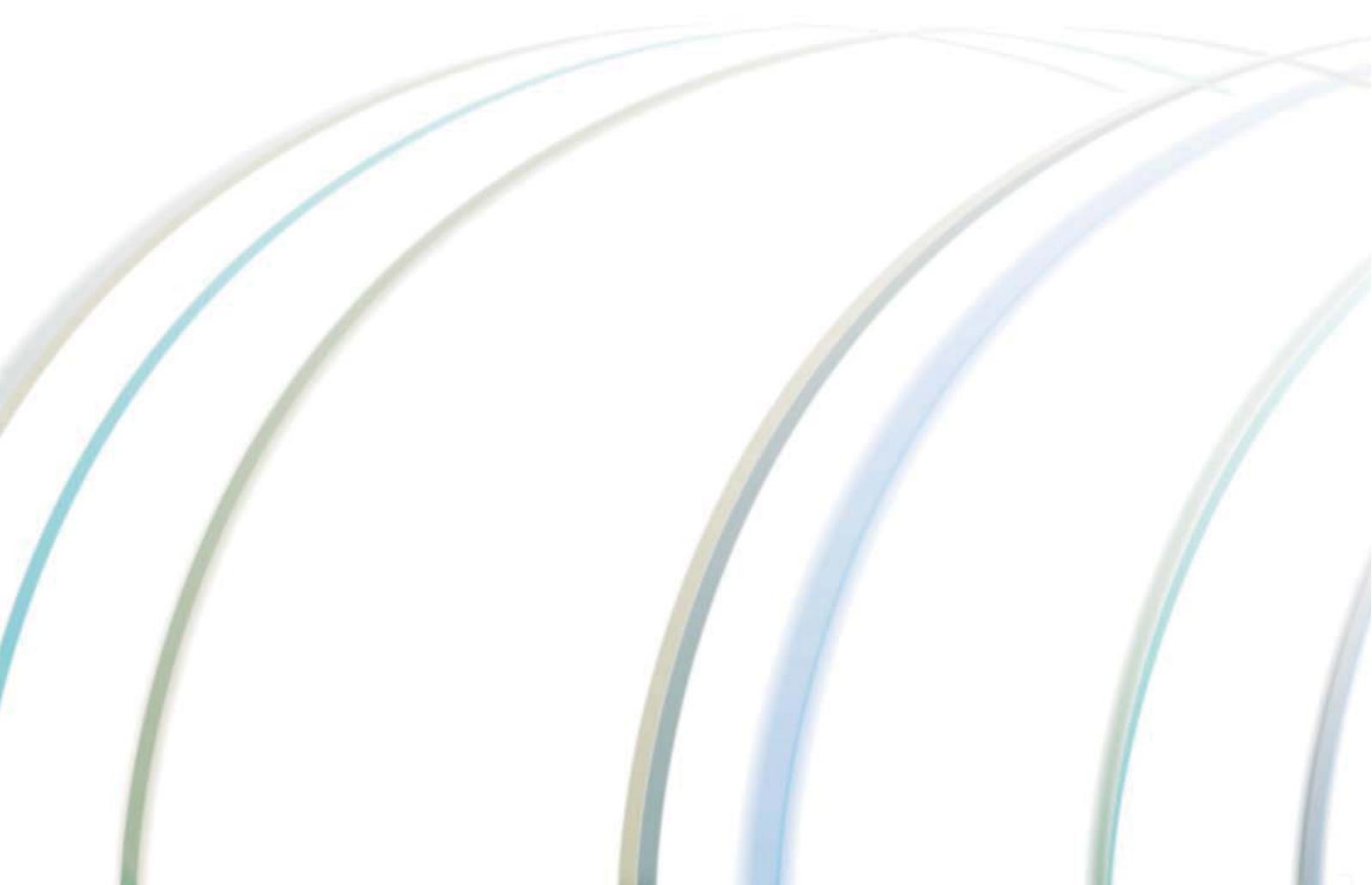




LYON AUVERGNE RHÔNE-ALPES

sous l'égide de la Fondation L&N Bullukian



Rapport d'activités **2005**

Les principaux acteurs de la recherche en cancérologie en Rhône-Alpes/Auvergne

Clermont-Ferrand

- Centre Jean Perrin
- CHU de Clermont-Ferrand
- Centre d'Investigation Clinique
- Université d'Auvergne
- Université Blaise Pascal
- Inserm
- CNRS
- INRA
- CRNH Auvergne

Lyon

- CIRC
- Centre Léon Bérard
- Hospices Civils de Lyon
- Centre d'Investigation Clinique
- EFS Rhône-Alpes
- CERMEP
- Registre rhônalpin des cancers thyroïdiens
- Plate-forme d'aide à la recherche clinique en cancérologie - Auvergne Rhône-Alpes
- Université Claude Bernard Lyon 1
- Ecole Normale Supérieure de Lyon
- INSA de Lyon
- Centrale Lyon
- Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon
- Inserm
- CNRS
- INRIA
- CRNH Lyon Rhône-Alpes

Saint-Étienne

- Institut de Cancérologie de la Loire
- CHU de Saint-Etienne
- Centre d'Investigation Clinique
- Université Jean Monnet
- Ecole Nationale Supérieure des Mines Saint-Etienne
- Inserm
- CNRS

Grenoble

- CHU de Grenoble
- Centre d'Investigation Clinique
- EFS Rhône-Alpes
- Université Joseph Fourier
- Inserm
- CNRS
- CEA
- INRIA
- Registre du Cancer de l'Isère
- Institut Albert Bonniot
- Institut de Biologie Structurale
- Centre d'Investigation Biologique



Poids relatif de l'industrie bio-pharmaceutique



Voici la première livraison d'un rapport d'activités complet du Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes.

Il témoigne que 2005 a vu s'accomplir la phase d'émergence du CLARA, sous la double impulsion de l'Institut National du Cancer, chargé de piloter le Plan Cancer, et des collectivités territoriales de l'inter-région Auvergne/Rhône-Alpes.

Une dynamique nouvelle est née.

C'est une dynamique de réseau. Elle puise ses forces dans la bonne volonté, l'énergie et l'engagement de chacune des mailles constitutives du CLARA, publiques et privées, chacune exprimant, comme c'est normal, ses intérêts et ses objectifs, mais également la volonté de produire une résultante allant bien au-delà des initiatives individuelles.

C'est une dynamique de transformation : ce maillage est potentiellement puissant par sa capacité de mise en cohérence et de création de très nombreuses opportunités de coopération et d'innovation.



Grâce à cette dynamique, le CLARA peut espérer se positionner parmi les clusters de recherche à taille européenne. Cependant, pour ce faire, il faut également qu'il soit réellement monitoré, dans la transparence, la collégialité et la rigueur.

Le CLARA n'en est qu'au début de ses réalisations. Sa feuille de route pour 2006/2007 est volontariste, mais néanmoins réaliste. Certes, le chemin à parcourir est encore long, mais les acteurs de la recherche, qu'ils soient déjà engagés dans la démarche CLARA ou prêts à se mobiliser, ont tous en commun une finalité majeure : contribuer sensiblement à la réduction de ce fléau qu'est le cancer, au bénéfice du patient.

*Mireille Guigaz, Déléguée Générale
Jean-Yves Blay, Yves-Jean Bignon, Directeurs Scientifiques
Jean-Luc Balzer, Directeur du Développement Industriel
et des Programmes*

editorial

This is the first complete Canceropole Lyon Auvergne Rhone-Alps progress report.

It shows that CLARA became fully operational in 2005, under the impetus of both the French National Cancer Institute, in charge of steering the Cancer Plan, and the local authorities of the Auvergne and Rhone-Alps regions.

A new momentum is building.

A momentum driven by the network, gathering strength from the energy and commitment of each of the public and private organizations that make up CLARA. These stakeholders express not only their specific interests, which is to be expected, but also a shared desire to produce collective results which go far beyond individual initiatives.

This momentum also involves transformation: the potential power of this network lies in its capacity to establish a set of common practices and create abundant opportunities for cooperation and innovation.

Thanks to this momentum, CLARA aspires to rank among Europe's leading research clusters. In order to achieve this, however, it must also be carefully monitored, in a transparent, collegial and diligent manner.

These are but the first of CLARA's achievements. The roadmap for 2006/2007 is aggressive, yet realistic. We still have a very long way to go, but researchers, whether they have already joined the CLARA initiative or are preparing to take part, all share a common aim: to make a significant contribution to fighting the scourge of cancer, for the benefit of patients.

*Mireille Guigaz, Executive Director
Jean-Yves Blay, Yves-Jean Bignon, Scientific Directors
Jean-Luc Balzer, Director Industrial Development
and Programs*

Sommaire

Editorial	1
LE CLARA EN CONSTRUCTION	4
Fixation des objectifs	4
◉ Une double mobilisation des collectivités territoriales et de l'Etat	4
◉ Elaboration d'une feuille de route pour 2005/2007	5
Structuration	6
◉ Mobilisation des subventions des divers financeurs	6
◉ L'inter-régionalité en marche	8
◉ Construction des relations avec la Fondation Bullukian	10
◉ Mise en place des instances de gouvernance	12
◉ Constitution de l'équipe « Tête de Réseau »	15
Développement des plates-formes	16
◉ Six plates-formes structurantes	16
◉ Un potentiel de développement économique prometteur	17
◉ Un monitoring volontariste des plates-formes et des projets	18
LE CLARA EN ACTION	20
Mobilisation des acteurs industriels et académiques	20
◉ Le Club des Industriels	20
◉ Les Rencontres du CLARA	21
◉ Le Club des Académiques	22
◉ Intégration des acteurs du CLARA au sein des problématiques nationales de l'Institut National du Cancer (INCa)	22
Les plates-formes en mouvement	23
◉ Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC)	23
◉ La plate-forme grenobloise	24
◉ Lyon Est	25
◉ Le Pôle Auvergne	26
Croissance du portefeuille de projets scientifiques	27
◉ Les projets activés en 2005 dans le cadre des appels d'offres de l'INCa	27
◉ Les projets soutenus par un financement privé	31
Valorisation économique : le dispositif Preuve du Concept	32
Le défi du Centre de Ressources Biologiques inter-régional	34
Le CLARA dans l'environnement international	35
◉ Le CLARA et l'Europe	35
◉ Identification des domaines d'excellence collectifs du CLARA	36
Plan d'actions pour 2006	37
FINANCEMENTS ACQUIS ET AFFECTATIONS	38

Contents

Editorial	1
BUILDING CLARA	4
Setting goals	4
◉ Under the dual impetus of state and local authorities	4
◉ Defining a roadmap for 2005/2007	5
Organization	6
◉ Obtaining subsidies from various funding sources	6
◉ Inter-regional collaboration	8
◉ Building a relationship with the Bullukian Foundation	10
◉ Setting up governance bodies	12
◉ Building the Network Management team	15
Platform development	16
◉ Six core platforms	16
◉ Promising economic development potential	17
◉ Close monitoring of platforms and projects	18
CLARA IN ACTION	20
Mobilizing key players in the business and academic worlds	20
◉ The Business Club	20
◉ CLARA forums	21
◉ The Academic Club	22
◉ Integration of CLARA members into the work carried out by the French National Cancer Institute (INCa)	22
Dynamic platforms	23
◉ The International Agency for Research on Cancer (IARC)	23
◉ The Grenoble platform	24
◉ East Lyon	25
◉ The Auvergne cluster	26
A growing portfolio of scientific projects	27
◉ Projects started in 2005 as part of the INCa's call for projects	27
◉ Projects with private funding	31
Research application to industry: the Proof of Concept program	32
The challenge of the inter-regional Biological Resource Center	34
CLARA and the world	35
◉ CLARA and Europe	35
◉ Identification of CLARA's joint fields of excellence	36
Action plan for 2006	37
FUNDING AND ALLOCATION	38

Fixation des objectifs

Une double mobilisation des collectivités territoriales et de l'Etat

- ⊙ **2001** : Les autorités politiques de la région Rhône-Alpes décident d'investir dans une grande problématique de santé publique et optent pour la recherche en cancérologie.
- ⊙ **14 juillet 2002** : Le Président de la République Jacques Chirac fait de la lutte contre le cancer l'un des trois grands chantiers de son second mandat.
- ⊙ **24 mars 2003** : Lancement du Plan Cancer (2003-2007), dont les Ministères de la Santé et de la Recherche sont les acteurs principaux. Ce plan de mobilisation nationale comporte 70 mesures, dont 5 qui concernent la recherche.

Objectifs du Plan Cancer en matière de Recherche :

Dynamiser et mieux coordonner la recherche en cancérologie. La porter au plus haut niveau international d'excellence, en particulier dans les nouveaux domaines issus de la révolution génomique et dans les sciences sociales et économiques. En particulier :

- Identifier au niveau régional ou interrégional des « cancéropôles » assurant un continuum soins-recherche du malade au malade, associant des hôpitaux de référence et des unités de recherche labellisées.
- Développer, notamment au travers de l'Institut National du Cancer, une politique de recherche orientée par programmes et favorisant les partenariats entre recherche publique et recherche privée.
- Faire émerger des sites d'envergure internationale et développer les coopérations internationales, en particulier dans le cadre de l'Europe.

4

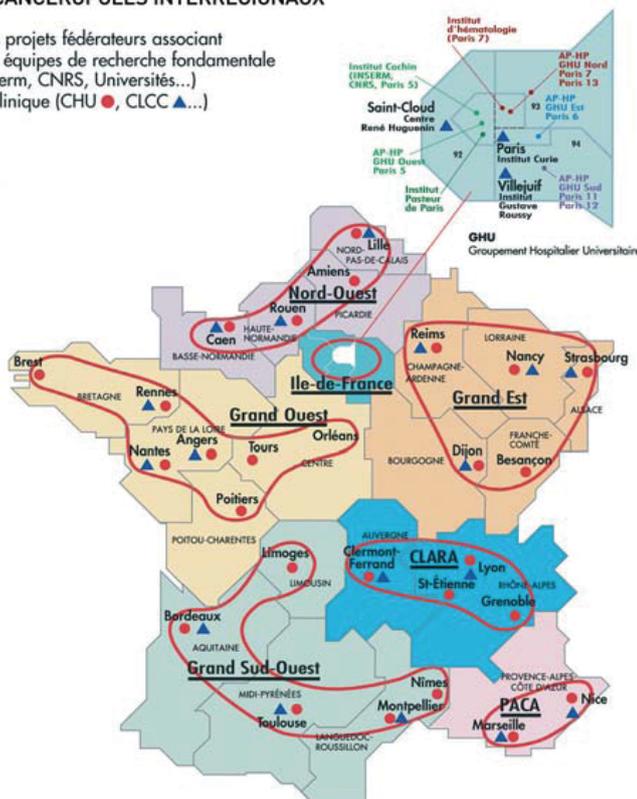


Le CLARA

7 CANCÉROPÔLES INTERRÉGIONAUX

Des projets fédérateurs associant des équipes de recherche fondamentale (Inserm, CNRS, Universités...) et clinique (CHU ●, CLCC ▲...)

plan cancer



Le Plan Cancer a débouché sur la création de 7 Cancéropôles régionaux ou inter-régionaux, dont le CLARA.

- ⊙ **9 août 2004** : Loi de santé publique portant création de l'Institut National du Cancer (INCa).

Le CLARA est dans l'inter-région le bras de levier de la politique définie par l'Institut National du Cancer. En même temps, et depuis l'origine, le Cancéropôle a développé en propre une stratégie originale et forte de valorisation économique de la recherche scientifique. Ainsi, l'action du CLARA sert un double objectif : accélérer la mise à disposition des malades des moyens de mieux lutter contre la maladie et favoriser, grâce au développement d'un pôle de recherche attractif, le développement du territoire.

Elaboration d'une feuille de route pour 2005/2007

LA STRATÉGIE GÉNÉRALE DU CLARA A ÉTÉ PRÉCISÉE PAR LE COMITÉ DE PILOTAGE LORS DE SA DERNIÈRE RÉUNION DE L'ANNÉE 2004, LE 29 NOVEMBRE. AUSSI, PENDANT LES PREMIERS MOIS DE L'ANNÉE 2005, LA NOUVELLE ÉQUIPE DE DIRECTION S'EST ATTELÉE À LA MISE EN ŒUVRE DE CETTE STRATÉGIE, AVEC POUR PRINCIPAUX OBJECTIFS DE PRIORISER, ORGANISER ET COORDONNER LA MISE EN ŒUVRE DES PLATES-FORMES ET DES PROGRAMMES DU CLARA, ET DE POSITIONNER LE CANCÉROPÔLE DE MANIÈRE COMPÉTITIVE DANS SON ENVIRONNEMENT RÉGIONAL, NATIONAL ET EUROPÉEN.

L'élaboration d'une feuille de route pour 2005/2007 s'est faite de manière progressive et avec un souci de focalisation.

Trois étapes ont ainsi structuré cette élaboration :

- I. L'analyse précise des recommandations faites par le Conseil Scientifique, complétée par un entretien approfondi avec son Président, Christian Bréchet, Directeur Général de l'Inserm ;
- II. Une enquête menée par le cabinet Ernst & Young, en collaboration étroite avec l'équipe Tête de Réseau, auprès d'une vingtaine de membres du Conseil d'Orientation ;
- III. Une réflexion de l'équipe Tête de Réseau, avec la participation des deux directeurs scientifiques du CLARA, animée par un consultant de l'EM Lyon.

Cette feuille de route a été validée par le Conseil d'Orientation du 6 Juillet 2005. Elle se décompose en 5 actions stratégiques :

1. Structuration des plates-formes et mise en place d'un management par programmes.

Cette action prioritaire sur 2005 a pour objectifs d'optimiser la mise en valeur du potentiel de recherche du CLARA, de favoriser des partenariats nombreux et de qualité entre académiques et industriels, de rendre compte de l'utilisation des financements et d'en favoriser de nouveaux.

La Tête de Réseau a fait appel à une société de conseil spécialisée dans le management des programmes complexes, Algoé Consultants, pour mener cette action de structuration. Grâce à la forte implication des responsables de plates-formes et de représentants de l'industrie, un système de monitoring efficace et léger sera opérationnel dès février 2006.

(voir page 18 - Un monitoring volontariste des plates-formes et des projets)

en construction

5

2. Elaboration d'un grand projet intégré et transverse, focalisé sur les meilleures compétences scientifiques du CLARA et visant un leadership européen.

Ce projet phare intègrera d'autres équipes de recherche européennes, sera conçu autour de partenariats stratégiques avec des industriels et s'appuiera sur le Centre de Ressources Biologiques du CLARA *(voir page 34)*.

En 2005, une cartographie des compétences scientifiques du CLARA avec benchmark européen a été réalisée, avec l'aide de la société TecKnowMetrix et la contribution active d'experts scientifiques du CLARA.

(voir pages 36 à 37 - Identification des domaines d'excellence collectifs du CLARA)

3. Valorisation économique par l'innovation en oncologie.

Cet objectif sera servi par la mise en œuvre optimale des plates-formes et des programmes, par le grand projet transverse et intégré et, plus spécifiquement dès 2005, par le déploiement du dispositif Preuve du Concept *(voir pages 32 à 33)* et une animation scientifique associant industriels et académiques *(voir pages 20 à 22)*.

4. Ouverture sur l'Europe.

L'ambition européenne du CLARA sera servie elle aussi par l'élaboration du grand projet et sera appuyée par la recherche d'équipes européennes partenaires et de sources de financement européennes.

Le projet CONTICANET, réseau d'excellence européen sur les sarcomes coordonné par le CLARA, en est une première concrétisation *(voir page 35)*.

5. Renforcement des relations avec l'Institut National du Cancer.

Les chercheurs du CLARA seront incités à participer activement aux groupes de travail de l'INCa, afin de contribuer à l'élaboration de sa stratégie, et le Cancéropôle s'engagera clairement dans la réponse aux priorités retenues par l'Institut.

(voir page 22 - Intégration des acteurs du CLARA au sein des problématiques nationales de l'INCa)

Structuration

Mobilisation des subventions des divers financeurs

LE CLARA BÉNÉFICIE D'IMPORTANTES FINANCEMENTS, ESSENTIELLEMENT PUBLICS, PROVENANT AUSSI BIEN DE L'ÉTAT QUE DES COLLECTIVITÉS TERRITORIALES ET DES ÉTABLISSEMENTS PUBLICS DES GRANDES AGGLOMÉRATIONS DES DEUX RÉGIONS.

⊙ Les financeurs locaux

Dans le cadre du contrat d'agglomération de la Ville de Lyon, ce sont 45 M € qui devraient, sur la période du contrat (2004 - 2007), être alloués au CLARA pour équiper ses plates-formes. Ces 45 millions sont répartis en trois tiers de 15 M € entre la région Rhône-Alpes, le département du Rhône et le Grand Lyon.

Les collectivités de la région Auvergne, quant à elles, à partir d'une clef de calcul simple basée sur le nombre de chercheurs, ont estimé qu'il était souhaitable et équitable qu'elles consacrent, sur la même période, environ 10 M € au CLARA.

Ces financements seront fléchés aussi bien sur du fonctionnement, en appui des programmes et projets, que sur des investissements sur la plate-forme clermontoise.

Cette situation, de par l'importance du volume de subventions accordées, notamment en investissement, est exceptionnelle comparée à celle des autres Cancéropôles.

Les motivations de ces financeurs locaux sont claires : il s'agit de promouvoir une recherche au service du malade en accélérant le transfert des connaissances et des découvertes du monde scientifique vers le monde économique, pour une mise en œuvre plus rapide des nouveaux moyens de traitement.

6



Le CLARA

Il s'agit aussi, ce faisant, d'aider directement à la création de valeur économique, de jeunes entreprises et d'emploi. Les collectivités territoriales sont ainsi bien dans leurs missions.

Le CLARA est très attaché à ce que ces collectivités, massivement engagées, soient fières des résultats obtenus et encouragées à poursuivre leur soutien à la lutte contre le cancer via le Cancéropôle.

⊙ L'Etat

L'Etat, tant au niveau central de l'Institut National du Cancer qu'au niveau déconcentré, via ses divers fonds (FNADT), est un autre financeur majeur du CLARA.

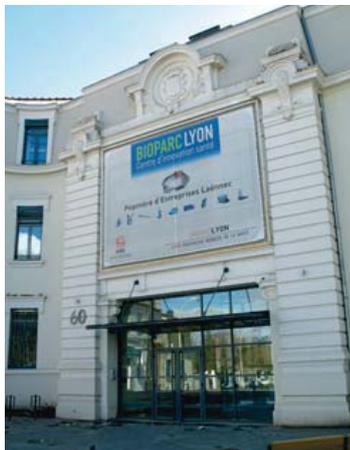
L'Institut National du Cancer (INCa), par ses subventions de fonctionnement, soutient l'équipe Tête de Réseau du CLARA pour assurer l'animation et la coordination du réseau. Un même montant (250.000 €) a été accordé à six Cancéropôles sur sept, le Cancéropôle d'Ile-de-France ayant, du fait

de sa taille, bénéficié d'un montant supérieur. Le CLARA a consacré une grande partie de sa subvention 2005 à son projet de Centre de Ressources Biologiques (voir page 34).

Mais la fonction première de l'INCa, en ce qui concerne le volet recherche du Plan Cancer, est de favoriser l'émergence et le financement de nouveaux projets dont il fixe le cadre et les thématiques. Comme tous les grands organismes de recherche, il procède par appels d'offres, selon une procédure compétitive, avec une sélection nationale des projets, qui sont scientifiquement expertisés et validés.



Dans ce cadre, les financements acquis par chaque Cancéropôle sont fonction de la capacité des équipes de recherche à se mobiliser pour répondre aux appels d'offres dans les délais, et de la qualité des projets présentés. En 2005, le CLARA s'est classé au troisième rang des Cancéropôles, derrière l'Ile-de-France, et pratiquement à égalité avec le Cancéropôle PACA (voir pages 27 à 31 - *Les projets activés en 2005 dans le cadre des appels d'offres de l'INCa*). L'objectif est de progresser, mais plus qu'une conquête de rang de classement, l'objectif du CLARA est d'encourager l'innovation et les projets réellement pluridisciplinaires et transversaux permettant aux équipes d'Auvergne et de Rhône-Alpes d'être plus visibles au niveau européen.



⊙ Les financements privés

L'un des objectifs affichés du CLARA est de parvenir à mobiliser des fonds privés aux côtés des importants fonds publics déjà programmés. Ces ressources additionnelles seront toutes entières consacrées à l'élaboration de projets de toute taille, permettant d'associer encore plus étroitement et plus systématiquement qu'aujourd'hui les ressources humaines et les moyens technologiques des deux sphères : publique et privée.

Les efforts déployés en 2005 pour cette mobilisation ont été encore timides eu égard aux priorités qu'il était nécessaire de traiter.

Le CLARA s'est cependant investi, via la mobilisation des membres de son Club des Industriels (voir page 20) - en particulier du Bureau de ce Club - et via d'excellents projets déjà montés (voir page 31), dans la recherche de financements.

en construction

7

⊙ Financements en fonctionnement et en ressources humaines par les partenaires institutionnels

Les financements sous forme de subventions fléchées en investissement pour des équipements ou pour des projets ne représentent pas à eux seuls le volume des moyens financiers circulant dans le réseau CLARA.

La valorisation des apports des partenaires, prioritairement des ressources humaines affectées aux programmes et projets du CLARA, devra être entreprise. Le CLARA ne dispose pas de cette valorisation pour 2005. Cette situation sera corrigée en 2006.

Voir en pages 38 à 43 la section Financements acquis et affectations.



L'inter-régionalité en marche

L'INTÉGRATION DE L'Auvergne, QUI AVAIT ÉTÉ PRÉVUE DÈS LA CONSTITUTION DES 7 CANCÉROPÔLES DANS LE CADRE DU PLAN CANCER, À LA DEMANDE EXPRESSE DES ACTEURS AUVERGNATS DE LA RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE, S'EST RÉALISÉE DANS D'EXCELLENTE CONDITIONS.

Ainsi, l'incorporation de l'Auvergne dans le Cancéropôle, désormais dénommé « Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes » ou « CLARA », a été complète dès le départ : une seule équipe Tête de Réseau, un seul Conseil Scientifique, un seul Conseil d'Orientation, des règles communes de fonctionnement et des projets mariant à la fois des équipes auvergnates et des équipes rhônalpines. Cette intégration pleine et entière semblait en effet la mieux à même de favoriser la réelle construction d'une politique scientifique d'excellence commune et les rapprochements effectifs des équipes de recherche sur des thématiques et des projets transversaux.

En revanche, l'animation au jour le jour, sur le terrain, des partenaires d'Auvergne a été confiée à une équipe dédiée baptisée « PAC » (Pôle Auvergne du Cancéropôle), basée à Clermont-Ferrand et animée par le Professeur Yves-Jean Bignon.



● GRENOBLE

8



Le CLARA

Les 4 départements de l'Allier, du Cantal, de la Haute-Loire et du Puy-de-Dôme, la Région Auvergne et Clermont Communauté ont concrétisé un premier soutien financier au CLARA dès 2005 (voir page 39).

Ce rapprochement des acteurs de la recherche en cancérologie des deux régions Auvergne et Rhône-Alpes s'inscrit dans un mouvement plus vaste. Ainsi, le Projet d'Action Stratégique de l'Etat en Région (PASER) de l'Auvergne prévoit notamment « d'identifier les domaines en matière de recherche, d'enseignement supérieur et de technologies de pointe pour lesquels l'Auvergne peut

créer des partenariats avec Rhône-Alpes pour s'intégrer dans un réseau national et européen de pôles d'excellence ». Les responsables politiques des deux régions évoquent fréquemment le CLARA comme l'exemple même d'un partenariat réussi, intéressant pour les deux parties, qui devra inspirer de nouvelles coopérations dans d'autres domaines.



● CLERMONT-FERRAND

Brice Hortefeux, Ministre délégué auprès du Ministre de l'Intérieur et de l'Aménagement du Territoire, chargé des Collectivités Territoriales, Conseiller Régional d'Auvergne :

« Le CLARA est le fruit d'un partenariat entre Lyon, l'Auvergne et Rhône-Alpes. L'Auvergne jouera toute sa place dans ce projet en assurant la mise en œuvre du secteur de la nutrition humaine associée au risque cancer. »

Jean-Pierre Lacroix, Préfet de la Région Rhône-Alpes, Préfet coordinateur de la Mission d'Etude et de Développement De la Coopération Interrégionale et Européenne (M.E.D.D.C.I.E.) Rhône-Alpes, Provence Alpes Côte d'Azur, Languedoc-Roussillon, Auvergne et Corse :

« L'apport de Clermont-Ferrand et de la Région Auvergne a permis de constituer un pôle supplémentaire et complémentaire de celui de Lyon. Le pôle « nutrition et cancer » clermontois prend appui sur les entreprises agroalimentaires alors que les pôles lyonnais et stéphanois sont centrés sur la biologie génomique et pharmacologique. Nous avons vu ainsi Clermont-Ferrand apporter une forte compétence scientifique et financière complémentaire. »

Michel Mercier, Sénateur du Rhône, Président du Conseil Général :

« Le Cancéropôle est bien la preuve que les régions Auvergne et Rhône-Alpes sont capables de partager leurs ressources et leurs atouts en termes hospitaliers, scientifiques et de recherche. Il doit nous inspirer pour envisager d'autres types de coopération. »

Dans Prospective Rhône-Alpes-Méditerranée - Hors-série - Décembre 2005

en construction

9

● LYON



● SAINT ÉTIENNE

Construction des relations avec la Fondation Bullukian



Fondation reconnue d'utilité publique

⊙ Hébergement juridique

C'est au cours de sa réunion du 29 novembre 2004 que le Comité de Pilotage du Cancéropôle a pris la décision, après examen des résultats de l'appel d'offres qu'il avait lancé quelques mois auparavant, de faire héberger le CLARA par la Fondation Léa et Napoléon Bullukian.

La Fondation Bullukian, Fondation reconnue d'Utilité Publique par Décret du 23 octobre 2003, a trois missions spécifiques :

- l'aide à la communauté arménienne,
- le soutien à la création artistique,
- la lutte contre le cancer.

C'est au titre de cette dernière mission que la Fondation héberge le CLARA.

Les modalités d'hébergement ont été fixées par le Conseil d'Administration de la Fondation dans sa séance du 5 janvier 2005 : le CLARA est un

« compte affecté (fonds publics) géré par la Fondation Bullukian, sans existence juridique propre ». Ce même Conseil a désigné Madame Mireille Guigaz Déléguée Générale du Cancéropôle au sein de la Fondation, avec mission de diriger l'équipe « Tête de Réseau », de coordonner les activités du Cancéropôle et, sur délégation du Président de la Fondation, de gérer le compte distinct CLARA.

Au titre de la réciprocité des relations, le Président de la Fondation, Jean-Pierre Claveranne, siège au Conseil d'Orientation du CLARA.

10

Le CLARA

⊙ Relations financières

Cet hébergement est concrétisé, financièrement, par deux comptes bancaires ouverts au nom du CLARA, auprès du Crédit Lyonnais, dans les écritures de la Fondation. Le premier de ces deux comptes est un compte courant, géré directement par la Déléguée Générale du CLARA en recettes et en dépenses. Le second est un compte de gestion de trésorerie confié à la Fondation et géré selon les dispositions légales de prudence et de transparence d'une Fondation reconnue d'Utilité Publique.

Durant les six premiers mois de l'année 2005, en attendant que les subventions prévues des organismes publics et des collectivités territoriales soient effectivement versées sur le compte du CLARA, la Fondation a fait l'avance des fonds, permettant ainsi au Cancéropôle de démarrer ses activités. Dès que les premiers versements des financeurs ont été concrétisés, elle a été intégralement remboursée.



● LÉA ET NAPOLÉON BULLUKIAN



● LA MALMAISON, SIÈGE DE LA FONDATION BULLUKIAN

Les opérations budgétaires et comptables du Cancéropôle sont soumises à l'examen obligatoire annuel du Commissaire aux Comptes de la Fondation Léa et Napoléon Bullukian pour certification, puis présentées pour quitus au Conseil d'Administration de la Fondation. Pour l'assister dans sa gestion, la Déléguée Générale du CLARA est accompagnée, de façon rapprochée, par le cabinet d'expertise comptable de la Fondation. Ce cabinet est notamment chargé de produire tous les documents comptables requis, des livres de comptes au bilan, en passant par le compte d'exploitation en ressources et en dépenses. Ces documents, après certification par le Commissaire aux Comptes, sont ensuite soumis aux membres du Comité des Financiers du CLARA. Le Cancéropôle est donc géré sur le modèle privé.

en construction

II

⊙ Gestion des ressources humaines

La Tête de Réseau du Cancéropôle ne s'est pas dotée de compétences propres dans le domaine de la gestion juridique des ressources humaines. Les salariés de la Tête de Réseau sont des salariés de droit privé, à l'exception de sa Déléguée Générale, qui est fonctionnaire en position de détachement.

Cette gestion juridique est assurée par le cabinet Lamy, au même titre que celle des salariés propres de la Fondation. Les contrats de travail sont contrôlés à priori par le cabinet, leur donnant ainsi une grande rigueur par rapport aux dispositions du Code du Travail. Ces contrats sont signés, au titre de l'employeur, par le Président de la Fondation Bullukian.

Au total, l'hébergement et la gestion du CLARA ont représenté en 2005 un montant de 62.427 €, soit 1,4% des dépenses totales de la Tête de Réseau.

L'ensemble de ce dispositif, par sa souplesse et sa réactivité, mais aussi du fait des relations de confiance établies entre la Tête de Réseau et la Fondation, a permis au CLARA de franchir sa phase d'émergence dans d'excellentes conditions et en toute sécurité.

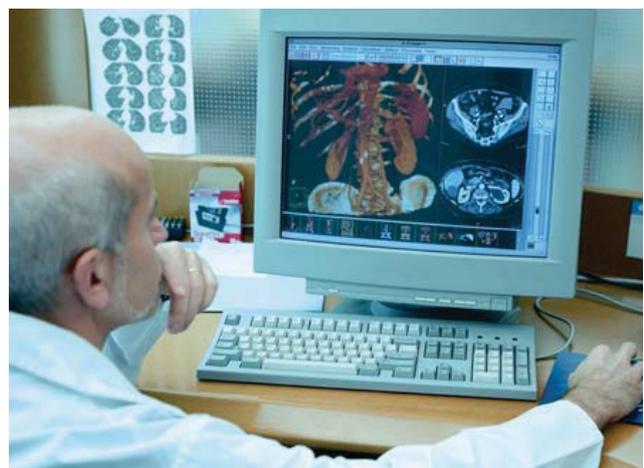
Se pose néanmoins pour l'avenir la question de l'intérêt et/ou de la nécessité de doter le CLARA d'une personnalité juridique propre. Cela n'est d'ailleurs pas particulier au CLARA. Tous les Cancéropôles ont besoin d'acquérir la personnalité morale. L'Institut National du Cancer les invite à s'ériger en Groupements d'Intérêt Public. Ce sujet devra être traité en 2006. Une étude juridique a été commandée par le CLARA dans ce sens.

Mise en place des instances de gouvernance

UNE GOUVERNANCE OPÉRATIONNELLE...

Dans le contexte de son « hébergement » par la Fondation Léa et Napoléon Bullukian, l'organisation et le fonctionnement du CLARA ont été déterminés par un règlement intérieur fixant la nature, les missions et les responsabilités des différentes instances de gouvernance du réseau.

Ce règlement intérieur a été approuvé par le Conseil d'Orientation du CLARA lors de sa première réunion, le 6 juillet 2005, puis par le Comité de Pilotage le 16 septembre.



Le schéma de gouvernance a été conçu pour servir des objectifs précis :

12



Excellence scientifique



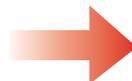
LE CONSEIL SCIENTIFIQUE
(C.S.)

Participation effective des acteurs



LE CONSEIL D'ORIENTATION
(COR)

Intégration des intérêts académiques et industriels



LE CLUB DES INDUSTRIELS

LE CLUB DES ACADÉMIQUES

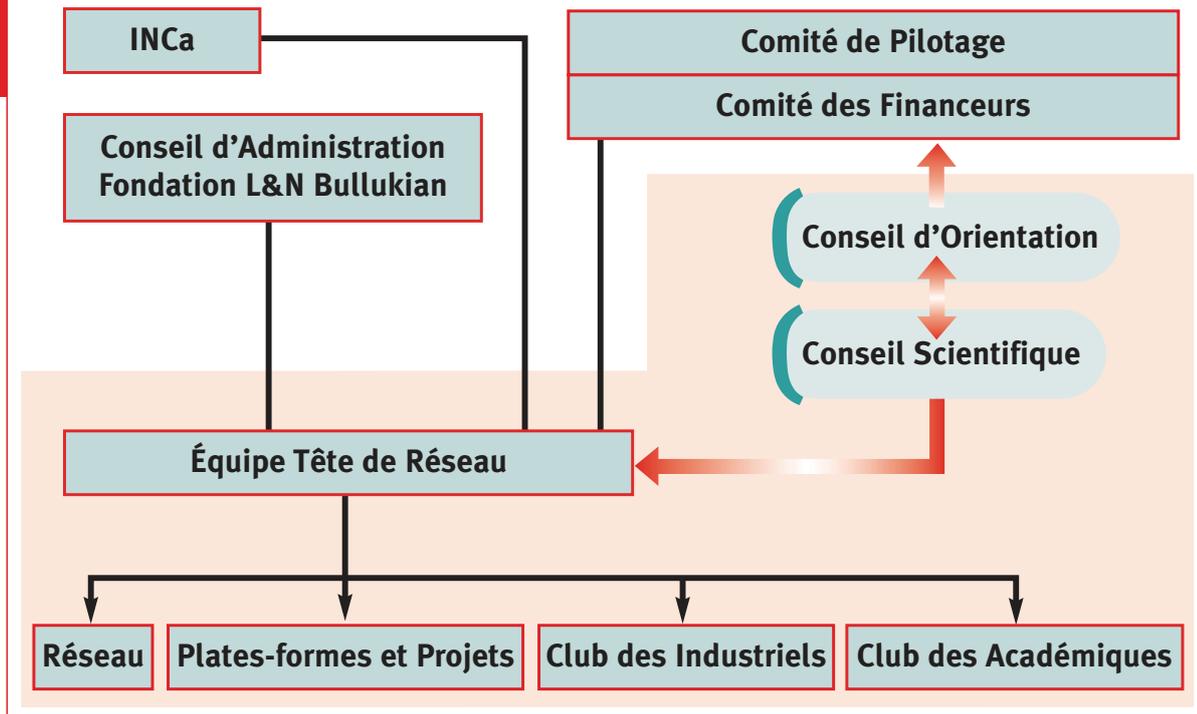
Cohérence et monitoring



LA TÊTE DE RÉSEAU

Le CLARA

Schéma de Gouvernance et Périmètre du Cancéropôle



en construction

13

... QUI POURRA ÊTRE ADAPTÉE SELON LES RÉALITÉS ET LES ACTIONS DU TERRAIN...

La phase d'émergence du Cancéropôle peut donc être considérée comme réalisée, mais on ne peut en déduire que la structuration du CLARA est pour autant figée.

Nous sentons d'ailleurs déjà, à l'usage, quelques signes d'évolutions possibles, voire souhaitées, comme par exemple :

- un rapprochement plus visible du Club des Industriels et du Club des Académiques,
- un élargissement du Conseil Scientifique à la composante entreprise.

... MAIS QUI S'EST D'ORES ET DÉJÀ AFFIRMÉE

Toutes les instances de gouvernance du CLARA se sont réunies au cours de l'année 2005 et ont eu à délibérer et/ou à émettre des avis et des recommandations sur les sujets de leur compétence :

- le Comité des Financiers : **les 21 mars et 13 septembre**
- le Conseil Scientifique : **le 25 mars**
- le Conseil d'Orientation : **le 6 juillet**
- le Comité de Pilotage politique (instance de supervision politique inter-régionale) : **le 16 septembre**



FOCUS SUR DES RECOMMANDATIONS...

● du Conseil Scientifique :

- ⊙ Une formalisation des présentations des projets selon un schéma type, incluant les CV des principaux investigateurs ;
- ⊙ La mise en place et la présentation lors des prochaines sessions du Conseil Scientifique de projets transversaux s'appuyant sur les plates-formes technologiques financées par les collectivités locales ;
- ⊙ La poursuite de la définition de la méthode de mise en œuvre de l'activité de recherche en réseau ;
- ⊙ Une présentation détaillée de l'allocation des ressources aux plates-formes et aux projets ;
- ⊙ La définition de la stratégie choisie pour mettre à la disposition des plates-formes les ressources humaines nécessaires pour la conduite de leurs projets ;
 - ⊙ Une standardisation des procédures et une meilleure définition des objectifs pour le Centre de Ressources Biologiques ;

Pour Preuve du Concept :

- ⊙ La programmation d'appels d'offres compétitifs, évalués de manière externe, 2 à 3 fois par an, pour aboutir à un total d'une dizaine de projets soutenus simultanément, à hauteur de 300 k€ chacun ;
- ⊙ Une standardisation des modalités de sélection des évaluateurs.

● du Conseil d'Orientation :

- ⊙ Favoriser la transparence, le dialogue, la collaboration et la coopération entre tous les acteurs du Cancéropôle, afin d'en accroître l'efficacité ;
- ⊙ Promouvoir les synergies avec les autres grands projets dans le domaine des sciences du vivant développés par les régions Rhône-Alpes et Auvergne.

14



Le CLARA



● LE CONSEIL SCIENTIFIQUE

Constitution de l'équipe « Tête de Réseau »

UNE STRUCTURE LÉGÈRE DE MANAGEMENT DU CLARA A ÉTÉ PROGRESSIVEMENT MISE EN PLACE ENTRE JANVIER ET NOVEMBRE 2005.

Les missions de la « Tête de Réseau » sont les suivantes :

- impulser la stratégie scientifique et sa déclinaison en programmes et projets,
- animer et coordonner les acteurs,
- assurer l'accès de tous aux ressources financières,
- rendre compte aux financeurs de l'utilisation des fonds par l'évaluation des actions,
- assurer la communication interne et externe du Cancéropôle,
- situer le CLARA dans l'environnement international.

Cette équipe de sept permanents est appuyée par deux Directeurs Scientifiques, Jean-Yves Blay et, depuis septembre 2005, Yves-Jean Bignon, qui ne sont pas salariés du CLARA mais gracieusement mis à disposition à temps partiel par leurs institutions respectives (Hospices Civils de Lyon et Centre Jean Perrin).

Enfin, l'équipe n'étant pas destinée à s'étoffer de manière significative, le CLARA fait également appel à des prestataires extérieurs, qui apportent des compétences complémentaires de manière ponctuelle et permettent ainsi de démultiplier l'action de la Tête de Réseau. En particulier, Bruno Cristau, consultant sur site, travaille en étroite collaboration avec les acteurs et la Tête de Réseau du Cancéropôle sur la mise en place du Centre de Ressources Biologiques.

en construction

15



1.

1. Mireille Guigaz, Déléguée Générale



2.

2. Jean-Luc Balzer, Délégué Général Adjoint en charge du Développement Industriel et des Programmes

3. Laurent Lévy, Directeur des Appels d'Offres et des Partenariats

4. Simon Baconnier, Chargé de Mission pour le Développement Européen du CLARA

5. Joëlle Parry, Responsable de la Communication

6. Nathalie Najberg, Attachée de Direction

7. Muriel Vatan, Assistante de Direction



3.



4.



5.



6.



7.

Développement des plates-formes

Six plates-formes structurantes

LE CLARA EST UN RÉSEAU D'ÉQUIPES DE RECHERCHE, D'INSTITUTIONS ET D'ENTREPRISES IMPLIQUÉES DANS LA RECHERCHE FONDAMENTALE, CLINIQUE ET DE TRANSFERT DANS LE DOMAINE DU CANCER. ORGANISÉ AUTOURS DES ACTEURS ET DES INSTITUTIONS, AVEC UNE ÉQUIPE TÊTE DE RÉSEAU DE TAILLE LIMITÉE, CE RÉSEAU A POUR OBJECTIF DE FAVORISER L'ÉMERGENCE DE PROJETS DE RECHERCHE INNOVANTS, AUX INTERFACES, DANS UNE PERSPECTIVE D'APPLICATION CLINIQUE DES RÉSULTATS OBTENUS PAR LA RECHERCHE FONDAMENTALE - EN BIOLOGIE, CHIMIE, PHYSIQUE - MAIS AUSSI PAR LA RECHERCHE EN SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES.

Le 4 août 2004, lors de sa première réunion physique, le Conseil Scientifique a validé l'organisation du CLARA en plates-formes correspondant aux localisations des acteurs majeurs de la recherche en cancérologie. Ainsi, le CLARA est actuellement divisé en six plates-formes : Grenoble, Lyon Est, Lyon Sud, le Centre International de Recherche sur le Cancer, Saint-Etienne et Clermont-Ferrand.

Chacune de ces plates-formes est constituée par un réseau d'institutions et d'acteurs de la recherche, y compris des industries impliquées dans des projets d'oncologie, et dispose d'une expertise pluridisciplinaire. Un certain nombre de spécificités thématiques émergent cependant, à travers les projets dans lesquelles les différentes plates-formes s'investissent.

16



Le CLARA

Plate-forme	Champ(s) d'expertise distinctif(s)	Coordonnateur(s)
Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC)	Epidémiologie du cancer	Peter Boyle
Clermont-Ferrand	Nutrition et cancer	Yves-Jean Bignon
Grenoble	Protéomique clinique Cancers du poumon	Marie-Christine Favrot et Christian Brambilla
Lyon Est	Génomique fonctionnelle, Pharmacogénomique Cancers du sein, sarcomes, tumeurs cérébrales, tumeurs de l'enfant	Charles Dumontet et Alain Puisieux
Lyon Sud	Epigénomique Lymphomes malins, tumeurs hormono- sensibles, carcinomes digestifs	Eric Gilson et Gilles Salles
Saint-Etienne	Education des patients	Franck Chauvin

Toutefois, l'identification de thèmes privilégiés sur les différentes plates-formes ne doit pas conduire à une vision restrictive de leur activité. De plus, la totalité des projets actuellement en cours sont menés sur plusieurs sites et associent des acteurs de plusieurs plates-formes.

Un potentiel de développement économique prometteur

AUX MOIS DE JUILLET ET AOÛT 2005, LE CLARA, EN CONCERTATION AVEC LES HOSPICES CIVILS DE LYON (HCL), A CONFIE À LA SOCIÉTÉ ALCIMED UNE ÉTUDE VISANT À ÉVALUER LE POTENTIEL DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUE DES PLATES-FORMES SUD ET EST, DONT LE FINANCEMENT RELÈVE DU GRAND LYON. EN MÊME TEMPS, ALCIMED A EXPLORÉ LES SYNERGIES POSSIBLES À TRAVERS CERTAINS PROJETS ENTRE LE CLARA ET LE PÔLE DE COMPÉTITIVITÉ LYON BIPOLE.

Cette étude fait ressortir un certain nombre de points :

1. Ces plates-formes constituent un terrain favorable à l'innovation car, au-delà de la problématique cancer et avant même la création du CLARA, les équipes de recherche présentes ont contribué à la création de 3 sociétés et de 3 structures dédiées à la gestion d'essais cliniques.
2. Ces plates-formes font déjà état d'un bilan positif depuis 2002, grâce à un réel continuum de compétence entre la recherche fondamentale, la recherche de transfert et la recherche clinique :
 - Elles ont une renommée internationale dans la conduite d'essais cliniques avec des leaders de l'industrie pharmaceutique, notamment pour les sarcomes et les lymphomes ;
 - La société Nanobiotix a ouvert à Lyon un bureau pour coordonner ses activités de recherche en juillet 2005, dans le cadre d'un projet Preuve du Concept en partenariat avec l'unité Inserm 433 (voir page 33) ;
 - 13 collaborations industrielles ont été développées, tant avec des leaders internationaux (bioMérieux, sanofi-aventis, Lilly) qu'avec des sociétés de biotechnologie nationales (Aptanomis, GenOway, Genome Express, Genopietic, Helios, Idealp'Pharma, Transat) ;
 - Les réseaux d'excellence européens, tels que CONTICANET (voir page 35) ou EPIGENOME, participent au rayonnement de la région dans le domaine de la santé.

en construction

17

3. Le potentiel pour le futur de Lyon Est et Lyon Sud est important, grâce au développement de 3 thématiques matures pour la mise au point de traitements innovants des cancers - génomique fonctionnelle, pharmacogénomique, immuno-intervention - et de 2 thématiques plus en amont - épigénétique, transduction de protéines. Ainsi, 18 nouveaux projets porteurs de développement économique sont en discussion avec ces plates-formes des HCL.
4. Ces 5 thématiques sont porteuses de synergies avec les programmes développés au sein du pôle de compétitivité mondial Lyon BioPole, notamment « Autochip » et « Vaccins et Biomédicaments ».

De quoi s'agit-il ?

- **Génomique fonctionnelle** : permet l'étude de la fonction des gènes afin d'identifier de nouveaux marqueurs diagnostiques et/ou de nouvelles cibles thérapeutiques.
- **Pharmacogénomique** : étudie les spécificités génétiques des tumeurs et des patients pour mieux adapter les traitements, augmenter leur efficacité et limiter leurs effets secondaires.

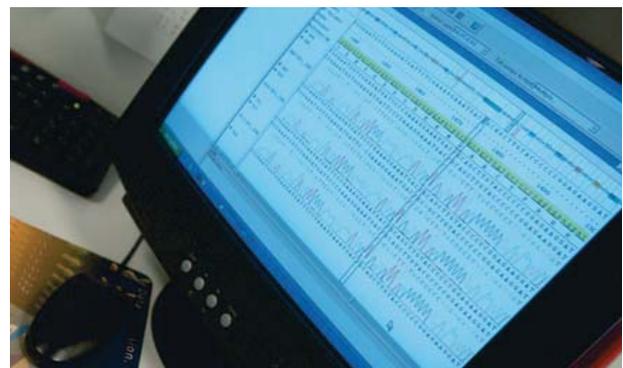
○ **Immuno-intervention** : permet d'utiliser l'extrême spécificité et la forte capacité de reconnaissance du système immunitaire pour éliminer les cellules cancéreuses.

○ **Epigénétique** : consiste à étudier les modifications chimiques au sein du génome (autres que celles touchant la séquence du génome, par exemple modification des histones, des cytosines, ...) qui affectent la régulation des gènes.

○ **Biothérapie par transduction de protéines** : la biothérapie par transduction de protéines exploite la propriété de certains fragments peptidiques de faciliter l'entrée de molécules dans une cellule. L'association de ces fragments peptidiques à une molécule thérapeutique permettra de développer des traitements plus efficaces à plus faible dose dans le domaine du cancer mais aussi potentiellement pour les maladies infectieuses.

Un monitoring volontariste des plates-formes et des projets

PARMI LES 5 AXES PRIORITAIRES POUR 2005/2007 DÉFINIS PAR LE CONSEIL D'ORIENTATION DU 6 JUILLET 2005 FIGURAIT LA NÉCESSITÉ DE PRIORISER, ORGANISER ET COORDONNER LA MISE EN ŒUVRE DES PLATES-FORMES ET DES PROGRAMMES DU CLARA (VOIR PAGE 5).



Cette nécessité est particulièrement justifiée par les éléments de contexte suivants :

- L'ensemble des financements d'investissement et de fonctionnement représentent un budget total prévisionnel de près de 75 M € sur les quatre années 2004 à 2007.
- Le programme CLARA repose sur quatre grandes catégories d'acteurs - Hospitaliers, Industriels, Académiques et Institutionnels - qui ont leurs propres représentations, enjeux, objectifs et attentes (respectivement avec des dimensions médicales, économiques, scientifiques et politiques) et qu'il s'agit de faire coopérer.

Ainsi, la mise en place d'un système de monitoring des plates-formes et des projets scientifiques vise à assurer la réalisation des projets existants en intégrant leurs composantes scientifiques, organisationnelles et financières. Ce dispositif opérationnel, efficace et léger doit permettre des remontées d'information et une prise de décision sur des projets techniques ou scientifiques dont la Tête de Réseau ne connaît pas la totalité du contenu.

18



Le CLARA

Cette structuration doit garantir la cohérence globale du programme CLARA et le rendre lisible, afin de faciliter :

- La mise en œuvre du potentiel de recherche, en favorisant l'intégration des moyens et des expertises sur des projets transverses,
- La mise en mouvement de l'ensemble des acteurs du CLARA, et plus spécifiquement les partenariats entre académiques et industriels,
- La bonne gestion des financements et l'obtention de fonds complémentaires.

PRINCIPES MÉTHODOLOGIQUES ET DÉROULEMENT DE LA DÉMARCHÉ

La mise en place d'un dispositif de monitoring pour le CLARA repose sur une approche et des outils de management et de pilotage de programme (ingénierie de projet) s'appuyant particulièrement sur :

- La focalisation sur la gestion des interfaces,
- Le principe de subsidiarité, pour adapter le niveau d'intervention (responsable du projet, responsable de plate-forme/thématique, Tête de Réseau...) à la nature et à l'enjeu du risque ou de l'opportunité rencontré.

Cette mise en place comprend 5 phases, qui s'étalent de septembre 2005 à février 2006 :

Phase 1 : Partage des enjeux et identification des opportunités et risques du programme.

Phase 2 : Organisation du programme et diagnostic des 6 plates-formes.

Phase 3 : Planification par les livrables et réalisation du Master Plan du programme.

Phase 4 : Définition du dispositif de pilotage et réalisation des tableaux de bord.

Phase 5 : Démarrage du pilotage et première revue de programme.

DIFFICULTÉS À DÉPASSER

Les principales difficultés dans la mise en place du dispositif de monitoring du programme CLARA portent notamment sur :

- La complexité liée aux interfaces et le dialogue entre les scientifiques, les industriels et les institutionnels,
- Le fort degré d'incertitude sur les projets scientifiques et la difficulté à en maîtriser le contenu,
- L'absence ou le faible degré de contractualisation lors des partenariats,
- Le grand nombre de financeurs, qui rend plus complexe la consolidation et la gestion des financements,
- Le besoin de ressources humaines supplémentaires pour les plates-formes.

PERSPECTIVES POUR LE PROGRAMME CLARA

La démarche a fait ressortir :

Sur le plan interne

- Un besoin d'équilibre, au niveau de la Tête de Réseau, entre contrôle et services,
- Une demande de mise au point d'un référentiel commun, sachant que les parties prenantes du CLARA fonctionnent avec des temporalités différentes,
- La nécessité d'une meilleure répartition entre les budgets d'investissement et de fonctionnement,
- L'importance de structurer et de favoriser les échanges, pour aboutir à la concrétisation des projets scientifiques/industriels dans une logique transversale et inter-régionale.

Sur le plan externe

- L'intérêt majeur de développer des synergies avec les pôles de compétitivité Lyon BioPole et Minalogic,
- La nécessité de trouver les bonnes modalités de relations avec l'INCa et avec les institutions nationales de recherche (CNRS, Inserm, CEA, ENS...).

en construction

19



Mobilisation des acteurs industriels et académiques

Le Club des Industriels

LE CLARA BÉNÉFICIE D'UN TISSU INDUSTRIEL FORT DANS LE SECTEUR BIO-PHARMACEUTIQUE, REPRÉSENTANT PLUS DE 30% DE L'ACTIVITÉ FRANÇAISE DANS LE DOMAINE. IL RASSEMBLE DES LEADERS (MERCK SANTÉ, BIOMÉRIEUX, SANOFI PASTEUR...), DES SOCIÉTÉS DE TAILLE MOYENNE (OPI, GENOME EXPRESS...) ET DE NOMBREUSES JEUNES POUSSÉS (TRANSAT, MERISTEM THERAPEUTICS ...). DE PLUS, L'INTER-RÉGION BÉNÉFICIE D'UNE OFFRE DE SERVICE IMPORTANTE DANS LA RECHERCHE À FAÇON, LE CONSEIL ET LE FINANCEMENT (AMORÇAGE RHÔNE-ALPES...).

Dans cet environnement riche, le Club des Industriels fédère une cinquantaine d'entreprises ayant une activité liée à la recherche et au développement en oncologie.

Ses objectifs sont le renforcement de partenariats industriel/industriel et industriel/académique et le support à la création de jeunes entreprises innovantes.

En 2005, le Club des Industriels a été réuni 2 fois, afin de favoriser l'échange et l'information durant une année où la prise en compte des acteurs industriels a été renforcée.

20



Le CLARA

Le Club des Industriels est animé par un Bureau de 6 membres, qui a été renouvelé en 2005 sur une base volontaire, ce qui renforce sa dynamique. Ses missions comprennent la communication et l'information des membres du Club, l'évaluation de projets en vue de leur valorisation et la participation au pilotage et à la stratégie du Cancéropôle.

Ce Bureau est présidé par Gilles Alberici (OPI) et réunit François Pons (Genome Express), Dominic Cellier (Merck Santé), Sophie Chappuis (Transat), Catherine Boisgard (Meristem Therapeutics) et Karine Lignel (Amorçage Rhône-Alpes).

L'année 2005 a été marquée par l'intégration pleine et entière de l'Auvergne et par une activité très importante, avec notamment 4 réunions de travail.

Ainsi, le Bureau a œuvré à l'élaboration du dispositif Preuve du Concept (voir pages 32 à 33), dont Gilles Alberici préside le Comité d'évaluation.

De plus, cette même équipe a été associée à la préparation et à l'animation des « Rencontres du CLARA » (voir ci-contre), ainsi qu'à :

- la mise en place du système de management des plates-formes et des projets (voir page 18), auquel les industriels seront associés ;
- la réalisation d'une cartographie avec benchmark européen des compétences scientifiques du CLARA (voir page 36), dans la perspective de la mise en chantier d'un grand projet intégré et transverse autour de partenariats stratégiques entre académiques et industriels.

Enfin, le Bureau a rencontré les représentants des Groupements d'Entreprises Françaises pour la Lutte contre le Cancer (GEFLUC) du Rhône et de l'Auvergne.



Les Rencontres du CLARA

DEUX JOURNÉES D'ÉCHANGES ENTRE LES ACTEURS ACADÉMIQUES ET INDUSTRIELS ONT ÉTÉ ORGANISÉES EN 2005 : CES « RENCONTRES DU CLARA » SE SONT TENUES RESPECTIVEMENT LE 1^{ER} AVRIL ET LE 21 OCTOBRE.

Créées pour favoriser le transfert des connaissances scientifiques vers la prise en charge en routine du patient, tout en contribuant au développement économique régional, elles ont permis de mettre le réseau du CLARA en action et de renforcer les échanges entre la recherche académique et le développement industriel. Des projets concrets ont ainsi émergé.

L'animation de ces journées a été réalisée par des membres du Bureau du Club des Industriels et des responsables de plates-formes.



en action

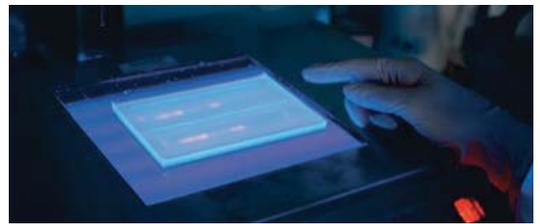
21



Les Rencontres du 1^{er} avril ont réuni 74 personnes, avec une représentation industrielle et académique équilibrée. 16 projets de recherche ont été présentés.

Une enquête faite en septembre a démontré que l'essentiel de ces projets avait progressé du stade conceptuel et de discussions préliminaires vers la contractualisation de partenariat, voire la mise en œuvre effective des projets. La même enquête a également révélé que d'autres projets avaient émergé grâce à la mise en relation de personnes qui ne se connaissaient pas jusqu'alors.

Les Rencontres du 21 octobre ont réuni quant à elles 77 personnes et ont donné lieu à la présentation de 11 nouveaux projets de recherche.



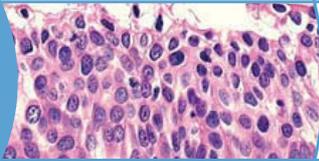
Le Club des Académiques

LE CLUB DES ACADÉMIQUES, « CHEVILLE OUVRIÈRE » DU CLARA, S'EST CONSTITUÉ ET RÉUNI EN ASSEMBLÉE GÉNÉRALE À LYON LE 14 NOVEMBRE 2005.

Depuis, un Bureau de 22 membres s'est mis en place. Il est présidé par le Professeur Charles Dumontet de Lyon, qui est assisté dans sa mission par 3 vice-présidents : le Professeur Yacine Merrouche de Saint-Etienne, le Docteur Sophie Rousseaux de Grenoble et le Professeur Yves-Jean Bignon de Clermont-Ferrand. Les missions du Bureau sont les suivantes :

- Participer à l'élaboration des orientations scientifiques du CLARA et animer le réseau scientifique ;
- Initier des projets, générer des idées de projets, en particulier pour les appels à projets de l'INCa, de l'ANR (Agence Nationale de la Recherche) et de l'Europe, en lien avec le Club des Industriels du CLARA, Lyon BioPole, NanoBio et l'Europe ;
- Organiser/aider à la structuration des équipes dans le cadre de ces projets ;
- Communiquer : le Bureau du Club des Académiques est le relais indispensable de la communauté scientifique vers la Tête de Réseau du CLARA, et inversement, ainsi que vers les équipes de chercheurs ;
- Contribuer, en amont du Conseil Scientifique et de l'INCa, à l'appréciation des programmes et des projets du CLARA ;
- Etablir une relation avec le Club des Industriels.

22



Le CLARA

Intégration des acteurs du CLARA au sein des problématiques nationales de l'Institut National du Cancer (INCa)

Les chercheurs du CLARA participent activement aux groupes de travail de l'INCa :

- Groupes de travail thématiques : sur les centres de ressources biologiques, les outils de protéomique et de génomique fonctionnelle, ou encore les programmes de mise à disposition des traitements innovants avant leur autorisation de mise sur le marché (PTT Herceptine).
- Groupes d'Etudes Cliniques (GEC), destinés à colliger l'ensemble des programmes de recherche clinique sur les différentes tumeurs ou thématiques (pharmacologie clinique...), à labelliser les programmes ainsi identifiés, à évaluer les programmes de recherche clinique soumis à l'INCa et à proposer des programmes innovants de recherche dans les thématiques identifiées.

L'objectif général de cette action de l'INCa est d'accroître et de favoriser la participation des patients aux programmes de recherche clinique actuellement activés dans notre pays. Deux chercheurs-cliniciens d'institutions qui participent au programme CLARA animent ainsi l'un des 22 GEC actuellement identifiés, sur le thème de la radiothérapie et des sarcomes, et plusieurs autres participent aux GEC dans le domaine des tumeurs du sein, de la pharmacologie clinique et des cancers du poumon.

- Réunions régulières des coordonnateurs des Cancéropôles.

De plus, les acteurs du CLARA participent à l'évaluation des projets répondant aux appels d'offres émis par l'INCa, ainsi qu'à la mise en place de réseaux structurants, destinés à organiser des programmes de recherche entre les institutions, impliquant plusieurs plates-formes et multi-disciplinaires (voir pages 27 à 31).

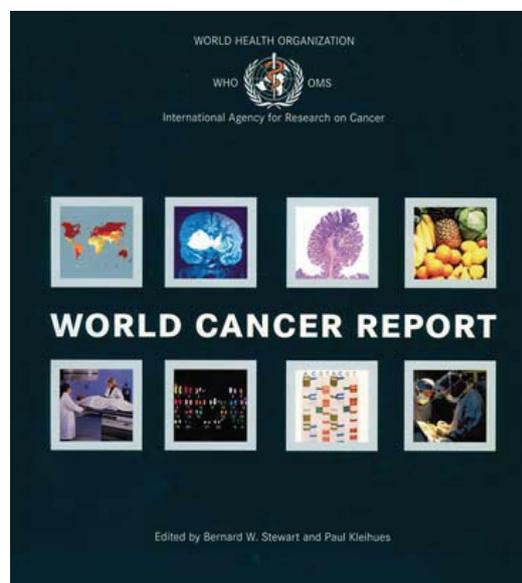
Les plates-formes en mouvement

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC)

Au cours de l'année 2005, le Centre International de Recherche sur le Cancer a organisé plusieurs réunions avec l'ensemble des acteurs du CLARA en épidémiologie :

- ◉ **le 7 février** : présentation des activités du CIRC et du programme de l'Observatoire Européen du Cancer (ECN) ;
- ◉ **le 28 février** : présentation de 3 groupes épidémiologiques sur les thèmes du cancer thyroïdien dans la Région Rhône-Alpes, du registre des maladies gestationnelles trophoblastiques et des données d'incidence et de survie du registre des cancers de l'enfant ;
- ◉ **le 18 mars** : présentation de l'observatoire régional épidémiologique en oncologie et du réseau ligérien du mélanome.

De plus, les acteurs du CLARA ont été invités aux séminaires internes du CIRC, qui ont lieu 2 mardis par mois.



en action

23



Enfin, le CIRC a collaboré à de nombreux projets avec des équipes de l'ENS, du Centre Léon Bérard, de l'Hôpital Edouard Herriot, de l'Hôpital Neuro-Cardiologique, du Centre Hospitalier Lyon Sud, de l'Inserm, de l'Université Claude Bernard, du CIFAL, de la Faculté de Médecine Rockefeller, de la Faculté de Médecine Laënnec, des Hospices Civils de Lyon, du CNRS, d'Aptanomics S.A. (à Lyon), de l'Institut Albert Bonniot, du CHU Albert Michallon, du Registre des Cancers de l'Isère (à Grenoble), des Registres des Cancers de l'Enfant de la Région Rhône-Alpes, de l'Université de Saint-Etienne, de l'Institut de Cancérologie de la Loire (à Saint-Etienne), ou encore de la Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand.

La plate-forme grenobloise

LA PLATE-FORME GRENOBLOISE DU CLARA S'ATTACHE PRIORITAIREMENT AU DÉVELOPPEMENT DE LA PROTÉOMIQUE, DES NANOTECHNOLOGIES ET DE L'IMAGERIE FONCTIONNELLE POUR LA PRISE EN CHARGE DES MALADES PORTEURS DE PATHOLOGIES MALIGNES.

L'année 2005 a été essentiellement consacrée à la mise en place d'une organisation fonctionnelle de la plate-forme, répondant aux attentes et objectifs des différents acteurs. Cette organisation est passée par la mise en place du centre d'innovation en biologie, qui permet de regrouper l'ensemble des acteurs locaux autour de plateaux techniques fonctionnels et partagés, d'assurer une gestion homogène des différents appareillages et une animation scientifique. Progressivement, grâce aux efforts des tutelles, un ingénieur est ou sera affecté sur chaque plateau technique (*cf. ci-dessous*).

La plate-forme grenobloise du CLARA associe le CHU et l'Université Joseph Fourier (UJF) et fait partie du futur centre de recherche Inserm/UJF « oncogénèse et ontogénèse ». Plus d'une dizaine de projets scientifiques sont en cours

sur ces plateaux techniques, grâce au centre de ressources biologiques dont l'installation est terminée (le logiciel Tumorotek est en cours d'adaptation aux contraintes grenobloises avec les partenaires CLARA). L'année 2006 sera consacrée à l'ouverture de la plate-forme aux coopérations régionales, académiques ou industrielles qui devraient être facilitées par l'ouverture de la pépinière d'entreprises Biopolis sur le site.

24



Le CLARA

● L'UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER

MISE EN PLACE DE LA PLATE-FORME

Le plateau de "protéomique médicale" (responsables scientifiques et techniques : M. Seve et K. Sadoul (ingénieur UJF) avec 1 ingénieur sur contrat UJF) a pour objectif la mise en évidence et l'identification de marqueurs protéiques à partir d'échantillons biologiques normaux et pathologiques. L'achat d'une partie des équipements (spectromètre de masse MALDI TOF-TOF Applied 4800) ainsi que des travaux d'aménagement pour l'installation de ces équipements ont été réalisés en 2005. L'atelier est fonctionnel et le matériel acquis complète l'appareil SELDI TOF préalablement acquis par F. Berger sur le site du CHU et celui disponible à l'Institut Albert Bonniot. En 2006 seront acquis un adaptateur SELDI/MALDI, un robot digesteur/Spotteur et une Nano Chromatographie 2D, grâce à un financement du programme NanoBio.

Par ailleurs, a été co-financé dans le centre de recherche en protéomique dirigé par J. Garin un MALDI FT-MS qui permettra des développements technologiques en aval des applications cliniques.



Le plateau "detection moléculaire *in situ*" (responsable scientifique : E. Brambilla ; responsable technique: P. Lorimier, ingénieur CHU) réunit l'ensemble des techniques, les équipements et le personnel dédié à la mise en évidence des protéines *in situ* par immunohistochimie et des acides nucléiques par hybridation *in situ* (D. Leroux). La plate-forme est fonctionnelle. Les équipements complémentaires, acquis grâce au Cancéropôle, arriveront en 2006, ainsi qu'un nouveau système de préservation, acquis grâce à un financement INCa/DHOS.

Le plateau EPIMED (responsable scientifique: S. Rousseaux ; 1 poste d'ingénieur a été crée par l'UJF) a pour objectif de mutualiser les connaissances et compétences techniques dans le domaine de l'épigénétique et de développer de nouveaux outils d'analyse comme la répétuce, en cours de mise au point.

Le plateau d'imagerie du petit animal (responsable scientifique J. L. Coll et responsable technique V. Josserand : ingénieur sur financement Génopole).

Il regroupe un ensemble d'appareils permettant de suivre *in vivo*, chez la souris, l'expression de molécules fluorescentes par des cellules normales ou malignes et d'étudier la bio distribution de molécules marquées avec un fluorochrome. Le matériel acquis, grâce au Cancéropôle, a été conçu grâce à une collaboration avec le CEA/LETI et fait l'objet d'un transfert industriel après validation sur la plate-forme.

Le plateau d'immuno-monitorage est en cours d'installation.

Lyon Est

LA PLATE-FORME LYON EST EST COMPOSÉE D'UNE PLATE-FORME DE GÉNOMIQUE FONCTIONNELLE LOCALISÉE AU CENTRE LÉON BÉRARD (CLB) ET D'UNE PLATE-FORME DE PHARMACOGÉNOMIQUE SOUTENUE PAR LES HOSPICES CIVILS DE LYON (HCL).

Sur le site du CLB, le programme s'articule autour de thématiques de recherche prioritaires (étude de l'inhibition des processus de surveillance cellulaire au cours de la progression tumorale et identification des mécanismes d'invasion et de chimiorésistance), développées par l'Unité Inserm 590, l'UMR CNRS 5201 et la FRE CNRS 2870. Ces axes de recherche sont soutenus par la mise en place de deux programmes, à but de valorisation médicale, qui sont conduits par l'Unité d'Oncologie Moléculaire du CLB :

- ⊙ le programme « MutaCancer », développé en partenariat avec la société Genome Express, qui a pour objectif d'identifier des altérations génétiques récurrentes dans les cancers du sein, du côlon, du poumon et dans les neuroblastomes ;
- ⊙ le programme « InaCancer », développé en collaboration avec la société Transat, qui a pour objectif de générer des modèles cellulaires originaux de progression tumorale.

en action

25



● LE CENTRE LÉON BÉRARD

Le développement de ces programmes, en lien direct avec les projets de recherche fondamentale développés au sein des Unités labellisées, permet d'identifier des événements responsables de la transformation maligne, puis de tester leurs conséquences biologiques. Les modèles cellulaires élaborés dans le cadre d'InaCancer, permettront également de tester des molécules (banques siRNA, chimiothèques) pour leur activité anti-cancéreuse.

La plate-forme de pharmacogénomique soutenue par les Hospices Civils de Lyon devrait ouvrir ses portes en septembre 2006. Elle aura pour vocation, en lien direct avec les travaux développés au CLB, de réaliser des analyses génomiques et génotypiques sur des échantillons provenant de séries cliniques prospectives. Plusieurs projets ont permis des recueils d'échantillons ayant début pour certains en mai 2005 : projet Pharmacogenoscan (cancer du poumon), projet de génotypage dans le myélome multiple, projet de fibrose pulmonaire radio-induite, projet de cardiotoxicité des anthracyclines, projet de sensibilité à la chimiothérapie dans le cancer du sein. Trois personnels universitaires et un poste HCL vont participer à la mise en œuvre des projets de cette plate-forme, qui nécessitera rapidement une augmentation des moyens humains. Cette plate-forme s'inscrit par ailleurs dans la coordination des plates-formes de génomique des différents Cancéropôles nationaux.

Le Pôle Auvergne

LE PÔLE AUVERGNE DU CANCÉROPÔLE (PAC) RÉUNIT ENVIRON 300 CHERCHEURS, 26 ÉQUIPES LABELISÉES ET UNE DIZAINE D'ENTREPRISES. SON ACTIVITÉ S'INSCRIT DANS PLUSIEURS THÉMATIQUES (GÉNOMIQUE FONCTIONNELLE, IMAGERIE, PHARMACOGÉNOMIQUE, SANTÉ PUBLIQUE) AUXQUELLES IL APPORTE UN AXE ORIGINAL, LE THÈME « NUTRITION ET CANCER ».

⊙ Organisation du PAC

Le Bureau, composé de quatorze membres représentatifs de toutes les institutions impliquées dans la recherche en cancérologie, préside à l'organisation administrative du PAC et à ses orientations scientifiques. Il est l'organe animateur et exécutif du PAC, se réunit une fois par mois en moyenne et est l'interlocuteur de la Tête de Réseau du CLARA.

Cinq Comités Techniques coordonnent les projets régionaux couvrant cinq thématiques : nutrition et cancer, imagerie, génomique fonctionnelle, valorisation et preuve du concept et centre de ressources biologiques.



● LE CENTRE JEAN PERRIN

Le Comité Stratégique assure les liens entre les chercheurs du PAC et ses partenaires institutionnels, financiers et politiques. Il est composé de 48 membres.

26



Le CLARA

⊙ Orientations scientifiques et bilan 2005

L'activité du PAC s'articule autour de thèmes de recherche d'excellence, fédérateurs, inter-institutionnels et inter-régionaux. En 2005, les chercheurs auvergnats auront été impliqués dans 13 programmes inter-régionaux de recherche financés par l'INCa ou par les grands programmes régionaux (3 M € engagés en 2005).

Le thème nutrition et cancer est le thème identifiant du pôle PAC au sein du CLARA. Il vise à clarifier l'impact des nutriments sur les différentes étapes du cancer, de la cancérogénèse jusqu'à la nutrition des patients cancéreux, en passant par l'action adjuvante des aliments dans les thérapies anticancéreuses. Quatre domaines d'actions constituent ce thème :

- Etude de l'effet protecteur de certains aliments (rétinoïdes et phytoestrogènes) sur la survenue de cancers hormonodépendants (sein, prostate) ;
- Evaluation, chez le patient, des conséquences nutritionnelles du cancer avec, pour perspective, le développement d'une stratégie d'intervention nutritionnelle chez le patient cancéreux (cancers ORL, coliques et mélanome cutané) ;
- Sensibilisation aux chimiothérapies par un régime nutritionnel déplété en méthionine. Les cancers étudiés sont les carcinomes coliques et le mélanome.

En génomique fonctionnelle, cinq thèmes se dégagent : l'étude du transcriptome des cancers hormonodépendants, séquençage à haut débit des gènes impliqués dans les tumeurs mammaires et bronchiques

(programme Mutacancer) ; l'étude, au moyen de modèles d'animaux transgéniques, des premières étapes du développement des tumeurs prostatiques et des tumeurs surrenaliennes ; l'étude des instabilités génétiques ; les relations entre l'expression de certaines cytokines et la chimiosensibilité des gliomes cérébraux et des lymphoproliférations malignes.

L'axe imagerie repose sur l'expertise de l'Inserm de Clermont-Ferrand et des équipes cliniques dans le développement des radiotraceurs, de la pharmacologie jusqu'aux essais cliniques chez l'homme. Il bénéficie d'un environnement industriel constitué d'entreprises pharmaceutiques spécialisées dans la production et le marquage de traceurs (benzamidés, déoxyglucose marqué au fluor18). L'un des objectifs est le développement de traceurs spécifiques du mélanome dans un but diagnostique (scintigraphie). En perspective, se situe l'élaboration de molécules permettant une radiothérapie ou une radiochimiothérapie internes spécifiques.

Croissance du portefeuille de projets scientifiques

Dès 2003, le CLARA, a identifié des axes thématiques phares dans lesquelles s'inscrivent plusieurs équipes de chercheurs :

- ⊙ GÉNOMIQUE FONCTIONNELLE,
- ⊙ PHARMACOGÉNOMIQUE,
- ⊙ EPIGÉNOMIQUE,
- ⊙ BIOTHÉRAPIE,
- ⊙ EPIDÉMIOLOGIE,
- ⊙ SANTÉ PUBLIQUE,
- ⊙ RECHERCHE CLINIQUE,
- ⊙ IMAGERIE.

Ces axes thématiques se sont depuis enrichis, à la faveur de l'intégration des chercheurs et institutions de la région Auvergne dans le réseau CLARA. La thématique Nutrition et Cancer figure ainsi depuis 2005 dans les axes prioritaires du Cancéropôle.



en action

27

Les projets activés en 2005 dans le cadre des appels d'offres de l'INCa

Au total, ce sont 46 projets qui ont été soumis à l'INCa par des chercheurs travaillant dans les institutions participant au CLARA. 17 ont été financés, au moins en partie.

1. Réseaux structurants

2 des 4 projets présentés ont été retenus :

⊙ Epigenetic profiling of cancers (EpiPro)

Responsables : S. Khochbin, E. Gilson

Thématique : Génomique fonctionnelle

Plate-forme : Lyon Sud

Financement accordé sur 2 ans : 400 k €

Ce projet englobe deux *work packages* (WP). Le premier vise à définir de nouveaux paramètres épigénétiques utilisables en oncologie clinique, en s'appuyant sur des recherches d'amont et en se consacrant à quelques éléments épigénétiques particulièrement étudiés au sein des équipes participant au CLARA. On peut citer par exemple les télomères, l'hétérochromatine ou les complexes chromatiniques impliquant les récepteurs nucléaires d'hormone. Le deuxième WP inclut des structures de transfert vers une recherche médicale dans le but d'établir des profils épigénétiques sur l'ensemble ou certains domaines du génome ou au niveau de gènes particuliers. Ces études devraient permettre de définir de nouveaux marqueurs épigénétiques permettant un dépistage, un diagnostic, un

pronostic, voire une nouvelle approche thérapeutique. Les cancers lymphoïdes et les carcinomes du poumon seront plus particulièrement étudiés.

⊙ Nutriprotection and hormono-dependent cancer

Responsables : M. Ferrara, Y.-J. Bignon

Thématique : Nutrition et Cancer

Plate-forme : Clermont-Ferrand

Financement accordé sur 2 ans : 100 k €

L'objectif de ce projet est d'identifier les modes d'action des isoflavones et d'autres composés de la tomate sur l'expression génique et la survie cellulaire des tumeurs hormonodépendantes, cancers du sein et de la prostate.

Le projet de réseau structurant « Création d'un réseau structurant en sciences humaines et sociales : information, décision partagée et éducation du patient » déposé par Franck Chauvin pour la plate-forme Saint-Etienne n'a pas été retenu mais reste en discussion avec l'équipe du département Recherches en Sciences Humaines - Économie du Cancer de l'INCa, dans la perspective d'un soutien d'un projet amendé.

2. Projets Libres

5 des 19 projets candidats ont été financés :

⊙ **Apoptosis and immunity in cancer: development of therapeutic strategies by combining tumor cells apoptosis and immune activation**

Responsable : C. Caux

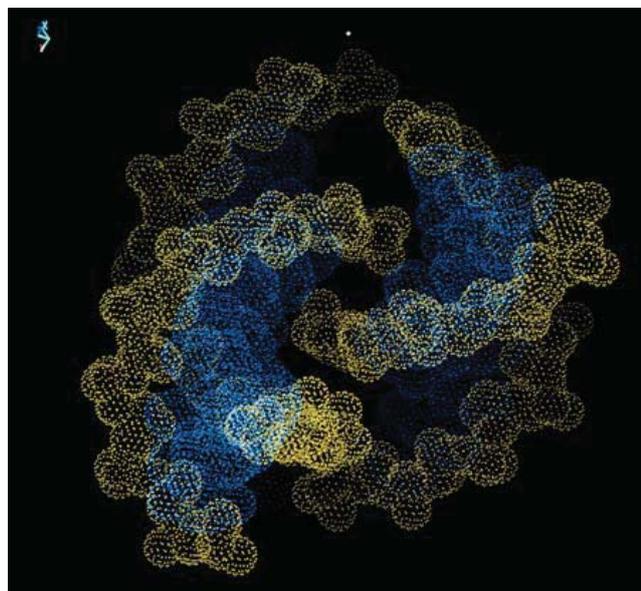
Thématique : Biothérapies

Plates-formes : Lyon Est, Lyon Sud, Grenoble

Financement accordé sur 2 ans : 460 k €

Ce projet se propose d'analyser les conséquences immunologiques des différentes voies d'induction de l'apoptose, impliquant p53, les récepteurs à dépendance, l'hormonothérapie, les thérapies ciblées, exploitant des anomalies moléculaires impliquées dans la tumorigénèse. Son impact sur les fonctions immunostimulatrices des cellules présentatrices de l'antigène sera étudié.

Ce projet débouchera potentiellement sur des combinaisons de thérapies ciblées sur l'oncogène associées à une stimulation du système immunitaire.



⊙ **Role of dependence receptor pathways in malignancy**

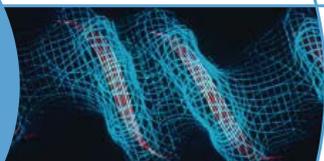
Responsable : C. Dumontet

Thématiques : Biothérapies, Génomique fonctionnelle

Plates-formes : Lyon Est, Lyon Sud

Financement accordé sur 2 ans : 600 k €

28



Le CLARA

Les récepteurs à dépendance, dont l'exemple le plus classique est DCC (Deleted in Colorectal Cancer) induisent l'apoptose en l'absence de ligand. Ils peuvent donc se comporter comme des gènes suppresseurs en induisant l'apoptose des cellules tumorales ayant tendance à se multiplier dans des circonstances inappropriées. Les récepteurs à nétrine, DCC et UNC5H, sont connus pour être délétés ou mutés dans un grand nombre de cancers. Peu de choses sont connues sur le rôle de ces voies dans la tumorigénèse et l'agressivité tumorale. Ce projet se propose d'analyser le rôle des voies de signalisation de la nétrine dans les adénocarcinomes digestifs et pulmonaires ainsi que dans la leucémie myéloïde aiguë par rt-PCR quantitative et immunohistochimie ; développer et caractériser des modèles animaux porteurs de modifications des voies nétrine dans les tissus digestif, pulmonaire et hématopoïétique ; déterminer l'effet de l'inhibition de la signalisation de la nétrine à la fois dans les modèles animaux et sur des cellules leucémiques fraîches.

⊙ **Mécanismes d'invasion et de métastase dans les cancers du sein**

Responsable : M. Billaud

Thématiques : Biothérapies, Génomique fonctionnelle

Plates-formes : Lyon Est, Lyon Sud, CIRC, Grenoble

Financement accordé sur 2 ans : 500 k €

Le programme proposé vise à identifier de nouveaux mécanismes moléculaires impliqués dans la migration et la dissémination des cellules de cancer du sein. Plusieurs processus clés seront étudiés, dans la perspective de

mieux définir les bases moléculaires de la formation des métastases, en particulier celles responsables de la dissémination vers l'os. Dans le cadre de ce projet seront étudiés les processus liés à la perte de polarité cellulaire et à la réactivation aberrante des transitions épithélio-mésenchymateuses. Les mécanismes permettant aux cellules tumorales de survivre dans le sang et dans le microenvironnement osseux seront aussi analysés. Le rôle des effecteurs des voies de signalisation analysées (protéines kinases partenaires de la protéine onco-suppressive PTEN, facteur de transcription Twist, récepteurs à dépendance DCC/UNC5H et leur ligand nétrine-1) dans l'acquisition d'un phénotype métastatique sera systématiquement testé dans des modèles animaux.

⊙ **Glial tumours: towards new therapeutic and physiopathological approaches**

Responsable : J. Baudier

Thématiques : Biothérapies, Génomique fonctionnelle

Plates-formes : Grenoble, Lyon Est, Lyon Sud

Financement accordé sur 2 ans : 440 k €

Ce projet associe six équipes de la région Rhône-Alpes et a pour objet d'analyser la biologie des tumeurs cérébrales. Il comporte 3 axes de travail :

- 1) la caractérisation d'un modèle de gliome chimio-induit murin, en élaborant de nouvelles stratégies thérapeutiques pouvant déboucher sur des applications cliniques ;
- 2) une identification des mécanismes de la transformation tumorale, et notamment l'implication des cellules souches cérébrales ;
- 3) un *work package* destiné à caractériser les mécanismes de l'angiogénèse dans ces tumeurs en utilisant des techniques d'imagerie vasculaire.



⊙ **Mutacancer**

Responsable : A. Puisieux

Thématique : Génomique fonctionnelle

Plates-formes : Grenoble, Lyon Est, Lyon Sud, Clermont-Ferrand

Ce projet, qui bénéficie d'une dotation spéciale de 200 k €, se propose de caractériser des altérations génétiques récurrentes sur des lignées de tumeurs puis des tumeurs fraîches dans le cadre d'un partenariat académique/industriel.

en action

29

3. Sciences humaines et sociales

4 projets ont été présentés, dont 1 a été retenu :

⊙ **Développement et mise en place d'un programme d'éducation des patients appliqué à la prise en charge de la fatigue en cancérologie**

Responsable : F. Chauvin

Thématique : Santé Publique

Plate-forme : Saint-Etienne

Financement accordé sur 2 ans : 100 k €

Le présent projet vise à élaborer, mettre en place et évaluer un programme régional pilote d'éducation des patients (PEP) dans la prise en charge de la fatigue de patients traités par chimiothérapie. Ses objectifs sont d'améliorer la qualité de vie des patients par un meilleur contrôle des symptômes et une anticipation des péripéties, mais aussi de leur permettre, en accédant aux principes commandant la logique des plans de traitement, de négocier leurs priorités et leurs préférences, pour devenir des acteurs légitimes du processus de décision. Le résultat attendu à court terme est une réduction significative du niveau moyen de la fatigue chez les patients traités par chimiothérapie qui ont bénéficié d'une prise en charge éducative personnalisée. A plus long terme, il s'agit d'évaluer par rapport à une prise en charge conventionnelle l'impact de ce programme sur la qualité de vie des patients et sur les modalités d'utilisation du système de soins.

4. Recherche clinique

5 des 15 projets candidats ont été retenus par l'INCa :

⊙ **Multicentric phase I/II study evaluating the efficacy and toxicity of imatinib in adult patients with aggressive fibromatosis that cannot be treated by surgery or curative radiotherapy**

Investigateur principal : J.-Y. Blay, pour le Groupe Sarcome Français

Plates-formes : Lyon Est, Clermont-Ferrand, Saint-Etienne

Financement accordé sur 2 ans : 100 k €

Ce projet se propose de déterminer l'activité antitumorale de l'imatinib pour le traitement des fibromatoses résistantes, dans le cadre d'un essai multicentrique du Groupe Sarcome Français. Une analyse moléculaire des critères prédictifs de réponse sur les échantillons de tumeurs avant traitement est programmée. 40 patients sont inclus et une analyse intermédiaire de ce projet entamé dès 2005 sera présentée à l'ASCO 2006.

⊙ **Implementation and evaluation of a cancer pain education program**

Investigateur principal: D. Perol
Plate-forme : Lyon Est, Saint-Etienne
Financement accordé sur 2 ans : 100 k €

Ce projet concerne les patients adultes atteints de tumeur maligne confirmée histologiquement, souffrant de douleurs atteignant un niveau évalué à 30 mm ou plus sur une échelle visuelle analogique. Les patients seront pris en charge par un soignant (médecin ou infirmière) formé aux techniques pédagogiques. Le soignant identifiera dans un premier temps les comportements et les compétences que le patient devra acquérir pour optimiser la prise en charge de sa douleur (« diagnostic éducatif »). Une intervention éducative, fondée sur un contrat d'objectifs, sera proposée à la suite de cette phase de diagnostic. Les résultats attendus de ce projet, évalués dans le cadre d'une étude randomisée, sont une réduction significative, par rapport à une prise en charge conventionnelle, du niveau moyen de la douleur chez les patients atteints de cancer ayant bénéficié d'une prise en charge éducative personnalisée.

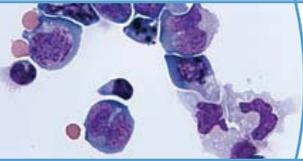


⊙ **French-speaking website "observatory for rare malignant tumors of the ovaries": management of malignant adult ovarian tumors (germ cell and sex cord-stromal tumors)**

Investigateur principal : I. Ray-Coquard, pour le Groupe National GINECO
Plates-formes : Lyon Est, Lyon Sud, CIRC, Grenoble, Saint-Etienne, Clermont-Ferrand
Financement accordé sur 2 ans : 100 k €

Ce projet collige sur un outil internet les observations cliniques de tumeurs rares de l'ovaire et propose des recommandations de pratiques cliniques et une analyse prospective des résultats. 86 patients ont été inclus à ce jour.

30



Le CLARA

⊙ **Kinesins and Cancer : Development of specific inhibitors for human mitotic Rabkinesin 6 in view of chemotherapeutic applications**

Responsable : F. Kozielski
Plates-formes : Grenoble, Lyon Est, Lyon Sud
Financement accordé sur 2 ans : 150 k €

La majorité des petites molécules utilisées en chimiothérapie (i.e. Paclitaxel, Docetaxel) ont pour cible la tubuline, l'élément de base pour la polymérisation des microtubules mitotiques (MT). Le succès de ces inhibiteurs contre la tubuline suggère que d'autres éléments clés pour la mise en place du fuseau mitotique, comme les moteurs moléculaires se déplaçant le long des microtubules, sont des cibles de qualité égale voire supérieure. Au moins 12 kinésines sont impliquées dans divers aspects de la mise en place ou la fonction du fuseau mitotique, et l'expression d'un bon nombre de ces moteurs est restreinte aux tissus prolifératifs. Il n'est donc pas étonnant que beaucoup de ces moteurs soient des cibles potentielles pour le développement de drogues anti-cancéreuses (l'inhibiteur de kinésine le plus avancé, le monastrol, est actuellement en phase clinique II). Rabkinesine 6 (RabK6, aussi appelé MKLPII) est une kinésine indispensable pour la transition métaphase/anaphase et la cytokinèse. L'inhibition de RabK6 par de petites molécules devrait sélectivement

inhiber la prolifération cellulaire en inhibant la transition métaphase/anaphase ou la cytokinèse. Le but de cette demande de financement est de développer des approches inter-disciplinaires pour l'identification d'inhibiteurs contre la kinésine mitotique RabK6.

⊙ **Lung pharmacogenoscan**

Investigateur principal : P. Roy
Plates-formes : Lyon Est, Lyon Sud, CIRC, Grenoble, Saint-Etienne, Clermont-Ferrand
Financement accordé sur 2 ans : 100 k €

Ce projet finance la partie recherche clinique du projet Pharmacogenoscan financé en 2003 et 2004.

5. Programme postdoc

Trois étudiants postdoctoraux ont pu bénéficier d'un soutien (financement global de 126 k €) pour travailler dans une équipe de recherche du réseau CLARA sur les projets suivants :

- ⊙ **Transfert non viral de molécules apoptogènes dans les cellules néo-anigogéniques pour le traitement du cancer du poumon ; efficacité thérapeutique et imagerie moléculaire**

Responsable de l'équipe : J.-L. Coll
Responsable de laboratoire : M.-C. Favrot
Plate-forme : Grenoble
Thématique : Biothérapie

- ⊙ **Diagnostic and prognostic validation of new tumoral protein targets**

Responsable de l'équipe : F. Berger
Responsable de laboratoire : A.-L. Benabid
Plate-forme : Grenoble
Thématique : Biothérapie

- ⊙ **Plasmacytoid dendritic cells in immunity against cancer**

Responsable de l'équipe : J. Marvel
Responsable de laboratoire : V. Lotteau
Plate-forme : Lyon Sud
Thématique : Biothérapie

Les projets soutenus par un financement privé

Un projet qui avait bénéficié en 2004 d'un financement de la Breast Cancer Research Foundation a de nouveau été soutenu par cette même Fondation en 2005 :

- ⊙ **Projet Immune cell infiltration in breast Cancer II**

Responsables : J. Y. Blay, C. Caux
Thématique : Biothérapie
Plate-forme : Lyon Est
Financement accordé pour 2005 : 250 K \$
(soit environ 200 k €)

Ce projet poursuit la caractérisation de la nature et de la fonction des cellules immunocompétentes infiltrant les adénocarcinomes du sein localisés, ainsi que la précision de leur valeur pronostique sur un suivi à long terme. Les financements permettront l'acquisition d'un Tissue micro array permettant l'analyse simultanée d'un grand nombre d'échantillons.

Ce projet bénéficie d'une interaction forte avec le projet PDC et cancer, la présence de DC plasmacytoïdes étant associée à un pronostic particulièrement défavorable.

en action

31

Enfin, un projet bénéficie du soutien financier d'une entreprise qui est très active au sein du Club des Industriels, Merck Santé, par le biais d'un partenariat privilégié établi dès la création du CLARA :

- ⊙ **Projet EMS : Etude des variations des pratiques médicales dans la prise en charge des sarcomes**

Responsable : I. Ray-Coquard
Thématiques : Epidémiologie, Recherche clinique, Génomique fonctionnelle
Plate-forme : Lyon Est
Financement accordé sur 4 ans : 700 k €

Ce projet est destiné à collecter de manière exhaustive les dossiers cliniques et anatomopathologiques des patients atteints de sarcomes dans la région Rhône-Alpes sur une période de 3 ans, afin de pouvoir lier la survie des patients et les variations de pratiques dans ces pathologies rares. Il sera couplé à un projet d'épidémiologie moléculaire de ces tumeurs réalisé avec les chercheurs des équipes impliquées dans la caractérisation moléculaire des sarcomes sur le Pôle Lyon Est (Centre Léon Bérard et Hôpital Édouard Herriot). Il constitue la contribution du CLARA à un réseau d'excellence soutenu par le 6^{ème} Programme Cadre de la Commission Européenne (3^{ème} call), appelé CONTICANET, rassemblant 20 équipes sur 9 pays, et piloté par l'équipe lyonnaise (voir page 35).



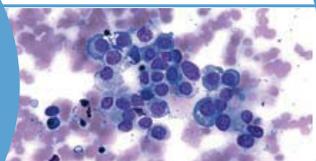
Valorisation économique : Le dispositif Preuve du Concept

LORS DE LA RÉUNION DU COMITÉ DE PILOTAGE DU 29 NOVEMBRE 2004, IL A ÉTÉ DÉCIDÉ DE METTRE EN PLACE UN FONDS DE SOUTIEN AUX PROJETS DE « PREUVE DU CONCEPT » EN CANCÉROLOGIE. L'AMBITION DE CE PROGRAMME EST DE CONTRIBUER AU DÉVELOPPEMENT DE PARTENARIATS ASSOCIANT ACTEURS PUBLICS (ACADÉMIQUES ET CLINIQUES) ET PRIVÉS (INDUSTRIELS) EN MATIÈRE DE RECHERCHE, INNOVATION ET TRANSFERT DE TECHNOLOGIE EN CANCÉROLOGIE.

Le dispositif Preuve du Concept a été conçu par l'équipe de la Tête de Réseau du CLARA, en concertation avec de nombreux experts et partenaires, dont l'Anvar, Amorçage Rhône-Alpes, le CNRS, Créalys, Ezus, l'INPI, l'Inserm, Inserm-Transfert, la Région Rhône-Alpes et le Bureau du Club des Industriels du CLARA (OPi, Genome Express, Merck KGaA, Sanofi Pasteur).



32



Le CLARA

Les projets ciblés

Le fonds cible des projets de recherche à fort potentiel médical et industriel, dont une entreprise est prête à assurer le développement à partir du moment où elle peut compter sur l'appui scientifique et technologique des milieux académiques pour en tester la validité chez l'animal ou chez les malades (preuve du concept préclinique ou clinique).

Les étapes de preuve du concept sont cruciales dans la longue, complexe et onéreuse chaîne de développement d'une nouvelle molécule ou technologie médicale. Elles se trouvent en effet en aval du métier de base des acteurs académiques, plus voués à la recherche, et en amont de celui des *big pharma*, de plus en plus concentrées sur les phases avancées de développement clinique, la production et la distribution. Ce sont souvent de jeunes entreprises innovantes dans le domaine des sciences de la vie qui se positionnent sur ces étapes, mais avec d'importantes difficultés de financement tant que la preuve du concept n'est pas établie au stade clinique.

Le rôle du CLARA

Le CLARA intervient aux côtés de l'organisme académique pour lui apporter un complément de ressources financières qui lui permet de jouer pleinement son rôle de partenaire de l'industriel. Le montant du soutien du CLARA n'est pas plafonné a priori ; toutefois, le montant de l'apport est limité au budget que l'industriel lui-même est prêt à dépenser dans le cadre du projet.

Un projet pilote

Un projet pilote a d'ores et déjà été évalué et mis en place au cours de l'année 2005. Il associe la start-up Nanobiotix et l'Unité Inserm U433 « Neurobiologie Expérimentale et Physiopathologie » et vise à établir la première preuve du concept chez l'animal d'une nouvelle technologie « NanoMag » développée par Nanobiotix. Cette technologie sera appliquée au traitement des glioblastomes, les tumeurs cérébrales les plus fréquentes chez l'adulte, pour lesquelles aucun traitement n'est vraiment efficace à l'heure actuelle. Des nanoparticules composées d'un cœur activable à distance et recouvertes d'agents biologiques doivent permettre le ciblage spécifique des cellules tumorales et leur destruction sélective, laissant ainsi les tissus sains intacts.



● LES ACTEURS DU PROJET GLIOBLASTOME NANBIOTIX/INSERM

Pour Nanobiotix, dont le siège est à Paris mais qui a ouvert un bureau sur le site de Bioparc pour coordonner ses activités de recherche, le choix de Lyon pour réaliser la preuve de ce concept résulte d'un environnement particulièrement favorable :

- la présence de l'unité Inserm U433 au cœur d'un pôle fort en neurosciences, qui associe notamment l'expertise scientifique, la présence d'une banque unique de prélèvements humains de glioblastomes (via la structure Neurobiotec) et les patients de l'hôpital neurologique, ce qui permettra de conduire le projet jusqu'aux essais cliniques ;
- la possibilité de bénéficier du soutien du CLARA dans la mise en place, le financement et le pilotage du partenariat avec l'Inserm, ainsi que dans le rapprochement avec d'autres partenaires potentiels sur le territoire de l'inter-région.

Le Cancéropôle s'engage à verser à l'Inserm une somme qui pourra atteindre 372 K € sur 2 ans. De son côté, Nanobiotix a prévu d'investir 1,8 M € dans le projet.

en action

33

Un premier appel à projets

Le CLARA a lancé son premier appel à projets concurrentiel Preuve du Concept en juin 2005. Il a suscité 12 candidatures, qui ont été soumises à une évaluation approfondie impliquant des experts externes - dont Inserm-Transfert, l'INPI et les cabinets Lavoix et Beau de Loménie, spécialisés dans la propriété intellectuelle - et un comité d'évaluation présidé par un représentant du Bureau du Club des Industriels du CLARA et comprenant l'ARTEB, OSEO-Anvar et Amorçage Rhône-Alpes. L'étape finale du processus de sélection a été la ratification par le Conseil Scientifique du CLARA.

Cet appel à projets a débouché sur la sélection de 3 nouveaux projets, qui sont en train d'être mis en place :

- Traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal par ciblage du foie - encapsulation intra-érythrocytaire du 5 fluoro-uracile ; porté par Erytech Pharma et le Centre Léon Bérard ;
- Validation de nouveaux biomarqueurs protéiques d'intérêt diagnostique et pronostique en cancérologie ; porté par Genome Express et l'Inserm U318 "Neurosciences Précliniques" ;
- tIL-6 en inhibiteur naturel de l'IL-6 : son évaluation *in vivo* ; porté par OPi, le Centre Léon Bérard, les Hospices Civils de Lyon, l'Inserm U590 et l'Université Claude Bernard.

Financement du dispositif

Les collectivités qui financent le CLARA se sont engagées à doter le fonds "Preuve du Concept" à hauteur de 3 M € sur 3 ans. Le Grand Lyon a d'ores et déjà versé un montant de 350 k € en 2005, qui a permis de lancer le projet pilote, et complètera le financement. Le budget prévisionnel nécessaire en 2006 est de l'ordre de 1 M €, ce qui permettra de soutenir les 3 projets supplémentaires sélectionnés lors du premier appel à projets publié en 2005 et de lancer 2 nouveaux appels à projets au cours de l'année.

Le défi du Centre de Ressources Biologiques Inter-régional

POUR SERVIR LE PLAN CANCER INITIÉ PAR L'INCA, UN DES OBJECTIFS DU CANCÉROPÔLE EST DE FÉDÉRER LES CRB INSTITUTIONNELS POUR FACILITER LA MISE À DISPOSITION DE TUMEURS RÉPONDANT AUX BESOINS DES CHERCHEURS ACADÉMIQUES OU INDUSTRIELS, DANS LE CADRE DE PROJETS DE RECHERCHE AMBITIEUX. LES CENTRES DE RESSOURCES BIOLOGIQUES (CRB) SONT LES STRUCTURES IDÉALES POUR UN ACCÈS À DES ÉCHANTILLONS BIEN CARACTÉRISÉS ET DE QUALITÉ.

Bilan de l'existant

La mise en place des CRB institutionnels, à visée recherche, a bénéficié des modifications apportées aux tumorothèques dans les années 2001 à 2004 par le biais d'Appels d'Offres initiés par la DHOS (Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins), pour répondre à une problématique de diagnostic dans la pratique clinique.

Le CLARA a capitalisé sur l'ensemble des avancées déjà réalisées.

Les premières actions visant à mettre en place un CRB propre au CLARA ont porté, à partir de juin 2005, sur l'identification de l'existant, au moyen d'un dialogue avec les responsables des différentes tumorothèques de l'inter-région (Hospices Civils de Lyon, Centre Léon Bérard, Centre Jean Perrin, CHU de Saint-Etienne, CHU de Grenoble) et de la visite de CRB opérationnels.

34



Le CLARA

Mise en œuvre du projet

Sur la recommandation du Conseil Scientifique de mars 2005, les acteurs impliqués dans le projet CRB-CLARA se sont réunis, le 30 août 2005, sous la tutelle de M. Bréchet, Directeur Général de l'Inserm et Président du Conseil Scientifique du CLARA, afin de clarifier les objectifs du projet.

Les actions suivantes ont été décidées :

- recueillir les procédures qualité des différentes institutions,
- recenser quantitativement les différentes tumeurs stockées dans les CRB institutionnels,
- choisir deux projets, portant l'un sur une tumeur fréquente, l'autre sur une tumeur rare, s'adossant dans un cas à des échantillons rétrospectifs et dans l'autre à des échantillons prospectifs.

Un comité de pilotage a été instauré ; il a validé la constitution de cinq groupes de travail rassemblant toutes les composantes institutionnelles précédemment mentionnées :

- un groupe dédié à l'identification des besoins des chercheurs académiques ou industriels (échantillons, produits biologiques dérivés ou associés, annotations...) et à la définition du système d'information à mettre en place ;
- deux groupes chargés de tester les processus opérationnels à travers les deux projets pilotes ;
- un groupe support pour garantir la qualité des échantillons ;
- un groupe support chargé d'inventorier les tumeurs disponibles.

Ces groupes de travail maintenant constitués sont entrés dans une phase active. Ils rendent compte au comité de pilotage du projet.

Sélection des projets pilotes

L'objectif consistait à sélectionner par appel d'offres deux projets scientifiques prêts à démarrer, sur leur capacité à mobiliser des tumeurs.

Ont été sélectionnés le projet MutaCancer, porté par M. Puisieux du Centre Léon Bérard, et le projet Cancers thyroïdiens, porté par Mme Sassolas du Registre rhône-alpin des cancers thyroïdiens.

Le Clara dans l'environnement international

Le CLARA et l'Europe

L'ANNÉE 2005 A ÉTÉ UNE ANNÉE CHARNIÈRE POUR LE CLARA DANS LE PAYSAGE EUROPÉEN. EN PARTICULIER, L'OUVERTURE DU CLARA VERS L'EUROPE S'EST CRISTALLISÉE AUTOUR DU PROJET CONTICANET.

Dans ce contexte, et dans l'objectif d'accompagner les acteurs du CLARA sur la scène européenne, un chargé de mission, Simon Baconnier, a été recruté en milieu d'année. Son intervention s'est faite à deux niveaux : un soutien opérationnel au projet CONTICANET et une aide au développement d'autres projets à l'initiative des acteurs académiques et industriels du réseau, dans le cadre du 6^{ème} Programme Cadre de Recherche et Développement de la Commission Européenne (2002-2006).

⊙ Le projet CONTICANET

Un « réseau d'excellence » est l'un des grands instruments du 6^{ème} Programme Cadre. Il permet de financer la structuration de la recherche sur une thématique donnée et de pallier la fragmentation de l'espace européen de la recherche. L'Europe finance, à travers de tels réseaux, l'intégration des acteurs clefs et des ressources communautaires autour de programmes communs. En novembre 2004, le projet de réseau d'excellence CONTICANET (Connective Tissue Cancer Network), coordonné par le Professeur Jean-Yves Blay (Université Claude Bernard Lyon 1), a été présenté à la Commission Européenne en réponse au 3^{ème} appel à propositions de la thématique « Sciences de la vie, génomique et biotechnologie pour la santé ».

en action

35

Ce projet est centré sur les cancers des tissus conjonctifs, en particulier les sarcomes.

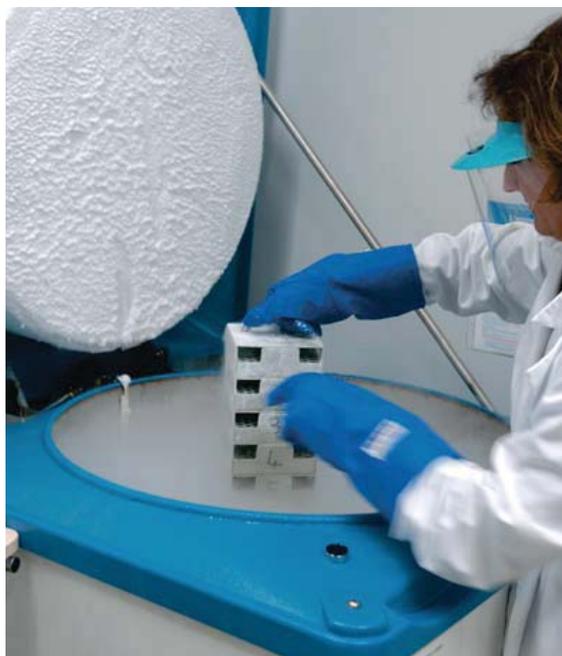
En mars 2005, la Commission a décidé d'accorder un financement de 9,5 M € au projet, qui démarrera effectivement le 1^{er} février 2006, pour une durée de 5 ans.

Le projet CONTICANET intègre 20 partenaires de 9 pays européens. Tous les acteurs clefs sont représentés, la recherche académique, la recherche clinique et les industriels.

⊙ Autres projets

Des projets ont également été positionnés lors du dernier appel à propositions de la thématique Sciences de la vie et de la santé. Ainsi, Raphaël Rousseau (Centre Léon Bérard), qui bénéficie d'un financement Marie Curie (Bourse de réintégration européenne), a déposé en septembre un Projet de Recherche Spécifique Ciblé (STREP - Specific Targeted Research Project) dans la ligne thématique « Innovative diagnostic approaches and novel therapies of childhood cancers ». Le projet déposé est centré sur le développement de nouveaux traitements d'immunothérapie adoptive efficaces et sûrs pour les enfants atteints de tumeurs malignes récidivantes.

Cette implication du Dr Rousseau en fait un solide soutien pour le positionnement des acteurs du CLARA dans la préparation du 7^{ème} Programme Cadre de Recherche et Développement (2007-2013).



Identification des domaines d'excellence collectifs du CLARA

LA STRATÉGIE DÉFINIE POUR LE CANCÉROPÔLE VISE DÈS 2006 À RENFORCER SON POSITIONNEMENT EUROPÉEN, GRÂCE À LA FOCALISATION DE SES DOMAINES D'EXCELLENCE DANS LE CADRE D'UN OU DEUX GRANDS PROJETS. LA DÉFINITION DE CES GRANDS PROJETS NÉCESSITE DE DÉVELOPPER UNE VISION PARTAGÉE ET AUSSI OBJECTIVE QUE POSSIBLE DES DOMAINES D'EXCELLENCE "COLLECTIFS" DU CLARA EN TERMES DE R&D EN ONCOLOGIE.

A cette fin, le CLARA a lancé en 2005 une étude "bibliométrique", dont l'objet est d'analyser la production d'articles scientifiques par les chercheurs de l'inter-région Rhône-Alpes/Auvergne par rapport à la moyenne française et mondiale. Cette comparaison a été réalisée globalement pour le champ cancer, ainsi que pour certains domaines spécifiques de la recherche en cancer bien représentés au plan mondial ou au plan inter-régional. Ces domaines balayent l'épidémiologie (incidence du cancer, facteurs de risques, dépistage et prévention...), la recherche fondamentale (anomalies des cellules tumorales, mutations génétiques...), la recherche expérimentale (tests *in vitro*, expérimentation animale...) et la recherche clinique (essais et développement chez l'homme de nouveaux candidats médicaments ou de protocoles thérapeutiques...).



36



Le CLARA

◉ Déroulement et partenaires de l'étude

L'équipe du CLARA a conduit cette étude de septembre à décembre 2005, avec le concours de la société TecKnowMetrix, jeune entreprise grenobloise spécialisée en Intelligence Economique.

Elle s'est appuyée sur un Comité de Pilotage qui a réuni, en plus des directeurs scientifiques du Cancéropôle, deux représentants du Bureau du Club des Industriels, son Président G. Alberici (OPi) et D. Cellier (Merck KGAA), ainsi que des représentants académiques des plates-formes du CLARA : M. Ferrara et F. Penault-Llorca pour Clermont-Ferrand, M.C. Favrot et C. Brambilla pour Grenoble, C. Dumontet et A. Puisieux pour Lyon Est, G. Brun pour Lyon Sud, F. Chauvin pour Saint-Etienne et J.Y. Scoazec pour le programme de Centre de Ressources Biologiques. Des experts méthodologiques extra-régionaux ont également été consultés : Mme Filiatreau de l'Observatoire des Sciences et des Techniques (OST), Mmes Haeffner-Cavaillon et Aubertin des services centraux de l'Inserm et M. Bansard de l'Unité Inserm 642.

◉ Résultats et interprétations de l'étude

Sur la période récente étudiée (janvier 2003/octobre 2005), Rhône-Alpes/Auvergne a produit une moyenne de 228 publications scientifiques par an dans des journaux internationaux à comité de lecture. Les experts considèrent que, parmi elles, 121 par an sont parues dans des journaux de haut niveau (facteur d'impact supérieur à 3) et 15 par an dans des journaux de très haut niveau (facteur d'impact supérieur à 10), ce qui est très proche

des moyennes française et mondiale. Quantitativement, Rhône-Alpes/Auvergne produit environ 15% des publications scientifiques en cancer de la France et 0,6% des publications mondiales. L'analyse plus fine du positionnement de Rhône-Alpes/Auvergne par thématique a mis en évidence **six grands domaines d'excellence**. Le domaine le plus évident est l'**épidémiologie**. Il correspond à la fois à un domaine d'excellence et à un domaine de spécialisation par rapport aux moyennes française et mondiale et est fortement lié à l'activité du CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer de l'OMS, implanté à Lyon). Ce domaine regroupe l'incidence des cancers et les facteurs de risques, dont la nutrition et les risques liés à l'activité professionnelle et aux hormones.

Viennent ensuite deux domaines d'excellence visibles aux plans national et international. Le premier concerne les **traitements locaux-régionaux** du cancer, avec surtout la radiothérapie, mais aussi l'imagerie et la chirurgie. Le second, également visible aux plans national et international, touche au **développement clinique de nouveaux médicaments**, en particulier pour des tumeurs rares comme les sarcomes.

Un quatrième domaine d'excellence est surtout visible au plan international, mais moins au plan national, la France disposant d'un niveau déjà remarquable par rapport au reste du monde. Il s'agit de l'**hématologie** ("cancer du sang"), avec en particulier la leucémie, les myélomes, les lymphomes, et la transplantation sanguine ("greffes de moelle").

Les deux domaines d'excellence restants sont surtout visibles au plan national. Il s'agit d'abord du domaine de l'**analyse biologique des tumeurs** (caractérisation phénotypique et moléculaire), avec la protéomique et les

microarrays, les facteurs pronostiques cliniques et l'immunohistologie. Le dernier domaine d'excellence regroupe l'**évaluation des pratiques cliniques et l'éducation** des médecins et des patients.

⊙ Intérêts et limites de l'étude, suites possibles

Cette étude a permis de mettre en évidence de manière claire six domaines d'excellence collective pour le CLARA. Toutefois, cette approche n'a pas été conçue pour être exhaustive. Il est probable que d'autres domaines d'excellence restent à identifier, en particulier s'ils sont émergents, multidisciplinaires, ou à l'interface avec d'autres domaines, comme la viro-immunologie ou les nanotechnologies. Par ailleurs, il reste à comparer ces atouts avec les domaines les plus attractifs en termes de potentialités de développement au niveau international.

L'étude sera donc utilisée avec discernement par le Cancéropôle et ses instances, en particulier pour nourrir la réflexion sur l'élaboration d'un grand projet transversal dès 2006.

en action

37

Plan d'actions pour 2006

SI 2005 A ÉTÉ L'ANNÉE DE L'ÉMERGENCE EFFECTIVE DU CLARA, 2006 SERA CELLE DE SA MONTÉE EN PUISSANCE, À TRAVERS LA CONTINUATION ET LE RENFORCEMENT DES ACTIONS DÉMARRÉES EN 2005 ET LE DÉMARRAGE DE NOUVELLES ACTIONS STRUCTURANTES POUR S'ADAPTER AUX NÉCESSITÉS ET AUX OPPORTUNITÉS.

Ainsi, deux problématiques qui n'étaient pas dans le champ du CLARA jusqu'au mois de septembre 2005 seront intégrées dans la feuille de route :

- ⊙ Le lien entre le Cancéropôle et le pôle de compétitivité Lyon BioPole, dans le domaine des maladies infectieuses. Ce pôle de compétitivité a été officialisé en juillet 2005. Des premiers contacts entre les deux pôles ont été organisés, visant le développement d'un axe Maladies infectieuses et Cancer.
- ⊙ L'émergence de la thématique Recherche en Sciences Humaines et Sociales au service de la lutte contre le cancer. Un département Recherches en Sciences Humaines a en effet été créé au sein de l'Institut National du Cancer et un premier appel d'offres a été lancé.

La montée en puissance du Cancéropôle devra également se faire sous le signe de l'ouverture à un autre grand programme rhônalpin, NanoBio, avec l'application des nanotechnologies aux nouvelles pratiques diagnostiques et thérapeutiques.

A cela s'ajouteront un ensemble d'actions destinées à favoriser une émulation collective au sein du réseau :

- ⊙ Organisation des premières Journées Scientifiques du CLARA les 16 & 17 Mars à Clermont-Ferrand ;
- ⊙ Déploiement d'un plan de communication, incluant un site internet qui se veut un véritable moyen d'information et d'échanges pour la communauté du CLARA, tout en étant une vitrine attractive en France aussi bien qu'à l'international ;
- ⊙ Rapprochement du Club des Industriels et du Club des Académiques.

Enfin, le CLARA cherchera à mobiliser des fonds privés, notamment par l'intermédiaire du Groupement des Entreprises Françaises pour la Lutte contre le Cancer (GEFLUC).

Financements acquis et affectations

CES DONNÉES COMPLÈTENT LE CHAPITRE « MOBILISATION DES SUBVENTIONS DES DIFFÉRENTS FINANCEURS », EN PAGES 6 ET 7 DU PRÉSENT RAPPORT.

I. Les financements acquis

Les sommes indiquées pour les financeurs publics correspondent aux montants délibérés au titre de l'exercice 2005.

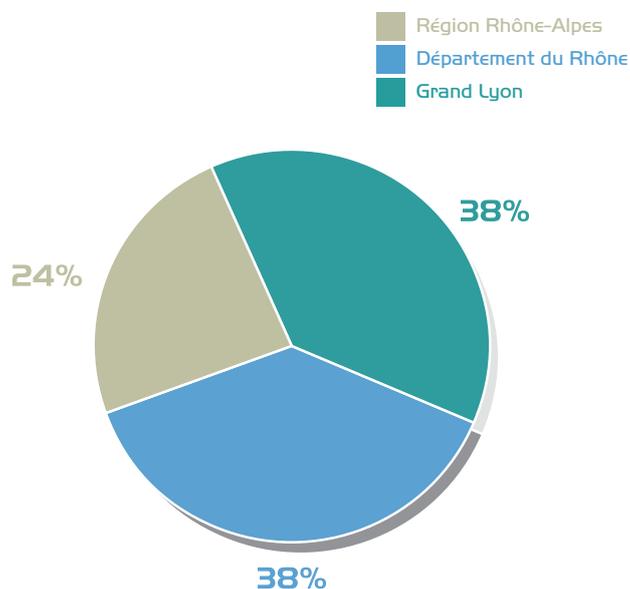
Etat

Origine du financement	Montant
INCa	3 826 K €* 38
DRRT Rhône-Alpes	37 K €
FNADT Rhône-Alpes	108 K €
FNADT Massif Central	355 K €
Total État	4 326 K €

* Le montant indiqué pour l'INCa intègre les sommes accordées aux projets scientifiques retenus dans le cadre des appels d'offres 2005, dont le versement effectif sera étalé sur plusieurs années (au total : 3 476 k €).

Collectivités rhônalpines

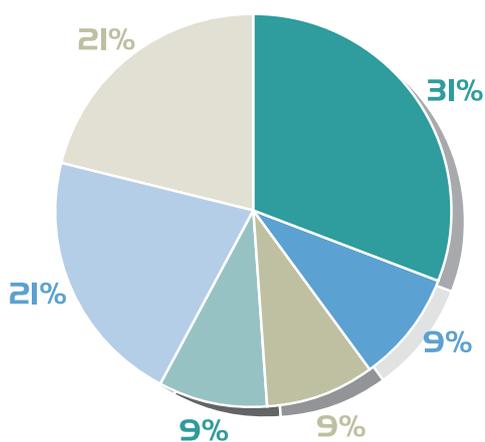
Origine du financement	Montant
Région Rhône-Alpes	1 948 K €
Département du Rhône	3 000 K €
Grand Lyon	3 000 K €
Total	7 948 K €



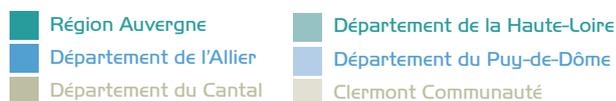
Collectivités auvergnates

L'année 2005 doit être analysée comme une « première mise de fonds ». Les subventions se sont concentrées sur le nouveau thème émergent au sein du CLARA, Nutrition et Cancer.

Au total, ce sont 330 k € qui ont été délibérés. La répartition en est la suivante :



Origine du financement	Montant
Région Auvergne	100 K €
Département de l'Allier	30 K €
Département du Cantal	30 K €
Département de la Haute-Loire	30 K €
Département du Puy-de-Dôme	70 K €
Clermont Communauté	70 K €
Total	330 K €



39

Europe

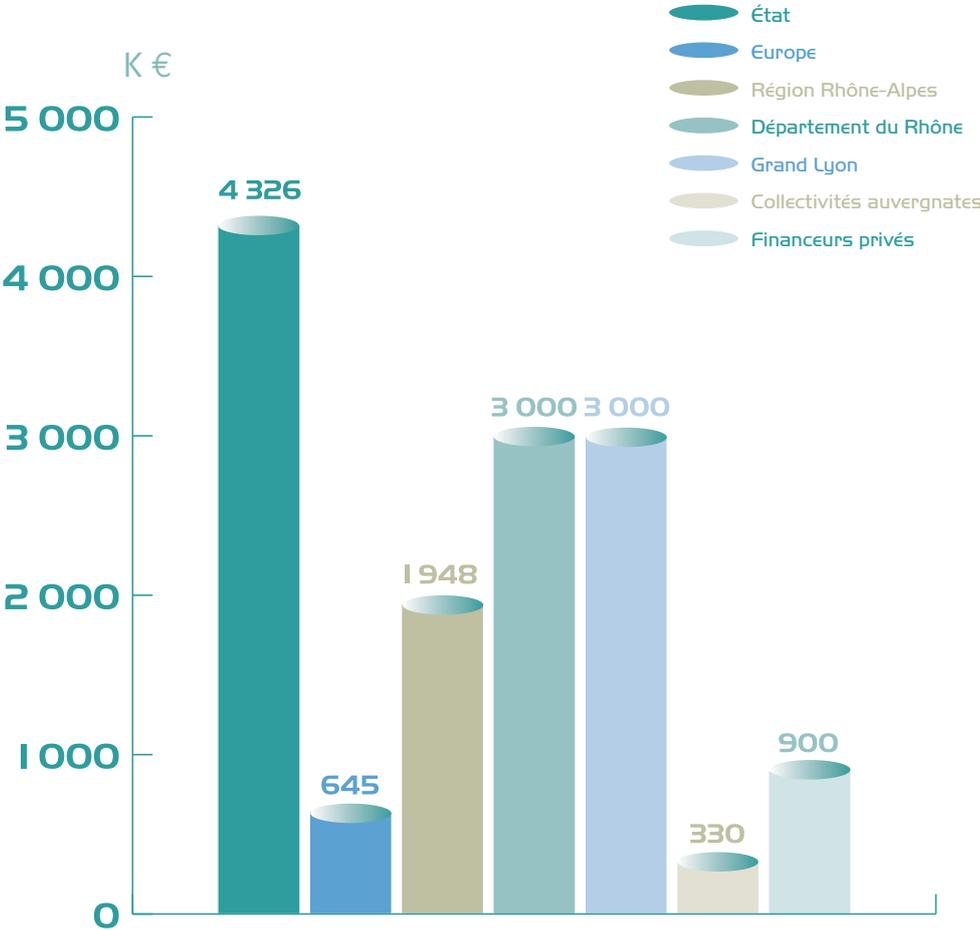
La plate-forme clermontoise a bénéficié d'un financement de 645 k € de la part du FEDER Auvergne et Loire.

Financements privés

Origine du financement	Montant
Merck Santé	700 K €*
Breast Cancer Research Foundation	200 K €
Total	900 K €

* Le chiffre indiqué pour le financement du projet EMS par Merck (voir page 31) correspond au montant global accordé, dont le versement effectif sera étalé sur plusieurs années.

De nombreux financeurs



40

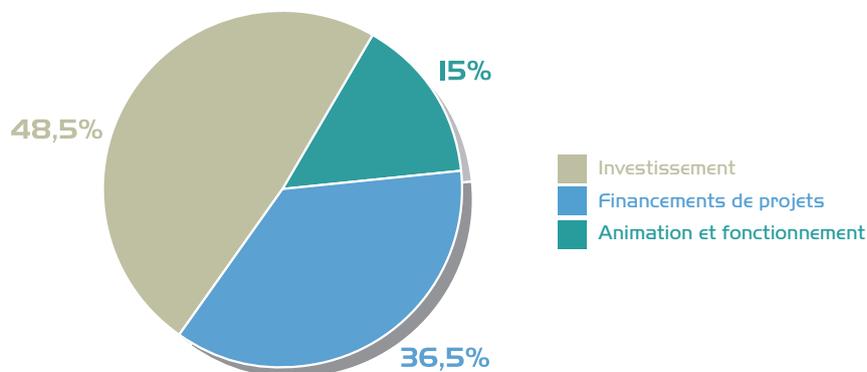
II. Affectation des financements

Orientation globale des financements par type d'opération

On distingue 3 types d'opérations :

- ⊙ le financement de projets scientifiques
- ⊙ l'investissement sur les plates-formes, en particulier l'acquisition d'équipements
- ⊙ les dépenses d'animation et de fonctionnement (Tête de Réseau et plates-formes)

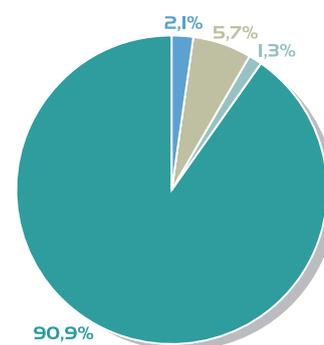
Type d'opération	Ventilation	Montant
Financement de projets	Centre de Ressources Biologiques	328 K €
	Preuve du Concept	437 K €
	Projets sélectionnés par l'INCa	3 476 K €*
	Autres projets	900 K €
	Total	5 141 K €
Investissement	Centre Léon Bérard	2 500 K €
	Hospices Civils de Lyon	2 000 K €
	Plate-forme de Grenoble	1 688 K €*
	Plate-forme de Clermont-Ferrand	671 K €
	Total	6 859 K €
Animation et fonctionnement	Tête de Réseau	1 140 K €
	Centre International de Recherche sur le Cancer	350 K €
	Plate-forme de Clermont-Ferrand	659 K €
	Total	2 149 K €
Total		14 149 K €



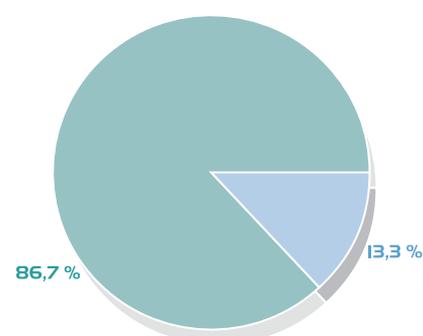
* Le chiffre indiqué pour le financement de projets scientifiques par l'INCa correspond aux montants accordés dans le cadre des appels d'offres 2005, dont le versement effectif sera étalé sur plusieurs années - pour le détail des sommes allouées à chaque projet, se reporter aux pages 27 à 31 : *Les projets activés en 2005 dans le cadre des appels d'offres de l'INCa.*

Affectation des sommes allouées par les principaux financeurs

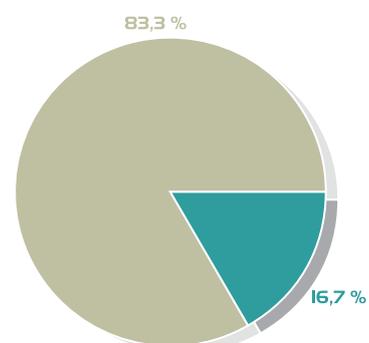
Origine du financement	Affectation	Montant
INCa	Tête de Réseau	80 K €
	Centre de Ressources Biologiques	220 K €
	Preuve du Concept	50 K €
	Projets scientifiques	3 476 K €*
	Total	3 826 K €



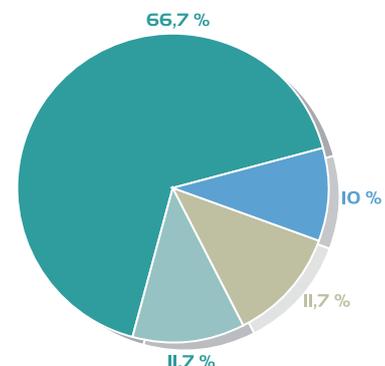
Origine du financement	Affectation	Montant
Région Rhône-Alpes	Tête de Réseau	260 K €
	Plate-forme de Grenoble	1 688 K €
	Total	1 948 K €



Origine du financement	Affectation	Montant
Département du Rhône	Tête de Réseau	500 K €
	Centre Léon Bérard	2 500 K €
	Total	3 000 K €



Origine du financement	Affectation	Montant
Grand Lyon	Tête de Réseau	300 K €
	Preuve du Concept	350 K €
	Centre International de Recherche sur le Cancer	350 K €
	Hospices Civils de Lyon	2 000 K €
	Total	3 000 K €



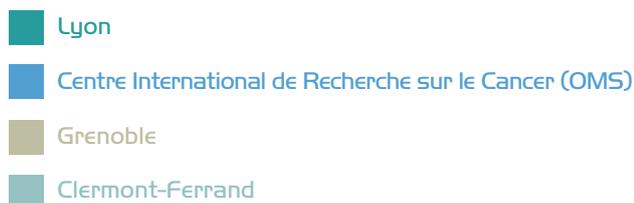
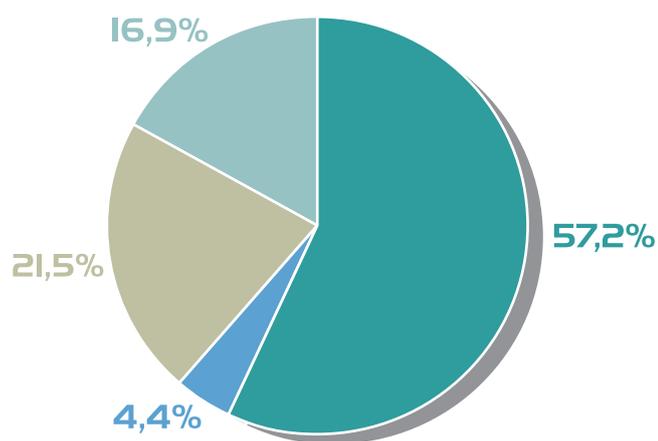
42

* Le chiffre indiqué pour le financement de projets scientifiques par l'INCa correspond aux montants accordés dans le cadre des appels d'offres 2005, dont le versement effectif sera étalé sur plusieurs années - pour le détail des sommes allouées à chaque projet, se reporter aux pages 27 à 31 : *Les projets activés en 2005 dans le cadre des appels d'offres de l'INCa.*

III. Répartition géographique des financements

La répartition géographique des financements fléchés sur de l'investissement ou du fonctionnement sur les plates-formes est la suivante :

Site	Montant
Lyon	4 500 K €
Centre International de Recherche sur le Cancer (OMS)	350 K €
Grenoble	1 688 K €
Clermont-Ferrand	1 330 K €
Total	7 868 K €



43

Nous ne sommes pas en mesure d'indiquer la répartition par site des financements dédiés aux projets scientifiques.

Crédits photos :

J. Leone/Grand Lyon, Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes, Anatomie et Cytologie Pathologiques - Centre Léon Bérard, C. Da Costa/CG63, Fondation Léa et Napoléon Bullukian, Promega (www.promega.com), Centre International de Recherche sur le Cancer, Photothèque Saint-Etienne Métropole, Grenoble Communication - 2006, Grand Lyon, Université Joseph Fourier/François Enry, Université Joseph Fourier/Service Communication, Région Rhône-Alpes/F. Boisjoly, Centre Léon Bérard, Centre Jean Perrin, CNRS Photothèque - Plailly Philippe, CNRS Photothèque.

ADDENDUM

Les plates-formes en mouvement

Lyon Sud

Sur le plan scientifique, les programmes conduits sur la plate-forme se sont développés selon les axes prévus. En particulier, durant l'année 2005, deux programmes ont avancé dans leur structuration :

- ◉ le programme épigénétique (coordonné par E. Gilson) a été renforcé avec le financement par l'INCa du projet EPIPPO, porté par les plates-formes de Lyon Sud et Grenoble. Ce projet englobe deux « Work Packages » (WP), le premier visant à mieux définir de nouveaux paramètres épigénétiques (notamment les télomères, l'hétérochromatine ou les complexes chromatinien impliquant les récepteurs nucléaires d'hormone) utilisables pour l'étude des cancers, et le deuxième centré sur l'établissement de profils épigénétiques dans les tumeurs (en particuliers les cancers lymphoïdes et les cancers du poumon), utilisables comme marqueurs de dépistage, de diagnostic, de pronostic, voire pour des nouvelles approches thérapeutiques.
- ◉ les programmes de ciblage thérapeutique ont conduit au dépôt d'un deuxième programme régional structurant à l'INCa (non financé en 2005) sur le criblage de nouveaux agents anti-cancéreux (coordonné par G. Gillet) dont l'amorçage a pu débuter avec des crédits régionaux.



Les programmes sur les cancers hormono-dépendants et les cancers lymphoïdes ont poursuivi leurs travaux ainsi que ceux sur le profil immunologique et l'immuno-intervention dans les tumeurs. Dans ce dernier domaine, il faut citer le début d'un essai clinique de phase II de vaccination anti-tumorale dans les carcinomes péritonéaux (F. Bérard), directement issu des travaux des acteurs de la plate-forme, et en collaboration avec la société Génopoeitic. Enfin, l'approche du traitement physique des tumeurs a été confortée par l'émergence de l'équipe de C. Rodriguez dans le cadre du projet régional Etoile concernant l'hadronthérapie.

Outre les collaborations déjà existantes avec de nombreux industriels régionaux, nationaux ou internationaux, deux collaborations importantes avec la société Opi (Dardilly) ont été menées : la première (G. Freyer) concernant l'étude pharmacocinétique et dynamique d'un nouvel immunomodulateur et la deuxième pour le développement de nouveaux anticorps monoclonaux à usage thérapeutique dans les lymphomes viro-induits (programme labellisé et financé dans le cadre de Lyon BioPole).

L'ensemble de ces travaux a donc aussi permis de consolider les liens tant entre les différents partenaires de la plate-forme (HCL, UCB, ENS, CNRS et Inserm) qu'entre les acteurs de la plate-forme et d'autres équipes du CLARA ou des industriels de la région.

Pour ce qui concerne les aménagements de la plate-forme sur le site Lyon Sud, la partie de travaux à la charge de l'UCBL a été réalisée, mais l'avancement de l'aménagement et de l'équipement des laboratoires n'a pu débuter que début 2006 avec le lancement des appels d'offres et commandes passées dès la mise à disposition des HCL de la première tranche de crédits par les collectivités (Grand Lyon).



RhôneAlpes^{Région}

GRANDLYON
communauté urbaine



RHÔNE
LE DÉPARTEMENT



60, avenue Rockefeller
69008 LYON
Tél. : 04 37 90 17 10
Fax : 04 37 90 27 03
infos@canceropole-lara.com

www.canceropole-lara.com