

Programme Tumeurs spontanées

*Modèles de tumeurs spontanées chez l'animal pour la
recherche translationnelle en cancérologie*

Analyse ex post 2011-2014

(Novembre 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 *Tumeurs spontanées* sur la période 2011-2014 (4 éditions).

Contexte et objectifs du programme

Le programme *Tumeurs spontanées* s'inscrivait dans le cadre du 2^e Plan cancer (2009-2013) et de sa mission 1.3 : « Structurer et stimuler la recherche dans les phases précoces d'essais de nouveaux médicaments anticancéreux ». Cette mission avait notamment pour ambition de « Développer et soutenir les alternatives expérimentales in vitro et chez l'animal aux différentes étapes des essais cliniques des anticancéreux chez l'homme », une action dont le pilotage avait été confié à l'INCa et à l'ITMO Cancer d'Aviesan.

Les travaux réalisés sur des modèles animaux de cancers induits expérimentalement ont montré leurs limites, et il est apparu pertinent de les compléter par des études menées sur des modèles précliniques de cancers spontanés. De fait, certaines de ces tumeurs spontanées, notamment chez le chien et le chat, présentent des similarités biologiques et cliniques avec les tumeurs humaines. De plus, le décryptage de plusieurs génomes animaux (dont celui du chien, publié en 2006) ouvre grand la voie au développement d'une recherche translationnelle fondée sur l'étude de ces modèles.

Le programme *Tumeurs spontanées* avait pour ambition de promouvoir l'intégration de travaux menés sur des cancers spontanés chez l'animal à l'étude globale du cancer chez l'homme, avec un double objectif :

- favoriser les collaborations entre vétérinaires, chercheurs et cliniciens pour stimuler le transfert des résultats de recherche de l'animal à l'homme ;
- soutenir le développement d'approches et d'outils utiles à la prise en charge des cancers spontanés chez l'animal, dans une perspective médicale de diagnostic ou de traitement du cancer chez l'homme.

Les cancers prioritairement considérés étaient donc ceux qui constituaient une préoccupation majeure dans la population animale, mais présentaient aussi une valeur comparative pour la recherche clinique chez l'homme.

Les champs de recherche du programme ont été définis par le comité d'experts *ad hoc* mis en place par l'ITMO Cancer d'Aviesan. Étaient notamment éligibles les nouvelles approches de traitement des cancers spontanés chez l'animal pouvant constituer une alternative aux essais cliniques de phase précoce chez l'adulte ou l'enfant, ainsi que les nouvelles techniques d'imagerie, de nouveaux outils thérapeutiques adaptés à l'espèce animale et la caractérisation de biomarqueurs.

Champs de recherche couverts par le programme *Tumeurs spontanées* (AAP 2014)

- développement de nouveaux outils de recherche dans le domaine du cancer (e.g., anticorps monoclonaux ciblés à partir d'une banque réalisée chez le chien) pour le diagnostic et le traitement ;
- développement de nouvelles approches thérapeutiques (e.g., tests de ces anticorps monoclonaux seuls ou en association avec d'autres molécules chez les chiens présentant des cancers spontanés) ;
- développement de ressources et de réactifs, de lignées cellulaires, de banques de tissus et exploitation de collections d'échantillons afin de valider de nouvelles classifications de tumeurs ;
- identification et validation de cibles et de biomarqueurs ;
- caractérisation et études physiopathologiques des modèles animaux, validation de leur pertinence pour la maladie humaine ;
- développement de nouvelles technologies et exploitation de l'imagerie couplée aux anticorps ;
- développement d'études précliniques et cliniques dans les centres d'investigation des Écoles nationales vétérinaires ;
- opportunités de recherche clinique chez l'homme comportant un volet d'études précliniques chez l'animal.

Analyse ex post du programme

DONNÉES GÉNÉRALES

Le programme *Tumeurs spontanées* en chiffres* (2011-2014)

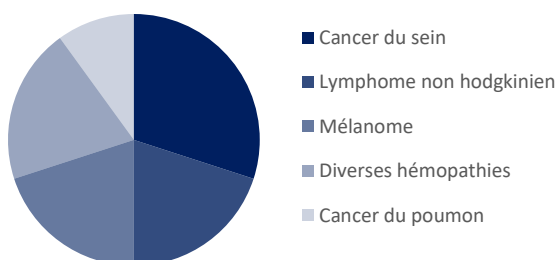
- 10 projets financés
- 8 lauréat.e.s
- 17 partenaires
- 3,43 M€
- âge médian des lauréat.e.s : 47 ans
- 16 embauches (62 % ingénieur.e.s ou technicien.ne.s, 15 % doctorant.e.s, 15 % post-doctorant.e.s, 8 % vétérinaires)
- 6 collaborations internationales (4 en Europe, 2 avec les États-Unis)
- 11 articles originaux

* à la date de remise des rapports finaux

Les projets lauréats impliquaient en grande majorité des modèles canins (8 projets sur 10), ovin/caprin (1 projet) et porcin (1 projet).

Contrairement à d'autres programmes, chaque projet portait sur un type unique de cancer, ce qui reflète la spécificité des modèles animaux de tumeurs spontanées.

Type de cancer étudié

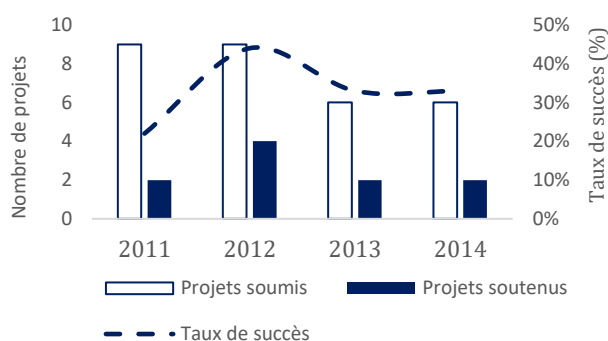


La majorité des partenaires fondateurs d'Aviesan étaient représentés parmi les employeurs des lauréat.e.s du programme *Tumeurs spontanées* : en premier lieu l'Inserm (37 % des lauréat.e.s) et les structures hospitalières ou les CHU (25 %), les autres lauréat.e.s appartenant à l'Inra, au CEA ou au CNRS.

Le nombre de projets soumis a été faible et en diminution au cours de la durée du programme *Tumeurs spontanées*, passant de 9 projets déposés par an en 2011 et 2012 à 6 par an en 2013 et 2014, soit un total de 30 projets soumis en 4 éditions du programme.

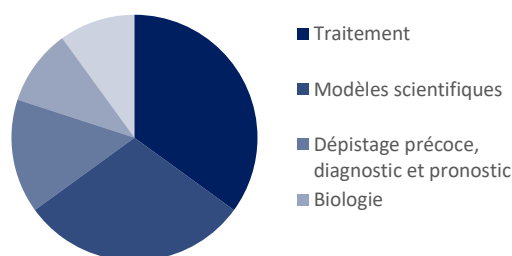
Un tiers des projets soumis (10/30) ont été retenus par le comité d'évaluation. Ces 10 projets, menés par 17 partenaires, dont 8 porteurs, ont été financés chacun à hauteur de 343 k€ en moyenne.

Projets soumis, soutenus et taux de succès



Les projets lauréats étaient majoritairement classés dans les catégories CSO¹ « *Traitement* » (35 %) ou « *Modèles scientifiques* » (30 %), les autres catégories étant plus faiblement représentées (« *Dépistage précoce, diagnostic et pronostic* » 15 %, « *Biologie* » 10 %, « *Étiologie* » 10 %).

Catégories CSO des projets financés



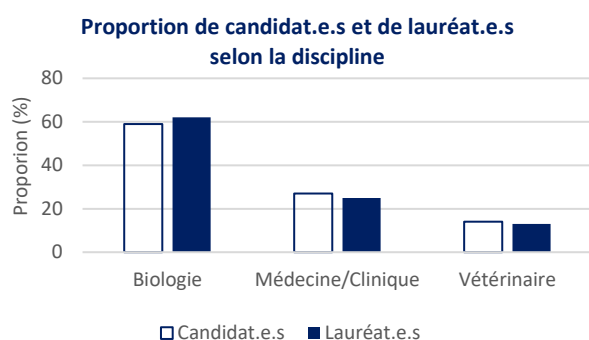
¹ Les catégories CSO (*Common Scientific Outline*) composent un système de classification scientifique universel couvrant l'ensemble des domaines de recherche en cancérologie.

UNE COMMUNAUTÉ DE RECHERCHE ENCORE RÉDUITE EN FRANCE

Le programme *Tumeurs spontanées* a mobilisé peu d'équipes de recherche, avec seulement 30 projets déposés en 4 ans, portés par 22 chercheurs et 57 partenaires. Cette faible mobilisation indique que la communauté de chercheurs travaillant sur les tumeurs spontanées chez l'animal est réduite en France.

UN EFFORT D'INTERDISCIPLINARITÉ

Le programme *Tumeurs spontanées* prévoyait le rassemblement de profils divers sur un même projet : oncologistes vétérinaires et médicaux, pathologistes, chirurgien.ne.s, généticien.ne.s, biologistes moléculaires et cellulaires, méthodologistes et statisticien.ne.s, etc.



Les projets soumis ont en réalité été présentés exclusivement par des chercheur.e.s au profil biomédical, qu'il s'agisse de biologistes (59 %), de médecins (27 %) ou de vétérinaires (14 %). De façon similaire, les lauréat.e.s étaient en majorité de profil biologique (62 %), les autres étant de profil médical (25 %) ou vétérinaire (13 %).

Toutefois, l'objectif de développer des collaborations entre différentes disciplines, notamment avec la médecine vétérinaire, a été partiellement rempli puisque 60 % des consortiums associaient au moins un vétérinaire.

DES AVANCÉES RÉELLES, MAIS PEU D'OUTILS DÉVELOPPÉS

Les projets financés ont, conformément aux objectifs du programme *Tumeurs spontanées*, porté sur le développement d'alternatives expérimentales chez l'animal pour la recherche préclinique.

Plusieurs outils ont été développés grâce au programme, concernant exclusivement le modèle canin. Les avancées des connaissances ont été plus nombreuses. Elles ont notamment permis de caractériser des éléments de similitude entre tumeurs canines ou ovines et leurs équivalents chez l'humain, confirmant ainsi la pertinence de ces modèles de tumeurs spontanées. De nouvelles voies de signalisation et de nouvelles protéines, impliquées soit dans l'oncogenèse, soit dans l'évolution pronostique des cancers,

Outils et avancées du programme *Tumeurs spontanées** (2011-2014)

Outils (exclusivement chez le chien) :

- 3 anticorps à visée thérapeutique ou diagnostique ;
- 2 banques d'échantillons de lymphomes et de mélanome.

Avancées scientifiques :

- éléments en faveur de la pertinence des modèles canins de lymphome à cellules B diffus et de mélanome et des modèles ovins d'adénocarcinome pulmonaire lié au JSRV (*Jaagsiekte Sheep Retrovirus*) ;
- modèles canins de thérapies par virus oncolytiques ou fondées sur les anticorps (immunoradiothérapie) ;
- caractérisation de la réponse immunitaire dans un modèle porcin de régression spontanée de mélanome ;
- identification d'une protéine impliquée dans la transformation après infection par un virus oncogène ;
- identification d'une boucle autocrine dans les adénomes invasifs mucineux ;
- identification d'un lien entre la sécrétion de calpaïne 1 extracellulaire et un mauvais pronostic.

* à la date de remise des rapports finaux

ont également été identifiées. Les porteurs envisageaient par ailleurs de poursuivre la caractérisation des anticorps, notamment *via* un essai clinique vétérinaire chez le chien, ainsi que le développement d'un virus oncolytique.

DES RETOMBÉES TIMIDES

Aucune valorisation n'avait encore découlé du programme *Tumeurs spontanées* au moment de l'analyse, et aucun porteur n'avait rapporté avoir obtenu d'autre financement pour la suite de ses projets, indiquant un manque d'effet levier du programme.

En revanche, quelques impacts positifs sur les lauréat.e.s ont pu être relevés : création de 4 collaborations avec des partenaires européens, dont une pour des essais cliniques vétérinaires de caractérisation d'anticorps thérapeutiques, et de 2 collaborations avec des partenaires américains ; développement d'une expertise en médecine nucléaire vétérinaire pour une équipe soutenue ; participation à un projet international d'annotation de génomes animaux pour une autre équipe.

Par ailleurs, le programme avait donné lieu, à la date de remise des rapports finaux, à la publication de 11 articles originaux, en grande majorité dans des revues ayant une bonne réputation dans leur domaine (classées dans le premier quartile). Plus de la moitié de ces publications (54 %) étaient en accès libre, en cohérence avec les recommandations du Plan cancer.

Conclusion

Le principal constat de l'analyse *ex post* du programme *Modèles de tumeurs spontanées chez l'animal pour la recherche translationnelle en cancérologie* est la taille réduite de la communauté de recherche française dans ce domaine, qui peut expliquer la faible ampleur du programme.

Ce constat avait également été établi lors d'un séminaire consacré à l'oncologie comparative, organisé par l'INCa en janvier 2014 : un état des lieux montrait que la communauté de recherche en oncologie canine se résumait à 2 écoles vétérinaires spécialisées en oncologie et équipes de recherche associées, 2 cliniques privées en lien avec le SIRIC (Site de recherche intégrée sur le cancer) de Lille et une unité de recherche sur la génétique canine. C'est dans ce contexte que l'ITMO Cancer d'Aviesan avait pris la décision de ne pas reconduire le programme au-delà de 2014.

Pour autant, ces modèles animaux de tumeurs spontanées conservent une valeur ajoutée certaine pour la recherche sur le cancer humain, comme l'ont montré plusieurs des projets soutenus par le programme. C'est pourquoi ils figurent explicitement dans les champs de recherche éligibles au nouveau programme thématique « *Développement et intégration de nouveaux modèles expérimentaux pertinents pour la recherche en cancérologie : optimisation de la règle des 3 R* », lancé en 2019 par l'ITMO Cancer d'Aviesan. L'élargissement des champs de ce programme à d'autres types de modèles en oncologie, animaux ou non, induits ou spontanés, devrait permettre d'atteindre un bassin de chercheur.e.s plus large que la seule communauté de recherche sur les tumeurs spontanées animales.