

Programme K-Env

*Projets de recherche dans le domaine des effets de l'exposition
aux facteurs de risque environnementaux sur le cancer*

Analyse ex post 2012-2017

(Juin 2020)

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, se sont inscrits jusqu'en 2019 dans le volet « Recherche » des Plans cancer pilotés par l'Institut national du cancer (INCa).

En 2017, 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, il 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 projets (*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 à des groupes de travail.

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

Ce document présente les principaux enseignements de l'analyse *ex post* du programme *Projets de recherche dans le domaine des effets de l'exposition aux facteurs de risque environnementaux sur le cancer* (K-Env), sur la période 2012-2017. Les projets financés par l'ITMO Cancer d'Aviesan dans le cadre du *Programme national de recherche Environnement-Santé-Travail* (PNR-EST) de l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) ont également été analysés, afin d'évaluer le degré de complémentarité entre les deux programmes.

Contexte et objectifs du programme

Le programme K-Env, piloté par l'ITMO Cancer d'Aviesan, a été lancé en 2012. Il s'est inscrit dans le cadre des plans cancer 2 (2009-2013) et 3 (2014-2019) :

- 2^e Plan cancer : action 3.4 « Mobiliser les acteurs en santé publique, santé animale et environnement pour lancer des appels à projets et financer des équipes de recherche [...] » permettant d'évaluer l'impact de l'environnement sur certaines pathologies animales modèles de cancers humains, de modéliser les effets liés à des expositions multiples à des facteurs environnementaux (interactions, expositions multivoies et prolongées), d'identifier des biomarqueurs de prédiction précoce de la transformation cancéreuse ou de susceptibilité ;
- 3^e Plan cancer : action 12.5 « Développer l'observation et la surveillance et améliorer la connaissance concernant les cancers liés aux expositions environnementales en population générale. »

L'ambition principale du programme K-Env était double :

- développer de nouveaux outils permettant d'évaluer l'impact de facteurs environnementaux sur la survenue de cancers ;
- améliorer la compréhension des mécanismes sous-tendant l'apparition de cancers secondairement à une exposition à des facteurs environnementaux.

Les « facteurs environnementaux » incluaient des agents chimiques, biologiques ou physiques, produits par l'habitat, la société et le mode de vie urbain, ainsi que des facteurs climatiques. Leurs produits de dégradation et leurs possibles interactions sont également à prendre en compte. Les champs de recherche éligibles à l'appel à projets K-Env ont été définis par un comité d'expert.e.s mis en place par l'ITMO Cancer d'Aviesan.

Le programme K-Env de l'ITMO Cancer d'Aviesan s'articulait avec un partenariat, noué dès 2011 avec l'Anses, destiné à financer des projets de recherche sur le cancer à travers son programme PNR-EST.

Champs de recherche couverts par le programme K-Env (AAP 2017)

- Mécanismes d'action des facteurs environnementaux sur les processus biologiques normaux ou en condition pathologique, et leur évolution en fonction du temps d'exposition, de la nature de l'exposition (multiexposition), de l'état physiologique (âge) ou des caractéristiques individuelles
- Interactions complexes résultant de l'exposition à de multiples facteurs environnementaux
- Biomarqueurs métaboliques d'effets d'exposition à des seuils variables, notamment à faibles doses de contamination
- Susceptibilité aux effets cancérogènes des facteurs de risque environnementaux (identification de gènes ou de modifications génétiques ou épigénétiques de susceptibilité individuelle, d'identification de populations à risques)
- Effets biologiques potentiels de l'exposition aux champs électromagnétiques non ionisants, aux rayonnements ionisants et aux radionucléides, en fonction des conditions d'exposition.

Le programme concerne notamment :

- la réalisation d'études cliniques ou épidémiologiques (dont les travaux sur de grandes cohortes existantes reconnues par les dispositifs « Très grandes infrastructures de recherche » ou « Investissement d'avenir ») ;
- le développement de modèles expérimentaux (animaux, cellulaires, outils de transposition *in vitro*-homme ou animal-homme) ou mathématiques (biomathématiques, statistiques, outils de modélisation de données environnementales).

Analyse ex post du programme

DONNÉES GÉNÉRALES

Le programme K-Env en chiffres

- 152 projets évalués
- 43 projets financés
- 38 lauréat.e.s (45 % de femmes)
- 82 partenaires
- 18,2 M€
- âge médian des lauréat.e.s : 49 ans

Analyse des retombées (2012-2015)*

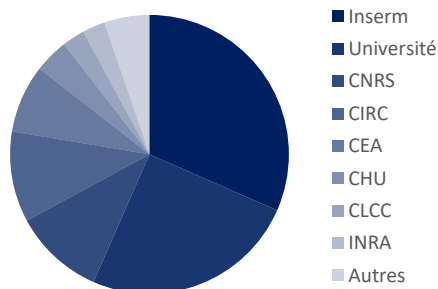
- 31 projets
- 102 embauches (3,4 par projet)
- 30 collaborations internationales
- 1 création d'équipe
- 5 brevets
- 1 start-up
- 37 articles originaux
- Effet levier (financement supp.) : 37 % des projets

* à la date de remise des rapports finaux

Le budget moyen alloué à chaque projet oscillait autour de 400 k€, à l'exception de l'année 2017 où il est monté à plus de 630 k€ en moyenne. Cette augmentation était associée à un nombre moyen de partenaires par projet plus important cette année-là que les précédentes (4,5 vs 3).

L'âge moyen des lauréat.e.s était un peu plus élevé que dans les autres appels à projets programmés par l'ITMO Cancer d'Aviesan (49 ans vs 44 ans). Les seniors (45 ans et +) étaient ainsi majoritaires parmi les candidat.e.s (64 % des dossiers évalués), et présentaient de surcroît un taux moyen de succès plus important que les plus jeunes (42 % vs 30 %).

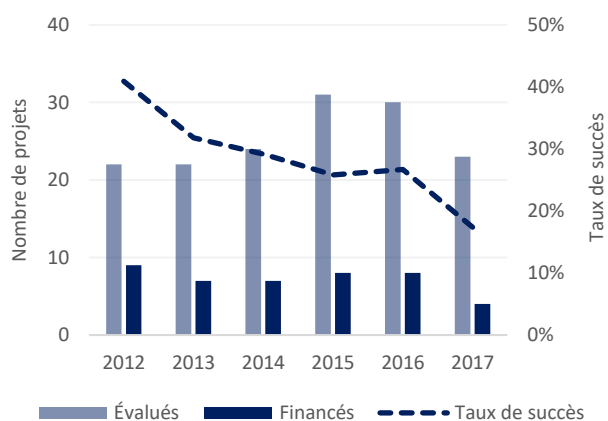
Employeurs des lauréat.e.s



L'analyse a porté sur les 43 projets financés par le programme K-Env sur la période 2012-2017, à l'exception des retombées, étudiées sur les 31 projets financés sur la période 2012-2015, terminés et discutés avec leurs porteurs ou porteuses lors d'un séminaire de restitution en mars 2020.

Chaque année, une moyenne de 25 candidatures ont été évaluées, parmi lesquelles 7, en moyenne, ont été sélectionnées : le taux de succès à l'appel à projets K-Env s'établit donc à 28 % en moyenne.

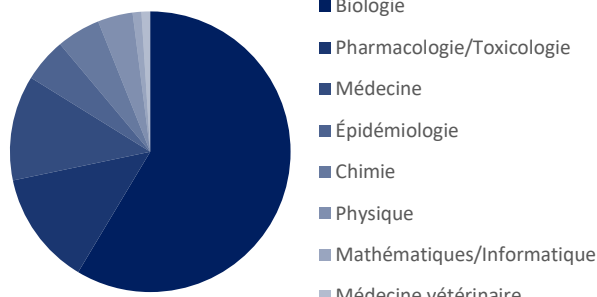
Projets évalués, financés et taux de succès



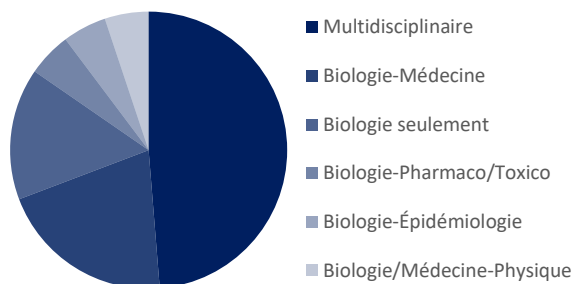
DES PROJETS INSCRITS DANS L'INTERDISCIPLINARITÉ

La grande majorité des lauréat.e.s étaient issu.e.s du domaine biomédical, les biologistes arrivant largement en tête (près de 60 % des lauréat.e.s du programme), suivis par les pharmacologues/toxicologues et les médecins (13 % et 12 %, respectivement), les épidémiologistes (5 %) et les vétérinaires (1 %). Les lauréat.e.s hors du champ biomédical étaient chimistes ou physicien.ne.s (5 % et 4 %, respectivement), plus rarement mathématicien.ne.s ou informaticien.ne.s (1 %).

Discipline des lauréat.e.s



Composition des consortiums



Le caractère nécessairement interdisciplinaire du programme K-Env se reflétait dans la composition des consortiums constitués autour de chaque projet. Ainsi, 49 % d'entre eux étaient multidisciplinaires, c'est-à-dire qu'ils rassemblaient au moins trois disciplines différentes, intégrant notamment des mathématicien.ne.s, physicien.ne.s ou chimistes. Les consortiums composés de deux partenaires étaient le plus souvent dans une configuration « Biologie-Médecine » ou

« Biologie seulement » (respectivement 20 % et 15 %), moins fréquemment « Biologie-Pharmacologie/Toxicologie », « Biologie-Épidémiologie » ou « Biologie/Médecine-Physique » (5 % pour chacune des configurations).

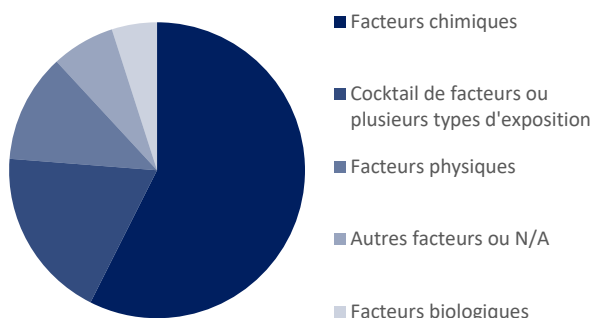
Les lauréat.e.s étaient 21 % à avoir peu ou pas d'expérience de la recherche sur le cancer au moment de la soumission de leur projet, indiquant que le programme a attiré de nouveaux scientifiques, notamment biologistes, toxicologues ou chimistes, dans le domaine de la cancérologie.

L'ENVIRONNEMENT CHIMIQUE EN TÊTE DES PRÉOCCUPATIONS

Près de 60 % des projets financés (25/43) concernaient des facteurs environnementaux chimiques, notamment des perturbateurs endocriniens (PE) ou des pesticides (44 % et 20 % des projets « facteurs chimiques », respectivement). Dans un peu plus de 40 % des cas, les projets « facteurs chimiques » portaient sur un cocktail de différentes molécules.

Les facteurs physiques ou biologiques étaient le sujet des études dans 12 % et 5 % des cas, respectivement.

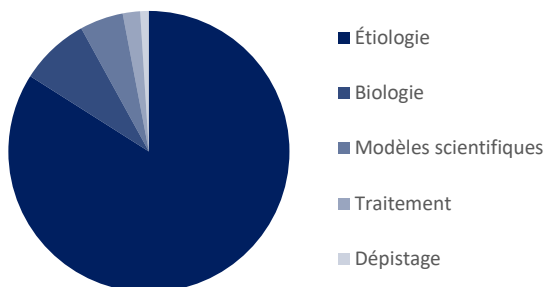
Types d'exposition



Les projets s'intéressant à des cocktails de divers types de facteurs ou à des types d'exposition multiples (études épidémiologiques, principalement) représentaient près de 20 % des projets.

La place importante donnée aux cocktails de facteurs chimiques ou aux expositions à différents types de facteurs démontrait le souci de prendre en compte la réalité complexe des coexpositions.

Catégories CSO des projets

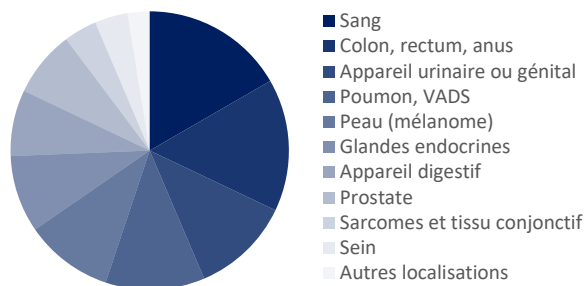


Les projets financés appartenait dans leur très grande majorité (84 %) à la catégorie CSO¹ « Étiologie », en accord avec la thématique du programme K-Env. Les catégories « Biologie » et « Modèles scientifiques » représentaient 8 % et 5 % des projets, respectivement. Les catégories « Traitement » et « Dépistage » étaient, quant à elles, très peu représentées (2 % et 1 %, respectivement).

Un peu plus de trois projets sur quatre (77 %) correspondaient à de la recherche fondamentale, les autres étant de la recherche en épidémiologie.

Près de 80 % des projets concernaient un type de cancer ou un organe précis, notamment les organes connus pour être sensibles ou particulièrement exposés aux facteurs environnementaux. Les cancers hématologiques (13 % des projets), colorectaux (12 %), urogénitaux (9 %), du poumon et des voies aérodigestives supérieures (9 %), de la peau (8 %) ou endocriniens (7 %) étaient ainsi les plus étudiés.

Organes étudiés



DE NOUVEAUX OUTILS DE DÉTECTION D'EFFETS ET DES MÉCANISMES D'ACTION MIS AU JOUR

Plusieurs projets ont abouti au développement de dispositifs ou modèles permettant de suivre les effets d'une exposition à des facteurs de risque environnementaux et, pour quelques-uns, d'évaluer cette exposition. Certains de ces nouveaux outils (e.g., méthodes de mesure de l'activité désacétylase ou de la génotoxicité) ont d'ores et déjà été utilisés par d'autres équipes de recherche, y compris dans des domaines hors cancérologie.

Outils développés dans le cadre du programme K-Env* (31 projets sur la période 2012-2015)

- Dispositifs de détection d'effets : activités biologiques, dommages à l'ADN, protéine d'intérêt
- Dispositif de détection d'expositions
- Modèles mathématiques ou algorithmes : traitement d'images, oncochirurgie, réponse biologique à l'exposition.

* à la date de remise des rapports finaux

Les avancées des connaissances concernaient à la fois la description des effets d'une exposition à des facteurs environnementaux, y compris de leur action en synergie, et la caractérisation de mécanismes sous-tendant des effets déjà connus de l'exposition à certains facteurs, notamment les perturbateurs endocriniens. Parallèlement, plusieurs projets se sont attachés à caractériser des

facteurs environnementaux, y compris de leur action en synergie, et la caractérisation de mécanismes sous-tendant des effets déjà connus de l'exposition à certains facteurs, notamment les perturbateurs endocriniens. Parallèlement, plusieurs projets se sont attachés à caractériser des

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

cancers liés à l'environnement ou à identifier des ligands de récepteurs hormonaux, dont une molécule utilisée en chimiothérapie.

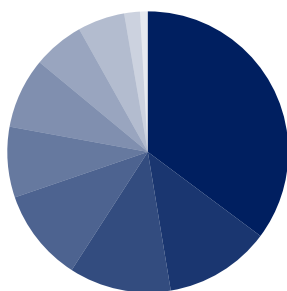
Les articles originaux issus des travaux financés au cours de la période 2012-2015 (37 à la date de remise des rapports finaux, soit 1,3 article par projet) ont été publiés pour plus d'un tiers d'entre eux (35 %) dans une revue généraliste.

La multidisciplinarité du programme K-Env, et plus généralement celle de la gestion du risque environnemental, se reflète dans la variété de spécialités des revues (domaines du Web of Science, WoS) accueillant les autres articles : biologie,

oncologie et biochimie (un peu plus de 10 % des articles chacune), santé publique et médecine (8 % chacune), sciences de l'environnement et sciences de l'ingénieur/informatique (autour de 5 %

chacune) et, enfin, toxicologie/pharmacologie et chimie (2 % et 1 % des articles, respectivement). Près de trois quarts des publications (74 %) sont en accès libre, conformément aux recommandations du 3^e Plan cancer et de son action 13.5 : « Partager les informations et les données aux niveaux national et international entre professionnels [et avec le grand public]. »

Domaines de publication
des articles originaux



- Revues généralistes
- Biologie
- Oncologie
- Biochimie
- Santé publique
- Médecine
- Sciences environnementales
- Sciences de l'ingénieur, informatique
- Toxicologie et pharmacologie
- Chimie

Avancées obtenues dans le cadre du programme K-Env* (31 projets sur la période 2012-2015)

- Description des effets d'une exposition (surtout perturbateurs endocriniens et pesticides) au niveau cellulaire, tissulaire ou de l'organisme entier
- Démonstration d'effets synergiques lors de coexpositions (notamment perturbateurs endocriniens avec autres contaminants)
- Description du rôle de récepteurs ou de kinases impliqués dans les effets liés à une exposition environnementale
- Caractérisation de voies de signalisation ou de protéines rendant compte d'effets connus de l'exposition à des contaminants environnementaux
- Caractérisation de certains cancers d'origine environnementale (e.g., signature spécifique de cancers de la thyroïde radio-induits)
- Identification de ligands de récepteurs hormonaux (dont une molécule utilisée en chimiothérapie)
- Mécanisme de résistance aux chimiothérapies induit par des xénobiotiques, preuve de concept d'une piste thérapeutique contre des lymphomes secondaires aux infections, analyse du métabolisme d'un contaminant dans l'organisme, etc.

* à la date de remise des rapports finaux

Conclusion

L'indispensable interdisciplinarité de la thématique « Cancer et environnement » s'est traduite par la création d'un nombre important de consortiums multidisciplinaires autour des

projets financés par le programme K-Env. La recherche fondamentale était largement majoritaire dans les appels à projets, avec à la clé des inventions et des découvertes qui ont permis au programme d'atteindre ses objectifs.

Une recherche ouverte sur la société

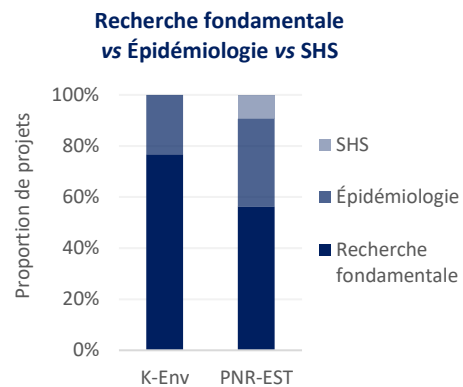
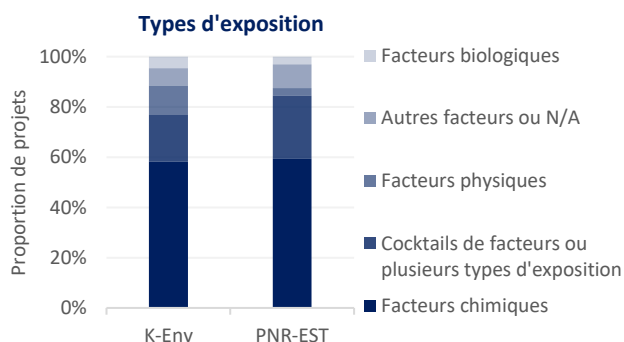
- Près de 10 % des projets ont trouvé un écho dans les médias nationaux, en lien avec l'intérêt de la société pour l'environnement.
- Un projet de recherche a été réalisé en association avec les parties prenantes (i.e., agriculteurs exposés).

Programmes K-Env et PNR-EST : quelle complémentarité ?

Durant la période 2012-2017, l'ITMO Cancer d'Aviesan a soutenu la recherche sur les cancers liés à l'environnement *via* son programme K-Env (43 projets) et sa participation au programme PNR-EST de l'Anses (32 projets). Ce dernier a pour objectif de soutenir des projets de recherche visant à « *développer de nouvelles méthodes et outils dans toutes les phases de l'analyse du risque [environnemental] pour la santé et pour les écosystèmes* », avec un intérêt particulier accordé aux sujets « *dont les résultats sont rapidement exploitables par les politiques publiques et permettent ainsi d'aboutir à des progrès durables dans le domaine de la santé humaine en population générale et au travail* ».

La comparaison permet de souligner la complémentarité entre les deux programmes et de détecter quelques recouvrements :

- seul le PNR-EST soutenait des études épidémiologiques descriptives ou relevant des sciences humaines et sociales (SHS), les autres champs de recherche étant en partie similaires entre les deux programmes ;
- les communautés-cibles étaient en majeure partie distinctes, puisque les 3/4 des lauréat.e.s du PNR-EST n'avaient pas soumis de projet au programme K-Env, et seul.e.s 6 % en avait été une fois au moins lauréat.e.s ;
- la recherche fondamentale était plus largement majoritaire dans le programme K-Env (77 % vs 56 %), le PNR-EST accueillant de son côté plus d'épidémiologie (34 % vs 23 %) et des SHS (10 % des projets) ;
- l'étude du risque chimique était également prépondérante (près de 60 % des projets) dans les deux



programmes, mais les facteurs de risque physiques étaient sensiblement plus abordés dans le programme K-Env (12 % vs 3 %), tandis que le PNR-EST a soutenu une proportion plus importante de travaux sur des coexpositions de divers types (25 % vs 19 %) ;

- de nouveaux outils et des mécanismes ont été élucidés dans les deux programmes, mais seul le PNR-EST a donné lieu à des descriptions d'associations exposition/cancer et à des éléments de type socioéconomique ;
- en lien avec la nature multidisciplinaire de la thématique, les domaines de publication étaient très variés dans les deux programmes. Des différences notables ont toutefois été observées, avec 5 fois plus de publications dans des revues généralistes pour les projets K-Env (35 % vs 7 %) et 3 fois plus en santé publique pour les projets PNR-EST (23 % vs 8 %). Les taux de publication par projet étaient quant à eux équivalents (1,3 et 1,6 pour le programme K-Env et le PNR-EST, respectivement).

