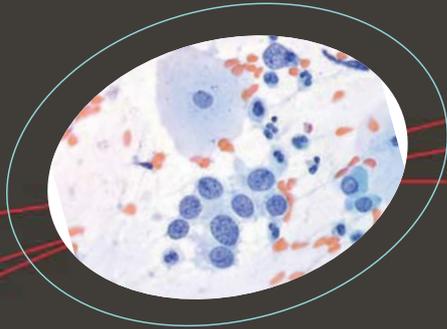


RAPPORT D'ACTIVITÉS 2006



ACCÉLÉRATEUR D'AVANCÉES

Sous l'égide de la Fondation Bullukian



ÉDITO

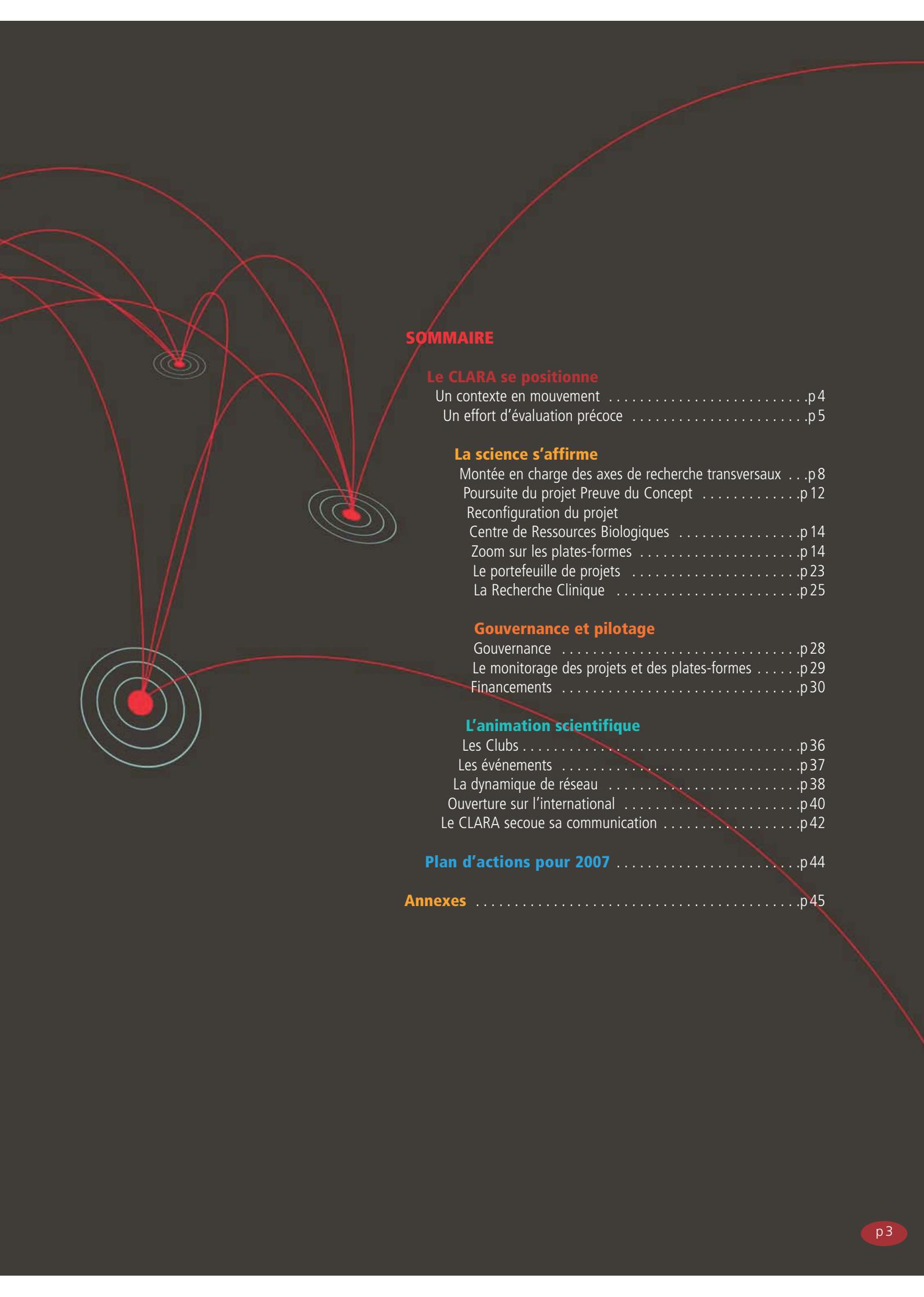
Dans un environnement national et régional 2006 marqué par de nombreuses initiatives dans le champ de la recherche publique, le Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes a su poursuivre son ancrage scientifique et améliorer son positionnement grâce à une meilleure mobilisation des équipes de recherche, à une participation plus rapprochée des partenaires institutionnels et un accompagnement fort et sécurisant de tous ses financeurs, collectivités territoriales et Etat.

Qu'ils soient tous ici remerciés : le Cancéropôle n'existe que par eux. Il est ce qu'ils en font. Et ils en font ce qu'ils sont. Si l'on ne devait retenir que quelques messages, tirés de l'année écoulée, nous mettrions en avant les suivants :

- Le contenu scientifique s'étoffe et s'élargit, et le CLARA peut aspirer à devenir un acteur de référence de premier rang au niveau européen.
- L'effet réseau déploie sa dynamique et son attraction, et le CLARA s'affirme comme « accélérateur d'avancées ».
- Le management général du « grand projet » CLARA gagne en lisibilité et en transparence, et c'est pourquoi les financeurs lui ont renouvelé leur confiance.
- Si la valorisation économique est incontestablement à l'œuvre au sein du CLARA, on ne peut encore en cueillir tous les fruits car les processus de recherche ont un rythme qu'on ne peut compacter à l'infini.
- Sur ce fond de tableau d'un CLARA en progrès, il n'y a pas lieu de marquer de pause car une nouvelle mue s'annonce. Le CLARA s'y prépare déjà.

Mireille Guigaz

Déléguée Générale du CLARA



SOMMAIRE

Le CLARA se positionne

Un contexte en mouvement	p4
Un effort d'évaluation précoce	p5

La science s'affirme

Montée en charge des axes de recherche transversaux	p8
Poursuite du projet Preuve du Concept	p12
Reconfiguration du projet	
Centre de Ressources Biologiques	p14
Zoom sur les plates-formes	p14
Le portefeuille de projets	p23
La Recherche Clinique	p25

Gouvernance et pilotage

Gouvernance	p28
Le monitoring des projets et des plates-formes	p29
Financements	p30

L'animation scientifique

Les Clubs	p36
Les événements	p37
La dynamique de réseau	p38
Ouverture sur l'international	p40
Le CLARA secoue sa communication	p42

Plan d'actions pour 2007	p44
--------------------------	-----

Annexes	p45
---------	-----

Le CLARA se positionne

UN CONTEXTE EN MOUVEMENT

L'année 2006 a été riche en mouvements pour le Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes, qu'il s'agisse des évolutions aux niveaux national et interrégional ou de ses mutations internes.

À l'échelle nationale, la crise de l'Institut National du Cancer (INCa) s'est traduite par un trouble majeur dont les conséquences n'ont probablement pas encore été toutes mesurées. Les causes de cette crise ont été composites :

- Erreur de positionnement de l'Institut qui, d'une ambition affichée d'être le référent et le guide pour la mise en œuvre du Plan Cancer, est très vite passé à un positionnement de maître d'ouvrage désireux de « faire » plutôt que de « faire faire ».
- Impulsion forte de l'exécutif de l'Institut pour obtenir des résultats très rapides, conduisant à négliger les temps d'explication et de concertation y compris avec les membres du Conseil d'Administration. L'image d'un Institut National du Cancer sourd aux prérogatives de ses tutelles et ignorant des réalités du terrain s'est développée, provoquant du mécontentement à tous les niveaux.
- Relative défaillance en matière de management et de gestion.

Cette crise ne s'est dénouée que par la démission du Président (août 2006) et l'annonce du remplacement de la Directrice Générale.

Cet épisode a sans conteste pesé sur la légitimité et la crédibilité des cancéropôles sur le point d'achever leur émergence et leur structuration : d'une part, ils n'ont pu bénéficier d'un appui soutenu de l'INCa et, d'autre part, ils ont également subi les critiques et les soupçons des équipes de chercheurs et des partenaires quant à leur capacité à mettre en œuvre les axes Recherche du Plan Cancer. Leur élan en a été freiné.



*L'équipe
Tête de Réseau*

Au niveau régional et interrégional, les premiers effets structurants de la Loi de Programme pour la Recherche (18 avril 2006) ont conduit le CLARA à adapter la feuille de route arrêtée en décembre 2005. L'entrée en production des pôles de compétitivité a ouvert des voies de collaboration nouvelles que le CLARA s'est fait un devoir d'explorer dans le domaine du Cancer. Le lancement de l'appel d'offres sur les Centres et Réseaux Thématiques de Recherche et de Soins a lui aussi largement mobilisé les équipes.

Concrètement, la collaboration avec Lyonbiopôle, avec le pôle nanotechnologies du CEA/Léti et, pour le RTRS Cancer, avec l'Université Claude Bernard s'est intensifiée (voir pages 8 à 11 et 38).

Le potentiel d'intérêts communs avec de nombreux acteurs s'est considérablement élargi. Pour que cette voie soit féconde, il faut encore identifier et rapprocher des équipes de chercheurs et susciter de nouveaux financements.

Quant à l'équipe Tête de Réseau, elle a connu elle aussi d'importants mouvements internes, dont le plus notable a été le recrutement par l'industrie pharmaceutique de Jean-Luc Balzer, Délégué Général Adjoint en charge du Développement Industriel et des Programmes, et son remplacement par Peter Pauwels.

UN EFFORT D'ÉVALUATION PRÉCOCE

Dans ce contexte, la question de la valeur ajoutée du CLARA s'est naturellement posée. Le CLARA, loin d'éluider ce sujet, s'en est emparé.

› La radiographie du CLARA par deux étudiants

- **Une approche sociologique:** « La difficile émergence d'une politique interrégionale: l'exemple du Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes (CLARA) »
- **Une approche économique:** « Le Cancéropôle CLARA en Auvergne: analyse d'impact économique et mise en place d'indicateurs pertinents »

Dans le cadre d'un Master 2 de Recherche en Sociologie à l'IEP de Paris, Audrey Vézian a conduit, sur une période de 3 mois, une quarantaine d'interviews de responsables politiques, hospitaliers et scientifiques.

Il ressort de son étude que si une politique interrégionale de la recherche en cancérologie est appelée des vœux de l'ensemble des acteurs rencontrés, sa mise en œuvre se révèle problématique pour l'équipe dirigeante qui doit en assumer le commandement. Non seulement le contexte à la fois local et national du processus historique de la construction du Cancéropôle est à l'origine d'un manque de légitimité auprès des acteurs académiques et institutionnels, mais son action se trouve limitée du fait d'un environnement local marqué par une vive opposition entre logiques académique et industrielle. Pâtissant ainsi d'une relation de pouvoir déséquilibrée avec les financeurs locaux d'une part et les académiques et institutionnels d'autre part, la politique de coordination mise en œuvre par le biais de projets structurants au niveau interrégional est confrontée à de multiples obstacles. Cela se traduit notamment par la prédominance d'une logique de représentation sur une logique de participation des académiques et institutionnels dans les instances du CLARA.

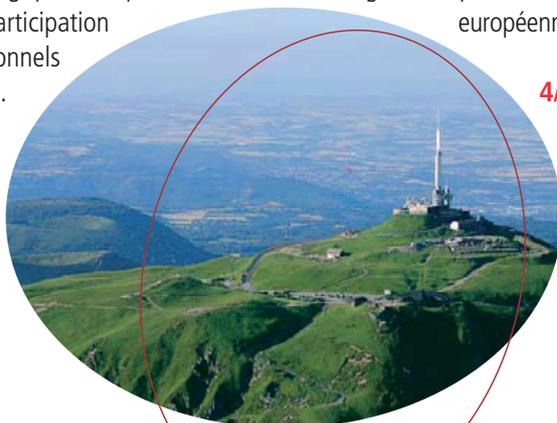
Les conclusions de l'étude ont été largement diffusées au sein des instances de gouvernance et auprès des personnes interviewées.

Dans le cadre d'un Master Professionnel Expertise Economique à l'Université d'Auvergne, Alexandre Boulègue a tenté de mesurer les retombées économiques d'un réseau de recherche comme celui du CLARA.

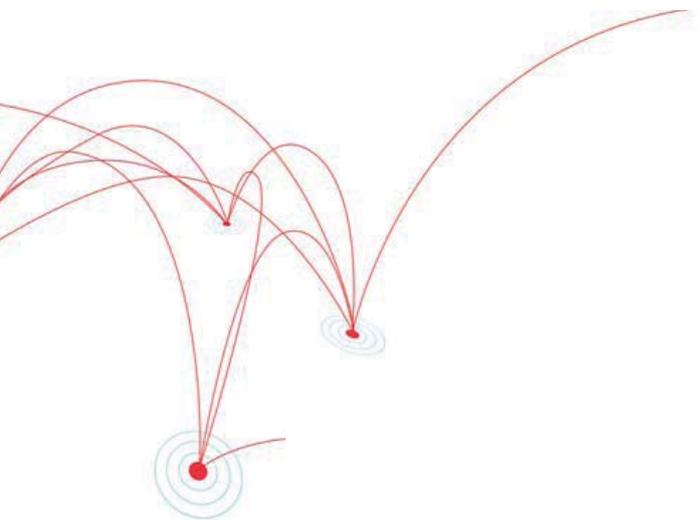
Au niveau de la région Auvergne, ce sujet s'est révélé complexe. Néanmoins, quatre points principaux peuvent être retenus :

- 1/ Le Cancéropôle est un levier financier indéniable: ce sont plus de 3 millions d'euros par an qui sont alloués aux équipes auvergnates grâce à l'action du Pôle Auvergne du Cancéropôle (PAC).
- 2/ Malgré une certaine faiblesse du tissu industriel auvergnat dans le domaine de la cancérologie, le Cancéropôle a le mérite de tenter d'impulser une nouvelle dynamique dans le secteur biopharmaceutique qui ne pourrait être développée spontanément.
- 3/ L'alliance avec la région Rhône-Alpes est un élément positif et porteur d'espoir. Seule, la recherche auvergnate ne pourrait espérer atteindre une dimension européenne.

- 4/ Les ambitions du PAC en termes de retombées économiques sont légitimes, mais pour que les effets catalyseurs se fassent réellement ressentir, plusieurs années seront nécessaires.



Le Puy-de-Dôme



➤ Des évaluations lancées par deux grands financeurs

• Analyse économique de la plate-forme du Centre Léon Bérard (CLB)

À la suite des premières études effectuées par la société ALCIMED en 2005, le Conseil Général du Rhône a souhaité que soit examiné le potentiel de développement économique de la plate-forme du CLB, qu'il finance pour 8 millions d'euros (*voir Rapport d'activités 2005 du CLARA, page 17*).

L'étude montre que la construction du bâtiment « Cheney D » va permettre à court terme de dynamiser la plate-forme Lyon Est, en accélérant la dynamique déjà engagée par le CLB et le CLARA. L'investissement entraînera en effet une augmentation durable de la masse critique des équipes de recherche et mènera ainsi à la création d'un véritable « Institut de Recherche », générateur de visibilité pour toute la région du CLARA. En même temps, il permettra de renforcer le continuum de la recherche et de créer de la valeur via le renforcement des collaborations entre académiques et industriels. Par ailleurs, ce financement s'inscrit dans le

schéma régional de la recherche et peut bénéficier indirectement à d'autres structures, notamment Lyonbiopôle.



Le Centre Léon Bérard

• Évaluation du partenariat Grand Lyon - CLARA

Cette évaluation, lancée à la demande des élus du Grand Lyon et menée par le cabinet LOBYM-Altidiem, est fondée sur une démarche générique d'évaluation de la politique publique, d'une part, et une obligation d'évaluation sur un financement supérieur à 100 000 euros, d'autre part.

Deux approches ont été mises en œuvre: d'une part, une approche budgétaire et financière, d'autre part, une enquête qualitative.

Les points saillants de l'évaluation sont les suivants:

- 1/ Le Grand Lyon a respecté les termes du Contrat d'Agglomération et ses engagements financiers sont en correspondance avec les délais de réalisation des projets et l'avancement de la mise au point des équipements (*voir page 31*).
- 2/ Les 5 objectifs qui avaient initialement été fixés au CLARA ont été atteints, à savoir:
 - Créer des liens entre les acteurs scientifiques régionaux autour de la thématique Cancer;
 - Développer des plates-formes techniques associant des capacités de recherche industrielles et des services de soins;
 - Développer l'équipement RMN (Résonance Magnétique Nucléaire) le plus puissant d'Europe;
 - Mettre en place un outil spécifique de financement des start-ups (Preuve du Concept);
 - Mettre en œuvre des actions qui facilitent les échanges entre scientifiques et contribuent au rayonnement de l'agglomération lyonnaise au niveau international.

Les attentes exprimées concernent principalement quatre points :

- La définition d'objectifs stratégiques plus clairs, appuyée par des modalités de mise en œuvre opérationnelle plus efficaces ;
- L'évolution d'une approche perçue comme « trop académique » vers une approche plus tournée vers les industriels ;
- La réduction des coûts et de la complexité de fonctionnement, avec des résultats plus lisibles et mieux diffusés ;
- L'amélioration des liens entre les différentes catégories d'acteurs du CLARA et avec des acteurs externes.



Lyon

► L'approche bibliométrique

Sur la recommandation de son Conseil Scientifique, le CLARA a poursuivi en 2006 sa réflexion bibliométrique. Une seconde analyse a été confiée à la cellule bibliométrique du département de l'évaluation scientifique de l'Inserm.

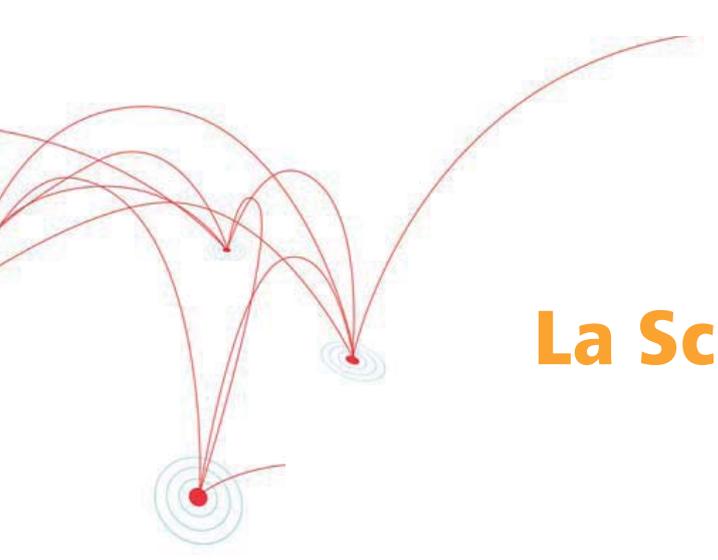
L'étude a montré que la région Lyon Auvergne Rhône-Alpes contribue à 18 % des publications affiliées à la France et se positionne à la 2^e place, après la région Ile-de-France. Elle est associée à une forte proportion de publications d'excellence : 3,4 % de ses publications sont au Top 1 % mondial, indiquant une forte visibilité des recherches sur le Cancer.

L'Inserm, le CIRC et le CNRS occupent une position privilégiée, avec respectivement 24,9 %, 22,3 % et 12,9 % de participation. À noter que la participation nationale de l'Inserm dans le domaine du Cancer est de 26,2 % et celle du CNRS de 17,2 %. Le CIRC contribue

pour une part importante à la visibilité internationale de Rhône-Alpes/Auvergne, avec 5,3 % de ses publications au Top 1 % mondial.

L'étude fait également apparaître un groupe de 147 chercheurs à forte visibilité internationale dans le domaine de la cancérologie et associés à des publications du territoire du CLARA. Parmi eux, environ 30 % sont hors CLARA, 40 % au CIRC.

Enfin, une première approche des coopérations au sein du CLARA a été menée. Elle permet de discerner des groupes de collaboration denses, ainsi que des chercheurs en situation d'interface entre ces groupes. Une hypothèse à confirmer serait que ces derniers chercheurs contribuent à créer des transversalités et des innovations.



La Science s'affirme

Autant il est vrai que l'accent avait été mis, antérieurement, sur l'installation de la gouvernance, la sécurisation des financements et les modèles de management du CLARA, autant la mission scientifique du CLARA a été la priorité 2006.

MONTÉE EN CHARGE DES AXES DE RECHERCHE TRANSVERSAUX

➤ Infection et Cancer: une collaboration CLARA - Lyonbiopôle

Un premier séminaire Infection et Cancer a été organisé par les deux institutions le 22 juin 2006, à l'occasion duquel:

- 1/ Un Comité Scientifique a été constitué.
- 2/ 6 axes de travail ont été retenus et des responsables académiques et industriels désignés, avec l'objectif d'élaborer de nouveaux projets qui puissent être déposés en réponse aux futurs appels d'offres.
- 3/ Plusieurs atouts ont été mis en avant:
 - Au moins une équipe est présente dans l'interrégion sur la plupart des virus inducteurs de cancers;

- Il existe une masse critique scientifique et une capacité à générer des projets de recherche, en particulier de transfert.



Bernard Mandrand, Directeur Scientifique de Lyonbiopôle et Jean-Yves Blay, Directeur Scientifique du CLARA.

AXES DE TRAVAIL INFECTION ET CANCER:

1/ Centres de ressources biologiques (banque de tumeurs viro-induites et de patients immuno-déprimés, banque de tissus sains et sérothèque, avec données cliniques annotées)

Responsable: Raphaël Rousseau, Centre Léon Bérard, avec l'aide de Massimo Tommasino, CIRC.

Objectif: Se donner les moyens d'une collection exhaustive sur le territoire du CLARA.

État des lieux: Thématique clé, restant à structurer.

2/ Epigénétique, télomères et cancers viro-induits

Responsable: Eric Wattel, Centre Léon Bérard.

Objectif: Réunir les acteurs et proposer une organisation de la thématique en vue d'une réponse au FP7.

État des lieux: un projet en cours de montage pour le 1^{er} appel d'offres du FP7, avec l'appui financier potentiel du CLARA.

3/ Réponse immunologique contre les cancers viro-induits

- Modulation par les virus des ligands sur système immunitaire (ex. TLR Toll Like Receptor)
- Contrôle de l'infection par le système immunitaire
- Réponse immunologique à la vaccination

Responsables: Geneviève Inschauspé, ENS Lyon, et Massimo Tommasino, CIRC.

Objectif: Identifier les acteurs et structurer un programme de travail sur le HPV, en vue d'une réponse début 2007 aux futurs appels à projets Preuve du Concept (PDC), ANR ou INCa.

État des lieux:

- Un projet "HCV" labellisé par Lyonbiopôle (associant Transgène, Epixis, les Hospices Civils de Lyon, le CHU de Grenoble, l'Inserm et le CNRS);
- Un projet ALPHAVAC déposé à Lyonbiopôle sur l'association cytokine/vaccin contre l'HCV (associant Flamel, Transgène, l'Inserm, 4 équipes hospitalières de Lyon et Grenoble et 2 équipes suisses);
- Un projet envisagé par Transgène sur l'HPV en vue d'un financement PDC CLARA.

4/ Identification de nouveaux agents pathogènes inducteurs de cancers

Responsable: Glauca Paranhos-Baccala, avec l'aide de Didier Lamy, bioMérieux.

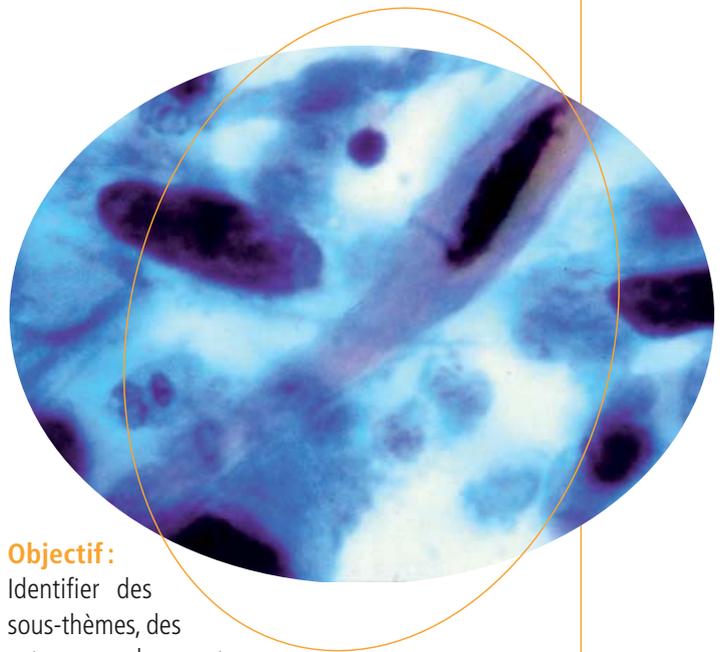
Objectif: Analyser l'opportunité d'un projet.

État des lieux:

- Démarrage du Projet DEMINAP labellisé par Lyonbiopôle: utilisation des récepteurs Toll-like (TLR) pour la détection de micro-organismes inapparents et de leurs ligands à des fins diagnostiques et thérapeutiques (associant Innate Pharma, bioMérieux, l'Inserm 590/Centre Léon Bérard et le CIRC);
- L'émergence de nouveaux projets est subordonnée au CRB (axe 1), la disponibilité d'échantillons étant capitale.

5/ Complications infectieuses des cancers, biologie de la réponse immune, facteurs prédictifs, prise en charge des patients

Responsable: Jacques-Olivier Bay, Centre Jean Perrin.



Objectif:

Identifier des sous-thèmes, des acteurs en charge et le programme de recherche.

État des lieux:

- Un projet a été déposé à Lyonbiopôle, qui concerne la prévention des infections chez les patients hospitalisés à risque. Le caractère innovant du projet est dans le développement de la formule de prescription par Hikma Biotech et l'association avec le protocole d'analyse du répertoire immunitaire mis au point par ImmunID.
- Thématique à structurer.

En savoir +

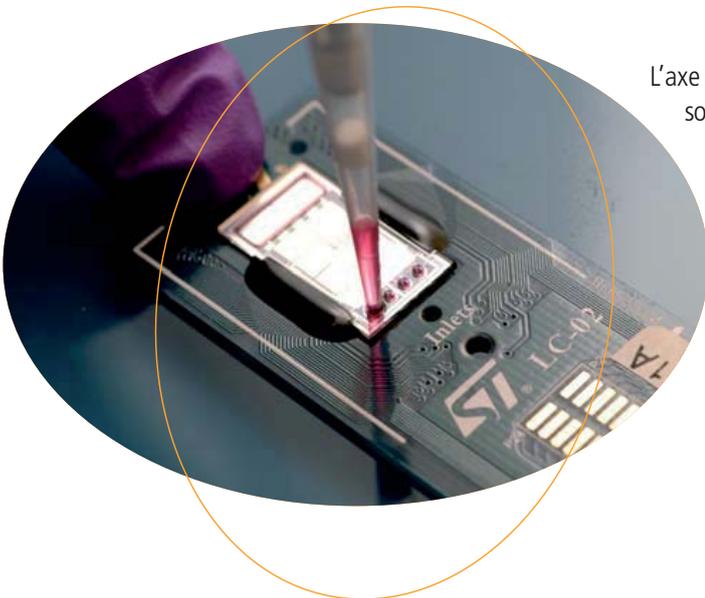
HCV: Virus de l'hépatite C

HPV: Virus du Papillome Humain

FP7: 7th Framework Programme for Research and Technological Development

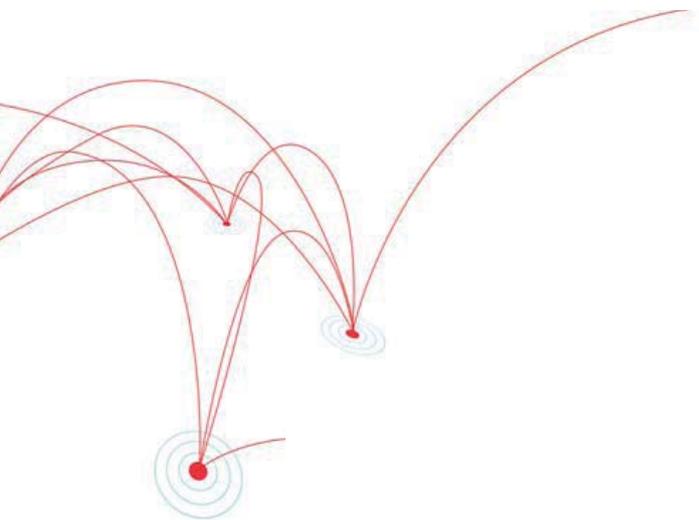
7^{me} Programme - Cadre de Recherche et de Développement Technologique

➤ Nanotechnologies et Cancer: une collaboration CLARA – CEA/Léti



L'axe stratégique Nanotechnologies et Cancer est soutenu par un contexte local très riche:

- Le CLARA et ses forces vives dans le domaine de l'oncologie,
- Le CEA/Léti à Grenoble, un acteur de niveau mondial dans le domaine des micro et nanotechnologies,
- Le leadership rhônalpin de deux réseaux d'excellence européens: Nano2Life et CONTICANET.



Plusieurs événements au cours de l'année 2006 ont permis de construire des collaborations à l'échelle régionale et communautaire :

- Une réunion de sensibilisation, en avril 2006 à Lyon**
 La présentation des technologies disponibles et de leurs premières applications cliniques par des représentants du CEA/Léti a permis de sensibiliser les acteurs du monde médical présents. Ce premier échange a révélé le potentiel des interactions entre « technologues » ouverts et cliniciens « techno-sensibles ».
- La participation du CLARA au stand du pôle grenoblois Nanobio dans le cadre du congrès nanobio Europe, du 14 au 16 juin à Grenoble.**

- Une réunion de mise en relation, en octobre 2006 au CEA à Grenoble**

Cette réunion a permis de confronter les solutions technologiques développées par les acteurs des nanotechnologies à Grenoble aux besoins des cliniciens dans le domaine du traitement du Cancer.

3 thématiques ont émergé :

- L'imagerie optique *in vivo*,
- Le prélèvement micro-invasif,
- La préparation d'échantillons sanguins.

Le soutien de ces thèmes sous la forme d'ateliers thématiques permettrait des évolutions et diversifications cliniques opérationnelles pour les projets mis en place sur le territoire du CLARA :

Nom	Projets	Objectifs	Partenaires
Protool	Pointe silicium pour l'empreinte moléculaire ou cellulaire, chimiquement fonctionnalisée	Concepts de nanobiopsie et nanobanking Prélèvement <i>in vivo</i> proche de tumeurs cérébrales	Inserm U318 CEA/Léti
IMOPT3D	Tomographie optique 3D à fluorescence	Imagerie préclinique fonctionnelle, biodistribution et activité intra-tumorale pour souris vivantes	Inserm U578, UJF/LEDSS Animage CEA/Léti
SIMALOC	Système 2D en FRI μ détecteur PETS (CdZnTe) haute sensibilité, haute résolution	Des sondes fluorescentes activables ont été développées pour le système 2D Micro Gamma camera pour l'imagerie fonctionnelle du petit animal	Inserm U340 CEA/Léti
Preuve du Concept	Nanobiotix	Nanoparticules activables (nanobiodrugs™), étude préclinique dans le cas du glioblastome	Nanobiotix Inserm U433



Le site de Minattec

• **Un rapprochement des réseaux européens Nano2Life et CONTICANET**

Les initiatives de convergence entre les deux réseaux d'excellences européens Nano2Life (Coordinateur: Patrick Boisseau, CEA) et CONTICANET (Coordinateur: Jean-Yves Blay, Université Claude Bernard Lyon 1) ont été initiées à Cork, en Irlande, lors de meetings coïncidents en septembre 2006. Une réunion commune en décembre 2006 a ensuite permis

de concrétiser l'implication des acteurs des deux réseaux dans des initiatives conjointes pour répondre aux lignes d'appels à propositions du prochain Programme Cadre de Recherche et de Développement Technologique (PCRDT) de la Commission Européenne.

Ces initiatives de collaboration au niveau régional et au niveau européen ont permis de faire ressortir une dizaine de projets de convergence potentiels, impliquant à la fois des cliniciens et des « technologues ».

Forte de ces atouts, la région se pose comme un pôle d'excellence de la convergence sur l'axe Nanotechnologies et Cancer.

➤ **Sciences Humaines et Cancer : un nouveau champ à cultiver**

Le domaine « Santé publique et Cancer » constitue l'une des priorités de développement du CLARA. Notamment, le pôle de Saint-Étienne en constitution est appelé à avoir un rôle d'impulsion et de coordination. Bénéficiant d'un financement de l'INCa dans le cadre de l'appel à propositions « Réseaux structurants 2005 », le projet de Franck Chauvin intitulé *Centre Régional de Ressources pour l'Information et l'Éducation sur les Cancers* a pour objectif de mieux intégrer le patient dans sa prise en charge et ainsi augmenter la qualité des soins.

Par ailleurs, la Tête de Réseau a entrepris d'initier une dynamique autour des Sciences Humaines et Sociales (SHS), laquelle s'inscrit pleinement dans le cadre du Plan Cancer. En effet, la mesure 67 rappelle que les cancéropôles, par leur action mobilisatrice et coordinatrice, doivent participer à « la définition d'une stratégie coordonnée nationalement et déclinée en programmes finalisés » afin de renforcer la recherche en SHS, jusque-là « parent pauvre de la recherche en cancérologie ». Plus globalement, cette démarche vise à développer une approche pluridisciplinaire du traitement de la maladie afin d'appréhender le Cancer dans ses multiples dimensions. Rappelons que les Sciences Humaines et Sociales comprennent entre autres l'Économie, la Sociologie, la Psychologie, l'Anthropologie, toutes utiles pour la compréhension de la maladie, de son contexte et de ses acteurs.

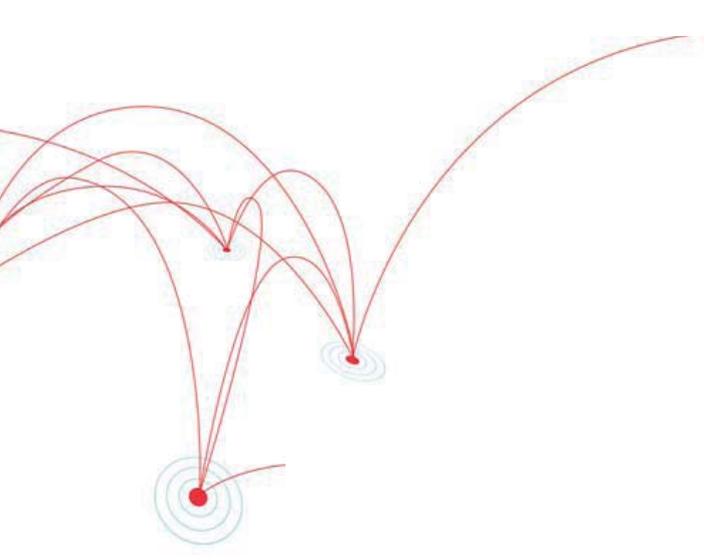
Dans ce contexte, un premier séminaire « Sciences Humaines et Cancer en Rhône-Alpes Auvergne » a été organisé le 16 novembre 2006 à Lyon. Réunissant près de 70 participants, majoritairement issus du monde médical et de la recherche en sciences sociales, cette manifestation avait pour objectif de faire se rencontrer et échanger

chercheurs en SHS et professionnels de la santé, afin de faire émerger de possibles pistes de travail en commun. Une enquête de satisfaction réalisée par la suite auprès des participants a mis en exergue un vif intérêt pour ce type de manifestation qui semble ainsi répondre à une réelle attente. L'utilité de l'apport des SHS dans la lutte contre le Cancer est unanimement reconnue par l'ensemble des sondés. Le CLARA entend poursuivre sur cette lancée en favorisant la mise en place d'un réseau autour de la thématique SHS et son insertion dans les équipes cliniques.

Sous l'angle concret des projets, l'année 2006 a été relativement fructueuse puisque deux projets de recherche relevant du domaine des SHS ont obtenu des financements de la part de l'INCa : l'un intitulé *Analyse sociologique de la participation des médecins à la recherche clinique. Une comparaison de trois essais multicentriques randomisés*, porté par Patrick Castel (CNRS, Centre Léon Bérard); l'autre intitulé *Analyse comparée des politiques de lutte contre le cancer en France et en Grande-Bretagne*, porté par François Briatte (IEP de Grenoble). Rappelons enfin, à cette occasion, les deux études citées page 5.



Séminaire Sciences Humaines et Cancer



POURSUITE DU PROJET PREUVE DU CONCEPT

Deux nouveaux appels d'offres lancés en 2006 ont permis de compléter le portefeuille de projets pour atteindre un taux d'engagement de 83 % (2,5 M€ sur les 3 M€ programmés). Le dispositif a également bénéficié en 2006 de premiers retours d'évaluation encourageants.

➤ 3 projets en phase opérationnelle sur les 4 sélectionnés en 2005

Le projet pilote *Traitement des glioblastomes après vectorisation ciblée de nanoparticules magnétiques dans les cellules tumorales et magnétolyse*, associant Nanobiotix et l'Unité Inserm 433 Neurobiologie Expérimentale et Physiopathologie, a démarré de manière effective début 2006. À noter que la start-up Nanobiotix a levé 7 M€ lors de son second tour de table de financement le 8 novembre 2006, un an après son financement d'amorçage.

2 projets sélectionnés lors du premier appel d'offres en 2005 ont démarré quant à eux en février 2006 :

- *IL-6 tronquée en inhibiteur naturel de l'IL-6 : sa démonstration in vivo*, porté par OPi, l'Unité Inserm 590, le Centre Léon Bérard, les Hospices Civils de Lyon et l'Université Claude Bernard ;

- *Traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal par ciblage du foie, encapsulation intra-erythrocytaire du 5 FU*, porté par Erytech Pharma, le Centre Léon Bérard (Institut de Chirurgie Expérimentale), l'Inserm, les Hospices Civils de Lyon et l'Université Claude Bernard (Animage et CIC). À noter que la start-up lyonnaise Erytech Pharma a effectué une levée de fonds de 12 M€ en décembre 2006, un an après son premier tour de financement en amorçage.

Le troisième projet sélectionné lors du premier appel d'offres en 2005 associait GENOME express et l'Unité Inserm 318 Neurosciences Précliniques sur le thème *Validation de nouveaux biomarqueurs protéiques d'intérêt diagnostique et pronostique en cancérologie*. Le partenaire industriel a décidé de ne pas poursuivre le projet, suite à de nouveaux choix stratégiques consécutifs à son acquisition par le groupe américain Clinical Data.

(voir Rapport d'activités 2005, pages 32 et 33)



➤ 5 nouveaux projets sélectionnés grâce aux 2 appels à projets lancés en 2006

Le second appel à projets, publié en mars 2006, a suscité 6 dossiers. 2 d'entre eux ont été sélectionnés et ont démarré dès la fin de l'année :

- *Ciblage thérapeutique des cancers avec des agonistes du récepteur TLR3*, porté par Innate Pharma, les Hospices Civils de Lyon et l'Université Claude Bernard ;
- *Twist, nouveau marqueur diagnostique, pronostique et prédictif des cancers agressifs et chimiorésistants*, porté par Covalab, le Centre Léon Bérard et l'Inserm.

Le troisième appel à projets, publié en septembre 2006, a conduit à la sélection de 3 projets sur 5 dossiers candidats, qui démarreront début 2007 :

- *Traitement des métastases hépatiques par ultrasons focalisés*, porté par Edap TMS, l'unité Inserm 556 et l'Institut de Chirurgie Expérimentale du Centre Léon Bérard ;
- *Nanosondes hybrides pour une imagerie multimodale du suivi cellulaire en cancérologie*, porté par Nano-H et Animage, en collaboration avec CREATIS (UMR 5515, U630), GEMPPM (UMR 5510), LPCML (UMR 5620), l'Unité Inserm 449 et l'Unité Inserm 548 ;
- *Robot d'assistance à la chirurgie carcinologique mini invasive*, porté par EndoControl et le laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF & CNRS), en collaboration étroite avec le CHU de Grenoble.

➤ Le premier bilan s'avère encourageant

Au terme de 2 années de fonctionnement, le dispositif Preuve du Concept semble validé dans ses grandes lignes tant pour ce qui concerne sa valeur ajoutée que son mode de fonctionnement. 8 projets à fort potentiel ont été sélectionnés.

Le CLARA a pu mobiliser sur la durée les partenaires impliqués dans la définition et l'animation du processus de sélection des projets, en particulier le Bureau du Club des Industriels, dont un représentant préside toujours le Comité d'Évaluation, l'ARTEB, l'Anvar et Amorçage Rhône-Alpes.

Le dispositif Preuve du Concept dispose d'une bonne

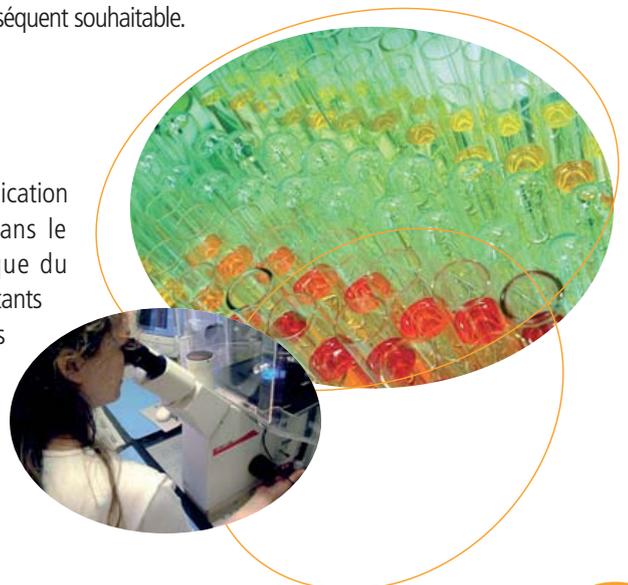
reconnaissance tant auprès des partenaires du territoire qu'au niveau national.

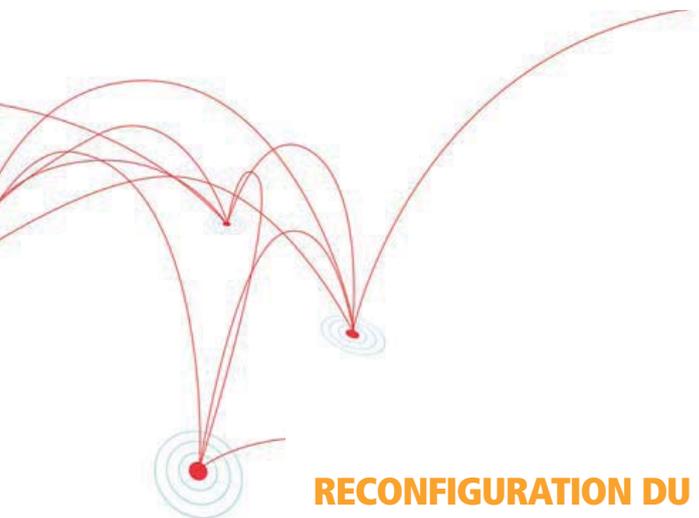
Une évolution des projets semble s'annoncer avec l'appel à projets qui a été lancé en octobre 2006. En effet, des dossiers ont été soumis par des start-ups plus jeunes et davantage orientées vers l'instrumentation médicale ou la technologie que vers les médicaments ou même le diagnostic. Ce type de partenaires requiert un soutien financier supérieur à celui que le CLARA peut apporter au partenaire industriel ; la mobilisation d'autres sources de financement de type Oseo-Anvar serait par conséquent souhaitable.

➤ Des perspectives à préciser

L'impact du soutien des collectivités au dispositif doit s'analyser essentiellement sur les moyen et long termes. En effet, une évaluation complète du dispositif ne pourra être entreprise que lorsque les premiers projets arriveront à terme, courant 2008, voire au-delà s'il s'agit d'évaluer les retombées pour le territoire (la durée moyenne de développement d'un médicament étant de l'ordre de 13 ans).

Néanmoins, l'implication des entreprises dans le réseau académique du CLARA et les montants qu'elles ont investis sont d'ores et déjà des indicateurs évidents.





RECONFIGURATION DU PROJET CENTRE DE RESSOURCES BIOLOGIQUES

Le projet Centre de Ressources Biologiques (CRB) ne parvenant pas à se développer comme prévu, une évaluation partielle a été demandée aussi bien par le Conseil Scientifique que par le Bureau du Conseil d'Orientation et le Comité des Financeurs. Les évaluateurs ont rédigé un rapport d'étape et des propositions, qui ont été soumis au Comité de Pilotage du projet ainsi qu'aux commanditaires.

La décision a été prise de focaliser le projet sur le lot de travaux « Système d'Information » pour lequel un chef de projet a été désigné. Selon l'avancement effectif du recueil d'échantillons des deux projets pilotes *Cancers thyroï-*

diens d'une part, *MutaCancer* d'autre part, le lot de travaux « Projet rétrospectif et Projet prospectif » sera poursuivi. Par conséquent, le budget prévisionnel du projet a été révisé à la baisse: il s'élèvera, au plus, à 100 000 euros.

Dans le même temps, l'Institut National du Cancer et l'Inserm ont pris des initiatives pour le développement d'une tumorotheque virtuelle nationale qui justifie la suspension du lot de travaux « Qualité et Recensement » propre au CRB CLARA. Le moment venu, les équipes des CRB du CLARA s'intégreront dans cette démarche nationale.

ZOOM SUR LES PLATES-FORMES

LYON

➤ Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC)

En 2006, plusieurs programmes ou projets coordonnés par le CIRC ont bénéficié du support offert par le CLARA, et d'autres ont vu le jour, dans la perspective de la réalisation d'un Observatoire Européen du Cancer qui permettrait une surveillance régulière de l'incidence et de la mortalité par cancer.

• L'ENCR

Le Réseau Européen de Registres du Cancer (ENCR) réunit environ 190 registres régionaux et nationaux du cancer à travers l'Europe. Ses activités, qui avaient été interrompues en 2004 en raison d'un manque de financement, ont pu redémarrer en 2005, grâce à une subvention du CLARA.

La proposition de créer au CIRC une base centrale de données baptisée GateWay (GW), qui contiendrait toutes les données d'incidence des registres du cancer en Europe, a été finalisée. GW formera la base des études descriptives collectives menées en Europe sur l'incidence du cancer. Les termes de son utilisation et le protocole de soumission des données ont été élaborés et rendus publics. L'« Appel à données » a été diffusé auprès des membres de l'ENCR en mars 2006.

Dans le cadre de l'ENCR, le CIRC a mis en place à Lyon un cours sur les projections du cancer (septembre 2006) et en juillet, 98 participants venus de 11 pays d'Europe ont été formés à l'enregistrement du cancer et aux méthodes épidémiologiques.

En termes de communication, le contenu du site internet de l'ENCR a été passé en revue et mis à jour; les activités du réseau sont régulièrement annoncées sur le site. Un espace de publication gratuit est en cours de négociation avec l'éditeur-gérant de BioMedCentral. Le but est de publier périodiquement des aide-mémoire à partir des données de l'ENCR et des comptes-rendus des assemblées générales de l'ENCR. Enfin, un nouveau site internet mettant en ligne à la disposition du public des statistiques du cancer est en cours de conception et devrait être opérationnel au début de l'année 2007.



Le CIRC

• Estimations et projections des incidences et mortalités par cancer en Europe

Dans le cadre de l'Observatoire Européen du Cancer établi au CIRC grâce aux fonds du CLARA, des estimations de l'incidence et de la mortalité par cancer en Europe en 2006 ont été produites. Les données les plus récentes sur l'incidence et la mortalité par cancer en Europe ont été rassemblées et des projections ont été effectuées en utilisant des méthodes de prédiction à court terme pour produire des taux d'incidence et de mortalité estimés pour 2006.

D'autres méthodes ont été nécessaires pour estimer l'incidence du cancer dans les pays pour lesquels des données

nationales d'incidence n'étaient pas disponibles. Elles consistent à projeter les données d'incidence et de mortalité fournies par des registres du cancer représentatifs du pays. Pour chaque pays européen, les taux estimés pour l'année 2006 ont été multipliés par la population estimée correspondante pour obtenir les meilleures estimations possibles du nombre de nouveaux cas et de décès par cancer en Europe en 2006. Les résultats sont présentés pour les 38 pays européens définis par l'ONU et Chypre, par sexe et pour 18 cancers (*voir encart*).

En 2006 en Europe, 3 191 600 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués (à l'exclusion des cancers cutanés autres que le mélanome), 53 % chez les hommes, 47 % chez les femmes, et 1 703 000 décès ont été recensés (56 % chez les hommes, 44 % chez les femmes). Les cancers les plus fréquents sont le cancer du sein (430 000 nouveaux cas, 13,5 % du

total), les cancers colorectaux (412 900 nouveaux cas, 12,9 % du total) et le cancer du poumon (386 300 nouveaux cas, 12,1 % du total). Celui-ci, avec 334 800 décès en 2006 (19,7 % du total), est la première cause de décès par cancer en Europe, suivi du cancer colorectal (207 400 décès), du cancer du sein (131 900 décès) et du cancer de l'estomac (118 200 décès).

• Le cancer du sein

Le cancer du sein est le premier cancer sur lequel le CIRC a développé ses efforts en vue de créer un standard d'analyse des données d'incidence et de mortalité. Ce travail est effectué en équipe (Ph. Autier, J. Ferlay, M. Boniol, C. Héry, M. Beltran). Le but de ce projet est de mettre en place les outils informatiques et biostatistiques permettant une analyse « en temps réel » de toute donnée sur le cancer du sein enregistrée au CIRC. Cette analyse devrait alors être disponible à tous les acteurs impliqués dans la prévention, le dépistage et le traitement du cancer du sein. Les modes

analytiques devraient aussi donner des indications sur l'efficacité du dépistage et sur l'impact du moindre recours aux traitements hormonaux de la ménopause sur l'incidence de ce cancer.

Ce projet permettra aussi une meilleure comparaison entre pays des tendances d'incidence et de mortalité et, concernant la mortalité, de mieux évaluer dans quelle mesure certains pays semblent plus performants que d'autres dans la réduction de la mortalité par ce cancer.

• Survie des enfants atteints d'un cancer

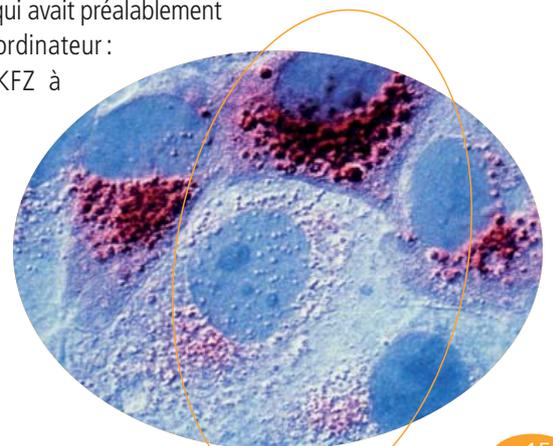
Une autre activité débutée en 2006 est la réalisation d'une série d'articles sur la survie des enfants avec le cancer, en utilisant une nouvelle méthode période-survie. Cette série a été soumise pour publication auprès de la

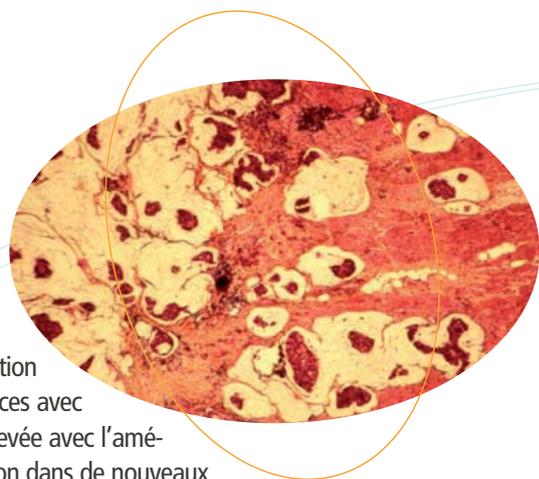
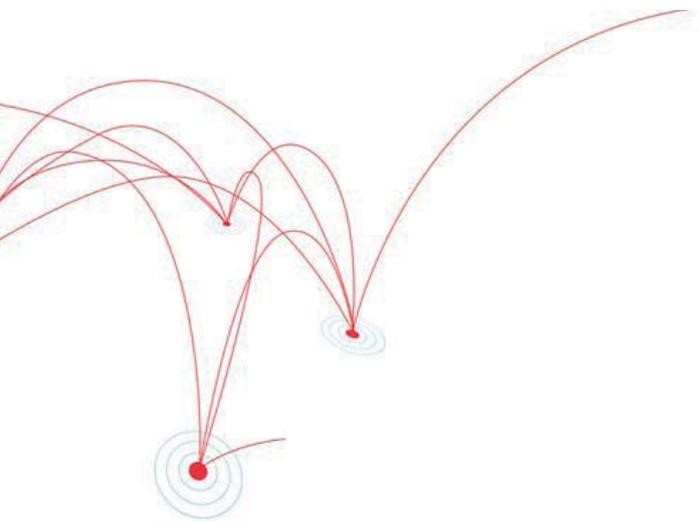
revue *Annals of Oncology*, qui avait préalablement exprimé son intérêt (coordinateur : Hermann Brenner de DKFZ à Heidelberg).

• L'étude ARCERRA

L'étude porte sur les effets à long terme des cancers de l'enfant. Cette étude est réalisée par l'Association des Registres du Cancer de l'Enfance de la Région

Rhône-Alpes (ARCERRA). Une publication est en cours de préparation.





➤ Lyon Sud

L'année 2006 aura constitué une année transition avec la consolidation des projets scientifiques engagés et l'émergence de nouvelles interfaces avec la recherche clinique et avec les partenaires industriels; elle s'est achevée avec l'aménagement des locaux sur le site de Lyon-Sud, qui a permis l'installation dans de nouveaux laboratoires de plusieurs équipes de recherche dans les dernières semaines de l'année 2006.

En amont, les projets plus fondamentaux initiés depuis 2 ans ont vu se multiplier les échanges scientifiques à l'échelon de la plate-forme cancer Gerland Lyon-Sud, avec les équipes du CLARA - en particulier les plates-formes Lyon Est et Grenoble - et avec d'autres acteurs scientifiques en France et à l'étranger. Ceci conduit à un approfondissement des projets ainsi à même de déboucher sur des avancées scientifiques réellement innovantes. Sans être exhaustif, on peut en particulier mentionner les programmes suivants:

- **Épigénétique des cancers:** caractérisation des signatures télomériques, des profils de méthylation et des modifications de l'hétérochromatine dans certaines leucémies et d'autres tumeurs, afin d'identifier des nouveaux marqueurs et des cibles thérapeutiques;
- **Biothérapies:** développement de molécules interférant avec certaines cibles à des fins thérapeutiques (voie de régulation de l'apoptose, de l'activité de la télomérase, de la voie NF-kB); certaines de ces molécules modulent en particulier la réponse des cellules cancéreuses à la chimiothérapie et à la radiothérapie;
- **Cancers hormonodépendants:** identification de nouvelles cibles dont l'expression est induite par les androgènes dans les cancers de prostate et caractérisation du rôle des récepteurs d'hormones thyroïdiennes dans les tumeurs digestives;
- **Immuno-intervention:** analyse du rôle et du mode d'action de différentes populations de lymphocytes T et des cellules dendritiques au cours de la réponse immune dans différents modèles d'immunisation, d'infection et au cours des cancers.

Les interfaces importantes avec la recherche clinique ont aussi permis l'émergence de nombreux projets. On peut mentionner en particulier:

- La montée en charge de la plate-forme de ciblage pharmacologique et de modélisation de l'effet des traitements anti-cancéreux, regroupant des compétences cliniques, pharmacologiques et biomathématiques, où les projets développés visent en particulier à:
 - 1/ Modéliser le devenir des médicaments et leurs interactions avec différents processus biologiques pour optimiser leur développement pré-clinique et clinique;
 - 2/ Suivre les relations pharmacocinétique/pharmacodynamie pour ajuster les effets thérapeutiques, y compris dans le modèle complexe des biomolécules telles les anticorps monoclonaux;
 - 3/ Développer en phase I de nouvelles molécules (anti-angiogéniques, inhibiteurs de kinases, etc.);
 - 4/ Conduire des essais cliniques avec de nouvelles modalités d'ajustement de la dose et du débit des médicaments anti-cancéreux, à l'aide d'un modèle mathématique permettant le contrôle en temps réel de l'hémo-toxicité et de l'efficacité anti-tumorale: un essai clinique original de preuve du concept est en cours dans le cancer du sein.
- Dans le cadre du projet ETOILE de création d'un centre de soin et de recherche en hadronthérapie par ions carbone, la constitution d'un réseau de recherche international et multidisciplinaire (biologie, physique, radiothérapie, imagerie...) sur les effets des ions carbonés dans des cancers sensibles ou résistants aux irradiations conventionnelles, dans des modèles *in vitro* et des modèles animaux.

- Dans le contexte du pôle de compétitivité Lyonbiopôle, le développement de nouveaux anticorps monoclonaux à usage thérapeutique dans le traitement des lymphomes viro-induits.
- Le démarrage de nouveaux programmes, dont certains sont financés par les appels d'offres INCa en recherche clinique (PHRC) et s'appuient sur le centre de ressources biologiques des Hospices Civils de Lyon (en particulier la tumorothèque), qui concernent l'identification de nouveaux marqueurs diagnostiques et thérapeutiques chez les patients, comme par exemple :
 - L'analyse génomique et protéomique des cancers du sein, de la prostate et de la vessie (PHRC en 2005 et 2006);
 - L'altération de l'expression de gènes et de protéines dans les lymphomes et les leucémies lymphoïdes chroniques, dans le cadre de consortium nationaux (PHRC 2003) et internationaux;
 - L'analyse des mutations du gène bcr-abl chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique et traités par imatinib;
 - L'étude des raccourcissements des télomères chez les patientes âgées traitées par chimiothérapie pour un cancer de l'ovaire (PHRC 2006).

Le potentiel de développement économique

s'affirme également avec de nombreux partenariats industriels, parmi lesquels on peut citer EFS Electronics (développement d'un 2^e appareil pour la chimiothérapie-hyperthermie dans les carcinomes), Génopœietic (essai clinique d'un vaccin dans les carcinomes), OPi (pharmacologie pour le dossier enregistrement d'un anticorps monoclonal), bioMérieux (validation d'un marqueur diagnostic précoce dans le cancer du sein), Innate Pharma (immunothérapie), Cyclacel (nouvelles molécules contre les leucémies étudiées *in vitro*), Roche/Genentech (essai mondial géré à Lyon pour l'enregistrement d'une nouvelle indication pour un anticorps monoclonal), Jansen/Johnson&Johnson, Schering, Astra-Zeneca, sanofi-aventis (pharmacologie, modélisation, essais cliniques gérés localement), et les projets

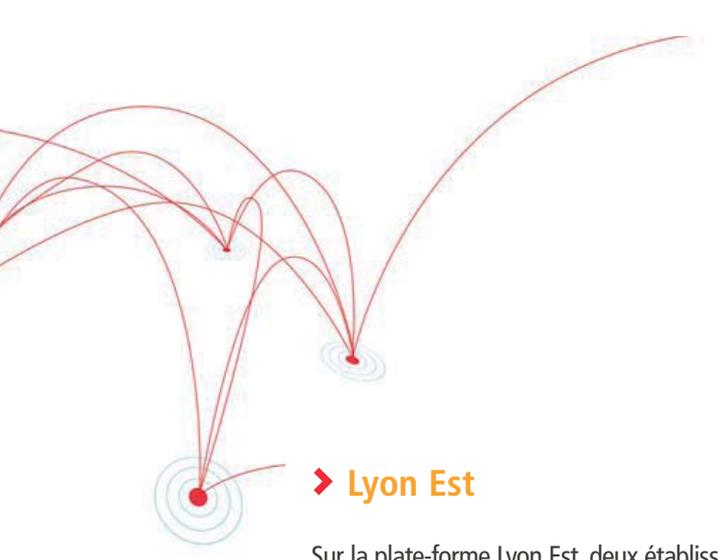
PRAVIC (OPi) et BIOVAX (Sanofi, Becton-Dickinson) dans le cadre des interfaces avec Lyonbiopôle. Un projet sur le développement d'agonistes d'une molécule immunomodulatrice en collaboration avec Innate Pharma et les Hospices Civils de Lyon a également été financé dans le cadre de l'appel d'offres Preuve de Concept du CLARA.

Enfin, les acteurs scientifiques de la plate-forme Gerland Lyon-Sud du CLARA ont été fortement engagés dans la structuration de la recherche en cancérologie. Les équipes se sont impliquées dans les nombreux projets de création et de labellisation des unités de recherche avec l'Inserm, le CNRS, l'Université Claude Bernard, l'École Normale Supérieure de Lyon et les Hospices Civils de Lyon. Plusieurs d'entre elles participent au RTRA « Innovations en Infectiologie » reconnu en 2006 et ont contribué au projet de Centre Thématique de Recherche et de Soins « Synergie Lyon Cancer ». Elles sont aussi partie prenante de structures d'interface récemment labellisées par l'INCa, telles la plate-forme HCL-CLB pour la génétique moléculaire des cancers et le centre national de référence pour la prise en charge des tumeurs rares du péritoine situé à Lyon-Sud.

Grâce aux financements des collectivités locales, et en particulier du Grand Lyon, les travaux d'aménagement et d'équipement des 1400 m² de locaux réhabilités par l'Université Claude Bernard et les Hospices Civils de Lyon au sein de l'UFR de Médecine Lyon-Sud ont permis l'installation de plusieurs équipes regroupées autour d'un plateau technique commun de haut niveau, qui va permettre de renforcer le dynamisme des interactions entre le site de Gerland (où un nouveau laboratoire de type L3 a également pu être aménagé) et le site hospitalo-universitaire de Lyon-Sud.

Cette année de transition a donc permis la mise en œuvre de nombreux programmes et la création d'une véritable dynamique scientifique qui sera renforcée par les structurations et aménagements réalisés.





➤ Lyon Est

Sur la plate-forme Lyon Est, deux établissements hospitaliers gèrent d'importants programmes.

Le premier, piloté par le Centre Régional de Lutte contre le Cancer Léon Bérard concerne la Génomique Structurale et Fonctionnelle. Coordonné par Alain Puisieux, il a pour principaux objectifs :

- L'identification de marqueurs de pronostic et de marqueurs prédictifs de réponse au traitement;
- La mise en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques et le développement d'approches thérapeutiques innovantes;
- L'identification de marqueurs circulants (facteurs diagnostiques précoces et marqueurs de suivi thérapeutique).

Il s'intègre dans le programme transversal de recherche clinique et biologique du Centre Léon Bérard (CLB) par la caractérisation moléculaire de ces cancers, et est développé en étroite collaboration avec les équipes de l'Unité Inserm

590 (Dir. Alain Puisieux) et de l'UMR CNRS 5238 (Dir. Patrick Mehlen), ainsi que les équipes de la Faculté Rockefeller (UMR CNRS 5201), de l'École Normale Supérieure de Lyon (UMR CNRS ENS 5161) et du Centre International de Recherche sur le Cancer et le Laboratoire de Génétique de Clermont-Ferrand (Dir. Yves-Jean Bignon). Cette volonté d'interaction a conduit notamment à la mise en place entre 2004 et 2006 de trois programmes originaux de génomique structurale (projets *MutaCancer* et *CirBioCancer*) et fonctionnelle (projet *InaCancer*) qui sont développés en interaction directe avec les projets de recherche fondamentale. Ces trois programmes ont été évalués favorablement par les Conseils Scientifiques de l'Institut National du Cancer et du Centre Léon Bérard. Ils font appel à des partenariats industriels (GENOME express; bioMérieux; TRANSAT).

• **MutaCancer et InaCancer**

Le projet *InaCancer* a été initié par l'Unité d'Oncologie Moléculaire du CLB et développé dans le cadre d'un réseau collaboratif associant l'Unité Inserm 590 (Alain Puisieux), l'UMR CNRS ENS 5161 (Eric Gilson), l'UMR CNRS 5201 (Marc Billaud), les Equipes Infection and Cancer Biology et Molecular Carcinogenesis du Centre International de Recherche sur le Cancer (Pierre Hainaut, Massimo Tommassino), l'Unité Inserm 578 (Elisabeth Brambilla) et la société privée lyonnaise TRANSAT. *InaCancer* a pour objectif d'établir des modèles cellulaires originaux retraçant l'histoire naturelle de la progression tumorale, de la cellule épithéliale normale à la cellule cancéreuse invasive.

En lien avec les travaux développés au sein de l'Unité Inserm 590, le cancer du sein constitue le premier type tumoral étudié. À ce jour, 26 lignées différentes portant des altérations spécifiques ont été obtenues à partir des cellules épithéliales mammaires normales (HMEC). La caractérisation de ces lignées est poursuivie au sein de l'Unité d'Oncologie Moléculaire du Centre Léon Bérard.



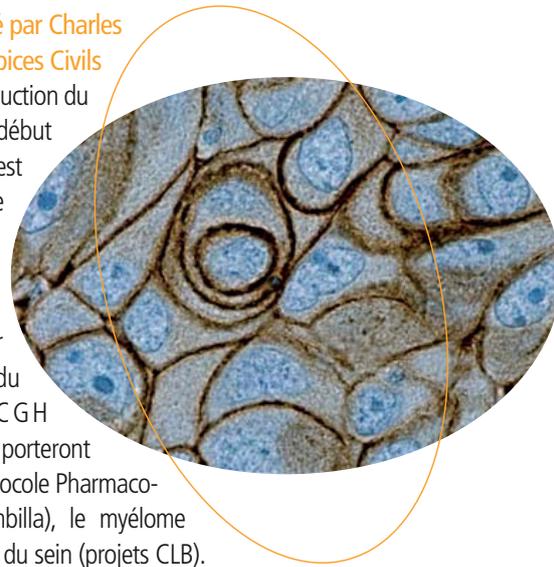
Le projet *MutaCancer*, est développé par l'Unité d'Oncologie Moléculaire du CLB dans le cadre d'une collaboration avec le Département de Génétique de Clermont-Ferrand (Yves-Jean Bignon) et avec la société GENOME express (François Pons) à Grenoble. Le projet a débuté fin 2005. Il s'agit d'un programme de recherche mutationnelle à haut débit appliqué aux cancers (cancers du sein, cancers du côlon, cancers du poumon et neuroblastomes). Ce projet a reçu un soutien de l'Institut National du Cancer en 2005.

Concernant le séquençage direct, une sélection de 273 gènes impliqués dans les voies dépendantes de p53, BRCA1 et PTEN a été effectuée et les premiers gènes présentant des mutations à caractère potentiellement délétère sont maintenant en cours d'étude dans des tumeurs primaires (cancers du sein, cancers du côlon et neuroblastomes) et des tissus normaux afin d'évaluer la fréquence des mutations. La deuxième approche en cours (« GINI ») repose sur l'inhibition expérimentale du Nonsense-mediated mRNA Decay (NMD) dans les lignées cellulaires étudiées.

• CirBioCancer

Le projet *CirBioCancer*, qui a reçu l'aval du Conseil Scientifique du Centre Léon Bérard en décembre 2005, puis de l'Institut National du Cancer en septembre 2006, a pour objectif de mettre en évidence des altérations génétiques d'origine tumorale au niveau du sang périphérique, par analyse de l'ADN circulant. CirBioCancer sera développé dans le cadre d'une collaboration étroite entre laboratoires hospitaliers - Unité d'Oncologie Moléculaire du Centre Léon Bérard, Département de Pathologie du Centre Léon Bérard, Département de Pathologie de l'Hôpital Edouard Herriot (HCL), équipes de recherche académiques (Mécanismes de Cancérogenèse et Biomarqueurs, Centre International de Recherche sur le Cancer; Unité Inserm 590, Laboratoire de Pathologie Moléculaire, Institut de Pathologie de Lausanne) - et un partenaire industriel (bioMérieux) dans le cadre du Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes.

Le second programme, piloté par Charles Dumontet, est basé aux Hospices Civils de Lyon. Les travaux de construction du nouveau site ont débuté début janvier 2006 et la livraison est prévue pour juin 2007. Cette plate-forme disposera des technologies permettant de réaliser des études de puces à ADN à haut débit pour l'étude du génotypage, du transcriptome et de la CGH array. Les premiers projets porteront sur le cancer du poumon (Protocole Pharmacogenoscan de Christian Brambilla), le myélome (intergroupe IFM) et le cancer du sein (projets CLB).



GRENOBLE

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 2006 a permis la mise en place presque complète de la plate-forme, grâce à l'acquisition de plus de 75 % des équipements. Elle a aussi permis sa structuration fonctionnelle entre :

- d'une part, le centre hospitalier, avec son pôle recherche qui regroupe les moyens technologiques dans le centre d'innovation en biologie, le centre de ressources biologiques et l'unité de recherche clinique en cancérologie;
- d'autre part, les 2 centres de recherche Inserm/UJF nouvellement labellisés, l'un dévolu à la recherche en cancérologie, l'autre dévolu aux neurosciences (dont les tumeurs cérébrales).

Cette structuration a été possible grâce à des efforts significatifs des 3 tutelles (Inserm, UJF et CHU), en termes de redéploiement de personnel ou de création de postes sur les plateaux techniques.

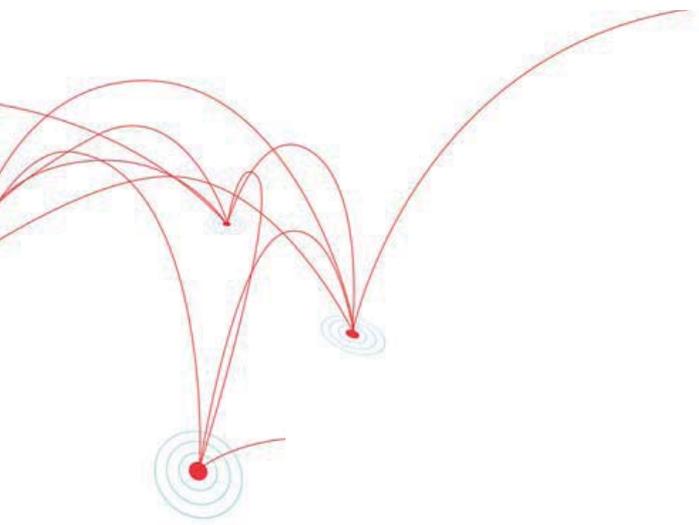
Enfin, l'année 2006 a permis l'ouverture de la plate-forme aux coopérations régionales, académiques ou industrielles et la pépinière d'entreprise Biopolis, sur le site santé, est maintenant ouverte; les premières entreprises de biotechnologies s'y sont installées.

Sur le plateau de "protéomique", l'analyse des protéines par les appareils SELDI TOF (François Berger sur le site du CHU et Karin Sadoul à l'Institut Albert Bonniot) est fonctionnelle depuis 3 ans, avec des résultats probants sur

les tissus tumoraux en termes de diagnostic entre différents types histologiques ou sur les liquides biologiques en termes de diagnostic de cancer.

L'analyse par spectromètre de masse MALDI TOF-TOF, Applied 4800 (Michel Sève), est maintenant opérationnelle et les premières protéines caractérisées avec cet appareil sont des protéines de liaison à la chromatine. Cet équipement a pu être complété par une Nano Chromatographie 2D grâce à un financement du programme Nanobio. L'Inserm vient d'allouer un poste d'ingénieur à cette plate-forme, au moment de la création du centre de recherche de l'Institut Albert Bonniot. Début 2007, un système Affymetrix (François Berger, en collaboration avec bioMérieux) permettra l'analyse transcriptomique.

Le plateau "détection moléculaire *in situ*" (Elisabeth Brambilla; Philippe Lorimier, ingénieur CHU) réunit l'ensemble des techniques, les équipements et le personnel dédié à la mise en évidence des protéines *in situ* par immuno histochimie et des acides nucléiques par hybridation *in situ* (Dominique Leroux). Cette plate-forme, fonctionnelle depuis plusieurs années, bénéficie maintenant des équipements les plus sophistiqués grâce au financement du CLARA. De plus, elle a été sélectionnée par l'INCa et la DHOS pour expérimenter un nouveau système de préservation.



En 2006, la **plate-forme de génétique moléculaire des cancers** (Marie-Christine Favrot, Dominique Leroux, Elisabeth Brambilla) a été labellisée par l'INCa; ceci permettra de compléter l'équipement avec un système de PCR quantitative multi puits et un pyroséquenceur.

Le plateau EPIMED (Sophie Rousseaux) est fonctionnel, avec un poste d'ingénieur créé par l'UJF. La mutualisation des connaissances et compétences techniques dans le domaine de l'épigénétique a permis de développer les premiers outils d'analyse comme la répétipuce.

De même, le **plateau de suivi immunologique** (Patrice Marche) est fonctionnel et devrait servir d'interface, à Grenoble, entre le CLARA et le RTRA en Infectiologie.

En termes d'imagerie, le **plateau d'imagerie non invasive du petit animal** (Jean-Luc Coll et Véronique Josserand, ingénieur sur financement Génopole) 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 CLARA et conçu grâce à une collaboration avec le CEA/Léti, a fait l'objet d'un transfert industriel. Cette activité est développée à l'interface entre le programme Nanobio et le CLARA. Un financement Nanobio a permis de compléter les équipements. La plate-forme a été ouverte aux industriels, cette année, sous forme de contrat. De même, grâce au Cancéropôle, le laboratoire de Daniel Fagret a validé un prototype de caméra SPECT développé par le CEA/Léti. D'importants développements ont été réalisés en RMN du petit animal ou chez l'homme (Chantal Remy et Jean-François Lebas). La suite de ce programme sur les plates-formes d'imagerie sera assurée grâce à un financement dans le cadre du CPER 2007-2010.



L'Université Joseph Fourier (UJF)

SAINT-ÉTIENNE

L'Institut de Cancérologie de la Loire (ICL) est le porteur de projet de la plate-forme régionale de santé publique du CLARA, pilotée par l'équipe de Franck Chauvin, de Yacine Merrouche et du Docteur Ruch (Centre Hygiène d'information, de prévention et d'éducation sur les cancers). Cette plate-forme, destinée à organiser la recherche et la recherche-action en santé publique pour la cancérologie, sera construite sur le campus universitaire de Saint-Étienne. Elle accueillera des programmes de recherche dans les différents champs de la prévention.

Outre l'activité d'animation de la recherche en santé publique pour la région, l'équipe de recherche en santé publique développe des thèmes propres. Ainsi plusieurs programmes sont en cours :

Prévention Primaire

- Campagne régionale de promotion du diagnostic précoce du cancer chez les personnes de plus de 75 ans.

- Facteurs d'acceptation ou de refus de la vaccination HPV dans la prévention primaire du cancer du col de l'utérus.

Prévention Secondaire

- Impact sur la participation de documents d'information donnés aux femmes invitées au dépistage du cancer du sein. Étude multicentrique nationale.

Prévention Tertiaire

- Développement et évaluation de programmes d'éducation thérapeutique en cancérologie, actuellement sur les thèmes de la fatigue et de la douleur et prochainement de la nutrition et de l'observance des chimiothérapies orales. Études multicentriques nationales (Thème propre à l'ICL).
- Impact du sevrage tabagique sur les complications pulmonaires post-opératoires. Etude multicentrique régionale.

Cette activité de recherche est développée et reconnue par des contrats obtenus lors d'appels à projets compétitifs (2005):

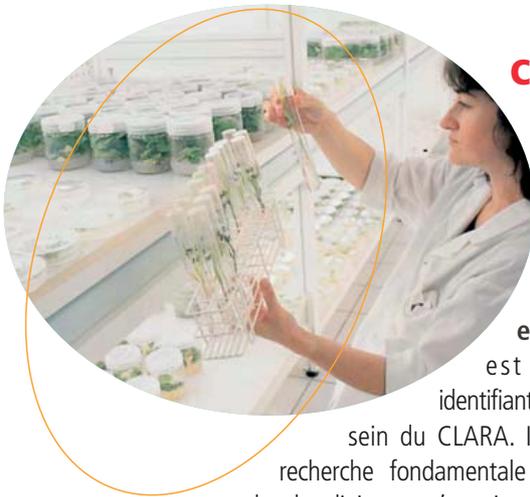
- contrat Massif Central et européen (FEDER),
- contrat Ligue Nationale contre le Cancer sur l'AO « adolescents et cancer »,
- contrat INCa sur l'AO « sciences humaines et sociales »,
- contrat INCa sur l'AO « recherche clinique »,
- PHRC national 2006,
- contrats industriels.

Lorsque la plateforme sera opérationnelle (accueil du public en 2008), des programmes d'évaluation des interventions en prévention primaire des cancers seront mis en place par les différentes équipes régionales participant à la plate-forme.

Un autre thème développé par l'ICL est celui de la recherche en hématologie, piloté par Denis Guyotat et Lydia Campos. Les membres de cette équipe étaient membres d'une équipe de recherche labellisée sur le site de Saint-Étienne. Dans le cadre de l'organisation du Cancéropôle, cette équipe a rejoint la plate-forme Lyon-Est – Inserm et anime un thème de recherche propre.



*L'Institut de
Cancérologie
de la Loire*



CLERMONT-FERRAND

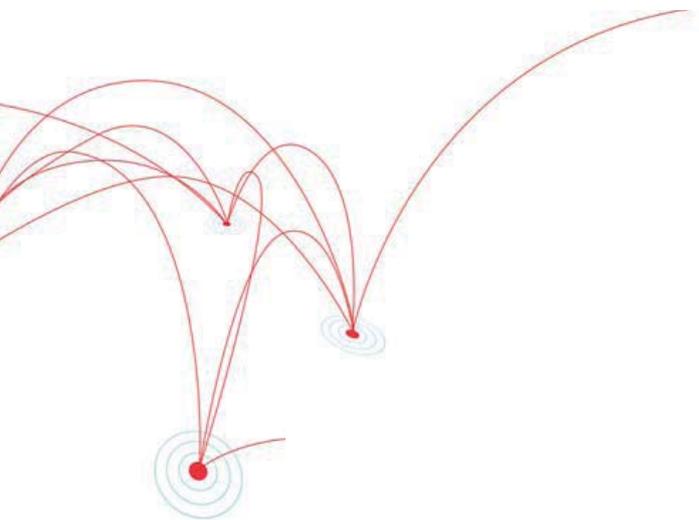
En 2 ans, le Pôle Auvergne du Cancéropôle (PAC) a proposé plus de 50 projets scientifiques, dont 21 ont reçu un avis favorable pour leur financement. Tous les projets sont interinstitutionnels et interrégionaux.

Nutrition et cancer

est le thème identifiant du PAC au sein du CLARA. Il touche la recherche fondamentale comme la recherche clinique et s'appuie sur un réseau structurant interrégional labellisé par l'INCa et sur la présence, à Clermont-Ferrand, de l'un des trois Centres de Recherche en Nutrition Humaine de France. Ce thème vise à clarifier l'impact des nutriments sur les différentes étapes du cancer, de la cancérogenèse jusqu'à la nutrition des patients cancéreux en passant par l'action adjuvante des aliments dans les thérapies anticancéreuses.

Trois domaines d'actions entrent dans cette thématique:

- Études bio-mécanistiques de l'effet protecteur de certains nutriments (comme les métabolites de rétinoïdes et les phyto-oestrogènes de la tomate et du soja) sur le développement et la survenue de cancers hormonodépendants (cancer du sein, cancer de la prostate), sur des modèles expérimentaux et en recherche clinique.
- Évaluation, chez le patient, des conséquences nutritionnelles du cancer avec, pour perspective, le développement d'une stratégie d'intervention nutritionnelle chez le patient cancéreux. Trois cancers sont ciblés : les carcinomes ORL, les carcinomes coliques et le mélanome cutané. La partie épidémiologique de cet axe est réalisée conjointement avec la plate-forme de Saint-Étienne.



- Sensibilisation aux chimiothérapies par un régime nutritionnel déplété en méthionine. Ce thème repose sur des travaux originaux conduits sur le site de Clermont-Ferrand, montrant que le déficit en méthionine augmente, *in vitro* et *in vivo* chez l'animal, la sensibilité du mélanome aux traitements par les nitroso-urées. Les cancers étudiés sont les carcinomes coliques et le mélanome.

Imagerie: Ce thème se développe à partir de l'expertise de l'Inserm 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 favorable constitué d'entreprises pharmaceutiques spécialisées dans la production et le marquage de traceurs (benzamides, déoxyglucose marqué au fluor18). L'un des objectifs est le développement de traceurs spécifiques du mélanome et du cartilage dans un but diagnostique (scintigraphie). En perspective se situe l'élaboration de molécules permettant une radiothérapie ou une radiochimiothérapie internes spécifiques conduisant, en outre, à un processus de valorisation industrielle.



bilités génétiques, relations entre l'expression de certaines cytokines et la chimiosensibilité des gliomes cérébraux et des lymphoproliférations malignes, étude des gènes non BRCA de prédispositions héréditaires aux cancers mammaires chez l'homme.

D'autres projets ont également été financés en oncogériatrie, en oncogénétique, en bio-informatique, en sciences économiques, en sciences humaines et sociales.

L'étroussure des liens établis entre les chercheurs des régions Auvergne et Rhône Alpes et la régularité des réunions de travail ont renforcé les équipes dans un cercle vertueux gagnant-gagnant, dont les prémices se sont fait sentir en 2006 et qui devrait déboucher sur des premiers résultats en 2007.

Enfin, la recherche en cancérologie a été récemment incluse dans le CPER (Contrat de Projet Etat - Région) 2007-2013 en Auvergne, assurant au-delà des aides récurrentes du Conseil Régional d'Auvergne et de Clermont Communauté, en particulier, un renforcement dans la durée des équipes de recherche en cancérologie.

Génomique fonctionnelle et « post-génomique »

appréhendent les désordres moléculaires qui président à la transformation cellulaire. Cinq thèmes se dégagent: étude du transcriptome des cancers hormonodépendants, séquençage à haut débit des gènes impliqués dans les tumeurs mammaires (programme « Mutacancer »), étude au moyen de modèles d'animaux transgéniques des premières étapes du développement des tumeurs prostatiques et des tumeurs surrénaliennes, étude des insta-



Le Centre Jean Perrin

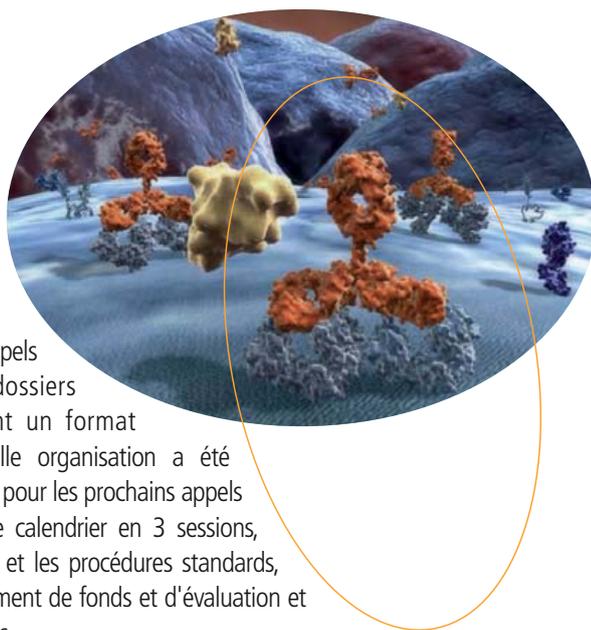
LE PORTEFEUILLE DE PROJETS

L'année 2006 a vu se multiplier les appels à projets dans le domaine du Cancer, en particulier en provenance de l'INCa, en son nom propre ou en association avec des organismes partenaires.

Ainsi, le CLARA a assuré la diffusion de 28 appels à projets, parmi lesquels 20 appels d'offres ont suscité le dépôt de 77 dossiers de candidatures. À fin janvier 2007, 25 projets ont été retenus, soit un taux de succès de 32 %, pour un montant total accordé de 2 669 000 € (à comparer au chiffre de 15 projets retenus en 2005).

En termes de perspectives, en 2007, l'INCa et les cancéropôles ont le souci d'homogénéiser leurs procédures et de proposer que des règles cohérentes soient appliquées

pour l'ensemble des appels d'offres et que les dossiers de candidature aient un format commun. Une nouvelle organisation a été décidée dans cet esprit pour les prochains appels d'offres. Elle précise le calendrier en 3 sessions, le format des dossiers et les procédures standards, les modalités de versement de fonds et d'évaluation et le rôle des cancéropôles.



- > Projets sélectionnés par l'INCa en 2006: voir annexe 1
- > Projets PHRC: voir annexe 2
- > Projets retenus dans le cadre de la procédure STIC 2006 en Cancérologie: voir annexe 3
- > Projets européens: voir annexe 4

> Projets financés par l'ARC : voir annexe 5

L'ARC (Association pour la Recherche sur le Cancer) est un financeur important de la recherche sur le cancer, qu'elle soit fondamentale, clinique ou en prévention. Il accorde trois types de financements: les allocations jeunes chercheurs, destinées à soutenir des jeunes chercheurs français ou étrangers en cours de formation, les subventions, destinées à soutenir des laboratoires français dans le cadre de projets de recherche précis, et les financements d'équipements, destinés à équiper les régions en matériel de pointe dans le cadre d'une politique de site.

> Projets financés par la Ligue Nationale contre le Cancer

La Ligue Nationale contre le Cancer est le premier contributeur associatif au financement de la recherche contre le cancer. Les données concernant les financements accordés par la Ligue aux projets menés sur le territoire du CLARA n'étant pas disponibles au moment de la réalisation de ce rapport, nous vous conseillons de consulter le site web de la Ligue (www.ligue-cancer.net), sur lequel des informations seront publiées prochainement.

> Projets financés par la BCRF

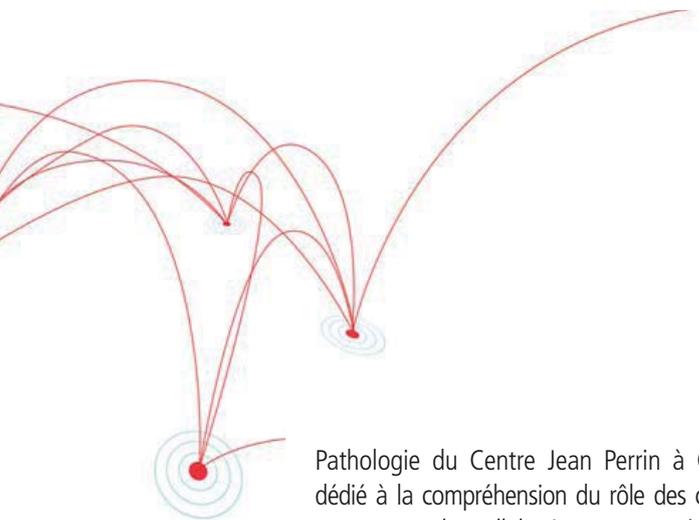


La Breast Cancer Research Foundation (BCRF) soutient un programme de recherche sur le cancer du sein au sein du CLARA depuis 2005.

La BCRF est une fondation américaine, financée par Estée Lauder, dédiée au financement de la recherche sur le cancer du sein. Active depuis 1995, elle finançait jusqu'en 2005 uniquement des équipes nord-américaines. Depuis cette

date, elle finance une centaine de projets par an, dont une quinzaine hors USA, qui sont sélectionnés par son Conseil Scientifique qui contacte ensuite les investigateurs.

Au niveau du CLARA, la BCRF a financé depuis 2005 un projet de recherche intégré associant plusieurs équipes (Inserm U590, Centre Léon Bérard, CNRS, Hôpital Edouard Herriot, Université Claude Bernard, CIRC, Département de



Pathologie du Centre Jean Perrin à Clermont-Ferrand dédié à la compréhension du rôle des cellules du stroma, notamment des cellules immunocompétentes, fibroblastes, fibrocytes, dans la progression tumorale.

En particulier, les programmes de recherche suivants sont financés:

- Infiltrats lymphocytaires dendritiques: description et impact pronostique (I. Treilleux, F. Penault-Llorca),
- Purification et caractérisation fonctionnelle des cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) présentes dans les tumeurs primaires du sein (N. Bendriss-Vermare),
- Purification et caractérisation fonctionnelle des cellules T régulatrices (Treg) présentes dans les tumeurs primaires du sein (C. Ménétrier-Caux),
- Contribution des cellules infiltrantes dans la progression tumorale dans des modèles de cultures 3D (C. Dezutter-Dambuyant, J. Valladeau),

> Projets financés par l'industrie: l'exemple de Merck

Merck Santé, acteur de la filière pharmacie de la région Rhône-Alpes, a choisi d'établir un partenariat privilégié avec le CLARA.

Entré en 2004 sur le marché français du traitement des cancers, avec l'introduction d'une nouvelle thérapie immunologique ciblée (anticorps monoclonal: Erbitux®), Merck Santé souhaite continuer son développement dans le traitement des cancers par le biais de thérapies innovantes. L'établissement de partenariats avec différentes institutions et une collaboration étroite avec des équipes de recherche publiques ou privées traduisent cette volonté de développement et de partage des connaissances.

La collaboration avec le CLARA, au-delà de la représentation de Merck Santé au niveau du Club des Industriels, s'est traduite depuis 2005 par la mise en place de deux projets de recherche.

Le premier porte sur l'analyse des pratiques médicales des patients atteints d'une tumeur maligne rare. Financé à

- Rôle des pDC et des lymphocytes Treg dans des modèles murins de tumeurs spontanées,
- Altérations moléculaires des cellules tumorales impliquées dans la régulation de l'infiltration lymphocytaire (A. Puisieux, J. Hall, C. Caux),
- Rôle de la méthylation des récepteurs des oestrogènes (L. Corbo),
- Apoptose des cellules tumorales et réponse immune anti-tumorale (P. Mehlen, C. Caux).

Le financement a notamment permis l'acquisition d'un appareil de Tissue Micro-Array puis d'un logiciel d'analyse qui permet une analyse du stroma et des infiltrats lymphocytaires sur une série de plus de 500 patients en extension, couplée à une base de données cliniques. Le projet se poursuit en 2007 grâce au soutien de la BCRF, avec le développement d'un programme de recherche sur les tumeurs rares du sein.

hauteur de 700 000 €, ce projet signe une collaboration pour quatre ans. Cet engagement traduit la volonté de Merck Santé de s'associer au développement du CLARA sur le long terme.

Un second projet concernant la prise en charge des tumeurs ORL en région Rhône-Alpes a été conclu fin 2006 pour un financement de 402 500 € entre 2006 et 2009.

Merck Santé investit pour le futur en mettant à disposition des thérapies innovantes dans le traitement du cancer. Le CLARA reste un partenaire privilégié pour fédérer les différents acteurs dans le domaine du cancer tels que les académiques, les chercheurs et les industriels.



Le siège social de Merck Santé à Lyon

LA RECHERCHE CLINIQUE

➤ Groupes d'Études Cliniques (GEC) de l'INCa

Les Groupes d'Études Cliniques mis en place par l'Institut National du Cancer sont composés de 10 à 15 membres, dont un tiers de non Français.

Les missions des GEC sont les suivantes :

- Établir la liste de tous les essais cliniques ouverts à l'inclusion en France;

- Sélectionner parmi ces essais ceux qui doivent recevoir le soutien de l'INCa;
- Proposer un essai pour chaque indication dans laquelle aucun essai n'est actuellement proposé, de façon à garantir, à terme, que tout malade porteur d'un cancer puisse être inclus dans un protocole de recherche.

4 de ces GEC sont coordonnés par des acteurs du CLARA :

• GEC Radiothérapie (Françoise Mornex)

Il est né en juillet 2005, le premier constitué au milieu de 28 groupes créés par l'INCa. Il est composé de 15 membres oncologues radiothérapeutes, regroupant les compétences de toutes les sous-spécialités de la discipline et incluant des représentants SFRO, SFJRO, SNRO (Syndicat), contrôle qualité des traitements, les représentants de l'ESTRO et de l'EORTC pour la radiothérapie, et 3 membres étrangers (Suisse, Belgique et Royaume-Uni).

Dans un premier temps, ses activités ont consisté à lister les essais cliniques français ou avec participation française incluant de la radiothérapie. 124 essais ont été listés, 74 relevant précisément de la définition souhaitée par

l'INCa (hors STIC et sponsor industrie). Ensuite a été établie une liste des essais pour lesquels le groupe souhaite un label INCa (20 essais), et, en prospective, sont listés les essais de radiothérapie n'ayant pas obtenu de financement et/ou de promotion en l'absence d'aide de l'industrie pharmaceutique lorsque seule une question de radiothérapie est posée. Le groupe attend des directives de l'INCa pour poursuivre ses activités, tous les groupes n'ayant pas encore effectué cette dernière étape. La mise à jour est permanente.

Cette dynamique se fait bien sûr en partenariat avec la SFRO, et ces activités ont été présentées en détail lors du dernier congrès de la SFRO (15 novembre 2006, Palais des Congrès, Paris), en présence de plusieurs personnalités de l'INCa.

• GEC Ovaire (Isabelle Ray-Coquard)

Le cancer de l'ovaire en première ligne et le cancer de l'ovaire en rechute sont les deux sujets de ce groupement d'étude.

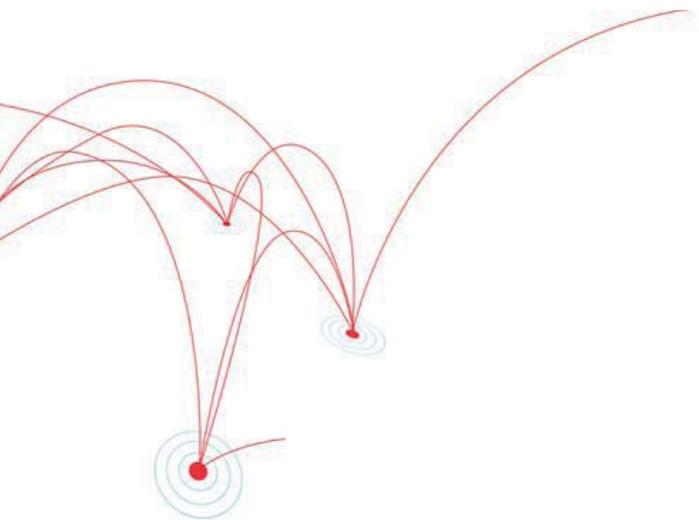
En ce qui concerne le cancer de l'ovaire en première ligne, les actions se développeront autour des axes suivants :

- Nouveaux traitements adjuvants;
- Cancer de l'ovaire et recherche de transfert;
- Cancer de l'ovaire et sexualité, qualité de vie des patientes;
- Évaluation des pratiques médicochirurgicales dans la prise en charge du cancer de l'ovaire au stade initial;
- Prise en charge de cancers de l'ovaire localisés;
- Place de la lymphadenectomie;
- Place de la chimiothérapie intra péritonéale.

En ce qui concerne le cancer de l'ovaire en rechute, les actions se développeront autour des axes suivants :

- Nouveaux outils d'évaluation de l'efficacité des médicaments, dont les nouvelles thérapeutiques, et élaboration de nouveaux critères d'efficacité (comme le bénéfice clinique);
- Place de la chirurgie en rechute;
- Redéfinition de la sensibilité au platine.





- **GEC Oncogériatrie (Jean-Pierre Droz)**

Le GEC d'oncogériatrie est organisé autour de 8 intervenants, oncologues, hématologues et gériatres. 3 membres étrangers y participent (Italie, Suisse et Royaume-Uni).

Le groupe a réalisé les actions suivantes :

- Définition des critères minimums pour considérer qu'un essai est un essai d'oncogériatrie. Cela est basé, d'une part, sur la qualité méthodologique de l'essai et, d'autre part, sur la participation à part égale des oncologues et des gériatres. Une certaine forme d'évaluation gériatrique est nécessaire dans ces essais.
- Il a été fait l'inventaire des études connues en France pouvant faire entrer en ligne de compte une vision oncogériatrique. Le catalogue comporte une quarantaine d'études et elles ont été analysées à partir soit des protocoles complets soit du synopsis. Des recoupements ont été effectués pour retrouver ces différentes études, par l'intermédiaire d'informations venant de l'Institut National du Cancer et de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer ou des groupes eux-mêmes. Les principaux leaders

- **GEC Sarcome (Jean-Yves Blay)**

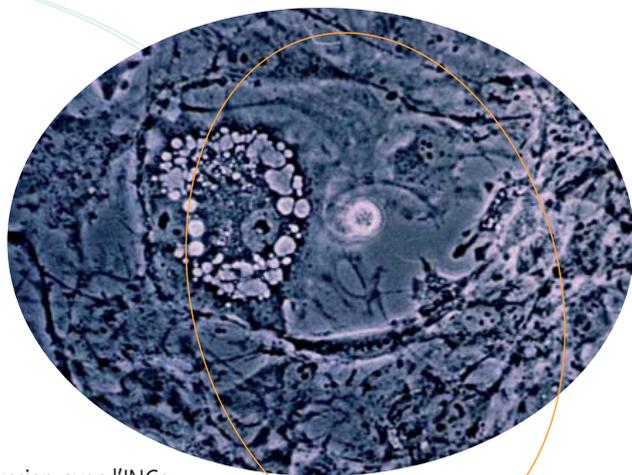
Le GEC Sarcome comprend les médecins du Groupe Sarcome Français (GSF) et des représentants étrangers de l'EORTC (Suisse, Pays-Bas, Belgique, et Italie).

25 protocoles activés en France ont été identifiés et labellisés par le GEC Sarcome en 2006. 8 protocoles sont en cours de mise en place et seront activés en 2007. Un programme de recherche en Santé Publique, destiné à évaluer des stratégies pour améliorer la prise en charge de ces tumeurs aux étapes de la maladie, est actuellement en

dans les différents types tumoraux ont été contactés à cet effet. Une dizaine d'essais sont conformes à la définition d'un essai d'oncogériatrie. Ils ont été classés en fonction des critères qui ont été édictés.

- Une revue des domaines de recherche possibles est en cours, s'intéressant d'une part aux domaines de méthodologie gériatrique qui peuvent manquer dans le cadre du traitement du cancer et d'autre part aux domaines qui sont insuffisamment étudiés dans les différents types tumoraux.

Le GEC se réunit dans l'état actuel des choses 3 à 4 fois par an, produit un compte-rendu, le listing des essais en cours et les perspectives de recherche à envisager.



discussion avec l'INCa, dans le cadre de la réponse à l'appel d'offres « Tumeurs rares ».

Le GEC Sarcome se réunit plusieurs fois par an, notamment à l'occasion des journées annuelles du GSF.

► Plate-forme d'Aide à la Recherche Clinique en Cancer Auvergne Rhône-Alpes (PARCC-ARA)

L'interrégion Rhône-Alpes/Auvergne s'est dotée d'une plate-forme pour aider au développement de la Recherche Clinique, qui figure comme l'une des priorités Recherche du Plan Cancer. Le CLARA et la plate-forme ont passé une convention qui fait de cette dernière la plate-forme de recherche clinique du Cancéropôle. Se sont de plus associées en partenariat des structures permettant de conduire des études cliniques selon les standards établis, tant pour la gestion des données que pour l'aide au recrutement et au suivi des patients (Centres d'Investigation Clinique des quatre CHU). Ce tissu de coopération semble jusqu'à présent représenter un exemple unique en France de partenariat régional réunissant toutes les structures concernées par la recherche clinique en oncologie.

La mission principale de la plate-forme est d'augmenter le potentiel de la recherche clinique en oncologie de la région, en quantité et en qualité, en aidant les investisseurs à concevoir, planifier, coordonner, gérer et analyser leurs études cliniques. Ce soutien se décline en deux catégories : soutien méthodologique et prise en charge opérationnelle et/ou financière d'activités liées à la recherche. Une autre mission est de faciliter l'émergence d'une stratégie de recherche

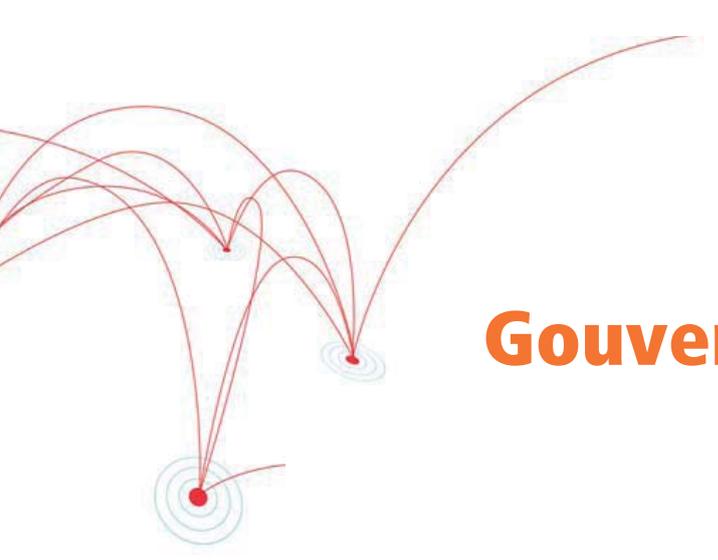
clinique en oncologie et la réalisation des études, afin que le plus grand nombre de patients ait accès aux innovations thérapeutiques.

En termes de réalisations, la PARCC-ARA a pu apporter une aide méthodologique aux cliniciens de la région désireux de monter un projet régional ou national, et des aides financières ponctuelles pour faciliter l'achèvement de projets déjà en cours.

Le lancement de projets propres, décidés au sein du Comité de Pilotage, met en évidence la volonté de la PARCC-ARA de participer à l'identification de thèmes de recherche prioritaires pour la région et, dans la mesure du possible, de réaliser certaines de ces recherches si elles n'ont pas d'autres sources de soutien.

Au-delà de la recherche académique, la PARCC-ARA a également souhaité étendre son activité de partenariat avec des industriels. Il s'agit pour l'instant essentiellement d'une activité de conseil en développement auprès de petites sociétés de biotechnologies de la région. Ce partenariat pourrait, sous certaines conditions, déboucher sur des activités de recherche clinique faisant appel aux compétences de la plate-forme.





Gouvernance et pilotage

GOVERNANCE

Au cours de l'année 2006, le cycle de gouvernance du CLARA tel qu'il s'est déroulé a permis de faire ressortir 3 éléments principaux :

1/ Le dispositif est robuste et productif : il permet à tous les partenaires et acteurs, qu'ils soient politiques ou institutionnels ou qu'il s'agisse des chercheurs, de s'exprimer sur les sujets de leur compétence.

Le Comité de Pilotage est garant de la cohérence politique globale entre les collectivités territoriales qui financent le CLARA et l'État : il est véritablement le point de rencontre stratégique entre la vision de terrain régionale et interrégionale et les priorités nationales du Plan Cancer.

Le Conseil d'Orientation a pris l'initiative de constituer en son sein un Bureau, afin d'optimiser son fonctionnement et permettre un dialogue plus intense avec l'équipe Tête de Réseau.

Le Comité des Financeurs s'est affirmé comme une instance majeure. Non seulement c'est l'instance où l'interrégionalité du CLARA se manifeste via l'examen de tous les sujets financiers, mais encore se développe en son sein une vision pluri-annuelle qui permet de dépasser les clivages politiques et institutionnels. En outre, en demandant régulièrement des comptes à l'équipe Tête de Réseau sur l'ensemble des activités du CLARA, il assure une fonction d'aiguillon pour promouvoir un meilleur monitoring, une meilleure transparence et une plus grande dynamique collective.

Le Conseil Scientifique a réellement « pris ses marques ». Sous la présidence active et vigilante de Christian Bréchet, Directeur Général de l'Inserm, les équipes de chercheurs sont vigoureusement invitées à atteindre les exigences des standards de qualité internationaux, à intensifier leurs collaborations entre elles, à promouvoir les partenariats et à pratiquer l'évaluation. En pratique, de session en session,

les membres du Conseil ont fait des recommandations d'actions qui ont déjà permis au CLARA de progresser dans le domaine purement scientifique.

2/ Le dispositif peut néanmoins apparaître lourd et complexe pour qui est à l'extérieur et il n'est pas rare que l'on reproche au CLARA d'être insuffisamment lisible.

Sans récuser totalement le point, il apparaît que bien d'autres structurations publiques sont plus lourdes que le CLARA, notamment la structuration en GIP que semblent appeler de leurs vœux certaines tutelles.

3/ Cette gouvernance est structurante et permet d'accompagner et de valoriser le travail en réseau.

Parmi les recommandations formulées par les diverses instances, les points clés sont les suivants :

- Demande d'engager en 2007 un travail d'évaluation et de benchmark associant les financeurs ;
- Demande d'organiser une réflexion collective sur l'évolution et le remodelage de la stratégie scientifique du CLARA le préparant aux nouveaux enjeux, notamment européens, et de mettre en place une nouvelle contractualisation financière pluri-annuelle ;
- Demande d'appuyer d'avantage les partenariats public/privé et les actions de transfert.



Le Conseil Scientifique du CLARA

LE MONITORAGE DES PROJETS ET DES PLATES-FORMES

La Tête de Réseau travaille depuis septembre 2005 à la mise en œuvre d'un dispositif de monitoring opérationnel des plates-formes et des projets qui doit contribuer à une plus grande transparence du programme, notamment en vue d'une utilisation adéquate des financements du CLARA. (voir Rapport d'activités 2005 du CLARA, pages 18-19)

Cette démarche de monitoring a permis une identification et une hiérarchisation de l'ensemble des projets actifs. Elle a porté ses premiers fruits puisqu'elle a directement contribué aux réalisations suivantes :

- Monitoring des projets de la Tête de Réseau par la formalisation d'un plan d'actions et une revue de projets sur un rythme bimestriel. Les tableaux de bord issus de ce travail de revue sont systématiquement communiqués au Comité des Financeurs.
- Constitution d'une base de données complète des projets de recherche du CLARA financés par l'INCa sur la période 2003-2006.
- Réalisation d'un guide des procédures et des financements pour la région Auvergne et de tableaux de bord des procédures de financement pour les plates-formes de Clermont-Ferrand et de Grenoble.
- Définition de tableaux de bord des plates-formes du CLARA et premières actions pilotes sur les plates-formes de Lyon Sud, Grenoble et Lyon Est.

Un exemple d'un tableau de bord (Tête de Réseau, revue bimestrielle du 28 novembre 2006)

Cancérologie Cancérologie Rhône-Alpes Tableau de bord du programme CLARA		28 novembre 2006 - Version 3		
Projets transversaux TDR		NIVEAU DE RISQUE		
		Faible	Moyen	Élevé
Projets transversaux TDR	Risque	Situation	Décision /Action	Objectif
Appels à projets	Appels à projets INCa	<ul style="list-style-type: none"> • Appels à projets 2006 : 33 appels à projets au lieu de 5 en 2005. À ce jour, 27 appels à projets publiés, dont 7 depuis juin 2006. Prochains appels à projets non traités par le CLARA. • Traitement : 73 projets déposés via le CLARA en 2006 dont 46 depuis le 23/06/2006. • Convention en cours de rédaction pour le partenariat avec l'Université de Lausanne et l'Institut de Tumeurs de Milan dans le cadre de l'AP jumelage Europe. • Réflexion de l'INCa sur l'affectation de 7 % du financement des appels à projets sur le management de projet. 	<ul style="list-style-type: none"> • Finaliser la base de données (XLS et ACCESS) des projets CLARA financés par l'INCa. • Préparer le transfert de gestion des financements INCa par l'équipe du cancéropôle CLARA. • Dans le cadre de l'appel à projets de l'INCa intitulé EMRC (équipe mobile de recherche clinique) : définir une position commune DINC, réseaux (Oncora, Concorde, Oncauvergne, Arc Alpin, Oncoloire), ARH et CLARA sur les ARCS au sein des CHG et si possible des établissements privés. 	<ul style="list-style-type: none"> • Intégrer les projets retenus dans le cadre de l'appel à projet 2006 dans la démarche de monitoring du programme CLARA.
	Appels à projets Européens	<ul style="list-style-type: none"> • 7ème PCRD : 20 lignes de projets en lien avec les activités du CLARA identifiées (14 lignes thématique Cancer + 6 lignes thématique Santé), 6 porteurs identifiés dont 3 projets transversaux principalement sur Lyon. Processus de réponse aux AAP défini. Note sur la politique 7ème PCRD du CLARA rédigée. Rencontres effectuées avec les cellules Europe (INSERM Transfert, Esus et CNRS). Formation réalisée par SB sur le 7ème PCRD. 	<ul style="list-style-type: none"> • 7ème PCRD : Mettre en œuvre le plan d'actions et le partager avec la direction du CLARA (1/12/2006). Préparer les réunions prévues le 6/12/2006 au CLB et le 7/12/2006 à l'UJF. Recueillir les fiches projets et les transmettre au point de contact national. 	<ul style="list-style-type: none"> • Positionner les projets du CLARA sur les thématiques prioritaires en amont des appels à projets du 7ème PCRD. • Implémenter s'il y a lieu des actions spécifiques du CLARA au niveau de l'Europe en complétant l'action des cellules Europe déjà en place (et en les informant des actions du CLARA).
	Autres appels à projets	<ul style="list-style-type: none"> • Dossier RTRS - CTRS Cancer : Montage lancé d'un dossier de candidature HCL (G. Salles), CLB (A. Puisieux) et Lyon 1 avec un financement du CLARA (appui d'Algoé). Dépôt au Ministère de la Recherche le 22 décembre 2006. • Dossier Label Carnot : Appel à projets lancé avec pour date limite de dépôt le 20/12/2006. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dossier RTRS - CTRS Cancer : Mobiliser rapidement les directeurs des institutions fondatrices et partenaires du CTRS - RTRS pour définir les contributions respectives et le budget. Identifier les partenaires industriels pouvant s'associer au projet. • Dossier Label Carnot : préciser la pertinence d'un soutien du CLARA pour le montage d'un dossier de candidature. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dossier CTRS - RTRS Cancer : Faire jouer la dynamique CLARA sur Lyon pour obtenir un effet levier sur les financements dédiés au Cancer.

Le tableau de bord est constitué à partir de la formalisation des entretiens individuels avec les membres de l'équipe Tête de Réseau réalisés avant la réunion de monitoring. Ce travail d'analyse et de synthèse des projets permet d'identifier les principales réalisations et de mettre en évidence les points à traiter collectivement lors d'une réunion de monitoring (ou revue des projets).

La démarche ne vise pas à analyser l'ensemble des événements clés répertoriés dans le Master Plan, mais à se concentrer sur une période donnée : deux mois avant et deux mois après la réunion de monitoring.

L'ordre du jour des réunions de monitoring est défini à partir des principaux risques à traiter issus de l'analyse du tableau de bord. Cette analyse de risques sur une période donnée permet d'anticiper sur les difficultés à venir, de les hiérarchiser et de faire remonter des solutions.

Un plan d'action à court terme de l'équipe projet est défini lors de la réunion de monitoring, synthétisé dans le relevé de décisions. Cette réunion orientée « décisions-actions » permet ainsi à chaque membre de l'équipe de repartir avec sa feuille de route sur les sujets traités.



FINANCEMENTS

Le Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes se démarque, dès ses origines, des 6 autres cancéropôles par l'ampleur des financements pluri-annuels accordés par les collectivités territoriales, en particulier celles de Rhône-Alpes (Région, Grand Lyon, Département du Rhône, Département de la Loire, Saint-Étienne Métropole) et, à un degré moindre, celles d'Auvergne (Région, Clermont Communauté, Départements du Puy-de-Dôme, de l'Allier, du Cantal et de la Haute-Loire).

Concernant Rhône-Alpes, l'essentiel des crédits est destiné à des opérations d'investissement (équipement et construction) sur les plates-formes. Le Grand Lyon se distingue par le financement qu'il accorde au dispositif Preuve du Concept (*voir pages 12 et 13*). En Auvergne, on note un meilleur équilibre entre les crédits d'investissement et les crédits de fonctionnement. Les projets de recherche, quant à eux, sont financés par l'État, via l'INCa, sur appels d'offres compétitifs (*voir page 23*). Il y a donc une complémentarité entre les différents financeurs.

➤ Synthèse de la programmation pluriannuelle 2003-2006 du programme CLARA

- État des principaux financements en Rhône-Alpes



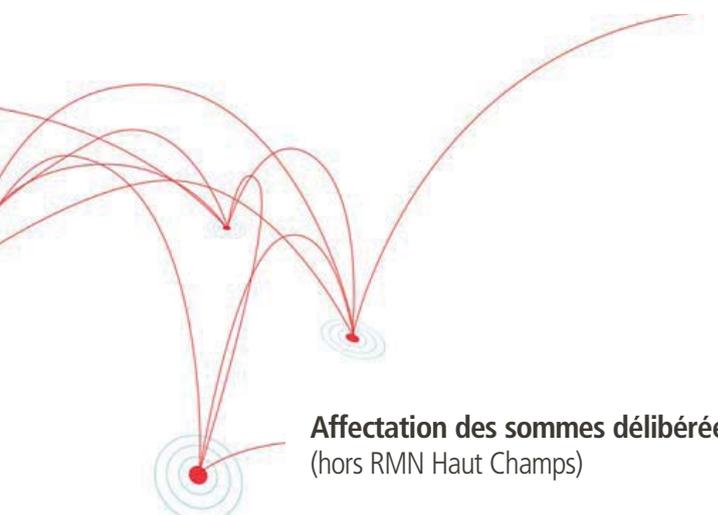
MONTANT en K€	2006				TOTAL		
	Investissement délibéré	Investissement versé	Fonctionnement délibéré	Fonctionnement versé	Total versé	Cumul total délibéré 2003-2006	Cumul total versé 2003-2006
RMN Haut Champs (MENRT)		1 170,00			1 170,00	5 400,00	3 240,00
Cancéropôles en émergence. (MENRT)						3 923,00	2 900,70
Appels à projets INCa (INCa)*			2 669,00			6 145,00	1 530,00
Preuve du Concept (DRRT RA)						37,00	37,00
CRB (FNADT RA)						108,00	108,00
HCL : CHU pour CRB (Ministère Santé)						1 027,00	1 027,00
Tête de Réseau (FNADT RA)						216,00	216,00
Tête de Réseau (INCa)			350,00	350,00	350,00	700,00	700,00
Total		1 170,00	3 019,00	350,00	1 520,00	17 556,00	9 758,70

* Le montant indiqué pour les appels à projets INCa correspond aux sommes accordées aux projets scientifiques retenus dans le cadre des appels d'offres 2006, dont le versement effectif sera étalé sur plusieurs années.

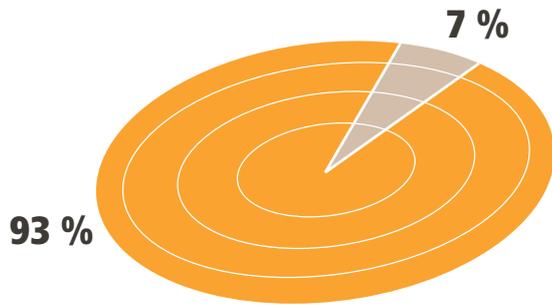
MONTANT en K€		2006				TOTAL	
Destinataire	Investissement		Fonctionnement		Total versé	Cumul total délibéré 2003-2006	Cumul total versé 2003-2006
	délibéré	versé	délibéré	versé			
CHU Grenoble	528,00	169,00			169,00	1347,76	717,76
UJF Grenoble.	878,00					1963,00	352,00
Inserm Grenoble	70,00					453,00	345,00
Sous-total Grenoble	1476,00	169,00			169,00	3763,76	1414,76
CHU Saint-Étienne	410,00					410,00	
RMN Haut Champs	1500,00	450,00			450,00	7000,00	4105,00
Preuve du Concept			260,00	260,00	260,00	260,00	260,00
Tête de Réseau			520,00	520,00	520,00	2144,00	1464,00
Total	3386,00	619,00	780,00	780,00	1399,00	13577,76	7243,76

MONTANT en K€		2006				TOTAL	
Destinataire	Investissement		Fonctionnement		Total versé	Cumul total délibéré 2003-2006	Cumul total versé 2003-2006
	délibéré	versé	délibéré	versé			
CLB - Lyon Est		900,00			900,00	7500,00	900,00
Tête de Réseau				600,00	600,00	1651,00	1151,00
Total		900,00		600,00	1500,00	9151,00	2051,00

MONTANT en K€		2006				TOTAL	
Destinataire	Investissement		Fonctionnement		Total versé	Cumul total délibéré 2003-2006	Cumul total versé 2003-2006
	délibéré	versé	délibéré	versé			
HCL		2000,00			2000,00	8500,00	4000,00
CIRC				120,00	120,00	500,00	470,00
RMN Haut Champs						2350,00	2350,00
Preuve du Concept			550,00	440,00	440,00	900,00	790,00
Tête de Réseau						964,00	920,00
Total		2000,00	550,00	560,00	2560,00	13214,00	8530,00

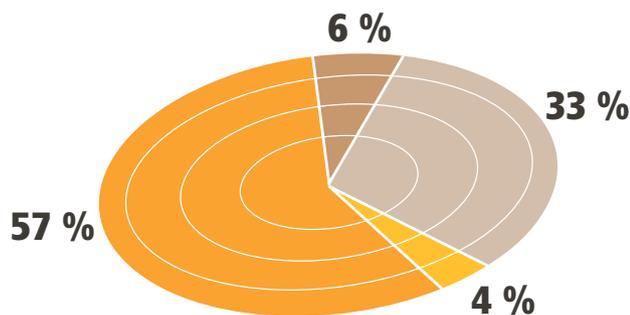


Affectation des sommes délibérées par les principaux financeurs sur la période 2003/2006
(hors RMN Haut Champs)



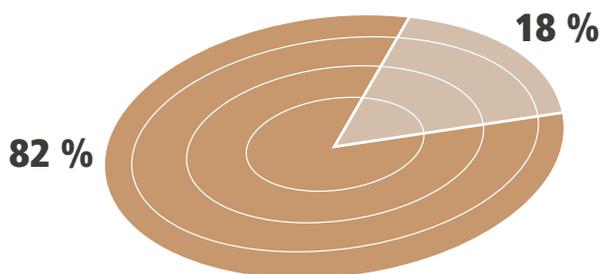
Cancéropôles en émergence + INCa

- Tête de Réseau
- Projets Scientifiques



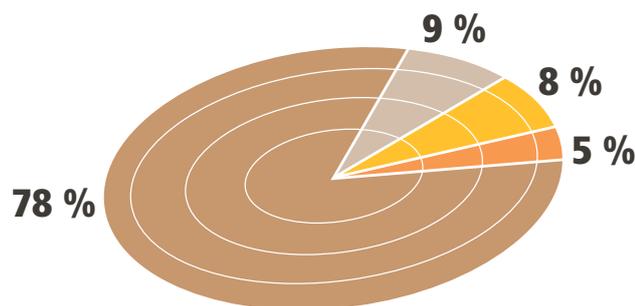
Région Rhône-Alpes

- Plate-forme de Saint-Étienne
- Preuve du Concept
- Tête de Réseau
- Plate-forme de Grenoble



Département du Rhône

- Centre Léon Bérard
- Tête de Réseau



Grand Lyon

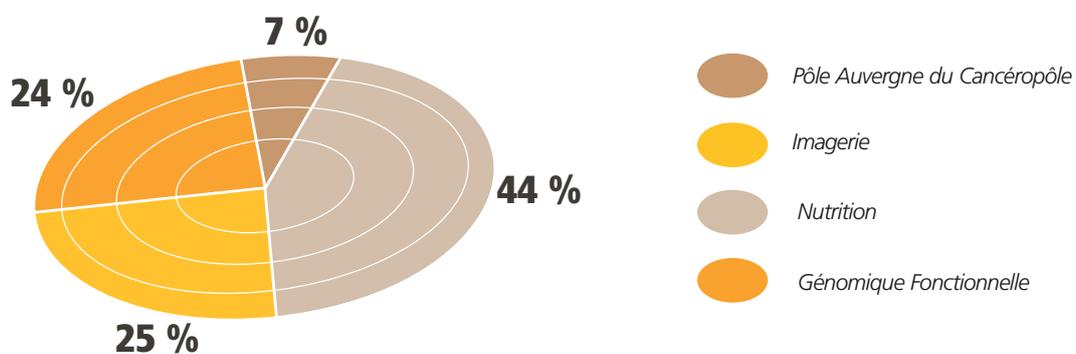
- Hospices Civils de Lyon
- Preuve du Concept
- Tête de Réseau
- Centre International de Recherche sur le Cancer

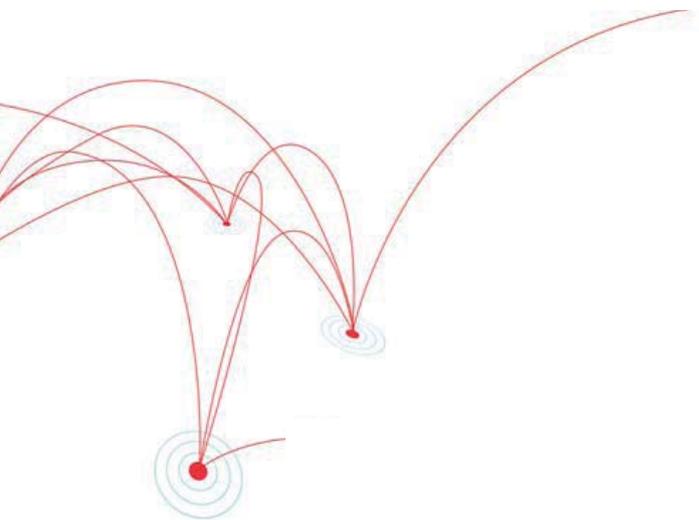
• État des principaux financements en Auvergne

MONTANT en K€		2006		TOTAL			
Financier	Investissement délibéré	versé	Fonctionnement délibéré	versé	Total versé	Cumul total délibéré 2003-2006	Cumul total versé 2003-2006
 FEDER Massif Central*						945,00	
FEDER Région	600,00					600,00	
 FNADT Massif Central						505,00	
 Région Auvergne			600,00			800,00	
 Clermont Communauté	100,00					200,00	
 Département Puy-de-Dôme						100,00	
 Département Allier						50,00	
 Département Cantal						40,00	
 Département Haute-Loire						40,00	
Total	700,00		600,00			3 280,00	

* LE FEDER Massif Central couvre l'Auvergne et le Département de la Loire (42).

Affectation des sommes allouées sur la période 2003/2006

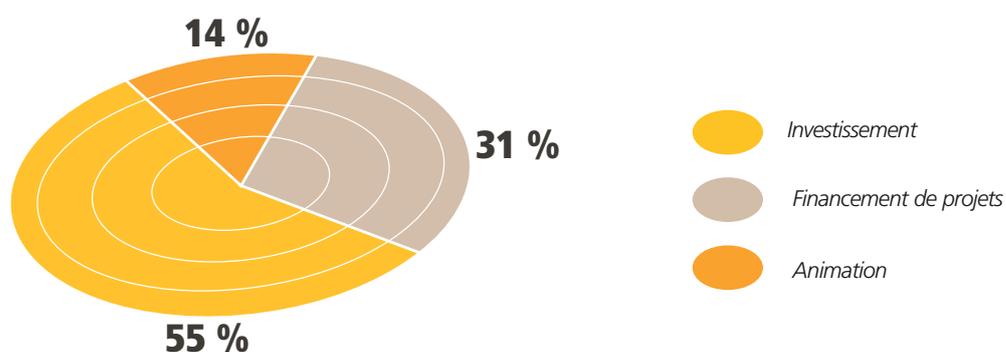




➤ Orientation globale des financements par type d'opération (hors RMN Haut Champs)

TYPE D'OPÉRATION	VENTILATION	MONTANT 2006 en K€	CUMUL 2003/2006 en K€
Financement de projets	Centre de Ressources Biologiques		1 135
	Preuve du Concept	810	1 197
	Centre International de Recherche sur le Cancer		500
	Projets Cancéropôles en émergence + INCa	2 669	10 068
	Total	2 865	12 900
Investissement	Centre Léon Bérard		7 500
	Hospices Civils de Lyon		8 500
	Plate-forme de Grenoble	1 476	3 764
	Plate-forme de Saint-Étienne	410	410
	Plate-forme de Clermont-Ferrand (en cours d'instruction)	1 300	3 280
	Total	3 186	23 454
Animation	Tête de Réseau	870	5 675
	Total	870	5 675

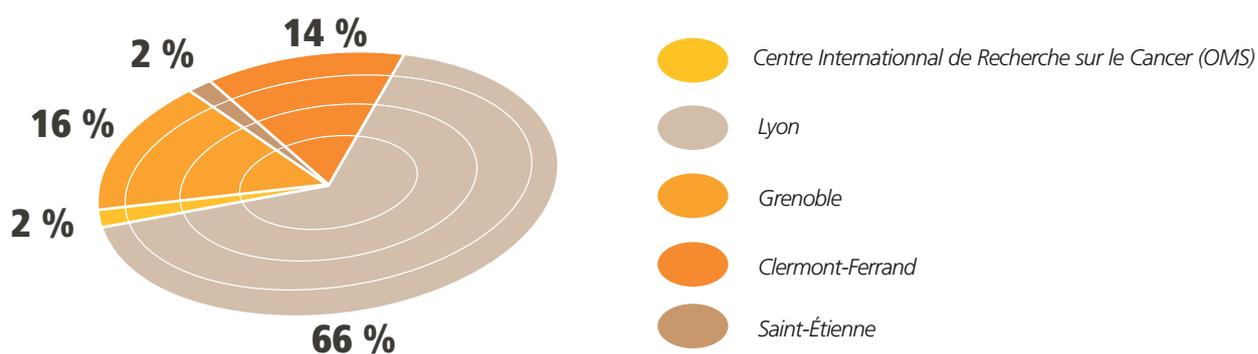
Orientation des financements sur la période 2003/2006

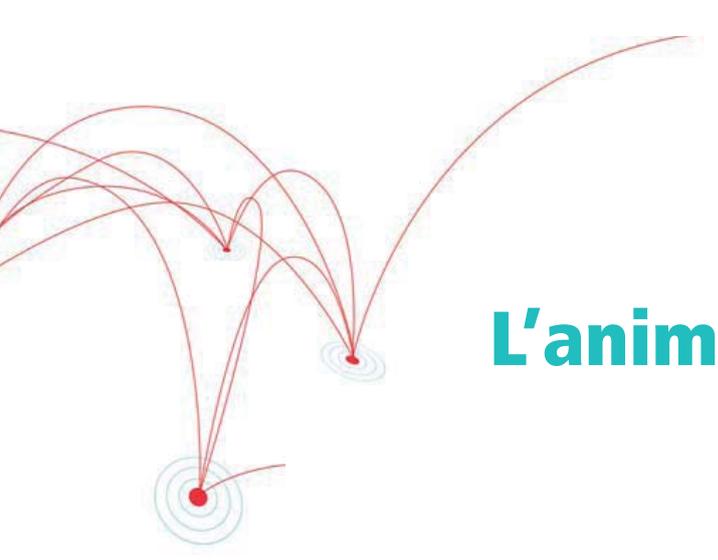


➤ Répartition géographique des financements

SITE	MONTANT 2006 en K€	CUMUL 2003/2006 en K€
Lyon		16 000
Centre International de Recherche sur le Cancer (OMS)		500
Grenoble	1 476	3 764
Saint-Étienne	410	410
Clermont-Ferrand	1 300	3 280
Total	3 186	23 954

Répartition des financements sur la période 2003/2006





L'animation scientifique

L'animation scientifique fait partie des missions prioritaires des cancéropôles fixées par l'INCa. L'équipe Tête de Réseau et les Directeurs Scientifiques du CLARA assurent cette mission via l'activité de 2 clubs qui rassemblent les grandes catégories d'acteurs et des événements scientifiques fédérateurs d'ampleurs différentes.

LES CLUBS

➤ Le Club des Industriels

Le Bureau du Club des Industriels a continué à jouer en 2006 un rôle actif dans l'animation du dispositif Preuve du Concept, notamment dans l'évaluation des projets (voir pages 12 et 13).

Cependant, après 3 ans de travail, le Bureau a estimé nécessaire d'engager une réflexion pour redéfinir son rôle et réajuster ses missions et ses priorités. Dans cette perspective, une réunion plénière du Club des Industriels a été organisée à Lyon, le 18 décembre. Elle a rassemblé une trentaine de représentants de laboratoires pharmaceutiques, de petites biotech, d'entreprises de services et de sociétés de conseil et de financement.

Après avoir dressé le bilan des réalisations passées et identifié les forces et faiblesses du Club, ainsi que les attentes de ses membres et de la Tête de Réseau, des axes d'actions nouvelles ont été définis :

- Renforcement de la logique de « club », avec notamment davantage de rencontres et d'échanges entre industriels ;
- Nécessité de développer une activité de lobbying industriel, pour attester l'accomplissement de progrès auprès des financeurs et élargir l'horizon européen des intérêts industriels au-delà du territoire inter-régional ;
- Développement de contacts fréquents et réguliers avec le Club des Académiques pour favoriser les synergies et permettre à terme une « hybridation », voire une fusion, entre les deux milieux ;
- Renouvellement du Président et du Bureau (voir site web, rubrique Structure).

➤ Le Club des Académiques

Le Club des Académiques, qui s'est véritablement mis en place début 2006, s'est donné pour mission de promouvoir les échanges et les collaborations scientifiques de la communauté du CLARA. À ce titre, il s'est notamment investi dans l'organisation de ou le soutien à des manifestations scientifiques.

Le Bureau du Club (voir site web, rubrique Structure) est le forum permettant de mettre en commun les projets pouvant intéresser les acteurs de l'interrégion. L'une des priorités qui ont été définies pour 2007 est le renforcement des liens avec le Club des Industriels.



LES ÉVÉNEMENTS

➤ Les premières Journées Scientifiques

Les premières Journées Scientifiques du CLARA se sont tenues les 16 et 17 mars 2006 à Clermont-Ferrand, sur le site de Vulcania. Ces Journées ont permis de faire connaître plus de 175 projets scientifiques à quelque 300 experts de la recherche sur le cancer des régions Rhône-Alpes et Auvergne, tout en engageant durablement le CLARA dans une dynamique de réseau.

De plus, en recevant Gérard Escher, Vice Directeur du Secrétariat d'État à l'Éducation et à la Recherche de la Confédération Helvétique, qui a présenté la structuration de la recherche dans son pays, le CLARA a montré son souhait de s'ouvrir à des collaborations transfrontalières, en particulier avec les acteurs de la cancérologie de l'arc lémanique.

Ces Journées Scientifiques auront constitué un réel passage de témoin jugé par tous les participants présents comme atteint: celui marquant le passage d'une période de structuration et de mise en place du CLARA, autour des grands axes de recherche portés par les plates-formes, vers une phase de mise en œuvre de projets et de coopération internationale.



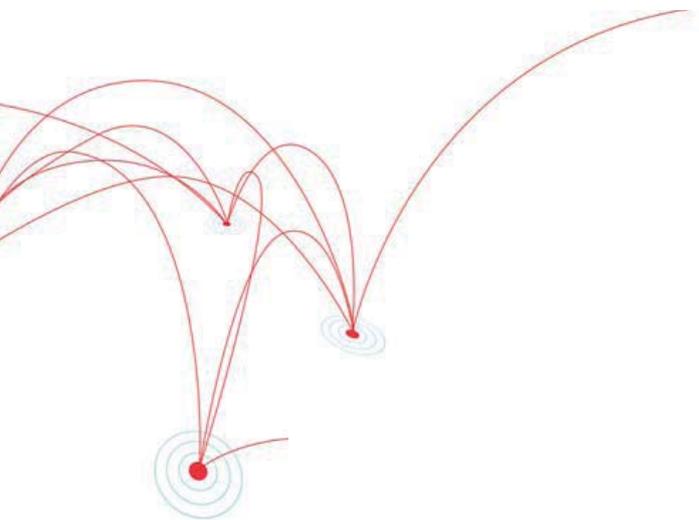
➤ Les Rencontres du CLARA

Les 3^{èmes} Rencontres du CLARA se sont tenues à Grenoble, à l'Institut Albert Bonniot, le 27 juin 2006.

Elles ont réuni une soixantaine de personnes, académiques et industriels, et ont donné lieu à la présentation de 7 projets de collaboration.

De plus, un zoom a été fait à cette occasion sur la protéomique, thématique phare de la plate-forme de Grenoble, avec les interventions de Pierre-Antoine Defosse, chercheur en épigénétique à l'Institut Curie, et de Peter Friedl de l'Université de Würzburg en Allemagne.





LA DYNAMIQUE DE RÉSEAU

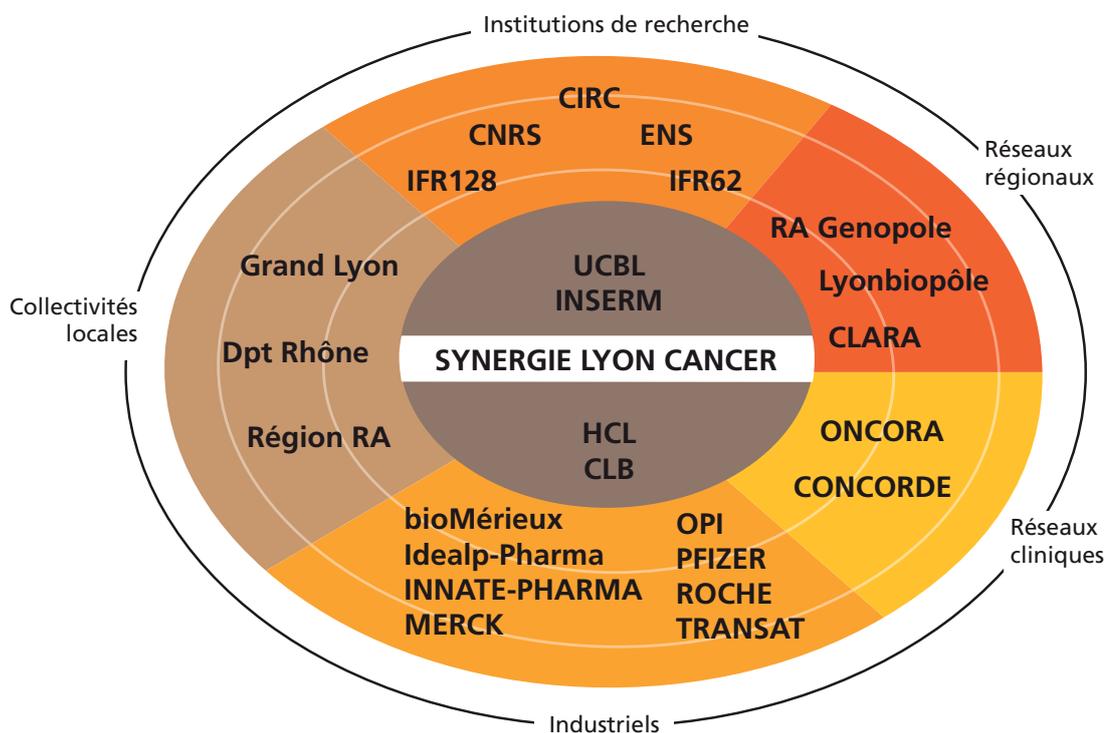
➤ Le dossier de candidature RTRS-CTRS Synergie Lyon Cancer

La loi de programme pour la recherche du 18 avril 2006 a individualisé trois entités nouvelles destinées à encourager les acteurs de la recherche à regrouper leurs activités dans le but de renforcer leur potentiel et d'améliorer leur visibilité internationale: les pôles de recherche et d'enseignement supérieur (PRES), les réseaux thématiques de recherche avancée (RTRA) et les centres ou réseaux thématiques de recherche et de soins (RTRS-CTRS).

Autour des chefs de projets Gilles Salles, Alain Puisieux et Patrick Mehlen, le dossier de projet intitulé « Synergie Lyon Cancer - Ciblage thérapeutique et échappement tumoral » a mobilisé les membres de 21 unités de recherche à Lyon, les équipes de cliniciens des Hospices Civils de Lyon et du Centre Léon Bérard et les directions des établissements fondateurs et des partenaires, afin de remettre au Ministère délégué à l'Enseignement supérieur et à la Recherche un projet de qualité.

Pour inscrire la lutte contre le cancer dans cette dynamique, le CLARA a soutenu le montage du dossier de candidature porté par l'Université Claude Bernard et monté par les équipes lyonnaises de cancérologie en réponse à l'appel à propositions RTRS-CTRS, clos le 22 décembre 2006. Ce soutien s'est notamment traduit par le financement d'un cabinet de consultants pour le montage du projet.

Le 6 février 2007, le jury national a classé le projet lyonnais dans les projets qui seront financés en 2007. Par conséquent, une Fondation de Coopération Scientifique (FCS) verra prochainement le jour et disposera d'un budget ambitieux, dont le montant total sur la période 2007/2011 est évalué à 9,6 millions d'euros.



➤ Le projet MIMACAN

Dans le cadre du deuxième appel à candidatures lancé par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) pour l'attribution du label Carnot, le CLARA s'est associé au projet MIMACAN, porté par Jean-Yves Scoazec (Unité U865 « Tumeurs endocrines digestives : mécanismes de la tumorigenèse et de la progression tumorale »).

L'objectif de ce projet est de fournir les outils scientifiques et technologiques indispensables pour assurer le transfert industriel des acquis de la recherche fondamentale décryptant les mécanismes de l'invasion et de la dissémination métastatique, à travers la mise en place d'une structure intégrée axée sur la Modélisation, l'IMAgérie et le ciblage de la progression tumorale au cours de la maladie CANcéreuse (MIMACAN). Ce projet présente un positionnement unique en raison de :

- La multidisciplinarité des acteurs impliqués ;
- La complémentarité des approches mises à disposition ;
- Un savoir-faire démontré en matière de partenariat avec l'industrie et les acteurs socio-économiques, illustré par des succès significatifs ;
- L'appui sur un tissu dense de recherche en cancérologie et sur un réseau de plates-formes technologiques

performantes et professionnalisées, garant des possibilités de ressourcement du projet et de ses capacités à relever les défis scientifiques et technologiques à affronter ;

- La continuité avec un environnement hospitalier fortement impliqué dans la recherche clinique en cancérologie ;
- La dynamique régionale d'interactions entre partenaires académiques et acteurs industriels, encouragée par le CLARA et Lyonbiopôle.

MIMACAN associe 20 laboratoires et plates-formes, regroupant 380 personnels de recherche. La gouvernance intègre d'une part la politique nationale de structuration de la recherche et d'autre part les spécificités régionales et locales du périmètre de l'Institut. En effet, le système de gouvernance intègre fortement les établissements et organismes de tutelle, supportant les coûts du potentiel recherche de ressourcement, ainsi que les acteurs de dimension nationale et à vocation internationale à travers Lyonbiopôle, le CLARA et une présence très marquée du secteur industriel, garant de la cohérence entre l'offre et la demande.

➤ Coordination de l'Appel d'offres INCa "Équipes Mobiles de Recherche Clinique"

L'INCa a lancé en novembre 2006 un appel à projets visant à mettre en place des "Équipes Mobiles de Recherche Cliniques" (EMRC) pour répondre à un impératif de dynamisation de la recherche clinique et favoriser ainsi la participation des malades à des essais thérapeutiques.

Il s'agit de financer le recrutement de personnel de recherche clinique supplémentaire ayant pour mission d'aider les investigateurs dans les tâches associées aux essais cliniques, afin d'atteindre un taux d'inclusion dans les essais de 10 %.

Cet appel d'offres cible les établissements de santé qui ne sont ni CHU ni CRLCC, mais qui se sont effectivement lancés dans la recherche clinique en oncologie, qui ont besoin de soutien en termes d'attachés ou techniciens de recherche clinique, et qui n'étaient pas visés par le dernier appel d'offres EMRC de 2004, qui s'était concentré sur les établissements de référence. Les établissements visés

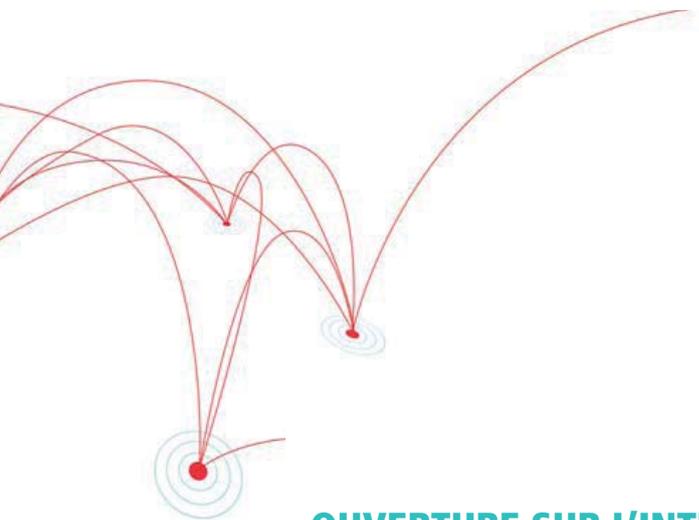
participent à des réseaux régionaux de cancérologie, agissant dans l'espace ou pour le compte d'un cancéropôle.

Après concertation avec la DIRC Rhône-Alpes-Auvergne et l'ARH, le CLARA s'est efforcé de mobiliser les acteurs intéressés de l'interrégion, en vue d'une mise en cohérence des réponses, voire d'une réponse en collaboration, tel que suggéré dans la Circulaire DHOS du 7 novembre 2006.

Dans ce but, le CLARA a réuni les représentants des CHU, des CRLCC, des réseaux de cancérologie de l'interrégion et de la PARCC-ARA. Les participants se sont accordés pour promouvoir une réponse commune à l'appel d'offres, portée par le Cancéropôle, estimant que cette approche était de nature à accroître les chances de succès de chacun des établissements concernés ainsi que l'efficacité, la visibilité et la cohérence de la recherche clinique en oncologie dans l'ensemble de l'interrégion.

En savoir +

CRLCC: Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - DIRC: Direction Interrégionale à la Recherche Clinique
ARH: Agence Régionale d'Hospitalisation - DHOS: Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins
PARCC-ARA: Plate-forme d'Aide à la Recherche Clinique en Cancer Auvergne Rhône-Alpes



OUVERTURE SUR L'INTERNATIONAL

➤ Renforcement des liens avec Lausanne et Milan

Au premier trimestre 2006, l'INCa a proposé aux cancéropôles de soutenir des programmes de collaborations bilatérales favorisant leur jumelage avec de grands centres de recherche européens. Ce programme doit permettre à plusieurs équipes d'un cancéropôle donné de développer des projets de recherche communs en biologie du cancer avec plusieurs équipes d'un centre de recherche ou d'une structure coordinatrice semblable au cancéropôle dans un pays européen voisin.

Chaque projet est financé par l'INCa selon la nécessité d'impliquer un ou deux post-doctorants sur une durée de 2 à 3 ans, étant entendu que le partenaire européen s'engage à s'investir dans le projet à un niveau de financement et pour une durée équivalents.

L'appel à projets lancé par le CLARA a suscité 9 candidatures, qui ont été évaluées par des membres de son Conseil Scientifique. Deux projets ont finalement été retenus.

Le premier concerne une collaboration avec l'Institut des Tumeurs de Milan, initiée et portée par Christian Brambilla, directeur de l'Unité Inserm 578, dans le cadre d'un projet *Validation of apoptosis and cell cycle parameters as biomarkers for lung cancer early detection*.

La seconde collaboration, avec l'Université de Lausanne, a été initiée par Patrick Mehlen, directeur de l'Unité mixte de recherche CNRS « Apoptose, Cancer et Développement » Centre Léon Bérard/Université Lyon 1, dans le cadre du projet *The dependance receptor signaling pathway and colorectal tumor progression*.

Ces deux projets mobilisent un financement de 125 000 euros de l'INCa pour 2007. Ce soutien pourra être prolongé dans le cadre d'un programme de jumelage élargi.

➤ Préparation du FP7

L'Union Européenne peut être une source importante de financement pour la recherche. Or, dans la course aux financements européens, le CLARA se positionne avec des atouts certains.

• Un rayonnement communautaire moteur

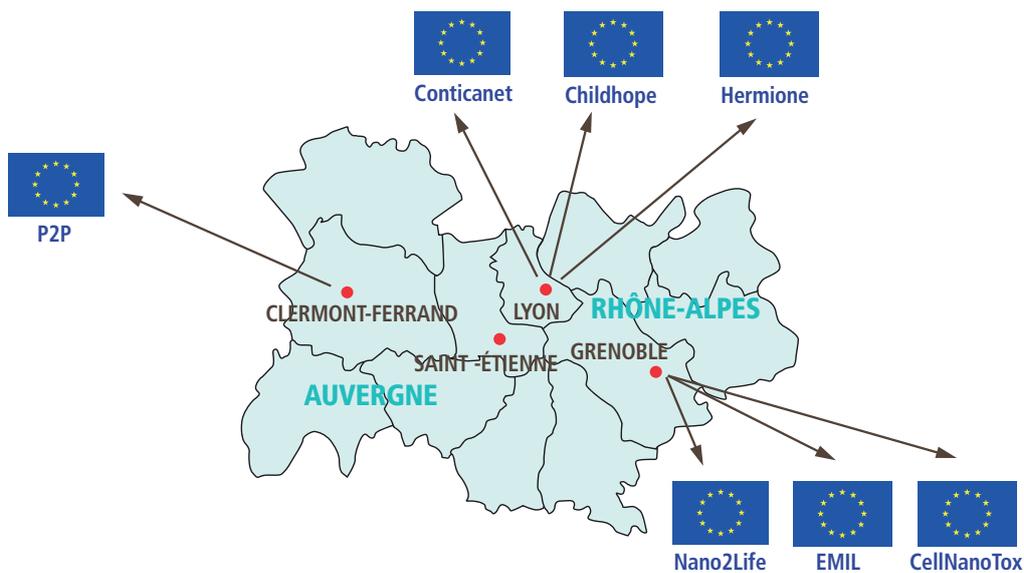
Le rayonnement communautaire de l'interrégion dans les 3 thématiques Nanotechnologies, Oncologie et Virologie est fortement accentué par la présence de grands réseaux d'excellence avec un leadership rhônalpin dans chacune de ces thématiques : Nano2life, dont le coordinateur est le CEA de Grenoble (Patrick Boisseau); VIRGIL, dont le coordinateur est l'Inserm (Fabien Zoulim) et Conticanet, coordonné par l'Université Claude Bernard Lyon 1 (Jean-Yves Blay).

Ces réseaux ont une forte visibilité à l'échelle européenne. De plus, la Commission compte beaucoup sur les réseaux d'excellence pour structurer la recherche communautaire et l'espace européen de la recherche (EER).

L'implication des réseaux Nano2Life et Conticanet dans les plates-formes technologiques européennes Nanomedicine et Innovative Medicine Initiative (IMI) respectivement apporte une dimension et un poids supplémentaire aux acteurs de l'interrégion dans le développement des stratégies scientifiques communautaires.

Enfin, Conticanet est un sérieux prétendant (affiché dans l'Agenda Stratégique de Recherche de la plateforme IMI) à la prise en charge du développement d'un Centre européen des tumeurs rares.

La participation d'acteurs du CLARA à des projets communautaires témoigne de la reconnaissance de leur qualité scientifique par la Commission et de leur motivation pour la recherche communautaire.



Les acteurs du CLARA dans le périmètre européen (6^{ème} PCRD)

➤ Développement de relations avec l'Institut Weizmann

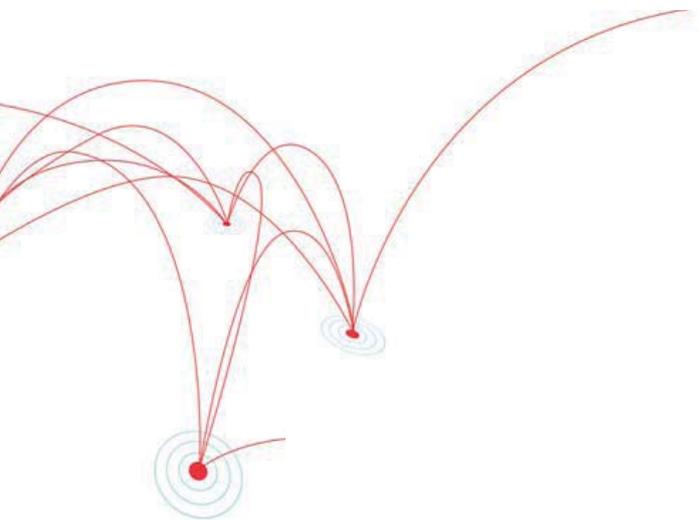
L'Institut Weizmann est une institution scientifique internationalement réputée, forte de plus de 1 000 chercheurs dans des disciplines variées (sciences de la vie, mathématiques, physique, environnement...) dont le Cancer.

L'idée d'une collaboration entre la région Rhône-Alpes et l'Institut Weizmann sur le thème du Cancer est née lors d'une visite de l'Institut Weizmann des Sciences le 31 mai 2006, dans le contexte du salon Biomed à Jérusalem, organisée pour des industriels et représentants de la région Rhône-Alpes par la CCI France-Israël Rhône-Alpes. Elle a été évoquée au cours des entretiens avec Michaël Séla, ancien Président de l'Institut Weizmann.

En septembre 2006, sous l'autorité conjointe d'Alain Mérieux, Président de la délégation Rhône-Alpes de Weizmann France Europe, de François Gros, Président France Europe Weizmann et de Bernard Winicki, Gouverneur

Emérite de l'Institut Weizmann, promoteur du projet, a été organisée une réunion. Celle-ci avait pour objet de définir une stratégie qui permettrait de bâtir une collaboration scientifique et industrielle fructueuse sur le long terme dans la recherche anticancéreuse, associant l'Institut Weizmann à Réhovot (Israël) et la région Rhône-Alpes.

Il a été décidé dans un premier temps d'identifier des équipes de recherche de Rhône-Alpes intéressées par le développement d'une telle collaboration. Une mission sera organisée en mars 2007 pour approfondir ces collaborations et rechercher des modalités de soutien financier.



LE CLARA SECOUE SA COMMUNICATION

Afin de se positionner comme un acteur de référence dans le domaine de la lutte contre le cancer, le CLARA s'était fixé pour l'année 2006 un double objectif: se doter d'outils permettant de développer et d'accompagner sa stratégie, et se rendre plus lisible à l'intérieur comme à l'extérieur.

➤ Restructuration du site web

Afin de faire du site web un outil efficace au service de la stratégie scientifique du CLARA et de la communauté des chercheurs:

1/ Deux nouvelles rubriques ont été créées:

- Une rubrique « Recherche » en tant que telle, à l'intérieur de laquelle sont clairement présentés les grands axes de la stratégie scientifique du CLARA, les plates-formes et les projets en cours. Cette rubrique est accessible à tous.
- Une rubrique « Appels à Projets » répercutant l'ensemble des appels à projets diffusés par les grandes agences et les grandes associations.

2/ La présentation générale du CLARA et de ses instances a été entièrement revue (rubrique « Structure »).

3/ Les rubriques « Actualités » et « Événements » ont été enrichies.

4/ Un cartouche « Focus », présent sur toutes les pages, permet d'identifier d'un coup d'œil les dernières nouveautés.

Les lecteurs sont invités à se rendre sur ce site: www.canceropole-clara.com

➤ Nouvelle identité visuelle

1/ Le logo a été retravaillé pour simplifier la dénomination du CLARA et mettre l'accent sur sa mission:

- Cibler le cancer, représenté par le point rouge encerclé par l'initiale du Cancéropôle;
- Devenir un acteur de référence dans la lutte contre le cancer, symbolisé par les ondes propagées autour

du CLARA, qui partent du monde de la recherche pour arriver jusqu'au patient.

La cible symbolise également les progrès de la recherche: elle évoque les nouvelles thérapeutiques dites « ciblées », dont l'objectif est de s'attaquer aux seules cellules tumorales en épargnant les cellules normales.



2/ Le CLARA s'est doté d'une signature, « Accélérateur d'avancées », afin de mieux se positionner par rapport aux autres acteurs de la lutte contre le cancer.

Cette signature reflète bien sa mission dans toute sa dimension et sa dynamique. Accélérer les avancées, c'est devenir un catalyseur de la recherche, encourager des pistes nouvelles, soutenir des projets, faciliter les

rencontres, ouvrir des passerelles entre la culture scientifique et celle de l'industrie, favoriser le partage des connaissances...

3/ Une charte graphique a été définie, afin de garantir la cohérence des supports de communication relayant les messages du CLARA.

➤ Campagne de communication : « Métisser les cultures »

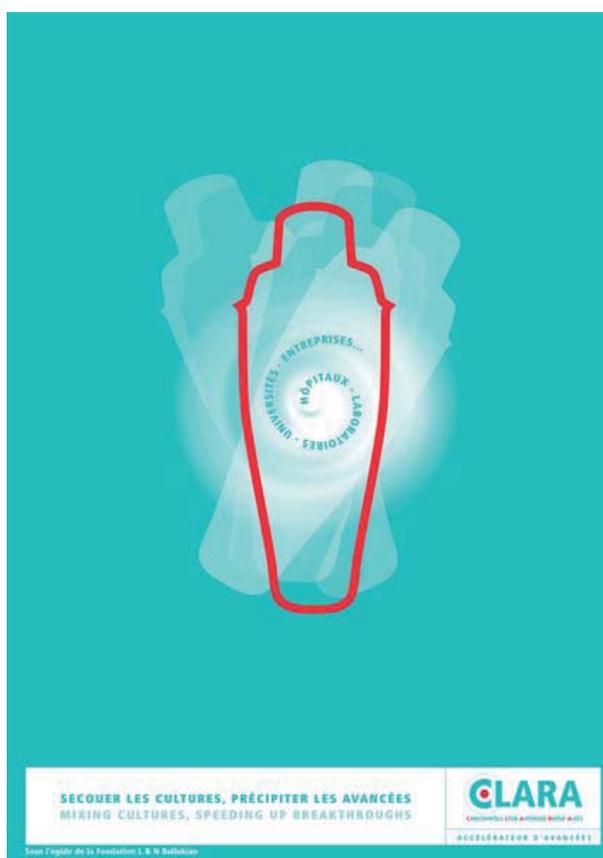
La campagne de communication lancée par le CLARA est basée sur la notion de mélange des cultures, symbolisée par un objet : le shaker. Mélanger, secouer les cultures, c'est faire en sorte que la culture de la connaissance - portée par les universités, les hôpitaux et les établissements de recherche - rencontre celle de l'industrie. C'est favoriser les coopérations entre le monde académique et le monde économique, pour accélérer le transfert des résultats de la recherche vers la prise en charge en routine des patients.

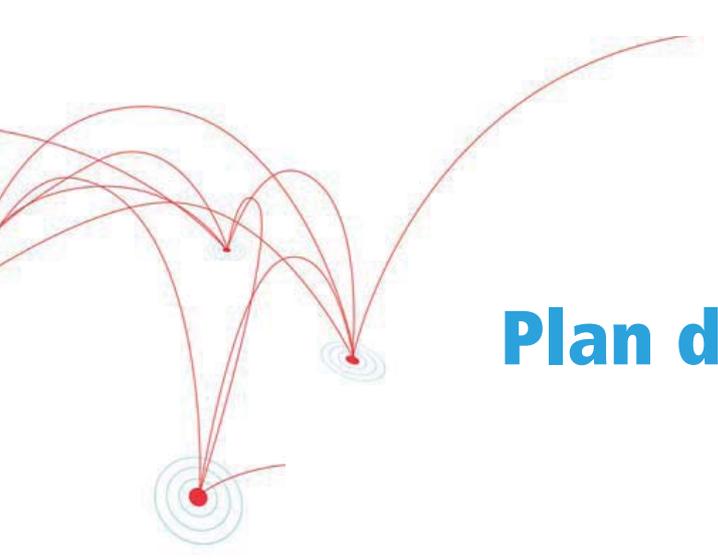
Métisser les cultures, c'est également enrichir la recherche fondamentale et la recherche clinique du regard des sciences humaines et sociales.

Le CLARA se positionne volontiers comme un « passeur de frontières ». À ce titre, il s'est fixé pour objectif de développer des axes de recherche aux interfaces entre les disciplines (voir pages 8 à 11).

Faire de la transversalité et du métissage, pour créer des choses nouvelles à partir de l'existant et ainsi accélérer les avancées, c'est l'ambition que s'est fixée le CLARA.

Ces messages ont d'ores et déjà été diffusés via l'intermédiaire d'une plaquette institutionnelle, lancée lors de la réunion du Comité de Pilotage du 4 décembre, suivie d'une animation flash mettant en scène le shaker, qui a été diffusée par mail à l'ensemble du réseau.





Plan d'actions pour 2007

Le bilan 2006 de l'évolution du CLARA et la dynamique régionale et locale forte des principaux acteurs dans le domaine de la recherche cancer ouvrent, à coup sûr, d'importantes et prometteuses perspectives.

Ainsi l'établissement prochain, à Lyon, d'une fondation de coopération scientifique issue du projet RTRS « Synergie Lyon Cancer – Ciblage thérapeutique et échappement tumoral » et la réorientation au niveau national des objectifs de l'INCa vers la recherche de transfert commandent aux acteurs du CLARA de s'engager dans une réflexion commune. Celle-ci doit servir de tremplin à une mutation du Cancéropôle et à une nouvelle contractualisation avec les financeurs pour les années 2007-2011.

De même les puissants atouts des pôles de compétitivité Minalogic à Grenoble et Lyonbiopôle doivent-ils pouvoir aider à l'identification et au développement de projets authentiquement innovants et attractifs dans le domaine de la recherche cancer.

Sur ces axes :

- La recherche et l'établissement de la masse critique doivent être systématiquement encouragés et valorisés, – l'excellence scientifique fortement « boostée », y compris par une politique active d'attraction des meilleurs talents, et sans cesse évaluée dans un esprit de saine compétition à l'aune des standards internationaux les plus pertinents ;
- Les capacités adéquates de mobilisation, de management et d'animation du puissant réseau cancer en train de se structurer sous nos yeux doivent être

rassemblées et renforcées largement au-delà des frontières institutionnelles, mal adaptées aux enjeux de la globalisation et du métissage de tous les savoirs, et la gouvernance doit être revue et simplifiée, au risque réel de voir le réseau s'étouffer du fait de sa propre complexité.

Le CLARA, dans sa configuration modeste, veut s'inscrire dans cette ambition collective et œuvrer à l'atteinte de ces objectifs. Son action 2007 visera à participer pleinement au développement en cours. Les actions concrètes sur lesquelles, à des degrés divers, il est d'ores et déjà engagé, sont les suivantes :

- La finalisation au cours du 1er semestre 2007 d'un panorama des atouts de la recherche en cancérologie de l'interrégion ;
- Le soutien à la mise en réseau autour de la thématique Sciences Humaines et Sociales ;
- Le rapprochement avec le projet ÉTOILE ;
- L'accompagnement logistique aux équipes sélectionnées pour le montage de dossiers particuliers (appels à projets Ministère de la Recherche, Commission Européenne, Ministère de la Santé) ;
- La concrétisation de l'association avec le pôle RTRS « Synergie Lyon Cancer – Ciblage thérapeutique et échappement tumoral » d'un point de vue opérationnel et scientifique.

ANNEXES



ANNEXE 1 : PROJETS SÉLECTIONNÉS PAR L'INCa EN 2006

➤ "Projets libres de collaboration européenne"/mars 2006

- *The dependence receptor signaling pathway and tumor progression.*
Patrick Mehlen - CNRS, Centre Léon Bérard, Université de Lyon
50 k€ sur 2 ans
Génomique fonctionnelle - Lyon Est
- *Validation of apoptosis and cell cycle parameters as biomarkers for lung cancer early detection.*
Christian Brambilla - Inserm, Université Joseph Fourier
75 k€ sur 2 ans
Recherche clinique - Grenoble

➤ Post-doc/juin 2006

- *Étude de phase III multicentrique évaluant l'efficacité et la toxicité de l'imatinib chez des patients adultes porteurs de fibromatose agressive (AF) ne pouvant être traitée par une chirurgie ou une radiothérapie curative: définition de la réponse morphologique et identification des paramètres biologiques prédictifs de l'efficacité.*
Jean-Yves Blay - Inserm/Centre Léon Bérard/Hospices Civils de Lyon
40 k€ sur 1 an
Recherche clinique - Lyon Est
- *3ABrD: un nouveau facteur d'organisation de l'épigénome associé au cancer.*
Cécile Caron - Inserm
Génomique fonctionnelle - Grenoble
- *Rôle des récepteurs à dépendance dans les processus de cancérisation.*
Charles Dumontet - Inserm
Génomique fonctionnelle - Lyon Est, Grenoble
- *Étude évaluant l'intérêt de l'association cytologie-marqueurs moléculaires dans la stratégie diagnostique des tumeurs du rein de l'adulte.*
Christian Genin - CHU Saint-Étienne
80 k€ sur 2 ans
Recherche clinique - Saint-Étienne
- *Rôle de la nucléase Apollon, une protéine récemment découverte comme interagissant avec TRF2, dans la protection des télomères humains et la tumorigenèse.*
Éric Gilson - ENS
Génomique fonctionnelle - Lyon Sud
- *Recherche de transfert: incorporation de données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques dans le design et le suivi des essais cliniques*
François Gueyffier - Inserm
80 k€ sur 2 ans
Recherche clinique - Lyon Est

➤ "Projets libres"/juin 2006

- *CirBioCancer Circulating Free DNA in plasma as Biomarker for Cancer detection, progression and outcome.*
Alain Puisieux - Centre Léon Bérard
240 k€ sur 2 ans
CIRC - Lyon Est
- *Role of Autotaxin in breast cancer growth and metastasis.*
Olivier Peyruchaud - Inserm
390 k€ sur 2 ans
Lyon Est
- *Analysis of secreted and targeted proteins from non-small cell lung cancers for the identification of new seric biomarkers.*
Michel Seve - Université Joseph Fourier/Inserm
155 k€ sur 2 ans
Grenoble
- *Tumor targeting via genetically-modified cytotoxic t cells: A strategy for adoptive immunotherapy of leukemias*
Raphaël Rousseau - Centre Léon Bérard/Inserm
150 k€ sur 2 ans
Lyon Est, Grenoble

➤ "Cancer détection d'innovations"/juin 2006

- *Microbiocapteur pour la détection multiparamétrique quantitative de cellules tumorales.*
Claude Lambert - École nationale des Mines
100 k€ sur 1 an
Saint-Étienne
- *Un nouveau traitement anti-métastase du cancer du sein par inhibition de l'interaction netrin/récepteurs.*
Patrick Mehlen - CNRS
220 k€ sur 2 ans
Biothérapie - Lyon Est
- *Sonde endoscopique scintillante miniaturisée (endoscint).*
Olivier Tillement - Université Claude Bernard Lyon 1
150 k€ sur 18 mois
Lyon Est
- *Optimisation et validation de nouveaux inhibiteurs chimiques de la protéine kinase CK2.*
Claude Cochet - Inserm, CEA
150 k€ sur 2 ans
Biothérapie - Grenoble

➤ Doctorants/juin 2006

- *Modélisation numérique de l'angiogenèse au cours du processus cancéreux.*

Jean-Yves Scoazec - Inserm

Biothérapie - Lyon Est, Lyon Sud

- *Analyse comparée des politiques de lutte contre le cancer en France et en Grande-Bretagne.*

Monika Steffen - IEP Grenoble

58 k€ sur 3 ans

Santé publique - Grenoble

- *Rôles des systèmes oxydant et antioxydant (cSH) dans la réponse cellulaire tumorale à l'irradiation par photons et par ions légers: simulations numériques et mesures pour un modèle cellulaire de carcinome squameux ORL.*

Claire Rodriguez-Lafrasse - Université Claude Bernard Lyon 1

Lyon Est, Lyon Sud

➤ "Processus et perspectives de développements de la recherche clinique en oncologie" / juin 2006

- *Analyse sociologique de la participation des médecins à la recherche clinique. Une comparaison de trois essais multicentriques randomisés.*

Patrick Castel - CNRS/Centre Léon Bérard

142 k€ sur 2 ans

Santé publique - Lyon Est

➤ Protéomique & Cancer "Innovations et développement de nouvelles stratégies en protéomique pour la recherche de bio-marqueurs tumoraux"

- *Mining the hidden CSF proteome using a novel technique: equalization with ligand library beads: application to carcinoma-tous meningitis.*

François Berger - Inserm

70 k€ sur 1 an

Génomique fonctionnelle - Grenoble

➤ "Mieux comprendre pour mieux agir: les déterminants de survenue, de prise en charge et d'issue différentielles des cancers en France. Pour une observation partagée des cancers au niveau régional"

- *Registre du cancer de l'Isère Etude descriptive des déterminants de la prise en charge et de la répartition selon le stade au diagnostic des cancers du poumon en France en 2004: étude en population générale à partir de 2000 cas de 10 registres de cancers français.*

Patricia Delafosse

72 k€ sur 2 ans

Santé publique - Grenoble

➤ "Analyse économique de l'utilisation des molécules onéreuses en oncologie"

- *Analyse ex post et ex ante de la diffusion de molécules onéreuses en oncologie. Le cas des Taxanes dans le traitement du Cancer du sein.*

Marie-Odile Carrere

47 k€

Lyon Est

➤ "Plates-formes hospitalières - Amélioration de la qualité des soins et de l'accès aux innovations"

- **Jean-Paul Segade - CHU de Clermont Ferrand**

100 k€

Clermont Ferrand

- **Bernard Rousset - Hospices Civils de Lyon**

300 k€

Lyon Est

Pour plus de détails sur les projets listés ci-dessus, nous vous invitons à consulter le site web du CLARA, rubrique Recherche : www.canceropole-clara.com.

ANNEXE 2 : PROJETS PHRC

- *Recherche de facteurs génétiques prédisposant au myélome multiple*
C. Dumontet - Hospices Civils de Lyon (HCL)

- *Étude multicentrique fag-3: Traitement par carboplatine des patientes de plus de 70 ans atteintes de cancer avancé de l'ovaire: la vulnérabilité évaluée par une approche psycho-gériatrique et épigénétique (telomeres) est-elle prédictive De la tolérance et de la survie globale?*
G. Freyer - Hospices Civils de Lyon (HCL)

- *Application des techniques d'imagerie médicale à la chirurgie implantaire en oncologie dans le but de réduire l'invasivité des actes*

R. Gourmet - Centre Léon Bérard, Lyon

- *Validation d'un test de dépistage moléculaire du cancer différencié de la thyroïde par analyse du transcriptome sur matériel de cytoponction: Étude prospective*

B. Rousset - Hospices Civils de Lyon (HCL)

- *Tumeurs superficielles de la vessie: Signatures moléculaires de type histologique (phase de validation) et de pronostic (phase pilote) - Application immunohistologique*

A. Ruffion - Hospices Civils de Lyon (HCL)

- *Implantation et évaluation d'un programme d'éducation des patients, appliqué à la prise en charge de la fatigue en oncologie*

F. Chauvin - CHU de Saint-Étienne

ANNEXE 3: PROJETS RETENUS DANS LE CADRE DE LA PROCÉDURE STIC 2006 EN CANCÉROLOGIE

- *Évaluation médico-économique de la radiothérapie guidée par l'image 3D dans les cancers de la prostate.*

Coordonnateur médical: Dr Renaud de Crevoisier - Institut Gustave Roussy
Coordonnateur économique: Pr Marie-Odile Carrere - GRESSAC Lyon

ANNEXE 4: PROJETS EUROPÉENS

- **CONTICANET**

Jean-Yves Blay - Université Claude Bernard Lyon 1

9,5 M€ sur 5 ans
lancé en février 2006

- **ChildHope**

Raphaël Rousseau - Centre Léon Bérard, Lyon

3,2 M€ sur 4 ans
lancé en novembre 2006

- **HERMIONE**

Patrick Mehlen - Centre Léon Bérard, Lyon

2,4 M€ sur 3 ans
lancé en novembre 2006

- **P2P**

Yves-Jean BIGNON - Centre Jean Perrin

Clermont-Ferrand



ANNEXE 5: PROJETS FINANCÉS PAR L'ARC

➤ ALLOCATIONS JEUNES CHERCHEURS



- *Rôle de la voie de signalisation Wnt/b-caténine dans le développement tumoral de la cortico-surrénale.*

Bénéficiaire: Pierre Val - CNRS UMR 6547,

Université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand

Montant accordé: 40 800 €

- *Étude épidémiologique cosa (cancers de l'ovaire et du sein en auvergne): étude des polymorphismes géniques dans les cancers du sein sporadiques.*

Bénéficiaire: Lætitia Delort - Inserm U 484,

Clermont-Ferrand

Montant accordé: 15 000 €

- *Étude de l'acquisition et de l'expression de l'identité cellulaire au cours de la myogenèse chez la drosophile.*

Bénéficiaire: Lætitia Bataille - Inserm U 384,

Université Clermont-Ferrand 1

Montant accordé: 36 000 €

- *Application de nouvelles techniques de spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (SIRM) du proton au diagnostic, à la caractérisation et au suivi thérapeutique de tumeurs cérébrales.*

Bénéficiaire: Michaël Gottschalk - Inserm U 594, Université Grenoble 1, CHU Grenoble

Montant accordé: 22 800 €

- *Imagerie par résonance magnétique du volume sanguin pour la caractérisation de la néovascularisation dans les tumeurs cérébrales expérimentales et chez l'homme.*

Bénéficiaire: Adriana Teodora Barbacaru-Perles - Inserm U 594, Université Grenoble 1, CHU Grenoble

Montant accordé: 16 800 €

- *Les Nox (NADPH oxydases) nouveaux partenaires du vieillissement tissulaire: dynamique d'assemblage, structure et fonction.*

Bénéficiaire: Minh Vu Chuong Nguyen - Université Grenoble 1, CHU Grenoble

Montant accordé: 15 000 €

- *Des microtubules détyrosinés, quelles conséquences pour la cellule.*

Bénéficiaire: Fabrice Caudron - Inserm U 366, CEA, Grenoble

Montant accordé: 7 500 €

- *Recherche et développement d'inhibiteurs pharmacologiques de l'interaction entre les sous-unités de la protéine kinase oncogénique CK2.*

Bénéficiaire: Béatrice Laudet - Inserm E 0104, CEA, Grenoble

Montant accordé: 15 000 €

- *Développement d'une thérapie anti-angiogène et anti-tumorale utilisant les propriétés de la protéine à doigts de zinc TIS11b.*

Bénéficiaire: Séverine Planel - Inserm E0105, CEA, Grenoble

Montant accordé: 16 800 €

- *Identification du ligand d'un récepteur de la famille TGFbeta impliqué dans l'angiogenèse: ALK1 (Activin receptor-Like Kinase 1).*

Bénéficiaire: Laurent David - CEA, Grenoble

Montant accordé: 15 000 €

- *Kinésines et cancer: les inhibiteurs de kinésines humaines Eg5 et RabK6, avec les activités anti-mitotiques et anti-cancéreuses.*

Bénéficiaire: Sergey Tcherniuk - CNRS UMR 5075, Institut de Biologie Structurale Jean-Pierre Ebel, Grenoble

Montant accordé: 22 800 €

- *Rôle de la protéine paxilline dans l'organisation des podosomes, la dégradation de la matrice extracellulaire et l'invasion de cellules transformées par l'oncogène v-src.*

Bénéficiaire: Cédric Badowski - CNRS UMR 5538, Université Grenoble 1, Institut Albert Bonniot

Montant accordé: 15 000 €

- *Le variant d'histone macroH2A: rôle épigénétique et contrôle de la transcription.*

Bénéficiaire: Flore Mietton - Inserm U 309, Université Grenoble 1, Institut Albert Bonniot

Montant accordé: 15 000 €

- *Caractérisation fonctionnelle de 3A-Brd, un nouveau facteur testiculaire de remodelage de la chromatine anormalement exprimé dans des cancers.*
Bénéficiaire: Cécile Lestrat - Inserm U 309, Université Grenoble 1, Institut Albert Bonniot
Montant accordé: 7 500 €
- *Variants d'histones H2BFWT et macroH2A: de la structure à la fonction épigénétique.*
Bénéficiaire: Mathieu Boulard - Inserm U 309, Université Grenoble 1, Institut Albert Bonniot
Montant accordé: 15 000 €
- *Les Aurora kinases et leurs partenaires: cibles potentielles pour la thérapie anti-cancéreuse.*
Bénéficiaire: Nhung Hoang Thi My - Inserm U 309, Université Grenoble 1, Institut Albert Bonniot
Montant accordé: 15 000 €
- *Identification des mécanismes à l'origine de l'induction de l'apoptose par le facteur de transcription Sp1.*
Bénéficiaire: Emmanuelle Deniaud - Inserm U 503, Lyon
Montant accordé: 15 000 €
- *Propriétés fonctionnelles et modulation pharmaceutique de p53ser249, un mutant de p53 spécifiquement exprimé dans les carcinomes hépatocellulaires.*
Bénéficiaire: Hong Shi - CIRC, Lyon
Montant accordé: 9 800 €
- *Mécanismes moléculaires et rôle biologique de l'apoptose induite par DCC.*
Bénéficiaire: Céline Furne - CNRS FRE 2870, Centre Léon Bérard, Lyon
Montant accordé: 15 000 €
- *Implication des récepteurs à dépendance DCC et Unc5H1-4 dans le développement des cancers du sein.*
Bénéficiaire: Cécile Herbreteau - CNRS FRE 2870, Centre Léon Bérard, Lyon
Montant accordé: 36 000 €
- *Dynamique et régulation des assemblages nucléoprotéiques des télomères humains: fonctions de la protéine TRF2.*
Bénéficiaire: Simon Amiard - CNRS UMR 5161, ENS, Lyon
Montant accordé: 7 500 €
- *La neurofibromine contrôle-t-elle l'ostéofomation et l'ostéorésorption par un facteur de transcription central: ATF4?*
Bénéficiaire: Cyril Confavreux - Inserm U 403, Hôpital Edouard Herriot, Lyon
Montant accordé: 27 600 €
- *Rôle de la protéine CKIP-1 et de son isoforme CKIP-1p28 dans la différenciation musculaire régulée par P13-K.*
Bénéficiaire: Sabine Caussanel-Boude - CNRS UMR 5161, ENS, Lyon
Montant accordé: 7 500 €
- *Rôle des sémaphorines dans l'os et leur implication dans l'implantation des métastases osseuses.*
Bénéficiaire: Romain Dacquin - CNRS UMR 5161, ENS, Lyon
Montant accordé: 22 800 €
- *Identification de cibles transcriptionnelles directes des récepteurs aux rétinoïdes/réxinoïdes.*
Bénéficiaire: Ingrid Masse - CNRS UMR 5161, ENS, Lyon
Montant accordé: 36 000 €
- *Étude de l'invalidation conditionnelle de mTOR chez la souris dans le modèle du muscle squelettique.*
Bénéficiaire: Lætitia Mazelin-Bowyer - CNRS UMR 5161, ENS, Lyon
Montant accordé: 36 000 €
- *Mécanismes moléculaires d'activation/prolifération de lymphocytes B quiescents par EBV.*
Bénéficiaire: Cahora Medina-Palaszon - Inserm U 758, ENS, Lyon
Montant accordé: 22 800 €
- *Les pathologies thyroïdiennes à la lueur de l'évolution: étude de la voie thyroïdienne chez les Ursidae.*
Bénéficiaire: Marie Pages - CNRS UMR 5161, ENS, Lyon
Montant accordé: 15 000 €
- *Étude de l'activité oncogène de BARF-1 codé par le virus Epstein-Barr associé au cancer du nasopharynx: localisation de la protéine et implication sur le cycle cellulaire.*
Bénéficiaire: Emma Sakka - CNRS UMR 5537, Université Lyon 1
Montant accordé: 15 000 €
- *Identification des mécanismes impliqués dans la progression des tumeurs neuroendocrines digestives (TNED).*
Bénéficiaire: Jean-Claude Gevrey - Inserm U 45, Université Lyon 1
Montant accordé: 45 600 €
- *Évaluation d'une polythérapie ciblée sur les ostéoclastes dans le traitement des métastases osseuses du cancer du sein.*
Bénéficiaire: Céline Le Gall - Inserm U 664, Université Lyon 1
Montant accordé: 15 000 €
- *Exploitation des modèles de souris knock-out pour le gène de prédisposition aux néoplasies endocriniennes multiples de type 1: étude approfondie du rôle biologique et onco-suppressif du gène dans les cellules pancréatiques endocrines.*
Bénéficiaire: Jieli Lu - CNRS UMR 5201, Université Lyon 1
Montant accordé: 16 800 €
- *Rôle de la protéine onco-suppressive LKB1 dans les transitions épithélio-mésenchymateuses.*
Bénéficiaire: Karine Lefort-Leveques - CNRS UMR 5201, Université Lyon 1
Montant accordé: 45 600 €
- *Analyse des conséquences des mutations sur l'expression de gènes de prédisposition au cancer du sein.*
Bénéficiaire: Olga Anczukow-Camarda - CNRS UMR 5201, Université Lyon 1
Montant accordé: 7 500 €
- *Implication de la mise en conformation des tubulines dans les mécanismes de tumorigenèse et de chimiorésistance dans le cancer du sein.*
Bénéficiaire: Anne Beghin - Inserm U 590, Université Lyon 1
Montant accordé: 10 000 €
- *Étude du contrôle de la phosphorylation du résidu S1263 d'ACCA, site majeur d'interaction avec BRCA1.*
Bénéficiaire: Hind Ray-David - CNRS UMR 5201, Université Lyon 1
Montant accordé: 22 800 €
- *Recherche d'inhibiteurs et étude de leur mécanisme d'action sur ABCG2, un transporteur ABC impliqué dans la chimiorésistance des cellules cancéreuses.*
Bénéficiaire: Alexandre Pozza - CNRS UMR 5086, IBCP, Lyon
Montant accordé: 15 000 €
- *Perturbations provoquées de l'homéostasie du réticulum endoplasmique (RE) par interférence ARN: une approche thérapeutique du myélome multiple.*
Bénéficiaire: Anne-Sophie Michallet - Inserm U 404, Lyon
Montant accordé: 16 800 €
- *Interaction du gène PARP et des perturbateurs hormonaux environnementaux dans la tumorigenèse testiculaire.*
Bénéficiaire: Bénazir Siddeek - Inserm U 407, Lyon
Montant accordé: 7 500 €

- Étude de l'effet des lymphocytes T régulateurs CD4 + CD25 sur l'activité des anticorps anti-CD20 dans les lymphomes B.

Bénéficiaire: Roch Houot - Centre Hospitalier Lyon Sud
Montant accordé: 27 600 €

- Oncogènes et régulation de l'épissage alternatif des ARNs pré-messagers dans les cellules érythroleucémiques et au cours de la différenciation érythroïde.

Bénéficiaire: Rand Blaybel - CNRS UMR 5534, Université Lyon 1
Montant accordé: 16 800 €

- Développement de virus herpétiques oncolytiques ciblés pour traiter les carcinomes primaires du foie.

Bénéficiaire: Aldo Pourchet - CNRS UMR 5534, Université Lyon 1
Montant accordé: 14 400 €

➤ SUBVENTIONS FIXES (50 000 €)

- Mécanismes de la diversification et de la migration de cellules cardiaques et musculaires.

Bénéficiaire: Krzysztof Jagla - Inserm U 384, Université Clermont-Ferrand 1

- Reversion de la résistance au Tamoxifène et au Fulvestrant par modulation de la voie PI3K/Akt/mTOR dans le cancer du sein hormono-dépendant.

Bénéficiaire: Pascale Cohen - Inserm U 590, Université Lyon 1

- Caractérisation et fonction de protéines analogues aux intégrines chez l'amibe dictyostelium.

Bénéficiaire: François Letourneur - CNRS UMR 5086, IBCP, Lyon

- Les cellules régulatrices Tr1 induites par CD46: identification de molécules clés dans la mort, la différenciation et l'identification des Tr1.

Bénéficiaire: Mathias Faure - Inserm U 503, Hôpital Edouard Herriot, Lyon

- Rôle du TGF- β dans l'échappement des tumeurs au système immunitaire.

Bénéficiaire: Julien C. Marie - Inserm U 404, Lyon

- Exploitation des modèles de souris knock-out pour le gène de prédisposition aux néoplasies endocriniennes multiples de type 1: rôle biologique et oncosuppressif du gène dans les cellules endocrines pancréatiques et les tissus hormono-dépendants.

Bénéficiaire: Chang-Xian Zhang - CNRS UMR 5201, Université Lyon 1

- Mécanismes moléculaires de BCRP breast cancer resistance protein, un transporteur responsable de la chimiorésistance de cellules cancéreuses. Recherche d'inhibiteurs spécifiques.

Bénéficiaire: Attilio Di Pietro - CNRS UMR 5086, IBCP, Lyon

- Cancer du sein et métabolisme protéique: conséquences moléculaires et cellulaires de l'interaction de BRCA1 avec PAbP1, acteur majeur de la traduction.

Bénéficiaire: Nicole Dalla-Venezia - CNRS UMR 5201, Université Lyon 1

- Réseaux de signalisation intracellulaire et leurs dérèglements dans les progéniteurs myéloïdes: régulation et rôle des MAP kinases ERK1/2.

Bénéficiaire: Guy Mouchiroud - CNRS UMR 5534, Université Lyon 1

- Étude des modalités de fonctionnement du mécanisme de dégradation des ARN messagers porteurs d'un codon de terminaison de la traduction prématurée.

Bénéficiaire: Sylvie Mazoyer - CNRS UMR 5201, Université Lyon 1

- Implication de la protéine ABCC11 dans les mécanismes de résistance au 5-Fluorouracil et Méthotrexate des cancers du sein.

Bénéficiaire: Léa Payen - Inserm U 590, Université Lyon 1.

- Analyse génomique fonctionnelle de la région mélanome du poisson *Xiphosphorus*.

Bénéficiaire: Jean-Nicolas Volff - ENS, Lyon.

- Étude fonctionnelle *in vivo* du variant d'histone macroH2A: invalidation génique chez la souris.

Bénéficiaire: Philippe Bouvet - CNRS UMR 5161, ENS, Lyon

- Contrôle de la stabilité et de la taille des télomères chez la levure *Saccharomyces cerevisiae*.

Bénéficiaire: Michel Charbonneau - CNRS UMR 5161, ENS, Lyon

- Traitement des métastases hépatiques par ultrasons focalisés.

Bénéficiaire: Michel Rivoire - Institut Chirurgie Expérimentale, Centre Léon Bérard, Lyon

- Analyse fonctionnelle des gènes cibles et des partenaires de la protéine Twist1.

Bénéficiaire: Stéphane Ansieau - Inserm U 590, Centre Léon Bérard, Lyon

- Apoptose ciblée et immunité dans le cancer du sein: développement de stratégies thérapeutiques.

Bénéficiaire: Christophe Caux - Inserm U 590, Centre Léon Bérard, Lyon

- Dualité fonctionnelle du TGF- β au cours de la progression tumorale: modèle de l'adénocarcinome du pancréas.

Bénéficiaire: Laurent Bartholin - Inserm U 590, Centre Léon Bérard, Lyon

- Moteurs moléculaires humains et cancer II: validation de nouvelles cibles et optimisation des inhibiteurs existants.

Bénéficiaire: Frank Kozielski - CNRS UMR 5075, Institut de Biologie Structurale Jean-Pierre Ebel, Grenoble

- Contrôle épigénétique de la transcription et de la stabilité du génome par la formation RNAi-dépendante d'hétérochromatine.

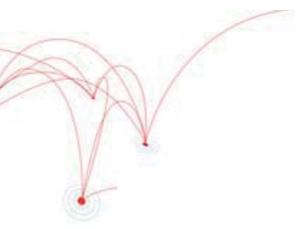
Bénéficiaire: André Verdel - Inserm U 309, Université Grenoble 1, Institut Albert Bonniot

- Contribution d'une régulation de l'acétylation des protéines aux fonctions suppressives de tumeur de p14ARF: implication dans la carcinogenèse bronchique.

Bénéficiaire: Sylvie Gazzeri - Inserm U 578, Université Grenoble 1, Institut Albert Bonniot

- Contribution des variations génétiques dans la région MHC du génome humain à la prédisposition au carcinome du nasopharynx.

Bénéficiaire: James D. Mac Kay - CIRC, Lyon



➤ SUBVENTIONS LIBRES

- *Étude fonctionnelle et structurale des récepteurs du leucotriène B4 pris comme nouvelles cibles thérapeutiques dans le cancer du pancréas*

Bénéficiaire: Laurence Serre - CNRS UMR 5075, Institut de Biologie Structurale Jean-Pierre Ebel, Grenoble
Montant accordé: 160 000 €

➤ FINANCEMENT D'ÉQUIPEMENTS DE RECHERCHE

- *Immunothérapie par vecteur bactérien vivant. Application au glioblastome et au mélanome.*

Bénéficiaire: Bertrand Toussaint - Université Grenoble 1
Montant accordé: 40 000 €

- *Contrôle épigénétique d'un programme de différenciation cellulaire par l'interférence ARN (RNAi) et l'hétérochromatine.*

Bénéficiaire: André Verdel - Inserm U 309, Université Grenoble 1, Institut Albert Bonniot
Montant accordé: 40 000 €

- *Échappement des cellules tumorales au système immunitaire et ciblage thérapeutique des cellules tumorales et de leur environnement immunologique.*

Bénéficiaire: Christophe Caux - Inserm U 590, Centre Léon Bérard, Lyon
Montant accordé: 50 000 €

Crédits photos :

Anatomie et Cytologie Pathologiques / Centre Léon Bérard (2, 19), Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes (4, 8, 11b, 28, 36, 37), Carlos da Costa / CG63 (5), Centre Léon Bérard (6), Jacques Léone / Grand Lyon (7, 18, 27), Evrard G. / Inserm (9h, 25), CEA / P. Stroppa (9b), CEA Grenoble (11h), Merck Santé (12h, 23, 24), MERISTEM Therapeutics (12b, 21), Depardieu M. / Inserm (13, 22b, 26), Centre International de Recherche sur le Cancer (14), Rochefort H. / Inserm (15), Le Doussal / Inserm (16), G. Salles (17), Université Joseph Fourier / Service Communication (20), Institut de Cancérologie de la Loire (21h).



NOS PARTENAIRES



Rhône-Alpes

RHÔNE
LE DÉPARTEMENT

GRANDLYON
communauté urbaine



LYONBIOPOLE



ACCÉLÉRATEUR D'AVANCÉES

CLARA - 60, AVENUE ROCKEFELLER - 69008 LYON - TÉL. +33 (0)4 37 90 17 10 - FAX +33 (0)4 37 90 27 03
infos@canceropole-clara.com - www.canceropole-clara.com

Sous l'égide de la Fondation Bullukian