, physique et mathématique du vivant* à l'Idex Université de la Côte d'Azur
- 2 laboratoires à l'international : unité mixte internationale SMMIL-E (CNRS-université de Lille-université de Tokyo), laboratoire international associé avec Taiwan (*Academia Sinica, Institute of Physics, Taipei*)
- 15 collaborations académiques Europe et monde ;
- 10 collaborations avec l'industrie France, Europe et monde

Effet levier sur le financement des porteurs

- 5 Investissement d'Avenir
- 2 Commission européenne (1 FP7, 1 ERC consolidator)
- 2 ANR
- 5 PMSI
- 1 PL-BIO INCa (Plan cancer)
- 5 contrats industrie

* à la date de remise des rapports finaux

⁴ Les catégories CSO (*Common Scientific Outline*) composent un système de classification scientifique universel couvrant l'ensemble des domaines de recherche en cancérologie.

⁵ Données issues de la base de données de l'IRCP (*International Cancer Research Partnership*).

→ *Un effet de levier sur la poursuite des projets*

À l'issue du programme PMSI, un nombre important de lauréat.e.s (40 %, soit 20/51 projets financés entre 2011 et 2013) ont bénéficié d'un financement leur permettant de poursuivre leurs recherches, qu'il soit national ou européen, académique ou industriel.

DE NOUVEAUX OUTILS POUR LA PRISE EN CHARGE DU CANCER

Le 2^e objectif du programme PMSI était de soutenir le développement d'outils utiles au diagnostic et au traitement du cancer. L'analyse *ex post* réalisée sur les projets financés entre 2011 et 2013

Outils/modèles à visée diagnostique ou thérapeutique développés dans le cadre du programme PMSI* (51 projets 2011-2013)

- logiciels de calcul de dose (11), méthodes de traitement d'images (9) pour le diagnostic ou l'étude des propriétés physiques des tissus, nanoparticule encapsulée (1) ;
- dispositifs expérimentaux/méthodologies (18) d'étude des cellules cancéreuses et de l'impact des rayonnements/nanoparticules sur les cellules ;
- modèles mathématiques/théoriques (13) de croissance tumorale ou de réponse aux rayonnements/nanoparticules ;
- instruments de détection de rayons (5), imageurs miniaturisés (2), endomicroscopes (2).

* à la date de remise des rapports finaux

montre que cet objectif est d'ores et déjà atteint : ces 51 projets ont permis le développement de plus de 60 outils ou modèles s'inscrivant dans une perspective diagnostique ou thérapeutique.

La fin du financement des projets dans le cadre du programme PMSI ne signifie pas l'arrêt du développement des outils et modèles : celui-ci s'est en effet poursuivi pour plus de la moitié (57 %) d'entre eux. De plus, près du tiers des projets se sont prolongés par des essais et caractérisations en vue d'une utilisation future en clinique, et un tiers par des travaux visant une utilisation élargie de l'outil, y compris hors du domaine de l'oncologie (e.g., outil de

mesure de l'élasticité des tissus tumoraux utilisé pour l'étude de la cornée).

La valorisation des outils et modèles développés dans le cadre du programme PMSI est une composante essentielle, compte tenu de la finalité diagnostique et thérapeutique des projets financés. Les 51 projets analysés ont donné lieu au dépôt de 9 demandes de brevets (4 délivrées à la date de remise des rapports finaux, dont 1 en demande d'extension à l'international), à la création de 2 startups et à la mise en place d'une dizaine de négociations avec des partenaires industriels pour transfert de technologie.

Plusieurs outils développés dans le cadre du programme PMSI bénéficient déjà à la communauté cancer : c'est le cas, notamment, des modules de simulation pour imagerie médicale et radiothérapie sur les plateformes *GATE* et *GIANT4-DNA*, mis à disposition en libre accès, et d'un dispositif expérimental d'irradiation chez le petit animal, pérennisé au sein d'une plateforme.

Avancées scientifiques réalisées dans le cadre du programme PMSI* (51 projets 2011-2013)

- caractérisation de la rigidité des cellules tumorales (3) ;
- effets et comportements de nanoparticules sur les cellules tumorales (3) ;
- modélisation de la croissance des cellules tumorales : caractéristiques, effets des rayonnements ;
- biologie fondamentale (2) : localisation précise des composantes des jonctions cellulaires, rôle de la polymérase thêta.

* à la date de remise des rapports finaux

DE NOUVEAUX MÉCANISMES DE L'ONCOGÈNE MIS AU JOUR

Le 3^e objectif du programme PMSI était de favoriser l'acquisition de nouvelles connaissances sur les processus fondamentaux de l'oncogénèse. Bien que beaucoup des outils développés dans les projets financés s'inscrivent dans une perspective diagnostique ou thérapeutique, en accord avec l'orientation (pré)médicale du programme, plusieurs dispositifs expérimentaux, méthodes ou modèles ont permis de réaliser une avancée des connaissances non seulement en oncologie, mais aussi, plus largement, en biologie fondamentale.

À la date de remise des rapports finaux, les travaux menés au cours des 51 projets financés entre 2011 et 2013 avaient donné lieu à la parution de 150 publications. La moitié des articles originaux étaient en accès libre, conformément à l'action 13.5 du 3^e Plan cancer : « *Partager les informations et les données aux niveaux national et international entre professionnels [et avec le grand public].* »

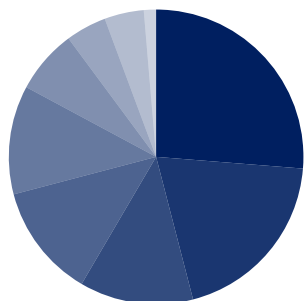
La dimension interdisciplinaire spécifique au programme PMSI se reflète dans la grande diversité des domaines couverts par les revues ayant publié les 121

Publications dans le cadre du programme PMSI* (51 projets 2011-2013)

- 121 articles originaux ;
- 15 comptes-rendus de conférences ;
- 8 revues de la littérature ;
- 4 éditoriaux ;
- 2 lettres.

* à la date de remise des rapports finaux

Articles originaux : domaine de publication des revues à la date de l'analyse (juillet 2018)



- Physics
- Biomedical Sciences
- Computer Sciences and Engineering
- Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging
- Multidisciplinary Sciences
- Chemistry
- Mathematics
- Material Science
- Env. Sci. and Public Health

articles originaux. Les domaines relatifs à la physique (notamment physique multidisciplinaire, optique, sciences et technologies nucléaires, physique de la matière condensée et physique atomique, moléculaire et chimique) sont les plus représentés (26 % des publications), suivis des sciences biologiques et médicales (20 %). Viennent ensuite la médecine nucléaire et les sciences de l'ingénieur (12 % chacune), la chimie (7 %), les mathématiques et les sciences des matériaux (4 %). Les revues généralistes ont pour leur part capté 12 % des publications issues de la conduite des projets du programme PMSI.

Conclusion

En 7 éditions, le programme PMSI est parvenu à créer un écosystème interdisciplinaire de recherche à l'interface entre la physique, les mathématiques, les sciences de l'ingénieur et l'oncologie. Des outils diagnostiques ou thérapeutiques ont été développés et de nouvelles connaissances fondamentales acquises.

Les comités d'évaluation du programme ont noté que le nombre de projets d'excellence augmentait d'année en année, ce qui traduit l'existence d'un important vivier français de qualité dans les domaines couverts. Cette qualité est reconnue puisqu'une proportion importante de projets a continué à bénéficier de financements à l'issue du programme PMSI.