

# 15 RECHERCHE

## 15.1. Auteurs

### INSTITUT NATIONAL DU CANCER (INC)

Guy Berchem  
Anne Drochon  
Nikolai Goncharenko  
Sophie Wehenkel

### LUXEMBOURG INSTITUTE OF HEALTH, DEPARTMENT OF POPULATION HEALTH

Manon Gantenbein, CIEC  
Laetitia Huiart

### COMITÉ NATIONAL D'ETHIQUE DE RECHERCHE (CNER)

Catherine Boisanté  
Malika Pailhès

### REMERCIEMENTS

#### Université du Luxembourg

Serge Haan

## 15.2. Recherche actuelle

La présentation des activités de recherche du domaine oncologique a été réalisée sur base des activités de recherche globale dans le domaine de la santé. Actuellement, plusieurs sources d'information sont disponibles au Luxembourg. L'extension du domaine de la recherche vers la recherche oncologique sera documentée et présentée avec une granularité plus importante dans les futurs rapports.

En termes de recherche, le Luxembourg a très longtemps été à la traîne derrière les autres pays européens. Les premières tentatives pour développer une recherche fondamentale en oncologie ont été faites par le Professeur Dicato au cours des années 80 avec l'établissement d'un laboratoire de recherche qui existe toujours actuellement et est dirigé maintenant par le Prof Marc Diederich: le Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire du Cancer (LBMCC).

En 1988, le Centre de Recherche Public de la Santé (CRP-Santé, prédécesseur du Luxembourg Institute of Health, LIH) a été fondé et s'est focalisé sur la recherche biomédicale en partenariat avec le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) et le Laboratoire National de la Santé (LNS), en dépit du manque d'entreprises pharmaceutiques et de cursus médical complet au Grand-Duché. La tâche principale du centre a été d'organiser et de coordonner la recherche sur la santé et encourager le transfert de connaissances vers les secteurs public et

*« Je vois la recherche en oncologie au Luxembourg comme une thématique très importante car la maladie du cancer est omniprésente et suscite un grand intérêt parmi la population. Les avantages d'avoir une recherche active dans le domaine englobant les différents volets de la recherche (de la recherche fondamentale vers la recherche appliquée et clinique) sont :*

- La possibilité d'organiser et d'orienter des projets spécifiques avec une stratégie (« bedside to bench to bedside ») en réunissant les différents acteurs et en traitant les aspects fondamentaux, translationnels ainsi que cliniques du problème en question. Les chemins de communications courts et la communication facile entre toutes les parties prenantes devraient nous permettre d'être très efficaces, même avec une masse critique plus petite que dans d'autres pays ;
- La présence d'une recherche active nourrit une communication constante envers le public et aide à sensibiliser la population. Mon impression est que l'intérêt de la population est plus prononcé si la communication est reliée à la recherche locale. »

**Dr Serge Haan**

Professeur en chimie biologique,  
Université du Luxembourg, juillet 2020

privé. L'un des principaux objectifs du CRP-Santé était de promouvoir la création de compétences dans divers domaines, notamment la virologie, l'immunologie, la recherche sur le cancer et la cardiologie. L'actuel département d'oncologie (DONC) du LIH est issu de deux laboratoires fondateurs, le Laboratoire d'oncologie expérimentale fondé en 2003 par le Prof Guy Berchem et le Laboratoire de neurooncologie NORLUX dirigé par les Professeurs Rolf Bjerkvig et Simone Niclou en 2004. Désormais, le Prof Simone Niclou dirige le DONC.

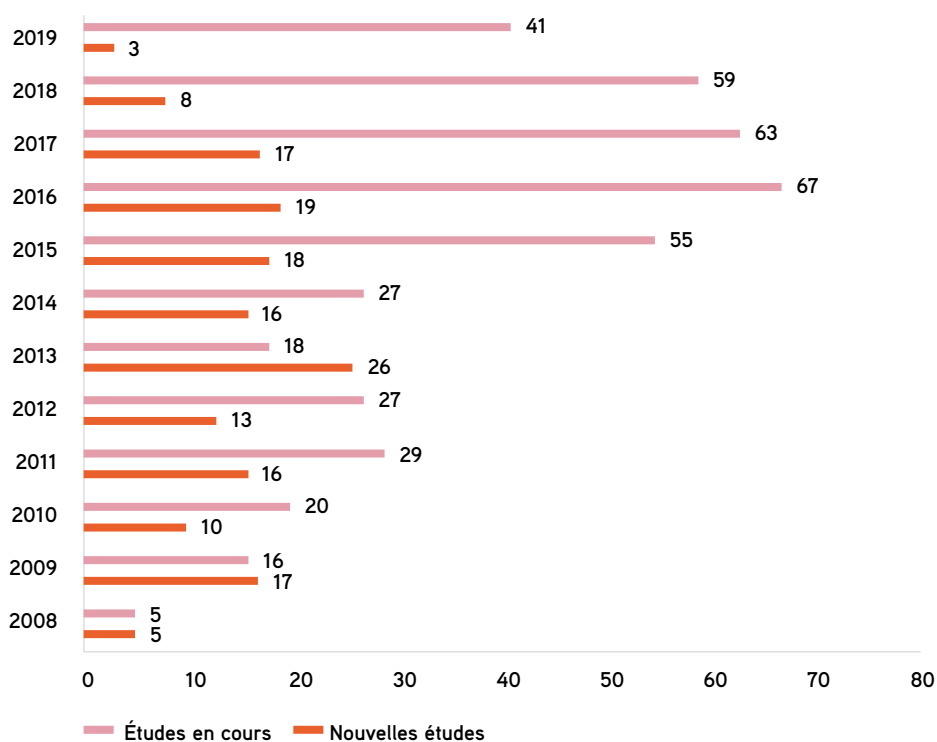
Le Fonds National de la Recherche (FNR) a aussi été créé par la loi du 31 mai 1999. La création du FNR a donné un nouvel élan à la recherche au Luxembourg. La principale tâche du FNR est de promouvoir la R&D dans le secteur public au niveau national. Depuis 2000, plusieurs programmes de recherche pluriannuels et ciblés ont été mis en place, dont un programme appelé BIOSAN visant à contribuer au renforcement qualitatif de la prévention, du dépistage et du traitement du cancer, des maladies cardiaques et vasculaires, ainsi

qu'au développement de nouvelles stratégies pour la modulation spécifique du système immunitaire.

En 2003, l'Université du Luxembourg a ensuite été fondée, d'où sont nés plusieurs laboratoires de recherche en oncologie centrés sur le cancer, comme la Faculté des sciences, de technologie et de médecine (FSTM) avec comme acteurs principaux les Professeurs Nelly Kieffer, Evelyne Friedrich, Iris Behrmann et Serge Haan.

En 2008, le gouvernement luxembourgeois a lancé le « Plan d'action pour les sciences et les technologies de la santé », un engagement en faveur de la création d'un centre d'excellence en recherche et développement biomédical au Luxembourg. Ce centre d'excellence reposait sur la création d'une biobanque, l'Integrated BioBank of Luxembourg (IBBL), du Centre luxembourgeois de biomédecine systémique (LCSB) ainsi que sur le lancement d'un vaste programme de lutte contre le cancer du poumon. Avec le soutien du ministère de la Recherche, du ministère de la Santé et du ministère

Figure 15.2-1 : Nouvelles études et études en cours au CIEC



de l'Économie, l'IBBL a ouvert ses portes deux ans plus tard, en février 2010. Cette biobanque est depuis devenue un acteur essentiel dans le domaine de la recherche biomédicale au Luxembourg, servant aussi bien les besoins de la recherche clinique que celle de la recherche fondamentale.

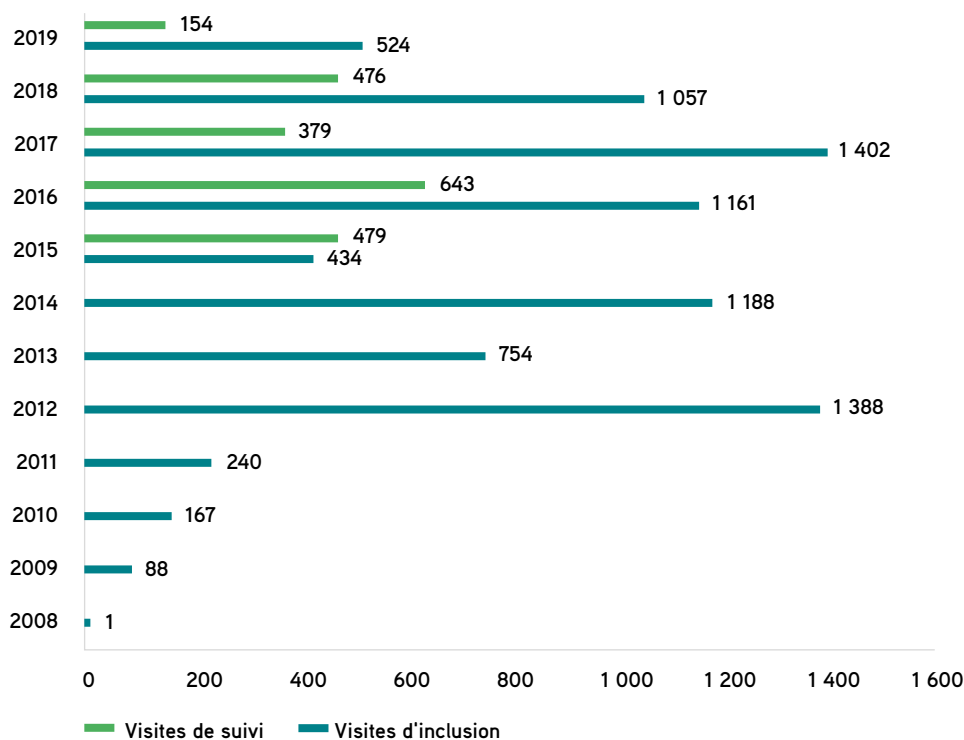
L'IBBL a commencé à collecter les premiers échantillons biologiques humains en septembre 2009. Fin 2013, plus de 195 000 échantillons avaient été collectés. Fin 2017, le nombre total d'échantillons de sang, de tissus, de salive, d'urine, de selles et de liquide céphalo-rachidien recueillis s'élevait à plus de 429 000.

La recherche clinique en cancérologie existant depuis les années 80 essentiellement au CHL, a connu un essor important avec l'établissement en 2008 du « Centre d'Investigation et d'Épidémiologie Clinique » (CIEC) au LIH.

Le CIEC a commencé ses activités en septembre 2008. Le CIEC est une unité de recherche clinique spécialisée dans la réalisation d'essais cliniques et de projets de recherche clinique académique dans tous les domaines de la médecine. L'unité du CIEC a pour objectif de promouvoir la recherche clinique universitaire et les essais cliniques parrainés par les sociétés de biotechnologie, de l'industrie pharmaceutique et des dispositifs médicaux, il se veut l'interface entre la recherche fondamentale et la recherche clinique (recherche translationnelle) afin de produire de nouvelles connaissances scientifiques et médicales.

Le CIEC a mis en place depuis sa création en 2008, 168 projets de recherche clinique soit en moyenne une quinzaine de projets par année sur les 11 dernières années (Figure 15.2-1).

Figure 15.2-2 : Participants dans des projets de recherche clinique coordonnés par le CIEC



Depuis sa création le CIEC a pu inclure un total de 8168 participants dans des projets de recherche clinique dont 1230 participants dans des projets cliniques en oncologie (Figure 15.2-2).

« La baisse des visites d'inclusion, importante comparée aux études toujours en cours, est un souci. Elle pourrait être due à la clôture d'études incluant un grand nombre de patients. Je pense aussi qu'après une phase d'ambiance de départ durant les 5 dernières années, le personnel clinique ne peut pas toujours maintenir l'investissement de temps nécessaire. Ceci pointe la nécessité d'avoir le personnel nécessaire pour pouvoir dédier du temps à la contribution à la recherche. »

**Dr Serge Haan**

Professeur en chimie biologique,  
Université du Luxembourg, juillet 2020

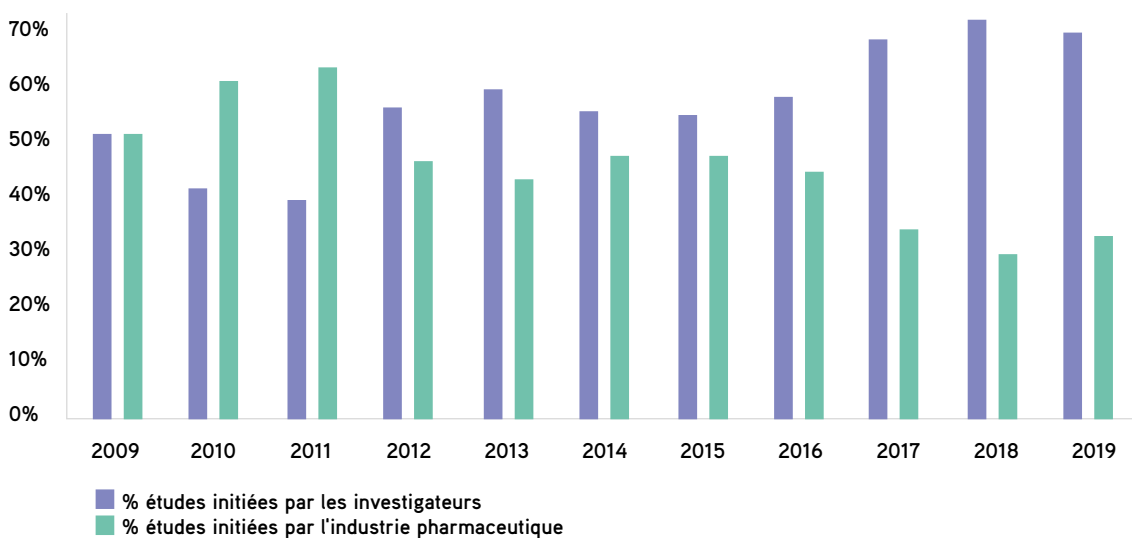
Un groupe de travail *ad hoc* consacré à l'élaboration et à la mise en œuvre d'activités de recherche biomédicale a notamment été mis en place dans le cadre du premier Plan National Cancer 2014-2018 coordonnant la consolidation des activités de recherche et supervisant la sélection de nouvelles initiatives.

L'Institut National du Cancer (INC) promeut le développement des recherches fondamentales, des recherches cliniques et des études des politiques de santé publique dans le domaine de la cancérologie, à travers sa collaboration avec divers instituts biomédicaux et des établissements hospitaliers au Luxembourg et à l'étranger.

Les études de recherche clinique menées au CIEC sont depuis quelques années majoritairement initiées par les investigateurs des différents hôpitaux et /ou instituts de recherche (Figure 15.2-3).

Toutes ces unités et laboratoires ont en fonction de leurs domaines acquis des compétences importantes, équivalentes à leurs homologues étrangers, au niveau international, produisant des publications de haut niveau, qui paraissent régulièrement dans des revues internationales reconnues.

Figure 15.2-3 : Essais sponsors vs académiques



30. Élaboré à partir de la liste des études soumises au CNER (Comité National d'Éthique de Recherche).

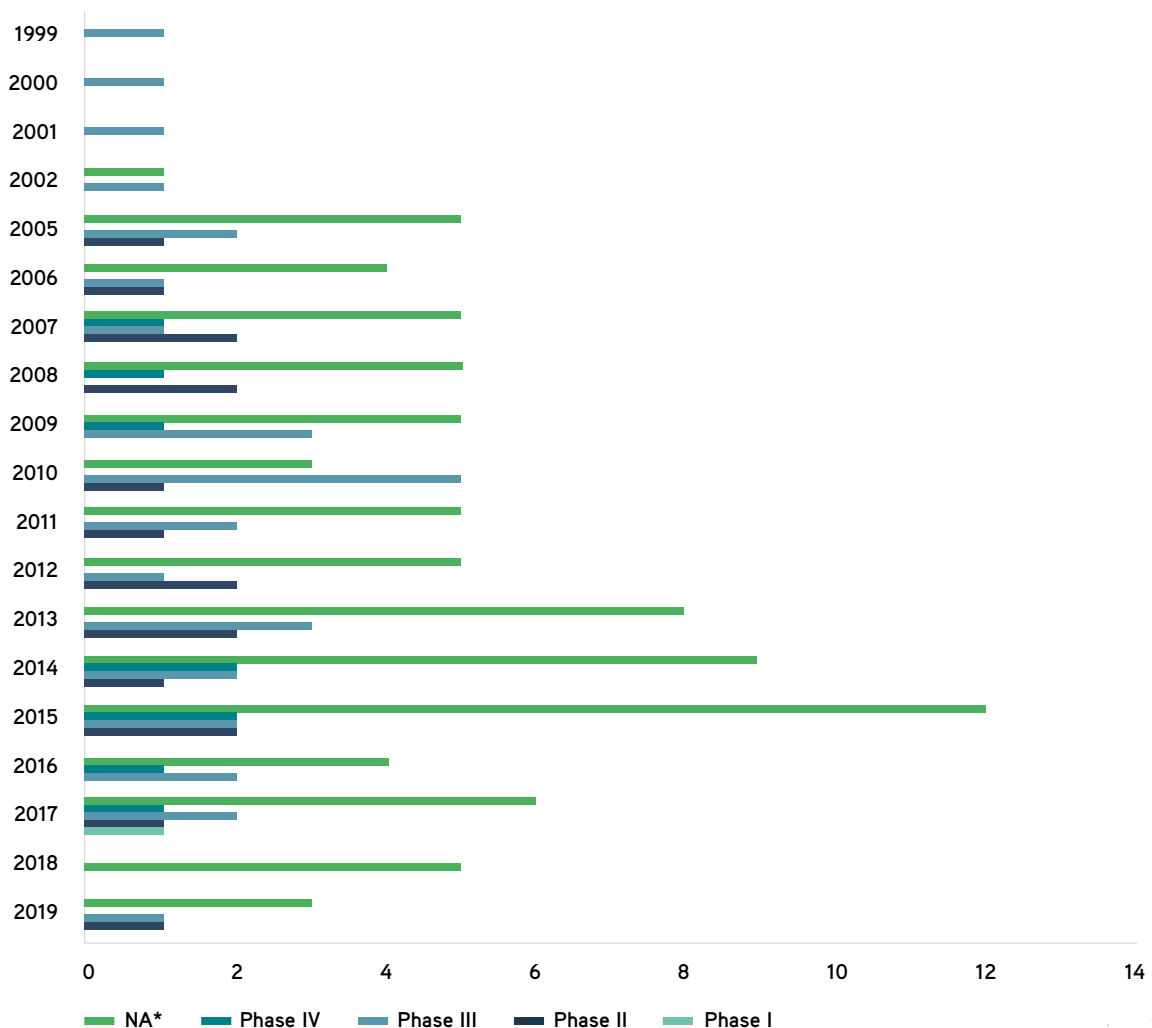
### 15.2.1 Données du CNER : études cliniques dans le domaine de l'onco-hématologie de 2000 à 2018<sup>30</sup>

Bien que des études cliniques aient été menées au Luxembourg avant 2000, nous avons choisi de débiter ce recueil en 2000 en raison du remplacement des différents comités d'éthique hospitaliers par le Comité National d'Éthique de Recherche (CNER), fondé le 17 juillet 2000 par arrêté ministériel.

Les figures 15.2-1 du CIEC, ainsi que 15.2.1-1 et 15.2.1-2 du CNER montrent les études et les essais au cours du

temps et en fonction de la phase (I, II, III ou IV). Pour les études observationnelles pures ou de laboratoire (recherche fondamentale) utilisant des échantillons de patients, ou les études pilotes, il n'y a pas lieu de parler de phase et elles ont été classées dans la catégorie « NA » (non applicable). On constate qu'au cours des années, le nombre global d'études suit une tendance positive. Cependant, à partir de 2015, on note une tendance à la diminution des nouveaux projets initiés par l'industrie pharmaceutique tandis que les projets initiés par les investigateurs augmentent (Figure 15.2-3).

**Figure 15.2.1-1 :** Nombre d'études cliniques en cancérologie qui ont reçu un avis éthique favorable du CNER par année (2000-2018)



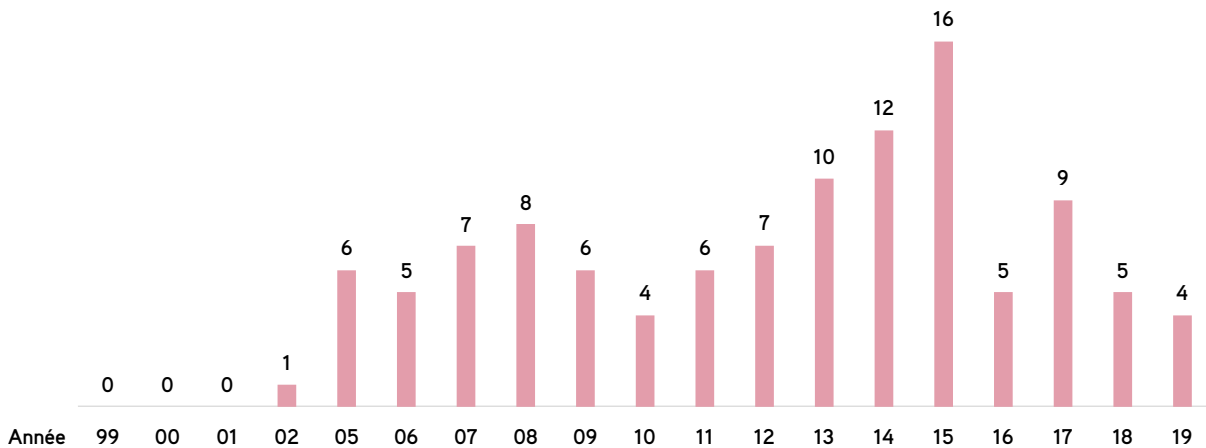
« Le rapport évoque une tendance à la diminution des projets depuis 2015. Je pense qu'il pourrait être un peu trop tôt pour adopter cette formulation. Avec l'apparition et la réorganisation de différents acteurs (p.ex. CIEC et IBBL) on a vu une soudaine et forte augmentation des études (Figure 15.2-1) depuis 2015, qui est un peu réduite mais toujours élevée en 2019. Il est à noter qu'il y a un décalage entre les avis du CNER et le début des études qui vont souvent avoir une durée de plusieurs années (surtout s'il s'agit d'études classées « NA » qui regroupent 58% des études). La diminution actuelle pourrait donc être due à une certaine saturation des capacités mais aussi à une certaine fluctuation périodique. Pour avoir plus de confiance dans quelques-unes des conclusions, on pourrait faire une étude auprès des chercheurs. Par exemple, on pourrait leur demander les raisons pourquoi ils ont soumis moins de projets au CNER durant une certaine période. Ceci aiderait à identifier si on fait face à des périodes avec une certaine « saturation » en projets etc.

Par ailleurs, durant 2019 (et 2020), des facteurs supplémentaires comme l'implémentation GDPR pourraient avoir eu un effet négatif sur l'initiation de nouveaux projets de recherche incluant des patients. L'interprétation de la diminution va être difficile, surtout avec l'interférence des paramètres comme GDPR et maintenant la crise du COVID-19. Finalement, l'interprétation de cette évolution profiterait aussi d'une comparaison avec le nombre de projets en oncologie soutenus par les différents organismes de financement de la recherche. »

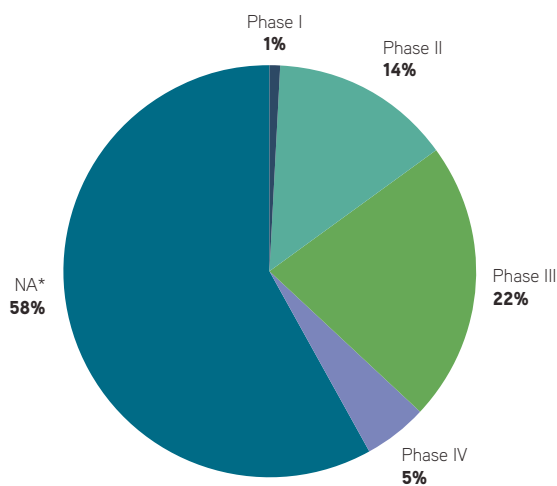
**Dr Serge Haan**

Professeur en chimie biologique,  
Université du Luxembourg, juillet 2020

**Figure 15.2.1-2 :** Nombre d'études cliniques en cancérologie qui ont reçu un avis éthique favorable du CNER par année (2000-2018)



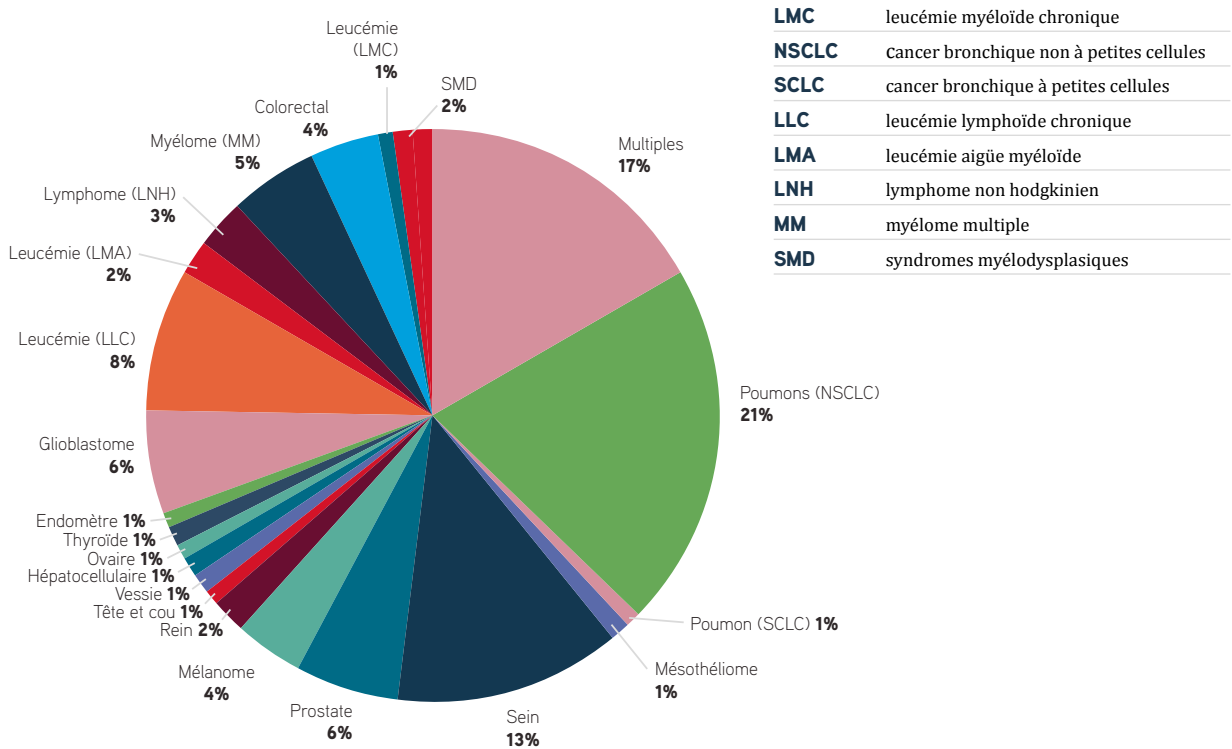
**Figure 15.2.1-3 :** Nombre d'études cliniques en cancérologie ayant reçus un avis favorable du CNER, par phase (2000-2018)



Sur la Figure 15.2.1-3, on voit bien que le nombre d'études de Phase I (phase qui suit directement la phase pré-clinique, généralement menées avec des volontaires sains) est très faible, et que la plupart des études sont classées « NA », car l'énorme majorité consiste en des études de laboratoire (recherche fondamentale) ou en des projets de collections tumorales utilisées en recherche. Les études de Phase II, menées avec des personnes malades, visent à déterminer la dose optimale et les effets secondaires et représentent 14% des études cliniques. Les études de phase III, menées avec un grand nombre de participants (plusieurs milliers) totalisent 20% des études. Elles sont souvent randomisées, et l'on y compare deux stratégies thérapeutiques (généralement traitements médicamenteux) ; elles peuvent mener à des changements d'attitudes thérapeutiques. Suivent enfin les études de post-marketing (Phase IV), qui sont souvent demandées par les autorités sanitaires, afin de collecter davantage de données évaluant la sécurité du nouveau médicament ayant reçu l'AMM, aussi appelés PASS (post authorization safety studies).

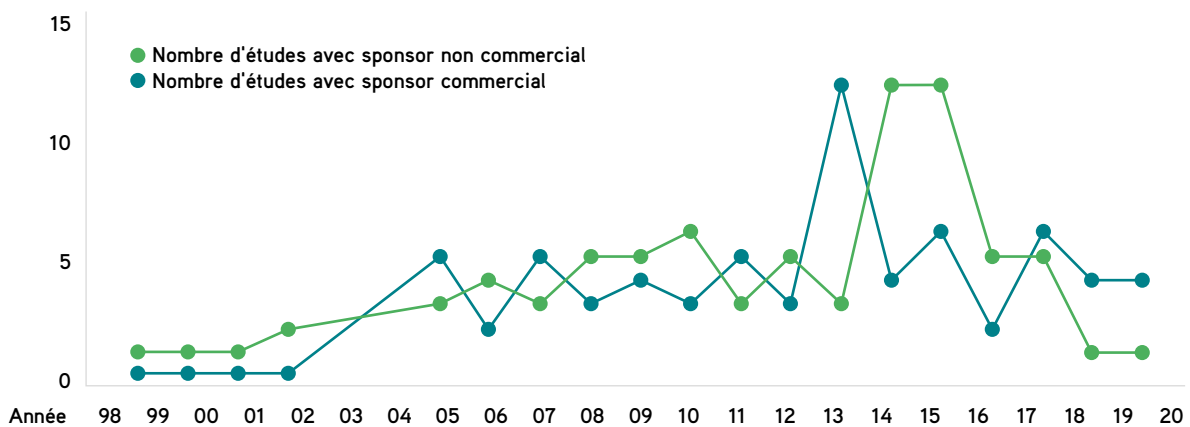
Cette catégorie inclut, en plus des projets de recherche, d'autres programmes et initiatives dans le domaine de l'oncologie pour lesquels le CNER a émis un avis favorable.

**Figure 15.2.1-4 : Nombre d'études cliniques en cancérologie ayant reçu un avis favorable du CNER, par pathologie (2000-2018)**



La Figure 15.2.1-4 montre bien que l'éventail des différentes pathologies étudiées au Luxembourg est assez large et couvre la plupart des domaines de l'oncologie et de l'hématologie.

**Figure 15.2.1-5 : Nombre d'études cliniques en cancérologie ayant reçu un avis favorable du CNER, par type de sponsor (académique vs industriel) (2000-2019). Le graphique montre le nombre de nouvelles demandes d'avis reçues par année**





En analysant la Figure 15.2.1-5, on peut se rendre compte que si le nombre des études sponsorisées par l'industrie pharmaceutique a connu une évolution constante de 2000 à 2015 (2013 étant une année particulière), c'est à partir de 2015 qu'une diminution claire est visible. Les causes potentielles de cette évolution sont discutées ci-dessous.

S'il est évident que la recherche contre le cancer a en général connu un essor au cours des 20 dernières années, on doit néanmoins constater qu'en ce qui concerne la recherche clinique, une stagnation, voire un certain recul se font sentir au cours des dernières années, et ceci bien que les structures capables de soutenir ce genre de recherche n'aient jamais été aussi performantes. Les raisons de ce recul sont probablement multiples, avec, en première position, une tendance globale de firmes pharmaceutiques à délocaliser les essais cliniques en Europe de l'Est, voire en Asie. Actuellement, et vu qu'en général le Luxembourg est lié à la Belgique en termes d'industrie pharmaceutique, le nombre de centres belges se résumant souvent à un seul, voire deux centres, il est clair que le Luxembourg n'est guère compétitif, surtout parce que des démarches supplémentaires sont nécessaires pour les firmes afin de pouvoir inclure le Luxembourg (avis du CNER et autorisation du ministre de la Santé à obtenir). Par ailleurs, le Luxembourg n'est souvent pas en mesure de pouvoir recruter de grands nombres de patients, vu son pool de patients évidemment restreint. Et enfin, le Luxembourg, en raison de ses coûts salariaux élevés, n'est pas plus attractif financièrement que les autres pays européens. Un autre problème se rajoute à ceux énumérés ci-dessus : au Luxembourg, il n'existe pas encore de système par lequel un chercheur clinicien peut obtenir du soutien pour son activité de recherche, si ce n'est en accord avec ses collègues qui vont alors couvrir ses activités cliniques à sa place. Tout repose donc sur une sorte de volontariat, qui n'offre pas une solution pérenne.

Il est néanmoins rassurant de voir que les études académiques et les études translationnelles ont l'air d'être en nette recrudescence. En ce qui concerne les autres études, un effort de publicité ou de « Nation branding » scientifique devra être réalisé. Nos laboratoires de recherche ainsi que nos structures de plus en plus efficaces seront certainement un atout dans cette entreprise.

### 15.3. Activités futures

Un nouveau groupe de travail, ciblant un éventail d'activités beaucoup plus ambitieux dans la recherche biomédicale dans le domaine de la cancérologie, est prévu dans le cadre du deuxième Plan National Cancer.

*« La coopération étroite entre les différents acteurs est primordiale pour avancer sur la recherche. Une telle concertation va assurer la masse critique et la combinaison des expertises nécessaires. Le développement d'une stratégie commune/coordonnée serait ma vision pour le futur. Elle devra engendrer les coopérations dans tous les aspects reliés à la recherche, c'est-à-dire depuis la formation du personnel scientifique et clinique jusqu'à la recherche en elle-même avec ses différents volets et finalement, une contribution commune à l'information et la sensibilisation de la population.*

*Cependant, quelques problèmes se posent comme par exemple :*

- Malgré le fait que les institutions sont très proches et ont une histoire de collaboration fructueuse, les chercheurs qui essayent de faire des projets impliquant plusieurs institutions/hôpitaux sont actuellement désavantagés. Le temps nécessaire à l'établissement des contrats entre les institutions a récemment atteint un degré insupportable qui peut même détruire les projets inter-institutionnels. Ceci est accentué par l'implémentation GDPR. Je vois un besoin urgent de résoudre ce problème pour ne pas détruire le développement des interactions entre nos institutions de recherche ainsi que les hôpitaux ;
- J'ai déjà adressé le problème des ressources nécessaires pour le personnel clinique dans les hôpitaux. Dans ce contexte, un développement du statut du médecin-chercheur sera important. »

**Dr Serge Haan**

Professeur en chimie biologique,  
Université du Luxembourg, juillet 2020

## 15.4. Défis importants

Afin d'assurer la compétitivité future dans les domaines de la recherche du Luxembourg aux niveaux européen et national, l'INC a défini trois thèmes principaux nécessitant des solutions pratiques dans l'avenir immédiat :

1. Le système de médecine libérale, axé principalement sur la prestation de soins aux patients, n'est pas toujours compatible avec le temps qu'un investigateur (ainsi que le personnel de soutien) peuvent ou doivent investir dans la recherche.
2. Un système qui couvrirait de manière proportionnée le temps des chercheurs cliniciens et des autres personnels de soutien (par exemple les infirmières spécialisées en recherche clinique) consacré à la recherche n'existe pas actuellement au Luxembourg. Il paraît également important de s'assurer que l'effectif de ce personnel soit suffisant pour couvrir les besoins, et qu'un budget hospitalier dédié soit libéré à la recherche. Grâce à la collaboration de divers organismes nationaux et du gouvernement, l'INC travaille au développement d'une solution fonctionnelle pour ces postes importants afin de concrétiser les promesses de recherche clinique.
3. Un financement national spécifique est nécessaire pour la recherche dans le domaine de l'oncologie. Actuellement, ce financement n'est fourni que par les fondations de lutte contre le cancer et les programmes globaux (couvrant tous les domaines de la science) du Fonds National de la Recherche.

*« Je pense que le Luxembourg a une chance unique de rassembler efficacement les acteurs autour de la recherche en établissant un environnement centré sur la coopération. Notre taille est idéale pour avoir une communication étroite et efficace. A mon avis, ceci présente un avantage majeur vis-à-vis de la compétition dans d'autres pays. Dans ce contexte, l'interaction entre les cliniciens et les chercheurs sera primordiale pour augmenter également les projets cliniques de phase I, qui représentent seulement 1% des projets. »*

**Dr Serge Haan**

Professeur en chimie biologique,  
Université du Luxembourg, juillet 2020