

Le programme de recherche Cartes d'Identité des Tumeurs® (CIT), dédié à la génomique des cancers, a été initié et est piloté par la Ligue depuis 2000. Il est entièrement financé par les Comités départementaux.

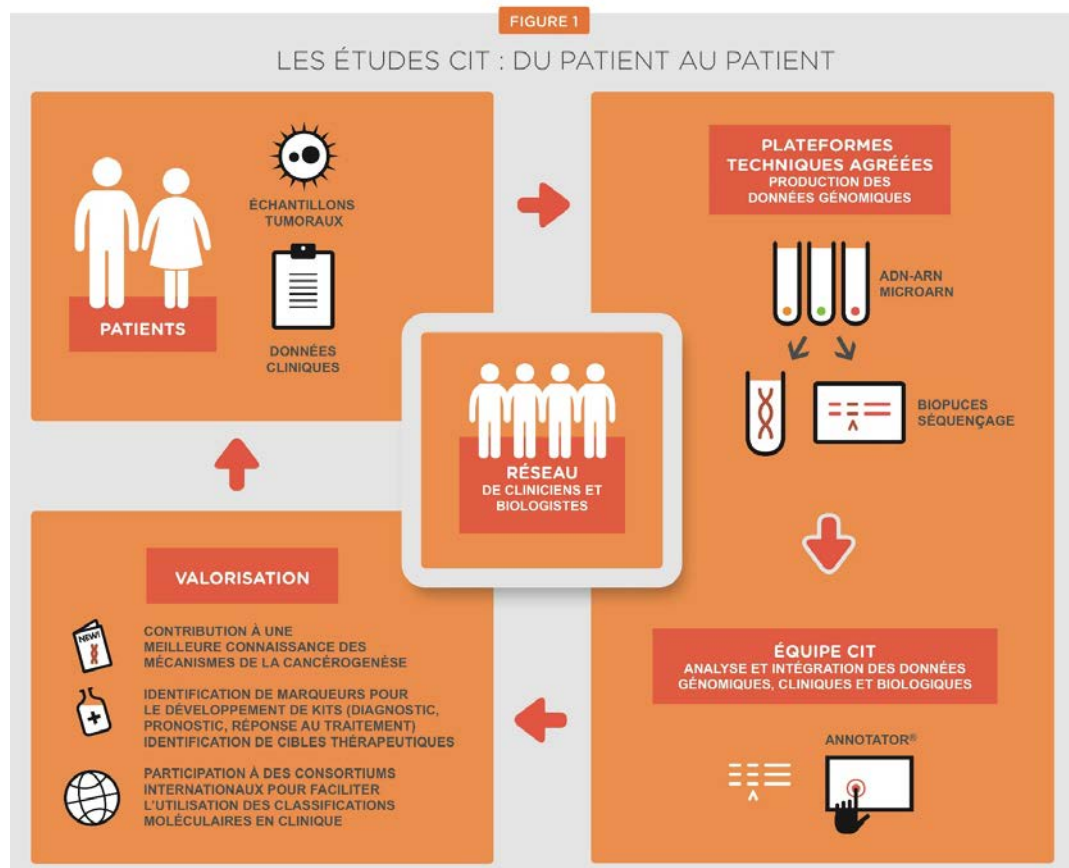
Son organisation originale permet de fédérer efficacement des équipes de chercheurs et de cliniciens, des ressources technologiques et des compétences réparties sur l'ensemble du territoire.

L'OBJECTIF DU PROGRAMME CIT

Le patrimoine génétique de chaque patient atteint de cancer influe sur l'évolution de sa maladie et sa sensibilité au traitement. Le programme CIT a comme premier objectif de dresser un «catalogue», le plus exhaustif possible, des anomalies génomiques par type de cancer. Pour ce faire, de très nombreux échantillons de tumeurs sont analysés au moyen de protocoles standardisés et validés. Une fois constitués, ces catalogues deviennent des outils précieux pour :

- préciser les contours de la maladie cancéreuse en identifiant des sous-types moléculaires homogènes de cancers (à l'image des classifications anatomopathologiques de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)) ;
- identifier les mécanismes oncogéniques à l'œuvre dans chaque sous-type moléculaire de cancer ;
- identifier des thérapies ou des cibles thérapeutiques adaptées, en fonction des mécanismes oncogéniques observés ;
- élaborer des kits moléculaires pour aider au diagnostic, prédire l'évolution de la maladie (pronostic) et prédire la réponse aux traitements.

Le programme CIT présente donc un double intérêt : il produit des informations utiles pour une meilleure connaissance des mécanismes de la cancérogenèse et contribue à accélérer le transfert «au lit du patient» des avancées dues à la génomique (voir figure 1).

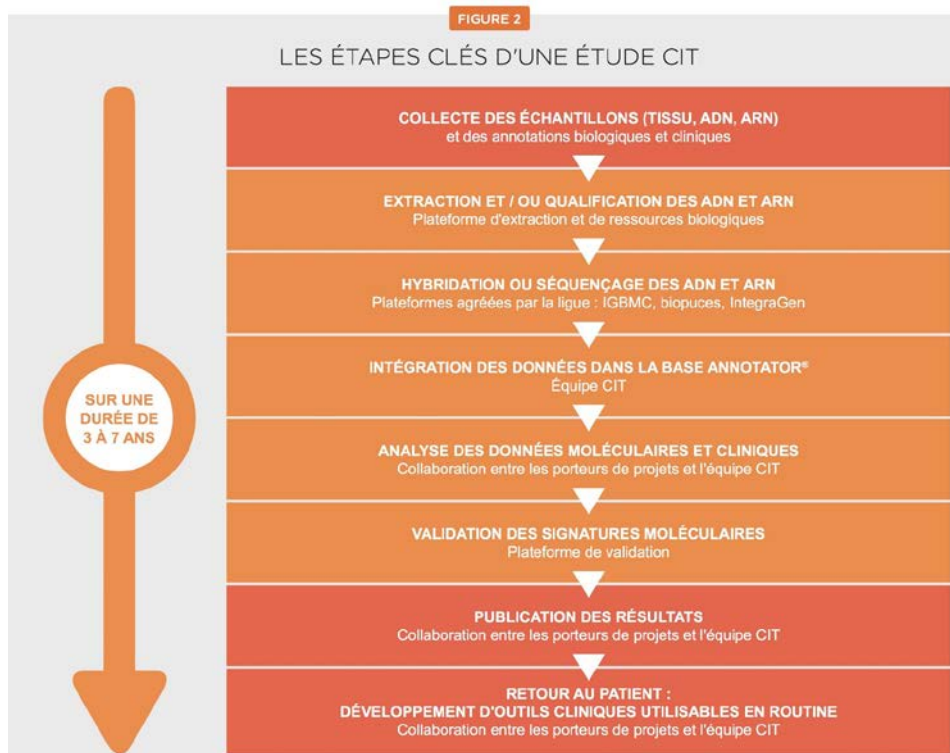


L'ORGANISATION DU PROGRAMME CIT

Dès sa conception, le programme CIT a impliqué pour la Ligue le financement de projets de recherche, à retombées cognitives et cliniques, mais également une participation directe à la réalisation de ces projets. Cet investissement a nécessité la mobilisation de moyens organisationnels et techniques importants dont :

- L'appel à des équipes de cliniciens et biologistes souhaitant entreprendre l'étude génomique de certaines tumeurs, avec une forte incitation de la Ligue à constituer des «**consortiums**» multicentriques s'intéressant à un type de cancer donné. Ainsi ont été constitués un consortium cancer du sein (sept équipes nationales) et un consortium cancer du côlon (cinq équipes nationales), stimulant des synergies indispensables. Au total, avec ou sans consortiums constitués, cette «mobilisation» a permis d'établir un **réseau impliquant plus de 100 équipes de cliniciens et biologistes** œuvrant dans plus de 60 établissements de soins ou de recherche répartis sur tout le territoire ;
- La mise en place ou la sélection, de **plateformes techniques** permettant de produire, de façon standardisée, des analyses moléculaires à haut débit de qualité pour étudier simultanément – ce qui fait l'originalité du programme CIT – la structure du génome, son mode d'expression et la régulation de cette expression ;
- La création, au sein de la Ligue, d'une **équipe de bioinformaticiens** (l'équipe CIT) pour prendre en charge la gestion de la base de données Annotator®, intégrant les données générées par le programme, et l'analyse des études moléculaires à haut débit en interaction étroite avec les cliniciens et biologistes porteurs des projets.

La mise en œuvre des projets de recherche dans le cadre de CIT s'appuie sur un **processus multi-étapes**, allant de la collecte des échantillons tumoraux jusqu'à la diffusion des résultats de leurs analyses et le transfert de ces résultats «au lit du patient». La **figure 2** présente l'enchaînement de ces différentes étapes qui, classiquement, se déroulent sur une durée de trois à sept ans. L'objectif ultime de ce processus est que les «signatures moléculaires» obtenues et validées puissent devenir des outils utilisables en routine dans les établissements de soins, afin d'aider les cliniciens à préciser le diagnostic et à préconiser un traitement adapté. Ce retour au patient constitue la raison d'être du programme CIT. Il est aujourd'hui largement dépendant des capacités des établissements de soins à intégrer le coût des outils créés grâce aux apports de la génomique.



LE BILAN DU PROGRAMME CIT en 2015

A ce jour, le bilan du programme CIT peut être présenté sous trois angles, nécessairement interdépendants : 1) le nombre et la nature des tumeurs étudiées, 2) le nombre, la qualité et la diffusion des publications et des connaissances produites et 3) les retombées cliniques engendrées.

1. LE NOMBRE DE TUMEURS ÉTUDIÉES

À la fin de l'année 2015, plus de 14 000 tumeurs, représentant vingt-cinq pathologies cancéreuses différentes ont été étudiées selon les critères du programme CIT (standardisation à toutes les étapes de l'étude, analyse intégrée des anomalies dans la structure et l'expression du génome). La répartition et le nombre des tumeurs étudiées sont présentés dans le **tableau 2**. Pour certaines de ces tumeurs, le programme CIT dispose des collections les plus importantes au niveau européen, et parfois mondial, en termes d'échantillons issus de patients distincts et ayant fait l'objet d'analyses selon des procédures standardisées tant au niveau des données génomiques que des annotations cliniques et biologiques. Par exemple, le programme CIT a permis d'étudier, de façon intégrée par cinq technologies «omiques» différentes, la plus grande cohorte mondiale de corticosurrénales et de tumeurs neuroendocrines - paragangliomes / phéochromocytomes - rassemblée par le réseau clinique coopérateur COMETE.

TABLEAU 2

NOMBRE & RÉPARTITION DES TUMEURS ANALYSÉES DEPUIS 2003

CANCERS DE L'ADULTE D'INCIDENCE FRÉQUENTE	80% du total des tumeurs analysées	CANCERS DE L'ADULTE D'INCIDENCE PLUS RARE	12% du total des tumeurs analysées	CANCERS DE L'ENFANT, DE L'ADOLESCENT ET DU JEUNE ADULTE	8% du total des tumeurs analysées
Leucémies	126	Sarcomes	403	Desmoïde	27
Colo-rectal	1 636	Glande surrénale	652	Hépatoblastome	72
Foie	1060	Desmoïde	175	Cerveau (gliomes)	50
Tête et cou	533	Mésothéliome	191	Lymphomes / myélomes	269
Sein	1795	Pancréas	60	Rein	112
Vessie / rein	716	Cholangiocarcinome	189	Sarcomes	576
Prostate	310			Glande surrénale	74
Lymphomes / myélomes	388				
Poumon	1077				
Cerveau / système nerveux	3692				
SOUS-TOTAL 11 333		SOUS-TOTAL 1 670		SOUS-TOTAL 1 180	
NOMBRE TOTAL DE TUMEURS : 14 183			NOMBRE TOTAL DE PATIENTS : 13 050		

2. LES PUBLICATIONS ET LA DIFFUSION DES CONNAISSANCES

Depuis 2005, le programme CIT a été à l'origine de 132 publications dans des revues internationales. Plus de la moitié ont été publiées dans les revues les plus citées, assurant une diffusion importante auprès des chercheurs et des cliniciens.

La diffusion des connaissances se fait également au moyen de séminaires, organisés par l'équipe CIT. En 2013, l'équipe CIT a initié une série de séminaires portant sur la génomique des cancers. Ces séminaires visent à favoriser les interactions entre chercheurs, cliniciens et bioinformaticiens de divers établissements publics pour accélérer le transfert en clinique des dernières avancées en génomique. Le dernier séminaire organisé en 2015, a porté sur l'importance des réponses immunitaires dans les cancers.

L'équipe CIT participe également à des congrès internationaux au cours desquels certaines avancées du programme CIT sont présentées, comme se fût par exemple le cas au **premier symposium international sur le cancer du pancréas** qui s'est tenu à Marseille en 2015.

3. LES RETOMBÉES CLINIQUES

De nombreux travaux menés par le programme CIT portent sur la classification histo-moléculaire des cancers. La classification histo-moléculaire apporte une définition plus précise de la maladie, en croisant les facteurs histologiques, cliniques et moléculaires. Elle permet un meilleur diagnostic, une connaissance affinée du pronostic et éventuellement l'identification de facteurs de risque.

La diffusion en pratique clinique d'une classification histo-moléculaire peut être favorisée par :

- La **production d'une classification histo-moléculaire consensus** par un groupe international d'experts (ex. OMS). Le programme CIT est ou a été impliqué dans la définition d'un consensus international pour les gliomes (OMS), les cancers basaloïdes du poumon (OMS), les cancers colorectaux, les cancers de la vessie et les cancers du foie.
- Certaines études CIT participent à **modifier la prise en charge thérapeutique** (décision de traiter / choix des traitements / surveillance) sur la base de marqueurs moléculaires. Sur ce plan, les retombées concrètes concernent actuellement les gliomes, les rhabdomyosarcomes et les cancers du sein.
- L'apport de **marqueurs ou de kits moléculaires** permettant un diagnostic fiable des sous-types histo-moléculaires. Les marqueurs ou kits moléculaires, découverts grâce au programme CIT pour les cancers basaloïdes du poumon, les gliomes et les corticosurrénales, sont actuellement utilisés en routine dans au moins un centre hospitalier. D'autres kits sont actuellement en cours de développement pour les cancers du côlon, du sein, du rein, des voies aérodigestives supérieures, de la vessie, les hépatoblastomes et des mésothéliomes. La validation sur cohorte prospective multi-centrique des marqueurs / kits moléculaires est un facteur important pour leur diffusion en clinique. De telles validations sont en cours ou programmées pour les kits concernant les gliomes, les corticosurrénales, les cancers colorectaux, ou encore les cancers du sein et de la vessie.

Plus d'informations sur la production scientifique programme CIT : <http://cit.ligue-cancer.net/>