

# EN DIRECT

LE JOURNAL DE LA RECHERCHE ET DU TRANSFERT DE L'ARC JURASSIEN

Le dossier //////////////////////////////////////

## De nouveaux angles d'attaque contre le cancer

////////////////////////////////////

Les ondes gravitationnelles font vibrer le monde de la science  
**La manipulation met le sport KO**  
FEMTO Engineering, un maillon fort entre recherche et industrie  
**L'affaire des menhirs engloutis**

NUMÉRO 264 - MAI-JUIN 2016 //////////////////////////////////////

**LE SOMMAIRE** //////////////////////////////////////

**LES ACTUALITÉS** ////////////////////////////////////// 3

Un mandat à plusieurs dimensions pour Jacques Bahi  
Les ondes gravitationnelles font vibrer le monde de la science  
La manipulation met le sport KO  
La « Voisin du facteur » est de retour  
Ma thèse à 91 ans  
« Regards sur 1848 »  
« Le monde du génie industriel au XX<sup>e</sup> siècle »

**L'OBJET** ////////////////////////////////////// 10

Les drones évoluent entre confiance et suspicion

**LE TRANSFERT** ////////////////////////////////////// 12

FEMTO Engineering, un maillon fort entre recherche et industrie

**RÊVONS UN PEU** ////////////////////////////////////// 14

L'affaire des menhirs engloutis

**LE DOSSIER** ////////////////////////////////////// 15

De nouveaux angles d'attaque contre le cancer

////////////////////////////////////

## Un mandat à plusieurs dimensions pour Jacques Bahi

*Jacques Bahi conserve les rênes de l'université de Franche-Comté. Le Président sortant a été réélu en avril dernier pour un second mandat de quatre ans. S'y inscrivent des projets d'envergure qui concernent aussi bien la gestion du patrimoine local que la politique de recherche et de formation à mener dans le cadre d'UBFC ou le rayonnement international de l'établissement.*

Chercheur accompli avec l'encadrement d'une vingtaine de thèses de doctorat et habilitations à diriger des recherches, auteur de plus de deux cent vingt publications, Jacques Bahi a participé non seulement à la construction et au développement de formations mais également à de nombreux projets scientifiques.

Sans pour autant abandonner sa vocation, le professeur des universités, chercheur en mathématiques appliquées et en informatique, met algorithmes et logiciels en veille depuis 2012 pour se consacrer pleinement à sa tâche de Président de l'université de Franche-Comté.

Réinvesti pour quatre ans par le vote du Conseil d'administration le 5 avril dernier, il entend poursuivre et mener à bien les projets initiés lors de son premier mandat.

La restructuration et le développement de campus numériques sont au cœur d'une politique qui dépasse le seul cadre du patrimoine. La création d'un pôle universitaire dans le Nord Franche-Comté aux côtés de l'UTBM permettra de développer et de valoriser les domaines de l'énergie et du transport en lien avec les entreprises et collectivités du territoire.

D'autres travaux inscrits au contrat de plan État-Région (CPER) prévoient la rénovation du site de l'Arsenal au centre-ville de Besançon, et la réhabilitation du campus bisontin de la Bouloie avec la mise en place d'un *learning center*, des options prises en vue de favoriser l'attractivité de l'université.



La Maison de l'université à Besançon



Photo Ludovic Gelard - UBFC

En matière de formation et de recherche, l'avenir se mesure à de nouvelles échelles. Celle de la communauté d'établissements UBFC (Université Bourgogne - Franche-Comté) d'abord, en toute cohérence avec la constitution de la grande région en janvier dernier. Continuer à construire cette fédération d'établissements tout en conservant les spécificités territoriales, préserver la pluridisciplinarité de l'université tout en favorisant les échanges entre domaines, et enfin promouvoir les relations avec l'entreprise tant au niveau de la recherche que de la formation jettent les bases fondatrices de ce nouveau mandat.

Et si l'université comtoise s'inscrit dans un environnement régional plus vaste, elle n'en oublie pas pour autant les liens qu'elle tisse depuis de nombreuses années avec la Suisse voisine, à l'origine de collaborations dynamiques et prometteuses.

Au-delà de ces frontières immédiates, la politique internationale de l'université s'affiche d'ailleurs comme une priorité du nouveau mandat présidentiel, avec la volonté de gagner en efficacité et en visibilité. Locale, régionale et internationale, toutes les dimensions sont privilégiées pour un développement en phase avec les territoires.

➔ **Contact** : Jacques Bahi - Maison de l'université  
Université de Franche-Comté - Tél. +33 (0)3 81 66 50 03



lors de leur propagation signifie qu'elles sont susceptibles de provenir de très loin dans l'espace et dans le temps... et de nous faire remonter jusqu'à leur origine, voire aux tout premiers instants de l'Univers. L'apport des ondes gravitationnelles serait complémentaire à celui de l'astronomie optique telle

qu'on la connaît depuis toujours. « Leur exploitation nous donnerait la possibilité, par comparaison, de rendre plus fiables certains résultats, de découvrir des objets aujourd'hui indécelables dans l'Univers et d'observer des phénomènes de façon inédite », conclut le jeune chercheur.



Vue aérienne de l'interféromètre européen Virgo, Pise, Italie - crédit Virgo Collaboration

<sup>1</sup> LIGO : Laser Interferometer Gravitational-Wave Observatory - <https://www.ligo.caltech.edu/detection>

<sup>2</sup> Virgo - <http://public.virgo-gw.eu> - L'interféromètre européen Virgo est installé en Italie, à proximité de Pise.

➡ **Contact :** Éric Genin - Observatoire gravitationnel européen - Tél. +39 (0)50 752 369 - [eric.genin@ego-gw.it](mailto:eric.genin@ego-gw.it)  
Timothée Accadia - OSU-THETA Franche-Comté - Observatoire des sciences de l'Univers de Besançon - Université de Franche-Comté  
Tél. +33 (0)3 81 66 69 23 - [timothee.accadia@lfb.fr](mailto:timothee.accadia@lfb.fr)



## La manipulation met le sport KO

*Elle est en lice depuis les premières compétitions, mais ne doit pas l'emporter : en progression spectaculaire, la tricherie est un fléau dont le monde du sport entend bien triompher. Le point avec le CIES, en guise d'ouverture aux grandes rencontres programmées cet été.*

Déjà les Jeux Olympiques de -424 avaient vu les épreuves du pentathlon entachées par le comportement d'athlètes peu scrupuleux... La tricherie est vieille comme le monde antique, qui soumettait les fraudeurs à la vindicte populaire en érigeant des statues à leur effigie dans une « allée de la honte ». Deux mille cinq cents ans plus tard, elle nourrit des paris aux enjeux financièrement

vertigineux, un phénomène devenu planétaire sous l'influence d'internet. Les sports les plus populaires sont les premiers touchés : football, tennis, courses hippiques, handball, cricket..., les paris représentaient une manne de cinquante milliards d'euros en 2012, tous sports... et sources confondues. Denis Oswald est directeur du Centre international d'études du sport (CIES) à Neuchâtel



## La « Voisin du facteur » est de retour

*La restauration d'un prototype Voisin dans les ateliers de la Haute Ecole Arc pose la question du juste compromis entre valeur historique et valeur esthétique des pièces de musée. Et invite certaines techniques de conservation à s'adapter...*

Joséphine Baker, Le Corbusier et Gaston Doumergue pilotaient des voitures Voisin.

Star du marché automobile de luxe de l'entre-deux guerres, fournisseur officiel de la Présidence de la République française de 1920 à 1930, Gabriel Voisin prend un virage radical dans les années 1950 avec la création de voitures utilitaires. Un changement de cap à l'image de sa vie et de sa carrière, et de celui que les connaisseurs n'hésitent pas à qualifier de génie. Pionnier de l'aviation au tout début du XX<sup>e</sup> siècle, fabricant des premiers « coucous » pour les passionnés, puis reconverti dans les chasseurs pour les besoins de la Grande Guerre, Gabriel Voisin s'engage dès les années 1920 dans la voie de l'automobile. Il crée les premières caisses autoportantes, est l'un des promoteurs de l'aluminium, révolutionne la conception des bolides de course, construit des voitures de luxe qui restent des modèles du genre, puis se lance sur le marché de la voiturette. Nous sommes dans les années 1950 donc, et Gabriel Voisin veut mettre la voiture à portée de tous.

Sa *Biscooter* connaîtra un grand succès commercial en Espagne à défaut de le rencontrer sur le marché français auquel elle était destinée. La *Newscooter* en est une déclinaison, dont il met, à ses frais, trois prototypes au point.

C'est l'un d'eux qui stationne aujourd'hui dans les ateliers de la Haute Ecole Arc à Neuchâtel, où il est l'objet de la plus grande attention de la part de Guillaume Rapp, chargé de sa restauration et de sa conservation. Le véhicule est au cœur d'un projet initié dans le cadre d'un travail de semestre d'une étudiante, Olivia Mooser, avec la participation active des conservateurs-restaurateurs de l'école, Tobias Schenkel et Rolf Fritschi, et de Brice Chalandon, le restaurateur responsable d'atelier du Musée de l'automobile de Mulhouse, où il sera à terme exposé. « L'idée est celle d'un scooter à conduite intérieure, c'est l'un des derniers représentants de la philosophie de l'époque. » Le véhicule a été imaginé à l'intention des PTT, qui lui préféreront finalement la 2CV.

La « Voisin du facteur » possède un moteur de

125 cm<sup>3</sup>, toujours fonctionnel, capable d'atteindre 50 km/h, des lignes sévères mais qui font preuve d'une esthétique certaine, un volant monobranche qui n'est pas sans rappeler certaines Citroën, un rétroviseur latéral rond et minuscule, un siège hors d'âge et une carrosserie presque entièrement faite d'aluminium. De plusieurs types d'aluminium même, comme l'a révélé sa cartographie.

Tout l'art de la restauration consistera à trouver un compromis entre la conservation de la valeur historique de l'objet, en choisissant de laisser certaines traces témoins de la fabrication de l'époque, et la valeur esthétique du véhicule, en le nettoyant de la corrosion pour lui faire retrouver dans une certaine mesure son aspect d'origine.

La manière sera d'adopter des techniques chimiques adaptées pour se débarrasser en douceur de la corrosion en fonction des alliages.

Guillaume Rapp explique de quelle façon les méthodes employées réussissent à répondre à cet exercice d'équilibre. « Nous procédons par étapes : nous retirons les couches l'une après l'autre et consignons les traces enlevées dans un rapport ; nous décidons alors de la suite que nous voulons donner à la restauration. »

Une démarche pas à pas bien dans l'esprit du travail de Gabriel Voisin, dont l'exigence et la ténacité n'avaient d'égal que le talent.



La Voisin du facteur en cours de restauration.

Un concept d'un autre âge ?...

Photo Haute Ecole Arc Conservation-restauration

➔ **Contact :** Guillaume Rapp - HE-Arc Conservation-restauration - Tél. +41 (0)79 385 37 59 - guillaume.rapp@he-arc.ch









## Smartcopter débusque les animaux pour mieux les protéger

Ignorant le danger qui les menace, les faons et autres jeunes animaux sauvages tapis dans les champs sont nombreux à se faire faucher par les moissonneuses à la saison des foins. C'est pour les protéger tout autant que pour éviter d'engranger un fourrage contaminé par de dangereuses bactéries transmises par leur sang que Smartcopter est mis au point. Un drone équipé d'une intelligence qui le rend autonome et parfaitement adapté à sa mission : repérer les animaux et transmettre leur positionnement sous forme de cartes sur un smartphone ou une tablette. Muni de ces informations, l'agriculteur prend alors le relais de la machine, se chargeant d'emmener les animaux vers un abri plus sûr.

Smartcopter est un projet orchestré à la Haute Ecole Arc Ingénierie par Cédric Bilat, spécialiste de développement logiciel et de calcul haute performance. Son équipe d'informaticiens travaille sur le sujet main dans la main avec des experts en environnement comme Claude Fischer. « L'un des grands défis de Smartcopter est de réussir à effectuer des calculs très longs et très compliqués pour que l'intelligence embarquée soit opérationnelle en temps réel. » Une mission confiée à un GPU, qui, avec ses 4 000 cœurs, ajoute à son rôle habituel de carte graphique la capacité d'effectuer les algorithmes requis en un temps record. Pour la sécurité d'abord, puisque le drone doit savoir éviter les arbres, fils électriques et autres obstacles placés sur sa route, qu'il parcourt allègrement à près de 60 km/h. Pour l'efficacité ensuite, notamment au niveau du traitement des images. « Les animaux étant camouflés, le repérage est confié à une caméra thermique pour les localiser grâce à la chaleur qu'ils dégagent, qui est supérieure à celle de l'environnement. » Sauf dans le cas d'un rocher chauffé par le soleil... « Nous travaillons sur l'intégration d'un capteur supplémentaire, qui pourra rendre compte des textures photographiées. » Un autre tour de force du drone est d'utiliser un algorithme de *machine learning* pour reconnaître de façon autonome les différents animaux durant son vol, et s'adapter à toutes sortes de situations grâce à un entraînement préalable intensif au sol. Financé par la Haute Ecole spécialisée de Suisse occidentale (HES-SO), ce projet prévu sur dix-huit mois est soutenu par le canton de Neuchâtel, les fédérations de chasse et les agriculteurs qui mettent à disposition des terrains pour les essais.

➔ **Contact :** Cédric Bilat - Haute Ecole Arc Ingénierie - Tél. +41 (0)32 930 14 21 - [cedric.bilat@he-arc.ch](mailto:cedric.bilat@he-arc.ch)



Le prototype Smartcopter - Photo HE-Arc









## De nouveaux angles d'attaque contre le cancer

*Adapter et personnaliser les stratégies thérapeutiques, considérer le patient dans son intégralité plutôt que se focaliser sur le traitement de la tumeur seulement..., la lutte contre le cancer évolue selon une philosophie nouvelle. La recherche régionale entre pleinement dans cette mouvance avec des innovations thérapeutiques et des travaux de premier plan, et l'octroi de moyens importants.*





## Le vaccin thérapeutique anticancer bisontin élu innovation médicale 2015

C'était il y a tout juste un an. Les Pr Christophe Borg et Olivier Adotevi, médecins-chercheurs au laboratoire Hôte-greffon-tumeur & Ingénierie cellulaire et génique, se voyaient décerner par l'ensemble des CHU de France l'une des dix Palmes de la médecine 2015 pour leur vaccin anticancer. UCPVax n'est pas un vaccin au sens où on l'entend habituellement, comme celui contre la rougeole ou le tétanos qui protège contre la survenue desdites maladies.

S'il ne peut prémunir de l'apparition d'un cancer, c'est cependant de la même façon le système immunitaire qu'UCPVax mobilise, en réponse à l'attaque des cellules tumorales.

UCPVax a fait l'objet d'un dépôt de brevet en 2012, et un essai clinique de phase 1, correspondant à une première administration chez le patient, est actuellement mené dans le cancer du poumon avec le Pr Virginie Westeel au CHRU de Besançon. Les résultats sont attendus pour 2018. Le concept de ce vaccin est cependant déclinable à plusieurs types de cancers. En effet la cible de UCPVax est une enzyme, la télomérase, qui est présente dans toutes les cellules cancéreuses et leur confère un pouvoir d'immortalité. (cf. *en direct* n° 257, mars-avril 2015).

Encore peu connue, l'action bénéfique des lymphocytes TCD<sub>4</sub> retient particulièrement l'attention des chercheurs dijonnais. En cas de danger, ces globules blancs ont la particularité de faire réagir d'autres cellules, au pouvoir immunitaire puissant. C'est ce processus de mise en relation que le Dr Apetoh a pu observer dans le cadre de traitements par chimiothérapie. « La chimiothérapie tue les cellules tumorales, qui à leur mort libèrent leur contenu, un processus qui s'accompagne de l'émission de signaux moléculaires de danger : c'est ici que les TCD<sub>4</sub> entrent en scène, activant le réveil des globules blancs chargés d'assurer la défense de l'organisme. » La chimiothérapie a donc un impact direct sur le renforcement du système immunitaire, lui-même actif pour lutter contre les cellules cancéreuses. La boucle est bouclée... sauf qu'elle peut être rompue par l'action délétère d'autres globules blancs encore, qui vont eux freiner cette action. Les recherches se dirigent donc sur les deux fronts pour tenter de décrypter des mécanismes qui ne manquent pas de complexité...

La recherche concernant plus spécifiquement l'implication des lymphocytes TCD<sub>4</sub> dans le processus de lutte contre les cellules tumorales a valu deux récompenses en 2015 au Dr Apetoh : le prix Olga Sain que lui a remis la Ligue contre le Cancer en mars dernier, et une bourse *Starting Grant* accordée par l'ERC (*European Research Council*) en novembre. Le budget lié à cette deuxième distinction permettra au jeune chercheur de l'INSERM de

constituer une équipe pour aller plus loin dans la compréhension du mécanisme biologique et la perception de ses enjeux thérapeutiques ; la preuve de concept apportée en 2010 à Dijon fait actuellement l'objet d'essais cliniques de phase 2.

« Beaucoup d'investigations restent à mener pour comprendre l'action du système immunitaire sur le cancer, savoir quels organismes réagissent mieux que d'autres et pourquoi, si on peut les rendre répondeurs et comment. L'immunothérapie entre complètement dans le concept de médecine personnalisée », estime le Pr Ghiringhelli.

L'engouement que cette voie de défense naturelle de l'organisme suscite témoigne d'une philosophie nouvelle dans la manière d'aborder le traitement médical. « Hier, la cellule cancéreuse était le problème sur lequel il fallait concentrer tous les efforts ; aujourd'hui, on tient compte de son environnement et de la personne de manière plus globale », conclut le Dr Apetoh.

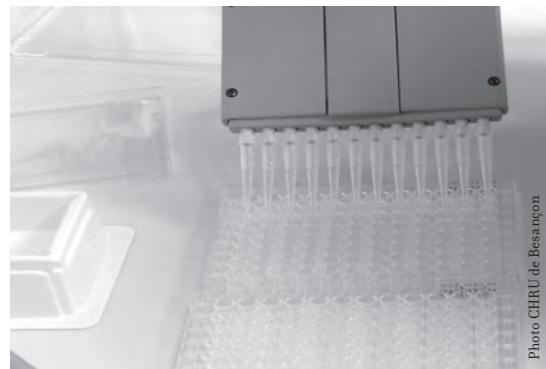


Photo CHRU de Besançon



## Cancer du sein : des progrès guidés par l'étude PHARE

L'apparition et le développement des cancers sont en grande partie liés à un dysfonctionnement génétique. L'ICGC (*International Cancer Genome Consortium*) a été créé en 2008 pour mieux comprendre ces altérations génétiques et mettre le maximum d'informations à disposition des chercheurs du monde entier. Cette connaissance passe par le séquençage de tumeurs, une démarche complexe et coûteuse que se partagent les cinq continents.

Le séquençage des tumeurs du sein HER2 a été confié à la France, mondialement reconnue pour la recherche sur ces cancers grâce aux études PHARE puis PHARE-SIGNAL, qui, labellisées par l'INCa, sont pilotées par le CHRU de Besançon. Démarrée en 2005, PHARE est la plus grande étude clinique et scientifique jamais menée au niveau national sur le cancer HER2, qui représente 15 % des 48 000 cancers du sein déclarés chaque année en France.

Chef du pôle Cancérologie au CHRU de Besançon, responsable de l'organisation de la recherche sur le cancer du sein à l'INCa, le Pr Xavier Pivot est aussi responsable du programme PHARE. Il explique que ces études ont tissé de multiples collaborations aux niveaux national et international, et ont complètement bouleversé les convictions concernant le rôle de la protéine HER2 dans la formation de ces cancers. « HER2 ne correspond pas à un sous-type de cancer comme on le croyait, pas plus qu'il ne favorise l'oncogenèse, contrairement à des facteurs comme la prise d'hormones ou le tabagisme. En fait, HER2 est un événement qui peut survenir sur tout type de cancer du sein existant ; il modifie alors de façon redoutable le comportement de la tumeur. »

Cette découverte majeure s'est accompagnée de la compréhension du processus responsable de l'amplification du gène codant HER2. L'explication est mécanique : la prolifération des cellules cancéreuses fragilise les brins d'ADN constitutifs de ces cellules, qui se cassent. C'est à ces points de rupture que se situent les protéines HER2, qui possèdent la faculté de se recoller à l'autre extrémité du brin rompu à la manière d'un aimant, doublant ainsi leur point d'ancrage ; une amplification apparaît, qui très vite devient exponentielle. « Savoir interpréter cette amplification est une nouvelle étape de la recherche, reprend le Pr Pivot. Cela nous donnera des clés de compréhension nouvelles pour, à terme, améliorer encore les traitements ».

Pour l'heure, les cancers du sein HER2 font l'objet de thérapies ciblées à base de trastuzumab, un anticorps monoclonal connu sous le nom pharmaceutique d'Herceptin®, qui reconnaît la protéine HER2 à la surface des cellules tumorales, et stoppe le mécanisme responsable de leur prolifération. L'efficacité du traitement a fait reculer le spectre des cancers HER2, mais présente encore des inégalités. La poursuite des recherches génétiques devrait aider à comprendre pourquoi certains organismes sont plus réceptifs que d'autres au traitement, et en amont, de savoir pourquoi HER2 se développe dans certains cancers et pas d'autres.



La plateforme de préparation de médicaments de thérapie innovante de l'EFS à Besançon  
Photo Ludovic Godard - UFC

« La plateforme de préparation de médicaments de thérapie innovante récemment inaugurée à l'Établissement français du sang et dirigée par le Dr Fabienne Pouthier nous donne les moyens de pratiquer des essais dans les conditions requises. Ces essais s'appuieront sur l'expérience acquise depuis vingt ans dans le domaine de la thérapie génique et sur l'acceptation récente par l'ANSM

(Agence nationale de sécurité du médicament) d'un protocole de thérapie génique utilisant un MTI « SIDE by CIDE ».

C'est elle aussi qui nous permettra, lorsque nous serons prêts, de fabriquer les médicaments dont pourra bénéficier chaque patient de façon personnalisée », souligne Francine Garnache-Ottou.

## Évolution des traitements sur écran

Oltre les futurs médicaments issus de la thérapie génique, la personnalisation des traitements concerne aussi le développement des thérapeutiques ciblées. Une priorité à laquelle la pharmacomédecine apporte une contribution innovante.

À Dijon, le Centre Georges François Leclerc (CGFL) est un acteur de premier plan du consortium Pharm'image®, un dispositif unique en France dans le domaine de l'imagerie. Depuis quatre ans, Pharm'image® réunit dans un périmètre grand comme un mouchoir de poche un ensemble de compétences humaines et techniques de haut niveau, issues de structures privées et publiques. Les sociétés ONCODESIGN et CYCLOPHARMA, les start-up NVH Medicinal et CheMatec, le CGFL et le CHU de Dijon sont les membres de ce groupement d'intérêt économique dédié à l'évaluation et à l'amélioration, grâce à la pharmacomédecine, des thérapeutiques personnalisées dans le traitement des cancers.

souris immunodéficientes ; chez ONCODESIGN, des cellules issues de tumeurs humaines sont préparées pour être injectées aux souris en vue de leur inoculer une pathologie cancéreuse et de vérifier l'efficacité d'un médicament ; le cyclotron de CYCLOPHARMA produit une substance radioactive pour marquer un médicament ciblé et le rendre visible sur une image qui, obtenue par scintigraphie, atteste qu'il a bien atteint exclusivement la tumeur.

« La pharmacomédecine est un domaine en plein essor et Pharm'image® est particulièrement bien structuré pour remplir son rôle », résume le Pr Fumoleau. De nombreux projets sont en cours, comme Imakinib, qui s'attache spécifiquement aux cancers broncho-pulmonaires et à la résistance aux traitements qu'ils développent parfois. ONCODESIGN a mis au point une molécule capable d'enrayer la mutation T790M responsable de cette résistance. « Le marquage de T790M avec un glucose marqué au fluor 18 (FDG) permet de visualiser par TEP (tomographie par émission de positons) si le patient développe cette mutation. Si tel est le cas, le nouveau médicament sera inclus dans son protocole de traitement. »

Dans l'étude Avataxher portant sur les cancers du sein, l'imagerie des récepteurs HER2 révèle avant et après chimiothérapie l'index de fixation de la substance radioactive FDG sur la tumeur, et donc l'évolution de cette dernière, pour des stratégies thérapeutiques adaptées selon les patientes et leur réponse au traitement.



Plateforme préclinique du CGFL - copyright : A. Chezière

« Cette complémentarité et cette proximité sans équivalents représentent un atout formidable pour s'engager dans des programmes de recherche d'envergure » souligne le Pr Pierre Fumoleau, directeur du CGFL. Exemple-type de la collaboration Pharm'image® : dans la plateforme préclinique du CGFL, l'administration d'un traitement rend des

Le consortium Pharm'image® est renforcé par le programme IMAPPI, élu Équipement d'Excellence (EquipEx) en 2011. IMAPPI est une technologie combinant l'imagerie par résonance magnétique IRM et la tomographie par émission de positons TEP. Utilisé en préclinique, cet équipement assure un repérage tissulaire d'une grande précision et se

montre peu nocif pour l'animal. IMAPPI est porté par François Brunotte, professeur en biophysique et médecine nucléaire à l'université de Bourgogne, et les machines sont installées au CGFL, opérateur du projet. Le Pr Fumoleau rappelle par ailleurs l'engagement du Conseil régional de Bourgogne, qui sur quatre ans a octroyé au CGFL un budget de 1,6 million d'euros pour l'acquisition de nouveaux équipements pour sa plateforme préclinique.



Plateforme préclinique du CGFL - copyright : A. Chezière

## Les marqueurs biologiques orientent les stratégies thérapeutiques

Le traitement contre le cancer passe par différentes alternatives, représentant autant d'outils thérapeutiques. La chimiothérapie s'attaque aux cellules tumorales en division ; les thérapies ciblées pointent la tumeur et son environnement : une mutation particulière, une voie de signalisation... ; et aujourd'hui l'immunothérapie, une option en devenir, considère le microenvironnement tumoral et l'organisme dans sa globalité. Des stratégies interventionnelles comme la radiothérapie, la radiofréquence ou la chirurgie complètent cet arsenal thérapeutique. Personnaliser les traitements signifie pouvoir choisir de la manière la plus éclairée possible dans ce panel de solutions. L'étude de biomarqueurs donne des indications sur la maladie et son évolution, incitant à adopter une stratégie thérapeutique en fonction de facteurs pronostiques. « Dans le cancer du côlon métastatique, une simple prise de sang peut rendre possible l'analyse de molécules qui se trouvent dans l'environnement de la tumeur et ainsi d'établir un score biologique propre à chaque patient », explique le Dr Marine Jary, oncologue au CHRU de Besançon et étudiante en thèse au laboratoire Hôte-greffon-tumeur & Ingénierie cellulaire et génique.

L'Angiopoïétine 2 et le Syndecan 1 (CD138) sont deux marqueurs du microenvironnement d'une tumeur et de l'angiogenèse, un processus impliqué dans la croissance de nouveaux vaisseaux péri-tumoraux, l'invasion tumorale et le développement de métastases. Leur intérêt dans l'établissement d'un pronostic d'évolution de la maladie et de survie des malades a été validé dans une vaste étude menée sur plus d'une centaine de patients atteints d'un cancer du côlon métastatique.

« La population observée s'est répartie par tiers entre pronostics pessimiste, optimiste et intermédiaire : selon le score biologique des patients obtenu grâce à ces biomarqueurs, il devient possible d'élaborer la stratégie thérapeutique la plus adaptée à leur situation. Jusqu'alors les patients de moins bon pronostic étaient identifiés par une altération moléculaire, retrouvée dans 5 à 8 % des cas seulement. »

Pour faire suite à ces résultats, une étude clinique portant sur trois cents patients est programmée cette année ; elle mesurera l'effet de l'intensification des traitements sur le sous-groupe des malades présentant un pronostic défavorable.

L'étude EPITOPES-CRC02, montée à Besançon en 2012 et depuis devenue nationale, veut aller plus loin encore en corrélant ces biomarqueurs tumoraux avec des marqueurs immunologiques et inflammatoires. Elle concernera prochainement cent cinquante huit patients porteurs de tumeurs coliques métastatiques, auprès de qui elle examinera la pertinence du croisement de ces informations pour établir, entre autres, un score pronostique. Ce projet a reçu le financement d'un PHRC (Programme hospitalier de recherche clinique) interrégional en novembre dernier.

Marine Jary souligne que la simplicité, la rapidité et le bas coût des tests, effectués à partir d'une simple prise de sang, ajoutent à l'intérêt de l'analyse des biomarqueurs, ici effectuée en collaboration avec la société bisontine DIACLONE. Les études sont quant à elles menées avec l'unité Méthodologie et qualité de vie en cancérologie (UMQVC) du CHRU de Besançon, sous la houlette de Franck Bonnetain, professeur en épidémiologie et biostatistique.



## Personnalisation et optimisation, les mots-clés des futurs traitements

Le Dr Marine Jary fait partie de l'équipe du Pr Christophe Borg au laboratoire Hôte-greffon-tumeur & Ingénierie cellulaire et génique. Une de leurs recherches sur les cancers digestifs porte sur la résistance au traitement par radiothérapie de malades atteints d'un cancer du canal anal. Pourquoi ce traitement, pourtant reconnu comme le plus efficace, est-il dénué d'effet sur certains malades ? Un séquençage des gènes réalisé à partir de biopsies de tumeurs a révélé une mutation du promoteur de la télomérase, présente seulement sur le groupe de patients résistants à la radiothérapie. « La télomérase est une enzyme impliquée dans le vieillissement des cellules, particulièrement active chez les cellules cancéreuses, qu'elles rend immortelles. Dans la mutation observée, la télomérase est surexprimée par un mécanisme contre lequel la radiothérapie semble impuissante : l'analyse moléculaire pourrait donc orienter à terme directement le traitement de ces patients vers la chirurgie. Ces premières conclusions ont fait l'objet d'une publication scientifique en 2014.

Un autre essai clinique mené auprès de cent patients, et dont les résultats ont également été publiés en 2014, aide à reconsidérer le protocole de traitement du cancer du rectum grâce à l'analyse moléculaire des tumeurs. Les séances de chimiothérapie habituellement programmées en fin de traitement seraient nettement plus efficaces en début de protocole. Dans l'étude, deux fois plus de patients ont été guéris en suivant cette recommandation, portant le taux de rémission complète de 11 à 23 %. Ces deux exemples montrent combien l'analyse moléculaire s'avère particulièrement pertinente à la fois pour la personnalisation des traitements et l'optimisation thérapeutique.

//////////////////////////////////////

### ➔ Contacts :

#### À Besançon :

Pr Christophe Borg / Pr Francine Garnache-Ottou / Dr Marine Jary  
Laboratoire Hôte-greffon-tumeur & Ingénierie cellulaire et génique  
EFS Bourgogne - Franche-Comté / Université de Franche-Comté / INSERM - Tél. +33 (0)3 81 66 90 63 / 61 56 15 / 47 99 99  
christophe.borg@efs.sante.fr / francine.garnache@efs.sante.fr / mjary@chu-besancon.fr

Pr Xavier Pivot - Pôle de cancérologie - CHRU de Besançon - Tél. +33 (0)3 70 63 22 47 - vsylvestre@chu-besancon.fr

#### Pr Franck Bonnetain

Unité Méthodologie et qualité de vie en cancérologie / Plateforme nationale de recherche clinique Qualité de vie et cancer  
CHRU de Besançon - Tél. +33 (0)3 70 63 21 71 - <http://www.umqvc.org/en/index.html>

#### À Dijon :

Pr François Ghiringhelli / Dr Lionel Apetoh - Centre de recherche Lipides, nutrition et cancer - Université de Bourgogne / INSERM  
Tél. +33 (0)3 80 39 33 71 - fghiringhelli@cgfl.fr / lionel.apetoh@inserm.fr

Pr Pierre Fumoleau - Centre Georges François Leclerc - Tél. +33 (0)3 80 73 75 01 - pfumoleau@cgfl.fr



# EN DIRECT

Direction de la valorisation - Université de Franche-Comté  
Tél. +33 (0)3 81 66 20 95 / 20 88 - [endirect@univ-fcomte.fr](mailto:endirect@univ-fcomte.fr)  
<http://endirect.univ-fcomte.fr>

Directeur de la publication : Jacques Bahi. Rédaction : Catherine Tondou. Conception graphique : Gwladys Darlot. Impression : Simon graphic, Ornans / Imprim'vert.

*en direct* est édité par :

**Université de Franche-Comté**  
1, rue Claude Goudimel - 25030 Besançon cedex  
Président : Jacques Bahi - Tél. +33 (0)3 81 66 50 03

en association avec :

**Université de technologie de Belfort-Montbéliard**  
90010 Belfort cedex  
Directeur : Pascal Brochet - Tél. +33 (0)3 84 58 30 00

**École nationale supérieure de mécanique et des microtechniques**  
Chemin de l'Épitaphe - 25030 Besançon cedex  
Directeur : Bernard Cretin - Tél. +33 (0)3 81 40 27 00

**Université de Neuchâtel**  
Avenue du 1<sup>er</sup> mars 26 - CH - 2000 Neuchâtel  
Rectrice : Martine Rahier - Tél. +41 (0)32 718 10 00

**Haute Ecole Arc**  
Espace de l'Europe 11 - CH - 2000 Neuchâtel  
Directrice : Brigitte Bachelard - Tél. +41 (0)32 930 11 11

**Établissement français du sang Bourgogne - Franche-Comté**  
1, boulevard A. Fleming - 25020 Besançon cedex  
Directeur : Pascal Morel - Tél. +33 (0)3 81 61 56 15

Avec le soutien du Conseil régional de Franche-Comté, du Conseil général du Territoire de Belfort et de l'Association [arcjurassien.ch](http://arcjurassien.ch). ISSN : 0987-254 X. Dépôt légal : à parution. Commission paritaire de presse : 2262 ADEP - 6 numéros par an. Pour s'abonner gratuitement, formulaire en ligne sur <http://endirect.univ-fcomte.fr>

