



RENCONTRES CANCÉROPÔLE NORD-OUEST
JOURNÉE INSTITUTIONNELLE ET INDUSTRIELLE
Du dépistage à l'innovation thérapeutique

Compte-Rendu de la Journée
du 13 octobre 2004



SOMMAIRE

INTRODUCTION	3	IMPLICATION DES ENTREPRISES DE L'INTERRÉGION DANS LE CNO	63
ÉMERGENCE DU CANCÉROPOLE NORD-OUEST « Du dépistage des tumeurs à l'innovation thérapeutique »		M. Bernard HECQUET, <i>Gérant de TERE0</i>	65
ALLOCUTIONS D'OUVERTURE	9	M. Emmanuel MAILLE, <i>Gérant de PROTEAXIS</i>	67
M. Philippe DOMY, <i>Président du G4, Directeur Général du Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens</i>	11	M ^{me} Florence SÉJOURNÉ, <i>Membre du Directoire de IT.Omics</i>	69
Professeur Pierre FORMSTECHE, <i>Directeur du Cancéropôle Nord-Ouest</i>	12	M. Bruno PELLETIER, <i>Directeur Médical chez Merck Lipha Santé</i>	73
M ^{me} Pascale BRIAND, <i>Déléguée de la Mission interministérielle pour la Lutte contre le Cancer</i>	14	M ^{me} Florence SÉJOURNÉ <i>Directeur des Opérations et Membre du Directoire de GENFIT</i>	77
M. Claude GEWERC, <i>Président du Conseil régional de Picardie</i>	17		
M. Pierre MIRABAUD, <i>Préfet de la Région Picardie</i>	18		
Conférence de presse	21		
PRÉSENTATION DES PLATEFORMES DU CANCÉROPOLE NORD-OUEST	27		
LES TUMOROTHÈQUES	29		
DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE DES FORMES HÉRÉDITAIRES DE CANCER	35		
LA PLATEFORME BIOPUCES	45		
LES BIOTHÉRAPIES	57		

ÉMERGENCE
DU CANCÉROPÔLE
NORD-OUEST

« Du dépistage des
tumeurs à l'innovation
thérapeutique »

Une des grandes mesures du plan de lutte contre le cancer, lancé en 2003 à la demande du Président de la République, était de donner un nouvel élan à l'effort de recherche en promouvant l'émergence de **"cancéropôles"**, structures d'animation et de coordination établies à l'échelle d'une région ou d'un groupe de régions.

Après appel d'offres national et évaluation, sept cancéropôles ont été financés en juillet 2003, avec pour vocation d'assurer la coordination opérationnelle de projets issus des équipes de recherche labellisées, des services de soins orientés vers l'innovation et des plates-formes technologiques.

Le **Cancéropôle Nord-Ouest**, dirigé par le Professeur Pierre Formstecher, de l'Université de Lille 2, couvre les Régions Nord-Pas-de-Calais, Picardie, Haute et Basse Normandie. Il est le seul à avoir affiché une dimension européenne, avec la participation au projet de l'Hôpital Erasme de Bruxelles et l'Université Libre de Bruxelles.

LA GENÈSE DU PROJET

Les Régions Nord-Pas-de-Calais, Picardie, Haute et Basse Normandie représentent un bassin de population de près de 10 millions d'habitants, dont les taux de mortalité et morbidité par cancer sont particulièrement élevés. Ces quatre régions disposent de plusieurs atouts pour participer à la mobilisation nationale contre le cancer :

- un potentiel scientifique et clinique reconnu dans plusieurs domaines importants de la recherche sur le cancer
- le développement de nombreuses plates-formes technologiques
- la proximité de l'Angleterre et de la Belgique, facilitant les collaborations internationales

- l'alliance stratégique nouée dès 2002 par les CHU d'Amiens, de Caen, de Lille et de Rouen, sous le label G4, afin de favoriser l'émergence de projets communs pour la formation, les soins, la recherche et l'innovation médicale.

Les Centres Régionaux de Lutte contre le Cancer (CRLCC) de Caen, Lille et Rouen, les Universités, l'Inserm et le CNRS se sont rapidement rassemblés autour d'un objectif commun : développer une recherche au service du malade, permettant l'optimisation de la prévention, du dépistage, du diagnostic et du traitement des cancers.

L'inventaire du potentiel de recherche de l'Interrégion a été réalisé, ses points forts identifiés et le thème fédérateur « Du dépistage des tumeurs à l'innovation thérapeutique » a été retenu.

LE POTENTIEL DE RECHERCHE DU CANCÉROPOLE NORD OUEST (CNO)

Le Cancéropôle Nord-Ouest compte 27 formations de recherche labellisées (8 Inserm, 6 CNRS, 11 Universitaires, 2 CRLCC), soit 476 personnes. Ces formations regroupent un total de 45 équipes travaillant sur le cancer en partenariat avec 26 services cliniques et 18 laboratoires hospitaliers. Les points forts de cet ensemble sont les suivants :

- L'importance du recrutement de certains cancers : cancers colo-rectaux et de l'œsophage, cancers du sein, cancers bronchiques, lymphomes et tumeurs de la vessie ;
- L'expertise de ses équipes épidémiologiques et cliniques dans le domaine de la détection précoce des tumeurs, de la définition des paramètres pronostiques et de l'optimisation des protocoles thérapeutiques ;
- La mise en place de tumorothèques

labellisées par le Ministère de la Santé ;

- Les centres de ressources biologiques reconnus par l'Inserm ;
- Les nombreuses équipes de recherche labellisées ayant une activité reconnue dans les domaines :

- de la recherche fondamentale (oncogènes, gènes suppresseurs de tumeurs, bases moléculaires des lymphomes, cancéro-génèse et invasion tumorale, récepteurs et transduction des signaux) ;
- de la recherche diagnostique focalisée en particulier sur les prédispositions héréditaires aux cancers et la caractérisation de nouvelles anomalies génétiques acquises ;
- de la recherche thérapeutique (pharmacochimie, mécanisme d'action des agents anticancéreux, identification des cibles, caractérisation des mécanismes de résistance à la chimiothérapie).

6

- L'existence de nombreuses plates-formes technologiques, dont celles de la Génopole de Lille permettant notamment l'utilisation des technologies de la génomique (puces à ADN, Carte d'Identité des Tumeurs) et de la protéomique. Des plates-formes de recherche en imagerie cellulaire équipées en microdissection laser et des laboratoires hospitaliers de génétique des tumeurs complètent le dispositif. Un potentiel intéressant existe aussi dans le domaine de la chimie thérapeutique (plate-forme de synthèse de molécules, mise au point de tests de criblage).
- L'innovation technologique développée par les laboratoires de biologie moléculaire dans l'analyse des altérations génétiques liées aux cancers et par les Centres Régionaux de Lutte contre le Cancer dans le domaine de l'imagerie médicale et de la radiothérapie ;

- La mise en place d'une collaboration avec des équipes cliniques et fondamentales de Bruxelles ayant une grande expertise de la mise au point et de la réalisation d'essais cliniques en immunothérapie antitumorale ;
- Les activités d'un réseau d'entreprises, et en particulier de jeunes entreprises innovantes actives dans les secteurs des biotech et du matériel médical, localisées principalement au sein du pôle santé lillois.

LES OBJECTIFS DU CANCÉROPOLE

Le développement du Cancéropôle Nord-Ouest est orienté par six grands objectifs :

- 1- Organiser en réseau les plates-formes technologiques, les tumorothèques et les centres de ressources biologiques (CRB) de l'Interrégion.
- 2- Mettre en œuvre des programmes de recherche en réseaux multidisciplinaires exploitant toutes les compétences des équipes régionales et les possibilités offertes par les plates-formes technologiques, notamment pour l'analyse des tumeurs (microdissection laser, analyses génomiques et protéomiques)
- 3- Initier des actions de formation spécifiques, indispensables à la réalisation des projets et à la mobilisation des cliniciens.
- 4- Valoriser les résultats de la recherche, tant dans le domaine des outils diagnostiques que dans celui de l'innovation thérapeutique, en utilisant notamment les possibilités offertes par Eurasanté.
- 5- Assurer la visibilité du cancéropôle, par des collaborations nationales et internationales.
- 6- Établir une dimension transfrontalière et européenne.

ALLOCUTIONS D'OUVERTURE

M. Philippe DOMY,
Président du G4, Directeur Général
du Centre Hospitalier Universitaire
d'Amiens

Le G4 est un groupement de coopération sanitaire rassemblant les quatre CHU du nord-ouest de la France. Il accueille aujourd'hui au Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens la première manifestation officielle du Cancéropôle Nord-Ouest.

Afin d'élever la qualification scientifique de nos établissements et de renforcer l'attractivité de nos régions auprès des médecins spécialistes, le G4 fédère les énergies de quatre CHU, au niveau de la formation, de la recherche biomédicale, des biotechnologies et des plateaux techniques.

L'appel à projets du plan national de lutte contre le cancer promu par le Président de la République constituait à ce titre un projet à la dimension de ce regroupement de compétences auquel se sont naturellement associés les Centres de Lutte Contre le Cancer de Lille (CLCC), de Rouen et de Caen ainsi que l'hôpital Erasme de l'Université libre de Bruxelles.

Le plan national de lutte contre le cancer comporte plusieurs axes visant à améliorer la qualité des soins, avec :

- Le développement de la prévention, de l'information et de l'éducation du patient
- L'égalité de l'accès aux soins et aux traitements
- La meilleure prise en charge des conséquences psychologiques de la pathologie pour les patients
- L'amélioration de la productivité et de la pertinence de la recherche médicale

Constitué en réponse à cet appel à projets, le Cancéropôle Nord-Ouest, sous la direction

du Professeur Pierre Formstecher, travaille aujourd'hui à fédérer les travaux de 27 formations labellisées, près de 45 équipes scientifiques, plus de 70 services d'application et presque 500 scientifiques.

En ma double qualité de directeur général de CHU et de président du G4, je souhaite que cette première journée de travaux permette de faire mieux connaître le Cancéropôle auprès de nos partenaires industriels, des institutions, des collectivités territoriales et du grand public.

Professeur Pierre FORMSTECHE,
Directeur du Cancéropôle Nord-Ouest

La France compte aujourd'hui sept Cancéropôles interrégionaux. Le Cancéropôle Nord-Ouest (CNO) recouvre quatre régions qui abritent une population de près de 10 millions d'habitants particulièrement touchée par le cancer, avec une incidence et une surmortalité très élevée de la pathologie. Pour relever ce défi de santé publique, le Cancéropôle Nord-Ouest possède de nombreux atouts :

- Un potentiel scientifique, clinique et épidémiologique important
- Les outils d'exploration génomique et protéomique de la Génopole de Lille
- Les plates-formes labellisées (tumorothèques, oncogénétique, etc.)
- Une forte ouverture internationale, vers la Belgique et l'Angleterre
- Une collaboration hospitalière structurée autour du G4

Le Cancéropôle a pour objectif général de dynamiser la recherche sur le cancer en la rapprochant du malade et en accélérant le passage des percées fondamentales aux applications pratiques. En pratique il s'agit de créer une interface efficace entre la pratique clinique, la recherche biologique et la valorisation technologique, dans une approche centrée sur l'intérêt des patients.

Cet objectif a rapidement appelé la définition d'actions prioritaires :

- Définir les grands axes de recherche fédérateurs dans le domaine du cancer
- Mettre en œuvre un réseau efficace de plates-formes technologiques (tumorothèques, génomique, etc.)

Pour la recherche, le Cancéropôle Nord-Ouest (CNO) compte environ 500 personnes,

41 plates-formes et 50 équipes participantes (CNRS, INSERM, équipes universitaires, services hospitaliers et Centres de Lutte Contre le Cancer). S'y ajoutent une dizaine d'entreprises de biotechnologie qui sont autant de partenaires potentiels.

La mise en place des tumorothèques du CNO va permettre un accès à de grandes séries de prélèvements tumoraux annotés, dont l'analyse va jouer un rôle essentiel pour la mise au point et la validation de nouveaux marqueurs diagnostiques et pronostiques ainsi que pour l'amélioration des choix thérapeutiques. De manière générale l'innovation thérapeutique est un domaine dans lequel le CNO va se positionner.

Six axes fédérateurs de recherche ont été identifiés :

- 1 - Phases précoces du cancer**
- 2 - Nouveaux marqueurs pronostiques des hémopathies malignes**
- 3 - Nouvelles stratégies de chimiothérapie des cancers épithéliaux**
- 4 - Nouveaux marqueurs et cibles thérapeutiques des cancers hormonodépendants**
- 5 - Traitement biologique du cancer par immunothérapie cellulaire et génique**
- 6 - Ciblage multimodalités en radiothérapie conformationnelle**

Le défi posé est d'amener les différents acteurs à travailler de façon interdisciplinaire et d'identifier les complémentarités de compétences à l'intérieur du vaste ensemble interrégional constitué par le Cancéropôle.

Des compétences spécifiques dans des domaines clés existent en effet dans chacun des grands sites régionaux du CNO et seront utilisées pour le développement des axes fédérateurs.

On peut citer :

- Le potentiel en physique nucléaire de la région de Caen (Ganil, Laria, Ciril) dans les projets de radiothérapie
- L'expertise épidémiologique des équipes de Basse-Normandie, dont la diffusion est souhaitable pour l'ensemble de nos régions
- L'expertise d'Amiens dans le domaine des Centres de Ressources Biologiques.
- Le partenariat avec l'hôpital Erasme et l'ULB dans le domaine de la thérapie cellulaire

Le Cancéropôle, en organisant et en dynamisant la recherche interrégionale sur le cancer, devrait attirer de nouveaux talents et susciter des vocations de recherche clinique parmi les médecins, notamment les oncologues, trop peu nombreux dans l'interrégion.

Au niveau de la valorisation et du transfert technologique, le Cancéropôle permettra d'associer les acteurs privés (start-ups et grands laboratoires pharmaceutiques).

Point essentiel, le Cancéropôle ne doit pas limiter son action à la simple structuration de réponses aux appels d'offres nationaux lancés par les Ministères et dans l'avenir par l'Institut National du Cancer, il doit permettre de développer une véritable stratégie scientifique propre, associant tous ses partenaires, et en particulier les Régions.

M^{me} Pascale BRIAND,
Déléguée de la Mission inter-
ministérielle pour la Lutte contre
le Cancer

Engagé depuis dix-huit mois, le Plan Cancer connaît d'ores et déjà des avancées significatives en matière de prévention et de dépistage, domaines où la France accuse un retard important.

La lutte engagée contre le tabagisme montre déjà des résultats impressionnants : l'augmentation des prix du tabac (+42 %) associée à une aide au sevrage a permis de diminuer de 12 % en moyenne le nombre de fumeurs et d'augmenter le nombre de personnes prises en charge de près de 40 %.

Cette politique efficace est soutenue par de grandes campagnes d'information ayant pour cible deux populations à risques : les jeunes et les femmes. On observe déjà chez ces populations une diminution du nombre de fumeurs de 18 %, avec un objectif à terme de 30 %. Le tabagisme passif fait aussi l'objet d'une action spécifique.

La prévention s'étend aussi aux excès de consommation d'alcool, aux cancers d'origine environnementale et aux risques professionnels, dans le cadre du plan « Cancer », mais aussi des plans « Santé-Environnement » et « Santé au Travail ».

Le dépistage fait aussi parti de nos priorités. Nous souhaitons par exemple porter le taux de participation des femmes au dépistage du cancer du sein de 33 % à 80 %. D'ambitieuses politiques de sensibilisation sont également menées pour le dépistage du cancer du col de l'utérus et du cancer colorectal.

Nous devons l'efficacité de ces actions à la très large mobilisation des acteurs sur le terrain

et au pilotage précis de quelque 200 actions au niveau des comités régionaux de pilotage du Plan Cancer, placés sous la présidence des Préfets.

Le comité de pilotage Midi-Pyrénées a, par exemple, identifié précisément près de 700 acteurs impliqués dans la lutte contre le cancer, et défini près de 1 200 actions, qui viennent alimenter un véritable tableau de bord de la lutte contre le cancer. Chacune des actions est pilotée par un acteur responsable, qui assure la mise en synergie des différents intervenants, le décloisonnement et la coordination nécessaires.

L'organisation des soins et l'accompagnement des patients ont fait l'objet en 2003 et 2004 de travaux préparatoires visant à assurer l'équité d'accès à des soins de qualité et à améliorer la qualité de vie des patients, pendant et après la maladie.

L'équité d'accès à des soins de qualité nécessite un ensemble de mesures rassemblées aujourd'hui dans une circulaire qui va guider l'élaboration des schémas régionaux d'organisation sanitaire de 3^e génération. Cette circulaire précise le rôle des réseaux régionaux de cancérologie et leur articulation nécessaire avec les réseaux de bassin de vie, pour assurer la continuité des soins entre l'hôpital et la médecine de ville.

La concertation pluridisciplinaire se met en place, à l'échelle des grands établissements, mais aussi des centres de soins de plus petite taille, regroupés en sites cohérents.

Les pôles régionaux de cancérologie s'organisent, avec l'objectif d'une coordination maximale entre les établissements de recours (CHU, CLCC) et établissements privés, pour le développement des soins, de la recherche et de la formation.

L'objectif est de donner aux patients une parfaite lisibilité sur l'ensemble du dispositif, pour assurer l'équité d'accès à des soins de qualité.

2005 verra ainsi la traduction en termes réglementaires de l'organisation des soins. Les autorisations d'exercice en cancérologie feront l'objet d'un décret en début d'année, pour définir et préciser notamment l'exercice de la chirurgie dans le domaine de la cancérologie.

Assurer l'équité d'accès à des soins de qualité, c'est aussi raccourcir les délais d'accès aux grands équipements, d'imagerie et de radiothérapie notamment. Nous avons rattrapé aujourd'hui le retard d'équipement en Tomographes à Émission de Positons (TEP), avec au moins un TEP par région à la fin 2004 (40 TEP opérationnels et 24 autres en cours d'installation). Les délais d'accès aux équipements d'IRM, ont déjà été réduits de 12 jours pour atteindre 31 jours, un résultat très proche de notre objectif de 30 jours.

Le Plan Cancer vise aussi à redéfinir l'accompagnement du patient, dès le diagnostic et l'annonce de la pathologie, avec la mise à disposition d'une équipe soignante complète et la définition d'un parcours de soins personnalisés.

Le Plan Cancer est aussi la tête de file de la mise en œuvre du Dossier Médical Partagé, avec des expérimentations menées dans quatre régions (Pays-de-Loire, Basse Normandie, Aquitaine et Réunion). Ces expérimentations font l'objet d'une évaluation avant généralisation et d'une information rapide des établissements qui ne participent pas au dispositif expérimental.

Le Plan Cancer travaille aussi à l'amélioration des conditions de réinsertion professionnelle en collaboration avec les entreprises et

les directions régionales du travail. Dans le cadre de la convention Belorgey, l'information sur l'accès aux prêts et aux assurances, pour les patients atteints de cancers est aussi une priorité. La Fédération Française des Banques a rédigé un fascicule présentant de façon détaillée et claire cette convention. Une large diffusion en est faite non seulement au niveau des banques, mais aussi dans les établissements de soins et par les associations de patients.

Pour la formation et la recherche, la structuration des Cancéropôles est un élément extrêmement important du Plan Cancer. Ces structures permettent aujourd'hui un changement de culture autour d'axes fédérateurs de recherche et d'une logique de projet où les évaluations sont précises et permanentes. La logique de projet devrait impulser une dynamique de résultats, qui permet d'exprimer au mieux l'excellence des équipes de recherche associées.

Pour les industriels et éventuels financeurs, la clarification des objectifs de recherche est importante : elle assure une cohérence des moyens humains et budgétaires engagés.

Les Cancéropôles sont également très importants pour le développement de la recherche clinique avec un objectif d'intégrer 10 à 15 % des patients dans des essais thérapeutiques.

16,5 millions d'euros ont été apportés lors de la phase d'émergence, en 2003. Le ministère de la Santé et le ministère de la Recherche apportent aujourd'hui 17,8 millions d'Euros sur des projets où le continuum entre recherche cognitive et recherche clinique, le partenariat public/privé sont intégrés et permettent d'accélérer l'innovation thérapeutique.

Cette structuration donne aussi une visibilité internationale, dont le Cancéropôle Nord-Ouest a d'ailleurs immédiatement profité.

M. Claude GEWERC,
Président du Conseil régional
de Picardie.

Ses conséquences sociales, et notamment professionnelles, font du cancer une maladie pas comme les autres. Outre les souffrances qu'elle inflige, cette pathologie change le regard des autres. Nous devons aujourd'hui combattre la maladie mais aussi sa représentation et les comportements irrationnels qui nuisent à son traitement et sa prévention.

Cette maladie s'inscrit différemment selon les territoires. Les populations de la Picardie et plus généralement celles du nord-ouest de la France figurent parmi les plus touchées. Ce simple constat justifie la mobilisation de la Région à vos côtés.

Notre présence aujourd'hui est le symbole d'une volonté commune de lutte contre le cancer. Les régions Picardie, Haute et Basse-Normandie et Nord Pas de Calais ne peuvent que se féliciter du travail en commun de leurs CHU et de leurs équipes de recherche, ainsi que de leur association avec la Belgique.

La construction du Cancéropôle Nord-Ouest représente un enjeu scientifique capital pour la Picardie, et notamment pour le CHU d'Amiens et l'Université de Picardie Jules Verne. La formation récente d'une équipe de recherche reconnue par l'INSERM entre le CHU et l'UPJV sur les problèmes d'immunologie et de cancérogenèse en est un exemple frappant.

Le Cancéropôle Nord-Ouest est une opportunité unique pour nos régions de prendre leur place légitime dans la grande cause nationale voulue par le Président de la République. Le Conseil Régional de Picardie saura lui apporter son soutien et sa détermination.

M. Pierre MIRABAUD,
Préfet de la Région Picardie, Préfet
de la Somme.

Le lancement officiel du Cancéropôle est un acte important qui montre notre attachement à la réussite d'un projet essentiel pour nos populations.

La Picardie, comme le Nord Pas-de-Calais et la Haute-Normandie, est particulièrement touchée par le fléau du cancer. Nos territoires forment le trio de tête des régions les plus atteintes, que l'on apprécie la situation par les taux d'incidence, les taux de mortalité ou les taux de mortalité prématurée. Le cancer est d'ailleurs une priorité affirmée des programmes régionaux de santé, depuis 1998 dans le Nord Pas-de-Calais, depuis 2000 en Picardie, 2001 en Haute-Normandie et 2002 pour la Basse-Normandie.

En Picardie, l'incidence des cancers a augmenté de 18 % au cours des années 1990, alors que la mortalité diminuait de 9 %. Le programme régional de santé (PRS) a mis l'accent sur la prévention et l'accompagnement psychologique et social des patients. L'organisation des soins et la recherche ont été eux abordés dans le cadre du schéma régional d'organisation sanitaire (SROS).

En l'absence de Centre de Lutte contre le Cancer (CLCC) en Picardie, il revient au CHU d'Amiens d'être le fer de lance de la recherche en cancérologie de notre région. L'organisation à Amiens de ces premières rencontres du Cancéropôle Nord-Ouest, montre à ce titre la volonté de ces quatre régions de relever solidairement l'important défi de la lutte contre le cancer.

La création du Cancéropôle Nord-Ouest à l'initiative du G4 répond à plusieurs problématiques majeures :

- Coordination des programmes de recherche pour accélérer le transfert de la connaissance scientifique vers des applications thérapeutiques au bénéfice des patients
- Association du monde industriel au programme de recherche, qui favorise les collaborations public/privé et le transfert des savoirs vers la définition de nouvelles pratiques de soins.
- Capacités renouvelées de formation de médecins oncologues, spécialité actuellement peu investie par les internes en médecine
- Implantation accrue de praticiens dans des régions où la densité médicale, actuelle et future, reste préoccupante

La coopération avec l'hôpital universitaire Erasme de Bruxelles perpétue l'esprit de collaboration qui existe depuis longtemps entre nos deux pays et assure au Cancéropôle une dimension internationale très sollicitée par l'Union européenne, ce qui devrait en faciliter le financement.

Pour la Picardie, le nouveau cadre organisationnel de la recherche contre le cancer vient opportunément compléter les dynamiques de l'organisation des soins ou de la prévention. Le Plan Régional de Santé Publique, initiée par la loi d'août 2004, placera d'ailleurs sans nul doute le cancer parmi ses premières priorités.

La création de ce Cancéropôle est représentative de la nécessité pour notre interrégion de répondre à plusieurs enjeux fondamentaux de recherche et de santé publique, véritables vecteurs d'avenir pour nos territoires.

CONFÉRENCE DE PRESSE

M. Philippe DOMY

L'objectif majeur de la mise en place du Cancéropôle Nord-Ouest est d'améliorer la qualité des soins aux patients (information, éducation, prévention, soins, l'accompagnement psychosocial). Cet objectif passe par le développement du potentiel scientifique et de la performance de la recherche.

Le défi est de taille. Les États-Unis promettaient en 1960 de marcher sur la lune avant la fin de la décennie et de vaincre le cancer en cinq ans. Si le premier objectif a été atteint il y a 30 ans, le second reste aujourd'hui inaccessible...

Grâce au plan Cancer, les progrès des deux dernières années ont été supérieurs aux avancées de la décennie écoulée, il faut cependant rester humble face aux défis que représente la lutte contre le cancer.

M^{me} Pascale BRIAND

La lutte contre le cancer est effectivement plus qu'un défi technique : c'est à la fois un enjeu de santé publique et une question de société, qui nécessite une large mobilisation.

La compétitivité de notre recherche se joue au niveau international. Elle ne peut progresser qu'à partir de plates-formes technologiques structurées et de regroupements d'équipes de recherche, afin d'atteindre les masses critiques suffisantes à l'entreprise de grands projets. C'est notamment vrai dans le domaine des sciences du vivant, où la montée en puissance de la génomique structurale et fonctionnelle, de l'imagerie et de l'instrumentation réclame la mise à disposition de moyens considérables pour les équipes de haut niveau.

Pour accélérer l'innovation thérapeutique, la recherche réclame aujourd'hui toujours plus d'interdisciplinarité et de passerelles entre

le fondamental et le clinique, entre le public et le privé. Et pour améliorer concrètement la santé des patients, il nous faut renforcer la recherche clinique.

L'enjeu des Cancéropôles est de donner à notre recherche une organisation par projet, qui assure réactivité, souplesse et ouvre de nouvelles possibilités d'association des équipes de recherche sur des axes fédérateurs et identifiés, au niveau interrégional. La collaboration public/privé bénéficie avec ce dispositif d'une proximité plus organisée au niveau des cancéropôles.

La structuration des sites et des réseaux de recherche permet aussi une meilleure lisibilité pour les chercheurs, les financeurs régionaux, mais aussi nationaux, ministériels et surtout européens. Avec les cancéropôles, nous améliorons nettement notre capacité à répondre, par exemple, aux appels d'offres lancés par la Commission Européenne.

Les cancéropôles donnent ainsi plus de force, de liberté d'action et de moyens à notre recherche.

Pr. Pierre FORMSTECHER

Le Cancéropôle Nord-Ouest se définit comme un espace géographique cohérent, de Caen à Bruxelles. Cette construction a une logique :

- Les régions de Haute et Basse-Normandie, de Picardie et du Nord Pas-de-Calais souffrent d'une incidence particulièrement élevée du cancer qui constitue un problème commun
- L'existence du G4 et des liens établis entre les CHU ont fortement aidé à la constitution du CNO
- Les collaborations internationales étaient déjà établies, entre l'hôpital Erasme et le CHU de Lille au niveau des thérapies cellulaires.

Le dispositif cancéropôle a un objectif clair : celui de faire travailler ensemble autour de projets communs le médecin oncologue, le radiothérapeute, le biologiste des hôpitaux, le chirurgien, l'anatomopathologiste et le chercheur, qu'il soit de l'Université, de l'INSERM ou du CNRS.

Il est aussi utile pour identifier les partenaires potentiels de recherche des secteurs des biotechnologies, du médicament ou de la radiothérapie.

Le cancéropôle nous donne les moyens d'attaquer des projets plus ambitieux avec de meilleurs outils diagnostiques, pronostiques et de meilleures indications sur l'amélioration des traitements

Le cancéropôle a d'ores et déjà permis d'identifier des complémentarités extrêmement intéressantes :

- Les expériences de thérapie cellulaire développées par les équipes belges pourront profiter aux équipes de Lille ou Rouen d'ici 4 à 5 ans ;
- À Caen, le Ganil développe des approches de physique très intéressantes pour la radiothérapie ;
- Les nouvelles connaissances de biologie moléculaire développées par la Génopole doivent bientôt se diffuser aux différents partenaires du cancéropôle.

Bénéficiez-vous des moyens supplémentaires ?

Pr. Pierre FORMSTECHER

L'État a impulsé la dynamique des cancéropôles par voie d'appel d'offres. Notre Cancéropôle a bénéficié d'un premier financement pour permettre sa structuration. Un deuxième financement nous est parvenu, en

réponse à un premier appel d'offres, sur deux projets.

Le futur Institut National du Cancer sera ensuite chargé d'organiser les prochains appels d'offres.

Nos moyens vont aussi dépendre de la participation active des collectivités territoriales qui sont, dans notre interrégion, particulièrement sensibles aux problèmes que pose le cancer.

D'autre part, les partenaires du cancéropôle sont invités à financer 20 % du fonctionnement sur leurs fonds propres.

Combien d'équipes picardes sont concernées par le cancéropôle ?

Pr. Pierre FORMSTECHER

Au total, une cinquantaine d'équipes de recherche sont impliquées et labellisées. Elles sont complétées par les équipes hospitalières, qui sont aujourd'hui indispensables.

Au niveau de la Picardie, une équipe INSERM a été créée qui travaille dans le domaine des lymphocytes et de la cancérogenèse.

D'autre part, les collaborations entre l'Université Jules Verne et le CHU se renforcent :

- Recherche sur les canaux ioniques, sur les canaux potassiques
- Centres de Ressources Biologiques

M. Philippe DOMY

La dynamique du Cancéropôle essaie justement de s'exonérer des patriotismes mal placés et de fédérer les énergies, afin d'atteindre les masses critiques nécessaires à l'abord de certaines recherches.

Le véritable enjeu est la synergie des efforts et des apports de chacun.

M^{me} Pascale BRIAND

Le premier financement, qui permet l'émergence des cancéropôles, est de 16,5 millions d'euros, répartis comme suit :

- 10 millions d'Euros de la direction de la Recherche
- 1 million d'Euros de la direction de la Technologie
- 5,5 millions du Ministère de la Santé

17,8 millions d'Euros viennent maintenant financer des projets de recherche associant plusieurs équipes dans une logique de projet.

Toutes les équipes travaillant sur la cancérologie ne sont évidemment pas financées via les Cancéropôles.

Quels sont les deux projets soutenus par le Cancéropôle ?

Pr. Pierre FORMSTECHE

Les deux projets s'adressent aux stades précoces du cancer, avant le déclenchement de la maladie :

- Le premier projet transversal concerne l'épidémiologie du cancer colorectal et la prédisposition héréditaire au cancer du colon, du sein, etc. Sur ce thème du diagnostic de prédisposition héréditaire, la question de l'annonce au patient est cruciale.
- Le deuxième projet vise certains types de leucémies. Il s'étend à des équipes parisiennes par le biais des réseaux nationaux d'onco-hématologie.

M^{me} Pascale BRIAND

Les équipes du Cancéropôle bénéficient en outre d'enveloppes spécifiques, qui permettent de regrouper en collections des prélèvements biologiques de tumeurs (tumorothèques).

Le financement de ces tumorothèques

constitue un apport important pour toutes les équipes de recherche.

Un autre appel d'offres va permettre le financement d'attachés et de techniciens de recherche clinique.

Étienne VERVAECKE,
Directeur Général d'Eurasanté

Quels sont les chiffres de l'incidence du cancer dans les régions concernées par le Cancéropôle ?

M. Philippe DOMY

Les régions Nord Pas-de-Calais, Picardie et Haute-Normandie sont les trois régions qui, en France, totalisent les plus mauvais scores dans le domaine des pathologies tumorales.

En Picardie, la surmortalité moyenne, tous cancers confondus, est de 14 % chez les hommes et 6 % chez les femmes, ce qui est considérable. Cette situation est liée à plusieurs facteurs :

Les habitudes de vie

Les dispositifs de prévention, d'information, d'éducation

L'insuffisante réponse quantitative et aussi qualitative de l'appareil de soins

Le niveau insuffisant de la dynamique de recherche.

Étienne VERVAECKE

Quelles sont les ressources mobilisables pour donner une réalité aux partenariats de recherche public/privé ?

M^{me} Pascale BRIAND

Les financements de la Direction de la

technologie ne s'adressent qu'aux projets associant secteur public et secteur privé. Ces projets sont aujourd'hui limités. Mais les industriels de la pharmacie sont très intéressés par le travail réalisé sur les tumorothèques et nombre de leurs projets reposent sur la qualité de ces collections (échantillons, procédures, annotations, etc.).

Nous finançons la constitution de nouvelles tumorothèques, mais aussi leur informatisation et l'établissement de règles communes de qualification des échantillons (congélation, utilisation, données cliniques, etc).

Les lois de bioéthique et de santé publique ont clarifié en termes réglementaires les possibilités de cession de collections d'échantillons aux industriels, ce qui nous donne les meilleures conditions pour établir des cofinancements efficaces.

Étienne VERVAECKE

Quels sont les signaux d'implication de grands industriels du secteur de la pharmacie, du secteur du matériel médical, à la structuration des Cancéropôles ?

Pr. Pierre FORMSTECHER

Contrairement à la région parisienne, au Sud-Ouest ou à la région Lyonnaise, notre inter-région n'abrite aucun laboratoire pharmaceutique ou centre de recherche privé.

Il existe en revanche plusieurs start-ups, notamment sur le site d'Eurasanté à Lille. Certaines sont, dès leur naissance, très liées à nos équipes de recherche. Nous travaillons actuellement à établir et renforcer les liens avec ces start-ups et avec les autres entreprises de biotechnologie existant

dans le périmètre du Cancéropôle.

Le Cancéropôle abrite aussi des équipes de recherche académique de grande qualité liées à de nombreux industriels, dans le domaine de la chimie thérapeutique, de la conception du médicament ou de la compréhension des mécanismes d'action.

Les industriels sont intéressés par les ressources que constituent les tumorothèques, notamment pour mener des validations cliniques. Ces projets réclament cependant une informatisation complète qui n'est pas encore acquise.

M^{me} Pascale BRIAND

La logique de projet qui est au cœur de la philosophie des Cancéropôles est plus proche de la logique des recherches développées dans le monde industriel. Ce rapprochement des cultures favorise la construction de projets communs.

Les industriels participent-ils à cette journée ?

Pr. Pierre FORMSTECHER

Nous allons leur présenter les plates-formes principales du Cancéropôle. Plusieurs start-ups viendront aussi présenter leurs objectifs et leurs savoir-faire. Une table ronde permettra ensuite d'initier des collaborations.

PRÉSENTATION
DES PLATEFORMES DU
CANCÉROPÔLE
NORD-ouest

LES TUMOROTHÈQUES

LES TUMOROTHEQUES :

DES PLATEFORMES A L'INTERFACE DU
DIAGNOSTIC ET DE LA RECHERCHE

MC COPIN – CHR-U LILLE

29

TUMOROTHEQUE-EMERGENCE

- Tissuthèques et cellulothèques existantes dans les Services d'Anatomie Pathologique et laboratoires d'Hématologie Biologique
 - DHOS/Ministère de la santé
 - Circulaires DHOS-OPRC 15/10/2001 et n° 2003-334 du 7/07/2003 portant appels à projet pour un soutien spécifique relatif au renforcement ou à la création de banques hospitalières de cellules et tissus tumoraux cryopréservés dans les établissements de santé financés par dotation globale.
 - Ministère de la Recherche et des Nouvelles technologies et l'INSERM
 - Appel d'Offres 2001-2003 « collections de matériels biologiques d'origine humaine à des fins de recherche ».
- Centres de Ressources Biologiques

LES TUMOROTHÈQUES

TUMOROTHEQUE-DEFINITION

- Collections d'échantillons biologiques d'origine humaine
 - Tissus tumoraux et tissus sains
 - Cellules
 - Sérums, liquides...
- } PRELEVEMENTS
- Echantillons cryopréservés
 - Structure organisée pour gérer
 - la prise en charge des prélèvements à l'origine des échantillons (qualité, traçabilité)-respect des recommandations de l'ANAES
 - le stockage des échantillons
 - la mise à disposition d'annotations dynamiques
 - la cession des échantillons et de leurs annotations
 - Applications cliniques et de recherche

30

LES DIFFERENTS SITES DANS LE CADRE DU CNO- RESPONSABLES

- AMIENS Pr H Sevestre DHOS-CHRU
- CAEN Pr F Galateau DHOS-CHR-U/CLCC F. Baclesse
CRB Mésothéliomes
Pr X Troussard CRB LLC-B
- LILLE Pr MC Copin/ Pr C Preudhomme DHOS-CHR-U
Dr V Cabaret CLCC O. Lambret
- ROUEN Pr J Métayer DHOS-CHR-U/CLCC H. Becquerel

LES TUMOROTHÈQUES

OBJECTIFS

- Contribuer aux innovations diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques
- Contribuer au développement de la recherche clinique en Cancérologie pour valider des informations diagnostiques, pronostiques et prédictives de la réponse thérapeutique.
- Contribuer au développement de la recherche fondamentale

31

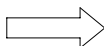
MODALITES PRATIQUES

Gestion physique des prélèvements

- Assurance qualité selon recommandations de l'ANAES



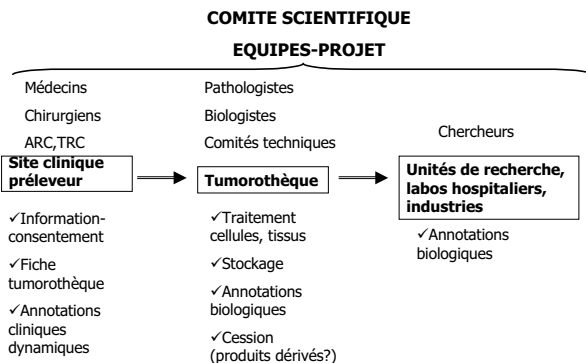
Réception-enregistrement
Fiche tumorothèque : h/mn dévascularisation
consentement/information
Examen macroscopique, iconographie
Echantillons : tumeur/tissu sain
Congélation
Cryotubes numérotés
Stockage
Saisie des données identification, traçabilité
Contrôle morphologique histologique



Échantillon « patient »

LES TUMOROTHÈQUES

MODALITES PRATIQUES-ETAPES



32

MODALITES DE CESSION

- Politique de cession des prélèvements après avis d'un comité scientifique.
- Règlement intérieur/charte
- Respect des réglementations
 - Loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique
www.legifrance.gouv.fr/WAspad/UnTexteDeJorf?numjo=SANX0100053L
- Réflexion nationale (DHOS/INSERM) sur les échanges entre tumorothèques- 3 niveaux de coordination
 - local intra-établissement/inter-établissement
 - Cancéropôle
 - National : catalogue national/charte nationale

LES TUMOROTHÈQUES

OBJECTIFS DANS LE CADRE DU CNO

- Collaborations entre équipes-projet et échanges entre tumorothèques
- Harmonisation des pratiques
- Concertation sur les collections à développer
- Système d'information permettant les échanges
 - Données de gestion des échantillons (qualité, quantité, traçabilité)
 - Annotations cliniques DYNAMIQUES
 - Annotations anatomopathologiques et biologiques
- Définir les modalités de ces échanges



33

Les projets à développer...

En amont de la tumorothèque

- Réseaux régionaux : hôpitaux généraux, secteur libéral

Dans et/ou en aval de la tumorothèque

- Systèmes d'information. Modalités d'échange (CNO)
- Sérothèques, CRB
- Plateformes d'extraction des acides nucléiques
- Microdissection laser

DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE DES FORMES HÉRÉDITAIRES DE CANCER

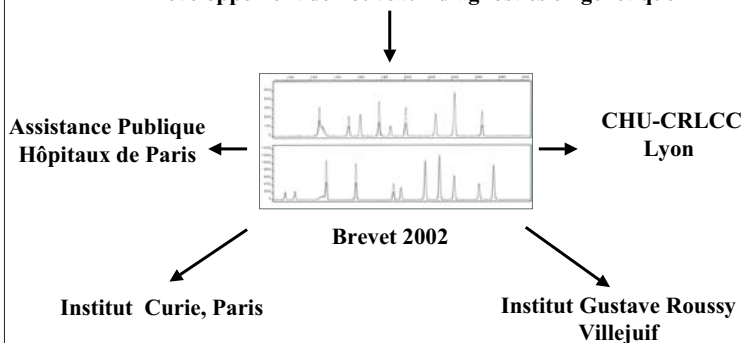
DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DES FORMES HEREDITAIRES DE CANCER

*Mario TOSI
Inserm U614
Faculté de Médecine et de Pharmacie
IFRMP
ROUEN*

35

DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DES FORMES HEREDITAIRES DE CANCER

**Inserm U614 et CHU de Rouen
Développement de nouveaux diagnostics en génétique**



DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE DES FORMES HÉRÉDITAIRES DE CANCER

NOUVEAUX DIAGNOSTICS EN GENETIQUE

Défauts difficilement détectables par les méthodes courantes:

Remaniements génomiques (délétions/duplications)

Défauts dans le promoteur ou autres régions non-codantes

Défauts d'épissage

36

REMANIEMENTS GENIQUES OU CHROMOSOMIQUES

FISH

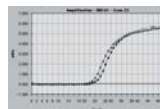
**Remaniements
équilibrés**



Southern blot



PCR en temps réel



CGH et CGH sur microarrays



Peignage moléculaire

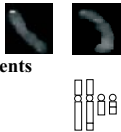


DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE DES FORMES HÉRÉDITAIRES DE CANCER

REMANIEMENTS GENIQUES OU CHROMOSOMIQUES

FISH

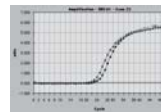
Remaniements
équilibrés



Southern blot



PCR en temps réel



CGH et CGH sur microarrays



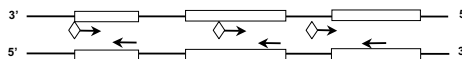
Peignage moléculaire



Nouvelle méthode:
QMPSF

37

QMPSF: QUANTITATIVE MULTIPLEX PCR OF SHORT FLUORESCENT FRAGMENTS



1. Amplification simultanée de
plusieurs fragments exoniques (~10)
de courte taille (< 300 pb)
avec des amorces marquées par un
fluorochrome

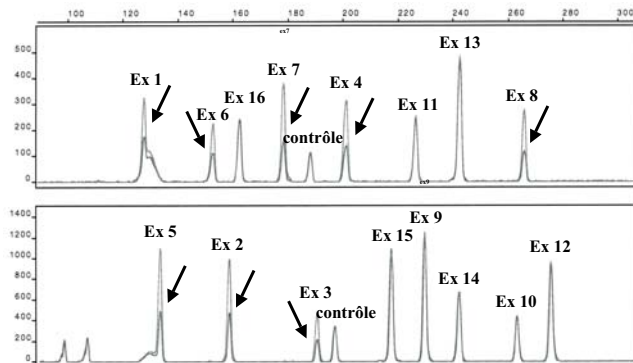
2. Nombre limité
de cycles de PCR

3. Electrophorèse sur séquenceur automatique et
superposition des profils

4. Comparaison des pics correspondants
entre les différents profils (patient / témoin)

DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE DES FORMES HÉRÉDITAIRES DE CANCER

APPLICATION DE LA QMPSE AU CANCER COLORECTAL HEREDITAIRE NON POLYPOSIQUE

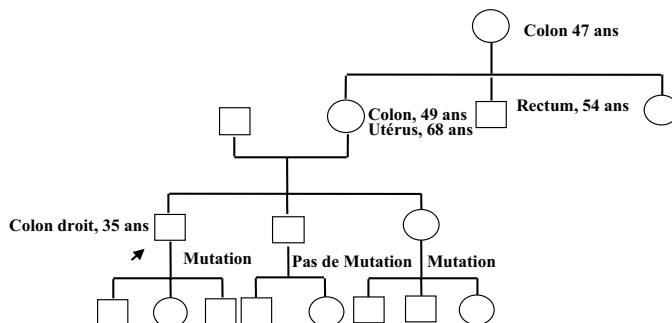


Délétion des exons 1-8 du gène *MSH2*

Charbonnier et al. Cancer Research 2002

38

CANCER COLORECTAL FAMILIAL NON POLYPOSIQUE IMPORTANCE DU DIAGNOSTIC MOLECULAIRE



Colon 47 ans

**Colon, 49 ans
Uterus, 68 ans**

Rectum, 54 ans

Colon droit, 35 ans

Mutation

Pas de Mutation

Mutation

39

<i>MLH1</i>	25 %
<i>MSH2</i>	25 %
<i>MSH6</i>	5 %

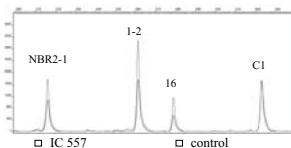
70 %

Di Fiore et al., Journal of Medical Genetics 2003

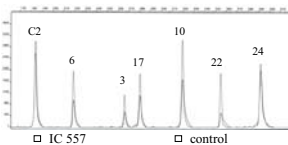
DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE DES FORMES HÉRÉDITAIRES DE CANCER

APPLICATION DE LA QMPSF AU CANCER DU SEIN ET DE L'OVAIRE HERÉDITAIRE: GENE *BRCA1*

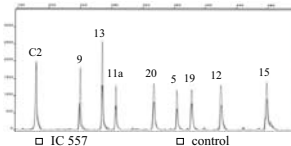
QMPSF 1



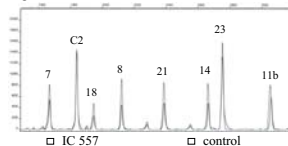
QMPSF 2



QMPSF 3



QMPSF 4



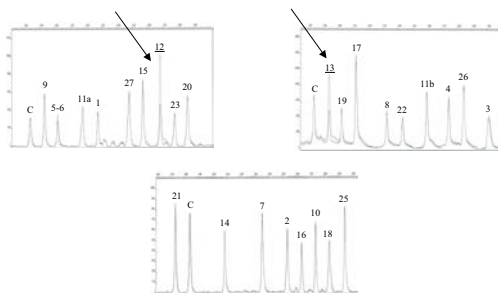
Délétion des exons 1-22 du gène *BRCA1*

Casilli et al, Human Mutation 2002

40

APPLICATION DE LA QMPSF AU CANCER DU SEIN ET DE L'OVAIRE HERÉDITAIRE: GENE *BRCA2*

Délétion des exons 12 et 13 du gène *BRCA2*

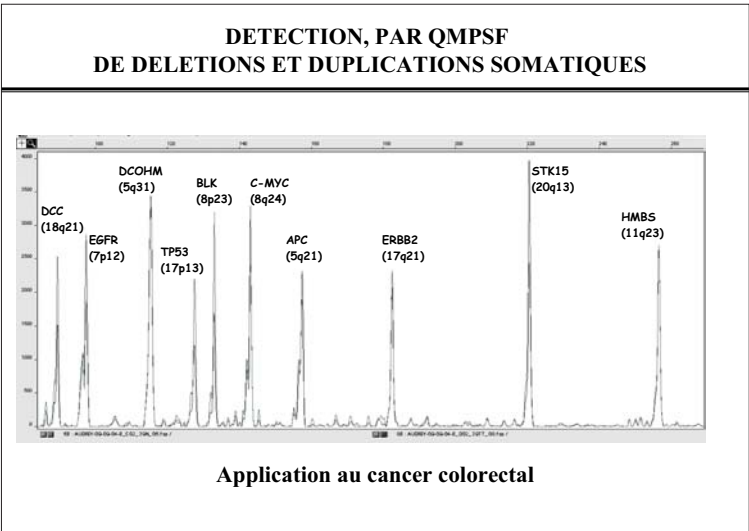


Tournier et al, Cancer Research 2004, sous presse

DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE DES FORMES HÉRÉDITAIRES DE CANCER

DIAGNOSTICS PAR QMPSF EN CANCEROLOGIE		
Maladie	Gène(s)	Laboratoire ou Hôpital
HNPCC	<i>MSH2, MLH1, MSH6</i>	<i>Rouen</i>
Li-Fraumeni	<i>TP53</i>	<i>Rouen</i>
Syndrome Peutz-Jeghers	<i>STK11</i>	<i>Rouen</i>
Rétinoblastome	<i>RB1</i>	<i>D. Stoppa-Lyonnet, Institut Curie, Paris</i>
Neurofibromatose de type 2	<i>NF2</i>	<i>S. Olschwang, Hôpital St.Antoine, Paris</i>
Cancer du sein	<i>BRCA 1, BRCA2</i>	<i>D. Stoppa-Lyonnet, Institut Curie, Paris</i> <i>B. Bressac de Paillerets, IGR, Villejuif</i> <i>R. Lidereau, CRH, St. Cloud</i> <i>H. Sobol, IPC, Marseille</i> <i>+ 5 laboratoires français</i> <i>K. Yannoukakos, Athènes</i> <i>A. Borg, Lund Suède</i> <i>S. Giraud, Hôpital E. Herriot, Lyon</i>
Von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	<i>S. Giraud, Hôpital E. Herriot, Lyon</i>
Néoplasie Endocrinienne Multiple	<i>MEN1</i>	<i>S. Giraud, Lyon</i>

41

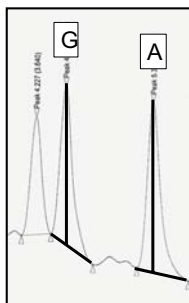


DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE DES FORMES HÉRÉDITAIRES DE CANCER

DEFAUTS DIFFICILEMENT DETECTABLES PAR LES METHODES COURANTES

Remaniements génomiques (délétions/duplications)

Défauts dans le promoteur ou autres régions non-codantes



**Détection indirecte, au niveau de l'ARN
par quantification relative
de l'expression allélique**

Tournier et al., Human Mutation 2004

42

DEFAUTS DIFFICILEMENT DETECTABLES PAR LES METHODES COURANTES

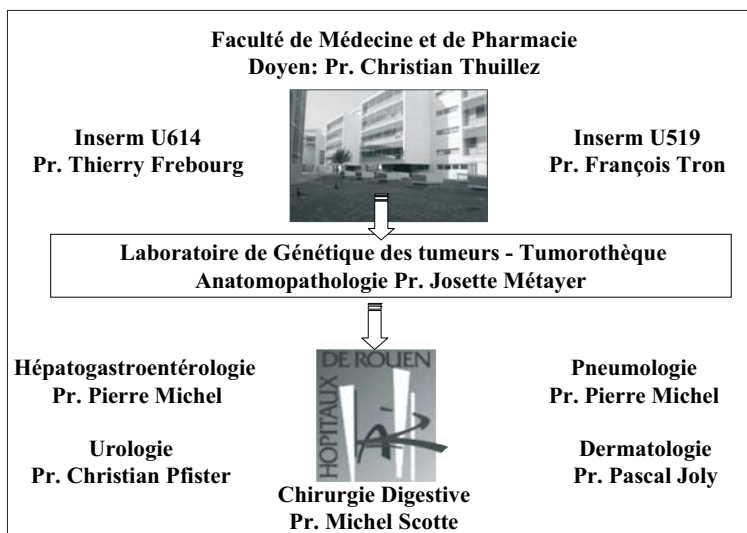
Remaniements génomiques (délétions/duplications)

Défauts dans le promoteur ou autres régions non-codantes

Défauts d'épissage

**Mutations faux-sens ou « silencieuses » et sequences exoniques
impliquées dans l'épissage (ESE et ESS)**

DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE DES FORMES HÉRÉDITAIRES DE CANCER



43

VALORISATION INDUSTRIELLE

Demande de brevet français (19juillet 2002)

Demande de brevet international (18 juillet 2003)

Valorisation par un partenariat industriel (en cours)

LA PLATEFORME BIOPUCES



La Plateforme Biopuces



JP Kerckaert - PM Danzé

AS Drucbert, S Lignon, P Plouvier, S Quief, C Roumier, C Villenet
Inserm, CHRU Lille, Université de Lille 2

• **Génomique Fonctionnelle:** Profils d'expression des RNA sur Pucés à Oligos Longs.

• **Génomique Structurale:** Variations quantitatives du DNA par "CGH Array" à haute résolution

45

Les Outils



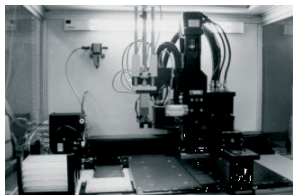
Robot: RoboAmp
MWG-Biotech



Robot: Microdispenser:
Hydra Biorobotics



Station d'analyse:
Bioanalyser Agilent



Spotter:
Eurogridder
Eurogentec



**Station
d'Hybridation:**
Discovery Ventana

LA PLATEFORME BIOPUCES

Les Outils



Scanner: GMS 428
MWG-Affymetrix
Logiciel: Jaguar



Scanner: Genepix 4100A
Axon Instruments
Logiciels: Genepix Pro - Acuity

46

Prestations

Plusieurs niveaux de prestation comprenant une, plusieurs ou la totalité des opérations (et/ou formations) suivantes:

- | | |
|--|--|
| ➤ <i>Design</i> , préparation, purification, dosage et contrôle des DNA | ➔ Oligo longs, cDNA, BAC, ORF |
| ➤ <i>Spotting</i> , Production des puces | ➔ micro - macro - verre - nylon |
| ➤ Dosage et contrôle <i>Agilent</i> des RNA ou DNA cibles - Marquage (Radio ou Fluo) | ➔ RT; RT-PCR; PCR; T7 ampli |
| ➤ Hybridation des cibles | ➔ simple - double, automate, manuell |
| ➤ Lecture -Acquisition des données | ➔ normalisation, contrôles... |
| ➤ Analyse et traitement des données | ➔ Bioinfo - clustering - Data mining.. |

LA PLATEFORME BIOPUCES



Projets Transcriptome



Biopuces dédiées

(cDNA ou oligo)

- ➔ cytochromes P540 (68 CYP)
- ➔ mucines (100 seq)
- ➔ pancréas (280 gènes)
- ➔ apoptose - signalisation - TF (1900 oligos)
- ➔ sialylTransférases (20 gènes)

47

Projets Transcriptome



Projets Cancéropôle

➤ Puces dédiées Cancer

Oligos 50 bases

design *Mediante* (Réseau National Génopole)

3560 gènes ➔ puce multidédiée "*ColoMed*" + **37 gènes LLC**

Apoptose, Cell cycle, Invasion, Métastase

chimio-résistance, Réparation

Instabilité chromosomique

Glycosylation, ...

➤ Puces Pan-génomiques

•Puce RNG 25K

•Puce Agilent 44 K

LA PLATEFORME BIOPUCES



Projet Transverse Région-Génopole



Analyse des Alterations Genomiques Structurales dans les Cancers

par *CGH Array*

U524 Inserm CHRU - Lille II
U560 Inserm CHRU - Lille II
U459 Inserm CHRU - Lille II
LOMH COL Lille II
Lab Hemato CH Valenciennes
Génét. Chrom. Hôp St Antoine Lille
UMR 8576 Cnrs Lille I
EPI 9938 Inserm Lille I

Coordinateur: JP Kerckaert U524 Inserm

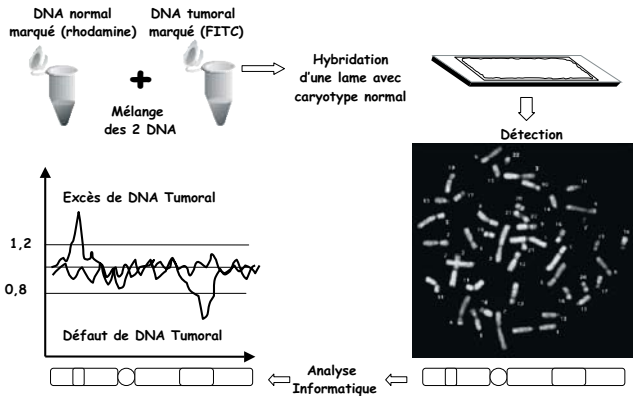
48

Objectifs

- La découverte de **régions chaudes et de gènes impliqués**
 - ⇒ oncogenèse, progression tumorale.
- Une analyse génétique fine
 - ⇒ **nouvelles classifications**
- Une meilleure adaptation de la **stratégie thérapeutique**
- la réalisation d'une puce simplifiée => Outil majeur en cancérologie.
 - ⇒ **diagnostic**
 - ⇒ **pronostic**
 - ⇒ **prise en charge thérapeutique**

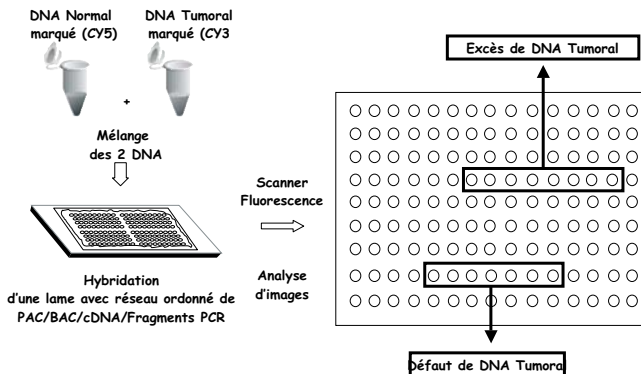
LA PLATEFORME BIOPUCES

L'Hybridation Génomique Comparative: Méthode cytogénétique



49

L'Hybridation Génomique Comparative: Sur Puce à ADN

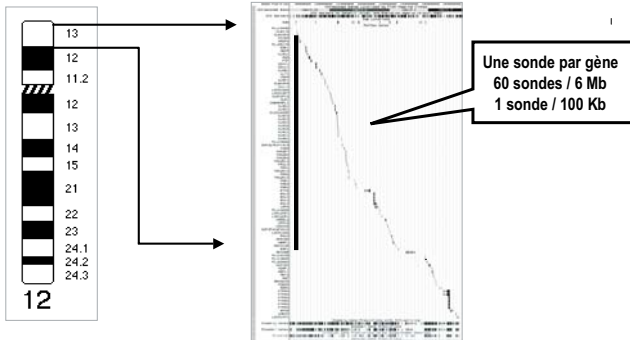


LA PLATEFORME BIOPUCES

CGH Ciblée à Haute Résolution.

Le « Design »

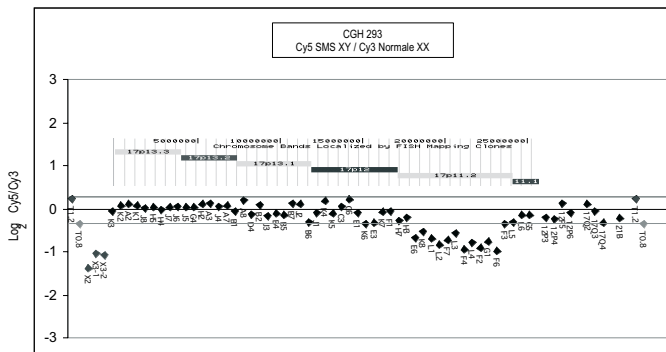
Ex: Design des Fragments PCR de la Puce « 12p13 »



50

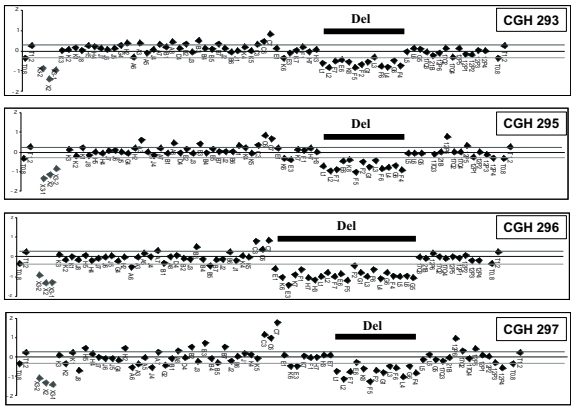
Results: 17p CGH Array.

17p Array / Smith - Magenis Syndrome



LA PLATEFORME BIOPUCES

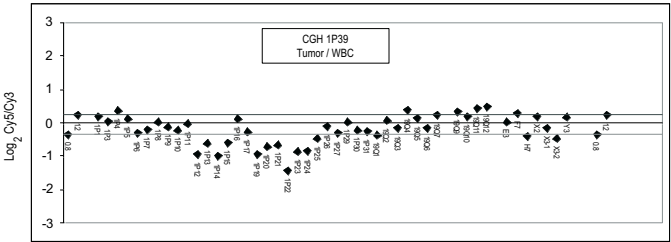
Results: 17p Array / Smith - Magenis Syndrom



51

Résultats: 1p/19q CGH Array.

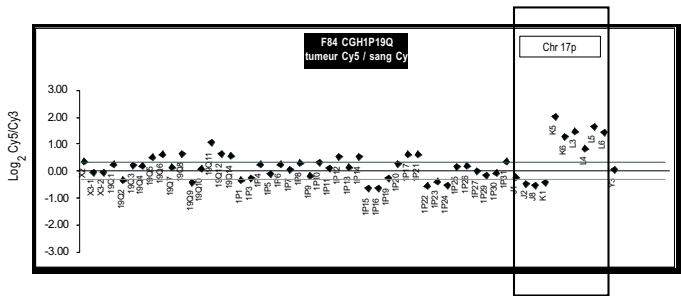
1p36 / 19q13: oligodendrogliome



LA PLATEFORME BIOPUCES

Résultats: 1p/19q CGH Array.

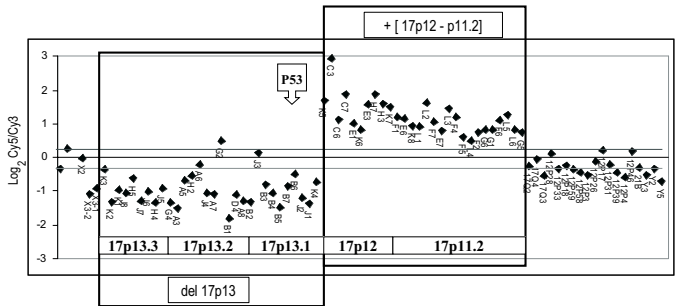
Oligodendrogliome avec anomalie en 17p



52

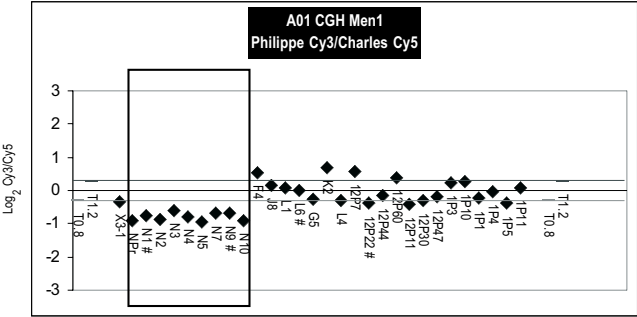
Résultats: 17p CGH Array.

Oligodendrogliome avec anomalie en 17p



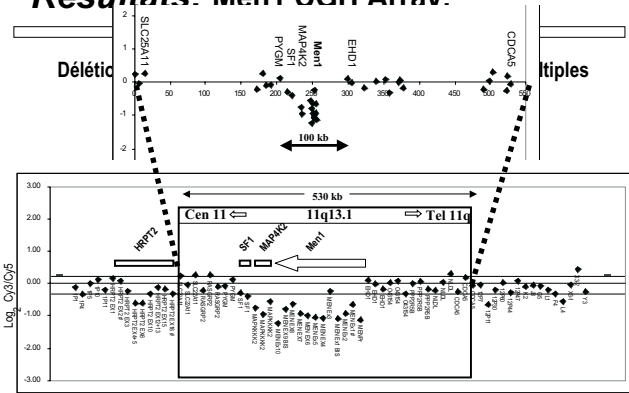
Résultats: Men1 CGH Array.

Délétion de Men1 dans les Néoplasies Endocriniennes Multiples



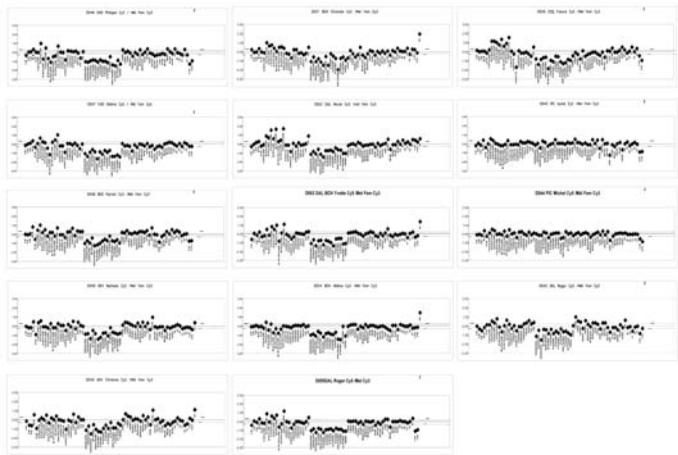
53

Résultats: Men1 CGH Array.



LA PLATEFORME BIOPUCES

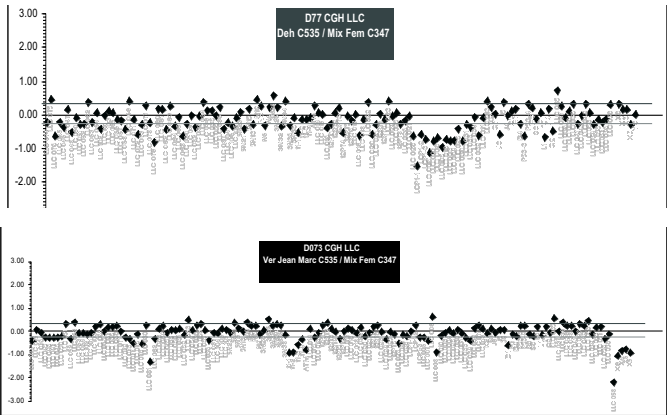
Résultats: Men1 CGH Array.



54

Résultats: LLC CGH Array.

(1q, 2p, 3q26, 6q, 8q24, 9q, 10q, 11q22, 12, 13q14, 14q, 15q, 16q, 17p13, 17q, 18q, 19q, 21q, 22q, X.).



LA PLATEFORME BIOPUCES

Puces	Régions	Stades: 1	2	3	4	5
Diagnostic Retard Mental	Pan-télomères 1p36: 60 sondes / 3 Mb					
Diagnostic SMS	17p : 120 sondes / 30 Mb					
Pronostic K Familiaux	MEN1 VHL FAP HNPCC					
Pronostic LLC	11q22, 13q14, 17p13... 60 sondes					
Pronostic LAM	17p : 120 sondes / 30 Mb					
Pronostic LAL	12p: 100 sondes / 6 Mb					
Pronostic Tumeurs Gliales	1p + 19q: 30 30 sondes / 3+3 MB					
Pronostic et Diagnostic K poumon, vessie, côlon	Pan-Dél: 1p, 3q, 5q, 9q....					
Potentiel invasif K côlon	60 à 120 Hot Spots					

Stades: 1) Idée 2) Design achevé 3) Mise au point terminée 4) Validation 5) Optimisation

LES BIOTHÉRAPIES
Professeur Thierry VELU



Innovation Thérapeutique: les Biothérapies

Prof. Thierry Velu

Chef du Département d'Oncologie Médicale
Directeur du Laboratoire de Cancérologie et de Cytologie Expérimentale
IRIBHM, RUBIO, Hôpital Erasme
Université Libre de Bruxelles

57

Projet d'émergence d'une Canceropole Nord-Ouest
"Du dépistage des tumeurs à l'innovation thérapeutique"

Directeur : P Formstecher

Coordonnateur Administratif: D Delmotte

AMIENS
CHU

Responsable de site:
K Lassoued

CAEN
CHU - CLCC
IFR 47

Responsable de site:
G Launoy

LILLE
CHU - CLCC
IMPRT-IBL-IFR118

Responsable de site:
JP Kerckaert

ROUEN
CHU - CLCC
IFR 23

Responsable de site:
P Michel

5- Biothérapies

Coordonnateur: T Velu

Complémentarité des expertises :

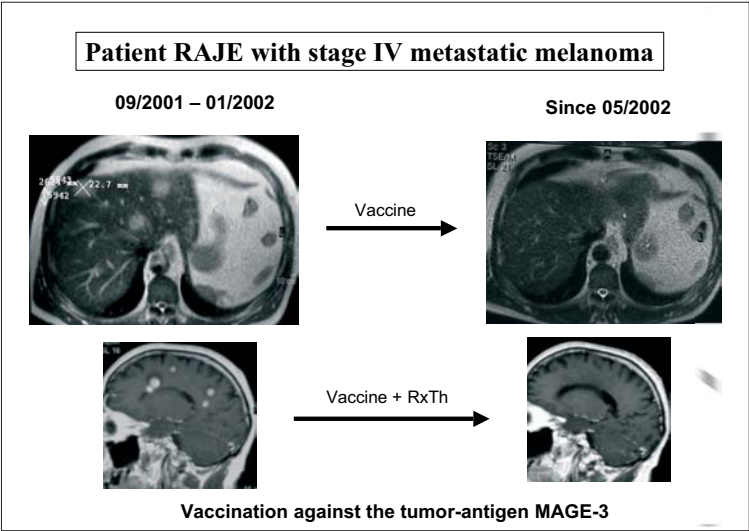
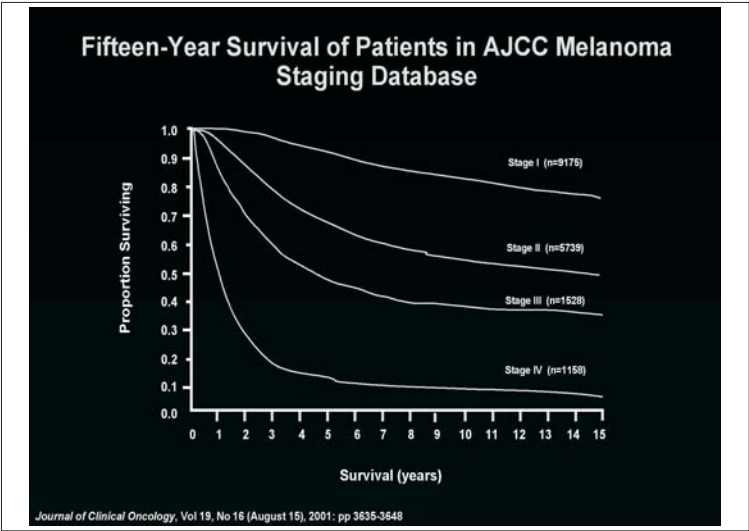
- J.B. Latouche (Rouen) : cellules présentatrices d'antigènes artificielles
- B. Quesnel (Lille) : facteurs de résistance et d'échappement
- P. Marchetti (Lille) : apoptose et cancer
- L. Mortier et F. Piette (Lille) : essais cliniques et mélanome
- M. Tougouz – M. Goldman (Bruxelles) : immunologie – cellules dendritiques
- T. Velu (Bruxelles) : oncologie médicale; thérapie cellulaire et génique

Structures de production pour la thérapie cellulaire :

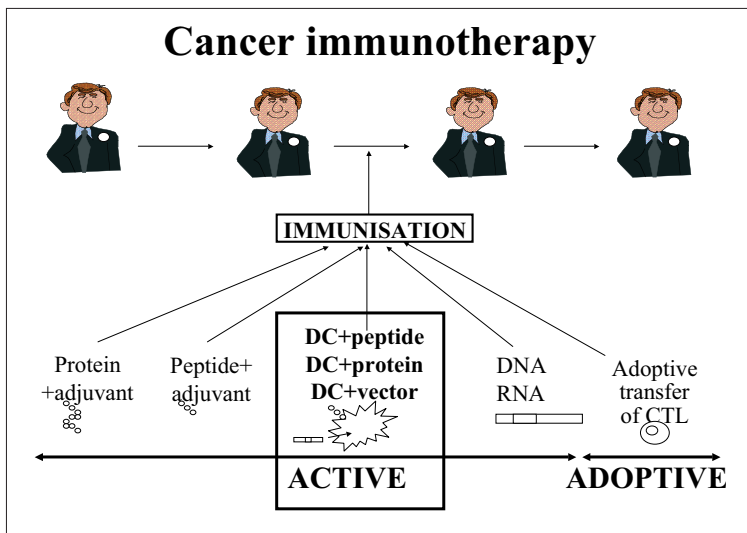
- UTCM de l'Hôpital Erasme
- UTC du CHRU de Lille

LES BIOTHÉRAPIES

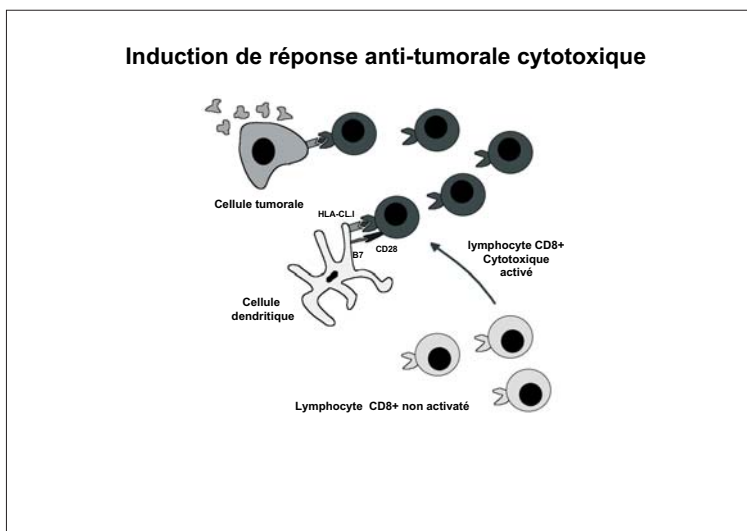
58



LES BIOTHÉRAPIES

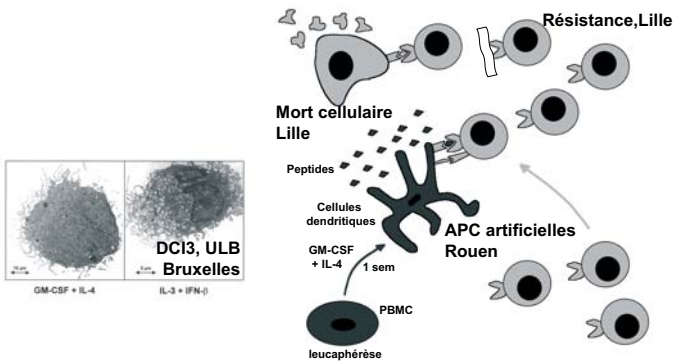


59



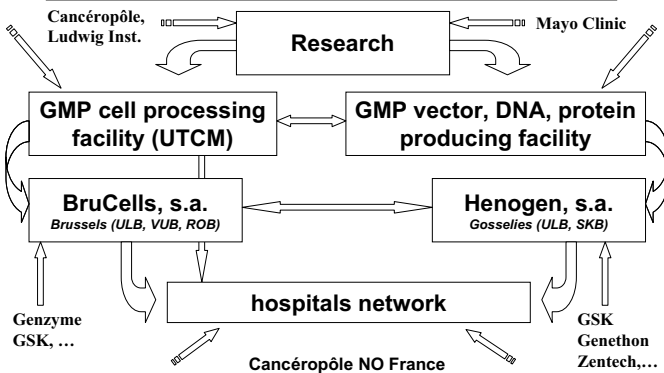
LES BIOTHÉRAPIES

**Vaccins anti-tumoraux
basés sur l'utilisation de cellules dendritiques
pulsées avec des peptides antigéniques tumoraux**



60

**An integrated center
for biotherapies of cancer & other diseases
ULB, Brussels, Belgium**



IMPLICATION
DES ENTREPRISES DE
L'INTERRÉGION DANS
LE CNO



TEREO

Parc Eurasanté - 256 av. Eugène Avinée - 59 120 Loos

Tél. 03 28 16 02 80

bhecquet@tereo.fr

www.tereo.fr

**M. Bernard HECQUET,
Gérant de TEREО**

Créée en octobre 2000, Téréo propose des prestations de service pour les essais cliniques, les réseaux et les actions de dépistage.

Pour les essais :

- Design
- Mise en place réglementaire
- Contrôle Qualité
- Data management

Pour les réseaux et actions de dépistage :

- Évaluation
- Enquêtes de terrain

Notre indépendance est un avantage : le promoteur d'un essai clinique n'a pas le droit d'être juge de son propre produit. L'intervention de Téréo permettant, par exemple, d'avoir une évaluation extérieure sur un produit développé à partir des travaux du Cancéropôle.

Sur un autre plan, nous avons travaillé à l'évaluation des dépistages des cancers pour le Comité Technique Régional de Dépistage des Cancers. Nous assurons le traitement de données provenant de plusieurs centaines de milliers de personnes pour les cancers du sein et du colon. Notre intervention a débouché sur la création d'un site Internet d'à peu près 4 000 pages Web. Les résultats des dépistages sont mis à disposition par stratifications (canton, arrondissement, département, région). Nous avons aussi mis au point

des calculs d'indice de qualité et mis à disposition un outil d'analyse en ligne. Cette expérience peut constituer un modèle de collaboration entre un Cancéropôle et une société de services, sur la base d'un cahier des charges et d'un dialogue permanent.

Nous mettons aussi en place pour le CRESGE, partenaire du Cancéropôle, la logistique et le data management d'une étude européenne.

TEREO peut donc apporter au Cancéropôle :

- Des services contractualisés
- Une qualité garantie
- Une grande réactivité
- Une zone d'intervention étendue
- Une indépendance complétée

Il pourrait exister une concurrence de nos activités avec la délégation à la recherche du CHRU de Lille et l'URC du Centre Oscar Lambret, mais TEREО s'est plutôt engagé à trouver les espaces de complémentarité.

M. Jean-Michel LOBRY, NEP TV

Une grande action de santé publique est-elle compatible avec une démarche entrepreneuriale ?

M. Bernard HECQUET

Oui, dans le sens où une entreprise peut apporter un jugement extérieur sur des essais thérapeutiques, une application multicentrique, voire européenne, etc.

D'autre part, le Cancéropôle peut apporter des sujets motivants et la possibilité d'une participation à une mission de santé publique, qui, au-delà d'objectifs de rentabilité, permet une mise en valeur des travaux de nos équipes.

C'est une volonté naturelle, pour une entreprise qui souhaite privilégier la qualité des missions à leur rentabilité prise au sens strict.



PROTEAXIS

Parc Eurasanté - 150 rue du Docteur Yersin - 59 120 Loos

Tél. 03 20 29 84 84

contact@proteaxis.fr

www.proteaxis.fr

**M. Emmanuel MAILLE,
Gérant de PROTEAXIS**

Créée en 2000, Protéaxis est un prestataire de services en biotechnologie, spécialisé en protéomique. Il a très rapidement développé un partenariat très étroit avec l'Université des Sciences et Technologies de Lille (USTL) :

- accès locatif à des plates-formes technologiques complémentaires
- échange d'expertises
- programmes de recherche communs

Notre société est un facilitateur de recherche auprès des industriels pharmaceutiques, agroalimentaires, cosmétiques ou des sociétés de biotechnologie.

Nous apportons une solution d'externalisation et d'optimisation des coûts de recherche biologique. Ces coûts ont connu ces dernières années une augmentation explosive.

Nous avons travaillé ces quatre dernières années en grande majorité pour de grands comptes de ces quatre industries, en apportant des réponses sur des problématiques très variées et des contraintes biologiques et techniques assez particulières.

La diversité des sujets abordés a amélioré notre technicité.

Nos prestations aujourd'hui s'articulent de la façon suivante :

- Le support technologique pour répondre à un besoin ponctuel ou récurrent sur une technologie précise

- L'ingénierie protéomique, qui permet de valider ou d'infirmer une hypothèse scientifique ou de mettre en place des outils d'investigation du protéome

Le savoir-faire de Protéaxis est axé sur l'extraction, la purification et le fractionnement de protéines, parfois présentes en quantités extrêmement faibles. Ces protéines peuvent être des marqueurs de maladies difficilement identifiables par des approches standards.

Nous maîtrisons aujourd'hui des technologies comme la DIGE que nous avons pu développer avec Amersham (GE Healthcare).

Nous travaillons avec la spectrométrie de masse sur la plate-forme de l'Université des Sciences et Technologies de Lille.

Nous abordons également la protéomique fonctionnelle et les modifications post-réductionnelles sur des programmes de recherche.

Dans le cadre de la cancérologie, nous intervenons sur l'identification et la quantification des biomarqueurs, leur structure et leur validation. La bioinformatique nous a permis de développer des modules statistiques qui permettent notamment d'isoler des marqueurs de plusieurs pathologies.

La protéomique peut apporter une information prédictive de la toxicité potentielle des molécules et de leur action sur le métabolisme de tissus ou de cellules in vitro ou in vivo. Ces études permettent de mesurer les potentiels

de commercialisation d'une molécule ou d'identifier les problèmes de toxicité qui n'apparaissent qu'en phase d'étude clinique. Les résultats obtenus sur des échantillons in vitro réalisés sur des foies de rat apportent par exemple des éléments assez significatifs pour la compréhension du mécanisme d'action d'une molécule et son métabolisme.

M. Jean-Michel LOBRY

Quels sont vos apports concrets en cancérologie ?

M. Emmanuel MAILLE

Nous étudions actuellement la toxicité d'une molécule sur des échantillons précliniques.

M. Emmanuel MAILLE

La labellisation Cancéropôle peut nous apporter une certaine visibilité. Il existe peu d'initiatives dans lesquelles peuvent s'inscrire des sociétés comme les nôtres.

La possibilité de s'intégrer à un réseau plus large permet une identification plus facile au niveau international.

68

M. Jean-Michel LOBRY

Quelles sont les conditions d'une bonne collaboration avec le cancéropôle ?

M. Emmanuel MAILLE

Protéaxis est une ressource scientifique et technologique complémentaire. Nous avons la capacité d'apporter des compétences et certaines méthodes complètement maîtrisées.

Pour l'électrophorèse, nous avons la capacité de traiter 200 gels par mois, en conformité avec les exigences des cadres précliniques et cliniques. Nous réfléchissons actuellement à appliquer nos outils protéomiques sur des biopsies, pour apporter de nouvelles informations.

M. Jean-Michel LOBRY

Le cancéropôle peut-il éventuellement accélérer vos développements ?



IT.OMICS
Parc Eurasanté
885, Avenue Eugène Avinée - 59 120 LOOS
Tél. 03 20 16 40 50
www.it-omics.com

M^{me} Florence SÉJOURNÉ
Membre du Directoire de IT.Omics

IT.Omics, société de bioinformatique, travaille essentiellement pour accompagner les chercheurs de l'industrie pharmaceutique dans leurs projets de recherche et développement de nouveaux médicaments.

Nous regroupons une quinzaine de bioinformaticiens aux compétences diverses, sur toute la chaîne du traitement de l'information, composée de trois grands axes :

- 1- Le data management, avec le développement ou la mise en place de 'LIMS' (Laboratory Information Management Systems). Ces compétences sont par exemple essentielles dans le domaine du cancer pour la gestion des tumoro-thèques pour lesquelles n'existe aucun logiciel générique standard.
- 2- L'analyse biostatistique où IT.Omics intègre des compétences de haut niveau nécessaires aux programmes de recherche qui génèrent désormais souvent des quantités très importantes de données biologiques à interpréter :
- 3- Les analyses bioinformatiques plus fines, comme la recherche d'annotations dans les bases de données génomiques ou protéomiques etc.)
- 4- L'aide à l'interprétation des données : nos équipes ont en effet conçu un outil logiciel innovant ('LS-Graph') qui simplifie et accélère le travail des chercheurs en permettant de croiser par du text mining

intelligent, les données biologiques issues d'une expérience et, les interactions entre gènes exprimés à travers l'ensemble de la littérature scientifique, i.e. le 'bibliome'.

IT.Omics réunit donc un ensemble d'expertises nécessaire au développement de solutions bioinformatiques avancées, ce qui offre de nombreux espaces de collaboration avec les projets du Cancéropôle.

M. Jean-Michel LOBRY

Vous collaborez aujourd'hui avec le Cancéropôle ?

M^{me} Florence SÉJOURNÉ

Aujourd'hui non. Pourquoi ? Se pose toujours le problème du financement, comme sur la majorité des projets de recherche publics.

IT.Omics rêverait de pouvoir collaborer avec des équipes scientifiques académiques de haut niveau... Mais IT.Omics est une entreprise, et ne peut pas travailler gratuitement ! Au vu de la visibilité que pourraient apporter certains projets, nous serions prêts à collaborer avec un financement a minima, à prix coûtant. L'expertise bioinformatique n'est pas fortement représentée en France et dans le monde. La complémentarité de nos compétences est réelle avec de très nombreux projets identifiés dans le Cancéropôle. Mais je crains que les financements par projet ne soient pas aujourd'hui suffisamment élevés, pour couvrir les besoins en bioanalyse, biostatistique et bioinformatique.

Pr. Pierre FORMSTECHE

Ces sociétés aux compétences pointues apportent à la fois une expertise, et une indépendance salubre qui peut porter un regard critique sur les présupposés des scientifiques porteurs de projets. Pour le financement, la recherche publique en France continue d'attribuer les financements complémentaires à des équipes déjà en charge de projets de recherche, et ne couvre en général que les coûts de fonctionnement additionnels, à hauteur de 20 à 25 %.

M^{me} Florence SÉJOURNÉ

Les financements spécifiques au Cancéropôle peuvent-ils sortir de ce schéma, et prévoir, par projet, l'intervention avec ces prestataires extérieurs ?

Pr. Pierre FORMSTECHE

Pour des projets académiques, l'appel à des sociétés de services est difficile au vu des budgets importants nécessaires pour couvrir l'ensemble des coûts supportés par les prestataires.

Pour changer l'échelle de nos recherches (échantillons, résultats, cohortes), les approches spécialisées des sociétés privées sont néanmoins nécessaires. Espérons que le futur Institut National du Cancer dispose de moyens plus importants que les financements d'amorçage débloqués jusqu'à aujourd'hui pour l'émergence des cancéropôles !

M^{me} Florence SÉJOURNÉ

L'intervention de ces prestataires n'est pas systématiquement très coûteuse : en bioinformatique par exemple, elle peut être évaluée pour un seul programme de bioanalyse à un Équivalent Temps Plein (ETP) ou même de 0,5 ETP...

Pr. Pierre FORMSTECHE

Le partenariat public/privé peut effectivement

s'exprimer dans une logique de projet, avec des enveloppes plus restreintes.

M. Yvan DE LAUNOIT, Institut de biologie de Lille, CNRS

L'Institut de recherche interdisciplinaire, créé sur le site de Lille 1, a comme objectif d'intégrer l'ensemble des données extraites des tumeurs, des modèles biologiques, des modèles animaux, et d'expliquer avec leur analyse le développement des cancers.

De nombreux biostatisticiens, bioinformaticiens et physiciens sont intégrés à ce projet. Il est important d'établir avec eux des connexions vers les projets actuels de recherche : ils peuvent apporter toutes les compétences complémentaires évoquées précédemment, dans un cadre public.

M^{me} Cathy BUQUET, direction de la recherche au Conseil régional Nord Pas de Calais

Les sociétés privées peuvent puiser dans les compétences des plates-formes que les pouvoirs publics financent, comme celle de la spectrographie de masse financée par le Conseil Régional.

Les ministères, les conseils régionaux et tous les pouvoirs publics savent parfaitement financer des projets de recherche où un maître d'ouvrage public mandate une ou plusieurs sociétés privées et le font depuis de nombreuses années. Les difficultés de financement des interventions de sociétés privées tiennent plus à l'importance des sommes demandées qu'au système lui-même.

Pr. Pierre FORMSTECHE

L'intervention de la Direction de la Technologie à hauteur d'1 million d'euros au niveau français, sur trois ans est cependant très limitée.

M^{me} Agnès DELAHAYE, déléguée régionale à la recherche et à la technologie Picardie

Le contrat de plan État-Région de la Picardie peut très facilement financer l'intervention de PME dans le cadre des projets de recherche.

M^{me} Cathy BUQUET

L'obtention du financement public est évidemment soumise au principe de subsidiarité. Il faut pouvoir prouver la véritable valeur ajoutée du partenaire privé, par rapport à d'autres structures publiques.

M. Étienne VERVAECKE, Eurasanté

Je suis pour ma part favorable à l'émergence de prestataires privés sur des technologies spécifiques, plutôt qu'à l'utilisation des talents des chercheurs académiques sur ces travaux à faible valeur ajoutée.

M. Bernard LECLERCQ, Directeur du Centre Oscar Lambret

Pour que notre Cancéropôle définisse une réelle stratégie scientifique, la mise en place d'une gouvernance donnant une lisibilité institutionnelle aux financeurs extérieurs est absolument nécessaire.

En l'absence de ressources financières suffisantes, nous avons en effet l'obligation de définir une politique scientifique claire à court, moyen et long terme, par rapport au développement du territoire, à la valorisation de start-up, etc.

Cela suppose une politique brevets étendue qui n'est pas encore une habitude en France

Il est urgent que le Cancéropôle se dote d'une authentique gouvernance impliquant les responsables, les représentants légaux des institutions et un véritable conseil scientifique.

Pr. Pierre FORMSTECHER

Sur le plan de la gouvernance, les tutelles nous ont apporté des réponses évasives. Chaque Cancéropôle est né dans des circonstances différentes :

- Le Cancéropôle Nord-Ouest est à l'initiative des hôpitaux (G4) et des centres de lutte contre le cancer.
- Dans le Grand Ouest, la réflexion était amorcée au sein de la Ligue nationale contre le cancer et de ses comités départementaux.
- En Rhône-Alpes, le Cancéropôle est une initiative économique visant la simple création d'un bâtiment de recherche et de liens avec l'industrie.

Notre Cancéropôle fonctionne aujourd'hui avec des responsables de sites, des responsables d'axes de recherche et des coordinateurs de projet. Cette organisation nous a permis de répondre aux différents appels d'offres.

M. Bernard LECLERCQ

À défaut de gouvernance, un règlement intérieur adopté par les institutions membres du Cancéropôle paraît une étape intermédiaire qui permettrait de donner plus de lisibilité.

La gouvernance à venir doit trouver un équilibre intelligent entre organisation et liberté, pour conserver le dynamisme de la recherche.

En matière de santé publique et d'évaluation médico-économique, les spécificités de l'arc nord-ouest justifient cette interrogation sur la politique générale du Cancéropôle et sa cohérence avec les besoins de santé.

Il est indispensable d'associer les garants des bonnes pratiques de financement et un conseil scientifique indépendant, qui permette d'évaluer les projets.

Sans cette gouvernance, nous serons réduits à de simples groupes d'équipes, à

des consortiums de laboratoires.

Intervention de la salle

Nous devons entrer dans une vraie logique d'implication, de nos territoires respectifs en matière de financement des programmes de recherche, pour coller aux besoins de santé publique spécifiques à nos territoires

La gouvernance doit aussi aider à mettre en place une véritable politique de valorisation des travaux de recherche et de transfert des technologies.

Intervention de la salle

Les entreprises privées qui peuvent naître ou se greffer sur les activités du Cancéropôle ont besoin de résultats. Si le secteur a les moyens de vivre de projets, le secteur privé ne peut, lui, vivre que de produits.

72

Autrement dit, si des partenariats s'engagent, prenons garde à préserver la santé financière des entreprises qui s'y associent, sans répéter les erreurs de valorisation que nous avons connues voici 25 ans et qui ont coûté la vie de plusieurs jeunes pousses.

On ne peut pas faire de Cancéropôle sans éthique professionnelle

**Pr. Thierry VELU, Hôpital Erasme
Université Libre de Bruxelles
Unité de recherche en biothérapie et
oncologie**

En comparant la situation en Europe avec celle des États-Unis, j'observe un changement progressif : les laboratoires académiques commencent à déposer des brevets, les relations avec les laboratoires privés évoluent...



MERCK LIPHA SANTÉ

Parc Eurasanté

885, Avenue Eugène Avinée - 59 120 LOOS

Tél. 03 20 16 40 64

www.merck.fr

M. Bruno PELLETIER, **Directeur Médical Merck Lipha Santé**

Né en 1648, Merck est le plus vieux laboratoire du monde. C'est également le plus jeune en cancérologie, notre premier produit ayant été commercialisé en juillet dernier.

Le nombre de laboratoires français va en diminuant. Les futurs partenaires du cancéropôle seront des filiales au pouvoir de décision décroissant et à l'autonomie limitée. Pour convaincre de l'utilité de vos travaux, une parfaite structuration de la propriété intellectuelle est capitale.

M. El-Hadi BESSA, Responsable Médical Oncologie

Comment les cancéropôles peuvent-ils modifier les modèles de partenariat préclinique entre les industriels et les académiciens ?

Les besoins de l'industrie pharmaceutique en matière de recherche préclinique sont immenses sinon infinis :

- Modèles animaux
- Protéomique
- Pharmacogénomique
- Nouvelles cibles thérapeutiques
- ...

Aucun laboratoire au monde n'a les moyens de financer et de mener cette recherche seul.

Une enquête auprès des 20 laboratoires pharmaceutiques impliqués en cancérologie en France dénombre (source : LEEM) :

- 15 centres de recherche préclinique

spécialisés en oncologie basés en France, qui représentent 7 laboratoires Sanofi, Aventis, Pierre Fabre, Servier, Ibsen, etc.

- plus de 100 partenariats scientifiques avec l'INSERM, le CNRS, etc.
- des dizaines de bourses et prix de recherche
- 144 millions d'Euros annuels consacrés à cette recherche fondamentale (budget de fonctionnement pour les centres de recherche des laboratoires)

Les plus beaux fleurons des médicaments anticancéreux proviennent du CNRS et donc d'un partenariat entre laboratoires et recherche publique :

- Vinorelbine
- Docétaxel
- Vinflumine

Les Cancéropôles représentent pour les entreprises du médicament une opportunité très importante. Ils établissent d'abord une cartographie auparavant inexistante des compétences scientifiques et des plateaux techniques disponibles en matière d'oncologie.

Les collaborations entre laboratoires pharmaceutiques et équipe de recherche se nouent aujourd'hui de façon très rudimentaire : elles relèvent essentiellement des relations humaines. Les cancéropôles vont améliorer cette situation et permettre une meilleure coordination des efforts et une simplification des formalités administratives.

Mais les collaborations avec l'industrie demandent aussi un changement de culture

où l'industriel n'est plus simplement un financer et le chercheur, un prestataire de services.

Notre industrie est aujourd'hui un espace une compétition internationale intense où nous avons à défendre nos intérêts face à des entreprises américaines, allemandes, suisses, etc.

Pour soutenir cette concurrence, nous devons entrer dans une logique d'excellence et de projets qui semble être celle des cancéropôles.

M. Bruno PELLETIER

Pour la recherche clinique, nous avons à défendre les projets de recherche devant nos maisons mères avec des évaluations budgétaires réalistes. Face au manque d'autonomie des filiales, nous avons besoin d'évaluations scientifiques régulières, précises et d'interlocuteurs bien identifiés.

La recherche clinique pure doit faire bénéficier les patients de la région des nouvelles thérapies.

Si nous n'y prenons garde, ces possibilités peuvent disparaître, comme c'est aujourd'hui le cas pour les pathologies cardiovasculaires où les molécules en phase II sont quasi inexistantes.

La cancérologie a heureusement toujours été en avance par rapport aux autres spécialités : elle sait aujourd'hui se structurer.

La position de la France en recherche clinique est sauvée, avec un nombre important de phases II enregistrées à l'Agence du médicament.

Nos attentes en matière de recherche clinique concernent les patients, les médecins investigateurs et les structures de recherche.

- La gestion des patients exige aujourd'hui une information complète, une transparence totale et la prise en compte des réalités quotidiennes, pour tout essai clinique.
- L'implication des médecins investigateurs est essentielle. Elle doit se traduire par une très forte disponibilité et la supervision des travaux par des « boards » internationaux.
- Les structures de recherche doivent évoluer vers des réseaux proposant des « guichets uniques », des points de contact bien identifiés, sur l'exemple belge. Ces structures doivent offrir une stabilité d'organisation constante, assurée par des équipes complètes (médecin coordinateur, infirmières de recherche clinique, ARC, TEC).

L'ensemble de la démarche doit être encadré par une maîtrise constante des coûts.

M. Jean-Michel LOBRY

M. Formstecher, quels engagements pouvez-vous prendre vis-à-vis des industriels qui vous demandent clairement de changer d'échelle et de culture pour avancer ?

Pr. Pierre FORMSTECHER

Je suis très heureux de l'intérêt porté par les industriels à la dynamique Cancéropôle. La visibilité et la lisibilité du dispositif, son orientation résolument « projet » constituent des atouts très positifs pour le développement de partenariats avec l'industrie.

Pour aller vite et rattraper le retard pris par rapport à certains pays, il est essentiel de mettre en cohérence nos axes de recherche avec les cadres stratégiques de développement des laboratoires.

Pr. Thierry VELU, Hôpital Erasme

En tant que chef d'un service d'oncologie médicale, je ne peux que confirmer deux points importants :

- Tout d'abord, on assiste à un retour des

décisions de recherche vers les maisons mères, au niveau international.

- D'autre part, suite à la transposition de la nouvelle directive européenne, la recherche clinique devient extrêmement lourde à gérer.

Le Cancéropôle peut aider à gérer et coordonner la recherche clinique, tâche aujourd'hui inaccessible aux petites équipes.

M. Bruno PELLETIER

Sur les pathologies tête et cou en cancérologie, les équipes du cancéropôle sont bien placées, nous pouvons développer des stratégies de recherche plus fines.



GENFIT
Parc Eurasanté
885, avenue Eugène Avinée - 59 120 Loos
Tél. 03 20 16 40 00
www.genfit.com

M^{me} Forence SÉJOURNÉ,
Directeur des Opérations et Membre
du Directoire de GENFIT

Genfit est une entreprise de biotechnologie créée en 1999 à Lille sur le parc Eurasanté. Partenaire de recherche des industries pharmaceutiques, nous collaborons avec 9 groupes européens et japonais sur des programmes à long terme (six ans), pour un chiffre d'affaires d'environ 11 millions d'Euros.

Notre expertise est centrée sur les pathologies cardio-vasculaires et inflammatoires. Elle se traduit par un portefeuille de plus de quinze programmes de recherche, et par trois molécules propriétaires actuellement en phase préclinique.

Dans le cadre d'une politique d'innovation thérapeutique, nos priorités sont les suivantes :

- Une attention constante portée à l'intérêt clinique réel du produit, pour ne pas oublier l'essentiel : aider les patients à vaincre leurs pathologies
 - Respect du timing de développement
 - Définition de stop/go clairs, pour éviter l'enlisement des travaux
 - L'obtention rapide de « preuves de concept » sur l'efficacité et l'efficacité des candidats-médicaments
- La prise en compte précoce dans les programmes de recherche des exigences des agences du médicament, de la FDA, etc.
- La mise en œuvre d'une politique brevets solide

- Un contrôle des coûts drastique

En 2004, la recherche pharmaceutique ne se mène clairement plus de façon isolée : elle se construit en réseau entre les industriels de la pharmacie, les entreprises de biotechnologies et les laboratoires académiques.

Tout projet de recherche pharmaceutique sur le cancer réclame l'accès à de nombreuses technologies et expertises issues de la recherche académique et clinique :

- Tissuthèques humaines et si pertinents, modèles de cellules primaires
- Expérience sur des modèles animaux validés
- Expertises médicales pointues (anatomopathologie)
- Expertises cliniques etc.

Et dans le cadre de ces collaborations, les programmes de recherche se doivent alors de respecter les attentes des deux parties, et ce comprenant souvent une souplesse de travail et une grande réactivité.

Pour donner un exemple concret, Genfit a su en 6 mois mettre en place dans le cadre d'un projet de R&D appliqué au cancer 5 collaborations, pour accéder à des échantillons humains, pour mener des analyses d'anatomopathologie, pour s'adjoindre les conseils d'un clinicien...

Le plan « Cancer » national est à l'évidence une initiative positive car il devrait permettre de mieux structurer la recherche contre le cancer en France, de mieux identifier les savoir-faire

des équipes académiques de recherche et devrait constituer un effet de levier pour les collaborations avec les entreprises privées, notamment dans le secteur des biotechnologies. Aujourd'hui, seule et sans soutien complémentaire, Genfit ne développera pas de front plusieurs projets en oncologie, ses priorités étant sur le domaine cardiovasculaire. En revanche, une vraie complémentarité existe au niveau scientifique par notre expertise sur les récepteurs nucléaires et nous serions sans doute susceptibles de nous lancer sur des projets de recherche de nouveaux médicaments ambitieux avec des partenaires académiques, soit issus de notre recherche, soit en valorisation de projets de recherche publique, si un soutien financier complémentaire était apporté dans le cadre d'un projet Cancéropôle.

Les biotech diffèrent sur ce point des laboratoires pharmaceutiques, qui recherchent plutôt une identification des interlocuteurs et une meilleure structuration de la recherche clinique.

Pr. Pierre FORMSTECHER

La cancéropôle peut impliquer de nombreux partenaires sur un projet de recherche, ce qui peut compliquer la formalisation de contrats avec les entreprises privées.

Ce qui est essentiel, c'est de repérer très vite les complémentarités qui existent entre tous les acteurs de la recherche en cancérologie.

M^{me} Florence SÉJOURNÉ

Les cancéropôles permettent d'ouvrir deux opportunités pour les entreprises de biotech :

- Une meilleure structuration des compétences et des ressources facilitant les coopérations plus 'technologiques' (tumorothèques, plateformes technologiques, etc.)
- Un rapprochement des acteurs privés et

publics qui permettrait de soutenir financièrement de nouveaux projets et donc d'améliorer la valorisation de la recherche.

Pr. Thierry VELU

Notre centre a bénéficié d'une relative proximité entre la recherche fondamentale et les cliniciens, ce qui a permis de poser certaines preuves de concept, pour autant qu'on suive les réglementations adéquates.

Comme tout centre de cancérologie, notre unité de recherche clinique gère 20 à 30 protocoles cliniques par an. Cette unité de recherche clinique est financée totalement par des contrats extérieurs qui concourent au financement de l'hôpital à hauteur de 15 % du montant des contrats de recherche.

Dans le contexte du Cancéropôle, notre projet de vaccination anti-tumorale implique des travaux de recherche fondamentale qui aboutissent à une recherche clinique appliquée aux patients.

Pour ce faire, nous avons mis en place un laboratoire BPF pour la manipulation de cellules.

Mettre en place une telle structure, implique le développement d'autres thématiques de recherche au sein de l'institution, afin d'amortir les coûts associés.

Le laboratoire cellulaire reste cependant une entité propre à l'hôpital, indépendante de la start-up que nous avons créée sur ce savoir-faire.

Notre start-up est née suite aux travaux qui sont réalisés à Bruxelles par quatre équipes impliquées dans divers aspects du développement de l'immunothérapie anti-tumorale :

- l'équipe de Thierry Boon sur le clonage d'antigènes tumoraux
- l'équipe de Muriel Moser et Jacques Urbain sur l'immunologie fondamentale

(modèles chez l'animal)

- L'équipe de Kris Thielemans à la VUB sur les modèles humains
- L'équipe de Michel Goldman sur l'immunologie fondamentale humaine.

La complémentarité de ces équipes a permis la mise en place de projets qui allaient de la recherche fondamentale à la clinique et qui ont finalement abouti à la création d'une société.

Aucun membre des équipes académiques n'a d'intérêt personnel dans la création de la société, ce qui est essentiel pour respecter nos engagements éthiques.

M. Emmanuel MAILLE

Quelle est, au niveau industriel, la place des projets qui seraient attribués à une structure comme le Cancéropôle, dans une stratégie de développement ?

Pr. Pierre FORMSTECHE

Avec le développement des plates-formes, des projets collaboratifs, du réseau des tumorothèques, certains changements d'échelle peuvent intéresser les partenaires industriels sur des collaborations de grande envergure.

Intervention de la salle

Le problème français est la difficulté, pour la recherche, même d'excellente qualité, de passer au stade industriel.

C'est un problème connu de toutes les industries, à l'exception des industries aéronautiques et automobiles.

Le monde anglo-saxon est très soucieux de la forme et des retours sur investissement. Nous devons absolument valoriser objectivement et vendre nos projets. Les cancéropôles ont un rôle majeur à jouer dans ce cadre.

M. Bruno PELLETIER

Le Cancéropôle Nord-Ouest a recueilli sur deux projets 750000 euros... Un long chemin reste à parcourir, pour nous mettre au niveau de la concurrence inter-cancéropôles.

144 millions d'euros distribués sur 15 centres spécialisés en oncologie en France ne représentent qu'une somme modeste, pour faire face à une concurrence internationale intense.

M. Étienne VERVAECKE

Je retiens le message de l'industrie pharmaceutique, très demandeuse de compétences et de projets, ainsi que la volonté partagée du Cancéropôle de s'impliquer plus fortement en matière de recherche clinique.

La réussite des cancéropôles passe néanmoins par la création de la gouvernance qu'évoquait Bernard Leclercq. Structurée, affirmée et épaulée d'un management opérationnel, elle doit mettre en place un accès direct aux investigateurs et aux patients.

Pr. Pierre FORMSTECHE

Le dispositif Cancéropôle est encore très jeune et on observe l'impatience qu'il suscite déjà...

Les plates-formes montrent des états d'avancement variés. Les tumorothèques sont en cours de structuration. Nos équipes doivent passer prochainement à la vitesse supérieure, pour répondre à l'intérêt que suscite le dispositif.

La recherche est avant tout une affaire d'hommes. Certains projets de recherche, comme la thérapie cellulaire avancent plus vite que d'autres et le nombre de partenaires à informer et mobiliser reste important.

On peut regretter la faiblesse du volet valorisation et le peu d'interactions avec le secteur privé aujourd'hui.

La gouvernance est-elle un enjeu politique vital dans nos relations avec l'État et une nécessité absolue pour définir une stratégie scientifique cohérente. Elle a d'ailleurs fait l'objet d'une discussion assez vive entre les directeurs des cancéropôles.

La question se pose évidemment de manière différente pour l'Ile-de-France qui concentre 40 % de la recherche française, et où la dynamique consiste à faire des choix sans démobiler les équipes écartées du dispositif.

Pour les autres cancéropôles, l'enjeu est d'identifier des complémentarités et de renforcer les pôles d'excellence.

Les cancéropôles peuvent permettre à notre recherche de changer d'échelle et de s'engager sur une organisation plus efficace et plus lisible.

80

Ils méritent à ce titre tout notre dynamisme, notre énergie, et le concours de toutes les parties prenantes.

Dans le cadre de la création du Cancéropôle Nord-Ouest, les rencontres des 13 et 14 octobre 2004 ont permis de présenter complètement le projet et de consolider les partenariats entre partenaires scientifiques, cliniques et industriels, pour promouvoir le dépistage et l'innovation thérapeutique face au cancer.



EURASANTÉ
Parc Eurasanté
310 Avenue Eugène Avinée
59120 LOOS
FRANCE
Tél. (33) 3 28 55 90 60
Fax (33) 3 28 55 90 61
Site internet : <http://www.eurasante.com>
E-mail : contact@eurasante.com

Document réalisé grâce au concours de



Avec le soutien des fonds FEDER