

RAPPORT D'ACTIVITÉS 2007

CLARA

CANCÉROPÔLE LYON AUVERGNE RHÔNE-ALPES

ACCÉLÉRATEUR D'AVANCÉES

SOMMAIRE

Structuration

Une année de mouvements internes	P. 4
ProCan 2007 / 2010	P. 7
Nouvelles orientations et priorités	P. 13
Renforcement des liens avec les partenaires	P. 14
Du côté des plates-formes.....	P. 15

Animation scientifique

Premiers axes prioritaires	P. 28
Lancement des axes ProCan et des réseaux pathologiques	P. 30
Les Clubs	P. 31
Les 2 ^{èmes} Journées Scientifiques du CLARA.....	P. 33

Portefeuille de projets 2007

P. 34

Valorisation

P. 36

Ouverture

Ouverture à l'international	P. 40
Le CLARA affirme son positionnement	P. 42
Changer l'image du cancer	P. 43

Plan d'actions pour 2008.....

P. 44

Annexe - Financements acquis et affectations.....

P. 45

ÉDITO

Cela fait trois ans que la Fondation Léa et Napoléon Bullukian s'est engagée aux côtés de la communauté scientifique de l'inter-région Rhône-Alpes Auvergne dans son action pour la recherche sur le cancer à travers le CLARA, et au terme de ces trois ans, le bilan que l'on peut dresser est un bilan positif, dont le succès repose sur des équipes de recherche de qualité et une « Tête de Réseau » au service et à l'écoute de ces mêmes équipes.

Dans un environnement « recherche » particulièrement dense, l'équipe d'animation du CLARA s'emploie à favoriser le maillage entre les différentes équipes tout en veillant à ne pas alourdir une organisation déjà complexe. Faire émerger des Projets Structurants, coordonner les actions menées dans la recherche sur le cancer et les rendre lisibles sont les priorités que se sont fixées les animateurs du Cancéropôle dans le but de développer des synergies entre les forces vives de la recherche. Cette démarche est confortée par l'INCa qui, en renouvelant son soutien pour les trois années à venir, permet de faire du CLARA un pôle d'excellence en matière de recherche en cancérologie visible à l'échelle européenne.

Plus que jamais, la Fondation Léa et Napoléon Bullukian s'inscrit dans ce projet exaltant avec la volonté d'être un facilitateur pour tous ceux qui partagent cette démarche.

Jean-Pierre Claveranne, Président de la Fondation Léa et Napoléon Bullukian

Entre 2003 et 2007, le Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes (CLARA) s'est construit progressivement. De la mise en place de groupes de travail thématiques lors de la phase « émergence » entre 2003 et 2004, il est passé à la qualification, à la constitution et au financement, pour 45 millions d'euros, de sept plates-formes dédiées à des spécificités thématiques couvrant un large spectre (de la génomique fonctionnelle à l'épidémiologie et aux sciences humaines et sociales), et au soutien à la création de projets de recherche en cancérologie interdisciplinaires et porteurs d'avenir.

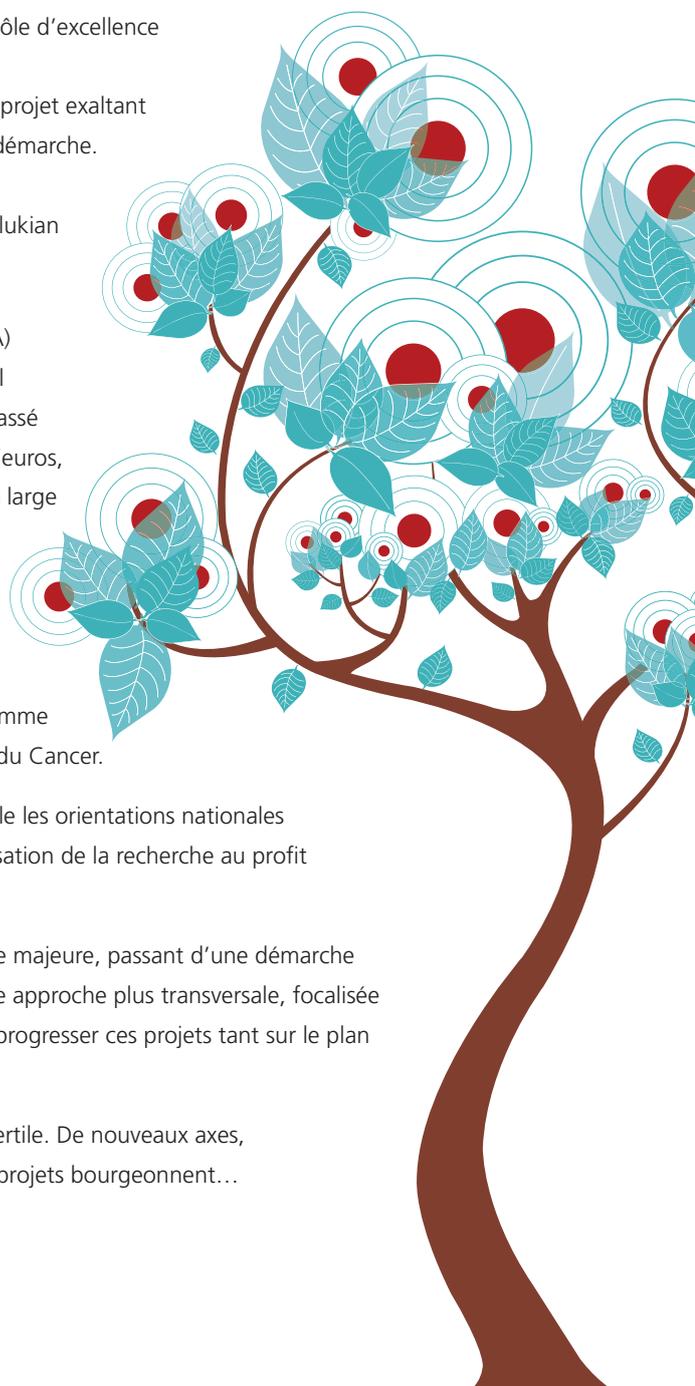
L'année 2007 constitue pour notre Cancéropôle une année charnière, marquée notamment par l'élaboration et le lancement du dossier Programme Cancéropôles 2007 / 2010 (ProCan), à la demande de l'Institut National du Cancer.

L'enjeu : définir une feuille de route articulant dans une cohérence globale les orientations nationales et interrégionales, avec un souci permanent de structuration et de valorisation de la recherche au profit de la lutte contre le cancer et, en premier lieu, des patients.

Le CLARA a connu au cours de l'année écoulée une évolution structurelle majeure, passant d'une démarche centrée sur le renforcement et la structuration de ses plates-formes à une approche plus transversale, focalisée sur les projets de recherche. L'objectif numéro un est désormais de faire progresser ces projets tant sur le plan qualitatif que sur le plan quantitatif.

Tel un arbre, le CLARA poursuit sa croissance, tirant profit d'un terreau fertile. De nouveaux axes, de nouveaux réseaux viennent étoffer son ramage, et déjà de nouveaux projets bourgeonnent...

Peter Pauwels, Délégué Général du CLARA



Structuration

UNE ANNÉE DE MOUVEMENTS INTERNES

Un nouveau Délégué Général

Mireille Guigaz, qui était Déléguée Générale du CLARA depuis janvier 2005, a été nommée ambassadrice, représentante permanente de la France auprès de l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO), à Rome.

Elle a quitté la Tête de Réseau fin août.

Nous la remercions pour son investissement au sein du CLARA pendant plus de deux ans, en particulier pour sa contribution à l'élaboration de la structure du Cancéropôle.

Peter Pauwels, Délégué Général adjoint du CLARA depuis septembre 2006, a été nommé Délégué Général par intérim à compter du 1^{er} septembre, avant d'être confirmé dans ses nouvelles fonctions par le Conseil d'Administration de la Fondation Léa et Napoléon Bullukian le 23 octobre.



Réflexion sur les orientations du CLARA

La période de transition au niveau de la direction du CLARA a donné lieu à une réflexion sur les orientations du Cancéropôle, menée par le Président du Comité des Financeurs, en coopération avec le Président de la Fondation Bullukian et les acteurs du réseau.

Une première réunion de brainstorming, qui a réuni à Lyon une douzaine d'acteurs seniors de la cancérologie régionale en juillet, a débouché sur une réunion plus large à Saint-Etienne, les 21 et 22 septembre.

Au cours de la première journée, les discussions avec les chercheurs ont notamment porté sur la nouvelle stratégie scientifique du CLARA, dans le cadre du programme ProCan (voir page 7), l'évolution de la gouvernance, les perspectives d'un nouveau contrat triennal avec les collectivités locales, l'amplification du dispositif Preuve du Concept, l'accompagnement de la mise en place et de l'exploitation des plates-formes, et le programme des 3^{èmes} Journées Scientifiques.

La deuxième matinée a été consacrée à la présentation devant les directions des institutions partenaires du CLARA de la nouvelle gouvernance, des nouveaux axes fédérateurs de recherche et des enjeux pour la période 2008 / 2011.



Saint-Etienne, 22 septembre 2007



Mise en place d'une direction scientifique collégiale

L'une des évolutions majeures, à l'issue de cette période de réflexion, a été la mise en place d'une direction scientifique collégiale, matérialisée par le nouveau « Comité de Pilotage Scientifique ».

Le Comité de Pilotage Scientifique du CLARA (CPS)

rassemble les responsables des axes thématiques et des réseaux pathologiques, ainsi que des représentants de l'industrie, des institutions académiques et des pôles de compétitivité. Il se substitue à l'ancien Club des Académiques.

Au sein du CPS, un Bureau assure la gestion scientifique du CLARA. Ses missions sont les suivantes :

- Définition de la stratégie scientifique du CLARA ;
- Mise en œuvre du programme ProCan 2007 / 2010 ;
- Lien avec le Conseil Scientifique ;
- Arbitrage entre financements et objectifs scientifiques ;
- Organisation des Journées Scientifiques.

Il est prévu 2 à 3 réunions par an pour le Comité dans son ensemble et 7 à 8 réunions par an pour le Bureau.



Composition du Bureau du CPS

- François Berger – Grenoble, CHU
- Yves-Jean Bignon – Clermont-Ferrand, Centre Jean Perrin
- Jean-Yves Blay – Lyon, Centre Léon Bérard
- Christian Brambilla – Grenoble, Institut Albert Bonniot
- Dominic Cellier – Lyon, Merck Santé
- Jean Chabbal – Grenoble, CEA
- François Chauvin – Saint-Etienne, Institut de Cancérologie de la Loire
- Patrice Marche – Grenoble, Institut Albert Bonniot
- Patrick Mehlen – Lyon, Centre Léon Bérard
- François Pons – Grenoble, Cogenics
- Alain Puisieux – Lyon, Centre Léon Bérard
- Gilles Salles – Lyon, CH Lyon Sud
- Véronique Trillet-Lenoir – Lyon, CH Lyon Sud
- Marie-Paule Vasson – Clermont-Ferrand, Université d'Auvergne
- Peter Pauwels – CLARA
- Laurent Lévy – CLARA

Remaniement de la gouvernance

Au-delà de la nécessité de définir une stratégie scientifique collective et partagée, de nombreux acteurs et partenaires du CLARA ont manifesté le souhait de simplifier la gouvernance. Ainsi, de nouvelles instances ont été créées, avec le souci de répondre à plusieurs objectifs : intégrer les intérêts de toutes les composantes du réseau, optimiser la prise de décisions clés pour le fonctionnement du CLARA, et favoriser l'adhésion de tous.

Le Comité d'Orientation Stratégique - remplace l'ancien Comité de Pilotage et l'ancien Conseil d'Orientation

Il fixe les grandes orientations du CLARA et valide ce qui va être soumis aux assemblées délibérantes.

Il rassemble les responsables des collectivités publiques et des institutions académiques partenaires du CLARA, ainsi que des représentants des industriels et des associations de patients.

Le Comité Exécutif - remplace l'ancien Comité des Financeurs

Il met en œuvre ce qui a été décidé par le Comité d'Orientation Stratégique, valide et répartit les financements et clarifie les différences de règlements financiers.

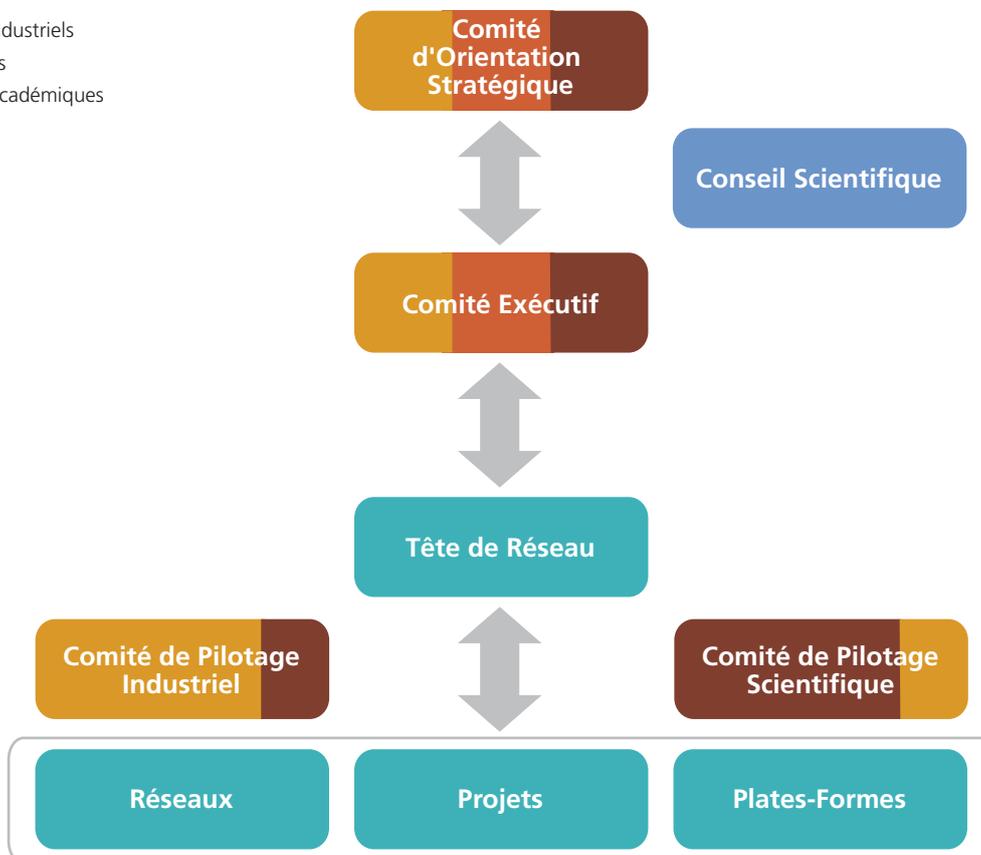
Il rassemble des représentants de collectivités publiques, d'établissements hospitaliers et d'institutions académiques.

Le Comité de Pilotage Industriel

En parallèle du Comité de Pilotage Scientifique, un Comité de Pilotage Industriel représente désormais les intérêts du Club des Industriels du CLARA.

Une réflexion est en cours pour fusionner le Conseil Scientifique du CLARA avec celui de la Fondation de Coopération Scientifique Synergie Lyon Cancer.

- Acteurs Industriels
- Financeurs
- Acteurs Académiques



La gouvernance du CLARA

PROCAN 2007 / 2010

L'INCa a renouvelé en 2007 son soutien au CLARA, lui attribuant une somme de 3,6 M€ pour les 3 ans à venir. Retour sur l'événement phare de l'année...

Un nouvel appel à projets

En 2003, les Ministères de la Recherche et de la Santé ont lancé un appel à projets **Emergence des Cancéropôles**, avec une enveloppe de 16,5 M€ sur la période 2003 / 2007, qui a débouché sur la création de sept cancéropôles sur le territoire français. L'objectif de cette première phase était de mettre en place des infrastructures technologiques et scientifiques.

Au printemps 2007, l'INCa lance un appel à projets dit de « refondation » des cancéropôles baptisé **Programme Cancéropôles 2007 / 2010 (ProCan)**, avec à la clé un financement global de 26,5 M€. Destiné à poursuivre et conforter l'élan de 2003, cet appel à projets est centré sur la remise à jour de la stratégie scientifique des cancéropôles, le renforcement de leurs moyens technologiques, et la définition de nouvelles actions de structuration et d'animation scientifiques.

La commission mise en place par l'INCa pour l'évaluation du CLARA comprend des personnalités scientifiques extérieures à l'Institut (A. Bernard, L. Buscail, M. Marty, N. Milpied, J. Pouysségur) et des représentants de l'INCa (F. Calvo, F. Amalric, S. Le Riscousse).

Le dossier ProCan comporte deux volets : le bilan de l'activité scientifique entre 2003 et 2007 et le projet stratégique pour la période 2007 / 2010. Les principaux éléments d'appréciation sont la production scientifique réalisée, la qualité et la faisabilité du projet stratégique 2007 / 2010, le potentiel de valorisation et les applications.



Conclusions du Rapport du Comité d'Audit de l'INCa - audit des 11/12 juin 2007

Tous les membres du Comité ont relevé l'excellence de la gouvernance du CLARA, l'intégration des forces académiques de recherche et de soins avec les acteurs industriels et les collectivités régionales. Voilà enfin un Cancéropôle qui montre ses équipes de recherche de pointe (exemple du RTRS Synergie Lyon Cancer), contrastant avec le projet d'émergence de 2003.

Points forts

- Excellente gouvernance adossée à un Conseil Scientifique international de qualité ;
- Création du RTRS, moteur de la dynamique de la recherche translationnelle de qualité (fusionner les Conseils Scientifiques du RTRS et du CLARA donnerait plus de clarté) ;
- Equipes de recherche fondamentale de calibre international ;
- Réfléchir à la création d'un Centre Biologie du Cancer (Gouvernance CNRS, Inserm, Centre Léon Bérard, Université) pour donner au CLARA une meilleure visibilité internationale (cœur du RTRS) ;
- Potentiel d'innovation technologique (en particulier nanotechnologies, imagerie, physicochimie, protéomique) excellent ;
- Dispositif « Preuve du Concept » excellent, à maintenir ;
- Excellent effort d'intégration du pôle académique avec le pôle industriel.

Faiblesses

- Mis à part les projets du RTRS, on perçoit un manque de visibilité de projets de recherche innovants ;
- Partir des équipes de valeur pour faire émerger l'innovation et non des plates-formes ;
- Vu le nombre d'équipes et de chercheurs sur le territoire du CLARA, on voudrait voir plus de succès par rapport aux demandes dans le cadre des Appels à Projets INCa ;
- Le CLARA est impliqué au niveau européen, mais pas à la hauteur attendue de son potentiel Recherche.



Les nouvelles subventions attribuées au CLARA, pour un montant total de 3,6 M€ sur 3 ans, sont destinées à soutenir la structuration de la recherche. Elles permettront au Cancéropôle de confirmer son ancrage par pôles d'excellence, de renforcer l'animation scientifique et de favoriser l'émergence de projets structurants.

Ce budget sera réparti en priorité entre les 6 axes prioritaires (entre 300 et 600 k€ par axe) ; une aide a également été fléchée sur le développement des réseaux pathologiques (environ 40 k€ par réseau).

Une nouvelle stratégie scientifique pour 2007 / 2010

La nouvelle stratégie matricielle, orientée par les équipes de recherche, s'appuie sur les programmes structurants présents en Rhône-Alpes / Auvergne, territoire du Cancéropôle : le pôle de compétitivité Lyonbiopôle, le pôle grenoblois des nanotechnologies appliquées aux sciences de la vie, le RTRS Synergie Lyon Cancer, le Centre International de Recherche sur le Cancer et le projet d'hadronthérapie ETOILE. Ils constituent un fondement à partir duquel vont se renforcer les six axes prioritaires de la recherche sur le cancer :

- **Axe I : Nanotechnologies, Imagerie et Cancer**
- **Axe II : Infections et Cancer**
- **Axe III : Nutrition et Cancer**
- **Axe IV : Epidémiologie, Sciences Humaines et Sociales, Education du Patient et Organisation des Soins**
- **Axe V : Ciblage Thérapeutique, Modélisation et Recherche Clinique**
- **Axe VI : Echappement Tumoral.**

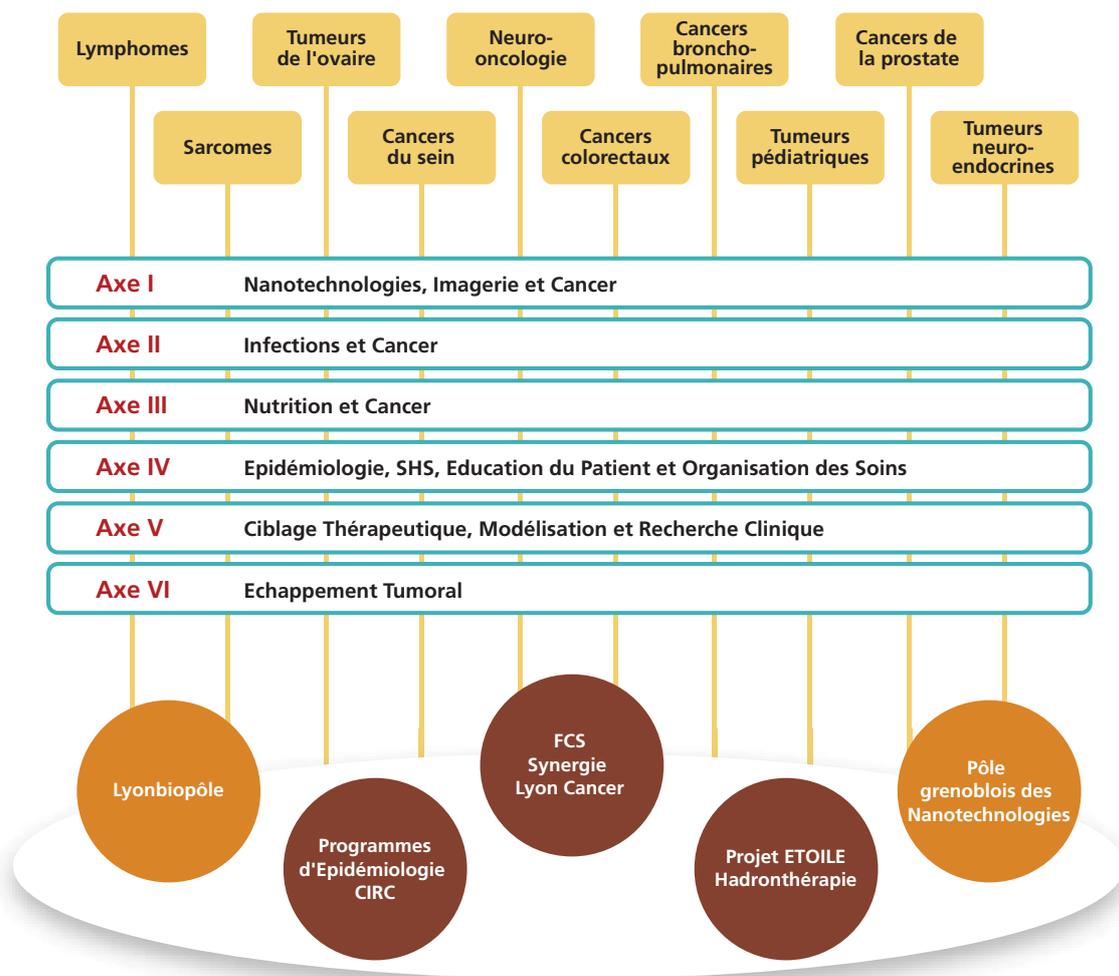
Parallèlement à l'instauration de ces six axes, afin de renforcer le potentiel de recherche, le CLARA a lancé un programme de structuration et d'animation des activités de recherche par pathologies. En regroupant l'ensemble des acteurs ayant une activité importante autour d'une tumeur spécifique ou pour lesquels cette tumeur constitue un modèle d'étude pertinent, ces réseaux ont vocation à favoriser les interactions entre les acteurs et à faire émerger de nouveaux projets.

Dans un premier temps, l'objectif est de donner aux acteurs impliqués dans la recherche fondamentale et clinique l'opportunité de présenter les thématiques de recherche qu'ils ont développées et la stratégie qu'ils envisagent dans leur domaine. Concrètement, il s'agit de donner une vision globale et complète des outils disponibles, afin de favoriser les coopérations entre les différents établissements de l'inter-région et d'optimiser l'utilisation des plates-formes. A terme, cette démarche vise à augmenter la masse critique des équipes sur une pathologie donnée, permettant de travailler de façon plus coordonnée sur des projets de plus grande envergure, et de raccourcir le temps nécessaire pour tester de nouvelles méthodes de diagnostic et de traitement pour le patient.

Fin 2007, quatre réseaux ont démarré leur structuration :

- **Neuro-oncologie transversale**, porté par Jérôme Honnorat ;
- **Tumeurs neuro-endocrines**, porté par Jean-Yves Scoazec ;
- **Oncologie pédiatrique**, porté par Raphaël Rousseau ;
- **Tumeurs de l'ovaire**, porté par Isabelle Ray-Coquard.

Dans le cadre du programme ProCan, cette initiative va s'amplifier et sera déclinée autour de six autres pathologies : **lymphomes** (Gilles Salles), **sarcomes** (Jean-Yves Blay), **cancers du sein** (Thomas Bachelot), **cancers colorectaux** (Jean-Christophe Saurin), **cancers broncho-pulmonaires** (Elisabeth Brambilla), **cancers de la prostate** (Laurent Guy).



Six axes fédérateurs de recherche

Axe I : Nanotechnologies, Imagerie et Cancer

Coordonnateurs : François Berger, Marc Janier

Les objectifs de cet axe sont les suivants :

- Favoriser l'accès aux micro et nanotechnologies : miniaturisation, modification de surface, microfluidique, nanoparticules ;
- Développer des méthodes d'imagerie et d'accroissement de contraste ;
- Mettre en place des outils d'analyse biologique innovants, du diagnostic *in vitro* à l'imagerie moléculaire ;
- Participer au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques moléculaires ;
- Développer des programmes de recherche en nanotoxicologie ;
- Etudier l'impact social, économique et éthique de ces nouvelles approches.



L'utilisation des nanotechnologies doit permettre de disposer de nouveaux outils pour détecter, caractériser et traiter la maladie tumorale de façon plus précoce et moins invasive, au stade moléculaire. Il s'agit à la fois de mieux comprendre les mécanismes de l'oncogenèse et de développer de nouvelles thérapies, plus ciblées.



Axe II : Infections et Cancer

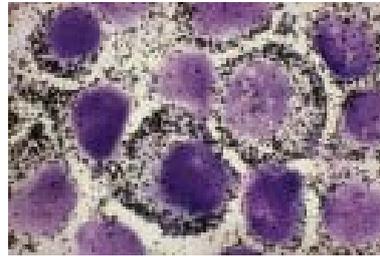
Coordonnateurs : Fabien Zoulim, Patrice Marche

Les cancers causés par ou associés à des infections représentent 15 à 20 % des cancers dans le monde. Ils constituent donc un fléau majeur pour la santé publique. Il s'agit notamment du cancer du foie, avec les virus des hépatites B (VHB) et C (VHC), du cancer cervical, avec les virus des papillomes humains (VPH), des lymphomes, avec le virus Epstein-Barr (EBV), des leucémies, avec le virus de la leucémie adulte (HTLV-1), du sarcome de Kaposi, avec le virus herpès humain 8 (HHV8) et du cancer gastrique, causé par la souche bactérienne *Helicobacter pylori*.

Deux thèmes prioritaires ont été définis pour cet axe :

- La réponse immunitaire dans les cancers et les infections ;
- Les mécanismes moléculaires de la transformation cancéreuse.

Ils seront complétés par une action transversale visant à développer des applications diagnostiques et thérapeutiques pour la prévention et le traitement des cancers.



Axe III : Nutrition et Cancer

Coordonnateurs : Marie-Paule Vasson, Martine Laville

L'axe Nutrition et Cancer a pour finalité de développer une recherche transdisciplinaire associant des équipes fondamentalistes et cliniques, favorisant ainsi le transfert des avancées de la recherche à la prise en charge clinique du patient. Ce projet, qui combine nutrition, cancérologie, physiologie intégrative et génétique, ambitionne de donner plus d'assise scientifique aux recommandations nutritionnelles émises dans le cadre d'une politique de prévention à l'échelle nationale voire internationale.

Le projet scientifique se décline en deux volets :

- Identifier les nutriments susceptibles de limiter la survenue des cancers hormonodépendants (sein, prostate) et caractériser leurs mécanismes d'action par des approches moléculaires ;
- Comprendre les liens entre obésité et cancérogenèse mammaire et élaborer des stratégies de prévention nutritionnelle.

Axe IV : Epidémiologie, Sciences Humaines et Sociales, Education du Patient et Organisation des Soins

Coordonnateurs : Franck Chauvin, Nadine Bossard

Les objectifs de cet axe sont les suivants :

- Favoriser l'interaction entre différents domaines (les études épidémiologiques, les sciences humaines et sociales, les pratiques des soins et l'éducation du patient) pour faire bénéficier les patients de l'ensemble des connaissances produites par ces disciplines, classiquement cloisonnées ;
- Développer la recherche dans des spécialités abordant peu la problématique de la cancérologie ;
- Identifier des thèmes de recherche transversaux aux différentes disciplines prenant en compte les évolutions de la maladie cancéreuse (chronicisation, vieillissement des patients, rationalisation des ressources, développement de la prévention...).

Le projet scientifique se décline en quatre thèmes :

- Epidémiologie du Cancer ;
- Sciences Humaines et Sociales et Cancérologie ;
- Information et Education du Patient ;
- Ingénierie Hospitalière et Cancérologie.



Axe V : Ciblage Thérapeutique, Modélisation et Recherche Clinique

Coordonnateurs : Véronique Trillet-Lenoir, Alain Leizorovicz, Yacine Merrouche

Cet axe est centré sur le transfert réciproque des innovations entre la recherche fondamentale et la pratique clinique, dans le cadre d'essais cliniques et du développement de modèles prédictifs.

Trois thèmes sont abordés :

- L'évaluation biologique de la cible moléculaire pendant le traitement et l'innovation thérapeutique ;
- La modélisation numérique thérapeutique et l'application de la théorie modèle-effet ;
- La recherche clinique.

Cet axe se focalisera notamment sur la mise en place d'un « guichet unique » en cancérologie pour les études de phase I-IIa ciblés sur des pathologies et de développement précoce de médicaments. Ceci permettra de renforcer la visibilité et l'efficacité de l'inter-région dans ce domaine, en particulier auprès des industriels, et de favoriser les synergies entre les équipes cliniques, de pharmacogénomique et de pharmacologie clinique. La première action dans ce sens sera le recensement des activités et des compétences, en complément de la revue des équipes de phases I-II-III déjà effectuée par la PARCC-ARA*, avec production d'un support de communication à l'attention des industriels.

* PARCC-ARA = Plate-forme d'Aide à la Recherche Clinique en Cancérologie – Auvergne Rhône-Alpes.



Axe VI : Echappement Tumoral

Coordonnateur : Patrick Mehlen

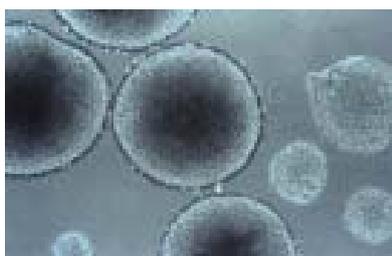
Cet axe a vocation à étendre la problématique de la Fondation de Coopération Scientifique (FCS) Synergie Lyon Cancer, centrée sur Lyon, aux autres villes du territoire du CLARA, à savoir Grenoble, Saint-Etienne et Clermont-Ferrand.

Il vise à explorer les moyens de rétablir des mécanismes physiologiques de sauvegarde cellulaire et de réponse immunitaire, dans l'objectif de prévenir la dissémination métastatique et la résistance aux traitements. Il se focalise sur deux thèmes :

- Contrôle de la survie cellulaire, apoptose et sénescence ;
 - Immunosurveillance et échappement tumoral ;
- qui sont développés par des modèles en amont ainsi que dans des modèles physiopathologiques au plus proche des tumeurs humaines.

Il s'agit d'intensifier la mise au point de ces modèles précliniques pour permettre le criblage de cibles tumorales et de molécules thérapeutiques.

A noter que la volonté forte d'intégration entre Synergie Lyon Cancer et le CLARA se traduit également par la présence des porteurs de la FCS Alain Puisieux et Gilles Salles au sein du Comité de Pilotage Scientifique du CLARA, au même titre que les porteurs des axes ProCan, et par l'accueil dans les locaux du Cancéropôle du nouveau Directeur de la Fondation, Michael Courtney. En parallèle, le CLARA siège en tant que partenaire au Conseil d'Administration de la FCS.



Recensement des équipes

Dans le cadre de la redéfinition de sa stratégie scientifique, le CLARA a procédé fin 2007 à un travail de recensement des équipes de recherche fondamentale et clinique de son territoire impliquées dans des problématiques Cancer en lien direct avec ses six axes prioritaires et ses réseaux pathologiques.

Fin 2007, on dénombre 133 équipes académiques et 82 services cliniques parmi les acteurs du CLARA.

La liste des équipes académiques et cliniques du CLARA est en ligne sur le site web www.canceropole-clara.com

Répartition géographique

Ville	Nombre d'équipes académiques	Nombre de services cliniques
Lyon	72	45
Grenoble	38	14
Saint-Etienne	8	13
Clermont-Ferrand	15	10

Répartition par axes ProCan

Axe	Nombre d'équipes académiques	Nombre de services cliniques
Nanotechnologies, Imagerie et Cancer	38	27
Infections et Cancer	28	9
Nutrition et Cancer	11	9
Epidémiologie, SHS, Education des Patients et Organisation des soins	19	8
Ciblage Thérapeutique, Modélisation et Recherche Clinique	16	30
Echappement Tumoral	44	16

NB : Des équipes et services cliniques sont parfois présents au sein de plusieurs axes.

Ont été recensées ci-dessus les équipes répondant à l'un au moins des critères suivants :

- L'équipe a été impliquée dans l'élaboration de la stratégie ProCan 2007 / 2010 évaluée par l'INCa en juin 2007 ;
- L'équipe a déposé un projet dans le cadre des appels à projets INCa en 2007 ;
- L'équipe a été identifiée dans le cadre du document « Highlights in Cancer Research in Rhône-Alpes Auvergne » réalisé par le CLARA en 2007 (voir page 40) ;
- Un chercheur de l'équipe a participé à une réunion d'animation d'un axe ou d'un réseau pathologique ProCan. ●

NOUVELLES ORIENTATIONS ET PRIORITÉS

Une triple logique

La nouvelle stratégie scientifique définie par le CLARA s'inscrit dans le cadre d'une triple logique :

1. Au niveau national

Mettre en œuvre le programme ProCan d'animation scientifique et de structuration de la recherche, en relation avec l'Institut National du Cancer.

2. Au niveau de l'inter-région Rhône-Alpes / Auvergne

Consolider les interfaces avec les pôles d'excellence régionaux et mettre en valeur le potentiel de recherche interrégional.

Centrée sur la valorisation de la recherche en cancérologie, la négociation d'un nouveau contrat triennal avec les collectivités locales a pour objets, entre autres, une amplification du programme Preuve du Concept dans le cadre d'un partenariat avec Lyonbiopôle, la mise en place d'un nouveau dispositif Cancer Nano Transfert avec le pôle grenoblois des nanotechnologies, pour appuyer le développement d'applications de nano médecine dans le domaine du cancer, et le lancement d'un projet d'épidémiologie structurant pour l'inter-région.

3. Au niveau du réseau CLARA

Améliorer le nombre et la qualité des réponses aux appels à projets de l'INCa pour augmenter la part de réussite au niveau national.

Dans ce contexte, la feuille de route du CLARA pour la période 2007 / 2010 s'articule autour de quatre volets opérationnels :

- L'animation scientifique du réseau et la structuration de la recherche interrégionale ;
- L'incitation et l'appui aux projets de recherche, en particulier via la construction de programmes structurants ;
- Le soutien à la valorisation économique de la recherche ;
- La promotion du potentiel de recherche et de l'expertise en cancérologie de l'inter-région.

Consolider les liens avec le projet ETOILE

En février 2007, le Ministère de la Santé a confirmé l'implantation à Lyon du premier centre national d'hadronthérapie et s'est engagé à apporter à ce projet 1,25 M€ par an sur la période 2007 / 2010.

Autour du futur centre de traitement, le projet ETOILE (Espace de Traitement Oncologique par Ions Légers dans le cadre Européen) présente également un programme de recherches pluridisciplinaires centré sur l'hadronthérapie. Des interfaces pourront être développées entre ce programme et celui du CLARA au niveau de plusieurs axes ProCan :

- Dans le cadre de l'axe V, on s'efforcera de modéliser l'approche hadronthérapie, avec l'aide de la PARCC-ARA*, pour faciliter la décision thérapeutique (radiothérapie conventionnelle, protonthérapie, hadronthérapie par ions carbone ou encore thérapie croisée avec un "boost" d'ions carbone).
- Dans le cadre de l'axe VI, des recherches communes pourront permettre d'identifier les tumeurs candidates au traitement par l'hadronthérapie, notamment celles qui sont radio-résistantes.
- L'axe IV pourra se pencher sur la sélection des patients et la gestion du flux de ces patients dans le Centre ETOILE.

Le programme ETOILE - Centre et Recherches - est présent au sein du Comité de Pilotage Scientifique du CLARA en la personne du Pr Jacques Balosso, son Directeur.



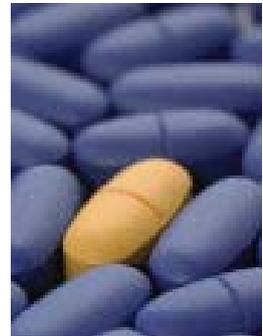
* PARCC-ARA = Plate-forme d'Aide à la Recherche Clinique en Cancérologie – Auvergne Rhône-Alpes.

Accentuer le rôle des industriels au sein du CLARA

Dès le départ, le CLARA s'est engagé activement dans une démarche qui vise à encourager la valorisation clinique et industrielle des innovations thérapeutiques au bénéfice des patients. Elle implique d'associer étroitement l'industrie aux projets du réseau CLARA et de soutenir les collaborations entre chercheurs, cliniciens et industriels.

Afin de renforcer le rôle des industriels, les représentants des entreprises sont associés à temps zéro à la définition des orientations stratégiques du Cancéropôle, ainsi qu'au montage de projets d'envergure. Ceci permettra une meilleure prise en compte des besoins des industriels et facilitera leur connexion avec la recherche fondamentale, translationnelle et clinique.

Enfin, le renforcement des projets collaboratifs mobilisant des acteurs publics et privés sera concrétisé par la poursuite et l'élargissement du dispositif « Preuve du Concept » (voir pages 36 à 38).



RENFORCEMENT DES LIENS AVEC LES PARTENAIRES

Relations avec la Fondation Bullukian

Poursuivant leur collaboration fructueuse, le CLARA et la Fondation Léa et Napoléon Bullukian ont vu leurs liens se renforcer en 2007 à plusieurs niveaux.

Ainsi, la Fondation a mis à disposition du CLARA Mme Elisabeth Ogier-Buratti, comptable et contrôleuse de gestion au sein de la Fondation Bullukian, afin d'assurer d'une part le suivi des conventions de financement de la Tête de Réseau contractées avec les collectivités locales et l'INCa, et d'autre part la gestion de la trésorerie du Cancéropôle.

Parallèlement, des échanges réguliers avec le Président de la Fondation, le Professeur Jean-Pierre Claveranne, ont permis d'aller dans le sens d'un partage d'expérience pour le suivi et l'accompagnement de la mise en œuvre du programme ProCan 2007 / 2010.



Relations avec les financeurs

Les collectivités territoriales (Région Rhône-Alpes, Département du Rhône, Grand Lyon, Département de la Loire, Saint-Étienne Métropole, Région Auvergne, Clermont Communauté, Départements du Puy-de-Dôme, de l'Allier, du Cantal et de la Haute-Loire) et l'Etat (dont l'INCa) ont activement soutenu l'émergence et la maturation du CLARA : un total de 80,5 M€* ont été délibérés sur la période 2003 / 2007. Les collectivités territoriales ont délibéré 44,4 M€, dont 36,4 M€ sont consacrés aux plates-formes du CLARA. Quant à l'Etat, il a attribué 29,2 M€* dans le cadre du CLARA, dont 18,8 M€ sont consacrés à des projets de recherche dans le cadre d'appels à projets compétitifs.

Tout au long de l'année, de nombreux échanges avec les financeurs auvergnats, en particulier Clermont Communauté, la Région, la Préfecture et l'Université d'Auvergne (maître d'ouvrage des financements des collectivités auvergnates dans le cadre du CLARA) ont eu pour objectif de revoir et d'optimiser les modalités de financement de la plate-forme clermontoise.

* Ces montants excluent les financements attribués dans le cadre des appels à projets PHRC et STIC – 1,8 M€ en 2007.



Lors de sa séance du 15 novembre, le Comité des Financeurs du CLARA a affirmé sa volonté de poursuivre son soutien au Cancéropôle au-delà de 2007. Faisant le constat que les collectivités ont largement investi dans la mise en place des plates-formes du CLARA depuis 2003, il a proposé que les collectivités focalisent désormais leur soutien sur la Tête de Réseau et ses missions d'animation scientifique, d'accompagnement à l'émergence de projets de recherche et de transfert, de management administratif et financier, et de financement de programmes ciblés complémentaires de ceux de l'Etat et de l'INCa, comme le dispositif Preuve du Concept.

Les collectivités finançant déjà la Tête de Réseau (Grand Lyon, Département du Rhône, Région Rhône-Alpes) sont appelées à poursuivre leur soutien à hauteur au moins équivalente ; les collectivités de l'Isère, de la Loire et de l'Auvergne sont invitées à les rejoindre dès 2008.

La Tête de Réseau a notamment engagé des échanges dans ce sens avec les trois collectivités territoriales de l'Isère (Ville de Grenoble, Métro, Département) à la fin de l'année.



[Voir en annexe les Financements acquis et affectations - pages 45 à 50](#)

DU CÔTÉ DES PLATES-FORMES

La plupart des plates-formes ont poursuivi leur mise en place au cours de l'année 2007 et sont entrées en phase opérationnelle. Elles seront finalisées fin 2008, avec une exception pour la plate-forme de Saint-Etienne, la construction du Centre Hygiène devant démarrer en 2009.

Monitoring

En accord avec le Comité des Financeurs et le Comité d'Orientation du CLARA, la Tête de Réseau a travaillé depuis fin 2006 à la mise en place d'un dispositif de monitoring des plates-formes. Il a été élaboré et mis en œuvre en étroite concertation avec un groupe de travail comprenant les représentants des établissements gestionnaires et des collectivités partenaires de ces plates-formes. Ce dispositif comprend d'une part un tableau de bord et d'autre part une charte commune des plates-formes du CLARA.

Les tableaux de bords des plates-formes ont pour objectif de donner aux instances du CLARA une vision globale des principales avancées ou éventuelles difficultés liées à leur mise en place et à leur fonctionnement, et d'aider à mettre en valeur leurs retombées. Ils ont été testés début 2007 sur 3 sites pilotes : Lyon Est / Centre Léon Bérard, Lyon

Sud et Grenoble, avant d'être étendus aux autres plates-formes au cours de l'année (excepté le Pôle Auvergne du Cancéropôle).

La charte commune des plates-formes du CLARA a été élaborée début 2007 et s'inspire, en la simplifiant, de la charte nationale des plates-formes « RIO ». Son objectif est de récapituler les principes clés communs de management des plates-formes, tels que la mise en place de Comités de Pilotage intégrant la Tête de Réseau du CLARA, l'élaboration de règlements intérieurs précisant notamment les modalités d'accès aux plateaux partagés, et la réalisation d'études d'impact économique. L'adoption "officielle" des différentes chartes passe par leur annexion aux conventions de financement entre les collectivités et les établissements gestionnaires des plates-formes.



Les plates-formes lyonnaises

Deux temps forts sur les plates-formes lyonnaises ont réuni le 8 mars les acteurs de la recherche et les financeurs du CLARA :

- La pose de la première pierre du nouveau bâtiment de recherche « Cheney D » au Centre Léon Bérard, dont la construction est financée par une subvention du Conseil Général du Rhône de 8 M€.
- L'inauguration des locaux et l'accueil des chercheurs sur les sites du Centre Hospitalier Lyon Sud (Hospices Civils de Lyon) et de la Faculté de Médecine Lyon Sud (Université Claude Bernard Lyon 1) – subvention du Grand Lyon : 5,5 M€.



Pose de la première pierre du Cheney D

La plate-forme de génomique fonctionnelle et structurale de Lyon Est / CLB

La composante « Génomique Structurale et Fonctionnelle » de la plate-forme Lyon Est est localisée au Centre Léon Bérard (CLB) et coordonnée par Alain Puisieux. Elle 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 (marqueurs diagnostiques précoces et marqueurs de suivi thérapeutique).

Le soutien des collectivités dans le cadre de ce programme contribue à :

- La construction d'un bâtiment de recherche « Cheney D » de 3 542 m² sur 7 étages ;
- La construction d'un laboratoire P3 au CLB ;
- La mise en place d'équipements, dont en particulier : cytométrie Trieur de cellules Facs Vantage, séquenceur automatique, micro-dissecteur laser, système de micro-injection et microscopie à fluorescence et microscope confocal.

Les premiers équipements sont fonctionnels. La fin des travaux et l'emménagement des équipes dans le Cheney D sont programmés pour l'été 2008.

> Réalisations scientifiques

Les équipes de génomique fonctionnelle et structurale ont poursuivi en 2007 leurs travaux dans le cadre de 3 programmes structurants. **MutaCancer** a pour ambition d'identifier des gènes altérés de façon récurrente dans les cancers humains. Quatre types de cancers sont étudiés (cancers du sein, cancers du colon, cancers du poumon, neuroblastomes). Les conséquences des anomalies identifiées sont ensuite étudiées en utilisant les modèles cellulaires générés dans le cadre d'**InaCancer**. **CirBioCancer** a pour objectif d'identifier des marqueurs circulants de diagnostic et de pronostic. Ces équipes sont à l'origine d'une vingtaine de publications scientifiques internationales en 2007.

● Programme MutaCancer : recherche de mutations génétiques récurrentes dans les cancers humains.

A ce jour, le séquençage de la région codante de 101 gènes a été réalisé dans 24 lignées (cancer du sein, du colon et neuroblastome). Cette analyse a conduit à la détection d'altérations (hors polymorphismes connus) dans 30 gènes. Parmi les altérations potentielles identifiées, 44% sont des mutations faux-sens, 3% des mutations non-sens, 7% d'insertion / délétion, 5% des mutations du site d'épissage ou intronique ainsi que 41% de mutations synonymes (ne changeant pas la structure de la protéine mais pouvant avoir un impact sur l'épissage). Ces mutations ont été identifiées

dans différentes lignées tumorales : 11 dans les lignées du cancer du sein, 24 dans les lignées du cancer du colon dont 7 dans la même lignée HCT116 (lignée avec instabilité microsatellite), et 12 dans les lignées de neuroblastome.

Toutes les altérations détectées sont en cours d'évaluation, afin de :

1. Confirmer les altérations par un séquençage de l'amplicon concerné sur un produit de PCR indépendant ;
2. Déterminer, pour les mutations de type faux-sens, s'il s'agit d'un polymorphisme non répertorié ou rare ou d'une mutation potentiellement délétère.

En absence de tissus normaux correspondant aux lignées testées, cette analyse est réalisée en testant un panel d'ADN provenant de la population générale (prélèvements sanguins fournis par l'Etablissement Français du Sang). Les premières études sur tumeurs primaires (Centre de Ressources Biologiques du CLB) ont débuté pour les gènes pour lesquels des mutations délétères ont été identifiées dans les lignées cellulaires.

● Programme InaCancer

Le cancer du sein constitue le premier type tumoral étudié. Les modèles sont obtenus à partir de cellules épithéliales mammaires immortalisées par hTert (sous-unité catalytique de la télomérase) puis par surexpression d'oncogènes ou inactivation de gènes suppresseurs de tumeur (par ARN interférence ou par mutants dominants négatifs) connus pour être impliqués dans la cancérogenèse mammaire (p53, E-cadherin, c-myc, CCNE, CCND1, erbB2).

Les caractéristiques des systèmes cellulaires générés sont étudiées en culture 3D et *in vivo*, chez la souris *nude* (animalerie petits animaux du CLB).

Plus d'une trentaine de lignées différentes ont été obtenues après des combinaisons variées d'activations d'oncogènes et d'inactivations de gènes suppresseurs de tumeur.

● Programme CirBioCancer : identification de marqueurs circulants chez les patientes atteintes de cancers du sein et les patients atteints de neuroblastomes.

Un taux faible, mais détectable, d'ADN sérique (ADN circulant) est observé chez tous les individus. Une augmentation de ce taux, attribuée à une nécrose ou une apoptose cellulaire, a été mise en évidence chez les patients atteints de cancers. L'analyse de mutations, de pertes d'hétérozygotie ou de profils de méthylation de cet ADN circulant a été réalisée dans différents types de cancers, afin d'évaluer son potentiel diagnostique et pronostique.

L'analyse de l'ADN sérique est cependant potentiellement limitée dans un grand nombre de tumeurs par le manque de marqueurs disponibles (mutations récurrentes notamment).

L'Unité d'Oncologie Moléculaire du CLB a mis en évidence par RT-PCR quantitative une élévation très importante des séquences nucléotidiques de N-myc dans le sérum de patients atteints de neuroblastome présentant une amplification de cet oncogène au sein de la tumeur. Au-delà de son implication dans ces tumeurs pédiatriques, cette observation ouvre la possibilité de détecter dans le sérum le « reflet » d'une amplification génique intra-tumorale. A partir de ces résultats, deux types d'analyses ciblées de l'ADN sérique de patientes atteintes de cancer du sein ont été développées dans le laboratoire. Cette analyse est en cours dans 70 sérums de patientes atteintes de cancers du sein prélevés au diagnostic et 70 sérums de personnes sans pathologie connue.

De plus, l'Unité d'Oncologie Moléculaire du Centre Léon Bérard et le groupe ProfileXpert (J. Lachuer, Lyon) ont entrepris de développer une méthodologie d'analyse globale des altérations structurales présentes dans l'ADN circulant avec pour objectif de comparer l'ADN circulant et l'ADN tumoral. La caractérisation exhaustive de l'ADN circulant est réalisée selon une approche d'analyse pan-génomique (puces SNPs Affymetrix).

Sur la base des résultats préliminaires, il est envisageable par cette approche de discriminer les plasmas de personnes « saines » (absence de pathologies connues) des plasmas de patients atteints d'un neuroblastome ou d'un cancer du sein. Bien entendu, ces résultats doivent être confirmés sur un plus grand nombre d'échantillons. L'analyse des couples tumeur / plasma pour les patients porteurs de cancer du poumon ou de cancer du foie sera réalisée par la suite.

Les résultats obtenus montrent la pertinence et la puissance de l'approche génomique par microarray pour l'identification de facteurs pronostiques dans l'ADN circulant des patients atteints de cancers. L'analyse en cours doit permettre d'identifier à terme une liste limitée de gènes ou de *loci* présentant une valeur pronostique voire diagnostique pouvant aider le clinicien dans sa décision thérapeutique.

●

La plate-forme de pharmacogénomique de Lyon Est / HCL

La plate-forme de pharmacogénomique gérée par les Hospices Civils de Lyon (HCL) a pour vocation, en lien direct avec le CLB, d'être la structure de référence en pharmacogénomique oncologique pour les chercheurs académiques et industriels de l'inter-région Rhône-Alpes / Auvergne, s'intégrant dans le futur guichet unique interrégional de développement d'agents anticancéreux.

L'analyse de séries d'échantillons cliniques annotés dans le cadre de protocoles cliniques promus par les médecins hospitaliers ou l'industrie pharmaceutique permettra l'identification et la validation de paramètres biologiques pouvant être valorisés en tant que marqueurs prédictifs ou pronostiques. Cette activité de pointe contribuera au rayonnement de l'agglomération lyonnaise dans le domaine du cancer et contribuera à son attractivité nationale et internationale.

La plate-forme Laboratoire de Caractérisation Moléculaire des Tumeurs (LCMT) s'appuie sur :

- La rénovation et l'aménagement de locaux au sein de la faculté de médecine Rockefeller pour accueillir une plate-forme Affymetrix ;
- La mise en place d'une unité de traitement de chimiothérapie de jour sur l'Hôpital Edouard Herriot (HEH) abritant une unité de développement des nouveaux médicaments, appelée initialement SERNOMA, qui sera secondairement fusionnée avec l'unité de jour traditionnelle, ouverte depuis décembre 2006 sous le terme UJOMM (Unité de Jour d'Oncologie Médicale Multidisciplinaire) ;
- La mise en place d'instruments d'analyse de bio marqueurs (cytomètre en flux, évaluation de la cytotoxicité *in vitro*).

Après une période de travaux d'environ 6 mois, la plate-forme a ouvert ses portes fin août 2007, sur une surface de 200 m² dans les locaux de la faculté Rockefeller. Cette zone, entièrement remise à neuf et susceptible d'être certifiée aux normes européennes, comporte une zone de stockage d'échantillons biologiques cliniques (rattachée au Centre de Ressources Biologiques des Hospices Civils de Lyon), une zone protégée d'extraction et d'analyse des acides nucléiques (chaînes Affymetrix, chaîne Agilent, appareils de PCR), une zone de culture cellulaire, une zone polyvalente, et une zone de bioinformatique.

> Réalisations scientifiques

Plusieurs projets en cours ont d'ores et déjà permis de collecter des centaines d'échantillons cliniques, dans le cadre de Projets Hospitaliers de Recherche Clinique ou de collaborations avec des groupes multicentriques internationaux. Des financements complémentaires permettant l'achat des réactifs biologiques ont été obtenus (Institut National du Cancer, groupes multicentriques nationaux, contrats industriels). Cette activité de transfert bénéficie de l'expertise pharmacologique de l'équipe Inserm (dirigée par Charles Dumontet), qui dispose de multiples contrats industriels dans le domaine des agents anticancéreux (sanofi-aventis, Pierre Fabre, Merck Serono, Lilly, Bristol-Myers Squibb, Roche) et s'intègre dans une offre globale de services incluant la pharmacocinétique, la modélisation et la réalisation d'études cliniques de phases I à III.

● Pharmacogenoscan

Initié en mai 2006, ce projet de caractère interrégional (Lyon, Grenoble, Saint Etienne, Clermont-Ferrand - investigateur : Christian Brambilla) vise à définir des facteurs génétiques de sensibilité à la chimiothérapie chez des patients atteints de cancers du poumon. Plus de 350 échantillons ont déjà été collectés sur un effectif total prévu de 600 échantillons. Cette ressource biologique permettra la réalisation de nombreux projets, dont la recherche de gènes de prédisposition au cancer du poumon (collaboration avec la Génopole d'Evry), la recherche de gènes candidats (protocole APEX) et la corrélation avec des facteurs pronostiques propres aux tumeurs.





● **Protocoles Intergroupe Francophone du Myélome (IFM)**

Ce projet de caractère international (plus de 120 centres recruteurs en France, Belgique et Suisse) est réalisé dans le cadre de l'IFM, le plus grand groupe multicentrique hématologique mondial. Cette étude, unique au monde et contenant déjà plus de 1 000 échantillons, va permettre de mettre en évidence des facteurs prédictifs de sensibilité aux différents traitements innovants et/ou intensifs dans cette pathologie qui reste aujourd'hui incurable. Les premières analyses de polymorphismes ont été réalisées en 2007 et devraient se poursuivre en collaboration avec d'autres équipes françaises en 2008.

● **Projet cancer du sein**

Ce projet développé en collaboration avec le Centre Léon Bérard et bioMérieux s'inscrit dans une perspective d'utilisation de marqueurs nucléiques pour la prise en charge des patients cancéreux. L'objectif est la mise au point de tests prédictifs chez des patients atteints de cancers, à un stade précoce permettant une intervention thérapeutique plus efficace.

● **Projet cancer de la thyroïde**

Ce projet vise à identifier les facteurs du profil d'expression des patients porteurs de cancer de la thyroïde permettant de prédire le risque de développer des métastases. Dans le cadre de ce projet, porté par Bernard Rousset, une série d'une soixantaine d'échantillons cliniquement annotés sera analysée en 2008.

● **Contrats industriels**

Un premier projet portant sur l'effet d'une molécule de Merck Serono sur des cellules fraîches de leucémie aiguë a été réalisé en 2007. Plusieurs autres contrats sont en cours de discussion avec des partenaires pharmaceutiques, dans le domaine des thérapeutiques ciblées, des anticorps monoclonaux et des nouveaux agents.

> **Perspectives de développement**

Les projets ciblés par la plate-forme auront pour caractéristique d'être portés par des acteurs régionaux et de chercher à exploiter les banques existant au niveau régional (telles que la banque de tumeurs de la thyroïde par exemple).

L'environnement du LCMT est particulièrement favorable puisqu'il s'intègre dans le cadre du pôle Est lyonnais, et devrait bénéficier de la récente labellisation du potentiel oncologique lyonnais dans le cadre du Réseau Thématique de Recherche et de Soins (RTRS). L'environnement immédiat comporte de nombreux laboratoires de recherche académique (unités Inserm et CNRS devant prochainement être regroupées dans le cadre d'un Centre de Recherche en Cancérologie), ainsi que des laboratoires de transfert - Laboratoires d'Anatomie Pathologique de HEH et du CLB, Laboratoire d'Hématologie Cellulaire de HEH (C. Dumontet), Laboratoire de Biologie Moléculaire de HEH (A. Calender), laboratoires du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) et du Bioparc Laënnec.

Une partie significative des nouveaux projets accueillis par la plate-forme seront réalisés sous forme de contrats avec l'industrie pharmaceutique. Outre une meilleure connaissance et une meilleure utilisation des médicaments explorés dans le cadre de ces études, permettant d'augmenter la probabilité et/ou la rapidité de commercialisation du médicament, le LCMT bénéficiera d'un soutien financier permettant d'autofinancer des postes de techniciens. La participation de bioMérieux en tant que partenaire de cette plate-forme en constitue un élément de positionnement différenciant important.

Sur le plan national et international, le LCMT a pour objectif de se positionner comme un centre de référence dans le domaine du génotypage de transfert en cancérologie. A ce titre, il cherchera à participer et/ou à animer des programmes nationaux ou européens de génotypage d'échantillons en cancérologie.

La plate-forme Lyon Sud

La plate-forme Cancer Gerland Lyon Sud se répartit sur 2 sites : le Centre Hospitalier Lyon Sud (CHLS - Hospices Civils de Lyon) et le campus de Gerland (IFR 128).

La mise en place de la plate-forme comprend :

- La rénovation et l'aménagement de locaux de recherche au sein de la faculté de médecine Lyon Sud (CERVO – Centre d'Etudes, Recherche et Valorisation en Oncologie) : 1 400 m², pour l'installation d'une douzaine d'équipes ;
- L'acquisition d'équipements, dont en particulier : plateau épigénétique clinique, analyseur trieur de cellules, microscope confocal, cytométrie de flux, station microscopie 3D FISH, PCR quantitative, pharmacologie clinique, lecteur de micro-arrays, plateau d'analyse des protéines.

Cette plate-forme est caractérisée par des interfaces importantes avec d'une part différents secteurs transversaux de la biologie fondamentale (biologie cellulaire, immunologie, infectiologie, modélisation, ...) et d'autre part la recherche clinique. Les partenariats industriels sont riches, à tous les niveaux des programmes de recherche développés. Concrètement, l'année 2007 a permis de parachever l'installation (amorcée fin 2006) de différentes équipes sur le site de la Faculté Lyon Sud.



> Réalisations scientifiques

Les programmes initiés depuis 3 ans se poursuivent autour des thèmes constitués par l'épigénétique (caractérisation des signatures télomériques), les biothérapies (ciblage de la télomérase, de la voie Wnt), les récepteurs hormonaux (en particulier dans le cancer de la prostate) et l'immuno-intervention (analyse des populations effectrices dans les tumeurs, immunisation anti-tumorale). Ils reposent sur des interactions entre les équipes de la plate-forme (Gerland et Lyon Sud), à l'intérieur du CLARA, mais aussi en France et à l'étranger.

Ces programmes s'articulent aussi avec la recherche clinique, notamment dans les domaines suivants :

- Le mode d'interaction des ions carbone sur les cellules et le rôle de protéines de stress dans les dommages tissulaires induits par la radiothérapie, en lien avec le programme ETOILE ;
- L'analyse pharmacologique et la modélisation des traitements anti-cancéreux, dans la plate-forme de criblage pharmacologique, qui constitue un des piliers de l'axe V ProCan ;
- Les programmes en lien avec Lyonbiopôle pour la vaccination et le développement de nouveaux anticorps monoclonaux, ainsi que de nouveaux projets dans l'axe II ProCan sur les liens entre hépatites et lymphomes ;
- Plusieurs programmes cliniques financés par le PHRC ou des appels à projets internationaux, dans le domaine des tumeurs urologiques, des lymphomes, des leucémies et des cancers de l'ovaire.

L'installation sur la plate-forme de l'Unité Inserm U870 « Régulations métaboliques, nutrition et diabète » a permis l'émergence de nouveaux projets dans l'axe III ProCan.

L'ensemble de ces programmes se construisent avec de multiples partenariats industriels. Durant l'année 2007, plusieurs programmes de recherche ont été discutés avec bioMérieux et pourront se développer dans une structure nouvelle, une unité mixte cancer bioMérieux-HCL (à partir du modèle déjà existant sur l'inflammation sur le pôle Est), qui devrait être installée avant la fin de l'année 2008 sur le site.

Cette année de montée en charge voit donc la mise en place d'une forte dynamique scientifique sur la plate-forme, riche de potentiels de collaborations nouvelles entre académiques et industriels.

●

La plate-forme du CIRC

Dans le cadre du Projet d'Observatoire Européen des Cancers, qui bénéficie d'un soutien du CLARA, un site web bilingue (Français/Anglais) est en cours de développement, dont l'objectif est de présenter des données épidémiologiques pour l'Europe.

Ce site comportera deux niveaux d'information :

- Des pages **profile** présenteront l'incidence et la mortalité par cancer pour chaque pays européen à partir des statistiques nationales les plus récentes. Ces pages visent une large audience : chercheurs, journalistes, professionnels de la santé, institutions, laboratoires pharmaceutiques, etc.
- Des pages **analyse** présenteront des données plus détaillées (issues des registres du cancer), permettant d'analyser des tendances ou encore d'effectuer des projections. Ces données seront mises à jour annuellement. Elles visent une audience plus restreinte : épidémiologistes, chercheurs.

L'accès aux données épidémiologiques se fera suivant 2 axes : population (pays) ou type de cancer.

Les pays concernés sont les 27 pays de l'Europe pour lesquels une estimation en 2006 a été calculée (Ferlay et al., *Annals of Oncology* 2007 18(3):581-592; doi:10.1093/annonc/mdl498) et les cancers (une douzaine) sont ceux inclus dans la même étude.

Travaux réalisés fin 2007

Une première page a été développée, avec un exemple de lien vers une page *profile* cancer et pays, la base de données a été construite et des données de test ont été transmises au prestataire.

●



Le Centre Européen de RMN à Très Hauts Champs de Lyon

Le Centre Européen de Résonance Magnétique Nucléaire à Très Hauts Champs (CERMN) constitue une plate-forme unique pour le profilage métabolique et la métabolomique du cancer. Il représente un investissement de 20,35 M€, réalisé par l'Etat, la Région Rhône-Alpes et le Grand Lyon.

Les travaux se sont achevés en décembre 2007, avec une installation des équipes en janvier 2008. L'équipement comprend plusieurs spectromètres RMN à 500 MHz, 700 MHz, le premier 900 MHz en France et la livraison au deuxième semestre du premier spectromètre à 1 000 MHz (projet GigaHertz) en exclusivité mondiale.

La vocation scientifique du CERMN est essentiellement interdisciplinaire et pluridisciplinaire, alliant chimie, physique, bioinformatique, biologie et médecine. Les compétences au sein du CERMN permettent toutes sortes

d'analyses structurales et dynamiques dans des systèmes tels que les petites molécules organiques ou des protéines, que ce soit en biologie structurale ou en métabolomique.

En termes de recherche biomédicale, le CERMN développe une thématique métabolomique (étude sans *a priori* du métabolisme par RMN), appliquée à la compréhension des mécanismes biologiques de la résistance à l'insuline, du vieillissement et du cancer. Une collaboration a notamment été lancée avec Laurent Ségalat (CGMC, UBCL1) sur la génomique fonctionnelle du vieillissement de l'organisme modèle *Caenorhabditis elegans*.

Le CERMN se lance à présent dans la recherche sur le cancer, avec une collaboration amorcée avec Thomas Bachelot et Olivier Tredan (Centre Léon Bérard) sur le cancer du sein, afin d'évaluer le potentiel métastatique de la tumeur.

●

La plate-forme de Grenoble

La plate-forme grenobloise du CLARA, située sur le campus Santé, est ouverte aux laboratoires du polygone scientifique et aux acteurs régionaux du CLARA. Ce campus Santé regroupe le CHU, avec un recrutement important de malades porteurs de pathologies malignes, la Faculté de Médecine, les deux centres de recherche Inserm/Université Joseph Fourier (UJF) en cancérologie et en neurologie (incluant les tumeurs cérébrales), ainsi que les laboratoires CNRS/UJF en microbiologie et ingénierie pour la santé. Ces laboratoires sont réunis en deux IFRs (Institut Fédératif de Recherche) et un IFRT (Institut Fédératif de Recherche Technologique).



350 chercheurs, médecins et personnels techniques, des industriels ou des *start-ups* sont réunis autour de cette plate-forme qui donne à Grenoble et au campus Santé une véritable lisibilité en protéomique et nanotechnologies appliquées aux problèmes de santé, en particulier à la cancérologie. La validation de prototypes développés par le CEA/Léti sur la plate-forme grenobloise du CLARA favorisera le transfert industriel ou la création d'entreprises. La plate-forme représente un budget total prévisionnel de 4,5 M€. Elle est largement opérationnelle depuis mars 2007, et le sera complètement fin 2008.

> Imagerie fonctionnelle

- **IRM préclinique et clinique** (Jean-François Lebas, Chantal Rémy)

La plate-forme d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) de Grenoble fait partie des premières plates-formes d'imagerie qui ont été labellisées RIO ; elle comprend 2 composantes, avec d'une part 3 équipements d'imagerie par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) « corps entier » et d'autre part 4 équipements d'imagerie RMN « petit animal ».

Les projets, les recherches et les investissements qui avaient été ciblés à cette occasion pour le dossier « plate-forme grenobloise du Cancéropôle » ont été réalisés comme prévu.

Composante Clinique (J.F. Le Bas) - Les développements en imagerie de perfusion et l'évaluation clinique de ces méthodes en pathologie tumorale cérébrale nous permettent aujourd'hui d'avoir une approche quantitative de la néovascularisation tumorale dans les nouvelles thérapies anti-angiogéniques aujourd'hui utilisées au CHU (Campto-Avastin).

Composante Méthodologique et Préclinique (C. Rémy)

Les travaux de l'équipe ont porté ces 4 dernières années sur le développement de méthodes originales d'imagerie du volume sanguin par RMN pour l'étude de la vascularisation et de l'angiogenèse tumorale.

La microscopie bi-photonique intravitale a été utilisée pour étudier les effets à court terme de l'irradiation par microfaisceaux sur la microvascularisation cérébrale saine de souris.

- **Imagerie optique du petit animal** (Jean-Luc Coll)

La plate-forme s'est consacrée d'une part à l'imagerie optique non-invasive des gènes reporters luminescents et de produits fluorescents en temps réel chez la souris ou le petit animal pour la détection de tumeurs et l'étude de leur cinétique de croissance sous traitement ciblé. D'autre part, elle s'intéresse à la validation de prototypes créés par le CEA/Léti et de molécules et de nanoparticules à visée de ciblage tumoral diagnostique et thérapeutique. Elle a pour objectif d'organiser le transfert chez l'homme et la valorisation des techniques. Un laboratoire d'imagerie optique clinique est en projet de construction et un essai de chirurgie de l'ostéosarcome assistée par imagerie optique est en cours, en collaboration avec le laboratoire de Raphaël Rousseau au Centre Léon Bérard.

- **L'imagerie nucléaire fonctionnelle, cellulaire et moléculaire** (Daniel Fagret)

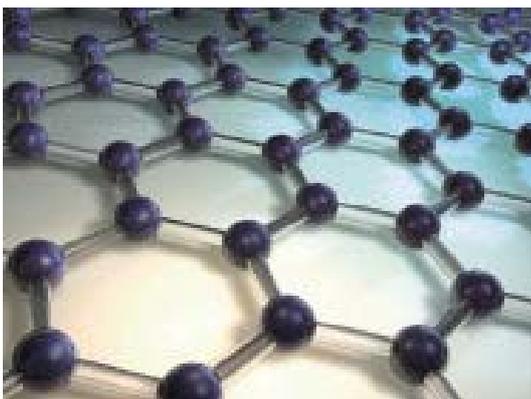
Ce programme a nécessité l'achat en 2007 d'une deuxième tête de caméra pour le système tomographique. D'autre part, le CEA/Léti a développé en collaboration avec l'UJF un outil d'imagerie fonctionnelle à hautes performances. Après des études de simulation, les différents composants du prototype ont été construits par les équipes du Léti.

> Analyse Moléculaire

● Analyse *in situ*

Détection moléculaire *in situ* (Elisabeth Brambilla) - Cette plate-forme, hébergée dans les locaux du Département d'Anatomie et Cytologie Pathologie, a pour vocation de servir le diagnostic du cancer et d'accueillir les travaux de recherche nécessitant une analyse *in situ* par immunohistochimie et hybridation *in situ*. En 2007, cette plate-forme a permis le traitement de 24 000 lames, dont un tiers pour des travaux de recherche. Ces travaux ont été menés dans le cadre de 2 projets européens (EU ELCD poumon NSLC et IALT poumon) et de 8 projets nationaux (financements PHRC, INCa, Ligue). Ces travaux ont servi la publication en 2007 de 13 articles dans des revues internationales dans le cadre de la thématique « cancer du poumon ».

Plate-forme semi-automatique de cytogénétique moléculaire des cancers (Dominique Leroux) - Cette plate-forme (Metasystems) équipée pour le haut débit est pleinement opérationnelle depuis fin 2006. Elle a été équipée en novembre 2007 (financement CLARA) du logiciel RDD Rare Cell Detection, destiné en particulier aux applications FISH dans le myélome. Située dans le laboratoire d'hématologie cellulaire et moléculaire (Pôle de Biologie), elle est avant tout dédiée aux activités de diagnostic de cytogénétique classique et moléculaire dans le cadre des hémopathies malignes. Depuis un an, elle accueille l'activité de génétique moléculaire *in situ* des tumeurs solides (EGFR/cancer du poumon, HER2/cancer du sein et 1p/19q des gliomes). Ces applications sont amenées à se développer dans le cadre de la labellisation par l'INCa en 2007 de la plate-forme hospitalière de génétique moléculaire des cancers du CHU.



● Protéomique

Plate-forme de Protéomique médicale (Michel Sève) - Cette plate-forme prend en charge l'analyse d'échantillons biologiques, de petits projets avec quelques protéines à identifier à des projets plus complexes comprenant un nombre important d'échantillons, avec des étapes de pré-fractionnement et fractionnement et l'analyse protéomique quantitative et qualitative. La plate-forme se donne également comme objectif de démontrer l'intérêt clinique de la protéomique pour le diagnostic de pathologies comme le cancer. Elle développe des collaborations avec des groupes de recherches pour le développement d'outils bioinformatiques et statistiques nécessaires pour l'analyse combinée des données protéomiques et de données cliniques et des groupes clinico-biologiques qui possèdent de larges banques rétrospectives et capables de coordonner de larges essais prospectifs multicentriques. La qualité innovante de ce programme est la connexion entre des cliniciens et des biologistes, des experts en protéomique et des développeurs en biotechnologie.

Laboratoire d'Etude Dynamique des Protéomes (Jérôme Garin) - Cette plate-forme de Rhône-Alpes Génopole est la plate-forme IBISA « opérationnelle » sur laquelle repose l'activité scientifique de l'U880, Unité mixte de recherche Inserm/CEA/UJF. Forte de son expertise en biochimie, spectrométrie de masse et informatique, la plate-forme propose ses services en protéomique à la communauté, et développe de nouvelles méthodes d'analyse. La plate-forme est organisée depuis janvier 2007 en quatre groupes technologiques complémentaires. Le savoir-faire développé par ces groupes est mis en œuvre dans le cadre de collaborations menées avec des laboratoires académiques et industriels. Les collaborations scientifiques sont, elles, principalement menées dans un cadre contractuel, après réponse fructueuse à un appel d'offres national ou international. Ainsi, une douzaine de projets collaboratifs d'envergure sont actuellement menés, dont trois financés par l'Europe, quatre par l'ANR, deux par l'INCa, et un par le CEA. Parmi ces projets, quatre traitent directement du cancer.



● ● ●

- **Nanotechnologies / Plate-forme clinique**

(François Berger)

Les applications ont concerné essentiellement la mise en place et la validation de technologies innovantes pour la recherche de biomarqueurs en collaboration avec le CEA/Léti.

- **Projet biopsie moléculaire** : microdispositif, microstructuré et chimiquement modifié, pour réaliser des biopsies moléculaires en parallèle des microbiopsies réalisées à but diagnostique en cancérologie. Les domaines d'application sont les gliomes, les tumeurs bronchiques, et les sarcomes.

- **Validation de la technique d'équalisation sérique**

qui permet d'accéder au protéome minoritaire avec la démonstration de son caractère quantitatif, application au LCR (Liquide Céphalo-Rachidien) dans le cadre des méningites carcinomateuses et au sérum à la recherche de marqueurs périphériques de glioblastomes.

- **Epigénétique / Plate-forme EPIMED**

(Sophie Rousseaux)

La plate-forme EPIMED a pour objectif de partager et/ou développer les concepts et les outils souvent complexes et nécessaires à l'identification et la validation de facteurs et de modifications épigénétiques impliqués dans la transformation maligne.

Les outils incluent notamment l'analyse d'expression des régions répétées du génome humain (Repchip), des facteurs épigénétiques exprimés de manière illégitime dans les cancers (facteurs "cancer testis") (CTchip), la recherche de nouveaux « antigènes cancer testis » pouvant servir de marqueurs dans le sérum des patients atteints de cancers, et de cibles pour une thérapie, la recherche systématique de modifications de la chromatine dans les tumeurs (développement d'anticorps).

Un brevet européen est en cours de dépôt (Université Joseph Fourier et Inserm).

- **Plate-forme d'immunomonitoring** (Patrice Marche)

L'équipe Inserm/UJF de P. Marche et le laboratoire d'immunologie de l'EFS ont mis en place des méthodes innovantes pour l'analyse des paramètres du système immunitaire. En outre, des outils originaux issus d'innovations technologiques et couverts par des brevets y sont développés puis validés dans des applications bio-médicales. Il s'agit en particulier de l'évaluation de la diversité et de la dynamique de la réponse immune par l'analyse de l'ensemble des récepteurs d'antigènes exprimés par les lymphocytes T, et de la recherche de marqueurs circulants sériques par des analyses utilisant des systèmes miniaturisés comme des puces peptide-protéines.

●



La plate-forme de Saint-Etienne

La plate-forme régionale de Santé Publique du CLARA est destinée à organiser la recherche et la recherche-action en santé publique pour la cancérologie, et à développer 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.

La plate-forme est portée par l'Institut de Cancérologie de la Loire (ICL), et pilotée par l'équipe de Franck Chauvin, de Yacine Merrouche et de Philippe Ruch (Centre Hygiène d'information, de prévention et d'éducation sur les cancers).

● ● ●

Elle s'appuie sur la construction d'un Centre Régional de Ressources pour l'Information, la Prévention, et l'Education sur les Cancers sur le campus universitaire de Saint-Étienne. Le nom de ce centre a été déposé à l'INPI en avril 2007 : il s'appellera « Centre Hygée », du nom de la déesse de la santé et de la prévention dans la mythologie grecque.

Le budget total de la construction s'élève à 8,8 M€, dont 1 M€ seront apportés par le Conseil Général de la Loire. Le cabinet Athegram a été choisi comme programmiste du projet. Le programme technique et fonctionnel a été rendu en fin d'année à Saint-Etienne Métropole, qui assure la maîtrise d'ouvrage du bâtiment. La livraison du Centre Hygée est prévue pour 2010 ; la recherche de financements complémentaires est en cours, en particulier pour les équipements du Centre.

> Réalisations scientifiques

La phase d'évaluation des Programmes d'Education du Patient **Faire face à la Douleur** et **Faire face à la Fatigue** a débuté sous la forme de deux études randomisées multicentriques d'intervention (Institut de Cancérologie de la Loire, Centre Léon Bérard, Centre Jean Perrin, Centre Hospitalier Lyon Sud) et se poursuivra sur toute l'année 2008. Le programme *Fatigue* a été financé par l'INCa (Sciences Humaines et Sociales 2005) et le PHRC Cancer 2006 et le programme *Douleur* l'a été par l'INCa (Recherche Clinique 2005).

Deux autres programmes d'éducation thérapeutique ont démarré en 2007 :

- Le Programme **Observance**, destiné à évaluer la transposabilité de la méthodologie de développement d'un programme d'éducation thérapeutique à une molécule utilisée en cancérologie, financé par les laboratoires Roche ;
- Le Programme d'Education du Patient **Tabacologie** (Programme d'éducation des femmes fumeuses moyennement ou fortement dépendantes traitées pour cancer du sein dans un établissement de lutte contre le cancer), qui a fait l'objet d'un financement DHOS/INCa (2006).

L'ICL, au nom de la plate-forme de Santé Publique du CLARA, est promoteur du programme **REMPAR** (Recherche - Evaluation des Moyens de Protection Anti-HPV en Rhône-Alpes), réalisé en collaboration avec le Centre Léon Bérard et l'équipe de P. Vanhems (HCL).

Ce programme financé par Sanofi Pasteur MSD (2007) et la Ligue (2007) a pour objectifs :

- Etudier la perception et la pratique du vaccin par les médecins généralistes et gynécologues et son évolution dans le temps ;
- Etudier la perception du vaccin par les femmes ;
- Identifier les facteurs sociologiques, ethniques, sociodémographiques, culturels, etc. expliquant un frein à la vaccination en France ;
- Caractériser les populations cibles effectivement vaccinées ;
- Identifier les raisons du refus du vaccin ;
- Evaluer le caractère alternatif ou complémentaire du vaccin par rapport au dépistage par frottis chez les femmes vaccinées.

Une enquête « **Dénutrition et Cancer** », financée par le FEDER et le FNADT Massif Central, a été menée en collaboration avec le Centre Jean Perrin de Clermont-Ferrand et servira de base au développement de programmes d'éducation des patients pour développer la prévention des conséquences nutritionnelles des cancers.

La plate-forme de Santé Publique a assuré l'évaluation de l'étude **PREAMBUL** menée par l'Association pour le Développement de la Prévention et de l'Education Nutritionnelle dans la Plaine du Forez (ADPEN), sous la direction de Laurence Jacquin, médecin nutritionniste et diabétologue au CH de Feurs, dont l'objectif est d'évaluer la faisabilité et l'efficacité d'un programme d'éducation des patients en surpoids ou diabétiques.

Un Diplôme Universitaire de Prévention a été mis en place à la Faculté de Médecine de Saint-Etienne.

Enfin, le Centre Hygée est partenaire d'une campagne régionale d'incitation au diagnostic précoce des cancers des personnes âgées de plus de 75 ans menée par l'Union des Mutuelles de Rhône-Alpes depuis 2005, et le Pr Chauvin en est le directeur scientifique.



Le Pôle Auvergne du Cancéropôle (PAC)



L'année 2007 aura imprimé un nouvel élan au Pôle Auvergne du Cancéropôle (PAC). En effet, grâce aux engagements du Conseil Régional d'Auvergne, de Clermont-Communauté, des FEDER, de la Ligue contre le Cancer, du GEFLUC d'Auvergne et des institutions, les investissements ont été engagés sur les plates-formes d'imagerie et de génomique structurale et fonctionnelle, et leurs installations effectives se feront en 2008. Ce seront des outils au service de la collectivité scientifique et des projets de recherche développés par les équipes.

2007 est aussi l'année de l'inscription des programmes « Onco-théranostique » « Nutrition et Cancer », « Imagerie » et « Transfert pour les Thérapies Ciblées (TTC) » au CPER (Contrat de Projet Etat Région) en Auvergne, et la programmation triennale des projets de recherche à travers le programme ProCan financé par l'INCa. Dans ce programme, les équipes auvergnates s'inscrivent dans 5 des 6 axes prioritaires de recherche et pilotent en particulier l'axe III « Nutrition et Cancer ».

> Onco-Théranostique

Ce programme regroupe 3 thèmes de recherche principaux sur le cancer du sein à travers des bases de données :

- **Base néoadjuvante** : elle regroupe 710 patientes atteintes d'un cancer du sein opérable ; des facteurs prédictifs et pronostiques ont été étudiés, des classifications anatomopathologiques comparées, une nouvelle classification quantifiant le résidu tumoral établie, et l'importance de l'évaluation des récepteurs hormonaux sur la tumeur résiduelle mise en évidence. Il est prévu de créer un groupe d'oncologie prédictive, de poursuivre l'étude de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante, de poursuivre l'évaluation de la maladie résiduelle après chimiothérapie néoadjuvante et de réaliser un essai multicentrique (chimiothérapie néoadjuvante adaptée selon la réponse avec étude de paramètres biologiques).
- **Base adjuvante** : elle est en cours de développement, l'objectif étant de créer une base de données de 500 patientes traitées par hormonothérapie adjuvante pour vérifier s'il y a une amélioration de la survie en cas de switch.
- **Base métastatique** : elle regroupe 857 patientes chez lesquelles a été étudié l'impact des taxanes et des anti-aromatases sur la survie. Il est prévu d'étudier également la survie en fonction du nombre de lignes de chimiothérapies, ainsi que le rôle du traitement de maintien après obtention d'une réponse après chimiothérapie (switch et traitements biologiques).

Des essais cliniques nationaux ou internationaux sont en cours (PACS01, PACS04, MABEL, PETTAC8), ainsi que des recherches sur les thérapeutiques ciblées, dont 2 essais multicentriques (promoteur : Centre Jean Perrin) ciblant EGFR dans les cancers du sein triple négatif : l'essai TENEO et l'essai VECTIBIX. Au cours de ces essais, il sera réalisé une recherche de marqueurs prédictifs dont EGFR et c-myc. Des collaborations ont été développées dans le cadre de l'essai TAXHER-GETNA1 et du PACS04 (évaluation de la réponse à l'Herceptine), dans le cadre d'un PHRC national et de l'étude PETTAC8 (évaluation de la réponse à l'Eribitux), et avec le Dr Milano (Nice) dans le cadre d'une étude de thérapeutiques angiogéniques en préclinique.

> Nutrition et Cancer

L'axe Nutrition et Cancer développe une recherche transdisciplinaire associant des équipes fondamentales et cliniques, favorisant ainsi le transfert des avancées de la recherche à la prise en charge du malade. Il s'appuie sur des structures de recherche et de soins existantes (CRNH, CLCC, ICL, CHRU).

Quatre domaines d'action sont développés :

- **Exploration bio-mécanistique des effets de certains nutriments** (phytoestrogènes, lycopène, oxystérols) dans le développement des cancers hormonodépendants (sein, prostate) à partir de modèles expérimentaux (animaux, cellules) et en recherche clinique.
- **Evaluation de l'implication des adipokines en cancérogenèse mammaire**, en lien avec l'obésité, dans une approche expérimentale (sur lignées cellulaires) et dans une approche clinique (à partir d'une cohorte de patientes).
- **Intervention nutritionnelle préventive chez les femmes à risque héréditaire de cancer mammaire** (porteuses de mutations BRCA1 / BRCA2) dans le but de réduire, par un régime alimentaire et un style de vie adaptés, le risque de cancer.
- **Evaluation, chez les patients cancéreux traités par chimiothérapie, du bénéfice d'un régime nutritionnel adapté** (déplétion en méthionine ou immunonutrition) en termes de potentialisation du traitement ou de prévention des effets secondaires. Les cancers étudiés sont les carcinomes coliques, mélanomes et cancers VADS (Voies Aéro-Digestives Supérieures).

Le soutien de l'axe Nutrition et Cancer par le programme ProCan favorisera, par le développement de l'animation scientifique, l'intégration de nouvelles équipes et l'émergence de projets structurants.



> Imagerie

Les traceurs de cartilage permettant le diagnostic de dégénérescence de ce tissu trouvent des applications validées expérimentalement dans le diagnostic précoce de l'arthrose et du chondrosarcome. Ce sujet fait l'objet pour le chondrosarcome d'un projet libre inter-cancéropôles CLARA – Grand Ouest labellisé par l'INCa. Il entre maintenant dans une phase de transfert soutenue par OSEO en partenariat avec Cyclopharma.

Les radiotraceurs du mélanome ont fait l'objet d'un soutien ANR, d'un brevet déposé en 2006 et en cours d'extension sur l'aspect radiothérapie interne. Une approche bimodalité diagnostic en TEP/radiothérapie interne avec la même molécule fait l'objet d'un second brevet en cours de dépôt. Cet ensemble candidatera en 2008 sur un programme « Preuve du Concept » en relation avec Cyclopharma.

> Génomique structurale, fonctionnelle et « postgénomique »

Cette thématique appréhende les désordres moléculaires qui président à la transformation cellulaire maligne.

Plusieurs thèmes ont pris corps : étude du transcriptome des cancers hormonodépendants du sein et de la prostate, séquençage à haut débit des gènes impliqués dans les tumeurs mammaires et ovariennes (programme « Mutacancer » - voir page 16), étude, au moyen de modèles d'animaux transgéniques des premières étapes du développement des tumeurs prostatiques et des tumeurs surrenaliennes, étude des instabilités génétiques, programme « au-delà de BRCA » par l'étude des gènes non BRCA de prédispositions héréditaires aux cancers mammaires en oncogénétique.

Le programme européen « Lifegrid » a permis de développer les outils bio-informatiques permettant une interprétation intégrative des résultats de génomique structurale, de génomique fonctionnelle et les données cliniques des malades, au profit à la fois de la recherche fondamentale et de la recherche clinique ou plus précisément bio-clinique.

Animation scientifique

PREMIERS AXES PRIORITAIRES

Nanotechnologies et Cancer

Les nanotechnologies constituent une opportunité pour la médecine dans la mesure où elles permettent d'interagir au niveau moléculaire avec les constituants du vivant. Aussi, dès 2006, le CLARA s'est engagé, aux côtés du CEA/Léti, dans le développement d'un axe de recherche transversal « Nanotechnologies et Cancer » pour générer des projets de R&D associant à la fois des nanotechnologues, des biologistes et des cliniciens (voir Rapport d'Activités 2006 du CLARA, pages 9 à 11).

Dans le prolongement des deux premières réunions de sensibilisation et de mise en relation qui avaient été organisées en 2006, le Cancéropôle a participé à l'organisation d'un séminaire « Emerging nanotechnology-based oncology » avec l'Inserm et les réseaux d'excellence européens Conticanet et Nano2life. Ce séminaire a rassemblé à Archamps, les 11 et 12 janvier 2007, une cinquantaine de représentants des communautés médicale et scientifique, experts en oncologie et/ou en micro et nanotechnologies, venant de 14 pays européens. L'objectif était double :

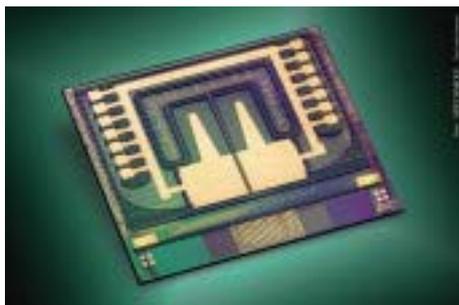
- Dresser un état des lieux des besoins du monde médical en termes de diagnostic et de soins, au regard des innovations technologiques rendues possibles par les micro et nanotechnologies ;
- Fixer des priorités et des actions à entreprendre au niveau européen pour optimiser l'application des nanotechnologies à la lutte contre le cancer.

Convention de partenariat entre le CLARA et le CEA/Léti

Le 27 mars, le CLARA et le CEA/Léti ont signé une convention de partenariat pour soutenir des projets communs dans le domaine des micro et nanotechnologies appliquées à la recherche en oncologie. Ces projets seront notamment centrés sur l'imagerie *in vivo*, les prélèvements solides (biopsie) et les prélèvements sanguins.

Porteuse d'espoir pour les patients, cette thématique reste une priorité pour le CLARA. Elle a été intégrée dans sa nouvelle stratégie scientifique au sein de l'axe I du programme ProCan « Nanotechnologies, Imagerie et Cancer » (voir page 9).

De plus, un nouveau dispositif « Cancer Nano Transfert » a été mis en place pour financer spécifiquement des projets de nano médecine en lien avec le cancer, avec le démarrage d'un projet pilote GanglioTool (voir pages 38 & 39).



Collaboration CLARA / Lyonbiopôle

Dès 2006, une collaboration étroite a été initiée avec le pôle de compétitivité Lyonbiopôle. (voir Rapport d'Activités 2006 du CLARA, pages 8 & 9). La complémentarité des deux réseaux est évidente : réseau industriel du pôle de compétitivité, réseau académique et clinique du CLARA, avec des acteurs à l'interface entre la virologie et le cancer.

Aussi, il était tout naturel que l'on retrouve la thématique « Infections & Cancer » parmi les six axes prioritaires de la nouvelle stratégie scientifique du CLARA, élaborée dans le cadre de l'appel à projets ProCan 2007/2010 (voir page 10).

Cet axe repose sur l'expertise et l'excellence reconnues internationalement des équipes de Rhône-Alpes/Auvergne dans le domaine de la virologie moléculaire, des mécanismes de l'oncogenèse viro-induite, des réponses immunitaires et de la recherche clinique et thérapeutique.

Il fédère les structures existantes (CLARA, Lyonbiopôle, RTRS Synergie Lyon Cancer, RTRA Innovation en Infectiologie), ce qui permettra de renforcer l'intégration des thèmes de recherche, tout en favorisant l'ouverture internationale via le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), avec des actions en direction des pays en voie de développement où l'incidence de certains cancers viro-induits est un problème majeur de santé publique.

Les travaux qui ont été menés dans le cadre des six groupes de travail CLARA/Lyonbiopôle se poursuivent désormais au sein de l'axe II ProCan.

La collaboration entre le CLARA et Lyonbiopôle s'est également traduite par un souhait de partenariat dans le cadre du dispositif Preuve du Concept. Ainsi, un appel à projets est prévu en 2008, afin de soutenir notamment des projets associant des partenaires de Lyonbiopôle. Cette association permettra de financer des projets en amont tout en s'assurant par une « pré-labellisation » que lesdits projets intéresseront des industriels susceptibles de prendre le relais.

●



LANCEMENT DES AXES PROCAN ET DES RÉSEAUX PATHOLOGIQUES

La finalité de l'animation scientifique des six axes ProCan est d'aider à l'émergence de projets et de programmes susceptibles de trouver des financements dans le cadre d'appels à projets, en priorité ceux de l'INCa, et ainsi d'augmenter la qualité et la visibilité de la recherche du CLARA dans ses domaines d'excellence.



Réunion du réseau neuro-oncologie transversale, 27 avril 2007

Dans ce contexte, de nombreuses rencontres et réunions ont été organisées à partir du mois d'avril par la Tête de Réseau, d'abord pour monter le dossier de réponse à l'appel à projets de l'INCa, puis pour préciser le contenu et les acteurs de chaque axe.

Entre début octobre et fin novembre 2007, 5 des 6 axes ProCan ont été lancés, avec des degrés de maturation différents.

Les axes I et II, qui reposent sur des thématiques développées dès 2006 au sein du Cancéropôle, ont d'emblée été ouverts à l'ensemble de la communauté CLARA. Ils se sont engagés dès leur démarrage dans une démarche d'appel à lettres d'intention, avec pour objectifs de :

- Identifier des équipes et des projets de recherche porteurs sur l'inter-région ;
- Faire apparaître des synergies et des complémentarités à exploiter ;
- Apporter des avis et recommandations basés sur des expertises internationales ;
- Aider à identifier des financements potentiels, en priorité au niveau de l'INCa.

Ces lettres d'intention ont été évaluées par des experts extérieurs au territoire du CLARA.

Pour l'axe I : Sur 17 lettres d'intention évaluées, une dizaine ont été identifiées comme étant complémentaires pour former un programme structurant autour de l'imagerie. D'autre part, 4 projets en nanotechnologies à fort potentiel avancent pour être présentés à l'INCa.

Pour l'axe II : 12 lettres d'intention ont été évaluées, dont 9 ont reçu un avis favorable.

Ces 9 projets ont été présentés et discutés. 8 ont été retenus, dont 4 concernent les lymphomes, 2 les hépatocarcinomes et 2 la carcinogenèse viro-induite. Le 9^e projet a été transféré vers l'axe I.

L'axe II a poursuivi cette action par un appel à propositions « Programmes structurants », dont l'objectif est de faire émerger courant 2008 2 ou 3 programmes structurants prioritaires pour l'axe pour les 3 années à venir.

Ces programmes structurants permettront de :

- Mobiliser des équipes et des ressources d'emblée compétitives au plan européen ;
- Mettre en œuvre une approche intégrée (recherche fondamentale, de transfert, clinique, développement industriel), multidisciplinaire et innovante, associant plusieurs institutions et sites du CLARA ;
- Agréger progressivement des projets et équipes de haut niveau, y compris provenant d'autres cancérôles ou pays et dans le cadre de programmes européens ;
- Envisager des retombées significatives, dès fin 2010 et au-delà, pour positionner la recherche du CLARA au niveau de l'Europe.

Les axes IV et V, quant à eux, ont été lancés en comité restreint, l'objectif premier étant d'établir des thématiques à cibler et une feuille de route bien définie avant d'élargir le cercle à d'autres acteurs académiques et industriels.

Dans le cadre **des axes III et V**, un appel à lettres d'intention sera lancé au printemps 2008.

Le seul à ne pas avoir démarré est **l'axe VI**. Celui-ci sera lancé début 2008 dans le cadre de la Fondation de Coopération Scientifique Synergie Lyon Cancer qui est en train de se mettre en place.

Bien entendu, les allers et retours d'informations et de recommandations se sont multipliés entre le Bureau du Comité de Pilotage Scientifique du CLARA et les Comités de Pilotage des axes.

Parallèlement au lancement des axes prioritaires, la Tête de Réseau s'est également attachée à accompagner le lancement et la structuration des réseaux pathologiques, en particulier le réseau neuro-oncologie transversale, lancé fin avril, et le réseau tumeurs endocrines, lancé début juin.

●

LES CLUBS

Le Club des Industriels

Lors de sa réunion du 18 janvier 2007, le Club des Industriels du CLARA renouvelle la composition de son Bureau et choisit comme Président Dominic Cellier, Directeur des Affaires Scientifiques de Merck Santé (Groupe Merck Serono).

La composition du nouveau Bureau reflète la diversité des entreprises rhônalpines et auvergnates actives dans le domaine du cancer : laboratoires pharmaceutiques, petites biotech, entreprises d'équipements médicaux, sociétés de services...

Outre Dominic Cellier, il comprend en effet Michel Jolivet (bioMérieux), François Pons (Genome express), Sophie Chappuis (Transat), Christine Guillen (OPi), Catherine Boisgard (Meristem Therapeutics) et Pascal Mayer (Haploys).

Ce nouveau Bureau s'engage à poursuivre l'action du Club des Industriels du CLARA, en particulier à développer les collaborations avec la recherche publique, à participer à l'évaluation des projets de recherche en vue de leur valorisation économique, et à représenter le CLARA.

Un kit de communication en français et en anglais a été réalisé ; il a permis aux membres du Bureau d'agir en porte-paroles efficaces du CLARA, tout au long de l'année, auprès du LEEM, des autres cancérôles, des pôles de compétitivité, ou encore à l'étranger (notamment en Suisse et en Italie). ● ● ●



Présentation du Club des Industriels du CLARA par D. Cellier, Cancérôles Grand Sud-Ouest, Bordeaux, 4 octobre 2007



Cette action a porté ses fruits puisque des « *big pharma* » extérieures à l'inter-région ont manifesté leur souhait de se rapprocher du CLARA et de participer aux activités du Bureau. La décision d'élargir le Club des Industriels aux entreprises hors inter-région a été actée en 2007 et prendra effet en 2008.

En termes d'évaluation de projets, on peut citer la participation de Michel Jolivet à l'évaluation des dossiers ACI 2004 (Action Concertée Incitative).

Enfin, l'année 2007 aura été avant tout celle du rapprochement effectif des communautés académique et industrielle du CLARA, avec la tenue de 3 réunions conjointes des Bureaux des deux Clubs. Ce rapprochement s'est notamment traduit par une implication importante des industriels dans l'organisation des 3^{èmes} Journées Scientifiques (18 & 19 mars 2008).

Le Club des Industriels, dans le cadre de la restructuration de la gouvernance du CLARA qui s'est opérée fin 2007 (voir page 6), est désormais animé par un « Comité de Pilotage Industriel », pendant du « Comité de Pilotage Scientifique ».

Ses objectifs : prendre en compte et harmoniser les attentes des industriels de l'inter-région, contribuer au déploiement de la communication du CLARA et assurer la représentativité des industriels au sein des différentes instances de décision du Cancéropôle.

Présents au sein du Bureau du Comité de Pilotage Scientifique, les industriels sont pleinement impliqués dans la définition, la mise en œuvre et le suivi du programme scientifique du CLARA. En parallèle, le Comité de Pilotage Industriel sera ouvert à deux représentants académiques en 2008.



Le Club des Académiques

Le Club des Académiques s'est donné comme objectif pour 2007 d'être un lieu d'animation scientifique et de dissémination de l'information, au sein duquel l'ensemble de la communauté scientifique était représentée.

Ses principales actions ont porté notamment sur l'organisation des Journées Scientifiques, la participation à la mise à jour et au développement du site web, le soutien à l'organisation de manifestations scientifiques axées sur la thématique cancer sur le territoire interrégional, et le développement de liens avec la communauté des industriels.

A noter également que c'est lors de la réunion conjointe des Bureaux des 2 Clubs du 4 avril 2007 qu'a été lancée la construction du programme ProCan du CLARA, en réponse à l'appel à projets émis par l'INCa (voir page 7).

Dans le cadre de la restructuration de la gouvernance du CLARA, en particulier de la mise en place d'un Comité de Pilotage Scientifique (CPS - voir page 5), la question s'est posée de savoir s'il était judicieux de maintenir le Club des Académiques. Les missions du CPS recouvrant celles du Club, celui-ci a été dissous en tant que tel. Bien entendu, son travail sera poursuivi au sein du Comité de Pilotage Scientifique, qui devient l'interlocuteur scientifique du Club des Industriels.

Nous remercions l'ensemble des membres du Bureau du Club des Académiques qui, tout au long de l'année, ont investi de leur temps pour faire avancer le CLARA.



LES 2^{èmes} JOURNÉES SCIENTIFIQUES DU CLARA

Les 2^{èmes} Journées Scientifiques du CLARA se sont tenues les 19 et 20 mars 2007 à Grenoble-Europole. Elles ont réuni plus de 350 personnes et ont donné lieu à la soumission de plus de 140 résumés scientifiques.

Des sessions plénières et parallèles ont permis de rendre compte de la recherche menée sur les différentes plateformes du CLARA, autour des thématiques suivantes :

- **Angiogenèse : thérapie et imagerie**
- **Micro et nanotechnologies pour la cancérologie et innovation technologique pour la recherche de biomarqueurs**
- **Nutrition et cancer**
- **Epigénomique des cancers**
- **Nouveautés dans les traitements loco-régionaux**
- **Les cancers viro-induits : un modèle pour l'immunothérapie**
- **Sciences sociales et cancer.**

De plus, une table ronde « **Clusters et innovation : les enjeux pour le CLARA** » a ouvert le débat sur le potentiel que représente la logique des clusters pour concentrer et démultiplier les énergies, avec le souci de mieux travailler ensemble dans l'intérêt commun.

La première nouveauté de cette édition a été de manifester clairement le soutien du CLARA aux jeunes chercheurs, d'une part via l'organisation d'ateliers juniors, les aidant à préparer une publication par exemple, d'autre part via la remise de « **Prix du CLARA** » à 3 jeunes chercheuses dont les travaux ont été jugés particulièrement prometteurs.



Autre nouveauté : la possibilité offerte aux industriels de bénéficier d'un emplacement pour présenter leurs activités aux participants.

De l'avis général, ces Journées Scientifiques ont été un véritable succès en termes de qualité d'interventions, de nombre et de qualité des participants.

Toutefois, il a été reconnu qu'une implication plus concrète des industriels dans la préparation des éditions suivantes était nécessaire, avec notamment une réflexion sur les actions à mener auprès des jeunes chercheurs pour favoriser les interactions avec le secteur industriel.

Ces éléments ont été pris en compte pour l'organisation des 3^{èmes} Journées Scientifiques, programmées les 18 et 19 mars 2008 à Lyon.

Portefeuille de projets 2007

L'année 2007 a vu se poursuivre les efforts des équipes du CLARA en termes de réponses aux appels à projets, en particulier en provenance de l'INCa.



Institut National du Cancer

La Tête de Réseau du CLARA a assuré la diffusion auprès du réseau de 25 appels à projets (hors PHRC et STIC) impliquant l'INCa, parfois en partenariat avec d'autres financeurs tels que l'ARC, l'ANR, la DHOS ou la Ligue Nationale contre le Cancer.

A notre connaissance, ils ont suscité le dépôt de 99 dossiers de candidature coordonnés par des équipes du CLARA (contre 77 en 2006), dont 91 via la Tête de Réseau.

Fin janvier 2008, la majorité des résultats des appels à projets de l'INCa étaient connus. Sur 98 dossiers déposés, 30 ont été retenus, soit un taux de succès voisin de la moyenne nationale (30%). Le taux de succès atteint 37% pour les appels à projets de recherche à proprement parler, c'est-à-dire hors bourses doctorants et post-doctorants (24 projets retenus sur 65 dossiers déposés).

Le budget accordé aux 30 projets retenus en 2007 est de 5 520 K€. En 2006, il était de 4 935 K€ pour un total de 36 projets.

En 2008, l'INCa et les cancéropôles s'attacheront à poursuivre l'homogénéisation et la mise en cohérence de leurs procédures de traitement des appels à projets. Les cancéropôles sont également appelés à confirmer leur rôle de relais de l'INCa sur le terrain.

Reconduction 2007 – 2009 des Actions Concertées Incitatives 2004

L'INCa a décidé de financer pour deux années complémentaires les meilleurs projets financés dans le cadre de l'action concertée incitative 2004. Sur les 5 projets déposés dans le cadre du CLARA, 3 ont été retenus :

- Clinical translation of innovative technologies to catch circulating and tissue proteomic biomarkers, porté par François Berger (CHU de Grenoble, UJF, Inserm) ;
- Plasmacytoid dendritic cells in immunity against cancer, porté par Joël Plumas (EFS Rhône-Alpes, Inserm, UCBL) ;
- Targeting of tumor angiogenesis : preclinical and clinical evaluation of novel anti-angiogenic biomolecules with bioassays and *in vivo* imaging technologies, porté par Marie Favrot (CHU de Grenoble).

Equipes Mobiles de Recherche Clinique

L'INCa avait lancé en novembre 2006 un appel à projets « Equipes Mobiles de Recherche Clinique » (EMRC) (voir Rapport d'Activités 2006 du CLARA - page 39). L'objectif était de permettre le recrutement de personnels de recherche clinique exerçant leur activité dans les centres hospitaliers et les centres privés, afin d'apporter une aide de proximité aux investigateurs et de favoriser l'inclusion de patients dans les essais cliniques.

L'INCa a accordé aux équipes de l'inter-région des financements permettant le recrutement d'une dizaine d'attachés de recherche clinique, répartis entre les réseaux Oncauvergne, Concorde, Oncora et Oncoloire, le Centre Hospitalier Chambéry/Annecy, l'Institut Privé de Cancérologie de Grenoble et les Etablissements de Haute Savoie Nord.

Le Comité de Pilotage EMRC a demandé au CLARA d'accueillir ses réunions, en inscrivant cette action dans le champ de l'axe V du programme ProCan « Ciblage Thérapeutique, Modélisation et Recherche Clinique ».

Vous trouverez sur le site web du CLARA www.canceropole-clara.com la liste des projets sélectionnés en 2007 par l'INCa, l'ARC et la Ligue sur le territoire du CLARA.



Centres de Traitement de Données

Fin mars, l'INCa a diffusé un appel à candidatures intitulé « Labellisation de Centres de Traitement de Données » pour renforcer et apporter un soutien financier à des structures existantes et opérationnelles de recherche clinique en cancérologie.

Sur les onze dossiers retenus au niveau national, deux concernent le territoire du CLARA :

- PARCC-ARA (Plate-forme d'Aide à la Recherche Clinique en Cancérologie Auvergne Rhône-Alpes), Lyon (coordinateur : Alain Leizorovicz).
- Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte (Gela), Lyon (coordinateur : Pr Bertrand Coiffier, Hospices Civils de Lyon).

La double expertise méthodologique et clinique de ces structures a ainsi été reconnue.

Autres financeurs

DHOS - PHRC Cancer

Huit dossiers ont été retenus sur les 10 déposés, ce qui renforce la recherche clinique dans l'inter-région :

- Evaluation de l'association radiothérapie de conformation et chémoembolisation intraartérielle hépatique en néoadjuvant de la résection chirurgicale des carcinomes hépatocellulaires de grande taille – P. Merle - Hospices Civils de Lyon.
- Evaluation de la technique du ganglion axillaire sentinelle dans le cancer du sein de plus de 2 centimètres – H. Mignotte - Centre Léon Bérard
- Programme d'optimisation de combinaisons thérapeutiques – Sylvie Négrier - Centre Léon Bérard
- Médulloblastome et séquelles cognitives : étude anatomo-fonctionnelle par IRM de la mémoire de travail – A. Pagnier - CHU de Grenoble

- Etude CONVERT (Concurrent ONce-daily VERsus Twice-daily Radiotherapy in LD SCLC) – P. Fournel - CHU de Saint-Etienne
- Surveillance active du cancer de prostate présentant des critères de latence : Impact sur la survie spécifique à 10 ans. Étude prospective multicentrique nationale – N. Mottet - CHU de Saint-Etienne
- Place d'une prothèse silicone dans la prévention des sténoses trachéobronchiques au cours de l'évolution des cancers obstructifs bronchiques non à petites cellules - J.M. Vergnon - CHU de Saint-Etienne
- Impact pronostic de la maladie résiduelle (MRD) quantifiée par RT-PCR pour le transcrite de la tyrosine hydroxylase (TH mRNA) chez les enfants traités pour un neuroblastome (NEUROMAR 3) – J. Kanold - CHU de Clermont-Ferrand

Associations

Elles financent de manière conséquente la recherche en cancérologie menée par les équipes de Rhône-Alpes / Auvergne, en particulier :

● L'ARC

Le Conseil d'Administration de l'ARC a voté en 2007 des financements à hauteur de 3 147 K€ pour des équipes et chercheurs du territoire du CLARA, répartis entre des allocations jeunes chercheurs, des subventions fixes et le financement d'équipements de recherche.



● La Ligue Nationale contre le Cancer

Ce sont 2 114 K€ qui ont été attribués par la Ligue en 2007 à des équipes CLARA, à l'échelle nationale. A ce montant s'ajoutent les financements affectés par les Comités Départementaux.



Valorisation

Le CLARA se démarque dès ses origines des autres cancéropôles par l'ampleur des financements pluri-annuels accordés par les collectivités territoriales. Cette particularité se traduit par des objectifs économiques forts, qui s'ajoutent aux objectifs d'excellence scientifique et de santé publique présents dans le Plan Cancer. Ainsi, le CLARA développe depuis 3 ans une stratégie de valorisation économique de la recherche scientifique.

L'ambition du dispositif « **Preuve du Concept** », lancé par le CLARA en 2005, est de soutenir des projets innovants à fort potentiel, associant acteurs académiques et cliniques d'une part, et industriels d'autre part. Les projets ciblés visent à démontrer l'efficacité chez l'animal ou chez l'homme (stades préclinique ou clinique) d'un produit thérapeutique ou diagnostique, ou d'une technologie en développement, et à permettre ainsi, en cas de succès, la poursuite du projet par le partenaire industriel.

Le financement du CLARA couvre les coûts marginaux du partenaire académique, dans la limite du montant du financement du partenaire industriel. Le dispositif « Preuve du Concept » est ainsi complémentaire des principales autres aides à l'innovation, qui s'adressent plutôt aux entreprises (Oséo - Anvar, Crédit Impôt Recherche...).

L'avancée du programme Preuve du Concept en 2007

Aucun nouvel appel à projets Preuve du Concept n'a été publié en 2007, l'ensemble des fonds disponibles ayant été engagés en 2005 et 2006 (2,5 M€ au total).

Deux projets sélectionnés lors de l'appel à projets de septembre 2006 ont reçu les premiers financements et ont démarré en 2007 :

- **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 ;
- **Traitement des métastases hépatiques par ultrasons focalisés**, porté par Edap TMS, l'unité Inserm 556 et l'Institut de Chirurgie Expérimentale du CLB.

Le 3^e projet sélectionné en 2006 devrait démarrer en janvier 2008 :

- **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.

Ces 3 projets représentent un financement global de 939 K€ de la part du CLARA et de 1 110 K€ de la part des industriels partenaires sur la période 2007 / 2009.



« Preuve du Concept : excellent à maintenir »

« Excellent effort d'intégration du pôle académique avec le pôle industriel »

INCa - juin 2007



David Melodelima (Inserm U556)
et Raphaël Varona (Edap TMS)

Ainsi, le portefeuille Preuve du Concept comptait 7 projets actifs en 2007. Ces projets ont fait l'objet d'un suivi approprié tout au long de l'année : une dizaine de Comités de Pilotage ont réuni les porteurs académiques et industriels, avec parfois les représentants des structures de valorisation impliquées. Ces rendez-vous, programmés aux étapes clés des projets (*Go / No Go*), ont permis d'actualiser de manière concertée les objectifs en fonction des difficultés ou opportunités rencontrées, quitte à réorienter si nécessaire des projets vers des scénarii alternatifs permettant de valoriser l'investissement initial. Le rythme et la durée du financement du CLARA ont également été ajustés lorsque nécessaire.

Ce sont en tout 780 K€ qui ont été versés par le CLARA à ces 7 projets au cours de l'année.

Perspectives et retombées

Il est trop tôt pour évaluer les retombées du dispositif Preuve du Concept, les premiers projets engagés ne devant s'achever qu'entre fin 2008 et fin 2009. Toutefois, au terme de deux années de fonctionnement, on constate qu'il bénéficie d'une bonne reconnaissance auprès de ses partenaires. De plus, ce dispositif a reçu un avis très favorable de la part de l'INCa dans le cadre de l'audit ProCan (voir page 7).

On peut dire de manière certaine que le soutien du CLARA dans le cadre du dispositif a un effet de levier significatif sur les investissements industriels en R&D. En effet, les entreprises partenaires se sont engagées à hauteur de 11 M€, pour un financement du CLARA de 2,5 M€.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que 6 entreprises partenaires des premiers projets Preuve du Concept sélectionnés ont passé un cap de développement significatif :

- **Nanobiotix** : financement d'amorçage (mars 2005), financement en capital risque (7 M€, novembre 2006) ;
- **Genome Express*** : Acquisition par Clinical Data (mars 2006) ;
- **Innate Pharma** : entrée en bourse (octobre 2006) ;
- **Erytech** : financement en capital risque (12 M€, décembre 2006) ;
- **Opi** : acquisition par EUSA (175 M\$, mars 2007) ;
- **EndoControl** : levée de fonds (1 M€, janvier 2008).

On ne peut prétendre que le soutien du CLARA soit seul à l'origine de ces développements, mais l'on peut se féliciter qu'il les ait accompagnés.



* Le projet dont Genome Express était partenaire a été retiré suite à une réorientation stratégique de l'entreprise consécutive à son achat par Clinical Data ; le projet n'apparaît donc plus dans le portefeuille actuel.

Extension du dispositif à partir de 2008

Sur ces bases positives, le CLARA va poursuivre et étendre le dispositif Preuve du Concept selon plusieurs axes à partir de 2008, avec un premier appel à projets prévu à l'occasion des 3^{èmes} Journées Scientifiques en mars.

Le dispositif Preuve du Concept étendu permettra de poursuivre lorsque nécessaire le soutien aux projets en cours les plus prometteurs. Il pourra s'agir de finaliser un projet qui nécessite un complément de financement, ou d'appuyer son passage en phase clinique précoce.

D'autre part, le dispositif doit pouvoir initier de nouveaux projets à fort potentiel d'innovation et de valorisation économique. Des discussions sont en cours avec les collectivités pour étendre géographiquement le soutien des projets à l'ensemble du territoire de Rhône-Alpes / Auvergne. Il est également proposé d'assouplir le règlement financier du dispositif afin de favoriser l'intégration des *start-ups*, en particulier celles qui développent une activité de plate-forme technologique.

Les projets s'inscrivant dans les axes stratégiques prioritaires du CLARA seront particulièrement encouragés, en particulier dans les domaines « **Infections et Cancer** » et « **Nanotechnologies et Cancer** », dans le cadre d'une association étroite avec, respectivement, le pôle de compétitivité Lyonbiopôle et le pôle grenoblois des nanotechnologies appliquées aux sciences de la vie.

Cancer Nano Transfert

Une variante de Preuve du Concept nommée « **Cancer Nano Transfert** » a été élaborée en partenariat avec le CEA/Léti afin de favoriser l'émergence de projets dans le domaine spécifique « Nano Médecine et Cancer ». Ce dispositif permet de soutenir des projets associant des équipes de biologistes / cliniciens et des équipes de nanotechnologues, mais pas nécessairement de partenaire industriel. Ces équipes bénéficient toutes des mêmes modalités de financement.

Un premier projet pilote a été identifié pour tester le dispositif. Nommé **GanglioTool**, ce projet a pour objectif de développer un outil pour prélèvement ganglionnaire minimalement invasif et de le tester aux stades préclinique et clinique dans le domaine du lymphome et d'autres adénopathies métastatiques médiastinales.

Basé sur des brevets du CEA/Léti et de l'Inserm, le projet associe les partenaires suivants :

Nanotechnologies

- CEA/Léti / MINATEC, Département des microTechnologies pour la Biologie et la Santé, SBSC – Laboratoire Composants In Vivo, M.L. Cosnier

Toxicologie

- Ecole des Mines de Saint-Etienne - Centre Ingénierie et Santé - LPMG, UMR CNRS 5148 – IFRESIS, IFR Inserm143, Pr Bernache-Assollant et Pr Cottier

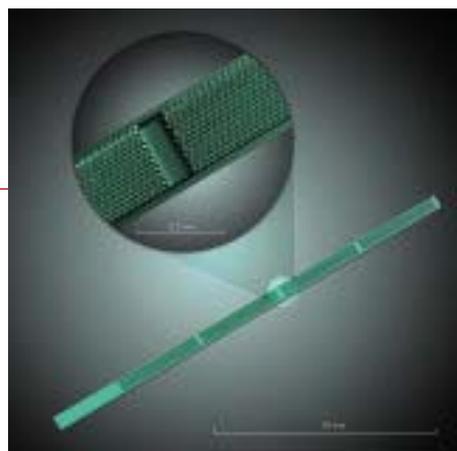
Préclinique

- CHU de Grenoble, Unité 836 CRI Inserm GIN, équipe 7, Pr Berger
- HCL – Lyon Sud, Service d'Hématologie, Pr Salles

Clinique

- HCL – Lyon Sud, Service d'Hématologie, Pr Salles
- CHU de Saint-Etienne, Pr Vergnon et Pr Tiffet

Après une phase d'évaluation approfondie du projet par 4 experts indépendants, et grâce à un soutien du Conseil Régional Rhône-Alpes, le CLARA a confirmé son financement pour ce projet à hauteur de 250 K€ sur 1 an ½.



Bases conceptuelles du projet GanglioTool

En clinique, l'analyse directe des tissus et tumeurs reste indispensable. L'analyse moléculaire doit pouvoir apporter des informations cruciales pour le diagnostic. Un prélèvement micro-invasif serait un atout indéniable pour le confort du patient. Il permettrait en outre d'effectuer l'analyse de tumeurs dont la taille au moment de la détection est de plus en plus réduite (infra centimétrique), du fait de la sensibilité des méthodes d'imagerie actuelles et des politiques de dépistage mises en place.

Si dans les lymphomes malins, la biopsie ganglionnaire chirurgicale reste pour un prélèvement supra centimétrique le *gold standard*, plusieurs situations cliniques complexes (patients âgés, biopsies réalisées en dehors du CHU, patients en rechute, masses profondes dans le thorax ou l'abdomen) rendent ce geste complexe et la microbiopsie sous scanner est alors réalisée. Si la réalisation technique de ce geste à l'heure actuelle permet d'obtenir un matériel généralement adéquat pour l'analyse morphologique, il ne permet pas de garantir l'obtention de matériel nécessaire aux études cytogénétiques (mises en culture de cellules, FISH) ou moléculaires (ADN et ARN). Il apparaît cependant que ces études complémentaires jouent un rôle de plus en plus crucial pour permettre d'affiner le diagnostic des patients atteints de lymphomes. Le développement d'un outil technologique pour améliorer la qualité des prélèvements s'avère donc intéressant.

Des difficultés comparables peuvent être rencontrées pour des adénopathies métastatiques, en particulier au niveau médiastinal, d'une part à l'étape de diagnostic où elles peuvent nécessiter une médiastinoscopie, et d'autre part au cours de la chirurgie de tumeurs broncho-pulmonaires (détection de ganglion sentinelle).



Le portefeuille de projets PDC en cours ainsi que des informations détaillées sur le dispositif et les appels à projets sont consultables sur le site web du CLARA
www.canceropole-clara.com

Ouverture

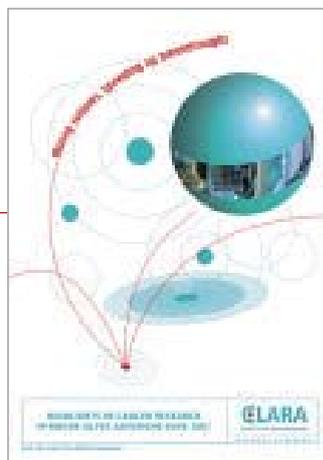
OUVERTURE À L'INTERNATIONAL

Un panorama des atouts de la recherche en oncologie en Rhône-Alpes Auvergne

Le CLARA a publié fin juin 2007 le premier panorama des atouts de la recherche en oncologie en Rhône-Alpes Auvergne : « **Highlights in Cancer Research in Rhône-Alpes Auvergne** ».

Ce document, réalisé en anglais uniquement, est l'aboutissement d'un travail de recensement et de réflexion mené en collaboration étroite avec les acteurs des institutions de recherche et établissements de soins de Clermont-Ferrand, Grenoble, Lyon et Saint-Etienne. Sans prétendre à l'exhaustivité, il met néanmoins clairement en avant les points forts de la recherche interrégionale en oncologie – fondamentale, clinique et de transfert, sans oublier le domaine des sciences humaines et sociales. Cette nouvelle brique des outils de communication du CLARA – véritable cartographie des domaines d'excellence de la recherche en cancérologie sur le territoire – a pour objectif majeur de promouvoir l'expertise et le potentiel des équipes et structures rhônalpines et auvergnates à l'international. Elle doit contribuer à renforcer la lisibilité et l'attractivité de l'inter-région et propulser la recherche interrégionale au-delà des frontières de l'Hexagone. Diffusé dans de nombreux pays et auprès des dirigeants des instituts nationaux du cancer du monde entier réunis au CIRC du 11 au 13 juillet, « Highlights in Cancer Research in Rhône-Alpes Auvergne » est le document d'identité du CLARA dans ses relations avec la communauté scientifique internationale.

Ce document peut être téléchargé sur le site web du CLARA www.canceropole-clara.com



Poursuite de la coopération avec Milan et Lausanne

En 2006, l'INCa a proposé au CLARA de soutenir des collaborations avec des pôles de recherche en cancérologie européens. Deux projets ont été sélectionnés dans ce cadre ; ils se sont mis en place à partir de la fin de l'année.

La première collaboration a été initiée par Christian Brambilla, directeur du Centre de Recherche Inserm/UJF U823, avec l'équipe de Gabriella Sozzi de l'Institut des Tumeurs de Milan, dans le cadre d'un projet « **Validation of apoptosis and cell cycle parameters as biomarkers for lung cancer early detection** ». La question de l'élargissement de ce programme à de nouvelles équipes du CLARA sera discutée dans les prochains mois, la première période de financement de l'INCa s'achevant en novembre 2008.

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

L'élargissement de cette collaboration est envisagé à compter de début 2008 en associant d'autres équipes du CLARA et de Lausanne, permettant ainsi une nouvelle demande de financement à l'INCa.

Préparation du FP7

Le CLARA est bien conscient que l'Union Européenne, à travers les appels à projets du 7^e PCRD, peut être une source importante de financement pour la recherche sur le cancer, en complément des financements disponibles à l'échelle nationale et régionale. Toutefois, le montage de projets européens est complexe. De plus, des cellules européennes existent aujourd'hui dans de nombreuses institutions et en aucun cas nous ne voulons les concurrencer.

Aussi, le CLARA a revu en 2007 son mode d'action pour accompagner les équipes interrégionales vers l'Europe. Il n'y a plus au sein de l'équipe Tête de Réseau de chargé de mission dédié spécifiquement à cet accompagnement. En revanche, nous sommes en contact permanent avec un expert auprès de la Commission Européenne, Paul Janiaud, pour pouvoir informer le réseau de toute opportunité qui pourrait se présenter en lien avec le nouveau programme ProCan. De plus, la possibilité d'une aide financière pour le montage de projets reste d'actualité, à condition que ces projets entrent directement dans l'un des axes fédérateurs qui constituent désormais les priorités du Cancéropôle.

Rapprochement Rhône-Alpes / Institut Weizmann des Sciences

Le rapprochement avec l'Institut Weizmann sur le thème du cancer a été initié en 2006, sous l'égide de la CCI France-Israël Rhône-Alpes, de la Région Rhône-Alpes, de la Fondation Mérieux et du Centre Léon Bérard, avec l'aide du CLARA (voir Rapport d'Activités 2006 du CLARA, page 41).

En mars 2007, un comité réunissant les institutions précédemment citées a identifié cinq équipes de Rhône-Alpes intéressées à engager ou développer des collaborations avec l'Institut Weizmann. Ces équipes bénéficient toutes d'une forte reconnaissance internationale et couvrent une palette variée d'organismes (Centre Léon Bérard, Hospices Civils de Lyon, Inserm, CNRS, CHU Grenoble), de sites géographiques (Lyon Est, Lyon Sud, Grenoble), de thématiques (P53, récepteurs à dépendance, nanomédecine, épigénétique, modélisation mathématique) et de stades de recherche (du fondamental au translationnel clinique).

Afin d'approfondir l'opportunité de collaborations entre ces équipes rhônalpines et celles de l'Institut Weizmann, un séminaire scientifique a été organisé en juillet 2007 au centre de conférences Les Pensières, à Veyrier-du-Lac.

A cette occasion, une pré-convention de partenariat a été signée entre la Région Rhône-Alpes, l'Institut Weizmann et le CLARA. Elle prévoit 3 axes de coopération :

- Le développement de projets de recherche communs, co-portés par un chercheur du CLARA et un chercheur de l'Institut Weizmann, avec un financement du CLARA et de la Région ;
- Des conférences scientifiques conjointes, tenues alternativement en France et en Israël ;
- Des échanges de chercheurs, de médecins et d'étudiants.



De gauche à droite : **Robert Parienti**, Délégué Général, Institut Weizmann des Sciences – **Thierry Philip**, Vice-président, Région Rhône-Alpes – **Alain Mérieux**, Président, Délégation Rhône-Alpes de Weizmann Europe – **Haim Garty**, Vice-président, Institut Weizmann – **Peter Pauwels**, Délégué Général adjoint du CLARA. 5 juillet 2007



Accueil d'une délégation sénégalaise

Le CLARA a reçu le 26 avril 2007 une délégation sénégalaise conduite par Monsieur Moussa Mbaye, Secrétaire Général du Ministère de la Santé et de la Prévention Médicale. Cette délégation s'est accordé une semaine dans notre pays pour étudier notamment la structuration du système sanitaire français et explorer des partenariats possibles dans le domaine du cancer.

Le Professeur Jean-Marie Dangou, qui coordonne le programme naissant de lutte contre le cancer au Sénégal, a clairement manifesté sa volonté de s'appuyer sur l'expertise du CLARA pour « accélérer les avancées », selon la devise du Cancéropôle, dans son pays. Cette collaboration pourrait se concrétiser à travers l'aide à la mise en place de stratégies de dépistage et au développement de la prévention primaire, un axe majeur du Plan Cancer sénégalais.

Dans le cadre de leur visite au CLARA, les membres de la délégation ont également été reçus au Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), où leur ont été présentées des études épidémiologiques et des expériences de dépistage précoce menées dans des pays émergents, et dans le service de radiothérapie du Centre Léon Bérard.

LE CLARA AFFIRME SON POSITIONNEMENT

Le CLARA avait lancé fin 2006 une campagne de communication, autour d'une devise - « **Secouer les cultures, précipiter les avancées** » - et d'un objet qui symbolise cette action : le shaker à cocktails (voir Rapport d'Activités 2006 du CLARA, page 43).

Cette campagne s'est poursuivie en 2007 ; les shakers ont fait leur apparition sur les murs, dans un premier temps, avant de se matérialiser entre les mains des acteurs, partenaires et visiteurs du CLARA...

Aussi, lorsque le CLARA a décidé de lancer une lettre d'information, il l'a tout naturellement baptisée « **SHAKER** ». L'objectif de ce nouveau support est de partager avec les acteurs et partenaires du réseau les avancées de la science dans l'inter-région, de les aider à mieux se connaître, à repérer de nouvelles opportunités, et ainsi de renforcer la dynamique de réseau au service de la recherche sur le cancer.

Des personnes, des projets, des institutions, un environnement (local, régional et international), des actions, des interactions, des liens... voilà les ingrédients qui ont déjà été mis dans deux numéros de Shaker, en juin et en septembre 2007.





CHANGER L'IMAGE DU CANCER

Le CLARA s'est engagé en 2007 dans une nouvelle voie, celle de la communication auprès du grand public pour dédramatiser le cancer et faire tomber les tabous.

En effet, sept partenaires de la recherche en cancérologie à Lyon – le CLARA, le Centre International de Recherche sur le Cancer, le Centre Léon Bérard, le CNRS, les Hospices Civils de Lyon, l'Inserm et l'Université Claude Bernard Lyon 1 – ont choisi de s'associer pour proposer au grand public une exposition pédagogique et porteuse d'espoir.

Itinéraire d'une cellule en crise a pour objectif de montrer quelles sont les pistes explorées par les chercheurs, en particulier à Lyon, pour lutter contre la maladie. A travers l'itinéraire d'une cellule normale à une cellule cancéreuse, elle apporte des réponses aux questions suivantes : Comment fonctionne une cellule ? Comment devient-elle cancéreuse ? Que met-on en œuvre pour l'en empêcher ?

Un personnage central, Lady Cell, aide le public à comprendre l'univers de la cellule, les accidents de parcours qui conduisent au cancer et la manière dont on va pouvoir repérer et réparer ses pannes. A chaque étape, elle explique les moyens mis en œuvre par les chercheurs et les médecins pour identifier les facteurs de risque, pour prévenir les dysfonctionnements le plus tôt possible ou pour supprimer les cellules devenues anormales. En parallèle, elle montre ce que fait la recherche pour accompagner les personnes malades dans leur lutte contre la maladie.

Cette exposition a été présentée du 17 au 28 avril à la Médiathèque du Bachut Marguerite Duras, puis du 3 au 31 mai aux Echanges Culturels Bullukian. Elle a été conçue pour être itinérante ; aussi, les structures qui souhaiteraient l'accueillir peuvent s'adresser au CLARA.





Plan d'actions pour 2008

La feuille de route du CLARA s'inscrit à la fois dans le contexte de la nouvelle dynamique initiée par la démarche ProCan au niveau national, et dans celui du lancement d'une réflexion stratégique sur l'après 2007 du Cancéropôle au niveau interrégional.

La conduite de ces deux démarches conjointes doit contribuer à définir des objectifs cohérents et complémentaires, garantir l'efficacité et l'impact des financements, et intégrer les réalités du terrain et l'expérience acquise, dans le but d'associer plus d'équipes au sein du réseau CLARA et de servir la politique de l'INCa.

Pour l'année 2008, l'amplification de la dynamique CLARA passera par la stratégie suivante :

- Intensifier la coopération avec la Fondation Léa et Napoléon Bullukian pour optimiser la gouvernance du CLARA et l'organisation de la Tête de Réseau ;
- Mettre en œuvre la stratégie collective qui consiste à poursuivre la démarche de concentration sur des axes prioritaires en faisant avancer le programme ProCan et en consolidant les interfaces avec les pôles d'excellence régionaux ;
- Promouvoir la recherche par l'amélioration du nombre et de la qualité des réponses aux appels à projets nationaux et européens ;
- Renforcer le rôle des industriels au sein du CLARA par une démarche coopérative avec les acteurs académiques ;
- Amplifier le programme de valorisation économique de la recherche par le lancement de deux nouveaux appels à projets pour « Preuve du Concept » et sa variante « Cancer Nano Transfert » ;
- Augmenter la visibilité internationale du pôle de recherche cancer Rhône-Alpes / Auvergne.

Cette stratégie sera mise en œuvre en 2008 à travers quatre volets opérationnels :

1. L'animation scientifique du réseau et la structuration de la recherche interrégionale ;
2. L'incitation et l'appui aux projets de recherche, en particulier via la construction de programmes structurants ;
3. Le soutien à la valorisation économique de la recherche ;
4. La promotion du potentiel de recherche et de l'expertise en cancérologie de l'inter-région.

Annexe Financements acquis et affectations

SYNTHESE DE LA PROGRAMMATION PLURIANNUELLE 2003-2007 DU PROGRAMME CLARA

NB : Les données financières présentées dans ce rapport n'ont pas été auditées par le commissaire aux comptes avant publication.

Etat des principaux financements en Rhône-Alpes

Par convention et pour simplifier la lecture, les versements sont indiqués à l'année de délibération.



Montant en K€	2007				Total		
	Investissement		Fonctionnement		Total versé	Cumul total délibéré 2003-2007	Cumul total versé 2003-2007
Destinataire (financement)	Délibéré	Versé	Délibéré	Versé			
RMN Hauts Champs - CNRS (MENRT)	-	-	-	-	-	9 000	9 000
Cancéro pôles en émergence (MENRT) ⁽¹⁾	-	-	-	-	-	4 769	4 769
Appels à Projets INCa (INCa) ⁽²⁾	-	-	5 520	2 061	2 061	14 070	8 568
Preuve du Concept (DRRT RA)	-	-	-	-	-	37	37
Centre de Ressources Biologiques (CRB) (FNADT RA)	-	-	-	-	-	108	108
Hospices Civils de Lyon pour CRB (Ministère Santé)	-	-	-	-	-	1 027	1 027
Tête de Réseau (FNADT RA)	-	-	-	-	-	216	216
Tête de Réseau (INCa)	-	-	1 400	613	613	2 100	1 313
Axes scientifiques ProCan (INCa)	-	-	2 550	765	765	2 550	765
Total	-	-	9 470	3 439	3 439	33 877	25 803

(1) Montant estimé

(2) Le montant indiqué correspond aux sommes allouées aux projets scientifiques retenus dans le cadre des appels à projets 2007 (hors PHRC et STIC), dont le versement effectif sera étalé sur plusieurs années. Au moment de la réalisation de ce rapport, les résultats de l'AAP Jeunes Chercheurs n'étaient pas connus.

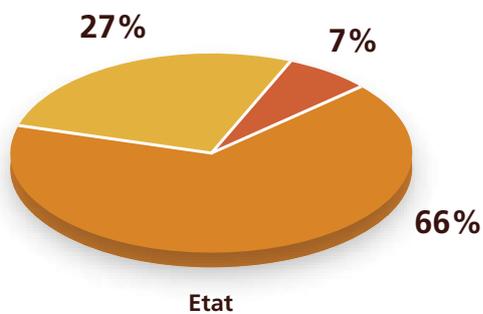
Montant en K€	2007				Total		
Destinataire (financement)	Investissement		Fonctionnement		Total versé	Cumul total délibéré 2003-2007	Cumul total versé 2003-2007
	Délibéré	Versé	Délibéré	Versé			
CHU Grenoble	360	-	-	-	-	1 708	1 004
Université Joseph Fourier Grenoble	360	-	-	-	-	2 323	957
Inserm Grenoble	-	-	-	-	-	453	404
Sous-total Grenoble	720	-	-	-	-	4 484	2 365
CHU Saint-Etienne	-	-	-	-	-	410	67
RMN Hauts Champs - CNRS	1 500	450	-	-	450	8 500	7 450
Preuve du Concept	-	-	-	-	-	260	260
Cancer Nano Transfert	-	-	250	-	-	250	-
Tête de Réseau	-	-	520	260	260	2 404	1 724
Total	2 220	450	770	260	710	16 308	11 867

Montant en K€	2007				Total		
Destinataire (financement)	Investissement		Fonctionnement		Total versé	Cumul total délibéré 2003-2007	Cumul total versé 2003-2007
	Délibéré	Versé	Délibéré	Versé			
Centre Léon Bérard - Lyon Est	-	-	-	-	-	7 500	2 500
Centre International de Recherche sur le Cancer	-	-	600	400	400	600	400
Tête de Réseau	-	-	-	-	-	1 651	1 651
Total	-	-	600	400	400	9 751	4 551

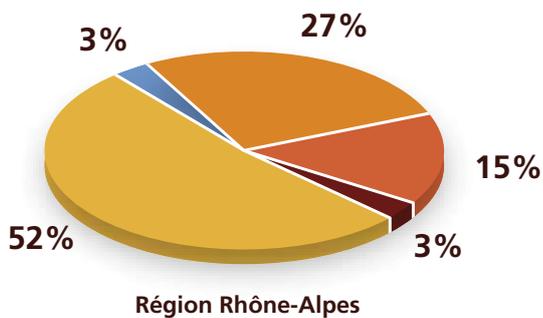
Montant en K€	2007				Total		
Destinataire (financement)	Investissement		Fonctionnement		Total versé	Cumul total délibéré 2003-2007	Cumul total versé 2003-2007
	Délibéré	Versé	Délibéré	Versé			
Hospices Civils de Lyon	-	-	-	-	-	8 500	5 600
Centre International de Recherche sur le Cancer	-	-	-	-	-	500	500
RMN Hauts Champs	-	-	-	-	-	2 350	2 350
Preuve du Concept	-	-	1 140	912	912	2 040	1 812
Tête de Réseau	-	-	500	400	400	1 464	1 320
Total	-	-	1 640	1 312	1 312	14 854	11 582

Montant en K€	2007				Total		
Destinataire (financement)	Investissement		Fonctionnement		Total versé	Cumul total délibéré 2003-2007	Cumul total versé 2003-2007
	Délibéré	Versé	Délibéré	Versé			
Plate-forme Saint-Etienne	1 697	-	-	-	-	1 697	-
Total	1 697	-	-	-	-	1 697	-

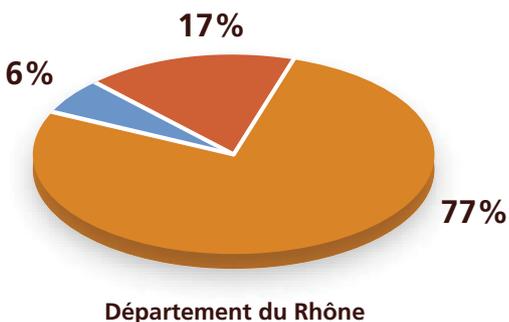
**Affectation des sommes délibérées
par les principaux financeurs sur la période
2003-2007**



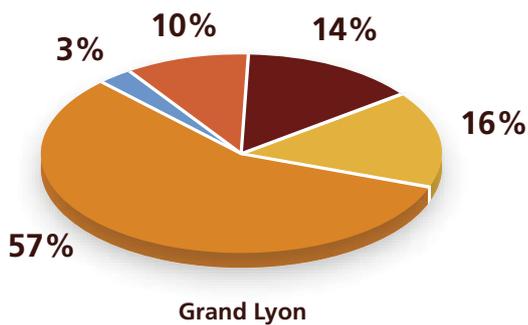
- Projets Scientifiques
- RMN Hauts Champs
- Tête de Réseau



- Plate-forme de Saint-Etienne
- Plate-forme de Grenoble
- RMN Hauts Champs
- Tête de Réseau
- Preuve du Concept



- Centre International de Recherche sur le Cancer
- Centre Léon Bérard
- Tête de Réseau



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

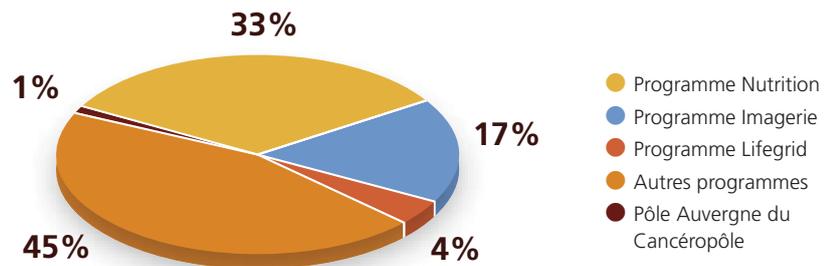
Etat des principaux financements en Auvergne

Montant en K€	2007					Total	
	Investissement		Fonctionnement		Total versé	Cumul total délibéré 2005-2007	Cumul total versé 2005-2007
	Délibéré	Versé	Délibéré	Versé			
FEDER Massif Central ⁽¹⁾	-	-	-	-	-	945	171
FEDER Région	-	-	-	-	-	720	-
FNADT Massif Central	-	-	-	-	-	505	180
Région Auvergne	-	-	550	-	-	1 355	639
Clermont Communauté	-	-	110	-	-	245	-
Département Puy-de-Dôme	-	-	-	-	-	100	23
Département Allier	-	-	-	-	-	50	-
Département Cantal	-	-	-	-	-	40	40
Département Haute-Loire	-	-	-	-	-	40	40
Total	-	-	660	-	-	4 000	1 093

(1) Le FEDER Massif Central couvre l'Auvergne + le département de la Loire (42)
 Source : Université d'Auvergne, le 28/01/08.



Affectation des sommes allouées sur la période 2003-2007



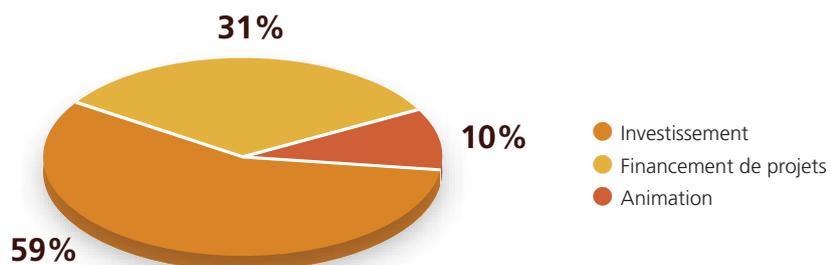
ORIENTATION GLOBALE DES FINANCEMENTS PAR TYPE D'OPERATION

Montants délibérés en K€

Type d'opération	Ventilation	2007	Cumul 2003-2007
Investissement	Hospices Civils de Lyon	-	8 500
	Centre Léon Bérard	-	7 500
	Plate-forme Grenoble	720	4 484
	Plate-forme Saint-Etienne	1 697	2 107
	Plate-forme CIRC	600	1 100
	Plate-forme Auvergne	660	4 000
	RMN Hauts Champs CNRS	1 500	19 850
	Total	5 177	47 540
Financement de projets	Cancéro pôles en émergence + INCa*	5 520	18 839
	ProCan Axes scientifiques (INCa)	2 550	2 550
	Projets Preuve du Concept	1 140	2 337
	Projets Cancer Nano Transfert	250	250
	Centre de Ressources Biologiques	-	1 135
Total	9 460	25 111	
Animation	Tête de Réseau	2 420	7 835
Total		2 420	7 835

* Montant estimé

Orientation globale des financements sur la période 2003-2007



Crédits photos :

Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes (4, 5, 16b, 30, 31, 37, 42, 43), P. Stroppa / CEA (9), J.G. Fournier / Inserm (10h), BVDC / Fotolia.com (10c), Darren Baker / Fotolia.com (10b), Jacques Léone / Grand Lyon (11h, 27), M.T. Belin – O. Lefebvre / Inserm (11b), pgm / Fotolia.com (14h), Jourdy / Fondation Léa et Napoléon Bullukian (14b), arkna / Fotolia.com (16h), Eric Le Roux / Service Communication UCBL (18), ktsdesign / Fotolia.com (19), ActinicBlue / Fotolia.com (20), Grenoble Communication – 2006 (22), Orlando Florin Rosu / Fotolia.com (23), Photothèque Saint-Etienne Métropole (24), C. Da Costa / CG63 (26), Artechnique / CEA-Léti (28), M. Tommasino / CIRC (29), P. Blanc / CLARA (33), CEA-Léti (39), Fondation Mérieux Les Pensières (41).

 Liberté • Égalité • Fraternité RÉPUBLIQUE FRANÇAISE	<h2>NOS PARTENAIRES</h2>		
			
			
			

 CANCÉROPOLE LYON AUVERGNE RHÔNE-ALPES	<p>CLARA - 60, AVENUE ROCKEFELLER - F69008 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</p>
ACCÉLÉRATEUR D'AVANCÉES	