

INTERVIEW D'AMAURY MARTIN

Secrétaire Général du Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes (CLARA)

Amaury Martin est le Secrétaire Général du Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes (CLARA). Créé sous l'impulsion du Plan Cancer 2003-2007, le CLARA est l'un des sept Cancéropôles de France. Ceux-ci sont chargés de fédérer les équipes de recherche autour d'axes scientifiques, de coordonner la structuration transversale des acteurs (chercheurs, cliniciens, industriels), des outils de la recherche et d'animer les relations entre les différents partenaires institutionnels de la recherche au niveau interrégional. Dix années d'existence ont permis au CLARA de se positionner comme un acteur majeur de l'accompagnement et du développement de projets innovants en oncologie. Nous avons interrogé son Secrétaire Général sur l'une des activités phares du CLARA : le développement de la recherche clinique et de la recherche translationnelle sur le cancer qui se définit comme un continuum entre recherche académique, clinique et développement industriel.

Propos recueillis par Caroline Januel le 4 avril 2013

Méconnue du grand public, la recherche clinique est pourtant une activité indispensable dans le développement de nouveaux traitements et de médicaments innovants. Quels sont les principaux enjeux de la recherche clinique ?

On peut distinguer des enjeux de trois natures : les enjeux de soins, de recherche et les enjeux économiques.

Dans le domaine de la cancérologie, un hôpital qui ne participerait pas à l'activité de recherche clinique, et qui se concentrerait uniquement sur les soins, mettrait précisément en péril la qualité de ces soins et poserait la question des inégalités face aux soins. Est-il souhaitable que demain, un cancer ne puisse être bien soigné que dans un service hospitalier dédié au cancer ? La réponse est non. L'enjeu pour les hôpitaux est de pouvoir participer à des études cliniques pour que les malades aient accès aux thérapies les plus innovantes. Selon leur niveau de performance, les hôpitaux autorisés à prendre en charge les patients atteints de cancer, se doivent, soit d'avoir des équipes formées à cette activité (c'est le cas des Centres Hospitaliers Universitaires), soit de participer à des essais cliniques ne nécessitant pas d'infrastructures ou de compétences particulières tout en proposant systématiquement la mutation dans un service de plus haut niveau pour des essais

« Le Cancer est aujourd'hui une pathologie pouvant servir de modèle, en termes d'organisation de la recherche clinique et de la recherche translationnelle »

cliniques plus complexes et plus lourds. De la même manière, l'Université doit garder un pied dans la recherche afin de pouvoir sensibiliser les plus jeunes à l'importance de cette démarche et proposer un enseignement innovant et connecté à la réalité. Aujourd'hui, les CHU (Centres hospitaliers universitaires) comme les centres de lutte contre le cancer devraient pouvoir promouvoir l'expérimentation et l'évaluation de molécules qu'ils ont eux-mêmes contribué à identifier dans les laboratoires de recherche qui leur sont affiliés. L'enjeu principal est d'arriver à amener ou à maintenir les hôpitaux universitaires dans leur rôle de recherche.

Le 2^e enjeu concerne la recherche académique. Celle-ci se doit de considérer l'utilité de ses travaux, c'est-à-dire l'importance du transfert des connaissances scientifiques à des applications cliniques et vers le monde économique. Ce transfert passe par de la recherche clinique et, pour que cela se passe bien, nécessite un chaînage correct entre les différentes étapes et parties prenantes. Si le chercheur académique ne sort pas de son laboratoire et ne saisit pas les enjeux de la pathologie, ses contraintes, les produits qui existent déjà sur le marché, on peut considérer à juste titre que toute cette énergie et toute cette intelligence pourraient être mises à profit

GRANDLYON
communauté urbaine

Direction de la Prospective et du Dialogue Public
20 rue du lac - BP 3103 - 69399 LYON CEDEX 03

www.millenaire3.com

ailleurs.

L'enjeu est aussi clairement industriel : la recherche clinique est synonyme de développement économique. Cela a été dit par Philippe ARCHINARD (Président de Lyonbiopôle et de Transgène) aux 8èmes Journées Scientifiques du CLARA : aujourd'hui les pouvoirs publics mettent 95 % de l'argent nécessaire à l'innovation mais il ne faut pas rater les 5 % restants ! Ils sont essentiels pour rendre possible un cercle vertueux : on amène de l'argent public au départ, on fait tout pour que l'industriel puisse le valoriser sur le territoire et qu'on en tire tous les bénéfices en termes d'emplois, de santé publique, d'impôts à réinvestir... Si on rate cette phase-là, la molécule va être valorisée par quelqu'un d'autre et l'essai clinique va se faire ailleurs. Au final, on aura dépensé beaucoup d'argent, sans en être les premiers bénéficiaires. On peut faire le parallèle avec le financement des doctorats qui est important en France, mais qui ne bénéficie pas toujours à la recherche française ou européenne puisque de nombreux docteurs travaillent à l'étranger...

Le Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes et le pôle de compétitivité Lyonbiopôle ont décidé fin 2012 d'unir leurs forces respectives. Quels sont les principaux objectifs de ce rapprochement ?

Le cœur du rapprochement entre le CLARA et Lyonbiopôle est de renforcer la valorisation et le transfert des connaissances issues de la recherche vers des applications cliniques et le monde économique. L'objectif est d'accélérer et de renforcer le processus permettant de passer du résultat de recherche à un médicament, ou un dispositif médical, disponible pour le patient. Ce processus passe par de la recherche clinique et translationnelle. Pour tester un candidat médicament, la molécule en question doit auparavant être brevetée et une entreprise doit pouvoir assumer le coût des essais cliniques.

Le CLARA a pour spécificité par rapport aux six autres Cancéropoles, d'avoir créé et mis en place un programme unique de

valorisation de la recherche grâce aux financements importants des collectivités locales. Ce dispositif « Preuve du concept » repose sur des partenariats public-privé originaux et permet de renforcer des projets de développement préclinique ou clinique d'un candidat médicament ou d'un dispositif médical. Le dispositif contribue à la fois à promouvoir des solutions thérapeutiques ou diagnostiques innovantes pour le patient et à développer l'économie locale car il implique nécessairement une entreprise dans le périmètre du CLARA qui s'engage à poursuivre et à valoriser le projet à son terme. En sept ans d'existence, plus de 12 millions d'euros de fonds publics et 25 millions d'euros de contrepartie privée ont été investis et 32 projets ont été développés. Ces savoir-faire permettant d'accélérer le passage en clinique sont transposables à d'autres pathologies.

Historiquement, Lyonbiopôle a une logique davantage tournée vers les entreprises, mais est bien conscient de l'importance de travailler avec l'ensemble de l'écosystème : les entreprises, les chercheurs et les cliniciens. C'est peut-être cette vision qui nous unit le plus car elle s'incarne d'ores et déjà pour le cancer, qui est certainement la pathologie la plus structurée en termes de recherche académique et clinique (il y a des Plans Cancer, l'Institut national du cancer INCa, sept cancéropôles...). L'enjeu du rapprochement est de considérer le cancer comme une pathologie modélisante, c'est-à-dire de décliner les connaissances et savoir-faire acquis dans le champ du cancer vers d'autres pathologies, dans le champ de l'infectieux, cœur historique de Lyonbiopôle mais aussi vers la neurologie. Plus de 30 % des projets labellisés par Lyonbiopôle concernent déjà les cancers et on estime qu'environ 20 % des cancers ont une origine infectieuse.

Pour le CLARA, l'intérêt est d'accéder de manière plus étroite aux entreprises innovantes sur le territoire et de les sensibiliser aux enjeux spécifiques de la cancérologie, dans l'objectif qu'elles développent des projets collaboratifs et valorisent le travail des chercheurs et cliniciens locaux. Il y a donc une complète

GRANDLYON
communauté urbaine

Direction de la Prospective et du Dialogue Public
20 rue du lac - BP 3103 - 69399 LYON CEDEX 03

www.millenaire3.com

logique à se rapprocher de Lyonbiopôle et à travailler ensemble sur ces questions, dans une volonté de rationalisation de l'utilisation des fonds publics.

Quel regard portez-vous sur l'activité locale de recherche clinique ?

Dans le champ de l'oncologie, on peut percevoir la situation de deux manières, plus ou moins favorables. On peut souligner le fait qu'il n'y a pas de gros industriels en oncologie implantés en Rhône-Alpes Auvergne, tels que Roche, Pfizer ou autre, et donc pas de leadership. Mais ces gros industriels sont-ils forcément rattachés spécifiquement à un lieu ? Même s'ils sont promoteurs d'une étude clinique, la molécule testée peut venir d'un laboratoire ou d'une petite entreprise du monde entier. La recherche clinique en oncologie, comme celles d'autres spécialités médicales, est une activité mondialisée.

On peut aussi s'attacher à la forte communauté de chercheurs en Rhône-Alpes Auvergne, la 2^e en France après celle de l'Île-de-France, puisqu'il y a 1500 chercheurs actifs impliqués dans la recherche sur le cancer. Avec cet angle de vue, l'inter-région représente certainement la 1^{ère} communauté intégrée, travaillant ensemble et portant une dynamique partagée.

S'il n'y a pas de gros industriels dans le champ de l'oncologie dans notre région, nos forces se situent-elles dans les deux autres volets : la recherche et le soin ?

En effet, sur le volet clinique, la région regroupe des médecins qui ont vraiment cette culture et cette envie de mener une recherche clinique de qualité et de développer la recherche translationnelle : les Professeurs Bertrand COIFFIER, Gilles SALLES et Gilles FREYER (Centre Hospitalier Lyon-Sud), le Professeur Jean-Yves BLAY (Centre Léon Bérard), etc. Le fait que deux des seize centres d'essais cliniques de phase précoce en cancérologie labellisés par l'Institut National du Cancer (INCa) soient

localisés à Lyon¹ est révélateur de cette communauté de médecins-cliniciens qui diffuse cette culture.

Au niveau académique, il y a également une vraie volonté d'avancer sur ces sujets. Les résultats du dispositif « Preuve du concept » le montrent. L'objectif est de faire en sorte de rapprocher une équipe académique et une PME, de les amener à développer la preuve du concept de leur produit et de les mener vers l'essai clinique, voire de le commencer. Par exemple, OTS (Onco Therapy Science), une société japonaise qui travaille sur une molécule visant un type de sarcome assez rare, avait identifié l'équipe du Professeur Jean-Yves BLAY (Centre Léon Bérard) comme partenaire potentiel. Entre le crédit impôt recherche, qui concerne tout le territoire, et le dispositif « Preuve du concept » du CLARA, ils ont pu réunir les financements nécessaires pour prouver l'intérêt de leur molécule, ouvrir une filiale à Lyon et entamer des essais cliniques. Les premiers patients ont été inclus en janvier 2012 et l'étude en phase I est actuellement en cours. Certes, cette molécule vient d'une entreprise japonaise mais elle est testée avec une équipe clinique lyonnaise du Centre Léon Bérard et une équipe de recherche du Centre de recherche en cancérologie de Lyon. Derrière cette « *success story* », il y a beaucoup d'organisation. Voilà typiquement à quoi sert le CLARA et pourquoi les collectivités locales, dont le Grand Lyon, nous soutiennent depuis 10 ans. C'est une spécificité du territoire d'accompagner ce genre de collaboration et donc d'attirer de tels partenariats.

Comment faire en sorte de multiplier ces « success stories » ? Quelles sont les marges de progression au niveau local ?

Je vois au moins deux grandes marges de progression : l'amélioration des étapes préalables à la recherche clinique et l'optimisation de la recherche clinique de produits hybrides innovants.

Aujourd'hui, pour mener une molécule ou un

1 Il s'agit du Centre Hospitalier Lyon-Sud et du Centre Léon Bérard

dispositif médical en recherche clinique, il faut être capable de remplir des dossiers de demande d'autorisation d'essais cliniques (IMPD) auprès de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) qui donne ou non son aval pour débiter l'étude. Amener une équipe de recherche à remplir ces dossiers implique de comprendre les nombreuses contraintes : par exemple, comment produire la molécule destinée à la recherche clinique dans de bonnes conditions de fabrication, en lot unique mais dans des quantités suffisantes pour l'étude et avec de lourdes exigences de pureté, de stabilité, de toxicité, etc. Les produits doivent être testés sur des rongeurs et des non rongeurs, le lot testé doit être aussi celui utilisé pour les études... et il faut bien sur tout faire dans les règles de l'art. Notre rôle est de sensibiliser les équipes sur ces questions et de les accompagner sur ces aspects de toxicologie réglementaire. C'est une des missions transversales du CLARA qui sensibilise les équipes dans ce sens et leur permet de se faire accompagner par des experts toxico-réglementaires afin de réunir les conditions nécessaires pour débiter les essais cliniques.

Une autre marge de progression régionale se situe à mon sens sur un tout autre registre. L'innovation ne se situe pas toujours dans des familles de molécules déjà connues, comme par exemples les anticorps monoclonaux ou les petites molécules chimiques. Les innovations de rupture vont arriver à l'interface de technologies qui ne se « parlent » pas encore suffisamment, en particulier par les micros et nanotechnologies qui proposent des solutions capables de dépasser le cap des limitations technologiques actuelles. Aujourd'hui, le challenge est de pouvoir lancer les études cliniques sur ce type de produits hybrides tellement innovants qu'on ne sait pas encore très bien les classer et les manipuler. Comment mesurer la vitesse de disparition des nanoparticules dans l'organisme ? Sont-elles dangereuses, sachant que nous sommes entourés de nanoparticules et que nous en respirons déjà quotidiennement ? Comment les caractériser, les détecter ? Il y a un vrai enjeu sur ces innovations qui

pourraient à mon sens changer la donne sur le cancer mais aussi sur d'autres maladies. Il y a un grand travail de sensibilisation et de formation des équipes à accomplir, y compris au niveau des autorités réglementaires compétentes qui doivent accompagner le rythme imposé par ces innovations. En parallèle, il est important de développer des programmes visant à mieux comprendre les effets de ces nouvelles technologies sur l'organisme pour permettre, le temps venu, une utilisation en toute sécurité.

Mener les équipes de recherche académique à la recherche clinique, favoriser une plus grande ouverture vers des innovations de rupture... Comment le CLARA s'organise-t-il pour mener de telles missions ?

Nous nous appuyons sur un réseau de professionnels possédant des compétences spécifiques que nous pouvons solliciter selon les besoins. Nous allons chercher les experts et nous participons au pilotage des projets, nous mettons en musique... l'enjeu est d'apporter les bonnes personnes au bon moment et au bon chercheur, clinicien ou industriel. Pour reprendre l'exemple des nanotechnologies, la Plateforme Européenne de Nanomédecine a un rôle majeur à jouer. Leur travail est notamment d'aller frapper à la porte des décideurs et des autorités réglementaires pour faire en sorte que les réglementations évoluent avec les innovations scientifiques. Actuellement, le vice-président de la plateforme est Patrick BOISSEAU du CEA de Grenoble avec qui nous avons de très bonnes relations. L'Observatoire des Micro et Nanotechnologies (CNRS) basé à Grenoble organise aussi des sessions de travail sur ces sujets. Pour des questions réglementaires, nous avons beaucoup travaillé avec le Professeur Jacques DESCOTES (HCL) qui est une des personnes les plus reconnues en toxicologie. Du côté du CLARA, nous avons structuré un axe thématique autour des nanotechnologies, de l'imagerie et du Cancer qui fédère les acteurs et nous finançons des projets dans le domaine. Ce travail n'est pas déconnecté de

ce que font les autres – dont ceux je que viens de citer - mais vise à être plus ancré dans les réalités cliniques et scientifiques régionales.

Comment sont accueillies ces démarches dans le monde de l'oncologie, en particulier le monde de la recherche académique ? Il me semble qu'elles s'inscrivent dans un changement culturel...

C'est un peu le bilan que nous faisons après 10 ans d'existence du CLARA. Nous avons contribué à faire évoluer les mentalités des chercheurs, des cliniciens et des industriels. Pour la recherche académique, l'INSERM, le CNRS et les Universités ont travaillé dans le même sens pour des activités de recherche davantage connectées à la clinique ou à l'industrie. Le CLARA a utilisé des outils de financement et de sensibilisation. Et, petit à petit, les choses ont changé. Le Cancer est aujourd'hui une pathologie pouvant servir de modèle, en termes d'organisation de la recherche clinique et de la recherche translationnelle. Il faut souligner d'ailleurs que la France n'a pas perdu de parts de marché en oncologie grâce aux efforts conjugués des Plans Cancer, de l'Inca, des Cancéro pôles, de différentes structures d'accompagnement à la recherche, etc. Nous avons su maintenir notre place au niveau international tant en termes de publications, que de brevets, que de recherche clinique, que d'emplois... Ce n'est pas le cas d'autres disciplines, telles que la chimie par exemple.

Sur quels axes scientifiques le CLARA va-t-il porter ses efforts dans l'avenir ?

Nous souhaitons mettre l'accent sur des thématiques émergentes, d'une part autour des facteurs environnementaux et nutritionnels jouant un rôle dans le cancer, et d'autre part, autour des sciences humaines, économiques et sociales (la prévention, les inégalités sociales, les relations médecin-patient, l'organisation des soins, les indicateurs épidémiologiques c'est-à-dire tous les indicateurs permettant de décrire un cancer, d'identifier des facteurs de risque ou

encore d'évaluer des mesures de prévention). Ces disciplines peuvent aider à répondre à des questions très concrètes à la croisée de l'individu, de son risque personnel, de ses habitudes de vie et des risques environnementaux et collectifs. 30 % des cancers pourraient être évités. Comment changer la donne ? La plateforme régionale de santé publique du CLARA, la plateforme Hygée, basée à Saint-Etienne dirigée par le Professeur Franck CHAUVIN pilote cette approche pour l'ensemble de l'inter-région. Le CLARA vise à devenir le 1^{er} Cancéro pôle français en sciences sociales. Environ 20 % des projets financés par l'INCa en sciences humaines et sociales, épidémiologie, santé publique sont des projets CLARA et nous pouvons faire mieux.

Aujourd'hui, l'objectif est de répondre à la demande de la société, à savoir si l'environnement dans lequel on vit crée des maladies ou pas, si notre alimentation doit être modifiée et comment... et cela passera par des études cliniques et des études rétrospectives sur des cohortes. Ces études sont amenées à se développer dans l'avenir car elles pourraient répondre à des nombreuses questions. Par exemple, pourquoi une femme migrante a plus de risques de développer un cancer du sein en Europe ? Est-ce la nourriture, l'environnement immédiat, etc. ? Nous accompagnons le projet GEO3N, qui suit des femmes depuis plus de 20 ans, afin d'étudier les expositions environnementales aux dioxines et le risque de cancer du sein, ainsi que les risques pour leur descendance. Ce projet inclut une étude géographique afin de voir l'incidence de leur lieu de résidence. Avec le soutien des laboratoires Merck Serono, le CLARA participe également à une Chaire d'Excellence « Environnement, Nutrition et Cancer » et souhaite étendre ce travail autour des cancers d'origine professionnels.

Quant à l'approche des sciences économiques, elle compte également car il faut s'assurer que les mesures prises en matière de lutte contre le cancer aient non seulement un impact positif sur la santé, mais soient également bénéfiques pour le contribuable.

Enfin, de manière très générale, notre mission dans les prochaines années va consister à amener sur le champ de l'oncologie des chercheurs qui aujourd'hui n'y sont pas ou peu impliqués. Je pense par exemple aux informaticiens, physiciens,... Toutes ces communautés peuvent aider à accélérer l'innovation.

Et en matière de promotion de la recherche clinique, quels autres leviers utilisent le CLARA aux côtés du programme « Preuve du concept » ?

Le CLARA soutient la PARCC-ARA, la plateforme d'aide à la recherche clinique en cancérologie de la région Auvergne et Rhône-Alpes. Cette plateforme aide les investigateurs et les industriels à concevoir, planifier, coordonner, gérer et analyser les études cliniques. Piloté par le Docteur David PEROL (Centre Léon Bérard), un groupe de méthodologistes bénévoles travaille collectivement pour relire les protocoles soumis au programme PHRC (Programme hospitalier de recherche clinique) de l'INCa/DGOS². Il veille au respect des règles de toute nature : s'assurer d'un nombre suffisant de patients pour que l'étude clinique soit significative sur le plan statistique, conduire ces essais dans le respect de l'éthique, etc. C'est une activité peu reconnue et pourtant, aux enjeux très importants car cette plateforme contribue *in fine* à augmenter le potentiel régional de recherche clinique en cancérologie, en quantité et en qualité. C'est une structure financée par la Ligue contre le cancer à 90% et par le CLARA, à hauteur de 10 %. Mais quelle est la pérennité de ce type de structure dépendant essentiellement de dons associatifs ? N'y a-t-il pas un risque de préférer des projets plus parlants pour les donateurs ? Qui doit financer ce type d'activité contribuant à la recherche et au développement économique local et national ? Voilà un sujet de réflexion collectif pour lequel je n'ai pas aujourd'hui de réponse.

2 Direction générale de l'offre de soins

L'échelle territoriale du CLARA, la région Auvergne Rhône-Alpes, est-elle pertinente pour faire le poids au niveau international ?

La métropole lyonnaise se doit d'être attractive, porteuse d'excellence, et sert de « vitrine » mais elle est en effet toute petite à l'échelle mondiale. Un territoire plus large, comme celui de Rhône-Alpes Auvergne, est déjà plus significatif à l'échelle internationale mais il faut savoir raison garder. Au travers du partenariat que nous développons avec la ville de Shanghai, nous voyons bien que nous n'avons pas seuls la masse critique d'acteurs de la recherche clinique et de patients pour faire le poids. Par contre en collaboration, nous avons le savoir-faire et les idées.

Sur quel levier pourrions-nous agir pour gagner en visibilité ?

Aujourd'hui, beaucoup d'hôpitaux américains sont organisés autour de leurs Centres de Ressources Biologiques (CRB). Presque chaque patient accepte de participer à l'effort collectif de recherche en contribuant à constituer des banques de tissus, de fluides, des tumorothèques... Cela veut dire que ces hôpitaux ont une masse de données énorme susceptible d'être exploitée en recherche clinique !

Dans ce domaine, il y a une marge de progression locale importante, même si cela est extrêmement compliqué à organiser. Mais si nous étions en capacité de structurer un CRB régional ou interrégional, intégré dans les processus internes des hôpitaux, cela représenterait vraiment un atout significatif pour le territoire. Il existe actuellement plusieurs banques aux HCL, au CHU de Grenoble, au Centre Léon Bérard... mais pas encore d'outils permettant de gérer facilement des études cliniques partagées entre ces centres. D'autres régions ont davantage investi cette problématique en s'appuyant sur les Cancéropôles PACA et Grand Sud-Ouest pour harmoniser les données, permettre leur utilisation... Ne serait-ce pas une nouvelle mission à confier aux Cancéropôles ? Cela ne se fera pas seul,

cette dynamique devant être partagée avec les premiers acteurs concernés, c'est-à-dire les patients et les hôpitaux. Il est à noter qu'une évolution dans cette direction leur permettrait de générer des ressources non négligeables. Il faut savoir que toute inclusion d'un patient est valorisée auprès de l'hôpital. Mettre en place ces bases de données et les exploiter ne doit pas constituer une charge de travail supplémentaire pour les équipes de soins mais doit devenir une activité intégrée à l'activité médicale, potentiellement rémunératrice et qui en plus valorisent le patient et entretient une dynamique de recherche au sein de l'hôpital. En Floride, par

exemple, un hôpital affiche clairement ce positionnement : « venez-vous faire soigner chez nous, vous bénéficierez des meilleurs traitements en cours d'essais parce que nous travaillons avec les industriels et vous ferez progresser la recherche ». Certes l'organisation des soins aux Etats Unis est différente mais si demain, il y a une vraie volonté en France d'initier ce travail, d'entrer dans une démarche vertueuse et rémunératrice, cela peut vraiment faire la différence pour le territoire qui en sera le précurseur et pour les malades.
